



سنتز ترکیب ۲-(۵,۳-H۱-پیرازول-۴-ایل)-۳-(تری فنیل- λ^5 - فسفانیلیدن)-سوکسینیک اسید

دی متیل استر

حلیمه فیروزی^{۱*}، دادخدا غضنفری^۲

۱- دانشجوی دکتری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان، کرمان-ایران، halimahfirouzi@gmail.com

۲- دانشیار گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان، کرمان-ایران، dadkhodaghbk@yahoo.com

چکیده

در این پژوهش واکنش چند جزئی و یک مرحله ای، مالونیتریل، تری فنیل فسفین، دی متیل استیلن دی کربوکسیلات در حلال متانول و در شرایط رفلکس مورد مطالعه قرار گرفت. این روش شامل تشکیل پیوند C-N و C-P در یک ظرفی و تک مرحله ای در شرایط واکنش خنثی و ساده است. تمام واکنش ها بدون استفاده از هیچ کاتالیزوری انجام شد و محصولات پایدار با بازده بالا به دست آمد. در ابتدا از واکنش مالونیتریل، تری فنیل فسفین و سپس قطره قطره اضافه کردن دی متیل استیلن دی کربوکسیلات ابتدا ترکیب ۲-دی سیانو متیل-۳-(تری فنیل- λ^5 - فسفانیلیدن)-سوکسینیک اسید دی متیل استر سنتز می گردد و سپس این ترکیب در حضور هیدرازین هیدرات و شرایط رفلکس در حلال متانول به ترکیب جدید ۲-(۵,۳-H۱-پیرازول-۴-ایل)-۳-(تری فنیل- λ^5 - فسفانیلیدن)-سوکسینیک اسید دی متیل استر سنتز گردید. محصول مورد نظریا شستشوی ساده با آب و دی اتیل اتر بدون نیاز به روش های کروماتوگرافی خسته کننده جدا و خالص شد. ساختار ترکیب سنتز شده توسط تکنیک های طیف سنجی مانند $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ و IR مورد تایید قرار گرفت.

کلمات کلیدی: تری فنیل فسفین، دی متیل استیلن دی کربوکسیلات، هیدرازین هیدرات، ۲-(۵,۳-H۱-پیرازول-۴-ایل)-۳-(تری فنیل- λ^5 - فسفانیلیدن)-سوکسینیک اسید دی متیل استر.



۱. مقدمه

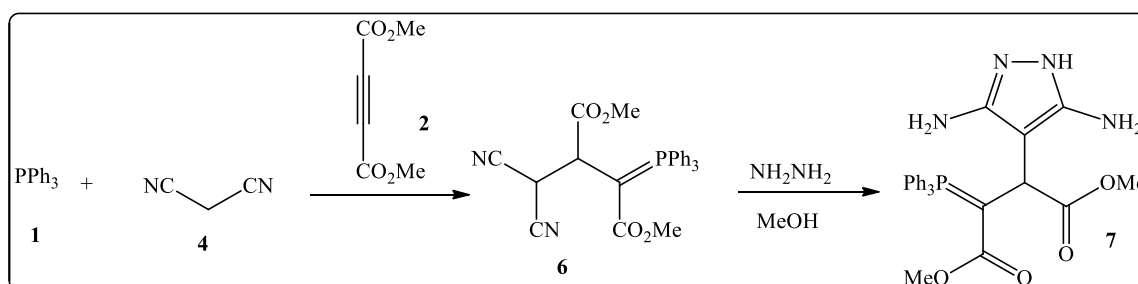
ترکیبات ارگانوفسفر، به ترکیباتی گفته می‌شود که در آن‌ها کربن به طور مستقیم به یک اتم فسفر متصل می‌شود. ترکیبات ارگانوفسفره در سنتز ترکیبات آلی و همچنین در سنتز ترکیبات طبیعی و ترکیبات هتروسیکل به کار می‌روند. ترکیبات هتروسیکل دارای فعالیت‌های بیولوژیکی متنوع مانند خواص ضد باکتری، ضد تشنج، ضد التهاب، ضد درد، ضد تومور و ضد قارچ می‌باشند [۴-۱]. در میان ترکیبات هتروسیکل، آن دسته ترکیبات هتروسیکلی که شامل اتم نیتروژن می‌باشند، در شیمی فعالیت‌های زیستی و دیگر زمینه‌ها دارای نقش حیاتی می‌باشند [۵]. پیرازول‌ها دسته‌ای از ترکیبات آلی هستند که در سنتز سایر ترکیبات آلی بسیار پرکاربرد می‌باشند. سنتز این ترکیبات و مشتقات آن‌ها به طور گسترده‌ای مورد توجه شیمیدان‌ها قرار دارند. پیرازول‌ها ترکیبات هتروسیکل با پنج عضو که شامل سه اتم کربن و دو اتم نیتروژن در مجاورت پیرازول ترکیب رنگی با نقطه ذوب ۶۹-۷۰ درجه سانتی گراد و نقطه جوش ۱۸۶-۱۸۸ درجه سانتی گراد و دارای پیوند هیدروژنی درون مولکولی می‌باشد [۶]. مشتقات پیرازول دارای طیف وسیعی از خواص بیولوژیکی مانند خواص ضد سل [۷]، ضد ایدز [۸]، ضد مالاریا [۹]، ضد سرطان [۱۰]، ضد تشنج [۱۱] و ضد افسردگی [۱۲] می‌باشند. ترکیبات ارگانوفسفره حاوی حلقه پیرازول به دلیل ویژگی‌های خاص خود در سنتز ترکیبات آفت‌کش همچنین به طور گسترده در صنعت داروسازی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۳].

