

روش سبز اصلاح شده برای تهیه نانوپودرهای MgO به عنوان یک کاتالیست کارآمد برای سنتز مشتق‌های پیرانو [d-۳،۴] تiazولو [a-۲،۳] پیریمیدین

مهدی خلج*

گروه شیمی، واحد بوئین زهرا، دانشگاه آزاد اسلامی، بوئین زهرا، ایران

علی محمودی

گروه شیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده: در این پژوهش سه روش ساده شامل شرایط گرمایی، فراصوت و روش آسیاب کاری با سرعت بالا (HSBM) برای تهیه مشتق‌های پیرانو [d-۳،۴] تiazولو [a-۲،۳] پیریمیدین در حضور نانوپودرهای منیزیم اکسید در شرایط بدون حلال به کار رفت. نانوپودرهای منیزیم اکسید در محلول آبی دارای آب پرتقال تازه تهیه شده و با فناوری‌های XRD، FE-SEM، EDS و FT-IR شناسایی شد.

واژگان کلیدی: نانوپودر منیزیم اکسید، پیریمیدین‌ها، فناوری HSBM، پیرانو [d-۳،۴] تiazولو [a-۲،۳] پیریمیدین

KEYWORDS: MgO Nanopowders, Pyrimidines, HSBM technique, Pyrano[4,3-d]Thiazolo[3,2-a] pyrimidine

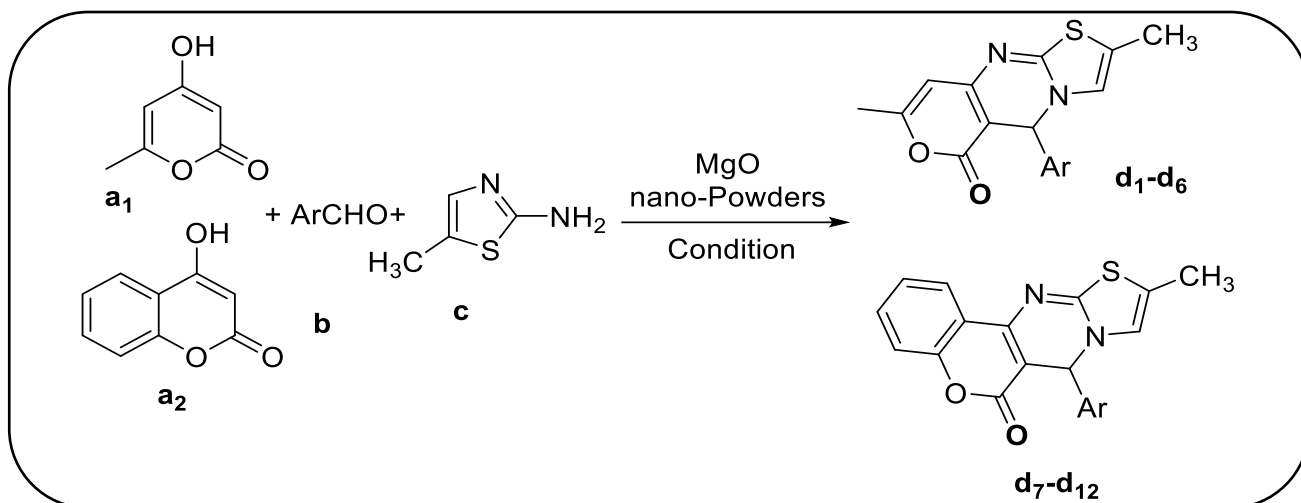
مقدمه

دیگر پتانسیل ضد میکروبی و فعالیت ضد باکتریایی آزمایشگاهی چشمگیری از خود نشان داده‌اند. این ویژگی‌ها باعث شد تمایل به سنتز تعدادی از آنالوگ‌های پیریمیدین افزایش یابد [۱-۵]. مشتق‌های تiazولوپیریمیدین به عنوان مشتق‌های هسته‌های پیریمیدینی دارای کاربردهای دارویی بالا همیشه مورد توجه قرار گرفته‌اند. زیرا از آن‌ها به عنوان عامل‌های ضد سرطان، ضد HIV و ضد باکتری استفاده می‌شود. مشتق‌های تiazولو پیریمیدین اثرهای مهارکنندگی خوبی در برابر VEGFR-2 به نمایش گذاشته‌اند و از جمله مهارکننده‌های آنزیم دهیدروژناز به صورت انتخابی

ترکیب‌های آلی دارای هسته پیریمیدین به دلیل خاصیت شیمیایی و دارویی بی نظیر مورد توجه بسیاری از شیمی دانان و داروسازان قرار گرفته‌اند. این ترکیب‌ها هنگامی که با سایر هسته‌های هتروسیکلیک ترکیب شوند ویژگی‌های دارویی جدید و مؤثرتری خواهند داشت. همچنین ممکن است ویژگی‌های دارویی آن‌ها را افزایش دهند. داربست‌های پیریمیدین دارای هسته تری‌آزول و یا سایر ترکیب‌های هتروسیکلیک دارای فعالیت‌های ضد سرطانی، ضد سل، ضد باکتری و ضد قارچ می‌باشند. تعدادی از هسته‌های دارای حلقه پیریمیدین از عامل‌ها ضد تومور قوی بوده و تعدادی

*عهده‌دار مکاتبات

+Email: khalaj_mehdi@yahoo.com & m.khalaj@buinau.ac.ir



شماي ۱ - تهیه مشتق‌های پیرانو[d-۳،۴]تيازولو[a-۲،۳]پیریمیدین با استفاده از نانوپودرهای MgO

کلرفرم دوتره و در مقیاس ppm در مجاورت تتراپتیل سیلان به‌عنوان استاندارد داخلی در ۵۰۰ و ۱۲۵ مگاهرتز، به‌ترتیب ثبت شدند. طیف‌های جرمی با استفاده از دستگاه فاینینگان MAT-8430 در پتانسیل یونیزاسیون ۷۰ الکترون‌ولت ثبت شدند. آنالیزهای عنصری با استفاده از آنالیز عنصری هراتوس انجام شدند. پیگیری واکنش‌ها توسط کروماتوگرافی لایه نازک با استفاده از سیلیکاژل ۶۰ (Merck, item number 116835) و لامپ UV صورت گرفت.

