



Semnan University

# Applied Chemistry Today

Journal homepage: <https://chemistry.semnan.ac.ir/>

ISSN: 2981-2437



Research Article

## Synthesis of 1*H*-Pyrazolo[1,2-*b*]Phthalazine-5, 10-Dione Derivatives Using Hercynite Magnetic Nanocatalyst

Zahra Paknejadi, Hassan Kefayati\*

Department of Chemistry, Faculty of Basic Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

### PAPER INFO

#### Article history:

Received: 21/Jun/2023

Revised: 26/Oct/2023

Accepted: 03/Dec/2023

#### Keywords:

Hercynite, Malononitrile, Pyrazolophthalazine, Nanocatalyst, Phthalhydrazide.

### ABSTRACT

Pyrazolophthalazines and their derivatives are known as a substance with diverse chemical and biological activity. These compounds have various medicinal properties such as anti-bacterial, anti-viral, anti-coagulant and anti-cancer. In this research synthesis of Pyrazolophthalazine derivatives by reaction of aromatic aldehyde derivatives, Phthal hydrazide and malononitrile in the presence of Hercynite as nano-catalyst were studied and the products were obtained in 45-90 minutes with yield of 90-97%. The structure of Hercynite nanocatalyst was investigated using FT-IR and SEM methods and X-ray diffraction pattern. The results of the morphology of the nanocatalyst surface show that the nanoparticles are spherical and the size of the particles is between 49-80 nm. Investigating the magnetic property of the catalyst with VSM analysis shows the favorable magnetic property of Hercynite nanocatalyst for its separation with an external magnetic field. Easy operation, high efficiency, reuse of the catalyst for several times, short reaction time and easy separation of the catalyst using an external magnet are the most important advantages of the presented method.

DOI: <https://doi.org/10.22075/chem.2024.30688.2177>

© 2024 Semnan University.

This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

\*Corresponding author: Associate Professor of Organic Chemistry. E-mail address: kefayati@iaurasht.ac.ir

How to cite this article: Paknejadi, Z., & Kefayati, H. (2024). Synthesis of 1*H*-pyrazolo [1, 2-*b*] phthalazine-5, 10-dione derivatives using Hercynite magnetic nanocatalyst. *Applied Chemistry Today*, 19(71), 183-200. (in Persian)

## سنتز مشتقات $H-1$ - پیرازولو[ $b$ -۱,۲]فتالازین - ۱۰، ۵-دی اون با استفاده از نانوکاتالیزگر مغناطیسی هرسنیت

زهرا پاک نژادی، حسن کفایتی\*

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاداسلامی، واحد رشت، رشت، گیلان، ایران

اطلاعات مقاله	چکیده
دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۳/۳۱	پیرازولوفتالازین‌ها و مشتقات آن‌ها به عنوان یک ماده با فعالیت شیمیایی و زیستی متنوع شناخته شده‌اند. این ترکیبات خواص دارویی متنوعی مثل ضد باکتری، ضد ویروس، ضد انعقاد خون و ضد سرطان دارند. از سوی دیگر نانوکاتالیزگرها به دلیل داشتن سطح تماس زیاد، قابل بازیافت بودن و جداسازی آسان در سنتز ترکیبات آلی بسیار مورد توجه هستند. در این مطالعه، تهیه مشتقات پیرازولوفتالازین از واکنش مشتقات آلدهیدهای آروماتیک، فتال هیدرازید و مالونونیتریل با استفاده از نانوکاتالیزگر هرسنیت مطالعه شد و محصولات واکنش در مدت زمان ۹۰-۴۵ دقیقه و با بازده ۹۷-۹۰٪ تهیه شدند. کوتاه بودن زمان واکنش‌ها و بازده بالای محصولات تشکیل شده بیانگر کارایی بالای نانوکاتالیزگر مورد استفاده است. ساختار نانوکاتالیزگر هرسنیت با استفاده از روش‌های FT-IR و SEM و الگوی پراش پرتو ایکس بررسی شد. نتایج ریخت شناسی سطح نانوکاتالیزگر نشان می‌دهد که نانوذرات کروی شکل بوده و سایز ذرات بین ۸۰-۴۹ نانومتر می‌باشد. بررسی میزان خصلت مغناطیسی کاتالیزگر با آنالیز VSM نشان دهنده خصلت مغناطیسی مطلوب نانوکاتالیزگر هرسنیت برای جداسازی آن با میدان مغناطیسی خارجی می‌باشد. عملکرد آسان، بازده بالا، استفاده مجدد از کاتالیزگر برای چند مرتبه، زمان کوتاه واکنش و جداسازی آسان کاتالیزگر با استفاده از یک مگنت خارجی از مهمترین مزایای روش ارائه شده است.
بازنگری مقاله: ۱۴۰۲/۰۸/۰۴	
پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۹/۱۲	
<b>کلمات کلیدی:</b>	
هرسنیت، مالونونیتریل، پیرازولوفتالازین، نانوکاتالیزگر، فتال هیدرازید.	

DOI: <https://doi.org/10.22075/chem.2024.30688.2177>

This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

### ۱- مقدمه

پیرازولوفتالازین‌ها دسته مهمی از ترکیبات هتروسیکل دارای حلقه پیرازول و حلقه فتالازین است که به پل هیدرازین جوش خورده است هستند که نقش مهمی در صنایع دارویی و کشاورزی دارند. ترکیبات دارای اسکلت پیرازولوفتالازین، فعالیت‌های مختلف بیولوژیکی از قبیل ضد میکروبی [۱]، شل کننده عضلات [۲]، ضد التهاب و ضد درد [۳]، ضد تشنج و تومور [۴ و ۵]، ضد قارچ [۶]، ضد سرطان [۷] و آنتی اکسیدانت [۸] از خود نشان داده اند. سنتز هتروسیکل‌های نیتروژن دار و همچنین پیرازولوفتالازین‌ها به دلیل گستره زیاد فعالیت‌های زیستی بسیار مورد توجه محققان قرار گرفته است [۹-۱۲]. به عنوان نمونه واکنش سنتز پیرازولوفتالازین‌ها با استفاده از کاتالیزگر *L*-پرولین [۱۳]، پتاسیم کربنات [۱۴]، مایع یونی [bmim]OH [۱۵]،  $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$  [۱۶]، مایع یونی دی ایزوپروپیل اتیل آمونیوم استات (DIPEAC-IL) [۱۷] و پلی-*N*-اتیل بنزن-۳،۱-دی سولفونامید (PBBS) [۱۸] گزارش شده است.

از بین روش‌های متنوع سنتزی که برای تهیه مشتقات پیرازولوفتالازین گزارش شده است، استفاده از نانوکاتالیزگرها نیز دارای اهمیت ویژه ای است. نانوکاتالیزگرهای معدنی در مقایسه با کاتالیزگرهای همگن، در محلول واکنش حل نمی‌شوند و به سادگی قابل جداسازی هستند. بازده بالا، مقرون به صرفه بودن، مصرف کم انرژی، ایمنی بالا و استفاده‌ی بهینه از مواد اولیه، از مزیت‌های نانوکاتالیزگرها است. لذا در سال‌های اخیر برای سنتز ترکیبات مختلف آلی از نانوکاتالیزگرهای معدنی برای کاهش زمان واکنش و بالا بردن بازده واکنش استفاده شده است [۲۱-۱۹]. نانو روی اکسید [۲۲]، نانوسیلیکا/سولفونیک اسید (SBA-Pr-SO<sub>3</sub>H) [۲۳]، نانوذرات ملامین/SiO<sub>2</sub>@NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [۲۴]، Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [۲۵]، نانو ذره نیکل/سریم اکسید [۲۶]، نانوکامپوزیت پلی (آنیلین-متا-فنیلن دی آمین)/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [۲۷]، نانوذره شامل مس (II)/تالک (γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/ talc /Cu<sup>II</sup> NPs) [۲۸] از جمله مواردی هستند که برای سنتز این دسته از ترکیبات هتروسیکل گزارش شده اند. اخیراً، استفاده از نانوذرات مغناطیسی هرسنیت به عنوان بستر ناهمگن برای تثبیت کاتالیزگرهای همگن مورد توجه محققان شیمی قرار گرفته است. هرسنیت، یک مخلوط اکسیدی با فرمول FeAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> و ترکیب درصد عناصر ۳۱/۰۵٪ آلومینیوم، ۳۲/۱۳٪ آهن و ۳۶/۸۲٪ اکسیژن می باشد که یک هشتم از جایگاه های تتراهدرال آن با یون های آهن و یک دوم از جایگاه های اکتاهدرال آن با یون های آلومینیوم پر شده است. وزن مولکولی این ماده پارامغناطیس برابر ۱۷۳/۸۲ گرم بوده و رنگ آن مشکی است. از جمله خواص هرسنیت را می توان به استحکام دمایی بالا و مقاومت شیمیایی در مقابل قلیاها و سولفات ها اشاره کرد [۲۹-۳۲].

