

## تنگستات سولفوریک اسید: کاتالیستی با کارایی بالا در واکنش‌های چند جزئی بدون حلال

مهرداد چراغی<sup>۱</sup>، بهادر کرمی<sup>۱\*</sup>، مهناز فراچی<sup>۱</sup>، مصدق کشاورز<sup>۲</sup>، شادپور ملک پور<sup>۳</sup>

۱ گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه یاسوج، یاسوج، ایران  
۲ گروه شیمی کاربردی، دانشکده نفت و گاز، دانشگاه یاسوج، گچساران، ایران.  
۳ دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت:  
۱۴۰۱/۰۷/۲۵

تاریخ پذیرش:  
۱۴۰۱/۰۹/۰۹

چکیده

سنتز سبز H<sub>2</sub> - ایندازولو-[b-۲,۱]-فتالازین تری اونها به عنوان دسته ای از مشتقات فتالازین و تری آزولو[a-۲,۱]-ایندازول تری اونها به عنوان دسته ای از مشتقات تریآزول از مشتقات اورازول با بکارگیری تراکم سه جزئی آلدهیدها و دایمدون با فتال هیدرازید یا N-فنیل اورازول یک زمینه در حال رشد در سنتز ترکیبات آلی است. روشی دوستدار محیط زیست و ساده براساس استفاده از تنگستات سولفوریک اسید (TSA)، به عنوان کاتالیزوری با کارایی بالا، برای سنتز تک ظرفی مشتقات H<sub>2</sub> - ایندازولو-[b-۲,۱]-فتالازین تری اون و تری آزولو[a-۲,۱]-ایندازول تری اون با استفاده از تراکم سه جزئی ۴-فنیل اورازول و یا فتال هیدرازید، دایمدون و آلدهیدهای آروماتیک متفاوت تحت شرایط بدون حلال در بازده عالی و زمانهای بسیار کوتاه است.

واکنش چند جزئی، تنگستات سولفوریک اسید، ۴-فنیل اورازول،  
فتال هیدرازید، بدون حلال

واژگان کلیدی

## Tungstate sulfuric acid; a highly efficient catalyst in solvent-free multi-component reactions

M. Cheraghi <sup>1</sup>, B. Karami <sup>1\*</sup>, M. Farahi <sup>1</sup>, M. Keshavarz<sup>2</sup>, S. Mallakpour <sup>3</sup>

1. Department of Chemistry, Yasouj University, Yasouj

2. Department of Applied Chemistry, Faculty of gas and petroleum, Yasouj University, Gachsaran, Iran

3. Faculty of chemistry, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

### Abstract

The green synthesis of 2H-indazolo[2,1-b] phthalazine-triones, as a group of phthalazine derivatives, and triazolo[1,2-a]indazole-triones, as a group of urazole derivatives by employing three-component condensation of aldehydes and dimedone with a phthalhydrazide or N-phenylurazole is an actively growing area in organic synthesis. A simple, ecofriendly method based on using tungstate sulfuric acid (TSA), as a highly efficient catalyst, is proposed for the one-pot synthesis of 2H-indazolo[2,1-b]phthalazine-trione and triazolo[1,2-a]indazole-trione derivatives by the three-component condensation reaction of 4-phenylurazole or phthalhydrazide, dimedone, and various aromatic aldehydes under solvent-free conditions in excellent yields and very short reaction times.

### Keywords

Multi-component reaction, Tungstate sulfuric acid, 4-Phenylurazole, Phthalhydrazide, Solvent-free

## ۱- مقدمه

انجام واکنشهای آلی تا حد ممکن سریع و راحت با جداسازی و تخلیص محصول مورد نظر در بازده بالا بدون حضور حد واسط از اهداف اصلی شیمی آلی است. از نقطه نظر شیمی سبز از میان واکنشهای موجود در شیمی آلی، واکنشهای چند جزئی بدون حلال (MCRs) یکی از بهترین انتخابها برای حصول این شرایط است. MCR یک روش سنتزی است، که در آن سه واکنش دهنده یا بیشتر در یک ظرف برای تولید محصول با کیفیت تر با یکدیگر وارد واکنش میشوند [۱-۳].

حضور گسترده ترکیبات هتروسیکل نیتروژن دار در طبیعت و به ویژه اهمیت روز افزون کاربردهای این دسته از ترکیبات در زمینههای دارویی و پزشکی سبب علاقمندی شیمیدانان آلی برای سنتز این ترکیبات شده است [۴-۷]. در میان تنوع گوناگون این ترکیبات، مشتقات فتالازین و اورازول به واسطه خواص دارویی از جمله ضد میکروبی [۸]، ضد تشنج [۹]، ضد التهاب [۱۰]، ضد قارچی [۱۱]، ضد سرطانی [۱۲] و همچنین خواص درمانی توجه بسیاری را به خود جلب کرده است. علیرغم روشهای متفاوت گزارش شده برای سنتز مشتقات فتالازین و اورازول، گستردگی کاربردهای این دسته از ترکیبات نیاز به یافتن روشهای جدید برای ساختن ترکیباتی با ساختار مولکولی جدید را به خوبی توجیه میکند. روشهای گزارش شده پیشین دارای معایبی همچون زمان طولانی واکنش، حضور واکنشهای جانبی، شرایط واکنش سخت، بازده پایین محصول و استفاده از حلالهای سمی هستند [۱۳، ۱۴]. بنابراین، حذف این محدودیتها هنوز یک چالش قابل توجه برای شیمیدانان سنتزی است. سنتز سبز H2-ایندازولو- [b-2,1] فتالازین تریاونه با عنوان دسته ای از مشتقات فتالازین و تریازولو [a-2,1] ایندازولتریاونه به عنوان دسته ای از مشتقات اورازول با استفاده از تراکم سه جزئی آلدیها و ترکیبات فعال متیلن (مالونونیتریل، اتیل سیانواستات و دایمدون) با فتال هیدرازید یا N-فنیل اورازول، یک زمینه جذاب در سنتز مواد آلی است [۱۵-۲۰]. کاتالیزورهای اسیدی جامد در مقایسه با نمونههای مایع که به طور گسترده در صنعت استفاده می شوند دارای چندین مزایا همچون کاهش پسماند و محصولات جانبی، استفاده آسان، کاهش مشکلات خوردگی در کارخانجات، پسماند دوستدار محیط زیست، قابلیت بازیابی 1-Multi-Component Reactions