تهیه نانوپودرهای منیزیم اکسید

به محلول منیزیم نیترات (۲۰ میلی‌مول در ۲۰۰ میلی‌لیتر آب)، ۳ میلی‌لیتر آب پرتقال دارای پالپ افزوده شد و سپس ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول آمونیاک (۱۵٪) به مخلوط در حال همزدن و زیر تابش فراصوت افزوده شد تا زمانی که فاکتور pH به ۱۲ برسد. رسوب به‌دست آمده پس از جداسازی و شستشو با آب در دمای ۸۰ درجه سلسیوس خشک شد. پس از کلسینه کردن در ۵۰۰ درجه سلسیوس به مدت ۳ ساعت نانوپودرهای منیزیم اکسید به‌دست آمد.

سنتز مشتق‌های پیرانو[d-۳،۴]تيازولو[a-۲،۳]پیریمیدین

روش A

به مخلوط آلدهید (۱ میلی‌مول)، ۵-متیل تيازول-۲-آمین (۱ میلی‌مول) و ۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون / ۴-هیدروکسی کومارین (۱ میلی‌مول)، ۰/۰۲۵ گرم نانوپودرهای منیزیم اکسید افزوده شده مخلوط واکنش برای مدت زمان مشخص (جدول ۲) تا کامل شدن واکنش درون حمام روغن در دمای ۱۱۰ درجه سلسیوس گرما داده شد. واکنش توسط کروماتوگرافی لایه نازک

هستند. بنابراین، سنتز مشتق‌های تيازولو پیریمیدین مورد توجه گسترده پژوهشگران حوزه شیمی و علوم دارویی قرار گرفته است [۶-۱۰]. تاکنون راه‌های گوناگونی برای سنتز مشتق‌های تيازولو پیریمیدین گزارش شده است که تعدادی از آن‌ها عبارتند از: تراکم چند جزئی شامل آلدهیدها، ۴-هیدروکسی کومارین‌ها، و ۲-آمینوبنزوتيازول کاتالیز شده توسط یک مایع یونی [۱۱]، واکنش سه جزئی مشتق‌های ایزاتین، مشتق‌های سیکلوهاگزان-۱،۳-دی‌اون، و ۲-هیدروکسی بنزو[۵،۴]تيازولو[a-۲،۳]پیریمیدین-۴-اون کاتالیز شده به وسیله فسفونگستیک اسید [۱۲]، واکنش پیتکت-اسپنگلر [۱۳]، استفاده از واکنش ویلسمایر-هاک [۱۴]، و همچنین از روش واکنش سه جزئی ۴-هیدروکسی کومارین، بنزالدئیدها، و ۲-آمینو-۵-متیل تيازول [۱۵].

برای گسترش دامنه ترکیب‌های تيازولو پیریمیدین به عنوان ترکیب‌هایی با قابلیت دارویی بالا، شماي حاضر به مطالعه سنتز مشتق‌های پیرانو[d-۳،۴]تيازولو[a-۲،۳]پیریمیدین با استفاده از نانوذره‌های MgO به عنوان یک کاتالیست کارآمد می‌پردازد. (شماي ۱).

بخش تجربی

همه مواد شیمیایی، کاتالیست‌ها و حلال‌ها از منابع تجاری (آلدريج، آروس، مرک، فلوکا) تهیه شده‌اند. نقطه ذوب ترکیب‌های جامد با استفاده از دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ اندازه‌گیری شد. طیف‌های IR با استفاده از طیف سنج شیمادزو IR-460 و با استفاده از قرص پتاسیم برمید ثبت شدند. طیف‌های $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ با استفاده از دستگاه بروکر DRX-500 AVANCE درحلال

5-(4-chlorophenyl)-2,8-dimethyl-5H,6H-pyrano[4,3-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-one (Table 2, Product d₈): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.19 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 5.53 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.0, 20.9, 72.1, 102.2, 111.3, 121.5, 126.9, 129.8, 131.3, 139.5, 143.6, 146.6, 162.4, 166.3, 169.4 ppm; MS: m/z (%) = 344 (51%), 343 (100%); Found: C, 59.38; H, 3.89; N, 7.97; S, 9.23% C₁₇H₁₃ClN₂O₂S; requires: C, 59.22; H, 3.80; N, 8.12; S, 9.30%.

5-(3-chlorophenyl)-2,8-dimethyl-5H,6H-pyrano[4,3-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-one (Table 2, Product d₉): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.19 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 5.55 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.8, 20.7, 71.8, 102.2, 111.3, 121.4, 126.9, 128.7, 128.9, 130.3, 132.5, 139.5, 143.5, 146.1, 162.4, 166.3, 169.2 ppm; MS: m/z (%) = 344 (25%), 343 (100%); Found: C, 59.41; H, 3.93; N, 8.21; S, 9.19% C₁₇H₁₃ClN₂O₂S; requires: C, 59.22; H, 3.80; N, 8.12; S, 9.30%.

5-(2-chlorophenyl)-2,8-dimethyl-5H,6H-pyrano[4,3-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-one (Table 2, Product d₁₀): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.19 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.0, 20.8, 72.8, 102.3, 111.3, 121.3, 126.9, 127.7, 128.6, 129.3, 130.5, 139.5, 143.6, 148.1, 162.3, 166.2, 169.2 ppm; MS: m/z (%) = 344 (33%), 343 (100%); Found: C, 59.43; H, 3.96; N, 8.24; S, 9.17% C₁₇H₁₃ClN₂O₂S; requires: C, 59.22; H, 3.80; N, 8.12; S, 9.30%.

نتیجه‌ها و بحث

مینیزیم اکسید در یک محیط دارای آب پرتقال تازه تهیه شد. نبود حلال‌های آلی یا سورفاکتانت‌ها دلیل بر سازگاری روش پیشنهادی با محیط‌زیست است. نخست، رسوب اولیه با استفاده از آنالیز گرمایی (TGA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. عملیات گرمایی تا ۵۰۰ درجه سلسیوس باعث کاهش جرم حدود ۵۳٪ از مخلوط اولیه می‌شود (شکل ۱). نمودار DTG تأیید می‌کند که کاهش جرم به روش یک واکنش گرمازا در نزدیکی ۳۷۰ درجه سلسیوس انجام می‌شود (شکل ۱). کاهش جرم را می‌توان در درجه اول به حذف آب جاذب از مخلوط خام و سپس به تجزیه ترکیب‌های آلی موجود در مخلوط نسبت داد. تبدیل هیدروکسید مینیزیم به مینیزیم اکسید یکی دیگر از دلایل کاهش جرم است. نتیجه‌های TGA همچنین نشان می‌دهد که ۵۰۰ درجه سلسیوس دمای مناسب برای سنتز نانوپودرهای اکسید مینیزیم خالص است. آب پرتقال تازه، منبعی از آنتی‌اکسیدان هسپریدین و ترکیب‌های گوناگونی مانند تیمین، کاروتنوئیدها و بلورهای فلاونوئید است [۱۶].

