

سنز مشتقات 4H-پیران در حلال های اتکتیک طبیعی در مجاورت کاتالیزورهای نانوکامپوزیت

مغناطیسی بر پایه ی اکسید آهن

مصطفی سعادت^۱، مهناز قمی^{۲*} نجم الدین عزیزی^{۳*}

^۱گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

^۲مرکز تحقیقات مواد اولیه دارویی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

^۳استاد، گروه شیمی آلی پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران

*Email: azizi@ccerci.ac.ir email: Qomi@Iaups.ac.ir

چکیده

کاربرد مایعات یونی در سال های اخیر در واکنش های سنز چندجزیی هتروسیکل های آلی توجه زیادی را به خود معطوف داشته است. خصوصیتی مانند پایداری حرارتی و شیمیایی، اشتعال ناپذیری، حلالیت بالا برای مواد آلی و معدنی و فشار بخار جزئی، این مایعات را در زمره ی حلال های سازگار با محیط زیست با کارایی بالا قرار داده است. حلال های اتکتیک که شامل مخلوط اتکتیک از یک نمک آمونیوم و یک ترکیب دهنده ی پیوند هیدروژنی مثل اسید، آمین، اوره و... هستند، گزینه ای از مایعات یونی می باشند که توسط آبوت و همکارانش مورد استفاده قرار گرفت و گسترش یافت. همچنین با به کارگیری اوره و کولین کلراید در حلال اتکتیک که ترکیباتی زیست سازگار و سبز می باشند، در نهایت مخلوط اتکتیکی سبز، کم هزینه، تجزیه پذیر و قابل دسترس با کارایی بالا ارائه خواهد شد. همواره شیمی سبز در جهت جلوگیری از آلودگی زیست محیطی تلاش می کند تا فرآیندها و محصولات جدید را در راستای کاهش یا حذف آسیب بر محیط زیست گسترش دهد.

حلال های مخلوط اتکتیک و مایعات یونی از نظر خواص فیزیکی و شیمیایی به یکدیگر بسیار شباهت دارند اما مطالعات بیولوژیکی اخیر نشان داده که مایعات یونی بعضا مشکلات زیست محیطی ایجاد کنند به همین علت حلال های مخلوط اتکتیک به عنوان نسل جدید مایعات یونی که نسبت به مایعات یونی قبلی با محیط زیست سازگارتر می باشند، در سال های اخیر پیشنهاد شده اند تا در پیشرفت واکنش هایی کاربردی و بنیادین موثر باشند.

کلمات کلیدی: واکنش های چندجزیی، نانوکاتالیست مغناطیسی، حلال های اتکتیک، شیمی سبز

مقدمه

آهنربای خارجی و بدون نیاز به سانتریفیوژ و صاف کردن و... بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته‌است و با توجه به کاربرد زیاد نانوکاتالیزورهای اکسید آهن و همچنین حلال‌های اتکتیک در عرصه‌های تحقیقاتی جدید برای سنتز مواد، بر آن شدیم که از Fe_3O_4 به‌عنوان کاتالیزور نانو در حلال اتکتیک برای سنتز ترکیبات برخی هتروسیکل‌ها استفاده کنیم.

دستور کار سنتز نانوکامپوزیت (g-C₃N₄)

۱۰ گرم ملامین در یک بوته چینی به مدت چهار ساعت با دمای افزایشی پنج درجه سانتی‌گراد در دقیقه تا ۵۵۰ درجه سانتی‌گراد تحت گاز بی‌اثر نیتروژن در کوره خلا قرار داده شد و سپس تا دمای اتاق سرد شده و با هاون چینی آسیاب گردید که Biofuel Research Journal 20 (2018) 886- 893 رسوبات زرد رنگ ورقه‌ای g-C₃N₄ حاصل شدند. رسوبات حاصله داخل ۱۰۰ میلی‌لیتر HNO₃ ۵ مولار در بالن دو دهانه در حمام اولتراسونیک دیسپرس شد و به مدت ۸ ساعت رفلکس با همزن مکانیکی مخلوط گردید و نهایتاً رسوبات سفید حاصله فیلتر شد و چند مرتبه با آب مقطر شستو داده شد و در آون با دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد خشک گردید تا محصول g-C₃N₄ به‌دست آید.

