

## سنتز مشتقات دی‌هیدروپیرازین-۳،۲- دی‌کربونیتریل، ۱H-تترازولیل-۱H-۴،۱- دiazین-۳،۲- دی‌کربونیتریل و ۷،۶،۵،۴-تتراهیدرو-۱H-۴،۱- Diazین-۵-کربوکسامید

### با استفاده از کاتالیست اسیدی جامد و موثر HPW/W-HMS

اکبر حسن پور<sup>۱\*</sup>، رحیم حسین زاده خانمیری<sup>۲</sup>، خاطره قربانپور<sup>۱</sup>، جعفر ابوالحسنی<sup>۳</sup>، یونس موسائی اسکوئی<sup>۴</sup>

۱. دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرند، مرند، ایران

۲. دانشکده شیمی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۳. دانشکده شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، تبریز، ایران

۴. دانشگاه صنعتی مالک اشتر، شاهین شهر- پژوهشکده علوم و فناوری شمال غرب

تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۱/۰۹

تاریخ تصحیح: ۹۳/۱۰/۳۰

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۰/۰۳

#### چکیده

در این کار، استراتژی سنتزی تک مرحله‌ای شبه چهار جزئی ایزوسیانید محور برای تهیه مشتقات ۱،۶-دی‌هیدروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل، ۱H-تترازولیل-۱H-۴،۱- Diazین-۳،۲-دی‌کربونیتریل و ۷،۶،۵،۴-تتراهیدرو-۱H-۴،۱- Diazین-۵-کربوکسامید در حضور مزوپروس سیلیکای هگزاگونال اصلاح شده با فلزات متفاوت (HPW) به عنوان کاتالیست‌های اسیدی جامد در دمای اتاق گزارش شده است. ساختار ترکیبات بدست آمده به وسیله نقطه ذوب مشخص شد.

واژگان کلیدی: مزوپروس سیلیکای هگزاگونال، کاتالیست اسیدی جامد، ۱،۶-دی‌هیدروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل، ۱H-تترازولیل-۱H-۴،۱- Diazین-۳،۲-دی-کربونیتریل، ۷،۶،۵،۴-تتراهیدرو-۱H-۴،۱- Diazین-۵-کربوکسامید

#### ۱- مقدمه:

شیمی هتروسیکل یکی از شاخه‌های مهم در شیمی آلی می باشد که تقریباً یک سوم مقالات انتشاری را به خود اختصاص داده است. نیتروژن یک هترواتم معمول در ترکیبات هتروسیکل می باشد، اما هسته‌های هتروسیکلی شامل هترواتم‌های دیگر نیز به طور گسترده شناخته شده‌اند [۱].

کینازولین‌ها یکی از ترکیبات هتروسیکلی دارای اتم نیتروژن می‌باشد که طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های دارویی [۲] و بیولوژیکی [۳] مانند قارچ‌کش‌ها، حشره‌کش‌ها، ضدباکتری، ضدسرطان [۴]، خواص آنتی‌بیوتیک و ضدسرطان را دارند [۵].

بنزودیازپین‌ها یکی دیگر از ترکیبات هتروسیکلی دارای اتم نیتروژن می‌باشد، که توجه خیلی زیادی برای سنتز این ترکیبات دارویی شده است. این ترکیبات و مشتقات پلی‌سیلیک آنها طبقه مهمی از ترکیبات فعال زیستی هستند [۶]. مشتقات بنزودیازپین‌ها دارای خاصیت ضد تشنج، ضد اضطراب، آرام‌بخش، خواب‌آور، شل‌کننده عضلات، و خواص هورمون‌های پپتیدی هستند [۷-۱۰].

کاتالیست‌های هتروژنی از لحاظ اقتصادی و شیمی سبز برای سنتز ترکیبات شیمیایی ارزشمند هستند، این کاتالیست‌ها به آسانی از مخلوط واکنش جدا شده و قابلیت بازیافت بالایی دارند [۱۱]. کاتالیست تنگستوفسفریک‌اسید (HPW) قرار گرفته شده بر روی مزوپروس‌سیلیکای هگزاگونال (HMS) اصلاح شده با زیرکونیوم، آلومنیوم، تیتانیوم و کاتیون زیرکونیوم به عنوان یک کاتالیست در نقش سوپر اسید در بیشتر واکنشها و به دلیل مقرون به صرفه بودن در صنعت به طور گسترده مطالعه شده است [۱۲، ۱۳]. اخیراً، علم و فن آوری در حال تغییر به فرآیندهای دوست دار محیط زیست می‌باشد. به این دلیل، تعدادی مواد هتروژن پوشیده شده با HPW، مانند [۱۴] HPW/TiO<sub>2</sub>، [۱۵] HPW/C، [۱۶] HPW/ZrO<sub>2</sub>، [۱۷] HPW/CNTS، [۱۸] HPW/Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>، [۱۹] HPW/C-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>، [۲۰] HPW/SiO<sub>2</sub>، [۲۱] HPW/Hydrous zirconia، [۲۲] HPW/Hydrous zirconia مورد مطالعه قرار گرفتند.

شعبانی و همکارانش مسیر جدیدی برای سنتز مشتقات کینازولین و بنزودیازپین بر اساس واکنش‌های چندجزئی ایزوسیانیید محور در حضور کاتالیست غیر قابل بازیافت پاراتولوئن‌سولفونیک‌اسید گزارش کردند که واکنش در غیاب این کاتالیست انجام نمی‌شود [۲۳]. بخاطر اهمیت دارویی این ترکیبات، ما از انواع HPW/W-HMS به عنوان کاتالیست اسیدی جامد در سنتز مشتقات ۱،۶-دی‌هیدروپیرازین-۲،۳-دی‌کربو نیتریل، ۱H-تترازوئیل-۱H-۱،۴-دiazپین-۲،۳-دی‌کربونیتریل و ۴،۵،۶،۷-تتراهیدرو-۱H-۱،۴-دiazپین-۵-کربوکسامید استفاده کردیم.

