پژوهش های شیمی
C
R

حلال اتکتیک عمیق کولین کلرید/اگزالیک اسید به عنوان یک کاتالیزور چندکاره و سازگار با محیط‌زیست در سنتز مشتقات تترازولو [۱،۵-a]پیریمیدین

زهراسادات هاشمی[۱]، اسداله حسن خانی[۲]* و الهه مصدق[۲]

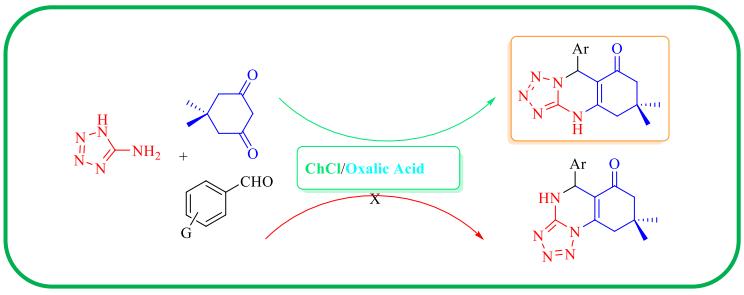
[۱]دانشجوی کارشناسی ارشد شیمی آلی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، صندوق پستی ۱۱۷-۷۶۳۱۵، کرمان، ایران

[۲]دانشیار شیمی آلی، گروه پژوهشی مواد نو، پژوهشکده مواد، پژوهشگاه علوم و تکنولوژی پیشرفته و علوم محیطی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، صندوق پستی ۱۱۷-۷۶۳۱۵، کرمان، ایران

تاریخ دریافت: ۲۳ آذر ۱۴۰۴ **تاریخ پذیرش: ۱۸ آبان ۱۴۰۵**

چکیده: در این مقاله در راستای اصول شیمی سبز، روشی کارآمد و سازگار با محیط زیست برای سنتز تک ظرفی مشتقات تترازولو [۱،۵-a] پیریمیدین ارائه شده است. این روش مبتنی بر یک واکنش سه‌جزئی بین ۵-آمینوتترازول، آلدهیدهای آروماتیک متنوع و دایمدون است که در شرایط بدون حلال آلی و با استفاده از حلال اتکتیک عمیق (DES) کولین کلرید/اگزالیک اسید به عنوان یک کاتالیزور دوکاره (هم محیط واکنش و هم فعال‌کننده) در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد به پیش می‌رود. این فرآیند توسعه‌یافته، مزایای قابل‌توجهی را نشان می‌دهد که عبارتند از: بازده عالی (۷۳ تا ۹۶٪)، زمان واکنش کوتاه (۸ تا ۶۰ دقیقه)، عملیات ساده و جداسازی آسان محصول. در این روش از آلدهیدهای دارای گروه‌های عاملی الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده استفاده شده و با موفقیت به محصول نهایی تبدیل می‌شوند. نقش کلیدی DES در فعال‌سازی همزمان اجزای واکنش و تسهیل تشکیل مراحل حدواسط کلیدی، از طریق تشکیل پیوند هیدروژنی و برهمکنش‌های اسید-باز، انجام می‌شود. مهم‌تر از همه، این روش از پایداری محیطی بالایی برخوردار است؛ زیرا از یک کاتالیزور سبز، غیرسمی، تجدیدپذیر و قابل بازیافت استفاده می‌کند. نیاز به حلال‌های آلی مضر را برطرف می‌نماید و از اصول بهره‌وری اتمی به دلیل ماهیت واکنش چندجزئی پیروی می‌کند. در نتیجه، این استراتژی نه تنها راهکاری عملی و قابل‌اطمینان برای سنتز این دسته مهم از ترکیبات هتروسیکلی با پتانسیل دارویی بالا فراهم می‌آورد، بلکه به عنوان الگویی موفق برای تلفیق حلال‌های اتکتیک عمیق با سنتز سبز در شیمی آلی پیشرفته عمل می‌کند.

