



بررسی و مقایسه طیف‌های $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ مولکول 13-(2-nitrophenyl)-2,3,4,13-tetrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione در سطوح تجربی و تئوری

امید گلی جلودار*، امهدی محسنی، آسید محسن بابازاده

^۱ دانشگاه آزاد اسلامی، واحد رشت، دانشکده شیمی، گیلان، ایران

^۲ دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود، دانشکده علوم پایه، گروه شیمی، شاهرود، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۴/۵/۱۳، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۴/۶/۱۲، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۴/۶/۲۷

چکیده

در این تحقیق، طیف‌های NMR هیدروژن ۱ و کربن ۱۳ مولکول 13-(2-nitrophenyl)-2,3,4,13-tetrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione با استفاده از روش DFT و در سطح تئوری $B3LYP/6-31G^{**}$ شبیه سازی شده است که جابه‌جایی‌های شیمیایی هیدروژن ۱ و کربن ۱۳ در محاسبات صورت گرفته، در توافق قابل قبولی نسبت به جابه‌جایی شیمیایی همین اتم‌ها در طیف‌های تجربی بدست آمده می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: *DFT* جا به جایی شیمیایی، طیف *NMR*

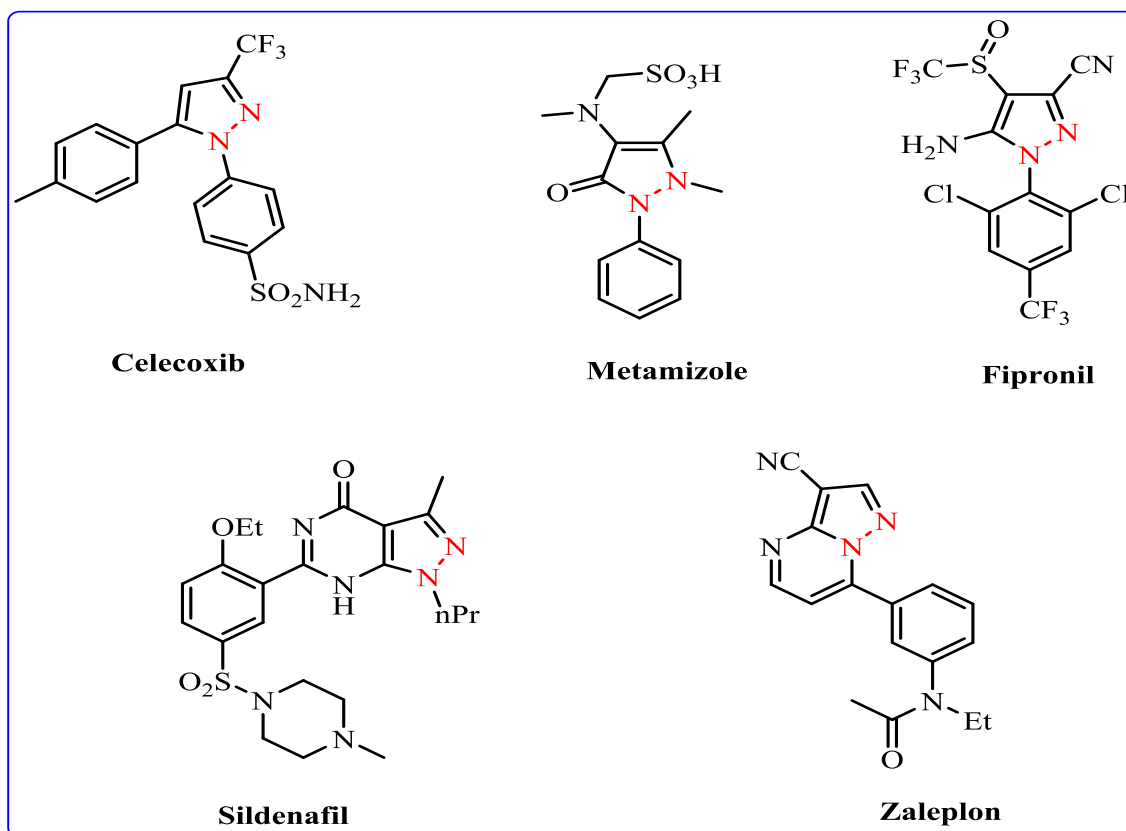
۱. مقدمه

ترکیبات هتروسیکلیک، فعالیت‌های مختلف زیستی که در زندگی روزمره ضروری است را بر عهده دارند. در میان این ترکیبات، هتروسیکل‌های حاوی نیتروژن به دلیل استفاده‌های دارویی و بیولوژیکی فعال، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند [۹-۳]. مشتقات فتالازین که شامل دو اتم نیتروژن سرپل در یک سیستم حلقه‌ای می‌باشند، با توجه به فعالیت‌های مهم بیولوژیکی و دارویی مانند ضد تشنج، مقوی قلب، سیتوتوکسیک، ضد میکروبی، ضد قارچ، ضد سرطان و ضد التهاب، توجه محققان را به خود جلب کرده‌اند [۲۰-۱۰]. همچنین این ترکیبات در مواد شب تاب یا پروب فلورسانس نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند [۲۱]. شکل ۱ برخی از داروهای مهم تجاری حاوی جایگزین چارچوب پل N-N را نشان می‌دهد مانند سلکو کسب، متامیزول، زالپون، سیلدنافیل و فپرونیل [۲۲].