در این پژوهش، در ادامه مطالعات قبلی در زمینه کاربرد نانوکاتالیزگرها در سنتز ترکیبات آلی [۳۳-۳۶]، و با توجه به اهمیت مباحث شیمی سبز و استفاده از کاتالیزگرهای سازگار با محیط زیست [۳۷-۴۱]، سنتز دسته ای از مشتقات پیرازولو [۲,۱-b]فتالازین با استفاده از نانوکاتالیزگر هرسنیت مورد بررسی قرار گرفت.

## ۲- بخش تجربی

### ۲-۱- مواد شیمیایی و معرف‌های مورد استفاده

مواد شیمیایی به کار رفته در این پژوهش، از شرکت مرک (آلمان)، فلوکا و حلال‌های اتانول، n-هگزان و اتیل استات از شرکت مجلی (ایران) تهیه شدند. همه مواد شیمیایی با درجه خلوص تجزیه‌ای و بدون نیاز به خالص سازی بیشتر استفاده شدند.

### ۲-۲- دستگاه‌های مورد استفاده

طیف‌های مادون قرمز با تبدیل فوریه (FT-IR) با دستگاه طیف‌بین IR-470 و طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته‌ای <sup>1</sup>H NMR و <sup>13</sup>C NMR به ترتیب با دستگاه ۳۰۰ و ۷۵ مگاهرتز بروکر در حلال DMSO-d<sub>6</sub> ثبت شد. تصویر ریخت شناسی سطح نانوکاتالیزگر با میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) مدل MIRA ۳ با ولتاژ ۱۵ کیلوولت انجام شد. الگوی پراش پرتو ایکس (XRD) با دستگاه Philips مدل PW1730، طول موج لامپ مس: ۱/۵۴۰۵۶ ثبت گردید. بررسی خاصیت مغناطیسی

نیز با مغناطیس سنج نمونه مرتعش (VSM) مدل VSM+FORC شرکت مغناطیس دانش پژوه کاشان بررسی شد. برای جداسازی مغناطیسی نانوذرات سنتز شده از مگنت قوی با ابعاد (۱ × ۳ × ۵ سانتیمتر) با قدرت مغناطیسی ۱/۴ تسلا استفاده شد.

### ۲-۳- سنتز نانوکاتالیزگر هرسنیت

مخلوطی از  $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$  (۰/۵۸ گرم) و  $FeCl_2 \cdot H_2O$  (۰/۷۵ گرم) را در ۱۰۰ میلی لیتر آب مقطر حل کرده و در دمای  $80^\circ C$  تحت گاز نیتروژن همزده شد. سپس ۱۰ میلی لیتر از محلول آبی سود ۰/۲ مولار به مخلوط واکنش اضافه شده تا pH مخلوط واکنش به ۱۲ برسد. پس از ۳۰ دقیقه همزدن مخلوط، با یک آهنربای خارجی نانوذرات هرسنیت جمع شد. چند بار با آب دیونیزه و اتانول شسته شد و سپس در دمای  $75^\circ C$  به مدت ۴ ساعت در آون خشک شد.

### ۲-۴- روش عمومی سنتز مشتقات پیرازولوفتالازین (۴a-g)

مخلوطی از فتال هیدرازید (۱ میلی مول، ۰/۱۶۲ گرم)، مشتقات آلدهید (۱ میلی مول)، مالونونیتрил (۱ میلی مول، ۰/۰۶۶ گرم) و ۴۰ میلی گرم از نانوکاتالیزگر هرسنیت در ۱۰ میلی لیتر اتانول رفلاکس شد. پایان واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک مشخص شد (n-هگزان: اتیل استات، ۴:۷). سپس ۱۰ میلی لیتر اتانول داغ به مخلوط واکنش اضافه شده و نانوکاتالیزگر هرسنیت با استفاده از مگنت خارجی با قدرت ۱/۴ تسلا جدا شد. مخلوط واکنش داخل یخ خرد شده صاف شده و رسوب حاصل با اتانول ۹۶ درصد متبلور شد. ساختار محصولات با مقایسه دمای ذوب و طیف سنجی FT-IR،  $^1H$  NMR و  $^{13}C$  NMR تایید شد که نتایج آن در ادامه آورده شد:

۳-آمینو-۵،۱۰-دی هیدرو-۱-(۳-نیتروفنیل)-۵،۱۰-دی اکسو-۱H-پیرازولو [b-۱،۲]فتالازین-۲-کربونیتریل (۴a)

m.p:  $270 - 272^\circ C$ ; IR (KBr) ( $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$ ): ۳۴۸۵ ( $NH_2$ ), ۲۱۹۷ (CN), ۱۶۸۲, ۱۶۵۳ (C=O), ۱۵۴۱, ۱۳۸۵ ( $NO_2$ ).

۳-آمینو-۵،۱۰-دی هیدرو-۱-(۴-نیتروفنیل)-۵،۱۰-دی اکسو-۱H-پیرازولو [b-۱،۲]فتالازین-۲-کربونیتریل (۴b)

m.p:  $263 - 265^\circ C$ ; IR (KBr) ( $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$ ): ۳۴۷۱, ۳۴۰۷ ( $NH_2$ ), ۲۲۱۵ (CN), ۱۶۰۴, ۱۵۷۹ (C=O), ۱۵۱۹, ۱۳۴۶ ( $NO_2$ ).

۳-آمینو-۵،۱۰-دی هیدرو-۱-(۴-کلروفنیل)-۵،۱۰-دی اکسو-۱H-پیرازولو [b-۱،۲]فتالازین-۲-کربونیتریل (۴c)

کریستال سفید; m.p: ۲۷۰ - ۲۷۱ °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): ۳۴۸۵, ۳۴۱۴ (NH<sub>2</sub>), ۲۲۲۵ (CN), ۱۶۵۷, ۱۵۸۳ (C=O), ۸۲۵ (Cl).

۳- آمینو-۵،۱۰-دی هیدرو-۱-(۴-متوکسی فنیل)-۱H-پیرازولو [۱,۲-b]فتالازین-۲-کربونیتریل (۴d)

کریستال سفید; m.p: ۲۴۰ - ۲۴۲ °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): ۳۴۸۱, ۳۴۱۲ (NH<sub>2</sub>), ۲۲۲۲ (CN), ۱۶۰۴, ۱۵۷۲ (C=O), ۱۵۱۲ (C=C), ۱۲۷۸, ۱۱۸۶ (C-O).

۳- آمینو-۵،۱۰-دی هیدرو-۱-(۴-متیل فنیل)-۱H-پیرازولو [۱,۲-b]فتالازین-۲-کربونیتریل (۴e)

کریستال سفید; m.p: ۲۵۴ - ۲۵۵ °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): ۳۴۳۱ (NH<sub>2</sub>), ۲۲۱۹ (CN), ۱۶۵۹, ۱۵۸۵ (C=O).