کلیدواژه ها: شیمی سبز، حلال اتکتیک عمیق، کولین کلرید-اگزالیک اسید، تترازولو [۱،۵-a] پیریمیدین



۱- مقدمه

در عصر حاضر، ابداع روش‌های شیمیایی پایدار و سازگار با محیط‌زیست، به یکی از ارکان اصلی پیشرفت در سنتز ترکیبات آلی بااهمیت، به‌ویژه در حوزه شیمی دارویی، تبدیل شده است.

در این راستا، واکنش‌های چندجزئی (MCRs) به دلیل مزایای منحصر به‌فردی چون بهره‌وری اتمی بالا، صرفه‌جویی در مراحل سنتز و کارآیی عملیاتی، جایگاهی اساسی در طراحی روش‌های سنتز کارآمد یافته‌اند [۱ و ۲]. با این حال، موفقیت و پایداری این واکنش‌ها به شدت وابسته به انتخاب محیط واکنش و کاتالیزور مناسب است.

در سال‌های اخیر، حلال‌های اتکتیک عمیق به‌عنوان نسل نوینی از حلال‌های سبز، توجهات گسترده‌ای را در سنتز آلی به خود جلب کرده‌اند [۵-۳]. این حلال‌ها که از ترکیب یک نمک آمونیوم چهارگانه (عامل پذیرنده پیوند هیدروژن، HBA) با یک دهنده پیوند هیدروژن (HBD) تشکیل می‌شوند، غالباً از موادی غیرسمی، زیست‌تخریب‌پذیر و کم‌هزینه تهیه می‌گردند. در میان ترکیبات مختلف، کولین کلرید به‌دلیل در دسترس بودن، قیمت پایین و سازگاری زیستی، پرکاربردترین HBA گزارش شده است [۶]. مطالعات نشان می‌دهند که انتخاب دهنده پیوند هیدروژن (HBD) نقشی تعیین‌کننده در تنظیم و بهبود ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و در نتیجه کاربرد نهایی DES دارد [۷]. به‌ویژه، DESهای اسیدی حاصل از ترکیب کولین کلرید با اسیدهای کربوکسیلیک، به دلیل دارا بودن یون‌های هیدروژن آزاد، پتانسیل بالایی را به‌عنوان حلال، کاتالیزور و محیط استخراج در فرآیندهای مختلف از خود نشان داده‌اند [۱۰-۸]. برای مثال، این حلال‌ها با تشکیل پیوند هیدروژنی و تسهیل نفوذ به دیواره سلولی، در استخراج ترکیبات ارزشمند از زیست‌توده بسیار مؤثر بوده‌اند [۱۱]. همچنین، پایداری حرارتی و الکتروشیمیایی قابل‌توجه برخی از این DESها، دامنه کاربری آن‌ها را در شرایط گوناگون واکنش گسترش داده است [۱۲].