دستور کار سنتز نانوکامپوزیت مغناطیسی آهن (Fe₃O₄@g-C₃N₄)

۱ گرم از پودر g-C₃N₄ را در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر در بالن ۲۵۰ میلی‌لیتری در دمای محیط دیسپرس شد و در ادامه ۰٫۷ گرم FeCl₂.4H₂O و ۱٫۸ گرم FeCl₃.6H₂O داخل بالن حاوی مخلوط فوق اضافه شد. مخلوط واکنش به آرامی و در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد با همزن مکانیکی مخلوط و سپس ۱۰ میلی‌لیتر آمونیاک مایع اضافه گردید و پس از یک ساعت، سوسپانسیون حاصل تا دمای ۹ درجه‌ی سانتی‌گراد در محیط سرد شد تا نانوکامپوزیت Fe₃O₄@g-C₃N₄ پس از شستشو با آب دیونیزه و خشک شدن در یک کوره در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد، فراهم شود (شکل ۱) [12].

حلال و کاتالیزور دو پارامتر بسیار مهم در واکنش‌های شیمیایی بوده و در پیشرفت و سرعت واکنش‌های شیمیایی بسیار موثر می‌باشند. از طرفی وجود معایبی چون پساب‌های شیمیایی که پس از اتمام واکنش‌های شیمیایی امحاء و بازیافت آن بسیار دشوار می‌باشد و همچنین غیرقابل بازیافت بودن کاتالیزور خود نوعی پسماند مخرب محسوب می‌شود که باعث تحمیل هزینه‌های مالی و زیست‌محیطی گزافی می‌شوند. بررسی و بهینه‌سازی این دو عامل حلال و کاتالیزور در شیمی آلی و سنتز از اهمیت زیادی چه به لحاظ مسائل محیط زیستی [1] و چه از نظر شیمی سنتز بسیار مهم می‌باشند که تیم تحقیقاتی دکتر عزیز و همکارانش در این پروژه تلاش کرده‌اند تا گامی مثبت و موثر در این راستا بردارند. هدف از این پژوهش ساخت نانوبسترهای کاتالیستی بر پایه‌ی نانوذرات آهن دوپه شده با گروه‌های عاملی اسیدی بوده [2] که در حضور حلال‌های اتکتیک در سنتز مواد موثره‌ی ترکیبات پیران‌ها، به‌عنوان نمونه‌هایی از واکنش‌های شیمی آلی که برای هر کدام خواص بیولوژیکی، درمانی [3]، صنعتی [4] (داروسازی، آرایشی و بهداشتی، پزشکی، کشاورزی، رنگ-سازی) و... متعددی از قبیل (ضد سرطان [5]، ضد میکروب [6]، ضد قارچ و ضد باکتری [7]، ضد آیدز [8]، آفت کش، ضد تومور [9]، گزارش شده است، می‌باشد تا نهایتاً کارایی و توانایی نانوذرات کاتالیستی در حضور حلال‌های اتکتیک زیستی، اوره و کولین کلراید مورد ارزیابی قرار گیرد که مطابق با اولویت زیر و به ترتیب این پژوهش انجام خواهد شد:

- سنتز نانوذرات مغناطیسی بر پایه‌ی آهن [10]

- سنتز حلال اتکتیک زیستی [11]