۲. بخش تجربی

کلیه مواد و حلال‌های به کار رفته در این پژوهش از شرکت مرک خریداری شده و بدون خالص‌سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفتند. کاغذهای TLC حاوی شناساگر فعال برای کنترل و تشخیص پایان واکنش مورد استفاده قرار گرفتند. دستگاه‌هایی که برای شناسایی مواد سنتزی در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفته به صورت فهرست‌وار آورده و در مورد بعضی از آن‌ها توضیح مختصری داده شده است. طیف $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ با استفاده از دستگاه‌های طیف-سنجی Varian model UNITYInova 500MHz در حلال کلروفرم (CDCl_3) با استاندارد داخلی تترامتیل سیلان (TMS) ثبت گردید. طیف مادون قرمز (IR) ترکیبات با دستگاه FT-IR Thermo Scientific با استفاده از قرص KBr ثبت شد. برای اندازه‌گیری نقطه ذوب ترکیب سنتز شده از دستگاه نقطه ذوب Bamsteab Electrothermal مدل ۹۰۰۲ استفاده شده است. از نرم افزار ChemBioDraw Ultra 15.0 برای رسم تمام شکل‌ها استفاده گردید.

۳. سنتز ترکیب ۲-(۵،۳-H۱-پیرازول-۴-ایل)-۳-(تری فنیل-λ^۵- فسفانیلیدن)-سوکسینیک اسید دی متیل استر