(مخلوط نرمال هگزان / اتیل استات نسبت ۹ به ۱) دنبال شد. پس از پایان واکنش مخلوط واکنش تا دمای محیط سرد شده و به آن اتانول افزوده شده و جوشانده شد تا ترکیب‌های آلی به صورت محلول درآید. سپس کاتالیست نامحلول توسط کاغذ صافی جدا شده و فراورده خالص توسط تبلور دوباره در اتانول به دست آمد.

روش B

حمام روغن توسط حمام فراصوت جایگزین شد. همه پارامترها با روش A به جز تابش فراصوت در دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس یکسان هستند.

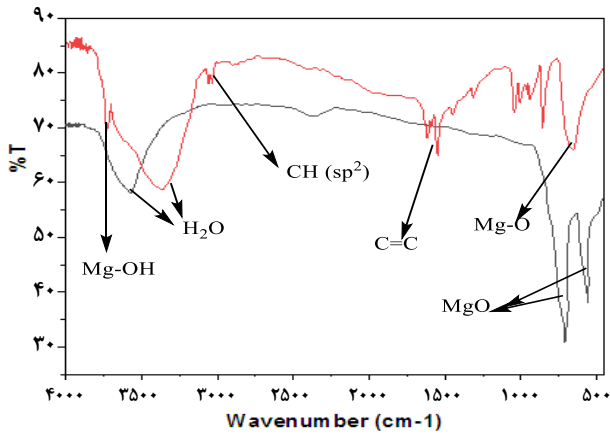
روش C

به طور همانند با روش A، مواد اولیه در یک ویال سنگ زنی از جنس استیل با حجم ۱۰ میلی‌لیتر مخلوط و آسیاب شدند که از گلوله‌های استیل در ۲۵ هرتز و ۹۰ درجه سلسیوس استفاده شد (قطر: ۶ میلی‌متر؛ جرم: ۱/۰۴ گرم). مرحله‌های بعدی همانند روش A بود.

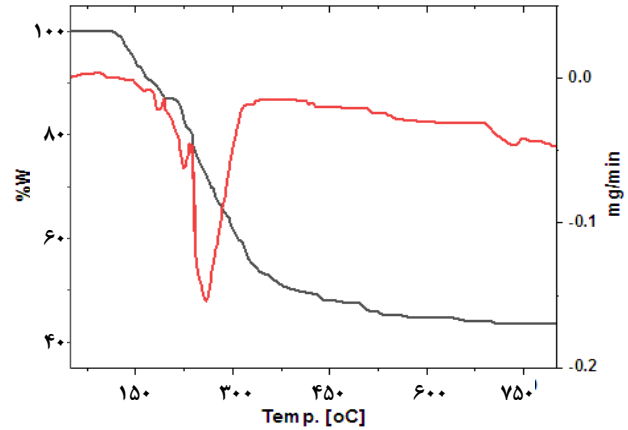
2,8-dimethyl-5-phenyl-5H,6H-pyrano[4,3-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-one (Table 2, Product d₁): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.18 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.24 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.9, 20.7, 69.6, 101.9, 111.2, 120.4, 126.9, 128.4, 128.9, 132.8, 140.2, 143.7, 162.4, 166.2, 169.3 ppm; MS: m/z (%) = 310 (39%), 309 (100%); Found: C, 65.68; H, 4.43; N, 8.88; S, 10.26% C₁₇H₁₄N₂O₂S; requires: C, 65.79; H, 4.55; N, 9.03; S, 10.33%.

2,8-dimethyl-5-(p-tolyl)-5H,6H-pyrano[4,3-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-one (Table 2, Product d₂): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.17 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.9, 20.7, 22.1, 66.9, 101.8, 111.2, 121.3, 125.1, 126.8, 129.9, 135.6, 139.3, 143.6, 162.1, 166.1, 169.3 ppm; MS: m/z (%) = 324 (53%), 323 (100%); Found: C, 66.48; H, 4.81; N, 8.53; S, 9.79% C₁₈H₁₆N₂O₂S; requires: C, 66.65; H, 4.97; N, 8.64; S, 9.88%.

2,8-dimethyl-5-(o-tolyl)-5H,6H-pyrano[4,3-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-one (Table 2, Product d₅): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.18 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 5.51 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.9, 20.8, 22.4, 66.5, 101.7, 111.3, 121.3, 124.8, 126.8, 127.7, 128.1, 129.6, 135.8, 139.6, 143.4, 162.1, 166.0, 169.3 ppm; MS: m/z (%) = 324 (38%), 323 (100%); Found: C, 66.79; H, 5.10; N, 8.73; S, 9.76% C₁₈H₁₆N₂O₂S; requires: C, 66.65; H, 4.97; N, 8.64; S, 9.88%.



شکل ۲ - طیف های FT-IR مخلوط خام و نانوپودرهای منیزیم اکسید سنتز شده



شکل ۱ - آنالیزهای TGA و DTG مخلوط خام

این می‌تواند به دلیل اختلاف در اندازه بلوری نمونه‌های تهیه شده باشد. برای تعیین اندازه بلوری در نمونه‌های اکسید منیزیم به روش شرر از معادله زیر استفاده شد.

$$D = 0.89\lambda / \beta \cos\theta \quad (1)$$

در این معادله $\lambda = 0.154051$ نانومتر، D یعنی اندازه بلور را می‌توان به دست آورد. در معادله بالا D اندازه بلوری، β پهنای قله در نصف شدت ارتفاع است. اندازه بلوری منیزیم اکسید تهیه شده در حضور آب پرتقال ۲۱ نانومتر و نمونه تهیه شده در نبود آن ۲۴ نانومتر تعیین شد.