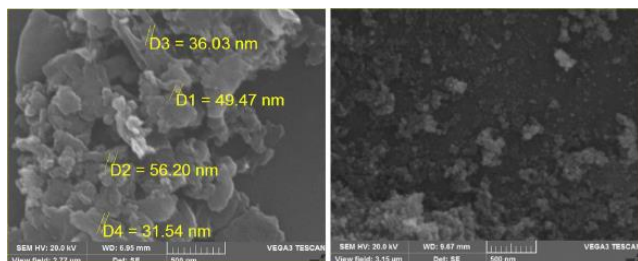
- اثبات سنتز نانوذرات مغناطیسی

- انجام واکنش‌های شیمیایی در حضور کاتالیزور سنتز شده و حلال زیستی

- تحلیل داده‌های و نتیجه‌گیری از پژوهش انجام‌گرفته.

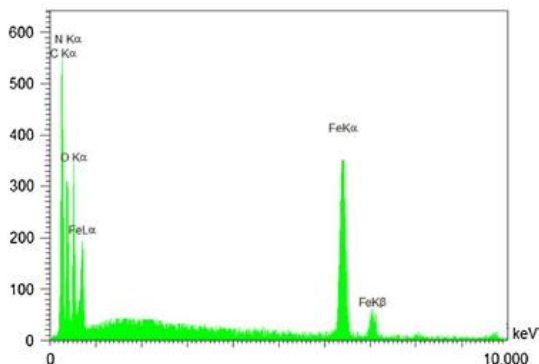
ایمنی بالا، زیست‌سازگاری، قابلیت بازیافت و استفاده‌ی مجدد، نگهداری آسان و راندمان مناسب خصوصیات ویژه‌ی از کاتالیزورهای نانو می‌باشند که از میان آن‌ها نانوذرات مغناطیسی به‌دلیل سهولت فرآیند جداسازی به وسیله‌ی

پس از ترکیب با Fe_3O_4 ، نانوذرات به‌طور پراکنده بر روی $g-C_3N_4$ توزیع شده و منجر به تشکیل یک ساختار ناممکن می‌شوند (شکل ۳).



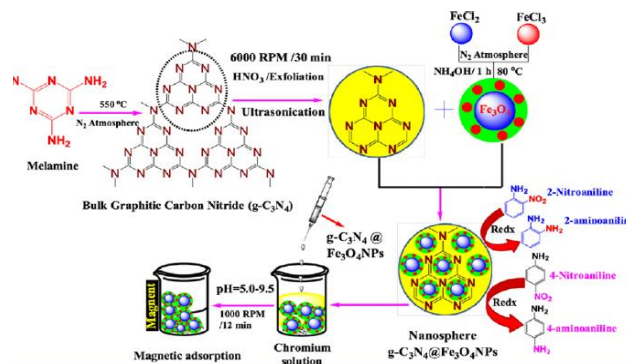
شکل ۳- طیف SEM نانوذرات $Fe_3O_4@g-C_3N_4$

نتایج طیف‌سنجی اشعه ایکس (EDX) در شکل ۴ نشان داده شده است. به وضوح وجود عناصر C ، O ، Fe و N را نشان می‌دهد که تایید می‌کند نانوذرات Fe_3O_4 بر روی سطح ورقه‌های $g-C_3N_4$ رسوب کرده است.



شکل ۴- طیف EDX نانوذرات $Fe_3O_4@g-C_3N_4$

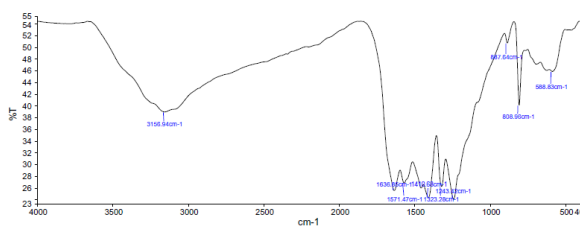
دستور کار سنتز نانوکامپوزیت مغناطیسی آهن دوپه شده با نمک پتاسیم کربن نیتريد ($Fe_3O_4@g-C_3N_4-K$) ۲ گرم از $Fe_3O_4@g-C_3N_4$ سنتز شده در یک بالن دو دهانه ته‌گرد مجهز به یک کندانسور و همزن مغناطیسی اضافه شد. سپس ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول پتاس ۸ مولار اضافه کرده و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد میکس شد و پس از اتمام واکنش ابتدا به دمای محیط رسانده شد و رسوبات حاصله تحت خلاء فیلتر و دو بار با آب مقطر شست‌وشو داده شد. رسوبات حاصله $Fe_3O_4@g-C_3N_4-k$ بود که