و استفاده مجدد و غیره هستند. بنابراین استفاده از این کاتالیزورها برای ایجاد شرایط مناسب در شیمی سبز بسیار قابل توجه است [۲۱-۲۴]. تنگستات سولفوریک اسید (TSA) به عنوان یک کاتالیزور اسیدی جامد ناهمگن، جایگزین سولفوریک اسید برای سنتز ساختارهای جدید مواد آلی مورد استفاده قرار گرفته است (طرح ۱) [۲۵-۲۹]. در ادامه تحقیقات ما در استفاده از کاتالیزور TSA، در این پژوهش جدید، ما روش سه جزئی بدون حلال تک ظرفی کارآمدی را برای تهیه مشتقات H2 -ایندازولو [b-2,1] فتالازینتریباون و تریازولو [a-2,1] ایندازولتریباون با استفاده از تراکم دایمدون، آلدیهای آروماتیک و فتال هیدرازید یا ۴-فنیل اورازول در دمای ۹۰ °C را گزارش نموده ایم.

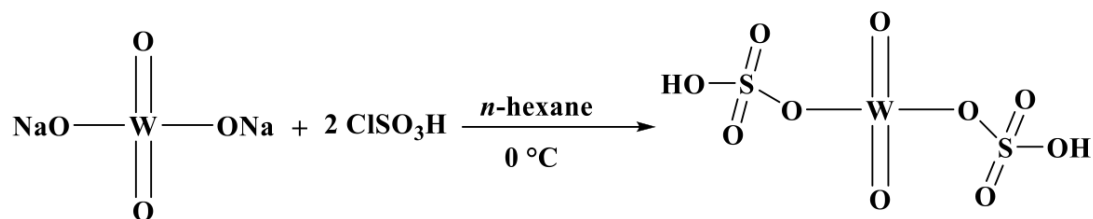
## ۲- بخش تجربی

### الف) مواد شیمیایی و دستگاهها

مواد اولیه جهت سنتز ترکیبها از شرکت های مرک<sup>۱</sup> و فولیکا<sup>۲</sup> خریداری شده و بدون خالص سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفته اند. دستور کار تأیید شده ای که در کارهای پیشین گزارش شده است [۳۰] برای تهیه TSA به عنوان کاتالیزور (طرح ۱) مورد استفاده قرار گرفت. برای تشخیص ساختارهای سنتز شده، نقاط ذوب و دادههای طیف سنجی ترکیبات با نمونه کارهایی که قبلاً گزارش شده اند مقایسه شد. نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Büchi B-545 (هلند) و به کارگیری لولههای کاپیلاری اندازه گیری شدند. پیشرفت واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) بررسی شد. طیفسنج تبدیل فوریه-مادون قرمز (FT-IR JASCO-680، ژاپن) برای ثبت طیفهای مادون قرمز (IR) در محدوده ۴۰۰-۴۰۰۰ cm<sup>-1</sup> با استفاده از قرص KBr، بکار گرفته شد. طیفهای <sup>1</sup>H NMR و <sup>13</sup>C NMR با استفاده از دستگاه Bruker 400 Ultrashield1 MHz 400، آمریکا ثبت شدند. در این کار از DMSO-d6 به عنوان حلال استفاده شد.

ب) روش عمومی سنتز مشتقات H2 -ایندازولو- [b-2,1]- تری اون و تری آزولو- [a-2,1]- ایندازول تری اون در حضور کاتالیزور تنگستات سولفوریک اسید

1-Merck  
2-Fluka



طرح ۱: روش تهیه تنگستات سولفوریک اسید (TSA).

0/133, 2/129, 9/127, 3/127, 6/125, 5/117, 7/114,  
3/60, 4/50, 3/32, 6/31, 9/26, 7/26

۷۶-دی هیدرو-۶۶-دیمتیل-۹،۲-دیفنیل-[۴،۲،۱]-تری آزولو-  
[b-۲،۱]-ایندازول-۸،۳،۱-(2H,5H, 9H)-تری اون (a5) پودر  
سفید رنگ با بازده ۹۵٪:

m.p. = 188–190 °C, FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3042,  
.2960, 1720, 1665, 1618, 1382

۷۶-دی هیدرو-۶۶-دی متیل-۲-فنیل-۹-(۲-کلروفنیل)-  
[۴،۲،۱]-تری آزولو-[a-۲،۱]-ایندازول-۸،۳،۱-(2H,5H, 9H)-  
تری اون (b5) پودر سفید رنگ با بازده ۹۵٪:

m.p. = 171–173 °C; FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3067,  
.2959, 1720, 1650, 1614, 1383, 1268, 1053, 785

۷۶-دی هیدرو-۶۶-دی متیل-۲-فنیل-۹-(۲-هیدروکسی-  
۵-نیتروفنیل)-[۴،۲،۱]-تری آزولو-[a-۲،۱]-ایندازول-  
۸،۳،۱-(2H,5H, 9H)-تری اون (h5) پودر سفید رنگ با بازده ۹۰٪:

m.p. = 201–203 °C; FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3182,  
3058, 2974, 1723, 1660, 1621, 1525, 1410, 1381,  
.1356, 1149, 1075