## ۲- روش تجربی

### ۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این تحقیق از شرکت‌های مرک، فلوکا و آلدریچ تهیه شد که به شرح زیر است:

۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل، ایزوسیانیدها، کتون‌ها، تری‌متیل‌سیلیل‌آزید، متانول، نرمال‌هگزان، اتیل‌استات، اتانول، کلروفرم، دی-کلرومتان، استونیتریل، تولوئن و تتراهیدروفوران. این مواد بدون خالص سازی بعدی مورد استفاده قرار گرفتند.

جهت پیگیری روند واکنش از روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با صفحات آلومینیومی و سیلیکاژل 60 F254 و همچنین لامپ فرابنفش استفاده شد. نقاط ذوب ترکیبات سنتز شده با دستگاه اندازه‌گیری نقطه ذوب مدل Electrothermal 9100 اندازه‌گیری و گزارش شد.

## ۲-۲- سنتز مزوپور HMS

HMS با استفاده از روشی که اولین بار توسط گروه تحقیقاتی Tanev و همکاران شرح داده شد تهیه شده است که در آن از دو دسیل آمین ( $C_{12}H_{25}NH_2$ ) به عنوان فعال کننده سطحی استفاده شده است [۲۴]. برای تهیه HMS دو محلول A و B به صورت زیر تهیه شدند:

محلول A: تترا اتوکسی ارتو سیلان g ۱۵/۰۴ + اتانول g ۲۱/۰۰

محلول A به مدت ۳۰ دقیقه در دمای محیط همزده می‌شود

محلول B: اسید کلریدریک (۱/۰۰ M) ۱/۴ ml + دو دسیل آمین g ۳/۵۰۰ + آب g ۴۶/۰۰

محلول B به مدت ۵ دقیقه در دمای محیط همزده می‌شود. سپس محلول A و B با یکدیگر مخلوط شده و مخلوط حاصل در دمای اتاق به مدت ۱۸ ساعت بهمزده تا محلول ژل مانند حاصل شود سپس ژل حاصل صاف شده و رسوب حاصل چندین بار با آب مقطر شستشو و حدود ۶ ساعت در دمای  $100^{\circ}C$  در آون خشک می‌شود. در ادامه رسوب خشک شده در کوره الکتریکی در دمای  $500^{\circ}C$  به مدت ۶ ساعت کلسینه می‌شود. قابل ذکر است که دمای کوره با سرعت  $10^{\circ}C/min$  به  $540^{\circ}C$  رسیده است.

## ۲-۳- سنتز مزوپور W-HMS-20

نمونه مزوپوری W-HMS با نسبت مولی Si/W برابر با ۲۰ مطابق روش Dai و همکاران با استفاده از سدیم تنگستات به عنوان منبع تنگستن به شرح زیر سنتز شد [۲۵]. نمونه حاصل به صورت W-HMS-20 نمایش داده شده که عدد ۲۰ نشان دهنده نسبت مولی Si/W می‌باشد.

محلول C:  $M \cdot (20 \text{ } \gamma \text{ H}_2 \text{ ml}) + Na_2WO_4 \cdot 10 \text{ g} + EtOH (10/8 \text{ TEOS})$

مخلوط C به مدت ۵ دقیقه همزده شد.

محلول D:  $M (12 \text{ ml}) + HCl (16/8 \text{ ml}) + EtOH (26/64 \text{ g}) + H_2O (2/4 : DDA)$

مخلوط D تا رسیدن به یک محلول صاف به مدت ۳۰ دقیقه همزده شد.

برای تهیه W-HMS-20 محلول حاصل از مرحله C به آرامی بر روی محلول D اضافه شده و به مدت ۳۰ دقیقه به شدت همزده شد. مخلوط حاصل به مدت ۱۹ ساعت در دمای محیط ساکن قرار گرفته تا پیرسازی انجام شود، و سپس با آب فراوان شستشو داده شد. برای خارج شدن مولکول های ماده فعال سطحی باقی مانده رسوب بدست آمده در دمای ۵۰۰ °C به مدت ۴ ساعت کلسینه شد.

#### ۴-۲- سننتز HPW/W-HMS

کاتالیست اسیدی حاوی ۱۵ درصد وزنی هتروپولی تنگستوفسفریک اسید بر روی پایه مزوپوری با استفاده از روش تلقیح از محلول متانولی هتروپولی اسید مطابق روش گزارش شده، تهیه شد [۲۶]. برای تهیه ۱ گرم کاتالیست، ۰/۸۵ گرم از پایه مزوپوری توزین شده و در محلول حاوی مقدار ۰/۱۶ گرم هتروپولی اسید در ۱۰ ml متانول معلق شده و پس از نیم ساعت همزدن، در دمای ۴۰ درجه تحت خلا حلال آن تبخیر شد. برای افزایش برهم کنش بین هتروپولی اسید و پایه مزوپوری، کاتالیست تهیه شده قبل از تست راکتوری به مدت ۱ ساعت در دمای ۳۰۰ °C قرار داده شدند. کاتالیست تلقیح شده بصورت HPW/W-HMS نمایش داده شد که HPW نشان دهنده هتروپولی تنگستوفسفریک اسید و W بیانگر فلز وارد شده در ساختار HMS می باشد.

#### ۲-۵- روش عمومی سننتز تک ظرف مشتقات ۳a-f

یک محلول حاوی ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل (۱/۰۰ میلی مول)، استون (۱/۰۰ میلی مول) و ایزوسیانید (۱/۰۰ میلی مول) در حضور کاتالیزور HPW/W-HMS (۰/۱۰ گرم) به مدت ۸۰-۵۰ دقیقه در حلال اتانول ۹۶٪ (۳/۰۰ میلی لیتر) در دمای اتاق بهم زده شد. پس از پایان واکنش که بوسیله کروماتوگرافی لایه نازک با اتیل استات/نرمال-هگزان با نسبت‌های ۳ به ۱ دنبال می‌شد، مخلوط واکنش صاف شد. ماده جامد بدست آمده بوسیله حلال استون متبلور شد و فرآورده‌های کاملاً خالص ۳a-f بدست آید.