شکل ۱- سنتز نانوکامپوزیت $Fe_3O_4@g-C_3N_4$

شناسایی نانو کاتالیست $Fe_3O_4@g-C_3N_4$

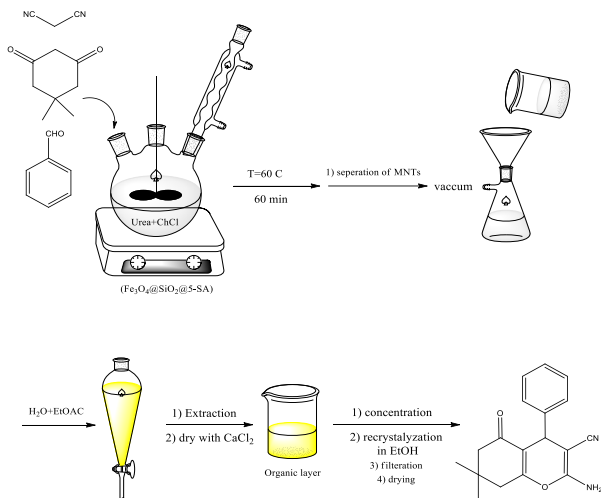
مورفولوژی، ساختار بلوری و ترکیب آماده شده $Fe_3O_4@g-C_3N_4$ با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، طیف‌سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR) و طیف‌سنجی اشعه ایکس (EDX) مورد بررسی قرار گرفت. پیک $Fe-O$ در ناحیه 550 تا 650 cm^{-1} نشان دهنده‌ی وجود Fe_3O_4 در نانوکامپوزیت است. پیک پهن از 3000 تا 3500 cm^{-1} نشان دهنده‌ی ارتعاشات کششی پیوند $N-H$ و NH_2 گروه‌های آمینی و آب جذب شده از محیط است. پیک‌هایی از 1232 تا 1680 cm^{-1} مشاهده شد که مربوط به ارتعاش کششی پیوندهای CN است. همچنین پیک گسترده از 650 تا 760 cm^{-1} و 550 تا 650 cm^{-1} مربوط به $Fe-O$ وجود Fe_3O_4 در کامپوزیت را اثبات می‌کند (شکل ۱۹-۴).



شکل ۲- طیف FT-IR مربوط به $Fe_3O_4@g-C_3N_4$

شکل ۳ تصاویر SEM از نانوکامپوزیت $g-C_3N_4$ خالص و $Fe_3O_4@g-C_3N_4$ را نشان می‌دهد. تصاویر SEM نمایشی از نانورق‌های $g-C_3N_4$ خالص با قطر حدود ۳۲ نانومتر را نشان می‌دهد که دارای ساختار متخلخل و موج‌دار هستند.

سیستم دوفازی جداسازی شد. فاز آلی با جاذب آب CaCl_2 خشک و در دستگاه روتاری و تحت خلأ تغلیظ و خشک شد و یکبار دیگر به منظور اطمینان از خلوص مشتقات سنتز شده در حلال اتانول نوبلور، فیلتر و جمع‌آوری شد و در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد داخل آن خشک شد. (شکل ۶).