عهده‌دار مکاتبات: امید گلی جلودار

نشانی: دانشگاه گیلان، دانشکده شیمی

تلفن: ۰۹۱۱۳۱۱۵۶۲۶ پست الکترونیک: E-mail: omid.goli@ymail.com



شکل ۱. ساختار داروهای حاوی پل N-N

به عنوان مهم ترین مشتقات فتالازین بشمار می‌روند که از طریق تراکم سه جزء فتالاهیدرازین، دایمدون و آلدئیدهای آروماتیک، سنتز می‌شوند. انواع کاتالیزور مانند سیانوریک کلرید، $Mg(HSO_4)_2$ ، ید، سولفوریک اسید، سرب آمونیوم نترات، سیلیس پلی اسید فسفریک، p- تولوئن سولفونیک اسید، $H_{14} [NaP_5W_{30}O_{110}]$ و ملامین تری سولفونیک اسید، برای سنتز این نوع از ترکیبات استفاده می‌شود [۳۱-۲۳].

۲. بخش تجربی و آزمایشگاهی

۲-۱. آماده سازی مواد و تجهیزات

مواد شیمیایی از شرکت‌های شیمیایی Merc و Fluka خریداری شدند. بستر انجام واکنش در سیلیکاژل بوده است. طیف FT-IR در دستگاه شرکت VERTEX 70 آلمان با استفاده از قرص‌های KBr، و طیف‌های ¹H-NMR و ¹³C-NMR از دستگاه BRUKER Avance 400 MHz در DMSO-D₆ با استفاده از TMS به عنوان یک استاندارد داخلی، تهیه گردیده است.

۲-۲. روش عمومی برای آماده سازی 2H-indazolo[2,1-b]phthalazine-1,6,11(13H)-triones

مخلوطی از آلدئید (۱،۰ میلی مول)، دایمدون (۱،۰ میلی مول)، فتالاهیدرازین (۱،۰ میلی مول) و NS-[C₄(DABCO-SO₃H)₂].4Cl (۰،۸۰ میلی مول) در ۱۰ میلی لیتر DMSO-D₆ در ۸۰ درجه سانتیگراد تحت شرایط بدون حلال گرم شد. واکنش‌های TLC مورد سنجش قرار گرفت [n-هگزان: اتیل استات (۲:۱۰)]. پس از اتمام، واکنش تا دمای اتاق سرد شد و سپس با آب برای جدایی از کاتالیزور شسته شدند. این محصول توسط تبلور مجدد در اتانول آبی تا ۸۵٪ خالص

شد. مکانیسم سنتز 2H-indazolo[2,1-b]phthalazine-1,6,11(13H)-triones در شکل ۲ نمایش داده شده است. در جدول ۱ نیز اثر دما، میزان کاتالیست و حلال بر سنتز یکی از مشتقات این نوع از ترکیبات نشان داده شده است.

جدول ۱. اثر دما، میزان کاتالیست و حلال بر میزان سنتز 13-(4-chlorophenyl)-3,3-dimethyl-2,3,4,13-tetrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione

Entry	Catalyst amount ^a	Solvent	Temperature	Time(min)	Yield (%) ^b
1	3	EtOH	r.t.	90	45
2	4	EtOH	r.t.	90	45
3	5	EtOH	r.t.	90	60
4	3	EtOH	Reflux	60	70
5	4	EtOH	Reflux	60	75
6	5	EtOH	Reflux	60	75
7	3	CH ₂ Cl ₂	Reflux	90	30
8	4	CH ₂ Cl ₂	Reflux	90	30
9	5	CH ₂ Cl ₂	Reflux	90	30
10	3	Solvent free	80°C	20	87
11	4	Solvent free	80 °C	14	90
12	5	Solvent free	80 °C	8	96
13	4	Solvent free	100 °C	12	85
14	5	Solvent free	100 °C	8	90

^a mol%.