#### ۲-۶- روش عمومی سننتز تک ظرف مشتقات ۶a-g

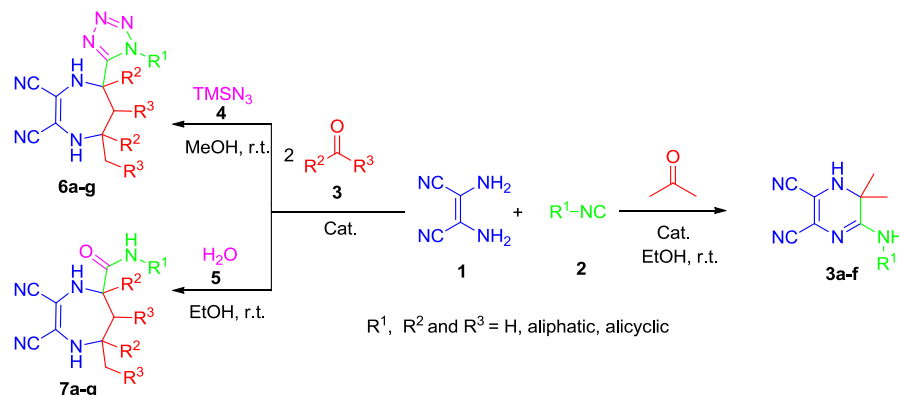
ابتدا محلول حاوی ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل (۱/۰۰ میلی مول) و کتون (۱/۰۰ میلی مول) در حضور کاتالیزور HPW/W-HMS (۰/۱۰ گرم) به مدت ۲ ساعت در حلال متانول (۳/۰۰ میلی لیتر) در دمای اتاق بهم زده شد. پس از اتمام واکنش (واکنش بوسیله کروماتوگرافی لایه نازک با اتیل استات/نرمال-هگزان با نسبت‌های ۳ به ۱ ردیابی می‌شد)، ایزوسیانید (۱/۰۰ میلی مول) و تری‌متیل سایللیل‌آزید (۱/۳۰ میلی مول) به مخلوط واکنش اضافه شده و در همان شرایط بهم زده شد. پس از پایان واکنش که بوسیله کروماتوگرافی لایه نازک با اتیل استات/نرمال-هگزان با نسبت‌های ۳ به ۱ دنبال می‌شد، مخلوط واکنش صاف شد. ماده جامد بدست آمده بوسیله حلال استون تبلور شد تا فرآورده‌های کاملاً خالص ۶a-g بدست آید.

#### ۲-۷- روش عمومی سننتز تک ظرف مشتقات ۷a-g

ابتدا محلول حاوی ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل (۱/۰۰ میلی‌مول) و کتون (۱/۰۰ میلی‌مول) در حضور کاتالیزور HPW/W-HMS (۰/۱۰ گرم) به مدت ۲ ساعت در حلال اتانول ۹۶٪ (۳/۰۰ میلی‌لیتر) در دمای اتاق بهم زده شد. پس از اتمام واکنش (واکنش بوسیله کروماتوگرافی لایه نازک با اتیل استات/نرمال-هگزان با نسبت‌های ۳ به ۱ ردیابی می‌شد)، ایزوسیانید (۱/۰۰ میلی‌مول) و آب (حدود ۱/۰۰ میلی‌لیتر) به مخلوط واکنش اضافه شده و در همان شرایط بهم زده شد. پس از پایان واکنش که بوسیله کروماتوگرافی لایه نازک با اتیل استات/نرمال-هگزان با نسبت‌های ۴ به ۱ دنبال می‌شد، مخلوط واکنش صاف شد. ماده جامد بدست آمده بوسیله حلال استون تبلور شد تا فرآورده‌های کاملاً خالص ۷a-g بدست آید.

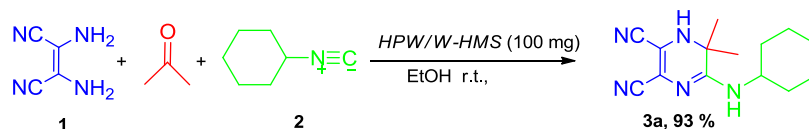
### ۳- بحث و نتیجه‌گیری

در ادامه مطالعات ما برای توسعه روشهای سنتزی جدید از ترکیبات آلی با استفاده از شرایط شیمی سبز و معرفی هگزاگونال مزوپروس سیلیکای اصلاح شده با فلزات متفاوت (HPW) به عنوان کاتالیست‌های اسیدی جامد برای سنتز مشتقات پیرازین، دیازپین و دیازپین-تترازول، واکنش ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل (۱) را با یک یا دو اکی والان از ترکیبات کتونی (۳) در حضور ایزوسیانیدها (۲) و نوکلئوفیل‌های گوناگون مانند آزید (۴) و آب (۵) برای سنتز مشتقات ۶،۱-دی‌هیدروپیرازین-۳،۲-دی‌کربو-نیتریل (۳a-f)، ۱H-تترازولیل-۴،۱-دیازپین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۶a-g) و ۷،۶،۵،۴-تتراهیدرو-۱H-۴،۱-دیازپین-۵-کربوکسامید (۷a-g) بررسی می‌کنیم (شکل ۱).



شکل ۱. سنتز مشتقات ۱،۶-دی‌هیدروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل، ۱H-تترازولیل-۴،۱-دیازپین-۳،۲-دی‌کربونیتریل و ۷،۶،۵،۴-تتراهیدرو-۱H-۴،۱-دیازپین-۵-کربوکسامید.

در آزمایشی، ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل (۱)، استون و سیکلوهگزیل‌ایزوسیانید در حلال اتانول در دمای اتاق با استفاده از مقدار کاتالیستی از HPW/W-HMS بهم زده شد. بعد از کامل شدن واکنش، ترکیب ۵-سیکلوهگزیل‌آمینو-۶،۶-دی‌متیل-۶،۱-دی‌هیدروپیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۳a) با راندمان ۹۳٪ بدست آمد (شکل ۲).