شکل ۶- سنتز مشتقات 4H-پیران

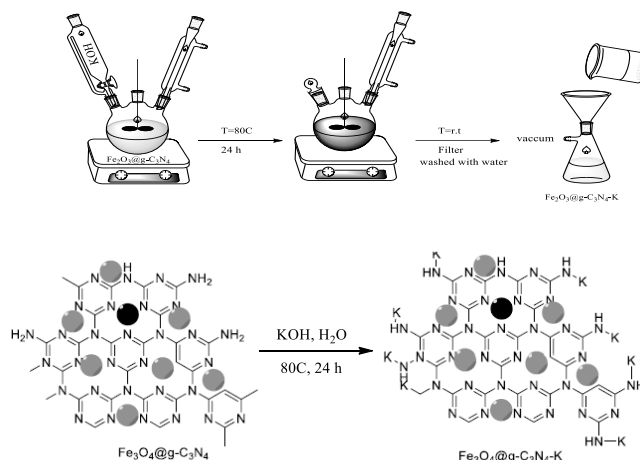
– بهینه سازی سنتز 4H- پیران

مطابق با جدول بهینه‌سازی ارائه شده در ذیل، پس از سنتز کاتالیزور مربوطه واکنش بین دیمدون، مالونونیتریل و مشتقات مختلف بنزالدهید انجام شد که طبق جدول زیر و با تغییر پارامترهایی همچون نوع حلال، زمان واکنش و دمای واکنش بررسی شد که مطابق با ردیف شماره‌ی سیزده جدول (۱) بهترین شرایط در حضور حلال اتکتیک در دمای محیط و مدت زمان ۶۰ دقیقه ثبت گردید.

جدول ۱- بهینه‌سازی سنتز 4H- پیران

Entry	solvent	Temp. (°C)	Yields (%) ^a

جمع‌آوری شد و در آن خلا با دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد خشک شد (شکل ۵).



شکل ۵- شمای سنتز نانوکامپوزیت مغناطیسی آهن دوپه شده با نمک پتاسیم-

کربن‌نیتريد ($\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{g-C}_3\text{N}_4\text{-k}$)

پس از شناسایی نانوکاتالیست و تأیید سنتز این ماده به‌عنوان واکنش مدل برای تأیید خاصیت کاتالیزوری این ماده سنتز تک‌مرحله‌ای مشتقات 4H-پیران را از واکنش بین تری‌متیل-سیلیل‌سیانید و مشتقات مختلف بنزالدهید مورد بررسی قرار دادیم که پس از حصول محصول، بهینه‌سازی واکنش پارامترهای زمان، دما و حلال را تغییر داده و نهایتاً به شرایط بهینه حاصل شد.

دستور کار سنتز مشتقات 4H-پیران

۱ میلی‌مول دیمدون، ۱ میلی‌مول آلدهید و ۱ میلی‌مول مالونونیتریل را در داخل بالن ۵۰ میلی‌لیتری ته‌گرد مجهز به همزن مکانیکی و میرد خنک‌کننده اضافه شد و ۲۰ میلی‌گرم نانوذرات آهن ($\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{g-C}_3\text{N}_4\text{-K}$) به‌عنوان کاتالیزور اضافه شد و از حلال اتکتیک اوره / کولین کلراید به نسبت (۲:۱) به مخلوط واکنش اضافه و در دمای محیط به مدت ۶۰ دقیقه میکس شد سپس پس از انجام واکنش که با کاغذ کروماتوگرافی لایه‌نازک کنترل شد، مخلوط واکنش با استفاده از آهنربای مغناطیسی خارجی نانوذرات مغناطیسی از محلول واکنش جداسازی شد و با افزودن آب و اتیل‌استات حلال اتکتیک از مشتقات سنتز شده با استفاده از کیف دکانتور و

6	3-OCH ₃ - C ₆ H ₅	4f	55	72
7	4-OH- C ₆ H ₅	4g	66	74
8	3-NO ₂ - C ₆ H ₅	4h	50	75
9	4-NO ₂ - C ₆ H ₅	4i	50	68
10	2,4-OCH ₃ - C ₆ H ₅	4j	60	63
11	Cinnamyl	4k	60	62
12	4-pyridyl	4l	64	78

به منظور اثبات مشتقات سنتز شده از طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن استفاده شد و از یک نمونه از مشتقات آنالیز گرفته شد که تاییدی بر ساختار سنتز شده ی 4H-پیران بود و مابقی مشتقات بر اساس نقطه‌ی ذوب گزارش شده در رفرنس‌ها شناسایی شدند. همچنین از زیر صافی مخلوط واکنش آنالیز ICP گرفته شد که میزان آهن موجود در آن ۳ppm بود.