۳- آمینو-۵،۱۰-دی هیدرو-۱-(۴-برمو فنیل)-۱H-پیرازولو [۱,۲-b]فتالازین-۲-کربونیتریل (۴f)

کریستال سفید; m.p: ۲۶۲ - ۲۶۴ °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): ۳۵۲۰, ۳۴۰۶ (NH<sub>2</sub>), ۲۱۵۶ (CN), ۱۶۵۳ (C=O), ۱۵۷۶, ۱۵۵۴ (C=C), ۱۰۷۰ (Br); <sup>1</sup>H NMR (۳۰۰ MHz, DMSO)  $\delta$ : ۸/۵۶ (s, ۲H, NH<sub>2</sub>), ۸/۱۰-۸/۱۵ (m, ۴H), ۷/۵۸ (d, ۲H,  $J=۸/۳$  Hz), ۷/۴۸ (d, ۲H,  $J=۸/۳$  Hz), ۶/۱۵ (s, ۱H, C-H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (۷۵ MHz, DMSO)  $\delta$ : ۱۶۱/۲, ۱۴۵/۵, ۱۳۳/۲, ۱۳۲/۶, ۱۳۱/۹, ۱۳۰/۹, ۱۳۰/۲, ۱۳۰/۰, ۱۲۹/۶, ۱۱۴/۶, ۱۱۳/۶, ۸۲/۸, ۴۷/۳ ppm.

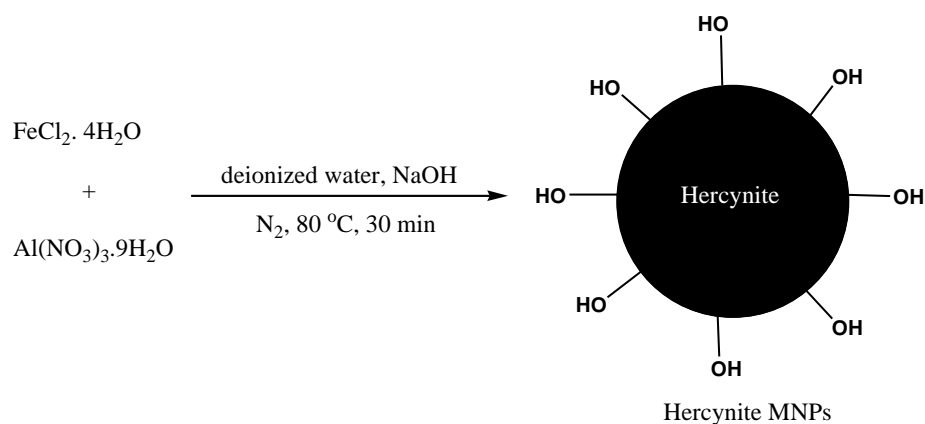
۳- آمینو-۵،۱۰-دی هیدرو-۱-(۳-برمو فنیل)-۱H-پیرازولو [۱,۲-b]فتالازین-۲-کربونیتریل (۴g)

کریستال سفید; m.p: ۲۵۵ - ۲۵۷ °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): ۳۴۴۳ (NH<sub>2</sub>), ۲۲۲۶ (CN), ۱۶۵۷ (C=O), ۱۵۸۵, ۱۵۵۴ (C=C), ۱۰۷۰ (Br); <sup>1</sup>H NMR (۳۰۰ MHz, DMSO)  $\delta$ : ۸/۵۶ (s, ۲H, NH<sub>2</sub>), ۸/۱۲-۸/۱۳ (m, ۲H), ۷/۹۳ (d, ۲H,  $J=۳/۰$  Hz), ۷/۹۱ (d, ۲H,  $J=۳/۰$  Hz), ۷/۶۲ (t, ۲H,  $J=۸/۰$  Hz), ۶/۱۵ (s, ۱H, C-H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (۷۵ MHz, DMSO)  $\delta$ : ۱۶۰/۸, ۱۵۹/۹, ۱۴۸/۸, ۱۳۷/۰, ۱۳۱/۹, ۱۳۵/۱, ۱۳۲/۱, ۱۲۹/۴ /۰, ۱۲۸/۷, ۱۲۵/۷, ۱۲۲/۸, ۱۲۲/۵, ۱۱۴/۴, ۱۱۳/۳, ۸۴/۱, ۴۶/۴ ppm.

### ۳-بحث و نتیجه گیری

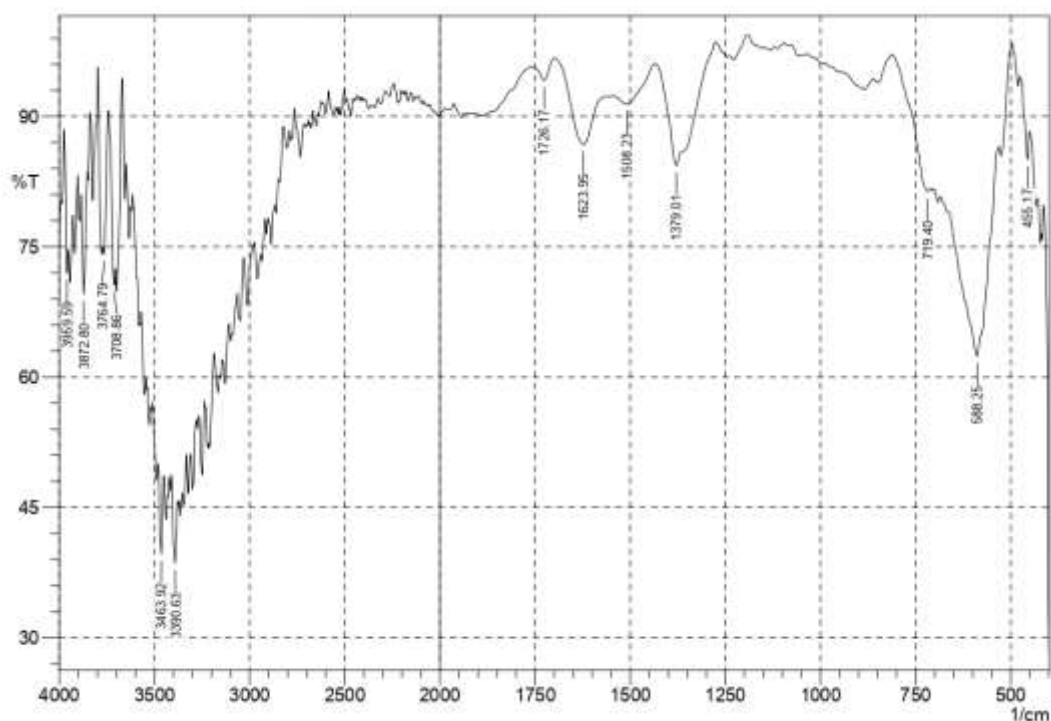
خصلت اسیدی لوییس و خاصیت مغناطیسی بالای هرسنیت که جداسازی آن از مخلوط واکنش را با یک میدان مغناطیسی خارجی ممکن می سازد سبب شد تا در این تحقیق کارایی آن بعنوان کاتالیزگر برای سنتز مشتقات ۱H-پیرازولو[۱,۲]-

[b]فتالازین-۱۰، ۵-دی‌اون بررسی شود. ابتدا نانوکاتالیزگر هرسنیت بر اساس روش گزارش شده در مراجع [۴۲] با استفاده از واکنش کلرید آهن و نیترات آلومینیوم تهیه و مراحل سنتز در طرح ۱ نشان داده شد.