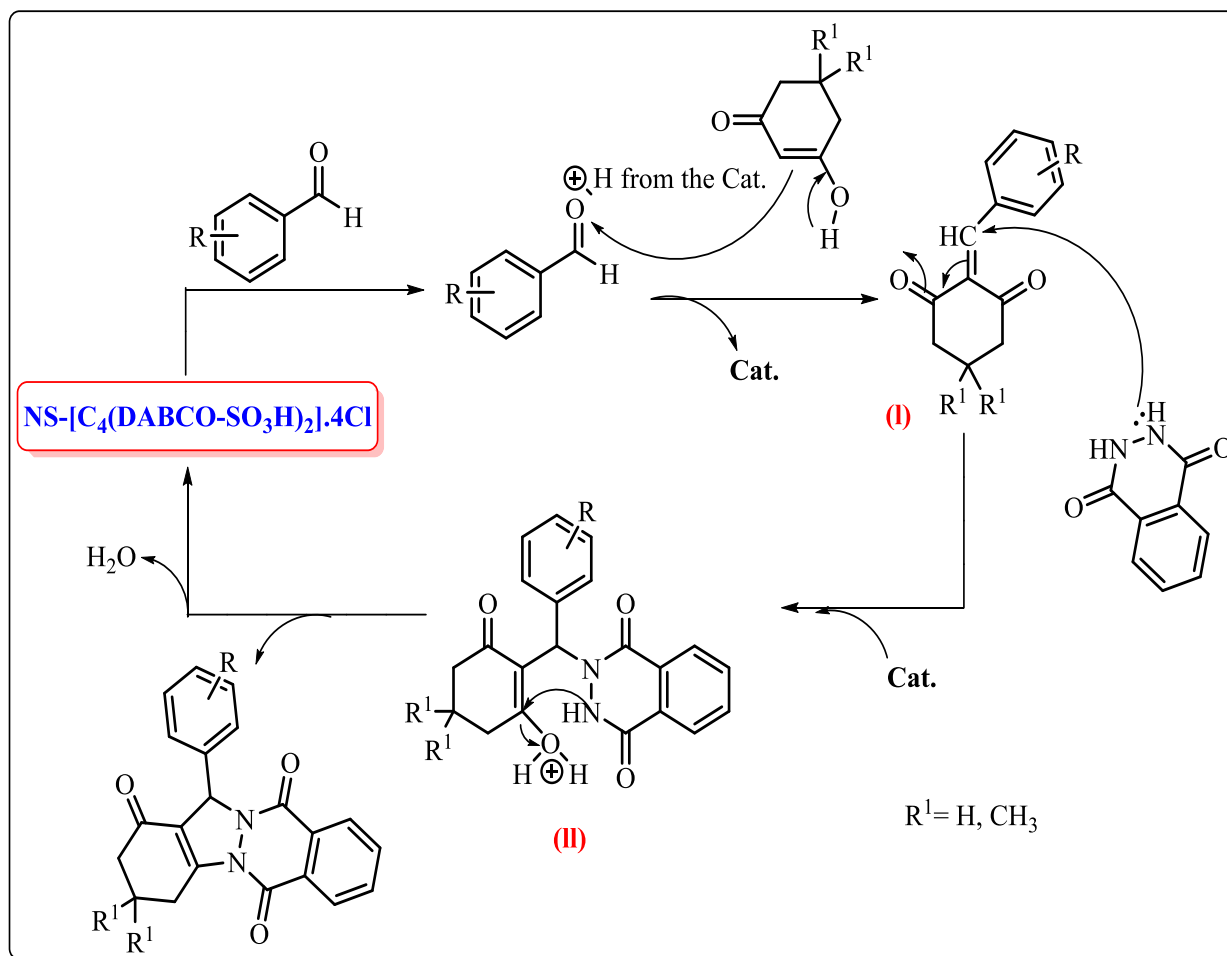
^b Isolated yield.

داده‌های طیفی برای این ترکیبات به شرح زیر می‌باشد :

13-(2-Chlorophenyl)-2,3,4,13-tetrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (m) : White solid.; M.p.: 232-234 °C.; FT-IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3018, 1662, 1489, 1364, 777.; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm): 2.13-2.14 (m, 2H, CH₂), 2.32-2.36 (m, 2H, CH₂), 3.29-3.45 (m, 2H, CH₂), 6.61 (s, 1H, CH), 7.27-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.39-7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.52-7.54 (m, 1H, Ar-H), 7.09-8.00 (m, 2H, Ar-H), 8.08-8.10 (m, 1H, Ar-H), 8.28-8.30 (m, 1H, Ar-H).

13-(2-Nitrophenyl)-2,3,4,13-tetrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (n) : White solid.; M.p.: 248-250 °C.; FT-IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3016, 1730, 1650, 1630, 1600, 1082.; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm): 2.10-2.17 (m, 2H, CH₂), 2.33-2.36 (m, 2H, CH₂), 3.24-3.45 (m, 2H, CH₂), 7.18 (s, 1H, CH), 7.52-7.56 (1H, td, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz), 7.61-7.65 (1H, td, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz), 7.70-7.72 (2H, dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz), 7.97-8.01 (m, 3H, Ar-H), 8.07-8.11 (m, 1H, Ar-H), 8.27-8.29 (m, 1H, Ar-H).; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ , ppm) : 192.75, 155.87, 154.40, 154.21, 149.28, 135.07, 134.37, 134.13, 131.80, 131.25, 129.78, 129.61, 133.538, 132.547, 132.393, 132.108, 125.427, 63.976, 39.559, 27.569, 25.566.

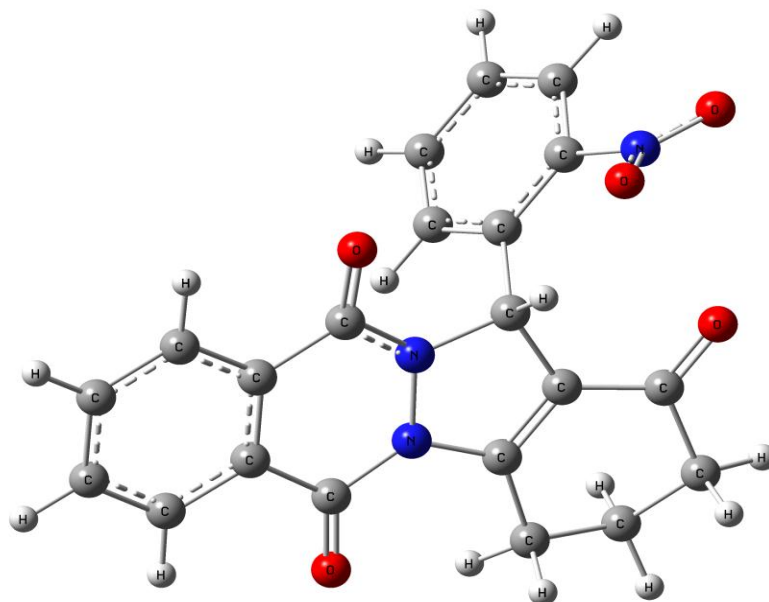
4-(1,6,11-Trioxo-2,3,4,6,11,13-hexahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazin-13-yl)benzotrile (t) : White solid.; M.p.: 284-285 °C.; FT-IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3018, 2200, 1720, 1655, 1626, 1602, 1080. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ , ppm): 2.11-2.13 (m, 2H, CH_2), 2.33-2.36 (m, 2H, CH_2), 3.21-3.26 (m, 2H, CH_2), 6.35 (s, 1H, CH), 7.71-7.73 (d, $J=8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.79-7.81 (d, $J=8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.97-8.01 (m, 2H, Ar-H), 8.09-8.11 (m, 1H, Ar-H), 8.28-8.30 (m, 1H, Ar-H).