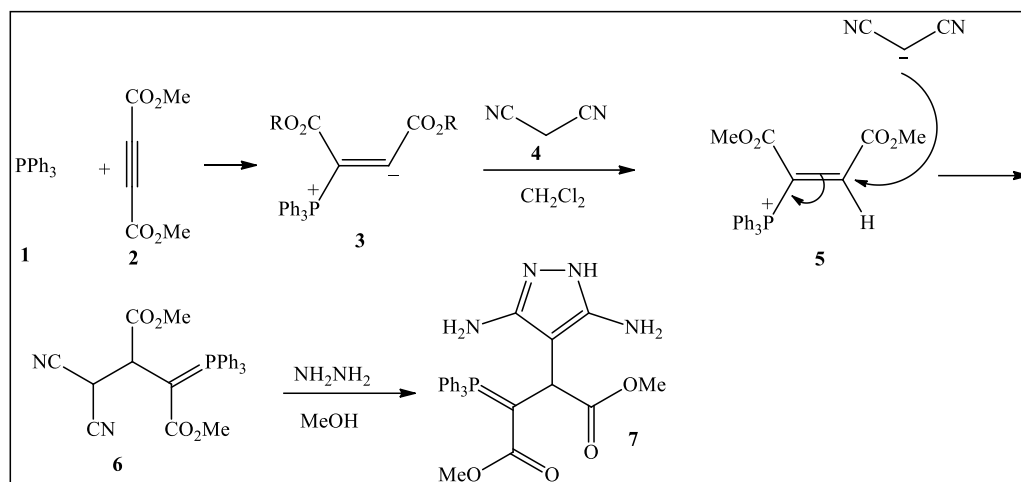
در ابتدا در یک بالن ۵۰ میلی لیتری، ۳ میلی مول مالونیتریل و ۳ میلی مول تری فنیل فسفین و ۵ میلی لیتر حلال دی کلرومتان در دمای محیط به مدت ۵ دقیقه و توسط همزن مغناطیسی مخلوط گردید. سپس ۳/۲ میلی مول دی متیل استیلن دی کربوکسیلات راقطره قطره به مخلوط واکنش می افزاییم. بعد از گذشت ۱۵ دقیقه به مخلوط حاصل، ۹ میلی مول هیدرازین هیدرات و ۲۰ میلی لیتر حلال متانول اضافه کرده و به مدت زمان ۲۴ ساعت در شرایط رفلکس قرار می دهیم. پایان واکنش با استفاده از کاغذهای TLC حاوی شناساگر تشخیص داده شد. پس از اتمام واکنش و تبخیر حلال، محصول روغنی به دست آمده در ۵ میلی لیتر حلال دی اتیل اتر و ۵ میلی لیتر حلال اتیل استات به نسبت مساوی حل گردید و به مدت زمان ۴۸ ساعت در فریزر قرار داده شد. سپس حلال روصافی سرریز گردید و رسوب قهوه ای رنگ با نقطه ذوب ۱۴۸-۱۵۰ درجه سانتی گراد سنتز گردید. (شکل ۱)



شکل ۱: سنتز ترکیب ۲-(۵،۳-H۱-پیرازول-۴-ایل)-۳-(تری فنیل-λ^۵- فسفانیلیدن)-سوکسینیک اسید دی متیل استر

۴. مکانیسم واکنش

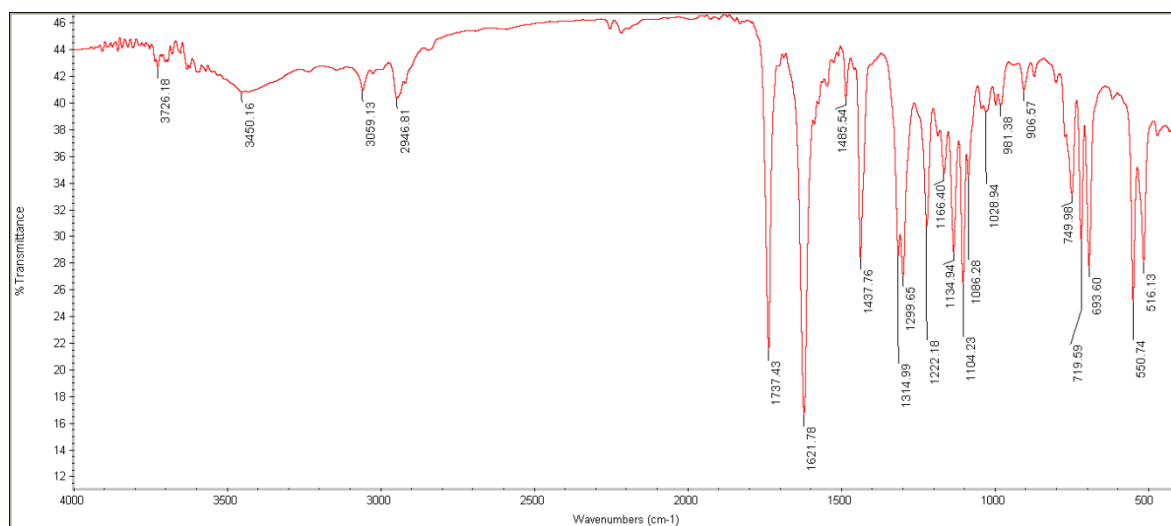
در ابتدا از افزایش نوکلئوفیلی تری فنیل فسفین به باند سه گانه دی متیل استیلن دی کربوکسیلات، حدواسط دو یونی ۳ تولید می شود و سپس حدواسط ۵ با گرفتن هیدروژن اسیدی مالونیتریل تشکیل می شود. افزایش مایکل باز مزدوج مالونیتریل به حدواسط ۵ منجر به سنتز ترکیب ۶ می شود که در نهایت در اثر افزایش نوکلئوفیلی هیدرازین هیدرات به گروه های نیتریل محصول نهایی سنتز می گردد. (شکل ۲)