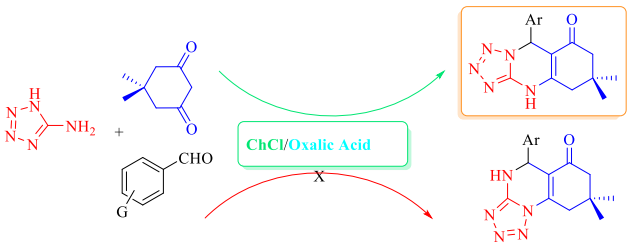
در مقایسه با مایعات یونی و اسیدهای لوئیس سنتی، DESها به دلیل مزایای عملی، اقتصادی و زیست‌محیطی، به‌عنوان جایگزین‌هایی کارآمد و پایدار مطرح هستند. برخلاف بسیاری از مایعات یونی که معمولاً به سنتز چندمرحله‌ای، مواد اولیه گران‌قیمت و مراحل خالص‌سازی نیاز دارند، DESها اغلب از طریق مخلوط کردن ساده یک HBA و یک HBD تهیه می‌شوند؛ بنابراین، هزینه و پیچیدگی فرایند به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد [۴]. از منظر زیست‌محیطی نیز بسیاری از DESها به‌ویژه انواع مبتنی بر ترکیبات طبیعی یا کم‌خطر، زیست‌تخریب‌پذیر بوده و سمیت کمتری نسبت به مایعات یونی متداول نشان می‌دهند، در حالی‌که برخی اسیدهای لوئیس معدنی با مشکلاتی نظیر خورندگی، حساسیت به رطوبت و دشواری در جداسازی همراه هستند. افزون بر این، این ترکیبات می‌توانند در برخی واکنش‌ها به‌طور هم‌زمان نقش حلال و کاتالیست را ایفا کنند. قابلیت بازیافت و استفاده مجدد، شرایط عملیاتی ملایم، دسترسی آسان به اجزای سازنده و هزینه پایین، DESها را به بستری مناسب برای توسعه فرایندهای شیمیایی پایدار تبدیل کرده است. هرچند چالش‌هایی مانند ویسکوزیته بالا در برخی فرمولاسیون‌ها همچنان وجود دارد، اما مجموع این مزایا نشان می‌دهد که DESها از پتانسیل قابل‌توجهی برای مقیاس‌پذیری و انتقال از مقیاس آزمایشگاهی به مقیاس‌های بزرگ‌تر برخوردارند [۱۲-۳]. این ویژگی‌های قابل تنظیم و منحصربه‌فرد، DESها را به گزینه‌ای ایده‌آل برای تلفیق با واکنش‌های چندجزئی و ایجاد فرآیندهای یک‌پارچه و سبز تبدیل کرده است.

از طرف دیگر، نیاز مداوم به کشف و تولید مولکول‌های جدید با فعالیت زیستی، تمرکز بر سنتز هسته‌های هتروسیکلی پیچیده را افزایش داده است. در این میان، ترکیبات تترازولو [۱، ۵-a] پیریمیدین به‌عنوان دسته‌ای مهم از هتروسیکل‌های جوش‌خورده حاوی نیتروژن، به دلیل طیف گسترده فعالیت‌های دارویی از جمله اثرات ضد سرطان، ضد دیابت و ضد التهاب در کانون توجه قرار دارند [۱۵-۱۳].

اگرچه روش‌های متعددی برای سنتز این ترکیبات ارزشمند گزارش شده‌اند، اما بسیاری از آن‌ها با چالش‌هایی چون استفاده از کاتالیزورهای فلزی سمی، حلال‌های آلی فرار، زمان واکنش طولانی و مراحل جداسازی پیچیده همراه بوده‌اند که با اصول شیمی سبز در تضاد است [۱۹-۱۶]. بنابراین، طراحی یک راهکار ترکیبی که بتواند از یک سو با به‌کارگیری یک کاتالیزور/حلال سبز و چندکاره مانند DES، و از سوی دیگر با استفاده از کارآیی ذاتی واکنش چندجزئی تک‌ظرفی، این چالش‌ها را مرتفع سازد، ضروری به نظر می‌رسد.

در ادامه مطالعات پیشین ما در سنتز ترکیبات تترازولی [۲۵-۲۰] و با تکیه بر پتانسیل‌های شناخته‌شده DESهای اسیدی، در این مقاله روشی نوین و سازگار با محیط‌زیست برای سنتز مشتقات تترازولو [۱، ۵-a] پیریمیدین ارائه می‌شود. روش

حاضر مبتنی بر یک واکنش سه‌جزئی تک‌ظرفی بین ۵-آمینوتترازول، آلدهیدهای آروماتیک گوناگون و دایمدون است که در شرایط بدون حلال آلی و با استفاده از حلال اتکتیک عمیق کولین کلرید/اگزالیک اسید به‌عنوان هم‌زمان محیط واکنش، کاتالیزور و فعال‌کننده به پیش می‌رود. این فرآیندهای با هدف دستیابی به بازده عالی، انتخاب‌پذیری بالا، عملیات ساده و کاهش تولید پسماند طراحی شده است. همان طوری که در شکل ۱ دیده می شود، این فرآیند بصورت جهت گزین در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد و با بازده‌های عالی به انجام رسید.