شکل ۲. مکانیسم تشکیل 2H-indazolo[2,1-b]phthalazine-1,6,11(13H)-triones در حضور $\text{NS-}[\text{C}_4(\text{DABCO-SO}_3\text{H})_2].4\text{Cl}$

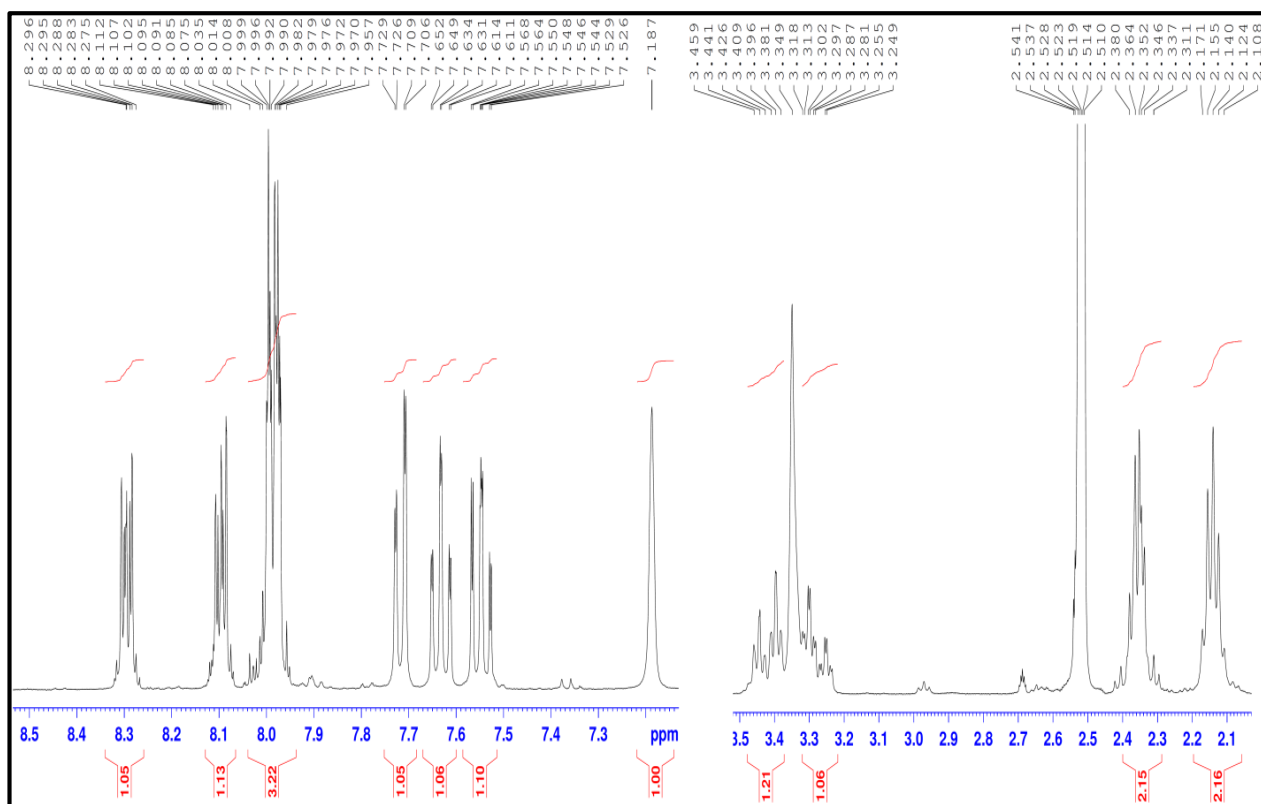
۳. بخش تئوری و محاسباتی

در این قسمت 13-(2-nitrophenyl)-2,3,4,13-tetrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione در این قسمت نظری طیف به دست آمده NMR با یکدیگر و اختصاص هر پیک به اتم مربوطه انتخاب شده است. بهینه سازی این ترکیب و همینطور طیف های NMR بخش محاسباتی، از طریق روش DFT و در سطح محاسباتی $\text{B3LYP} / 6-311++ \text{G}^{**}$ به عنوان یک سطح تئوری در DMSO محاسبه گردیده است. همه محاسبات با نرم افزار گوسین ۰۹ انجام شد [۳۳]. ساختار بهینه سازی شده در شکل ۳ ارائه شده است.