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 68/10  
(s, 1H), 30/8 (d, J = 0/8 Hz, 2H), 51/7–56/7 (m,  
3H), 42/7–47/7 (m, 3H), 24/6 (s, 1H), 72/2 (s, Dis-  
torted AB system, 2H), 2.38 (s, Distorted AB sys-  
tem, 2H), 11/1 and 15/1 (s, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8/196,  
3/168, 5/154, 8/152, 5/144, 1/132, 3/129, 5/128,  
6/126, 1/126, 7/125, 5/121, 7/118, 8/106, 3/64,  
4/50, 0/49, 4/32, 4/28, 8/27

### ۳- نتایج و بحث

با توجه به اهمیت سنتز ترکیبات هدف با بازده بالا، بررسی دقیق و  
بهینه سازی شرایط واکنش بسیار حائز اهمیت است. برای رسیدن به  
این منظور، دو مدل واکنش سه جزئی بدون حلال شامل بنزالدهید  
(۱ mmol)، دایمدون (۱ mmol) و فتال هیدرازید (۱ mmol) و  
یا ۴-فنیل اورازول (۱ mmol) به عنوان واکنشهای مدل در دماها و  
حلالهای گوناگون و در حضور کاتالیزورهای مختلف با مقادیر متفاوت  
مورد بررسی قرار گرفتند (جدول ۱). برای ارزیابی اهمیت حضور  
کاتالیزور پیشنهادی، این مدل‌های واکنش در غیاب کاتالیزور در دو  
دمای مختلف انجام و بررسی شدند. نتایج نشان داد بازده دو واکنش  
انتخابی در دماهای بالاتر کاهش مییابد (جدول ۱، ردیفهای ۱ و ۲).  
در ادامه به بررسی مقادیر مختلف کاتالیزور پیشنهادی در دو واکنش

### (a-h5 و a-h4)

براساس طرح ۲، یک میلی مول (۰/۱۴۰ گرم) دایمدون، یک میلی  
مول (۰/۱۶۲ گرم) فتال هیدرازید و یا یک میلی مول (۰/۱۷۷ گرم)  
۴-فنیل اورازول، یک میلی مول آلدئید آروماتیک و تنگستات  
سولفوریک اسید (۱٪ mol) در یک بالن تخت با هم مخلوط گردید  
و تحت همزن مغناطیسی در دمای ۹۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد.  
سپس با تشکیل رسوب در محیط واکنش، پیشرفت واکنش به وسیله  
TLC دنبال شد. بعد از اطمینان از اتمام واکنش، مخلوط واکنش به  
آرامی تا دمای محیط سرد شد. مقدار ۲ میلی لیتر آب مقطر به مخلوط  
جامد اضافه و به مدت ۳ دقیقه هم زده شد، سپس جداسازی و صاف  
گردید. برای خالص سازی بیشتر ترکیبات جامد به دست آمده در  
مخلوط آب و اتانول (به نسبت ۱ به ۴) نوبلور شدند. ترکیبات سنتزی  
حاصل با استفاده از خواص فیزیکی (دمای ذوب) و اطلاعات طیفی  
مورد ارزیابی قرار گرفتند.

### ج) مشخصات طیفی و فیزیکی برخی از مشتقات

۴،۳-دی هیدرو-۳،۳-دیمتیل-۱۳-فنیل-H2-ایندازولو-  
[b-۲،۱]-فتالازین-۱۱،۶،۱-(13H) تری اون (a4) پودر زرد رنگ با  
بازده ۹۸٪:

m.p. = 205–207 °C, FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3096,  
.2957, 1662, 1576, 1354, 1306, 1273

۴،۳-دی هیدرو-۳،۳-دیمتیل-۱۳-(۳-کلروفنیل)-H2-ایندازولو-  
[b-۲،۱]-فتالازین-۱۱،۶،۱-(13H) تری اون (b4) پودر زرد رنگ با  
بازده ۹۷٪:

m.p. = 204–206 °C, FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3068,  
2958, 2870, 1656, 1624, 1676, 1465, 1361, 1269,  
.1145, 788, 677

۴،۳-دی هیدرو-۳،۳-دی متیل-۱۳-(۲-هیدروکسی-  
نیتروفنیل)-H2-ایندازولو-[b-۲،۱]-فتالازین-۱۱،۶،۱-(13H)-  
تری اون (h4) پودر زرد رنگ با بازده ۹۲٪:

m.p. = 246–248 °C, FT-IR (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3172,  
3051, 2975, 2922, 1685, 1652, 1614, 1523, 1364,  
.1151, 1078, 861

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 57/11  
(s, 1H), 27/8 (s, 1H), 06/8–12/8 (m, 4H), 88/7–96/7  
(m, 2H), 42/6 (s, 1H), 29/2 (AB system, d, J = 0/16  
Hz, 2H), 13/2 (AB system, d, J = 0/16 Hz, 2H),  
.05/1 (s, 3H), 95/0 (s, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6/196,  
4/163, 1/153, 8/152, 3/140, 3/136, 9/134, 5/133,