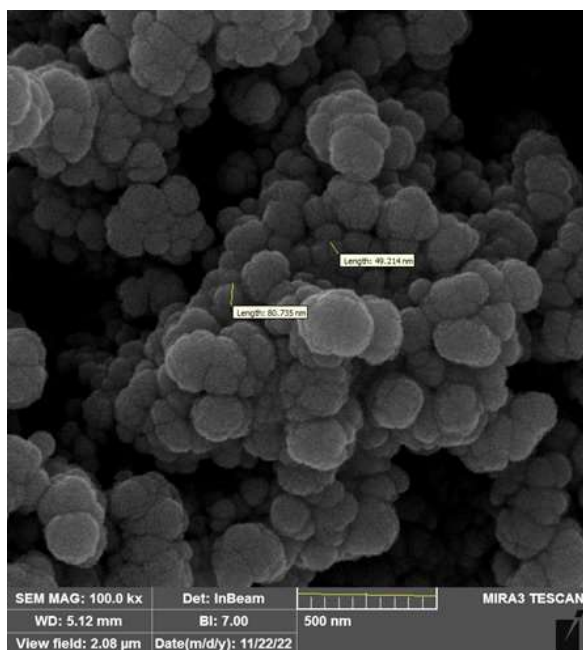
طرح ۱- تهیه نانوکاتالیزگر هرسنیت

طیف FT-IR، نانوکاتالیزگر هرسنیت سنتز شده در شکل ۱ نشان داده شده است. پیک های جذبی در ناحیه  $3464\text{ cm}^{-1}$  و  $3391\text{ cm}^{-1}$  مربوط به حرکات ارتعاشی کششی گروه های هیدروکسیل است. نوارهای جذبی ضعیف در ناحیه  $855\text{ cm}^{-1}$  و  $719\text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوند Al-O و نوارهای ناحیه  $588\text{ cm}^{-1}$  و  $455\text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوند Fe-O است که با گزارش های قبلی مطابقت دارد [۴۳].



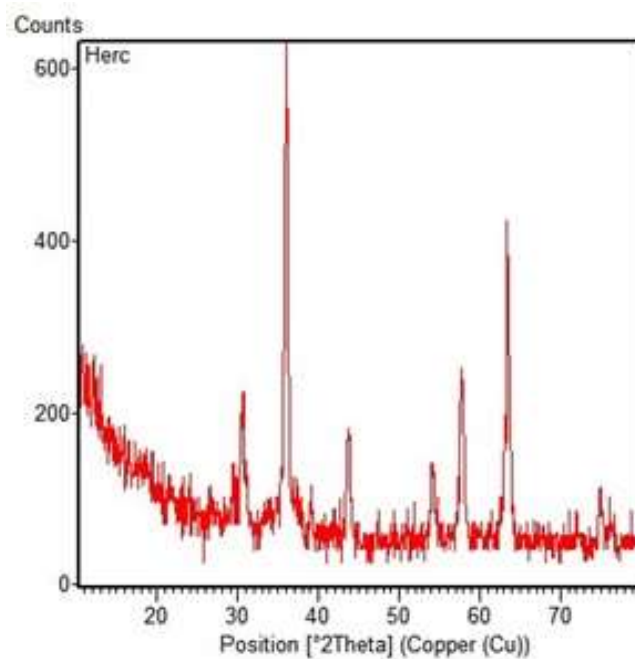
شکل ۱- طیف FT-IR نانوکاتالیزگر هرسنیت

ریخت شناسی سطح نانوکاتالیزگر هرسنیت سنتز شده با استفاده از میکروسکوپ الکترونی (SEM) بررسی شد (شکل ۲). نتایج نشان می‌دهد که نانوذرات کروی شکل بوده و سایز ذرات بین ۸۰-۴۹ نانومتر می‌باشد.



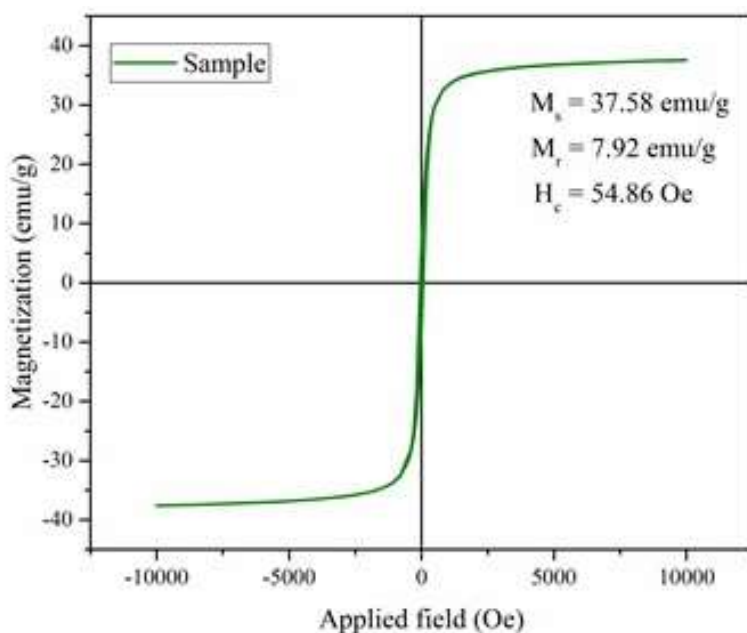
شکل ۲- تصویر SEM نانوکاتالیزگر هرسنیت

الگوی پراش پرتو ایکس نانوذرات هرسنیت سنتز شده در شکل ۳ علائم  $2\theta$  را در ۳۰/۳۸، ۳۵/۷۳، ۴۳/۳۳، ۵۷/۳۳ و ۶۲/۹۳ نشان می‌دهد که هرسنیت سنتز شده در این تحقیق با داده‌های استاندارد هرسنیت مطابقت دارد.



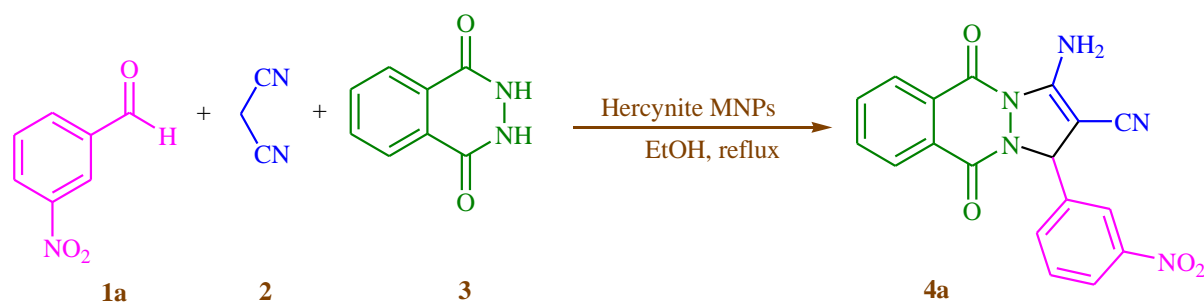
شکل ۳- الگوی XRD نانوکاتالیزگر هرسنیت

خواص مغناطیسی نانوکاتالیزگر هرسنیت سنتز شده با مغناطیس سنج نمونه ارتعاشی بررسی شد (شکل ۴). با افزایش میدان مغناطیسی خارجی، قدرت مغناطیسی نانوکاتالیزگر سنتز شده افزایش یافت و به مقدار  $37/58 \text{ emu g}^{-1}$  رسید که نشان دهنده خصلت مغناطیسی نانوکاتالیزگر هرسنیت سنتز شده می‌باشد.



شکل ۴- آنالیز VSM نانوکاتالیزگر هرسنیت

در ادامه برای تعیین شرایط بهینه، واکنش فتال هیدرازید، مالونونیتریل و ۳-نیترو بنزالدهید در شرایط مختلف بررسی شد (طرح ۲).



طرح ۲- واکنش بهینه سازی سنتز پیرازولوفتالازین ۴a

مقادیر مربوط به بهینه سازی مقدار نانوکاتالیزگر هرسنیت در جدول ۱ نشان داده است. همان‌طور که در ردیف ۵ مشخص است بالاترین بازده (۹۶٪) مربوط به استفاده از مقدار ۴۰ میلی‌گرم از نانوکاتالیزگر است.