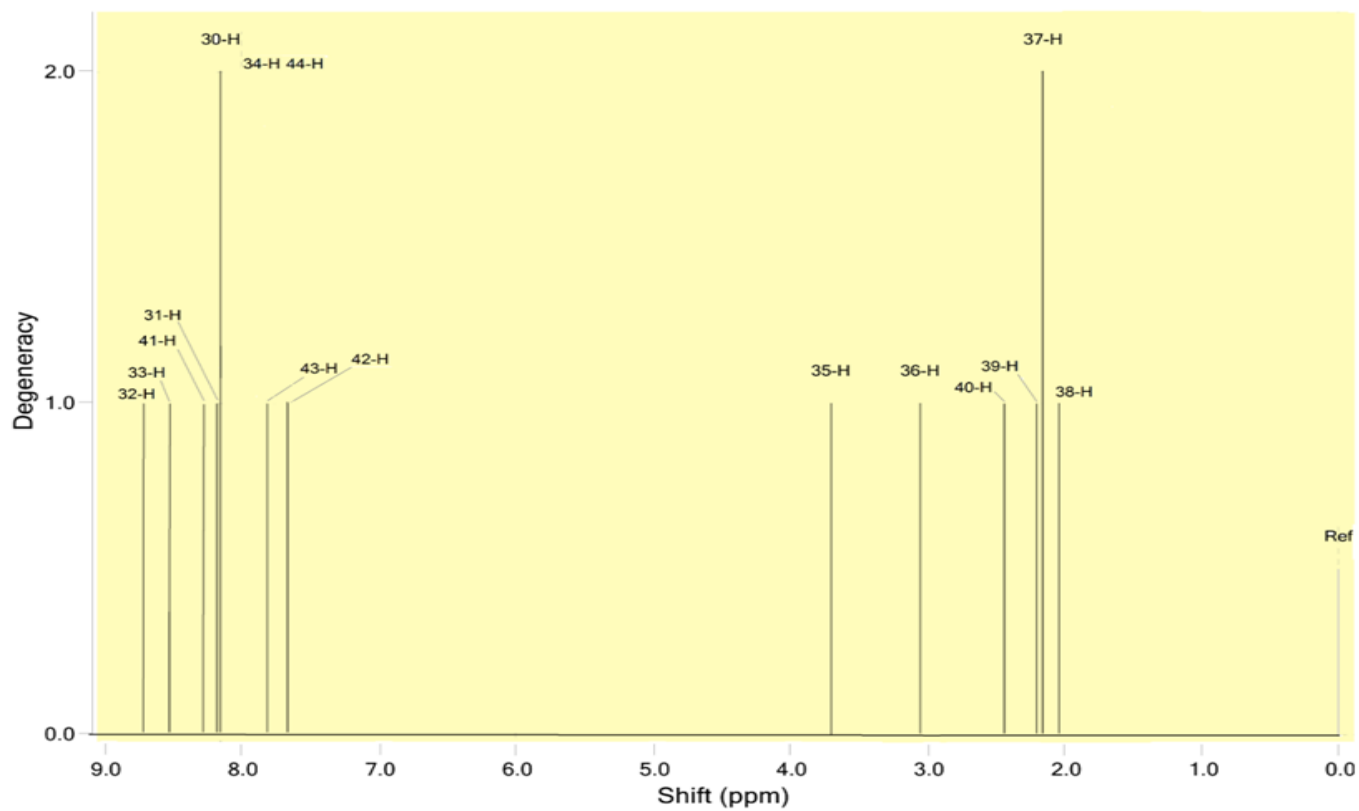


شکل ۳. ساختار بهینه شده از 13-(2-nitrophenyl)-2,3,4,13-tetrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione در سطح $B3LYP / 6-311++G^{**}$

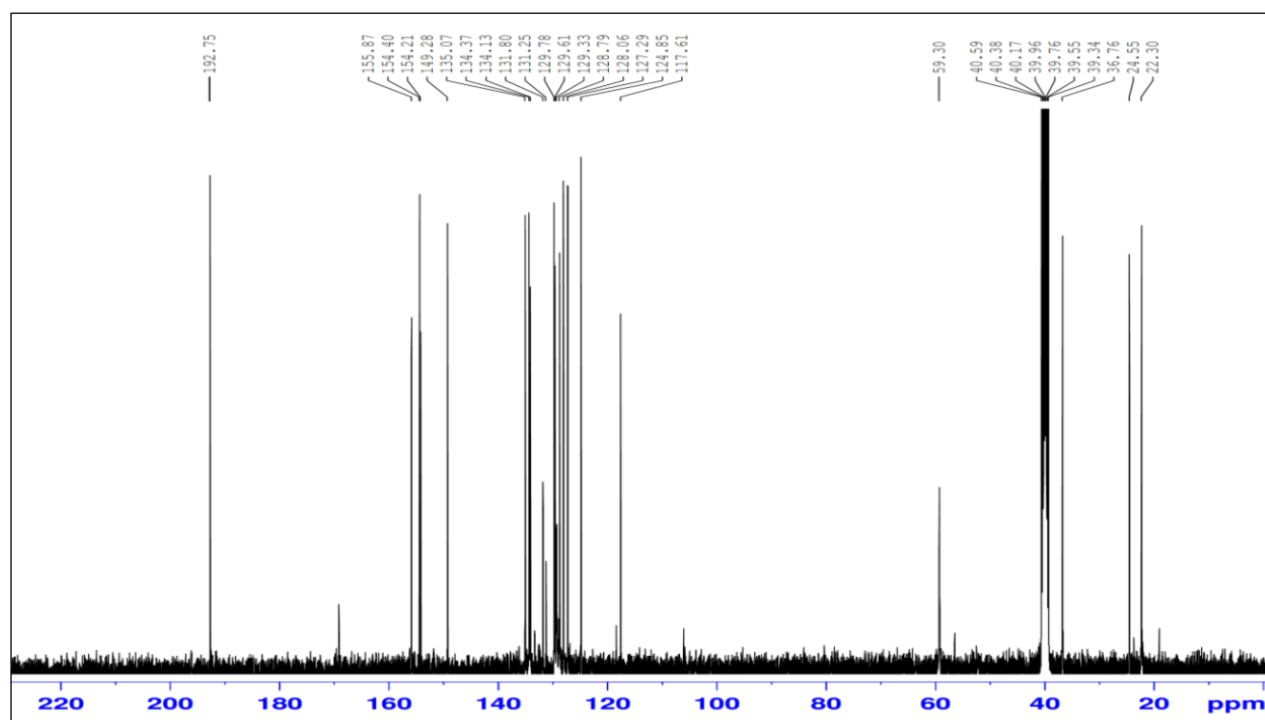
هر دو نوع طیف از محاسبات تئوری و داده‌های تجربی جهت مقایسه در شکل ۴ و میزان جابه‌جایی شیمیایی نیز برای هر دو آنها، هم برای 1H -NMR و ^{13}C -NMR، در جدول ۲ نمایش داده شده است.