ساختار سطح نانوپودرهای اکسید منیزیم با استفاده از تجزیه و تحلیل FESEM مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۴) و نتیجه‌ها نشان می‌دهد که این نانوپودرها از ذره‌های کروی کوچک با کمی انباشتگی تشکیل شده‌اند. متوسط اندازه ذره‌ها کم‌تر از ۱۰۰ نانومتر است. همچنین از نقطه نظر مقایسه‌ای، نانوپودرهای منیزیم اکسید تهیه شده بدون آب پرتقال دارای اندازه ذره‌های بالاتر و یکنواختی کم‌تر بودند و انباشتگی ذره‌های بالاتری را نشان می‌دهند. آنالیز عنصری وجود عنصرهای منیزیم و اکسیژن را نشان داد و ناخالصی مشخصی در آن دیده نشد.

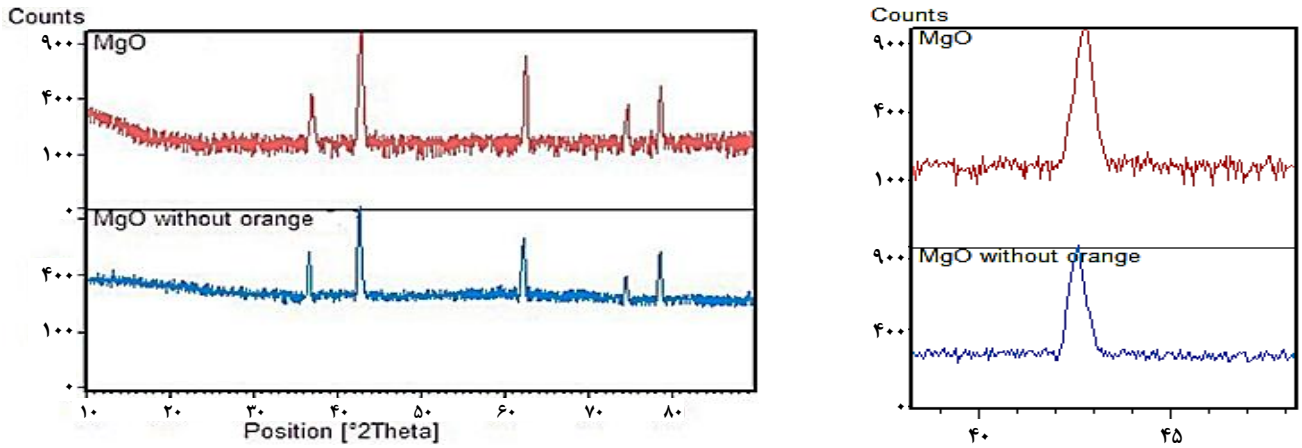
تهیه مشتق‌های پیرانو [۴،۳-d] تiazولو [۳،۲-a] پیریمیدین با استفاده از نانوذره‌های منیزیم اکسید

نخست، بهینه‌سازی شرایط انجام واکنش با تراکم سه جزئی شامل ۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲H-پیران-۲-اون، بنزالدئید، و ۵-متیل تiazولو-۲-آمین صورت پذیرفت (جدول ۱). با توجه به نتیجه‌های آمده در جدول ۱، تبدیل کامل مواد اولیه به فرآورده

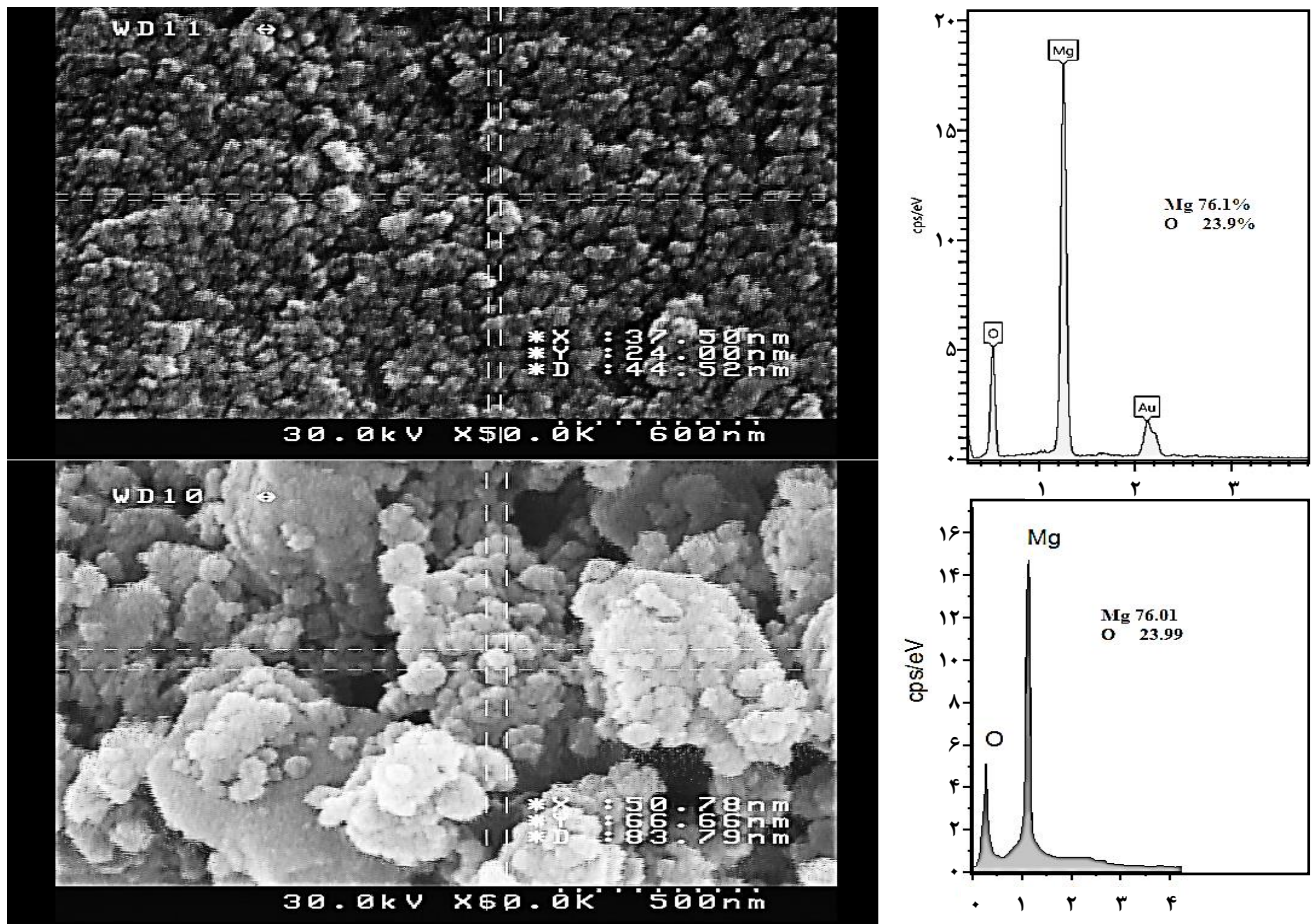
در این مطالعه از آب پرتقال به عنوان یک سورفاکتانت طبیعی برای سنتز نانوذره‌های منیزیم اکسید استفاده شد [۱۷،۱۸]. ترکیب‌های آلی موجود در آب پرتقال به شکل‌های گوناگونی در ژل خام وجود دارد که می‌تواند از مخلوط خام با استفاده از کلسیناسیون خارج شود تا منیزیم اکسید خالص ایجاد شود.