شکل ۲: مکانیسم سنتز ترکیب ۲-(۵،۳-H) پیرازول-۴-ایل)-۳-(تری فنیل-λ^۵- فسفانیلیدن)-
سوکسینیک اسید دی متیل استر

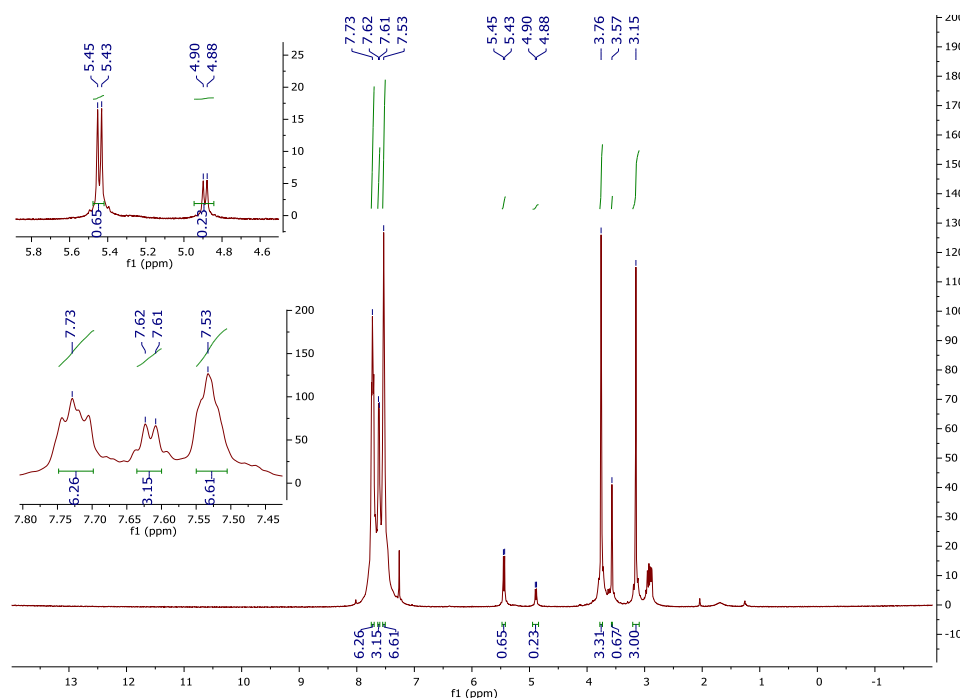
۵. بحث و نتیجه گیری

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 1631, 1737 (C=O), 3059 (NH), 3450 (NH₂) cm⁻¹. (شکل ۳)