شکل ۲. سنتز ۵- (سیکلو هگزیل آمینو)-۶،۶-دی متیل-۶،۱-دی هیدروپیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل (۳a)

برای نشان دادن ضروری بودن کاتالیست برای انجام واکنش یاد شده، واکنش بالا در غیاب کاتالیست HPW بررسی شد. بعد از مدت زمان شش ساعت ترکیب (۳a) به مقدار خیلی کم (۵٪) تولید شد. بنابراین، کاتالیست یک جز مهم و ضروری برای پیشرفت این واکنش می‌باشد. جدول ۱ عملکرد کاتالیست‌های مختلف از HPW را برای سنتز ترکیب (۳a) در حلال اتانول و دمای اتاق نشان می‌دهد. ترتیب فعالیت کاتالیست‌های مختلف از HPW به این صورت می‌باشد.



جدول ۱. بهینه‌سازی کاتالیست برای سنتز ۵- (سیکلو هگزیل آمینو)-۶،۶-دی متیل-۶،۱-دی هیدروپیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل (۳a).<sup>[a]</sup>

حلال	زمان (ساعت)	[%] بازده <sup>[b]</sup>
HPW/W-HMS	۲	۹۳
HPW/HMS	۲	۸۷
HPW/Ti-HMS	۲	۸۳
HPW/Al-HMS	۲	۸۵
HPW/Zr-HMS	۲	۷۹

<sup>[a]</sup> شرایط واکنش: ۳،۲-دی‌آمینو مالونیتریل (۱، ۱/۰۰ میلی‌مول)، استون (۳، ۱/۰۰ میلی‌مول)، سیکلو هگزیل ایزوسیانیید (۲، ۱/۰۰ میلی‌مول) و HPW/W-HMS. اتانول ۹۶٪ (۳/۰۰ میلی‌لیتر).<sup>[b]</sup> بازده جداسازی شده.

برای بدست آوردن بهترین شرایط حلالی، واکنش ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل، استون و سیکلو هگزیل ایزوسیانیید با استفاده از کاتالیست HPW/W-HMS در دمای اتاق بررسی شد. چنانچه در جدول ۲ مشاهده می‌شود، اتانول مطلق، اتانول ۹۶٪، متانول ۹۹٪ از لحاظ اقتصادی و شیمی سبز بهترین حلال‌ها برای سنتز ترکیب ۵- (سیکلو هگزیل آمینو)-۶،۶-دی متیل-۶،۱-دی-هیدروپیرازین-۳،۲-دی کربونیتریل (۳a) می‌باشد که در این شرایط راندمان واکنش بالا و مدت زمان واکنش کوتاه می‌باشد.

جدول ۲. بهینه‌سازی حلال برای سنتز ۵-سیکلوهگزیل‌آمینو-۶،۶-دی‌متیل-۶،۱-دی‌هیدروپیرازین-۲،۳-دی‌کربونیتریل (۳a)<sup>[a]</sup>.

حلال	زمان (دقیقه)	[%] بازده <sup>[b]</sup>
H <sub>2</sub> O	۵۰	۳۶
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	۵۰	۱۳
CHCl <sub>3</sub>	۵۰	۱۴
CH <sub>3</sub> CN	۵۰	۶۱
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	۵۰	۱۲
THF	۵۰	۵۲
%۹۹MeOH	۵۰	۸۸
%۹۶EtOH	۵۰	۹۳
%۱۰۰EtOH	۵۰	۸۹

<sup>[a]</sup>شرایط واکنش: ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل (۱، ۱/۰۰ میلی‌مول)، استون (۳، ۱/۰۰ میلی‌مول)، سیکلوهگزیل‌ایزوسیانید (۲، ۱/۰۰ میلی‌مول) و HPW/W-HMS، اتانول ۹۶٪ (۳/۰۰ میلی‌لیتر).<sup>[b]</sup> بازده جداسازی شده.

با استفاده از HPW/W-HMS به‌عنوان بهترین کاتالیست و در حلال اتانول، سنتز کتابخانه‌ای این ترکیبات با استفاده از واکنش

سه جزئی ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل، استون و سیکلوهگزیل‌ایزوسیانید در حضور این کاتالیست بررسی شد (جدول ۳).

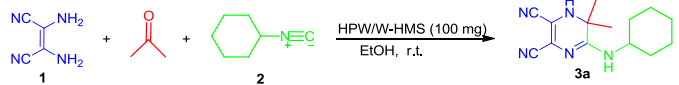
جدول ۳. سنتز مشتقات ۱،۶-دی‌هیدرو-۶،۶-دی‌متیل‌پیرازین-۳،۲-دی‌کربونیتریل از واکنش سه جزئی ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل، استون و ایزوسیانیدها.<sup>[a]</sup>

محصول	R <sup>1</sup>	زمان (دقیقه)	[%] بازده <sup>[b]</sup>	نقطه ذوب °C	
				بدست آمده	[دفرنس] گزارش شده
a <sup>۳</sup>	سیکلوهگزیل	۵۰	۹۳	۲۵۶-۲۵۹	[۲۳e] ۲۵۵-۲۵۸
b <sup>۳</sup>	۱،۱،۳،۳-تترامتیل بوتیل	۸۰	۸۴	۱۵۰-۱۵۳	[۲۳e] ۱۵۰-۱۵۱
c <sup>۳</sup>	۲،۶-دی‌متیل فنیل	۸۰	۹۰	۲۶۱-۲۶۳	[۲۳e] ۲۶۰-۲۶۲
d <sup>۳</sup>	بنزیل	۸۰	۸۸	۱۵۱-۱۵۴	[۲۳e] ۱۵۲-۱۵۴
e <sup>۳</sup>	ترشیو بوتیل	۶۰	۸۷	۲۲۴-۲۲۶	[۲۳e] ۲۲۵-۲۲۸
f <sup>۳</sup>	EtOC(=O)CH <sub>2</sub>	۷۵	۸۴	۱۸۸-۱۹۰	[۲۳e] ۱۸۹-۱۹۱

<sup>[a]</sup>شرایط واکنش: ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل (۱، ۱/۰۰ میلی‌مول)، استون (۳، ۱/۰۰ میلی‌مول)، ایزوسیانیدها (۲، ۱/۰۰ میلی‌مول) و HPW/W-HMS (۰/۱۰ گرم)، اتانول ۹۶٪ (۳/۰۰ میلی‌لیتر).<sup>[b]</sup> بازده جداسازی شده.