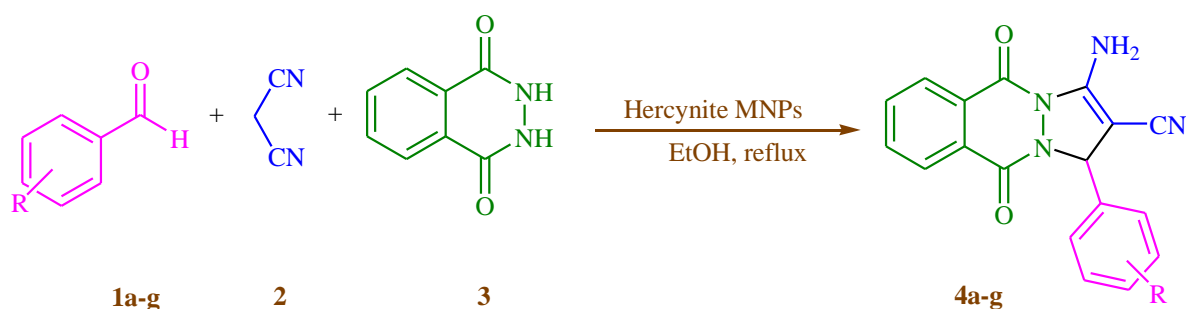
جدول ۱. بررسی اثر حلال و مقدار کاتالیزگر هرسنیت در بازده و زمان واکنش سنتز ۴a

بازده (%)	زمان (دقیقه)	مقدار کاتالیزگر (mg)	دما (°C)	حلال	ردیف
-	۱۲۰	-	۷۸	اتانول	۱
۵۱	۱۴۰	۱۰	۷۸	اتانول	۲
۶۵	۱۲۰	۲۰	۷۸	اتانول	۳
۸۷	۹۵	۳۰	۷۸	اتانول	۴
۹۶	۶۰	۴۰	۷۸	اتانول	۵
۹۶	۶۰	۵۰	۷۸	اتانول	۶
جزئی	۱۲۰	۴۰	۱۰۰	-	۷
-	۱۲۰	۴۰	۲۰	اتانول	۸
-	۱۲۰	۴۰	۴۰	اتانول	۹
۷۸	۹۰	۴۰	۶۰	اتانول	۱۰
۵۵	۱۲۰	۴۰	۷۸	اتانول: آب (۱:۱)	۱۲
۷۵	۱۰۰	۴۰	۷۸	اتانول: آب (۱:۲)	۱۳
۸۷	۶۰	۴۰	۶۵	متانول	۱۴
۳۰	۱۲۰	۴۰	۱۰۰	آب	۱۵
۷۱	۱۰۰	۴۰	۸۲	استونیتریل	۱۶
۸۴	۹۵	۴۰	۱۰۰	DMF	۱۷
-	۱۲۰	۴۰	۶۹	هگزان	۱۸

\* شرایط واکنش ردیف ۶-۱: فتال هیدرازید (۱ mmol)، مالونونیتریل (۱ mmol)، ۳-نیترو بنزالدهید (۱ mmol)، حلال اتانول (۱۰ mL)، رفلکس.  
 \*\* شرایط واکنش ردیف ۱۸-۷: فتال هیدرازید (۱ mmol)، مالونونیتریل (۱ mmol)، ۳-نیترو بنزالدهید (۱ mmol)، هرسنیت (۴۰ mg)، حلال (۱۰ mL).  
 (۱۰)

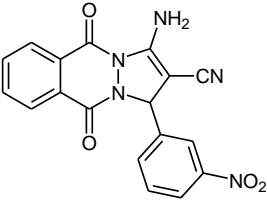
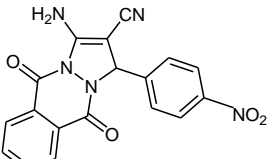
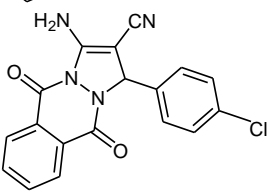
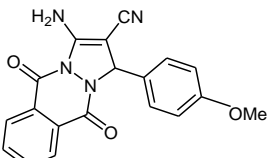
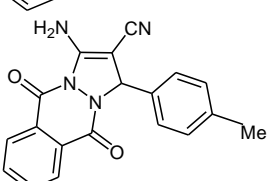
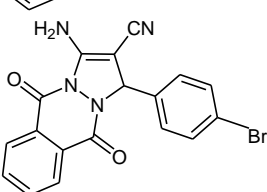
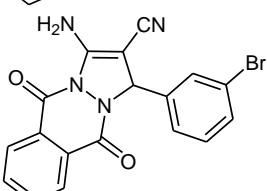
همچنین، برای بررسی کارایی کاتالیزگر هرسنیت، این واکنش در شرایط بهینه با دیگر آلدئیدهای آروماتیک نیز انجام شد (طرح

۳) که نتایج آن در جدول ۲ آورده شده است.



طرح ۳- سنتز مشتقات پیرازولوفتالازین ۴a-g

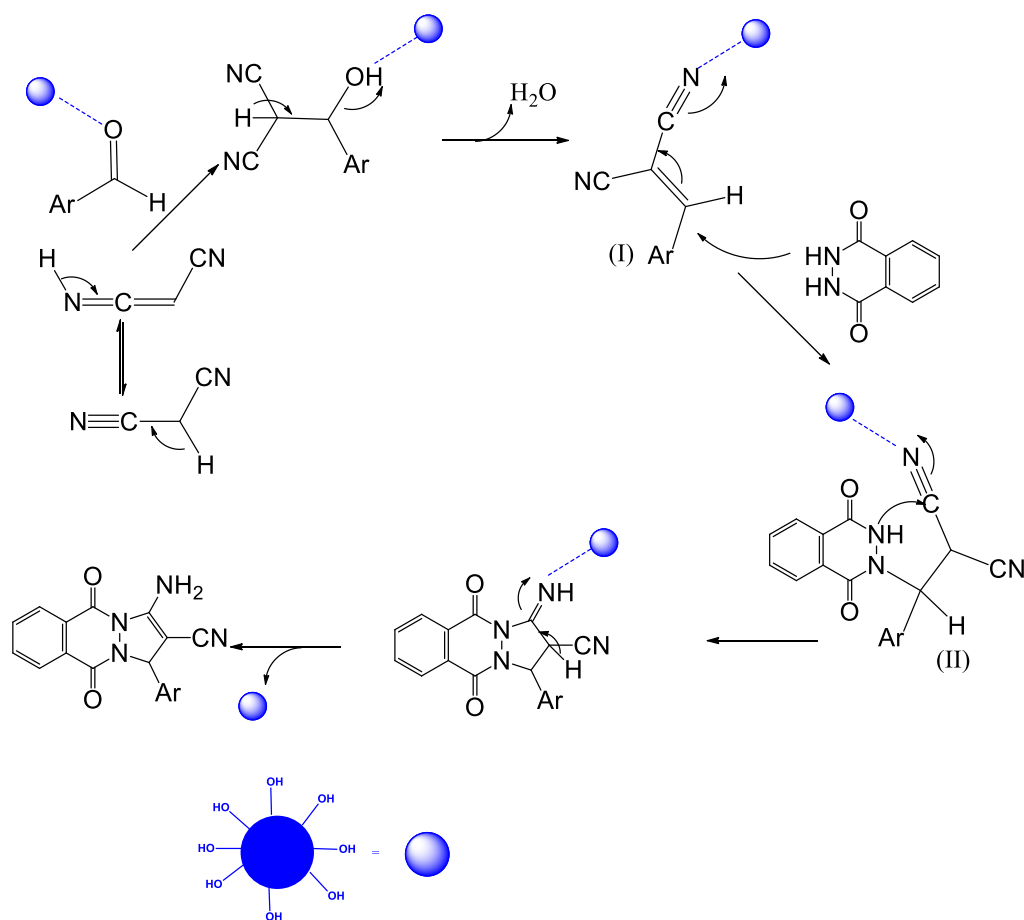
جدول ۲. سنتز مشتقات ۴a-g با استفاده از هرسنیت

شماره	محصول	زمان (دقیقه)	بازده	مشاهده شده	دمای ذوب (°C)	گزارش شده [۴۴]
۴a		۶۰	۹۶	۲۷۰-۲۷۲	۲۶۹-۲۷۱	
۴b		۵۰	۹۷	۲۶۳-۲۶۵	۲۶۴-۲۶۶	
۴c		۴۵	۹۴	۲۷۰-۲۷۱	۲۷۲-۲۷۳	
۴d		۹۰	۹۰	۲۴۰-۲۴۲	۲۴۰-۲۴۲	
۴e		۸۰	۹۱	۲۵۴-۲۵۵	۲۵۳-۲۵۵	
۴f		۵۰	۹۳	۲۶۲-۲۶۴	۲۶۰-۲۶۲	
۴g		۶۰	۹۱	۲۵۵-۲۵۷	-	

شرایط واکنش: فتال هیدرازید (۱ mmol)، مالونونیتریل (۱ mmol)، آلدهید (۱ mmol)، هرسنیت (۴۰ mg)، اتانول (۱۰ mL)، رفلکس.