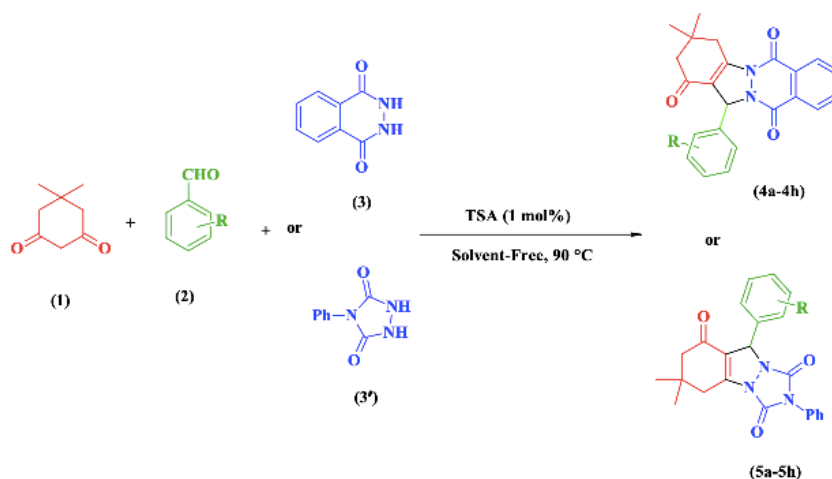
جدول ۱: بهینه سازی شرایط واکنش برای سنتز H2 - ایندازولو- [۴،۲،۱]-فتالازین تری اون و تری آزولو- [a-۲،۱]- ایندازول تری اون.

بازده (%)	زمان (دقیقه)	دما (°C)	حلال	کاتالیزور (mol%)	ردیف
51	120	90	-	-	1
50	120	110	-	-	2
88	23	90	-	ZrOCl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O (30)	3
73	41	60	MeOH	ZrOCl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O (30)	4
78	33	90	-	AlCl <sub>3</sub> (25)	5
65	54	60	MeOH	AlCl <sub>3</sub> (25)	6
89	41	80	EtOAc	AlCl <sub>3</sub> (25)	7
91	27	90	-	HCl (5)	8
79	63	60	MeOH	HCl (5)	9
93	14	80	EtOAc	HCl (5)	10
88	17	90	-	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (10)	11
71	26	60	MeOH	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (10)	12
85	19	80	EtOAc	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (10)	13
92	11	70	CH <sub>3</sub> CN	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (10)	14
98	3	90	-	TSA (1)	15
98	4	90	-	TSA (2)	16
96	3	90	-	TSA (5)	17
92	9	60	MeOH	TSA (1)	18
95	8	80	EtOAc	TSA (1)	19
98	7	70	CH <sub>3</sub> CN	TSA (1)	20

با شرایط بدون حلال پایین تر بود، ولی بطور کلی بازده واکنشها کاهش یافته است. همچنین بررسی اثر کاتالیزوری TSA در مقایسه با دیگر کاتالیزورهای اسیدی (جدول ۱) در شرایط بدون حلال و دمای ۹۰ درجه سانتیگراد به وضوح نشان میدهد که واکنشهای فوق در حضور کاتالیزورهای همچون HCl، AlCl<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O.ZrOCl<sub>2</sub> و H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> با بازده کمتر و زمان واکنش بیشتر انجام میشوند.

برای تعمیم دادن روش پیشنهادی برای سنتز مشتقات دیگر H2 - ایندازولو- [b-۲،۱]-فتالازین تری اون و تری آزولو- [a-۲،۱]- ایندازول تری اون، واکنش سه جزئی تک ظرفی که دارای فتال

مدل پرداخته شد. برای انجام این مهم، مقادیر ۱ mol، ۲ mol، ۵ mol و ۱۰ mol از کاتالیزور به محیط واکنش اضافه گردید و بازده و زمان واکنشها اندازهگیری شد (جدول ۱، ردیفهای ۱۵، ۱۶ و ۱۷). با توجه به جدول میزان ۱ mol از کاتالیزور TSA در شرایط بدون حلال و دمای ۹۰ درجه سانتیگراد منجر به بالاترین بازده و کمترین زمان میشود (جدول ۱، ردیف ۱۵). بنابراین با توجه به این دادهها، مقدار ۱ mol کاتالیزور به عنوان مقدار بهینه برای هر دو واکنش انتخاب شد. اثر حلال در واکنشها با انتخاب سه حلال و بررسی بازده واکنشها در حضور مقدار بهینه کاتالیزور مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۱، ردیفهای ۱۸-۲۰). اگر چه دمای انجام واکنشها در مقایسه



طرح ۲: روش سنتز H2 - ایندازولو- [b-۲،۱]-فتالازین تری اون و تری آزولو- [a-۲،۱]- ایندازول تری اون.

جدول ۳: سنتز مشتقات تری آزولو- [a-۲,۱]-ایندازول تری اون (a5-h5).

شماره ثبت اختراع (C <sup>۱</sup> )	سال (C <sup>۲</sup> )	مخترع (C <sup>۳</sup> )	مجموعه	R	رتبه
150-188	95	4		H	1
173-171	96	۶		2-Cl	۱
1۷4-1۷2	93	6		۴-Cl	3
1۷۷-1۷5	96	4		5-Br	4
188-186	96	4		4-Br	5
125-124	97	2		5-NO <sub>2</sub>	6
1۷8-1۷6	91	۵		4-NO <sub>2</sub>	7
203-201	90	6		5-OH-5-NO <sub>2</sub>	8

جدول ۲: سنتز مشتقات H2-ایندازولو- [b-۲,۱]-فتالازین تری اون (a4-h4).

شماره ثبت اختراع (C <sup>۱</sup> )	سال (C <sup>۲</sup> )	مخترع (C <sup>۳</sup> )	مجموعه	R	رتبه
20۷-205 [H1]	98	3		II	1
205-204 [H1]	97	2		3-Cl	۱
228-226 [H2]	97	2		۷-Br	1
237-235 [30]	94	4		4-F	4
272-270 [30]	95	5		3-NO <sub>2</sub>	5
244-242 [30]	97	2		3,4,5-OMe	6
245-241 [30]	96	4		2-Me	7
248-246	92	3		2-OH-5-NO <sub>2</sub>	8

استفاده شده در این پژوهش با کاتالیزورهای گزارش شده در دیگر مقالات برای سنتز مشتقات H2-ایندازولو- [b-2,1]-فتالازین تری اون و تری آزولو- [a-2,1]-ایندازول تری اون تحت شرایط بدون حلال مقایسه شده است. در این میان براساس بازده و زمان واکنش، فقط کاتالیزورهای ارائه شده در ردیفهای 4 و 7 با کاتالیزور پیشنهادی در این کار قابل مقایسه هستند. ولی همانطور که مشخص است، کاتالیزور پیشنهادی بر اساس مقدار کاتالیزور مورد استفاده و همچنین زمان مورد نیاز برای تکمیل واکنشها برتری بسیار خوبی را نشان میدهد.