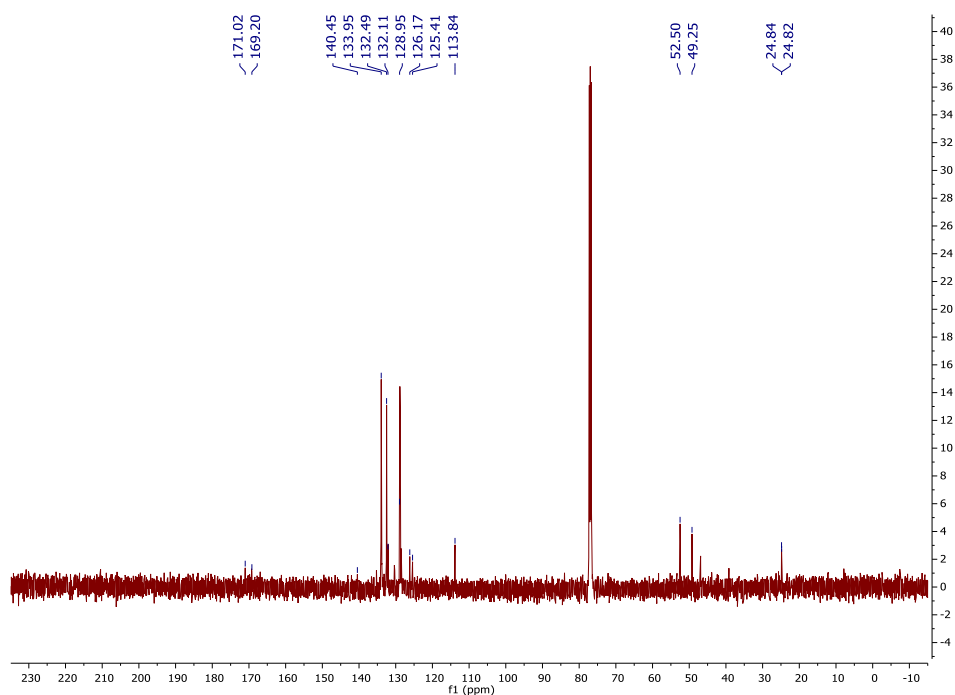


شکل ۳: طیف FT-IR (KBr) ترکیب سنتز شده

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.15, 3.76 (2CH₃, 2s, 6H), 3.57 (CH, s, 1H), 4.89 (1H, d, J_{HH} = 5.0 Hz, NH), 4.89 (1H, d, J_{HH} = 5.0 Hz, NH), 5.44 (2H, d, J_{HH} = 5.0 Hz, NH₂), 7.53 (6H, m, Ar), 7.61 (3H, d, J_{HH} = 5.0 Hz, Ar), 7.73 (6H, m, Ar) ppm. (شکل ۴)

شکل ۴: طیف $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) ترکیب سنتز شده

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.83$ (d, $J_{\text{CP}} = 125.0$ Hz, CP), 49.25, 52.50 (2CH_3), 113.84 ($\text{C}=\text{C}$), 125.41, 126.17, 128.95, 132.11, 132.49, 133.95 (Ar), 140.45 (C-N), 169.20, 171.02 ($2\text{C}=\text{O}$) ppm. (شکل ۵)

شکل ۵: طیف $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) ترکیب سنتز شده



در طیف IR ترکیب سنتز شده، نوار جذبی موجود در ناحیه 1631 cm^{-1} و 1737 cm^{-1} مربوط به دو گروه کربونیل و نوارهای جذبی موجود در ناحیه 3059 cm^{-1} و 3450 cm^{-1} به ترتیب مربوط به گروه‌های NH و NH_2 می‌باشند. در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب علامت‌های یکتایی در ناحیه $3/15$ و $3/76$ ppm معادل شش هیدروژن دو گروه متیل می‌باشند. علامت یکتایی معادل سه هیدروژن در ناحیه $3/57$ ppm مربوط به هیدروژن CH است. علامت دوتایی ظاهر شده در $4/89$ ppm با ثابت کوپلاژ 5 Hz مربوط به یک هیدروژن NH ترکیب است. علامت دوتایی ظاهر شده در $5/44$ ppm با ثابت کوپلاژ 5 Hz مربوط به دو هیدروژن NH_2 ترکیب است. علامت‌های چندتایی ظاهر شده در $7/53$ و $7/73$ و علامت دوتایی ظاهر شده در $7/61$ ppm با ثابت کوپلاژ $5/0\text{ Hz}$ مربوط به هیدروژن‌های حلقه آروماتیک است.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب علامت دوتایی ظاهر شده در $24/83$ ppm با ثابت کوپلاژ 125 Hz مربوط به کربن گروه CP و علامت‌های ظاهر شده در $49/25$ و $52/50$ ppm مربوط به کربن دو گروه CH_3 می‌باشند. علامت ظاهر شده در $113/84$ ppm مربوط به کربن $\text{C}=\text{C}$ و علامت‌های ظاهر شده در $125/41$ ، $126/17$ و $128/95$ ، $132/11$ ، $132/49$ و $133/95$ ppm مربوط به کربن‌های آروماتیک می‌باشند. علامت ظاهر شده در $140/45$ ppm مربوط به کربن گروه C-N و علامت‌های ظاهر شده در $169/20$ و $171/02$ ppm مربوط به دو گروه کربونیل ترکیب می‌باشند.