از روش طیف سنجی فروسرخ برای تأیید وجود ماده آلی در مخلوط خام و کلسینه نشده استفاده شد (شکل ۲). همان‌گونه که در شکل ۲ نشان داده شده است، قله ظاهر شده در بازه 3700 cm^{-1} مربوط به ارتعاش‌های کششی Mg-OH است که نشان‌دهنده وجود منیزیم هیدروکسید در مخلوط خام است. مواد آلی موجود در آب پرتقال، گروه‌های عاملی C-O، C-N، C=N، C=C، C-H ارتعاش‌های کششی در حدود 3020 ، 1650 ، 1120 و 1070 cm^{-1} نشان داده شده است. قله پهن در حدود 600 cm^{-1} به علت ارتعاش‌های کششی پیوند Mg-O است. پس از انجام فرایند کلسیناسیون در دمای 500 درجه سلسیوس، تنها دو قله پهن در دامنه 450 - 700 ظاهر می‌شود که مربوط به ارتعاش کششی پیوند منیزیم-اکسیژن است.

الگوی XRD نانوپودرهای MgO تهیه شده در حضور آب پرتقال و در غیاب آن در شکل ۳ نشان داده شده است. الگوی XRD متشکل از قله‌های ظاهر شده در $74/6$ ، $62/2$ ، $42/8$ ، $36/9$ و 2θ [20°] $78/5$ مربوط به فاز مکعبی نانو ساختار MgO است (JCPDS: 01-087-0651). در الگوی XRD ناخالصی مشاهده نمی‌شود. در سمت راست شکل ۳، تصویر گسترده مشاهده شده الگوی XRD در قله بیشینه در 42.8 [20°] نشان داده شده است. همان‌گونه که مشخص است جابه جایی مثبت در محل قرار گرفتن قله بیشینه در نمونه تهیه شده در حضور آب پرتقال دیده می‌شود و همچنین قله بیشینه از پهن شدگی بیشتری برخوردار است.



شکل ۳ - الگوهای XRD نانوپودرهای منیزیم اکسید سنتز شده با آب پرتقال و بدون آب پرتقال-سمت راست تصویر گسترده شده قله بیشینه در 2θ ۴۲/۸



شکل ۴ - تصویرهای SEM و آنالیز EDS منیزیم اکسید تهیه شده با آب پرتقال (بالا) و بدون آب پرتقال (پایین)

زمان واکنش کاهش پیدا می‌کند. در مرحله بعد، برای بررسی تاثیر دما بر تشکیل فراورده پایانی واکنش مورد نظر در دامنه دمایی بین ۲۵ تا ۱۱۰ درجه سلسیوس تکرار شد. طبق نتیجه‌های به دست آمده

مورد نظر در حلال‌های گوناگون مانند اتانول، دی‌اتیل اتر، استونیتریل، تولوئن، آب، هگزان و اتیل استات انجام نشد. به طور همانند، دیده شد که در شرایط بدون حلال بازده فراورده افزایش و

جدول ۱ - بهینه‌سازی شرایط واکنش

ردیف	کاتالیست (۰/۰۵ گرم)	شرایط	زمان (h) / بازده (%)*
۱	MgO نانوپودر	اتانول، رفلاکس	۳/۳۵
۲	MgO نانوپودر	دی اتیل اتر، رفلاکس	۳
۳	MgO نانوپودر	استونیتریل، رفلاکس	۳
۴	MgO نانوپودر	تولون، رفلاکس	۳
۵	MgO نانوپودر	آب، رفلاکس	۳/۴
۶	MgO نانوپودر	هگزان، رفلاکس	۳
۷	MgO نانوپودر	اتیل استات، رفلاکس	۳
۸	MgO نانوپودر	بدون حلال، ۱۰۰ °C	۲.۵/۶۵
۹	MgO نانوپودر	بدون حلال، ۲۵ °C	۳
۱۰	MgO نانوپودر	بدون حلال، ۸۰ °C	۳/۲۳
۱۱	MgO نانوپودر	بدون حلال، ۱۱۰ °C	۳.۴/۷۷
۱۲	MgO بالک	بدون حلال، ۱۱۰ °C	۳/۷
۱۳	MgO (۰/۰۱ g) نانوپودر	بدون حلال، ۱۱۰ °C	۳/۲۸
۱۴	MgO (۰/۰۲۵ g) نانوپودر	بدون حلال، ۱۱۰ °C	۳/۷۹
۱۵	MgO (۰/۱ g) نانوپودر	بدون حلال، ۱۱۰ °C	۱.۵/۷۳

* بازده فراورده خالص سازی شده بر پایه واکنش ۲-۸ دی-متیل-۵-فیل-۵H، ۶H - پیرانو[۳،۴-d]تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین-۶-اون

در مرحله بعد، واکنش‌ها با استفاده از ۴-هیدروکسی کومارین، آلدئیدها، و ۵-متیل تiazول-۲-آمین انجام شد و نتیجه‌ها در جدول ۲ خلاصه شده است (جدول ۲، فراورده‌های d₇-d₁₁). همان‌گونه که مشاهده می‌شود، همه ترکیب‌ها به خوبی واکنش دادند و فراورده‌هایی با بازده بالا تشکیل شدند. آلدئیدهای هتروسیکلیک مانند تیوفن-۲-کاربالدئید نیز توانستند در مدت زمان کوتاهی به نتیجه‌های خوبی برسند (جدول ۲، فراورده d₁₂). هنگامی که از آلدئیدهای آلیفاتیک استفاده شد، هیچ فراورده‌ای تشکیل نشد. (جدول ۲).