### 3-1- مکانیسم پیشنهادی برای واکنشهای کاتالیست شده با TSA

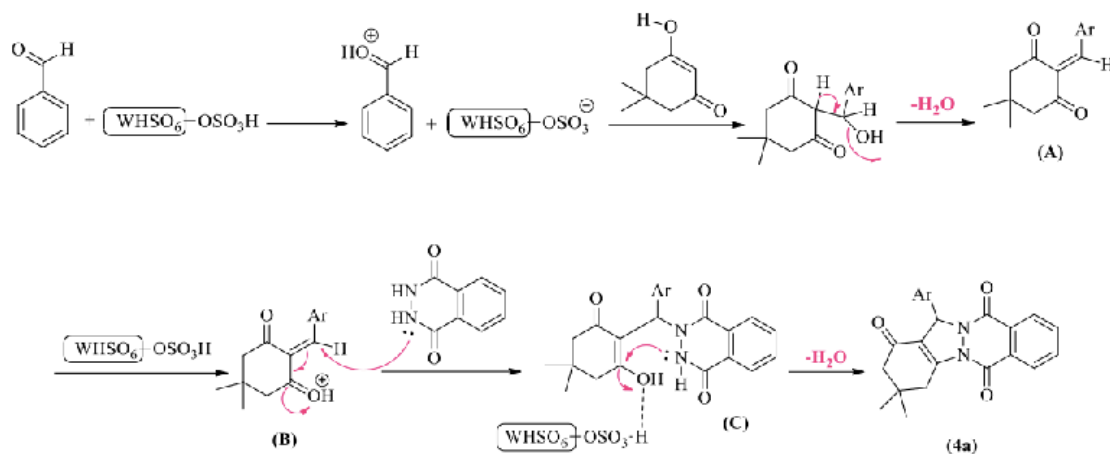
مکانیسم قابل قبولی برای یک واکنش مدل (a4) در طرح 3 ارائه شده است. براساس این مکانیسم، در مرحله اول، بنزالدهید به واسطه پروتون حاصل از TSA که در نقش اسید برونستد<sup>1</sup> است، فعال 1-Bronsted acid

هیدرازید (با 4-فنیل اورازول)، دایمدون و آلدئیدهای آروماتیکی استخلافدار متفاوت (1:1:1) در حضور 1 mol% از TSA در دمای 90 °C تحت شرایط بدون حلال انجام شد (طرح 2). نتایج حاصل در جداول 2 و 3 نمایش داده شده اند. براساس نتایج بدست آمده برای هر دو واکنش، واکنشها نه تنها در زمان بسیار کوتاهی، کمتر از 6 دقیقه به اتمام می رسند، بلکه بازده واکنشها نیز برای تمامی محصولات بسیار عالی است. این روش به دلیل سادگی، دارا بودن شرایط شیمی سبز و همچنین محدوده توانمندی برای تغییر ساختار، دستاوردهای بسیار قابل توجهی را نشان میدهد. همانطور که از جداول 2 و 3 مشخص است، تغییر استخلافهای الکترون گیرنده و الکترون دهنده آلدئیدهای آروماتیکی در موقعیتهای مختلف هیچ تاثیر معنی داری بر روی بازده واکنش نشان ندادند. این امر نشان دهنده عدم حساسیت روش پیشنهادی ما به ممانعت های فضایی یا الکترونی استخلافهاست.

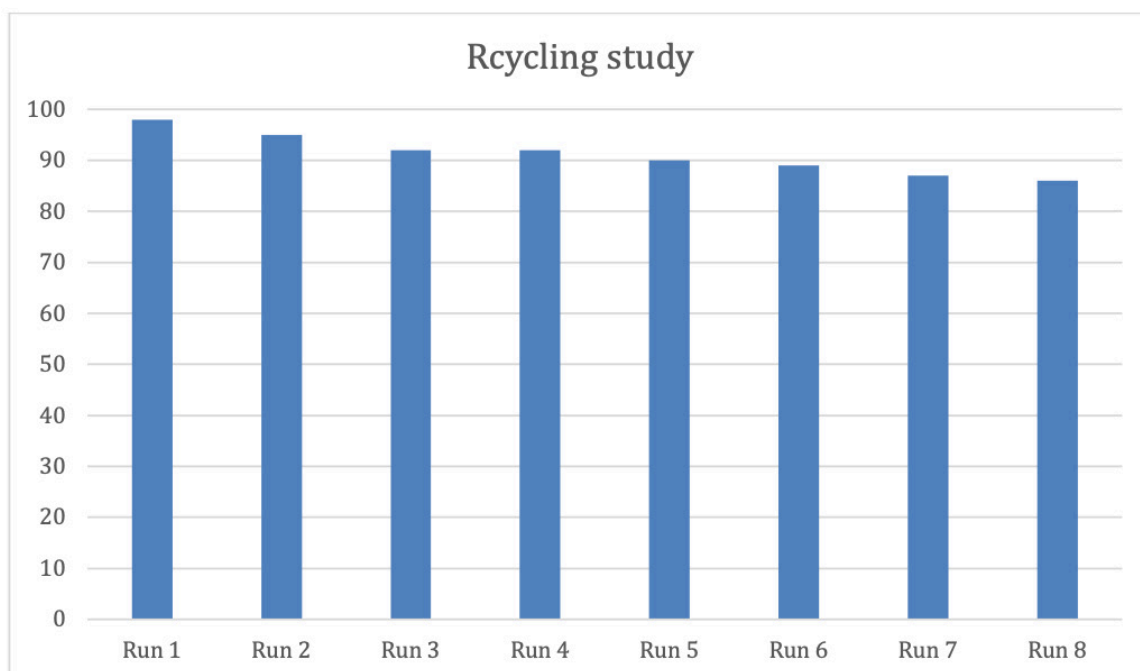
در مقایسه ای دیگر که در جدول 4 ارائه شده است، کارایی کاتالیزور