۶. نتیجه‌گیری

در این پروژه ترکیب جدید ۲-(۵،۳-H۱-پیرازول-۴-یل)-۳-(تری‌فنیل- λ^5 - فسفانیلیدن)-سوکسینیک اسید دی‌متیل‌استر با استفاده از یک واکنش تک ظرفی و بدون نیاز به خالص سازی سنتز گردید. استفاده از دیگر مشتقات استیلنی و تری‌آکیل فسفیت‌ها منجر به سنتز محصول ناخالص با بازده کم شدند.

۷. مراجع

1. Zhdankin V. V. (2008), "Three or four heteroatoms including at least one phosphorus" Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, pp 583-601.
2. Morton S. C. Edwards M. (2005), "Reduced phosphorus compounds in the environment" Critical Reviews in Environmental Science and Technology, **35**(4), pp 333-364.
3. Puziy A. M. Poddubnaya O. I. Ziatdinov A. M. (2006), "On the chemical structure of phosphorus compounds in phosphoric acid-activated carbon" Applied Surface Science, **252**(23), pp 8036-8038.
4. Roels J. Verstraete W. (2001), "Biological formation of volatile phosphorus compounds" Bioresource Technology, **79**(3), pp 243-250.



8th National Congress of

Chemistry and Nanochemistry from Research to
National Development

هشتمین کنگره ملی
شیمی و نانوشیمی
از پژوهش تا توسعه ملی

5. Alam M. J. Alam O. Alam P. Naim M. J. (2015), "A review on pyrazole chemical entity and biological activity" international journal of pharmaceutical sciences and research, **6**, pp 1433-1442.
6. Kumar K. A. Jayaroopa P. (2013), "Pyrazoles: synthetic strategies and their pharmaceutical applications-an overview" International Journal of PharmTech Research, **5**(4), pp 1473-1486.
7. Bekhit A. A. Hassan A. M. Abd El Razik H. A. El-Miligy M. M. El-Agroudy E. J. Bekhit A. E. D. A. (2015), "New heterocyclic hybrids of pyrazole and its bioisosteres: Design, synthesis and biological evaluation as dual acting antimalarial-antileishmanial agents" European Journal of Medicinal Chemistry **94**, pp 30-44.
8. GANGULY S. (2016), "A battle against AIDS: New pyrazole key to an older lock-reverse transcriptase" International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, **8**(11), pp 75-79.
9. Kumar R. S. Arif I. A. Ahamed A. Idhayadhulla A. (2016), "Anti-inflammatory and antimicrobial activities of novel pyrazole analogues" Saudi Journal of Biological Sciences, **23**(5), pp 614-620
10. Alam R. Wahi D. Singh R. Sinha D. Tandon V. Grover A. (2016), "Design, synthesis, cytotoxicity, HuTopoII α inhibitory activity and molecular docking studies of pyrazole derivatives as potential anticancer agents" Bioorganic Chemistry, **69**, pp 77-90.
11. Siddiqui T. Alam M. G. Dar A. M. (2015), "Synthesis, characterization and anticancer studies of new steroidal oxadiazole, pyrrole and pyrazole derivatives" Journal of Saudi Chemical Society, **19**(4), pp 387-391.
12. Faisal M. Hussain S. Haider A. Saeed A. Larik F. A. (2019), "Assessing the effectiveness of oxidative approaches for the synthesis of aldehydes and ketones from oxidation of iodomethyl group" Chemical Papers, **73**, pp 1053-1067.
13. Rao K. V. Pari M. Afroz L. Pampa K. J. (2022), "Synthesis, spectral characterization, electrochemical studies of pesticide and biological evaluation of transition metal complexes of azo dye derived from substituted phenyl pyrazole" Journal of the Indian Chemical Society, **99**(12), 100-788.