کاتالیست مورد استفاده خیلی فعال، پایدار، غیرسمی، ارزان و قابل‌بازیافت می‌باشد. در ادامه با توجه به خاصیت بازیافتی این کاتالیست، کاتالیست استفاده شده در واکنش بین ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل، استون و سیکلوهگزیل‌ایزوسیانید با فیلتر شدن بازیافت شده و بعد از خشک کردن، دوباره استفاده شد. راندمان واکنش بعد از پنج بار بازیافت و استفاده دوباره در جدول ۴ نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که فعالیت و عملکرد این کاتالیست کاهش نمی‌یابد.

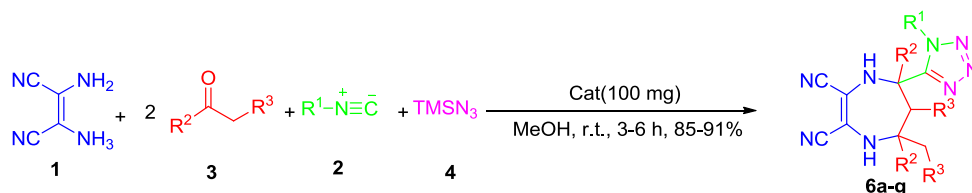
[a] جدول ۴. بازیافت کاتالیست



دوره	CSA (mg)	[بازده] <sup>[b]</sup> [%]
۱	۱۰۰	۹۳
۲	۹۶	۹۱
۳	۹۳	۹۰
۴	۹۰	۹۰
۵	۸۸	۸۸

[a] شرایط واکنش: ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل (۱، ۱/۰۰ میلی‌مول)، استون (۳، ۱/۰۰ میلی‌مول)، سیکلوهگزیل‌ایزوسیانید (۲، ۱/۰۰ میلی‌مول)، HPW/W-HMS، اتانول ۹۶٪ (۳/۰۰ میلی‌لیتر). [b] بازده جداسازی شده.

در ادامه واکنش تراکمی بین ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل (۱)، دو مول کتون (۳)، ایزوسیانیدها (۲) و تری‌متیل‌سیلیل‌آزید (۴) به عنوان نوکلئوفیل در حضور HPW/W-HMS برای سنتز ترکیبات بنزودیازپین دارای حلقه تترازول ۶a-g بررسی شد (شکل ۳).



شکل ۳. سنتز مشتقات ۱H-تترازولیل-۱H-۴،۱-دیزاپین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۶a-g)

در آزمایش دیگر، ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل (۱) و استون در حضور مقدار کاتالیستی از HPW/W-HMS در متانول در دمای اتاق تحت چرخش قرار گرفت. پیشرفت واکنش بوسیله TLC ردیابی شد. بعد از دو ساعت، تری‌متیل‌سیلیل‌آزید (۴) و سیکلوهگزیل-ایزوسیانید به مخلوط واکنش اضافه شد و چرخش به مدت زمان سه ساعت ادامه پیدا کرد. بعد از کامل شدن واکنش، رسوب جداسازی شد و در ادامه برای جداسازی کاتالیست، رسوب در استون حل شد. بعد از صاف کردن و جداسازی کاتالیست، باقیمانده محلول در استون کریستالیزه شد. ترکیب ۶a با راندمان ۸۹٪ بدست آمد.

واکنش ۳-۲-دی‌آمینومالونیتریل (۱)، کتون‌ها (۳) و ایزوسیانیدها (۲) با استفاده از HPW/W-HMS به عنوان بهترین کاتالیست در حلال متانول، برای سنتز کتابخانه‌ای مشتقات (۶a-g) بررسی شد (جدول ۵).

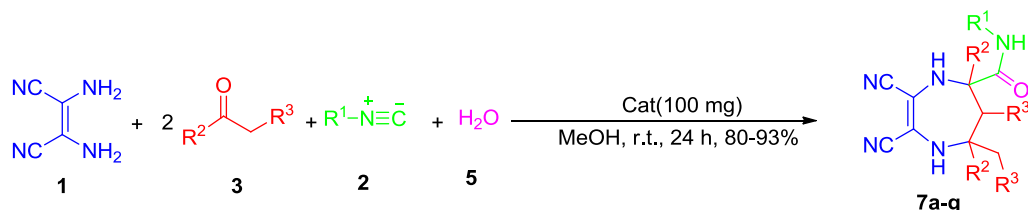


جدول ۵. سنتز مشتقات ۱H-تترازولیل-۴،۱-دیازپین-۳،۲-دی کربونیتریل از واکنش ۳،۲-دی آمینومالونیتریل، ترکیبات کربونیل و ایزوسیانیدها<sup>[a]</sup>.

محصول	ترکیب کربونیل	R <sup>1</sup>	زمان (ساعت)	[b] بازده [%]	نقطه ذوب °C	
					بدست آمده	گزارش شده [رفرنس]
a۶	استون	سیکلوهگزیل	۳	۸۹	۲۲۹-۲۳۲	[23]۲۲۹-۲۳۱
b۶	۴-ترشیو بوتیل سیکلوهگزانون	سیکلوهگزیل	۵	۹۱	>۳۰۰	[23]>۳۰۰
c۶	۴-فنیل سیکلوهگزانون	سیکلوهگزیل	۳	۹۰	>۳۰۰	[23]>۳۰۰
d۶	۴-ترشیو بوتیل سیکلوهگزانون	ترشیو بوتیل	۵	۸۷	۱۷۱-۱۷۲	[23]۱۷۰-۱۷۱
e۶	سیکلوهگزانون	سیکلوهگزیل	۳	۹۰	>۳۰۰	[23]>۳۰۰
f۶	۴-فنیل سیکلوهگزانون	ترشیو بوتیل	۶	۸۵	>۳۰۰	[23]>۳۰۰
g۶	سیکلوهگزانون	۱،۱،۳،۳-تترامتیل بوتیل	۴	۸۸	۱۶۷-۱۶۹	[23]۱۶۷-۱۶۹