جدول 4: مقایسه کارایی TSA با کاتالیزورهای دیگر برای سنتز H2-ایندازولو- [b-2,1]-فتالازین تری اون و تری آزولو- [a-2,1]-ایندازول تری اون.

منابع	بازده (%)		زمان (دقیقه)		شرایط واکنش	کاتالیزور (مقدار)	b
	a4	a5	a4	a5			
کار حاضر	98	95	3	4	بدون حلال، 90°C	TSA (1 mol%)	1
[24]	85	94	10	30	بدون حلال، 100-80 °C	MTSA <sup>b</sup> (15 mol%)	2
[30]	97	95	15	20	بدون حلال، 90 یا 100 °C	[Dsim][HSO <sub>4</sub> ] <sup>f</sup> (10 mol%)	3
[32]	90	92	10	30	بدون حلال، 80°C	SBA-15-Ph-SO <sub>3</sub> H (5 mol%)	4
[37]	82	85	60	60	بدون حلال، 80°C	ZrOCl <sub>2</sub> .8H <sub>2</sub> O (30 mol%)	5
[38]	86	76	10	20	بدون حلال، 100-80 °C	[Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub> (15 mol %)	6
[13]	98	98	5	25	بدون حلال، 90°C	[Et <sub>3</sub> N-SO <sub>2</sub> H]HSO <sub>4</sub> (10 or 15 mol%)	7



طرح 3: مکانیسم پیشنهادی برای سنتز مشتق 4,3-دی هیدرو-3,3-دی متیل-13-فنیل- H2-ایندازولو- [b-2,1]-فتالازین-11,6,1-(13H)-تری اون (a4) کاتالیز شده با تنگستات سولفوریک اسید (TSA)



شکل ۱: بررسی بازیابی کاتالیزور TSA برای سنتز ترکیب 4a در طی ۵ واکنش متوالی

(یا ۴-فنیل اورازول)، دایمدون و آلدئیدهای آروماتیک با استخلافهای متفاوت (۱:۱:۱) در دمای ۹۰ درجه سانتیگراد به عنوان شرایط بهینه برای سنتز محصولات مورد نظر بدست آمد. توانایی این روش برای سنتز سریع، خالص و کارآمد محصولات مورد نظر، منجر به ارائه آن به عنوان یک کاندیدای مناسب برای سنتز این دو دسته ترکیبات هتروسیکل نیتروژندار براساس اصول شیمی سبز شد.

میشود. سپس تراکم نووناگل دایمدون و بنزالدهید کاتالیز شده با TSA باعث تشکیل حدواسط (A) میشود. در مرحله‌ی بعد فتالیدرازید طی یک افزایش مایکل به حدواسط B منجر به تولید حدواسط C میشود. حدواسط C طی واکنش حلقه‌زایی درون مولکولی همراه با از دست دادن یک مولکول آب منجر به تهیه محصولات مورد نظر در چرخه کاتالیزوری میشود.

به دلیل اهمیت استفاده مجدد از کاتالیزورهای جامد در واکنشها، بازیافت کاتالیزور به کار برده شده در این پژوهش مورد ارزیابی قرار گرفت. بدین منظور، بعد از اتمام واکنش تحت شرایط بهینه، کاتالیزور جمع آوری، شستشو و در دمای ۹۰ درجه سانتیگراد بمدت ۱۲۰ دقیقه خشک شد. سپس کاتالیزور خشک شده در واکنش بعدی مورد استفاده قرار گرفت. این فرایند برای ۸ واکنش متوالی انجام شد. نتایج بدست آمده در شکل ۱ نشان داده شده است. همانطور که از شکل مشخص است، کاتالیزور پیشنهادی برای تهیه محصولات مورد نظر کارایی خوبی را بعد از ۸ بار استفاده مجدد نشان می دهد.

#### ۴- نتیجه گیری

به طور کلی در این پژوهش، یک روش ساده و دوستدار محیط زیست برای تهیه مشتقات H<sub>2</sub>-ایندازولو-[b-۲,۱]-فتالازین تری اون و تری آزولو-[a-۲,۱]-ایندازول تری اون با استفاده از تنگستات سولفوریک اسید (TSA) به عنوان کاتالیزور جامد اسیدی ناهمگن قوی ارائه شد. براساس نتایج بدست آمده، استفاده از ۱ mol٪ از TSA در مخلوط واکنش سه جزئی بدون حلال شامل فتال هیدرازید