علاوه بر این، فعالیت کاتالیستی نانوپودرهای اکسید منیزیم و سنتز d₁-d₁₂ در شرایط تابش فراصوت (US) و همچنین استفاده از فناوری HSBM با استفاده از شرایط بهینه واکنش مورد بررسی قرار گرفت. فراورده‌ها در هر دو روش با بازده عالی به دست آمدند. به‌طور کلی، زمان واکنش در روش‌های استفاده از تابش فراصوت و HSBM کاهش یافت (جدول ۲).

در ادامه مؤثر بودن نانوذره‌های اکسید منیزیم به عنوان کاتالیست در تهیه مشتق‌های گوناگون از ترکیب‌های پیرانو[۳،۴-d] کرومن به وسیله استفاده از مشتق‌های گوناگون از آلدئیدهای آروماتیک دارای گروه‌های الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده مورد بررسی قرار گرفتند (شماره ۲). نتیجه‌های به دست آمده در جدول ۳ آمده است. همان‌گونه که دیده می‌شود آلدئیدهای آروماتیک دارای گروه‌های الکترون‌کشنده نسبت به آلدئیدهای آروماتیک دارای گروه‌های

مشخص شد هیچ فراورده‌ای در بازه دمایی زیر ۸۰ درجه سلسیوس تشکیل نشد. واضح است که با بالا بردن دما از ۸۰ به ۱۱۰ درجه سلسیوس بازده واکنش به طور چشمگیری افزایش یافت. پس از آن، اثر غلظت‌های گوناگون کاتالیست در فرایند واکنش بررسی شد. همان‌گونه که در جدول ۱ نشان داده شده است، با افزایش غلظت کاتالیست تا ۰/۱ گرم سرعت واکنش افزایش یافت. سرانجام، غلظت ۰/۰۲۵ گرم از کاتالیست، دمای ۱۱۰ درجه سلسیوس و شرایط بدون حلال به عنوان شرایط بهینه واکنش تعیین شد. در مقایسه با منیزیم اکسید پودری، نانوپودرهای منیزیم اکسید بازده عملکردی بهتری را نشان دادند (جدول ۱).

در ادامه، در شرایط بهینه واکنش سنتز مشتق‌های گوناگونی از ترکیب‌های پیرانو[۳،۴-d]تiazولو[۲،۳-a]پیریمیدین به وسیله جایگزینی آلدئیدهای گوناگون مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۲). همان‌گونه که در جدول ۲ نشان داده شده است، در همه موارد بازده واکنش بالا بود. به‌طور کلی، آلدئیدهای آروماتیک دارای گروه‌های الکترون‌دهنده نسبت به آلدئیدهای دارای گروه‌های الکترون‌کشنده با سرعت بیش‌تری واکنش دادند. افزون بر این، آلدئیدهای دارای استخلاف در موقعیت ارتو نسبت به ایزومرهای موقعیت پارا با سرعت کم‌تری در واکنش شرکت کردند. این نتیجه‌ها نشان داد که ماهیت الکترونیکی استخلاف‌ها به میزان چشمگیری بر میزان سرعت واکنش تأثیر می‌گذارد. (جدول ۲، فراورده‌های d₁-d₆).

جدول ۲ - سنتز مشتق‌های پیرانو[d-۳،۴]تيازولو[a-۲،۳]پیریمیدین با استفاده از نانوپودرهای MgO

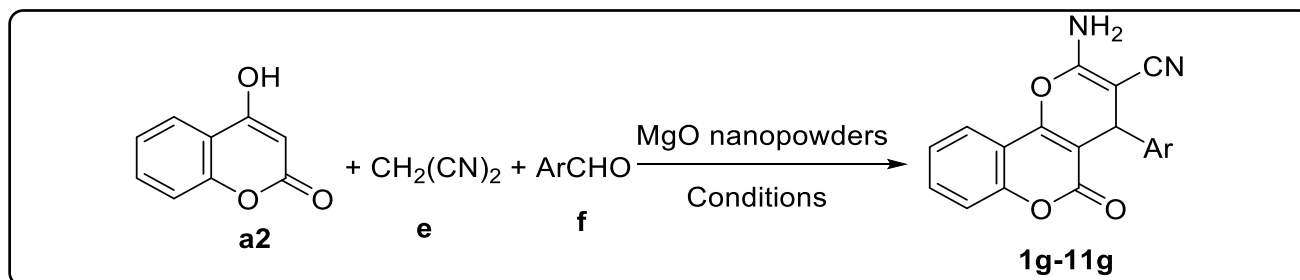
شماره	آلدئید: b	d	روش A	روش B	روش C	[Lit. M.p. (°C)] ^{Ref}
			زمان / بازده (%)	زمان / بازده (%)	زمان / بازده (%)	
۱	PhCHO	d ₁	۳/۷۹	۲۶/۸۵	۲۳/۹۱	۲۲۳-۲۲۵ [new]
۲	4-MePhCHO	d ₂	۲.۵/۸۹	۲.۳/۸۸	۲/۹	۲۳۶-۲۳۸ [new]
۳	2-MePhCHO	d ₃	۳/۸۸	۲.۵/۸۰	۲.۴/۸۷	۲۱۰-۲۱۲ [new]
۴	4-ClPhCHO	d ₄	۳.۵/۸۵	۳/۹۱	۲.۷/۸۸	۲۴۸-۲۵۰ [new]
۵	3-ClPhCHO	d ₅	۳.۵/۹۰	۳/۸۱	۲.۶/۹۳	۲۴۳-۲۴۵ [new]
۶	2-ClPhCHO	d ₆	۴/۸۸	۳.۵/۸۳	۳.۲/۹۰	۲۵۱-۲۵۳ [new]
۷	PhCHO	d ₇	۴/۸۵	۳.۵/۸۷	۳.۵/۹۱	۲۶۲-۲۶۴ [۲۶۰] ^{۱۵}
۸	4-NO ₂ PhCHO	d ₈	۵/۷۹	۴.۵/۸۶	۴.۵/۹۰	۲۵۱-۲۵۳ [۲۵۲] ^{۱۵}
۹	4-MePhCHO	d ₉	۳.۵/۸۶	۳.۲/۸۷	۳/۹	۲۳۶-۲۳۸ [۲۳۵] ^{۱۵}
۱۰	4-MeOPhCHO	d ₁₀	۳.۵/۹۱	۳.۴/۸۲	۳/۹۲	۲۶۳-۲۶۵ [۲۶۲] ^{۱۵}
۱۱	4-ClPhCHO	d ₁₁	۴.۵/۹۳	۴/۸۴	۴/۸۸	۲۴۵-۲۴۷ [۲۴۳] ^{۱۵}
۱۲		d ₁₂	۵/۸۲	۵/۷۷	۵/۷۹	۱۸۹-۱۹۱ [۲۰۰] ^{۱۵}
۱۳	n-Butyl-CHO		۴	۴	۴	-