<sup>[a]</sup> شرایط واکنش: ۳،۲-دی آمینومالونیتریل (۱، ۱/۰۰ میلی مول)، ترکیب کربونیل (۳، ۱/۰۰ میلی مول)، ایزوسیانیدها (۲، ۱/۰۰ میلی مول)، TMSN<sub>3</sub> (۴، ۱/۳۰ میلی مول) و HPW/W-HMS (۱۰، ۰/۱۰ گرم)، متانول (۳/۰۰ میلی لیتر). <sup>[b]</sup> بازده جداسازی شده.

در ادامه سنتز مشتقات بنزودیازپین، از آب (۵) به جای تری متیل سیلیل آزید (۴) برای سنتز ترکیبات Ya-e استفاده کردیم (شکل ۴). واکنش تحت شرایط ملایم، در دمای اتاق و بدون محصولات جانبی انجام شد.



شکل ۴. سنتز مشتقات ۷،۶،۵،۴-تتراهیدرو-۱H-۴،۱-دیازپین-۵-کربوکسامید (Ya-g)

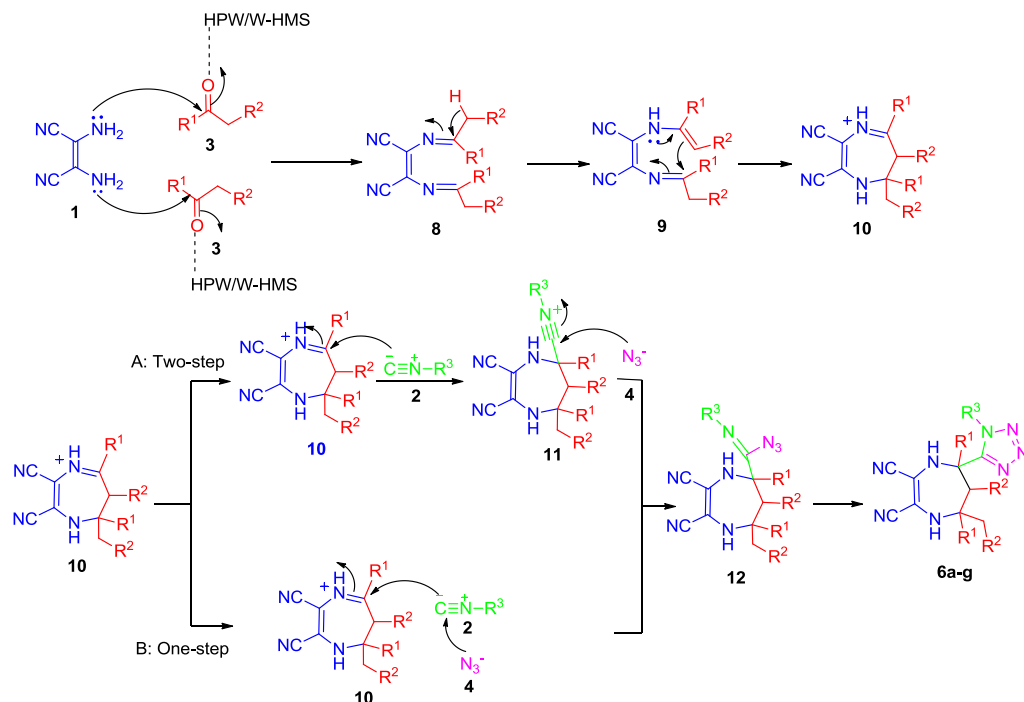
در آزمایش دیگر، ۳،۲-دی آمینومالونیتریل (۱) و استون در حضور مقدار کاتالیستی از HPW/W-HMS در متانول و در دمای اتاق بررسی شد. پیشرفت واکنش بوسیله TLC ردیابی شد. بعد از دو ساعت، آب (۵) و سیکلوهگزیل ایزوسیانید به مخلوط واکنش اضافه و چرخش به مدت زمان یک ساعت ادامه پیدا کرد. بعد از کامل شدن واکنش، محصول Ya با راندمان ۹۲٪ جداسازی شد. در ادامه، با استفاده از HPW/W-HMS در حلال متانول، سنتز کتابخانه‌ای این ترکیبات بررسی شد (جدول ۶).

جدول ۶. سنتز مشتقات ۷،۶،۵،۴-تتراهیدرو-۱H-۴،۱-دiazپین-۵-کربوکسامید (۷a-g) از واکنش ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل، ترکیبات کربونیل و ایزو سیانیدها<sup>[a]</sup>.

محصول	ترکیب کربونیل	R <sup>1</sup>	زمان (ساعت)	[%] بازده <sup>[b]</sup>	نقطه ذوب °C	
					بدست آمده	مرجع [فرنس]
a۷	سیکلوهگزانون	سیکلوهگزیل	۳	۹۲	۱۸۳-۱۸۵	dj <sup>[۲۳]</sup> [۱۸۱-۱۸۴]
b۷	سیکلوپنتانون	سیکلوهگزیل	۳	۸۸	۱۹۱-۱۹۳	dj <sup>[۲۳]</sup> [۱۹۰-۱۹۲]
c۷	استون	سیکلوهگزیل	۴	۹۲	۱۶۸-۱۷۱	dj <sup>[۲۳]</sup> [۱۶۹-۱۷۲]
d۷	استون	ترشیو بوتیل	۳	۹۱	۱۶۶-۱۶۷	dj <sup>[۲۳]</sup> [۱۶۴-۱۶۶]
e۷	سیکلوهگزانون	ترشیو بوتیل	۴	۹۰	۱۷۱-۱۷۴	dj <sup>[۲۳]</sup> [۱۷۰-۱۷۳]
f۷	سیکلوپنتانون	۱،۱،۳،۳-تترامتیل بوتیل	۵	۸۶	۱۴۷-۱۵۰	dj <sup>[۲۳]</sup> [۱۴۷-۱۵۰]
g۷	۴-ترشیو بوتیل سیکلوهگزانون	سیکلوهگزیل	۵	۸۹	۲۵۰>	dj <sup>[۲۳]</sup> [۲۵۰>]