## ۵- منابع

- [1] C.V. Karunaratne, R.G. Sarkisian, J. Reeves, Y. Deng, K.A. Wheeler, H. Wang, Multicomponent reaction through cooperative trio catalysis incorporating enamine, Brønsted acid and metal Lewis acid catalysis: a concise route to access chromans, *Org. Biomol. Chem.*, 15, 23(2017) 4933-4936.
- [2] A. Hasaninejad, M.R. Kazerooni, A. Zare, Room-temperature, catalyst-free, one-pot pseudo-five-component synthesis of 4,4-(arylmethylene) bis(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-ol)s under ultrasonic irradiation, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 1, 6(2013) 679-684.
- [3] F. Masihpour, A. Zare, M. Merajoddin, A. Hasaninejad, Highly effectual protocol for the production of triazolo[1,2-a] indazole-triones and 2-indazolo[2,1-b] phthalazine-triones using 1,3-disulfonic acid imidazolium hydrogen sulfate as a dual-functional catalyst, *J. Chem. Technol. Metall.*, 54 (2019) 23-29.
- [4] M.R. Zare, D. Azarifar, O. Badalkhani, M. Jaymand, Sulfonated Magnetic Nanoparticles as Recyclable Catalyst for Facile One-Pot Green Synthesis of 3,4-Dihydro-2H-indazolo[1,2-b] phthalazine-1,6,11(13H)-trione Derivatives, *Iran. J. Chem. Chem. Eng.*, 39, 3(2020) 13-22.
- [5] E.J. Noga, G.T. Barthalmus, M.K. Mitchell, Cyclic amines are selective cytotoxic agents for pigmented cells, *Cell Biol. Int.*, 10, 4(1986) 239-247.
- [6] F.M. Awadallah, F. Müller, J. Lehmann, A.H. Abadi, Synthesis of novel lactam derivatives and their evaluation as ligands for the dopamine receptors, leading to a D4-selective ligand, *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 17(2007) 5811-5818.
- [7] N. Hazeri, G. Marandi, M. T Maghsoudlou, S. MH Khorassani, Synthesis of 5H-pyrrolo[1,2-c] imidazoles by Intramolecular Wittig Reaction, *Lett. Inorg. Chem.*, 8, 1(2011) 12-15.
- [8] S. ElSakka, A. Soliman, A.M. Imam, Synthesis, antimicrobial activity and Electron Impact of Mass Spectra of Phthalazine-1, 4-dione Derivatives, *Afnidad*, 66, 540(2009) 167-172.
- [9] S. Grasso, G. De Sarro, A. De Sarro, N. Micalè, M. Zappalà, G. Puja, M. Baraldi, C. De Micheli, Synthesis and anticonvulsant activity of novel and potent 6,7-methylenedioxyphthalazin-1(2H)-ones, *J. Med. Chem.*, 43, 15(2000) 2851-2859.
- [10] J. Sinkkonen, V. Ovcharenko, K. Zeleinin, I. Bezhan, B. Chakchir, F. Al-Assar, K. Pihlaja, pyridazine-5,8-diones and 1H-pyrazolo[1,2-b] phthalazine-5,10-diones and Their Ring-Chain Tautomerism], *Eur. J. Org. Chem*, 13 (2002) 2046-2053.
- [11] C.-K. Ryu, R.-E. Park, M.-Y. Ma, J.-H. Nho, Synthesis and antifungal activity of 6-arylamino-phthalazine-5,8-diones and 6,7-bis(arylthio)-phthalazine-5,8-diones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 9(2007) 2577-2580.
- [12] J. Li, Y.-F. Zhao, X.-Y. Yuan, J.-X. Xu, P. Gong, Synthesis and anticancer activities of novel 1,4-disubstituted phthalazines, *Molecules*, 11, 7(2006) 574-582.
- [13] A. Zare, F. Masihpour, Novel ionic liquid N, N-diethyl-N-sulfoethanaminium hydrogen sulfate: Design, characterization, and application as a highly efficient catalyst for the production of triazolo[1,2-a] indazole-triones and 2H-indazolo[2,1-b] phthalazine-triones, *Phosphorus Sulfur*, 191, 8(2016) 1160-1165.
- [14] A. Hasaninejad, M.R. Kazerooni, A. Zare, Solvent-free, one-pot, four-component synthesis of 2H-indazolo[2,1-b] phthalazine-triones using sulfuric acid-modified PEG-6000 as a green recyclable and biodegradable polymeric catalyst, *Catal. today*, 196, 1(2012) 148-155.
- [15] M. Shekouhy, A.M. Sarvestani, S. Khajeh, A. Khalafi-Nezhad, Glycerol: a more benign and biodegradable promoting medium for catalyst-free one-pot multi-component synthesis of triazolo[1,2-a] indazole-triones, *RSC Adv.*, 5, 78(2015) 63705-63710.
- [16] D. Verma, V. Sharma, G.S. Okram, S. Jain, Ultrasound-assisted high-yield multi-component synthesis of triazolo[1,2-a] inda-