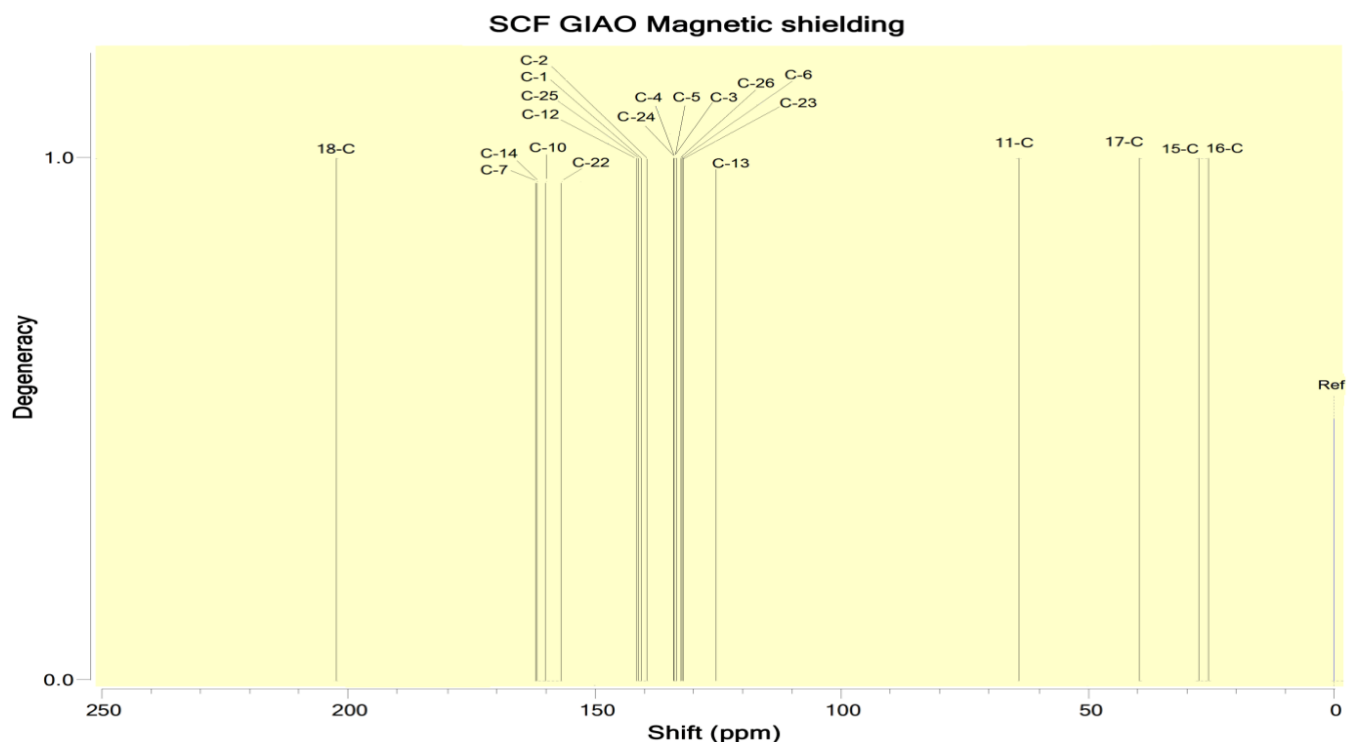
(A)



(B)



(C)