<sup>[a]</sup>شرایط واکنش: ۳،۲-دی‌آمینومالونیتریل (۱، ۱/۰۰ میلی‌مول)، ترکیب کربونیل (۳، ۱/۰۰ میلی‌مول)، ایزوسیانید (۲، ۱/۰۰ میلی‌مول)، آب (۵، ۱/۰۰ میلی‌لیتر) و HPW/W-HMS (۰/۱۰ گرم)، متانول (۳/۰۰ میلی‌لیتر).<sup>[b]</sup> بازده جداسازی شده.

مکانیسم پیشنهادی برای سنتز مشتقات (۶a-g) در شکل ۵ نشان داده شده است. اولین مرحله تشکیل یک دی‌ایمین (۸) از تراکم بین یک مول دی‌آمین و دو مول کتون با استفاده از کاتالیست HPW/W-HMS است. سپس با یک توتومری شدن ایمین-انامین (۹) و به دنبال آن یک حمله درون مولکولی، حلقه هفت‌عضوی Diazپین (۱۰) تشکیل می‌گردد. بر اساس شیمی کاملاً شناخته شده واکنش ایزوسیانیدها با ایمین‌ها، حدواسط (۱۲) می‌تواند از دو مسیر A یا B تشکیل گردد. در مرحله A ابتدا حمله هسته‌دوستی ایزوسیانید (۲) به ایمنیوم (۱۰) و در ادامه حمله هسته‌دوستی یک مولکول آزید به گروه نیتریلیوم، تولید حدواسط (۱۲) را می‌نماید اما در مسیر B حمله آزید به ایزوسیانید همزمان با حمله ایزوسیانید با ایمین اتفاق می‌افتد که در ادامه بعد از تشکیل حدواسط (۱۲) و در پایان واکنش حلقه زایی [۲+۳] بین گروه C=N و N<sub>3</sub> حد واسط (۱۲) منجر به تولید فرآورده‌های ۱H-تترازولیل-۱H-۴،۱-دiazپین-۳،۲-دی‌کربونیتریل (۶a-g) می‌شود [۲۳].



شکل ۵. مکانیسم پیشنهادی واکنش سنتز مشتقات (۶a-g)

## ۴- خلاصه

به طور کلی، HPW/W-HMS به عنوان کاتالیست اسیدی جامد و موثر برای سنتز مشتقات دی‌هیدروپیرازین-۲،۳-دی‌کربو نیتریل، ۱H-تترازولیل-۱H-۱،۴-دiazپین-۲،۳-دی‌کربونیتریل و ۴،۵،۶،۷-تتراهاییدرو-۱H-۱،۴-دiazپین-۵-کربوکسامید در مدت زمان کوتاه واکنش و در دمای محیط گزارش کردیم. استفاده از کاتالیست قابلیت بازیافت، شرایط ملایم واکنش، کاهش مدت زمان واکنش، جداسازی آسان محصولات، راندمان بالای واکنش‌ها و استفاده از حلال‌های غیر سمی از ویژگی‌های مهم این پروتکل برای سنتز مشتقات پیرازین، دیازپین و دیازپین-تترازول می‌باشد.

## ۵- تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرند صمیمانه تشکر می‌نمایند.

## ۶- مراجع:

- [1] A. R. Katritzky, Handbook of Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press, New York: (1985).
- [2] U. Sehlstedt, P. Aich, J. Bergman, H. Vallberg, B. Norden and A. Graslund, *Journal Mol. Biol.* **278** (1998) 31.
- [3] S. A. Raw, C. D. Wilfred and R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* (2003) 2286.
- [4] P. R. Moore, A. Evenson, T. D. Luckey, E. McCoy, C. A. Elvehjem and E. B. Hart, *Journal Biol. Chem.* **165** (1946) 437