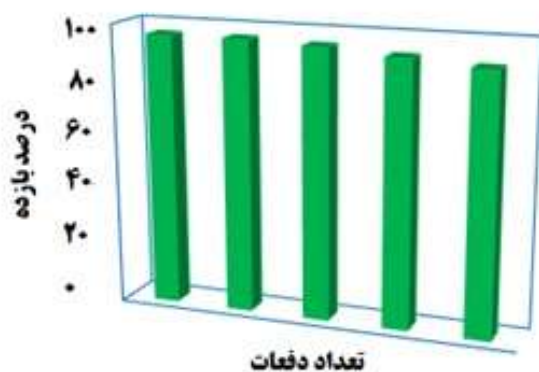
مکانیسم پیشنهادی واکنش در طرح ۴ نشان داده شده است. در ابتدا پیوند گروه کربونیل آلدهید با نانوکاتالیزگر هرسنیت بعنوان یک اسید لوویس فعال شده و سبب تسریع حمله هسته دوستی مالونونیتریل روی گروه کربونیل آلدهید می‌شود. واکنش تراکمی نووناگل بین مالونونیتریل و آلدهید با حذف آب سبب تولید حدواسط I می‌شود. در ادامه نیز واکنش مایکل بین حدواسط I و

فتال هیدرازید حدواسط II را بدست می دهد. در نهایت با حلقوی شدن درون مولکولی و توتومری شدن، محصول نهایی تشکیل می گردد.



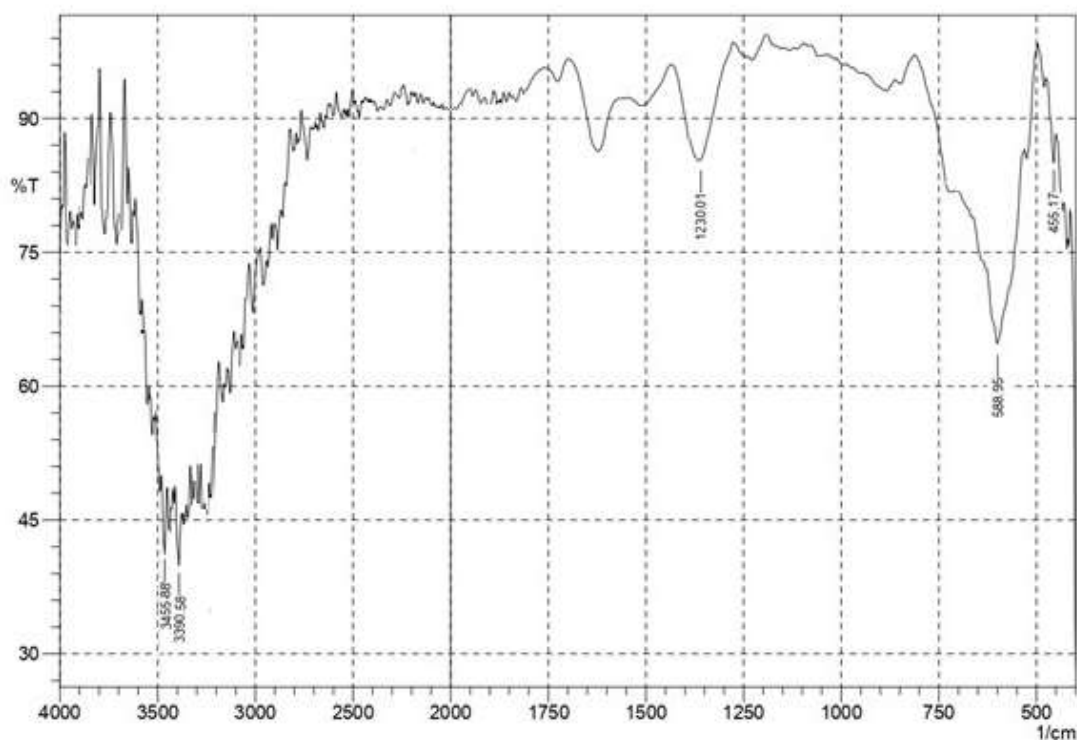
طرح ۴- مکانیسم پیشنهادی سنتز ترکیبات ۴a-g

برای بازیابی کاتالیزگر، ابتدا نانوکاتالیزگر با آهنربا از محلول واکنش خارج و سپس با اتانول داغ جهت خارج سازی ناخالصی‌ها شستشو داده می‌شود و در ادامه کاتالیزگر خشک و دوباره مورد استفاده قرار می‌گیرد. بازده مربوط به واکنش استفاده مجدد از نانوکاتالیزگر هرسنیت پس از ۵ بار استفاده به ترتیب عبارتند از ۹۶، ۹۶، ۹۵، ۹۳ و ۹۱ درصد که در شکل ۵ نشان داده شده است.



شکل ۵- نمودار تعداد دفعات بازیابی کاتالیزگر و تاثیر آن بر روی بازده محصول

طیف FT-IR نانوکاتالیزگر هرسنیت پس از ۵ بار استفاده مجدد در شکل ۶ نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، تغییری در طیف FT-IR نانوکاتالیزگر بعد از استفاده مجدد مشاهده نشد که نشان‌دهنده پایداری آن بعد از استفاده مجدد می‌باشد.



شکل ۶- طیف FT-IR کاتالیزگر هرسنیت بعد از ۵ بار بازیافت

برای اثبات کارآمد بودن روش مورد مطالعه و نانوکاتالیزگر هرسنیت در واکنش سنتز مشتقات پیرازولو [۱،۲-b]فتالازین-۵،۱۰-دی اون، مقایسه ای با سایر روش‌های پیشنهادی انجام گرفت که نتایج آن در جدول ۳ ارائه شده است. نتایج حاصل از این مقایسه نشان می‌دهند که نانوکاتالیزگر هرسنیت معرف مناسبی برای سنتز مشتقات پیرازولوفتالازین است.