شکل ۱. واکنش جهت گزین بین مشتقات بنزآلدهید، دایمدون و ۵-آمینو تترازول در حضور مخلوط اتکتیک کولین-کلرید و اگزالیک اسید.

۲- روش های تجربی

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه های مورد نیاز

کلیه حلال‌ها، مواد شیمیایی و واکنشگرهای مورد استفاده در این پژوهش با بالاترین درجه خلوص از شرکت‌های مرک (آلمان)، فلوکا (سوئیس) و سیگما آلدریچ تهیه شده و بدون خالص‌سازی اضافی به‌کار گرفته شد. تعیین نقاط ذوب با دستگاه الکتروترمال مدل IA 9200 به روش لوله مویینه انجام پذیرفت و تصحیحی بر نتایج اعمال نشد. پایش واکنش‌ها با کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) روی صفحات سیلیکاژل SILG/UV 254 شرکت مرک آلمان صورت گرفت. طیف‌های مادون قرمز (IR) به کمک طیف‌سنج Shimadzu IR-460 با استفاده از قرص KBr ثبت گردید. طیف‌های HNMR با استفاده از طیف‌سنج‌های NMR با فرکانس‌های ۵۰۰ مگاهرتز ثبت شدند. این اندازه‌گیری‌ها در حلال‌های دی‌متیل سولفوکسید (DMSO-d6) و کلروفرم ($CDCl_3$) و با بهره‌گیری از دستگاه‌های طیف‌سنج Bruker Avance 500 انجام شدند.

۲-۲- روش تهیه حلال اتکتیک عمیق (DES) کولین کلرید/اگزالیک اسید

حلال اتکتیک عمیق مورد استفاده در این پژوهش از ترکیب کولین کلرید (ChCl) و اگزالیک اسید دوآبه با نسبت مولی ۱:۱ تهیه گردید. برای این منظور، مقادیر استوکیومتری مشخصی از هر دو ماده در یک بطری شیشه‌ای مقاوم با یکدیگر مخلوط شدند. مخلوط حاصل در یک حمام آب در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد قرار داده شد و تحت همزدن ملایم تا تشکیل کامل یک مایع همگن، شفاف و ویسکوز حرارت دید. پس از اتمام فرآیند، DES سنتز شده به منظور تثبیت ساختار، تا دمای محیط سرد گردید و در نهایت در ظروف شیشه‌ای دربدار، دور از نور و رطوبت تا زمان استفاده نگهداری شد. به‌منظور تأیید تشکیل موفقیت‌آمیز حلال اتکتیک عمیق کولین کلرید/اگزالیک اسید، طیف‌های مادون قرمز (FT-IR) مواد اولیه (کولین کلرید و اگزالیک اسید) و نیز مخلوط نهایی (DES) به‌طور جداگانه ثبت و با یکدیگر مقایسه شدند. تجزیه و تحلیل این طیف‌ها نشان‌دهنده‌ی تغییرات مشخص در نواحی مربوط به کشش پیوندهای O-H، N-H و C=O بود که حاکی از برقراری شبکه‌ای قوی از پیوندهای هیدروژنی بین اجزای سازنده و تشکیل ساختار DES مورد نظر است. این تغییرات طیفی که مهم‌ترین شواهد تشکیل پیوندهای هیدروژنی در سیستم‌های اتکتیک هستند، به‌وضوح در طیف DES مشاهده شد و صحت سنتز را تأیید نمود.