- [5] U. Das, H. N. Pati, A. K. Panda, E. DeClercq, J. Balzarini, J. Molnar, Z. Barath, I. Ocsovszki, M. Kawase, L. Zhou, H. Sakagami and J. R. Dimmock, *Bioorg. Med. Chem.* **17** (2009) 3909.
- [6] (a) L. H. Sternbach, *J. Med. Chem.* **22** (1979) 1. (b) S. C. Lee and S. B. Park, *Chem. Commun.* (2007) 3714. (c) L. Costantino and D. Barlocco, *Curr. Med. Chem.* **13** (2006) 65. (c) P. Aastha, K. Navneet, A. Anshu, S. Pratima and K. Dharma, *Res. J. Chem. Sci.* **3** (2013) 90.
- [7] (a) B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber and P. S. Anderson, *J. Med. Chem.* **31** (1988) 2235. (b) T. F. Herpin, K. G. V. Kirk, J. M. Salvino, S. T. Yu and R. F. Labaudiniere, *J. Comb. Chem.* **5** (2000) 513.
- [8] (a) Y. Ohtake and Y. E. Fukaya, *Patent* 1 820 799 A1, (2007). (b) H. Finch, P. Shah and R. A. Carr, *E. U.S. Patent* 5 585 376, (1996).
- [9] M. E. Tranquillini, P. G. Cassara, M. Corsi, G. Curotto, D. Donati, G. Finizia, G. Pentassuglia, S. Polinelli, G. Tarzia, A. Ursini and F. T. M. V. Amsterdam, *Arch. Pharm.* **330** (1997) 353.
- [10] (a) H. Kruse, *Drug Dev. Res.* **2** (1982) 145. (b) A. Ursini, A. M. Capelli, R. A. E. Carr, P. Cassara, M. Corsi, O. Curcuruto, G. Curotto, M. D. Cin, S. Davalli, D. Donati, A. Feriani, H. Finch, G. Finizia, G. Gaviraghi, M. Marien, G. Pentassuglia, S. Polinelli, E. Ratti, A. Reggiani, G. Tarzia, G. Tedesco, M. E. Tranquillini, D. G. Trist and F. T. M. V. Amsterdam, *J. Med. Chem.* **43** (2000) 3596. (c) T. F. Herpin, K. G. V. Kirk, J. M. S. alvino, S. T. Yu and R. F. Labaudiniere, *J. Comb. Chem.* **2** (2000) 513. (d) I. Capanec, M. Litvic and I. Pogorelic, *Org. Process Res. Dev.* **10** (2006) 1192. (e) H. Y. Zhao and G. Liu, *J. Comb. Chem.* **9** (2007) 1164. (f) R. A. D. Silva, S. Santra and P. R. Andreana, *Org. Lett.* **10** (2008) 4541. (g) S. Butini, E. Gabellieri, P. B. Huleatt, G. Campiani, S. Franceschini, M. Brindisi, S. Ros, S. S. Coccone, I. Fiorini, E. Novellino, G. Giorgi and S. Gemma, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 8458. (h) W. Reid and P. Stahlofen, *Chem. Ber.* **90** (1957) 825.
- [11] R. A. Sheldon and H. Bekkum, (Eds.), *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, (2001).
- [12] B. Pawelec, S. Damyanova, R. Mariscal, J. L. G. Fierro, I. S. obrados, J. Sanz and L. Petrov, *Journal of Catalysis.* **223** (2004) 86.
- [13] B-B. Dong, B-B. Zhang, H-Y. Wu, S-D. Li, K. Zhang and X-C. Zheng, *Micropor. Mesopor. Mater.* **176** (2013) 186.
- [14] (a) K. M. Su, Z. H. Li, B. W. Cheng, L. Zhang and M. L. Zhang, J. Ming, *Fuel Process. Technol.* **92** (2011) 2011. (b) D. Carriazo, M. Addamo, G. Marci, C. Martin, L. Palmisano and V. Rives, *Appl. Catal. A.* **356** (2009) 172.
- [15] (a) M. E. Chimienti, L. R. Pizzio, C. V. Caceres and M. N. Blanco, *Appl. Catal. A.* **208** (2001) 7. (b) Z. Obali and T. Dogu, *Chem. Eng. J.* **138** (2008) 548. (c) P. Ferreira, I. M. Fonseca, A. M. Ramos, J. Vital and J. E. Castanheiro, *Catal. Commun.* **12** (2011) 573.

- [16] B. M. Devassy, F. Lefebvre and S. B. Halligudi, *J. Catal.* **231** (2005) 1.
- [17] A. E. R. S. Khder, *Appl. Catal. A* **343** (2008) 109.
- [18] (a) A. Micek-Ilnicka, E. Bielanska, L. Litynska-Dobrzynska and A. Bielanski, *Appl. Catal. A* **421** (2012) 91.
- [19] A. Alsalmé, E. F. Kozhevnikova and I. V. Kozhevnikov, *Appl. Catal. A* **390** (2010) 219.
- [20] E. Caliman, J. A. Dias, S. C. L. Dias and A. G. S. Prado, *Catal. Today*, **816** (2005) 107.
- [21] (a) E. F. Kozhevnikova and I. V. Kozhevnikov, *J. Catal.* **224** (2004) 164. (b) J. A. Dias, M. D. C. Rangel, S. C. L. Dias, E. Caliman and F. A. C. Garcia, *Appl. Catal. A* **328** (2007) 189. (c) M. Abdollahi-Alibeik, I. Mohammadpoor-Baltork, Z. Zaghaghi and B. H. Yousefi, *Catal. Commun.* **9** (2008) 2496. (d) V. V. Costa, K. A. D. Rocha, I. V. Kozhevnikov and E. V. Gusevskaya, *Appl. Catal. A* **383** (2010) 217. (e) H. Firouzabadi, N. Iranpoor, A. A. Jafari and M. R. Jafari, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **247** (2006) 14.
- [22] S. Patel, N. Purohit and A. Patel, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **192** (2003) 195.
- [23] (a) A. Shaabani, A. Maleki, H. Mofakham and H. R. Khavasi, *J. Comb. Chem.* **10** (2008) 323. (b) H. Mofakham, A. Shaabani, S. Mousavifaraz, F. Hajishaabanha, S. Shaabani and S. Weng Ng, *Mol. Divers.* **16** (2012) 351. (c) A. Shaabani, A. Maleki and H. Mofakham, *J. Comb. Chem.* **10** (2008) 595. (d) A. Shaabani, A. Maleki, H. Mofakham and J. Moghimi-Rad, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 3925. (e) A. Shaabani, F. Hajishaabanha, H. Mofakham, M. Mahyari and B. Lali, *Helvetica Chimica Acta.* (2012) 95. (f) A. Moghimi, R. Hosseinzadeh Khanmiri, I. Omrani and A. Shaabani. *Tetrahedron Lett.* **54** (2013) 3956. (g) R. Hosseinzadeh Khanmiri, A. Moghimi, and A. Shaabani, H. Valizadeh and S. Weng Ng, *Mol. Divers.* (2014) DOI 10.1007/s11030-014-9536-4. (h) A. Moghimi, R. Hosseinzadeh Khanmiri, A. Shaabani and H. Hamadani, *J. Iran. Chem. Soc.* **10** (2013) 929. (i) F. Hajishaabanha and A. Shaabani. *RSC Adv.* **4** (2014) 46844.
- [24] C.-Y. Chen, S.L. Burkett, H.-X. Li, M.E. Davis, *Microporous Mater.* **2** (1993) 27.
- [25] L. Bai, L. Zhang, H.Q. He, R.K.S.O.A. Rasheed, C.Z. Zhang, O.L. Ding, S.H. Chan, *J. Power Sources* **246** (2014) 522.
- [26] A. Nematı Kharat, S. Moosavikia, B. Tamaddoni Jahromi, A. Badiéi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **348** (2011) 14.