جدول ۳. مقایسه نتایج بدست آمده از سنتر ۱H-پیرازولو[۱,۲-b]فتالازین-۱۰ و ۵-دی‌اون ۴e با استفاده از نانوکاتالیزگر هرسنیت در مقایسه با سایر روش‌ها

ردیف	کاتالیزگر	شرایط	مقدار کاتالیزور	زمان (دقیقه)	بازده (%)	مراجع
۱	Et <sub>3</sub> N	اتانول/ولتراسوند/ ۵۰ °C	۲۰ درصد مولی	۶۰	۸۷	۱۲
۲	[Bmim]OH	مایکروویو/ ۴۵ °C	۰/۲ میلی لیتر	۵	۹۱	۱۰
۳	CuI NPS	بدون حلال/ ۷۰ °C	۱۰ درصد مولی	۲۷	۸۸	۴۵
۴	CuO NPs	بدون حلال/ ۱۰۰ °C	۱۰ درصد مولی	۲۵	۸۹	۲۰
۵	nano-ZnO	بدون حلال/ ۱۰۰ °C	۱۵ درصد مولی	۲۰	۸۶	۲۱
۶	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -imine/ phenoxy-Cu(II)	بدون حلال/ ۹۰ °C	۳۰ میلی گرم	۲۰	۹۰	۱۹
۷	Mn/4-MePy-IL@ZY	اتانول: آب/فلاکس	۱۰ میلی گرم	۱۲	۸۶	۴۶
۸	Carboxymethyl Cellulose	۸۰ °C	۲۵ درصد مولی	۷۰	۸۹	۴۷
۹	هرسنیت	اتانول/فلاکس	۴۰ میلی گرم	۸۰	۹۱	تحقیق حاضر

در این پژوهش، تهیه مشتقات پیرازولوفتالازین از طریق واکنش مشتقات مختلف آلدهیدهای آروماتیک، فتال هیدرازید و مالونونیتریل با استفاده از نانوکاتالیزگر هرسنیت مورد مطالعه قرار گرفت و محصولات واکنش در مدت زمان ۹۰-۴۵ دقیقه و با بازده ۹۷-۹۰٪ تهیه شدند. کوتاه بودن زمان واکنش‌ها و بازده بالای محصولات تشکیل شده بیانگر کارایی بالای نانوکاتالیزگر مورد استفاده است. از جمله مزیت‌های دیگر این روش، سهولت جداسازی نانوکاتالیزگر از محیط واکنش با استفاده از آهنربای مغناطیسی است که سبب بالا بردن اهمیت تحقیق مورد مطالعه است. همچنین نانوکاتالیزگر معرفی شده، بدون کاهش چشمگیری در بازده واکنش، تا ۵ بار قابلیت استفاده مجدد دارد که آن را به‌عنوان یک روش مناسب برای سنتز مشتقات پیرازولوفتالازین مناسب می‌سازد و با توجه به سهولت سنتز و اقتصادی بودن نانو کاتالیزگر هرسنیت پتانسیل استفاده از آن برای استفاده در صنایع مرتبط وجود دارد.

#### ۴- تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از حمایت‌های دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت برای انجام این تحقیق صمیمانه تشکر می‌نمایند.

#### ۵- فهرست منابع و مآخذ

- [1] Sridhara, A.M., Reddy, K.R.V., Keshavayya, J., Vadiraj, S.G., Bose, P., Ambika, D.S., Raju, C.K., Shashidhara, S., & Raju, N.H. (2011). Synthesis, antimicrobial and cytotoxicity studies of some novel phthalazine-methoxyacrylate derivatives. *Journal of Pharmacy Research*, 4(2), 496-500.
- [2] Awadallah, F.M., Saleh, D.O., & El-Eraky, W. (2012). Synthesis, vasorelaxant activity, and molecular modeling study of some new phthalazine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 52(1), 14-21.

- [3] Al-Assar, F., Zelenin, K. N., Lesiovska, E. E., Bezhan, I. P., & Chakchir, B. A. (2002). Synthesis and pharmacological activity of 1-hydroxy-, 1-amino-, and 1-hydrazino-substituted 2,3-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazine-5,8-diones and 2,3-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-diones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 36, 598–603.
- [4] Lashkari, M., Heydari, R., & Mohamadpour, F. (2016). A facile approach for one-pot synthesis of 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione derivatives catalyzed by ZrCl<sub>4</sub> as an efficient catalyst under solvent-free conditions. *Iranian Journal of Science and Technology, Transaction A*, 1-7.
- [5] El-Azm, F.S.A., Mahmoud, M.R., & Hekal, M.H. (2015). Recent developments in chemistry of phthalazines. *Organic Chem Current Research*, 4, 1-12.
- [6] Kim, J.S., Rhee, H.K., Park, H.J., Lee, S.K., Lee, C.O., & Park Choo, H.Y. (2008). Synthesis of 1-*l*-substituted-[1,2,3]triazolo[4,5-*g*]phthalazine-4,9-diones and evaluation of their cytotoxicity and topoisomerase II inhibition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16 (8), 4545-4550.
- [7] Li, J., Zhau, Y.F., Yuan, X.Y., Gong, J.X.X.I., & Gong, P. (2006). Synthesis and anticancer activities of novel 1,4-disubstituted phthalazines. *Molecules*, 11(7), 574- 582.
- [8] Badiger, K. B., Sannegowda, L. K., & Kamanna, K. (2023). An agro-waste catalyzed facile synthesis of 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione derivatives: Evaluation of antioxidant and electrochemical studies. *Polycyclic Aromatic Compounds*, <https://doi.org/10.1080/10406638.2023.2186445>.
- [9] Ghahremanzadeh, R., Imani Shakibaei, Gh., & Bazgir, A. (2008). An efficient one-pot synthesis of 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione derivatives. *Synlett*, 8, 1129-1132.
- [10] Raghuvanshi, D. S., & Singh, K. N. (2011). A highly efficient green synthesis of 1*H*-pyrazolo [1, 2-*b*] phthalazine-5, 10-dione derivatives and their photophysical studies. *Tetrahedron Letters*, 52 (43), 5702-5705.
- [11] K. Jadhav, Ch., S. Nipate, A., V. Chate, A., V. Kulkarni, M., & H. Gill, Ch. (2023). Microwave-assisted chemistry: New synthetic application for the rapid construction of 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione derivatives in diisopropyl ethyl ammonium acetate. *Polycyclic Aromatic Compounds*, <https://doi.org/10.1080/10406638.2021.2021252>.
- [12] Nabid, M. R., Tabatabaei Rezaei, S. J., Ghahremanzadeh, R., & Bazgir, A. (2010). Ultrasound-assisted one-pot, three-component synthesis of 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-diones. *Ultrasonics Sonochemistry*, 17 (1), 159-161.
- [13] Roy, H.N., Rana, M., Al Munsur, A.Z., Lee, K.-I., & Sarker, A.K. (2016). Efficient and convenient synthesis of 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione derivatives mediated by *L*-proline. *Synthetic Communications*, 46 (16), 1370-1376.
- [14] Abdesheikhi, M., & Karimi-jaberi, Z. (2015). Four-component synthesis of 3-amino-1-aryl-5,10-dioxo-1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile derivatives promoted by potassium carbonate. *Journal of Chemical Research*, 39, 482-483.