۲-۳- روش کار عمومی برای تهیه مشتقات تترازولو [*a*-۵،۱] پیریمیدین:

در یک لوله آزمایش، آلدهید (۱ میلی‌مول)، دایمدون (۱ میلی‌مول)، ۵-آمینوتترازول (۱ میلی‌مول) و حلال اتکتیک عمیق کولین کلرید/اگزالیک اسید (۲ میلی‌لیتر) با یکدیگر مخلوط شدند. محتویات لوله تحت شرایط بدون حلال آلی و با همزدن مداوم در حمام روغن تا دمای ۸۰ درجه سانتیگراد حرارت داده شدند (پیشرفت واکنش توسط کروماتوگرافی لایه نازک کنترل گردید). پس از اتمام واکنش، حدود ۵ میلی‌لیتر آب مقطر به مخلوط اضافه و اندکی حرارت داده شد. در این مرحله، DES در فاز آبی محلول بوده و محصول جامد (نامحلول

در آب) تشکیل شد. محصول نهایی از طریق فیلتراسیون ساده جدا شده و به‌منظور خالص‌سازی نهایی، در اتانول تبلور مجدد گردید. ترکیبات سنتز شده با استفاده از روش‌های طیف‌سنجی متعارف (نظیر IR و H NMR) و نیز مقایسه نقاط ذوب با نمونه‌های استاندارد، شناسایی و تأیید شدند. حلال اتکتیک عمیق کولین کلرید/اگزالیک اسید که در فاز آبی باقی مانده بود، از طریق حذف آب به روش تقطیر و سپس شست‌وشو با اتیل‌استات بازیابی شد. کاتالیست بازیابی‌شده بدون نیاز به خالص‌سازی بیشتر، در چرخه‌های بعدی واکنش مجدداً مورد استفاده قرار گرفت. حلال اتکتیک عمیق فعالیت کاتالیستی خود را طی سه چرخه حفظ کرد و افت قابل‌توجهی در عملکرد نشان نداد (جدول ۱، ردیف ۷).

۳- بحث و نتیجه گیری

در راستای توسعه روش‌های کاتالیزوری برای سنتز مشتقات تترازولو [۱، ۵-a] پیریمیدین، پژوهش‌های پیشین از کاتالیزورهای مختلفی نظیر نانوکاتالیست ها، ید، نمک‌های جیوه، مایعات یونی، اسیدهای لوئیس و برونستد استفاده کرده‌اند (جدول ۱، ردیف های ۶-۱). در این مطالعه، کارایی کاتالیزوری حلال اتکتیک عمیق (DES) مبتنی بر کولین کلرید و اگزالیک اسید به‌طور سیستماتیک مورد بررسی قرار گرفت.

ابتدا، واکنش مدل بین ۵-آمینوتترازول، ۴-کلرو بنزآلدهید و دایمدون در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد و در عدم حضور کاتالیزور انجام شد. پس از گذشت ۱ ساعت، واکنش به اتمام نرسیده و محصولی قابل جداسازی نبود (جدول ۱، ردیف ۱۰). این نتیجه لزوم استفاده از یک کاتالیزور یا محیط فعال‌کننده را به وضوح نشان می‌داد.

در گام بعدی، همان واکنش در حضور DES به عنوان کاتالیزور تکرار شد. نتایج قابل‌توجه بود؛ بازده واکنش در مدت زمان کوتاه ۱۰ دقیقه به ۹۵٪ افزایش یافت (جدول ۱، ردیف ۷). این مشاهده، نقش کلیدی DES را نه فقط به عنوان حلال، بلکه به عنوان یک کاتالیزور مؤثر در تسریع و هدایت واکنش تأیید کرد.