روش A: بدون حلال، ۱۱۰°C روش B: تابش فراصوت، بدون حلال، ۱۰۰°C روش C: فناوری HSBM، بدون حلال، ۹۰°C

جدول ۳ - سنتز مشتق‌های پیرانو[d-۳،۴] کرومن با استفاده از نانوپودرهای MgO

شماره	آلدئید: b	d	روش A	روش B	روش C	[Lit. M.p. (°C)] ^{Ref}
			زمان / بازده (%)	زمان / بازده (%)	زمان / بازده (%)	
۱	Benzaldehyde	g ₁	۳.۵/۸۸	۳/۸۹	۳/۹۳	۲۵۶-۲۵۸ [۲۵۵-۲۵۷] ^{۱۹}
۲	4-Methylbenzaldehyde	g ₂	۴/۹	۳.۵/۸۷	۳.۵/۹۴	۲۵۸-۲۶۰ [۲۵۵-۲۵۷] ^{۱۹}
۳	4-Methoxybenzaldehyde	g ₃	۴.۵/۹۲	۳.۵/۸۵	۳.۵/۸۷	۲۵۰-۲۵۲ [۲۴۸-۲۵۰] ^{۱۹}
۴	4-Chlorobenzaldehyde	g ₄	۲.۵/۹۴	۲/۹۵	۲/۹۲	۲۵۷-۲۵۹ [۲۵۹-۲۶۱] ^{۱۹}
۵	2-Chlorobenzaldehyde	g ₅	۳.۵/۹۱	۳/۸۹	۲.۸/۹۳	۲۷۴-۲۷۶ [۲۷۴-۲۷۶] ^{۱۹}
۶	3-Nitrobenzaldehyde	g ₆	۲/۹۶	۲/۸۸	۲/۹۳	۲۶۳-۲۶۵ [۲۶۲-۲۶۴] ^{۱۹}
۷	4-Nitrobenzaldehyde	g ₇	۲/۸۹	۲/۹۷	۲/۹	۲۶۲-۲۶۴ [۲۶۱-۲۶۳] ^{۱۹}
۸	4-Hydroxybenzaldehyde	g ₈	۵/۸۶	۴/۸	۴/۹۱	۲۶۶-۲۶۸ [۲۶۵-۲۶۷] ^{۱۹}
۹	4-Bromobenzaldehyde	g ₉	۲.۵/۹۳	۲/۹۲	۲/۹۵	۲۴۹-۲۵۱ [۲۴۹-۲۵۱] ^{۱۹}
۱۰	2,4-Dichlorobenzaldehyde	g ₁₀	۳/۹۲	۳/۹۴	۳/۹	۲۵۹-۲۶۱ [۲۶۰-۲۶۲] ^{۱۹}
۱۱	4-Fluorobenzaldehyde	g ₁₁	۳/۹۶	۲.۵/۹۴	۲.۵/۹۳	۲۶۲-۲۶۴ [۲۶۱-۲۶۳] ^{۱۹}

روش A: بدون حلال، ۱۱۰°C روش B: تابش فراصوت، بدون حلال، ۱۰۰°C روش C: فناوری HSBM، بدون حلال، ۹۰°C



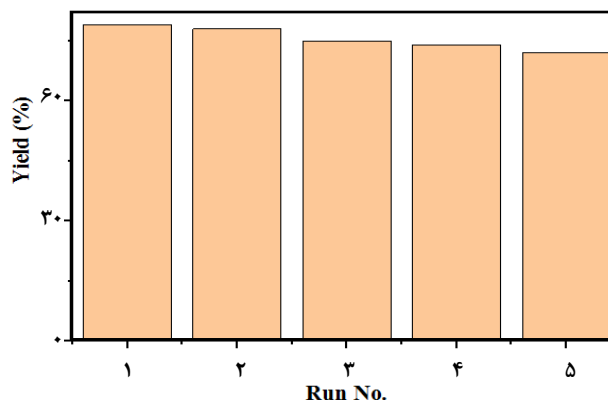
شما ۲ - سنتز مشتق‌های پیرانو[d-۳،۴] کرومن با استفاده از نانوپودرهای MgO

پیرانو [d-۳،۴]تیاژولو [a-۲،۳]پیریمیدین مورد استفاده قرار گرفت. همه فراورده‌ها به وسیله سه روش استفاده از شرایط بدون حلال در دمای ۱۱۰ درجه سلسیوس، استفاده از تابش فراصوت در شرایط بدون حلال و دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس، و استفاده از فناوری HSBM در شرایط بدون حلال و دمای ۹۰ درجه سلسیوس با بازده مناسب و در زمان کوتاهی سنتز شدند. مقایسه نتیجه‌های ذکر شده در جدول ۲ نشان می‌دهد که بهترین نتیجه‌های به دست آمده از نظر زمان واکنش و بازده فراورده‌های مربوط به استفاده از فناوری HSBM (بازه زمانی ۲-۳.۲ ساعت و بازده ۸۷-۹۳ برای فراورده‌های d₁-d₆) می‌باشد. از دیگر برتری‌های این روش استفاده نکردن از حلال‌های آلی سمی و کاتالیست‌های گران قیمت است که شیمی سبز بر آن تأکید می‌ورزد.