2-amino-4-(4-methoxyphenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H chromene-3-carbonitrile (4e):

¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 0.95 (3H, s, CH₃), 1.04 (3H, s, CH₃), 2.09 (1H, d, J= 9 Hz, CH), 2.24 (1H, d, J= 9 Hz, CH), 2.50 (2H, d, J= 6 Hz, CH), 3.71 (3H, s, OCH₃), 4.13 (1H, s, CH), 6.64 (2H, d, J= 6 Hz, ArH), 6.94 (2H, s, NH₂).

1	Water	r.t	45
2	EtOAc	r.t	32
3	Toluene	r.t	10
4	CH ₃ CN	r.t	40
5	EtOH	r.t	42
6	Water	r.t	54
7	MeOH	r.t	48
8	CH ₂ Cl ₂	r.t	28
9	Water	r.t	64
10	Urea-ZnCl ₂	r.t	85
11	Glycerine-ChCl	r.t	77
12	water-ChCl	r.t	80
13	Urea-ChCl	r.t	85
14	Urea-FeCl ₃	r.t	80

^a Isolated yields.

سنتز مشتقات 4H-پیران

پس از انجام بهینه‌سازی واکنش مدل، مشتقات مختلف 4H-پیران در شرایط بهینه سنتز شدند که بهترین راندمان مربوط به بنزالدهید و ۴-متوکسی بنزالدهید با راندمان ۸۹ درصد بود که با حضور گروه‌های الکترون‌کشنده و الکترون‌دهنده و نقش این گروه‌ها در پدیده‌ی رزونانس و القای الکتریکی در روی حلقه‌ی آروماتیک منجر به تاثیر بر روی مشتقات مختلف بنزالدهید و راندمان های مختلفی برای هر مشتق حاصل شد که در جدول (۲) گزارش شده‌اند.

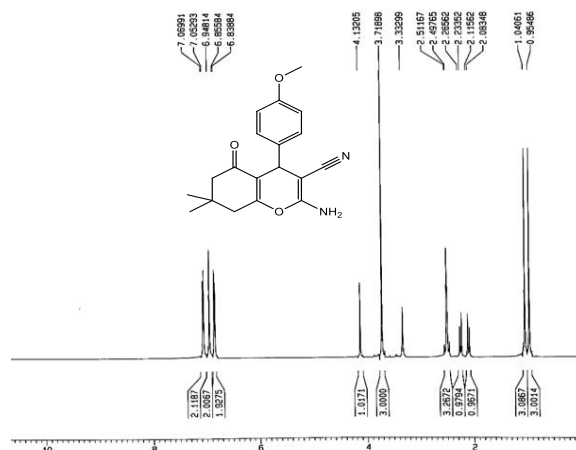
جدول ۲- سنتز مشتقات 4H-پیران

Entry	Ar	Products (4)	Time (min)	Yield (%)
1	C ₆ H ₅	4a	80	85
2	4-CH ₃ - C ₆ H ₅	4b	65	72
3	4-Cl-C ₆ H ₅	4c	55	84
4	3-Cl-C ₆ H ₅	4d	65	81
5	4-OCH ₃ - C ₆ H ₅	4e	50	83

خاصیت جداسازی آسان، پایداری بالا و قابلیت استفاده‌ی مجدد برای افزایش سرعت واکنش‌ها و بالابردن راندمان محصولات جهت صرفه‌جویی در زمان و هزینه‌ها به عنوان یک اصل در سنتزهای شیمیایی ضروری می‌باشد.