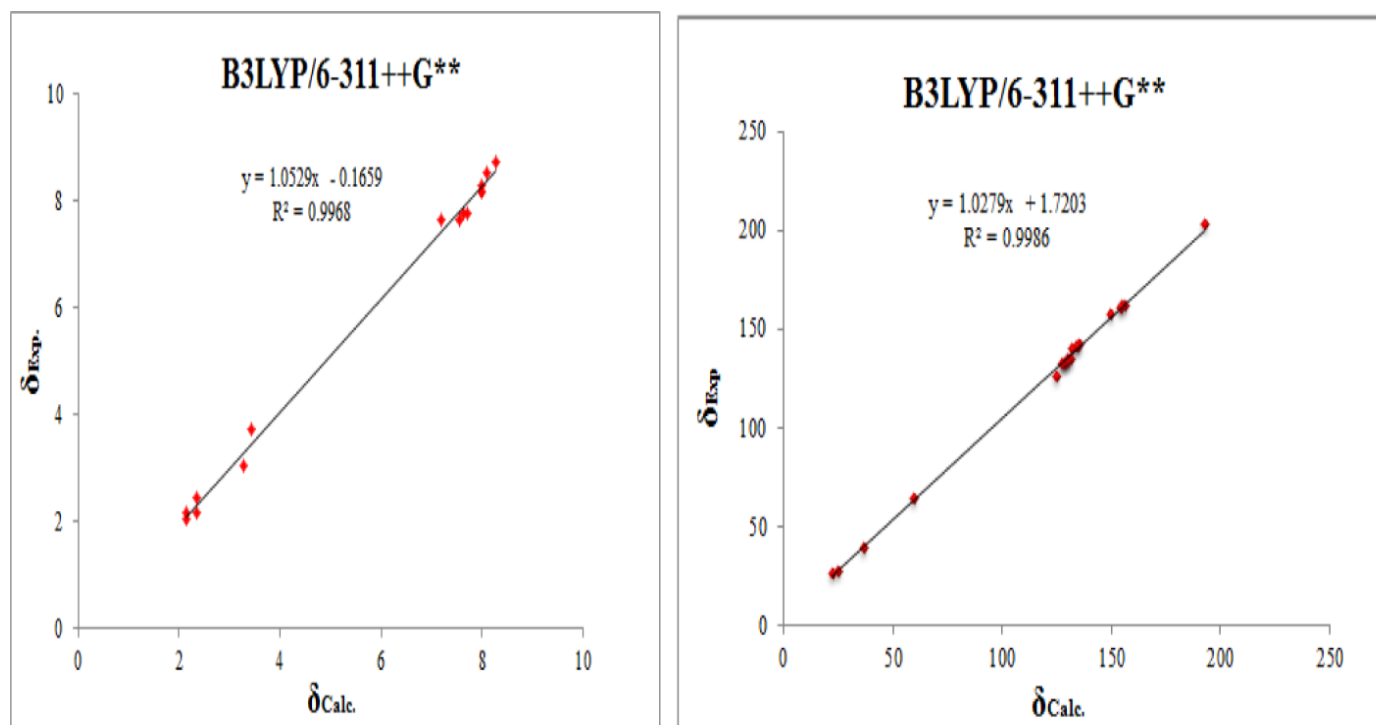
(D)

شکل ۴. طیف‌های بدست آمده $^1\text{H-NMR}$ (A,B) به ترتیب تجربی و تئوری و همینطور $^{13}\text{C-NMR}$ (C,D) به ترتیب تجربی و تئوری برای ترکیب 13-(2-nitrophenyl)-2,3,4,13-tetrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione

جدول ۲. میزان جا به جایی شیمیایی بدست آمده از طیف‌های $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ از حالت‌های تجربی (δ_{Exp}) و تئوری (δ_{Calc}) برای ترکیب 13-(2-nitrophenyl)-2,3,4,13-tetrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione

Atom	δ_{Calc}	δ_{Exp}	Atom	δ_{Calc}	δ_{Exp}	Atom	δ_{Calc}	δ_{Exp}
C-18	202.398	192.75	C-3	133.538	129.33	31-H	8.1563	8.014-7.972 (7.993)
C-7	161.883	155.87	C-26	132.547	128.79	30-H	8.1563	8.014-7.972 (7.993)
C-14	161.658	154.40	C-6	132.393	128.06	43-H	7.783	7.729-7.706 (7.717)
C-10	160.052	154.21	C-23	132.108	127.29	34-H	7.783	7.652-7.611 (7.631)
C-22	156.757	149.28	C-13	125.427	124.85	42-H	7.644	7.568-7.526 (7.547)
C-12	141.535	135.07	C-11	63.976	59.30	44-H	7.644	7.187
C-25	141.188	134.37	C-17	39.559	36.76	35-H	3.700	3.459-3.381 (3.42)
C-1	140.606	134.13	C-15	27.569	24.55	36-H	3.049	3.318-3.255 (3.286)
C-2	139.502	131.80	C-16	25.566	22.3	40-H	2.430	2.380-2.337 (2.358)
C-24	134.085	131.25	32-H	8.711	8.275-8.296 (8.285)	39-H	2.174	2.380-2.337 (2.358)
C-4	133.969	129.78	33-H	8.520	8.085-8.107 (8.096)	37-H	2.174	2.171-2.124 (2.147)
C-5	133.708	129.61	41-H	8.268	8.014-7.972 (7.993)	38-H	2.035	2.171-2.124 (2.147)

همه جابه‌جایی‌های شیمیایی اندازه‌گیری شده در سطح تئوری با توجه به TMS برای ^1H و ^{13}C به ترتیب در محدوده ۲/۰۳۵ تا ۸/۷۱۱ و ۲۵/۵۶۶ تا ۲۰۲/۳۹۸ می‌باشد. این در حالی است که مقادیر تجربی محدوده ۲/۱۴۷ تا ۸/۲۸۵ و ۲۲/۳۰۰ تا ۱۹۲/۷۵۰ را برای ^1H و ^{13}C نشان می‌دهند. همبستگی و ارتباط جابه‌جایی‌های شیمیایی بین این مقادیر تجربی و تئوری برای هر دو نوع طیف $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ در شکل ۵ ارائه شده است.



شکل ۵. ارتباط بین مقادیر تجربی و تئوری جابه‌جایی‌های شیمیایی طیف‌های $^{13}\text{C-NMR}$ و $^1\text{H-NMR}$ برای ترکیب 13-(2-nitrophenyl)-2,3,4,13-tetrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione

۴. بحث و نتیجه‌گیری

روشن است که اگر چه ارتباط معنی‌داری بین طیف تجربی و محاسبه شده مشاهده می‌شود، اما همبستگی برای جابه‌جایی‌های شیمیایی ^{13}C ($R^2 = 0.998$) تا حدی بهتر از پروتون ($R^2 = 0.996$) است. این ممکن است از این واقعیت، که تغییرات و جابه‌جایی‌های شیمیایی پروتون به اثرات حلال نسبت به تغییرات و جابه‌جایی‌های شیمیایی ^{13}C حساس‌تر هستند بوجود آید، اما این تفاوت اندک، قابل اغماض است. این نتایج با نتایج A. R. Kiasatet AL در توافق هستند [۳۴].