- [15] Wang, W., Cong-Hao, L., Yi, Y., Xiao-Jun, L., & Hong-Yun, G. (2016). An improved procedure for the three-component synthesis of 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-5,10-dione derivatives using basic ionic liquid. *Journal of Chemistry Research*, 40 (6), 354–357.
- [16] Mosaddegh, E., & Hassankhani, A. (2011). A rapid, one-pot, four-component route to 2H-indazolo[2, 1-b]phthalazine-triones. *Tetrahedron Lett*, 52 (4), 488-490.
- [17] K. Jadhav, Ch., S. Nipate, A., V. Chate, A., M. Kamble, P., A. Kadam, G., S. Dofe, V., M. Khedkar, V., & H. Gill, Ch. (2021). Room temperature ionic liquid promoted improved and rapid synthesis of highly functionalized imidazole and evaluation of their inhibitory activity against human cancer cells. *Journal of Chinese Chemistry Society*, 68 (6), 1067-1081.
- [18] Ghorbani-Vaghei, R., Noori, S., Toghraei-Semiromia, Z., & Salimi, Z. (2014). One-pot synthesis of 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-5,10-dione derivatives under solvent-free conditions. *RSC Advances*, 4, 47925-47928.
- [19] Nesarvand, M., Azarifar, D., & Ebrahimiasl, H. (2021). One-pot and green synthesis 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-5,10-dione and dihydropyrano[3,2-c]chromene derivatives by Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-imine/phenoxy-Cu(II) as an efficient and reusable catalyst. *Research Chemical Intermediate*, 47, 3629- 3644.
- [20] Patil, S., Mane, A., & Dhongade Desai, S. (2019). CuO nanoparticles as a reusable catalyst for the synthesis of 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-5,10-dione derivatives under solvent-free conditions. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 16, 1665–1675.
- [21] Das, D. (2016). Multicomponent reactions in organic synthesis using copper-based nanocatalysts. *Chemistry Select*, 1 (9), 1959-1980.
- [22] Azarifar, A., Nejat-Yami, R., & Azarifar, D. (2013). Nano-ZnO: an efficient and reusable catalyst for one-pot synthesis of 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-5,10-diones and pyrazolo[1,2-a][1, 2, 4] triazole 1,3-diones. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 10, 297–306.
- [23] Ziarani, G.M., Mohtasham, N. H., Badiei, A., & Lashgari, N. (2014) Efficient one-pot solvent-free synthesis of 1H-pyrazolo [1, 2-b] phthalazine-5, 10-diones catalyzed by Sulfonic acid functionalized nanoporous Silica (SBA-Pr-SO<sub>3</sub>H). *Journal of Chinese Chemistry Society*, 61, 990–9944.
- [24] Nasab, N. H., & Safari, J. (2019). Synthesis of a wide range of biologically important spiropyrans and spiroacenaphthylenes, using NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@ SiO<sub>2</sub>@ melamine magnetic nanoparticles as an efficient, green and reusable nanocatalyst. *Journal of Molecular Structure*, 1193, 118–24.
- [25] Ansari, M.D., Sagir, H., Yadav, V.B., Yadav, N., Verma, A., Shakya, S., Singh, M., & Siddiqui, I. R. (2022). Magnetically recoverable Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanocatalyst for the synthesis of biodynamically significant 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-5,10-diones derivatives and its DFT study. *Molecular Diversity*, <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10532-3>.
- [26] Sharma, N., Chowhan, B., Gupta, M., & Kouser, M. (2022). NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@B,N,F-tridoped CeO<sub>2</sub> (NFTDNC): a mesoporous nanocatalyst in the synthesis of pyrazolopyranopyrimidine and 1H-

- pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione derivatives and as an adsorbent. *Journal of Chemical Society, Dalton Trans.*, 51, 13795-13807.
- [27] Mirani Nezhad, Sh., Ali Pourmousavi, S., & Nazarzadeh Zare, E. (2022). Superparamagnetic poly(anilinephenylenediamine)@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanocomposite as an efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of 1*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyridazine-5,8-diones & 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5, 10-diones derivatives. *Current Organic Synthesis*, 19 (2), 246-266.
- [28] B. Chalaki, S., & Akhlaghinia, B. (2020). Cu<sup>II</sup> Anchored onto the Magnetic Talc: A new magnetic nanostructured catalyst for the one-pot gram-scale synthesis of 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*] phthalazine-5,10-dione derivatives. *Chemistry Select*, 5 (35), 11010-11019.
- [29] Paesano, A., Matsuda, C.K., & Hallouche, B. (2003). Synthesis and characterization of Fe-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> composites. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 264, 264-274.
- [30] Botta, P.M., & Mercader, R.C. (2003). Synthesis of Fe-FeAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> by high-energy ball milling of Al-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> mixtures. *Scripta Materialia* 48, 1093-1098.
- [31] Barbara, L., Bernardo, C., & Antonio, M. (2009). Closure temperatures of intracrystalline ordering in anatectic and metamorphic hercynite, Fe<sup>2+</sup>Al<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. *American Mineralogist*, 94, 657-665.
- [32] Mohammadi, M., & Ghorbani-Choghamarani, A. (2022). Synthesis and characterization of novel hercynite@sulfuric acid and its catalytic applications in the synthesis of polyhydroquinolines and 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones. *RSC Advances*. 12, 2770-2787.
- [33] Barazandehdoust, M., Mamaghani, M., & Kefayati, H. (2022). A novel cobalt organic-inorganic hybrid magnetic nanocatalyst for convenient four-component synthesis of 3,4-dihydropyridones. *Iranian Journal of Catalysis*, 12 (4), 417-429.
- [34] Keyhani, A., Nikpassand, M., Zare Fekri, L., & Kefayati, H. (2022). Green synthesis of novel azo-linked 2-aryl-quinazolinones using Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ SP@ TA nanoparticle. *Journal of Cluster Science*, 33 (4), 1589-1599
- [35] Kefayati, H., Tajalirad, F., & Shariati, Sh. (2022). Functionalization of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles with propylaminopyridine and its use as an efficient catalyst in the synthesis of novel 4, 8-dihydro-1*H*-pyrimido [1, 2-*a*] pyrimidines. *Journal of Applied Chemistry*, 17 (63), 123-134.
- [36] Keyhani, A., Nikpassand, M., Zare Fekri, L., & Kefayati, H. (2022). Green synthesis of novel azo-linked 2-aryl-quinazolinones using of NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@SP@GA nanoparticle. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42 (5), 2607-2616.
- [37] N. Koukabi, S. Otokesh, A. Amoozadeh, E. Kolvari, *Journal of Applied Chemistry*, 9 (2014) 31.
- [38] E. Kolvari, A. Amoozadeh, S. Azhari, S. Otokesh, *Journal of Applied Chemistry*, 9 (2014) 79.
- [39] Tabrizian, E., Amoozadeh, A. (2014). Synthesis of xanthene derivatives based on (H3PW12O40) bis (substituted-benzylidene) cycloalkanones using tangstoposphoric acid under solvent-free conditions. *Applied Chemistry Today*, 9 (30) 23-30. (in Persian)



- [40] Kolvari, E., & Mirzaeeyan, M. (2012). Oxidation of alcohols to corresponding carbonyl compounds using aluminum nitrate nine hydrate (Al (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 9 H<sub>2</sub>O) under solvent-free conditions. *Applied Chemistry Today*, 7(24), 43-51. (in Persian)
- [41] M. Bitaraf, A. Amoozadeh, *Journal of Applied Chemistry*, 10 (2015) 109.
- [42] Buchebner, H. H. (1999). Magnesia–Hercynite Bricks: An innovative burnt basic refractory. *Unitecr*, 427-432.
- [43] Mohammadi, M., & Ghorbani-Choghamarani, A. (2020). *l*-Methionine–Pd complex supported on hercynite as a highly efficient and reusable nanocatalyst for C–C cross-coupling reactions. *New Journal of Chemistry*, 44, 2919-2929.
- [44] Subramani Maheswari, C., Tamilselvi, V., Ramesh, R., & Lalitha, A. (2020). An organocatalytic cascade synthesis of diverse 1H-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carboxamide, 1H-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine, 4H-pyrano[2,3-*c*]pyrazole and 4H-benzo[*g*]chromenes via multicomponent reactions. *Organic Preparations and Procedures*, 52(1), 22-36.
- [45] Safaei-Ghomi, J., Shahbazi-Alavi, H., Ziarati, A., Teymuri, & Saberi, M. R. (2014). A highly flexible green synthesis of 1H-pyrazolo[1,2-*d*] phthalazine-5,10-dione derivatives with CuI nanoparticles as catalyst under solvent-free conditions. *Chinese Chemical Letter*, 25, 401-405.
- [46] Kalhor, M., Orouji, Z., & Khalaj, M. (2022). 4-Methylpyridinium chloride ionic liquid grafted on Mn@zeolite-Y: Design, fabrication and performance as a novel multi-functional nanocatalyst in the four-component synthesis of pyrazolophthalazine-diones. *Microporous Mesoporous Material*, 329, 111498-111510.
- [47] Mohamadpour, F. (2020). Carboxymethyl cellulose (CMC) as a recyclable green catalyst promoted eco-friendly protocol for the solvent-free synthesis of 1H-pyrazolo [1, 2-*b*] phthalazine-5, 10- dione derivatives. *Polycyclic Aromatic Compound*, 42(4), 1091-1102.