تقدیر و تشکر

از دانشگاه آزاد اسلامی و همچنین پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران جهت حمایت از این تحقیق سپاسگزاری می‌گردد.



منابع و مراجع

- [1] Dua .R., Shrivastava. S.L. Middle-East J Sci Res. **2012**, 11, 846-855.
- [2] Thombal. P.R., Soo Han.S. Biofuel Research J. **2018**, 20, 886-893.
- [3] Kumar. D., Sharma. P., Singh. H., Nepali. K., Gupta. G.K., Jaina. S.K., Ntie-Kang. F. RSC Adv. **2017**, 7, 36977.
- [4] Geen. G.R., Evans. J.M., Vong. A.K. Smithkline Beecham Pharmaceuticals, Harlow, UK **2008**.
- [5] Jana. R., Dewan. M., Roymahapatra. G., Eng Sci. **2021**, 13, 40-52.
- [6] Mahdavi. S.M., et al. Iran J Pharm Res. **2018**, 17, 1229–1239.
- [7] Mohammad Irfan. S., Parvez Khan. P., Abid. M., Khan. M. ACS Omega. **2019**, 4, 16794–16807.
- [8] Sirous. H., et al. Front. Chem. 13 August **2019**, 10.3389/fchem.2019.00574.
- [9] Farard. J. J Enzym Inhibit and Med Chem. **2008**, 23, 629-640.
- [10] Saadat. M., Azizi. N. Qomi. M. J. Iran. Chem. Soc. **2021**, 18, 682.
- [11] Azizi. N., Qomi. M., Asghari. M., Farhadi. E. **2021**, 22, 100457.
- [12] Krishna Kumar. A.S., You. J-G., Tseng. W-B., Dwivedi. G.D., Rajesh. N., Jiang. S-J., Tseng. W-L. ACS Sustain Chem. Eng. **2019**, 7, 6662–6671.

بحث و نتیجه گیری

با توجه به اینکه واکنش‌های شیمیایی عموماً از حدواسط‌های قطبی و مکانیسم SN_1 یا SN_2 عبور می‌کنند، بنابراین حدواسط‌ها در حضور حلال‌ها و شرایط قطبی به دلیل حضور یون‌های باردار و نیز تشکیل پیوندهای شیمیایی، پایدار شده و سرعت واکنش‌ها افزایش می‌یابند. پس مایعات و حلال‌های یونی با پایدار نمودن حالت‌گذار و همچنین استفاده از پیوندهای هیدروژنی به تسریع واکنش‌های شیمیایی می‌انجامند. حلال‌های اتکتیک شدید یا به شدت ذوب‌شونده، حلال‌هایی با ارزش و پرفایده با کاربردهای فراوان در صنایع هستند و تبعیت از اصول شیمی سبز به اهمیت آن‌ها صدچندان افزوده است و همواره شاهد توسعه‌ی کاربردی این حلال‌ها هستیم. پایداری حرارتی زیاد و نقطه‌ی جوش بالای آن‌ها باعث کارآمدی حداکثریشان در واکنش‌های تحت شرایط دمایی بالا شده است. این حلال‌ها که سری جدید مایعات یونی هستند کم‌هزینه، دوست‌دار محیط زیست و دارای روش ساخت آسان می‌باشند. با توجه به موارد پیش‌گفت و ضرورت حفاظت از محیط‌زیست برای بشر می‌بایست اجرای قطعی فرآیندهای شیمی سبز و اصول مهم آن یعنی به‌کارگیری حلال‌های سبز به‌جای حلال‌های ناسازگار و مخرب به‌عنوان یک راهبرد اصلی و امری خطیر در نظر گرفته‌شود. همچنین تحقیق، توسعه و استفاده از کاتالیزورهای با