قدردانی

نویسندگان از حمایت‌های مالی و همکاری بخش پژوهش و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد بوئین زهرا صمیمانه تشکر می‌نمایند.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۳/۱۱؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۳۱



شکل ۵ - نتیجه‌های ارزیابی بازیافت نانوذره‌های منیزیم اکسید

الکترون دهنده با سرعت بیش‌تری در واکنش شرکت کردند. آلدئیدهای آروماتیک دارای استخلاف در موقعیت اورتو به دلیل اثرهای ازدحام فضایی با سرعت کم‌تری در واکنش شرکت کردند. سرانجام، کاتالیست با تصفیه ساده بازیابی، با اتانول شسته و در چرخه‌های بعدی دوباره مورد استفاده قرار گرفت. نانوپودرهای منیزیم اکسید ۵ بار بدون از دست دادن فعالیت کاتالیستی مورد استفاده دوباره قرار گرفتند (شکل ۵).

نتیجه‌گیری

نانوپودرهای منیزیم اکسید در محلول آبی موجود با آب پرتقال تهیه شده و به عنوان یک کاتالیست کارآمد برای تهیه مشتق‌های

مراجع

- [1] Marset X., Khoshnood A., Sotorriós L., Gómez-Bengoia E., Alonso D.A., Ramón D.J., *Deep Eutectic Solvent Compatible Metallic Catalysts: Cationic Pyridiniophosphine Ligands in Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, *Chem. Cat. Chem.*, **9**: 1269-1275 (2017).
- [2] Sandfort F., O'Neill M.J., Cornella J., Wimmer L., Baran P.S., *Alkyl-(Hetero)Aryl Bond Formation via Decarboxylative Cross-Coupling: A Systematic Analysis*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**: 3319-3323 (2017).
- [3] Brambilla M., Tredwell M., *Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Secondary α -(Trifluoromethyl)Benzyl Tosylates*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**: 11981-11985 (2017).
- [4] Serra J., Parella T., Ribas X., *Au(III)-aryl Intermediates in Oxidant-Free C-N and C-O Cross-Coupling Catalysis*, *Chem. Sci.*, **8**: 946-952 (2017).
- [5] Myers A.G., Tanaka D., Mannion M.R., *Development of a Decarboxylative Palladation Reaction and Its Use in a Heck-type Olefination of Arene Carboxylates*, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**: 11250-11251 (2002).

- [6] Hu G., Gao Y., Zhao Y., Copper-Catalyzed Decarboxylative C–P Cross-Coupling of Alkynyl Acids with H-Phosphine Oxides: A Facile and Selective Synthesis of (E)-1-Alkenylphosphine Oxides, *Org. Lett.*, **16**: 4464-4467 (2014).
- [7] Kan J., Huang S., Lin J., Zhang M., Su W., Silver-Catalyzed Arylation of (Hetero)Arenes by Oxidative Decarboxylation of Aromatic Carboxylic Acids, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**: 2199-2203 (2015).
- [8] Sun F., Gu Z., Decarboxylative Alkynyl Termination of Palladium-Catalyzed Catellani Reaction: A Facile Synthesis of α -Alkynyl Anilines via Ortho C–H Amination and Alkynylation, *Org. Lett.*, **17**: 2222-2225 (2015).
- [9] Gooßen L.J., Lange P.P., Rodríguez N., Linder C., Low-Temperature Ag/Pd-Catalyzed Decarboxylative Cross-Coupling of Aryl Triflates with Aromatic Carboxylate Salts, *Chem. Eur. J.*, **16**: 3906-3909 (2010).
- [10] Gooßen L.J., Deng G., Levy L.M., Synthesis of Biaryls Via Catalytic Decarboxylative Coupling, *Science.*, **313**: 662-664 (2006).
- [11] Rudolphi F., Song B., Gooßen L.J., Decarboxylative Coupling of α -Keto Acids with Ortho-Phenylenediamines Promoted by an Electrochemical Method in Aqueous Media, *Adv. Synth. Catal.*, **358(12)**: 1975-1981 (2011).
- [12] Heck R.F., Mechanism of Arylation and Carbomethoxylation of Olefins with Organopalladium Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**: 6707-6714 (1969).
- [13] Traficante C.I., Fagundez C., Serra G.L., Mata E.G., Delpiccolo C.M.L., Chemoselective and Sequential Palladium-Catalyzed Couplings for the Generation of Stilbene Libraries via Immobilized Substrates, *ACS Comb. Sci.*, **18**: 225-229 (2016).
- [14] Kong W., Che C., Wu J., Ma L., Zhu G., Palladium-Catalyzed Hydroarylation, Hydroalkenylation, and Hydrobenzylation of Ynol Ethers with Organohalides: A Regio- and Stereoselective Entry to α,β - and β,β -Disubstituted Alkenyl Ethers, *J. Org. Chem.*, **79**: 5799-5805 (2014).
- [15] Gordillo A., Ortuño M.A., López-Mardomingo C., Lledós A., Ujaque G., de Jesús E., Mechanistic Studies on the Pd-Catalyzed Vinylation of Aryl Halides with Vinylalkoxysilanes in Water: The Effect of the Solvent and NaOH Promoter, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**: 13749-13763 (2013).
- [16] Huang L., Biafora A., Zhang G., Bragoni V., Gooßen L.J., Regioselective C–H Hydroarylation of Internal Alkynes with Arenecarboxylates: Carboxylates as Deciduous Directing Groups, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**: 6933-6937 (2016).
- [17] Manikandan R., Jeganmohan M., Recent Advances in the Ruthenium-Catalyzed Hydroarylation of Alkynes with Aromatics: Synthesis of Trisubstituted Alkenes, *Org. Biomol. Chem.*, **13**: 10420-10436 (2015).

- [18] Khalaj M., Ghazanfarpour-Darjani M., Talei Bavi Olyai M.R., Faraji Shamami S., [Palladium Nanoparticles as Reusable Catalyst for the Synthesis of N-Aryl Sulfonamides Under Mild Reaction Conditions](#), *Journal of Sulfur Chemistry.*, **37**: 211-222 (2016).
- [19] Khalaj M., Ghazanfarpour-Darjani M., [Cross-Coupling Reaction of Aryl Diazonium Salts with Azodicarboxylate Using FeCl₂](#), *RSC Adv.*, **5**: 80698-80701 (2015).