- zole-triones using silica-coated ZnO nanoparticles as a heterogeneous catalyst, *Green Chem.*, 19, 24(2017) 5885-5899.
- [17] A. Bazgir, M. Seyyedhamzeh, Z. Yasaei, P. Mirzaei, A novel three-component method for the synthesis of triazolo[1,2-a] indazole-triones, *Tetrahedron Lett.*, 48, 50(2007) 8790-8794.
- [18] E. Mosaddegh, A. Hassankhani, A rapid, one-pot, four-component route to 2H-indazolo[2,1-b] phthalazine-triones, *Tetrahedron Lett.*, 52, 4(2011) 488-490.
- [19] M. Kidwai, A. Jahan, R. Chauhan, N.K. Mishra, Dodecylphosphonic acid (DPA): a highly efficient catalyst for the synthesis of 2H-indazolo [2,1-b] phthalazine-triones under solvent-free conditions, *Tetrahedron Lett.*, 53, 14(2012) 1728-1731.
- [20] O. Goli-Jolodar, F. Shirini, M. Seddighi, Introduction of a novel nano sized n-sulfonated brönsted acidic homogeneous catalyst for the promotion of the synthesis of 2H-indazolo[2,1-b] phthalazine-1,6,11(13h)-triones, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 18, 1(2018) 591-603.
- [21] H.R. Shaterian, M. Ghashang, M. Feyzi, Silica sulfuric acid as an efficient catalyst for the preparation of 2H-indazolo[2,1-b] phthalazine-triones, *Appl. Catal. A-Gen.*, 345, 2(2008) 128-133.
- [22] H. Veisi, A. Sedrpoushan, A.R. Faraji, M. Heydari, S. Hemmati, B. Fatahi, A mesoporous SBA-15 silica catalyst functionalized with phenylsulfonic acid groups (SBA-15-Ph-SO<sub>3</sub>H) as a novel hydrophobic nanoreactor solid acid catalyst for a one-pot three-component synthesis of 2H-indazolo[2,1-b] phthalazine-triones and triazolo[1,2-a] indazole-triones, *RSC Adv.*, 5, 84(2015) 68523-68530.
- [23] A.R. Kiasat, J. Davarpanah, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@silica sulfuric acid nanoparticles: an efficient reusable nanomagnetic catalyst as potent solid acid for one-pot solvent-free synthesis of indazolo [2, 1-b] phthalazine-triones and pyrazolo[1,2-b] phthalazine-diones, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 373, (2013) 46-54.
- [24] A. Khazaei, M.A. Zolfigol, R.T. FAAL, G. Chehardoli, S. Mallakpour, Melamine trisulfonic acid (MTSA) as an efficient catalyst for the synthesis of triazolo[1,2-a] indazole-triones and some 2H-indazolo[2,1-b] phthalazine-triones, 3, 4(2013) 211-220.
- [25] V. Kamaei, B. Karami, S. Khodabakhshi, Tungstate Sulfuric Acid as a Recyclable Catalyst for the Rapid and Green Synthesis of New and Known  $\alpha$ -substituted  $\beta$ -naphthols, *Polycycl. Aromat. Compd.*, 34, 1(2014) 1-11.
- [26] M. Farahi, B. Karami, M. Azari, Tungstate sulfuric acid as an efficient catalyst for the synthesis of benzoxazoles and benzothiazoles under solvent-free conditions, *C. R. Chim.*, 16, 11(2013) 1029-1034.
- [27] B. Karami, S. Khodabakhshi, Z. Haghhighijou, Tungstate sulfuric acid: preparation, characterization, and application in catalytic synthesis of novel benzimidazoles, *Chem.Pap.*, 66, 7(2012) 684-690.
- [28] S.S. Rahmatzadeh, B. Karami, S. Khodabakhshi, A modified and practical synthetic route to indazoles and pyrazoles using tungstate sulfuric acid, *J. Chin. Chem. Soc.*, 62, 1(2015) 17-20.
- [29] E. Menteşe, I. Doğan, B. Kahveci, Green protocol: Solvent-and catalyst-free synthesis of benzimidazole derivatives via microwave technique, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 49, 8(2013) 1136-1140.
- [30] M. Shekouhy, A. Hasaninejad, Ultrasound-promoted catalyst-free one-pot four component synthesis of 2H-indazolo [2,1-b] phthalazine-triones in neutral ionic liquid 1-butyl-3-methylimidazolium bromide, *Ultrason. Sonochem.*, 19, 2(2012) 307-313.
- [31] G. Shukla, R.K. Verma, G.K. Verma, M.S. Singh, Solvent-free sonochemical one-pot three-component synthesis of 2H-indazolo [2,1-b] phthalazine-1,6, 11-triones and 1H-pyrazolo [1,2-b] phthalazine-5,10-diones, *Tetrahedron Lett.*, 52, 52(2011) 7195-7198.
- [32] H.-J. Wang, X.-N. Zhang, Z.-H. Zhang, Highly efficient three-component synthesis of 1H-indazolo [1,2-b] phthalazinetrione derivatives catalyzed by heteropolyacids,

- Monatsh. Chem., 141, 4(2010) 425-430.
- [33] H.R. Shaterian, A. Hosseinian, M. Ghashang, Reusable silica supported poly phosphoric acid catalyzed three-component synthesis of 2H-indazolo [2,1-b] phthalazine-trione derivatives, *Arkivoc*, 2, 59(2009) 59-67.
- [34] D.R. Chandam, A.G. Mulik, P.P. Patil, S.D. Jagdale, D.R. Patil, M.B. Deshmukh, ( $\pm$ )-Camphor-10-sulfonic acid catalyzed atom efficient and green synthesis of triazolo [1,2-a] indazole-triones and spiro triazolo [1,2-a] indazole-tetraones, *Res. Chem. Intermed.*, 41, 2(2015) 761-771.
- [35] S.M. Sadeghzadeh, Quinuclidine stabilized on FeNi<sub>3</sub> nanoparticles as catalysts for efficient, green, and one-pot synthesis of triazolo [1,2-a] indazoletriones, *ChemPlusChem*, 79, 2(2014) 278-283.
- [36] A. Hasaninejad, A. Zare, M. Shekouhy, Highly efficient synthesis of triazolo [1,2-a] indazole-triones and novel spiro triazolo [1,2-a] indazole-tetraones under solvent-free conditions, *Tetrahedron*, 67, 2(2011) 390-400.
- [37] H.R. Tavakoli, S.M. Moosavi, A. Bazgir, ZrOCl<sub>2</sub>. 8H<sub>2</sub>O as an efficient catalyst for the three-component synthesis of triazoloindazoles and indazolophthalazines, *J. Korean Chem. Soc.*, 57, 4(2013) 472-475.
- [38] D. Azarifar, R. Nejat-Yami, Z. Akrami, F. Sameri, S. Samadi, Tetrakis (acetonitrile) copper (I) hexafluorophosphate as an efficient catalyst for the synthesis of triazolo [1,2-a]indazole-1,3,8-trione and 2H-indazolo [2,1-b] phthalazine-trione derivatives, *Lett. Org. Chem.*, 9, 2(2012) 128-132.