۴. منابع

- [1] M. Shekouhy, A. Hasaninejad, Ultrasonics Sonochemistry 19 (2012) 307.
 [2] T. Akiyama, Chem. Rev. 107 (2007) 5744.

- [3] E. C. Franklin, *Chem. Rev.* 16 (1935) 305.
- [4] F.W. Bergstrom, *Chem. Rev.* 35 (1944) 77.
- [5] S. Suzuki, K. Kataoka and K. Kamaguchi, *Acc. Chem. Res.* 33 (2002) 728.
- [6] V.P. Litvinov, *Russ. Chem. Rev.* 72 (2003) 69.
- [7] C. Turk, J. Svete, B. Stanovnik, L. Golic, S. Golic-Grdadolnik, C. A. Golobic and L. Selic, *Helv. Chim. Acta* 84 (2001) 146.
- [8]. J. S. Kim, H.k. Rhee, H.J. Park, S. K. Lee, C.O. Lee and H.Y. Park Choo, *Bioorganic. Med. Chemistry.* 16 (2008) 4545.
- [9]. R. Dua, S. Shrivastava, S. K. Sonwane and S.K. Srivastava, *Advances in Biological Research* 5 (2011) 120.
- [10] X.Y. Sun, C.X. Wei, X. Q. Deng, Z. G. Sun and Z. S. Quan, *Pharmacological Reports* 62 (2010) 273.
- [11] M. Asif, *Curr. Med. Chem.* 19 (2012) 2984.
- [12] F. M. Awadallah, W. I. EI-Eraky and D. O. Saleh, *European J. Medicinal Chem.* 52 (2012) 14.
- [13] Y. Nomoto, H. Obase, H. Takai, M. Teranishi, J. Nakamura and K. Kubo, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 38 (1990) 2179.
- [14] N. Watanabe, Y. Kabasawa, Y. Takase, M. Matsukura, K. Miyazaki, H. Ishihara, K. Kodama and H. Adachi, *J. Med. Chem.* 41 (1998) 3367.
- [15] J.S. Kim, H.K. Rhee, H.J. Park, S.K. Lee, C.O. Lee and H.Y. Park Choo, *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2008) 4545.
- [16] S. S. El-Sakka, A. H. Soliman and A. M. Imam, *Afinidad* 66 (2009) 167.
- [17] C.K. Ryu, R.E. Park, M.Y. Ma and J.H. Nho, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17 (2007) 2577.
- [18] J. Li, Y.F. Zhao, X.Y. Yuan, J.X. Xu and P. Gong, *Molecules* 11 (2006) 574.
- [19] J. Sinkkonen, V. Ovcharenko, K. N. Zelenin, I. P. Bezhan, B. A. Chakchir, F. Al-Assar and K. Pihlaja, *Eur. J. Org. Chem.* 13 (2002) 2046.
- [20] S. Grasso, G. DeSarro, N. Micale, M. Zappala, G. Puia, M. Baraldi and C. Demicheli, *J. Med. Chem.* 43 (2000) 2851.
- [21] H. Wu, X. M. Chen, Y. Wan, H. Q. Xin, H. H. Xu, R. Ma, C. H. Yue and L. L. Pang, *Lett. Org. Chem.* 6 (2009) 219.
- [22] José E. R. Nascimento, Daniela H. de Oliveira, Paola B. Abib, Diego Alves, Gelson Perin, and Raquel G. Jacob, *J. Braz. Chem. Soc.* 26 (2015) 1533.
- [23] X. Wang, WW. Ma, LQ. Wu and FL. Yan, *J. Chin. Chem. Soc.* 57 (2010) 1341.
- [24] H.R. Shaterian, F. Khorami, A. Amirzadeh, R. Doostmohammadi and M. Ghashang, *J. Iran. Chem. Res.* 2 (2009) 57.
- [25] A. Varghese, A. Nizam, R. Kulkarni and L. George, *Eur. J. Chem.* 4 (2013) 132.
- [26] J.M. Khurana and D. Magoo, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 7300.
- [27] K. Mazaahir, C. Ritika and J. Anwar, *Chin. Sci. Bull.* 57 (2012) 2273.
- [28] H.R. Shaterian, A. Hosseinian and M. Ghashang, *ARKIVOC* ii, 59 (2009).
- [29] M. Sayyafi, M. Seyyedhamzeh, H.R. Khavasi and A. Bazgir, *Tetrahedron* 64 (2008) 2375.
- [30] A. Gharib, B.R.H. Khorasani, M. Jahangir and J.H.W. Scheeren, *Bulg. Chem. Commun.* 45 (2013) 64.
- [31] A. Khazaei, M.A. Zolfigol, T. Faal-Rastegara, G. Chehardoli and S. Mallakpour, *Iran. J. Catal.* 3 (2013) 211.
- [32] O. Goli-Jolodar, F. Shirini, M. Seddighi, *RSC Adv.* 6 (2016) 26026.
- [33] M. J. Frisch, et al. *Gaussian-03 ed.*; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, (2003).
- [34] A.R. Kiasat, S. Noorizadeh, M. Ghahremani, S.J. Saghanejad, *J. Mol. Struct.* 1036 (2013) 216.