برای درک بهتر نقش DES، اثر هر یک از اجزای تشکیل‌دهنده آن به طور جداگانه در شرایط بهینه آزمایش شد. واکنش در حضور فقط اگزالیک اسید پس از ۱۰ دقیقه بازده بسیار ناچیزی داشت. استفاده از کولین کلرید تنها نیز پس از ۱۰ دقیقه منجر به هیچ نتیجه ای نشد (جدول ۱، ردیف‌های ۸ و ۹). این مقایسه به وضوح نشان می‌دهد که کارایی بالای سیستم DES ناشی از تعامل هم‌افزایی بین این دو جزء است که احتمالاً منجر به ایجاد یک محیط با پیکربندی فضایی مناسب برای پیشبرد مراحل کلیدی واکنش (مانند تشکیل حد واسط انامین) می‌شود.

بهینه‌سازی مقدار DES نیز انجام پذیرفت. آزمایش‌ها نشان داد که استفاده از ۲ میلی‌لیتر DES (نسبت به ۱ میلی‌مول مواد شروع‌کننده) بهینه‌ترین مقدار است که همزمان بازده بالا و کاهش زمان واکنش را تضمین می‌کند. مقادیر کمتر DES زمان واکنش را طولانی و بازده را کاهش می‌داد، درحالی‌که استفاده از مقادیر بیشتر، بهبود محسوسی در نتیجه ایجاد نکرد. تأثیر دما بر روند واکنش نیز مطالعه شد.

جدول ۱. مقایسه کارایی حلال اتکتیک عمیق با سایر گزارش‌های منتشر شده برای واکنش چندجزئی ۴-کلرو بنزآلدهید، ۵-آمینوتترازول و دایمدون

Entry	Catalyst or reagent	Solvent	Temp	Time (min)	Yield (%)[a]	[Ref.]
۱	Fe_3O_4@SiO_2@propyl–ANDSA	H_2O/EtOH	۱۰۰°C	۵	۹۴	[16]
۲	I_2	*i*-PrOH	reflux	۱۰	۹۲	[17]
۳	NaN_3/$Hg(OAc)_2$	HOAc	۱۰۰ °C	۳۶۰	۶۸	[18]
۴	$AlCl_3$	CH_3CN	reflux	۱۸۰	۹۵	[19]
۵	[Bmim]Cl/$AlCl_3$	-	۸۰ °C	۳۰	۹۵	[20]
۶	*p*-TSA	Solvent-free	۸۰ °C	۶	۸۸	[21]
۷	**ChCl:Ox**	-	**۸۰ °C**	**۱۰**	**95**,91,87,83[c]	**[b]**
۸	ChCl	-	۸۰ °C	۱۰	trace	[b]
۹	Ox	-	۸۰ °C	۱۰	trace	[b]
۱۰	-	-	۸۰ °C	۶۰	۰	[b]

الف) بازده‌های گزارش شده مربوط به فرآورده‌های خالص جداسازی شده می‌باشد.

ب) مرجع: پژوهش حاضر.

ج) بازیافت کاتالیست

انجام واکنش در دمای اتاق (۲۵ درجه سانتیگراد) حتی پس از چند ساعت، بازدهی بسیار کمی داشت. افزایش دما تا ۸۰ درجه سانتیگراد به‌طور چشمگیری سرعت و بازده واکنش را افزایش داد. دمای بالاتر از ۸۰ درجه سانتیگراد نیز مورد بررسی قرار گرفت، اما به دلیل امکان تجزیه DES یا ایجاد محصولات جانبی، دمای ۸۰ درجه سانتیگراد به عنوان شرایط ملایم و بهینه انتخاب شد.

در مقایسه با کاتالیزورهای متداول دیگر که در جدول ۱ آمده‌اند، فرآیند حاضر که بر پایه DES است، دارای مزایای عمده‌ای است: زمان واکنش کوتاه‌تر، بازده بالا، شرایط عملیاتی ساده (تک‌ظرفی و بدون نیاز به حلال‌های آلی اضافی)، و از همه مهم‌تر، سازگاری کامل با اصول شیمی سبز به دلیل استفاده از یک کاتالیزور/حلال غیرسمی، تجدیدپذیر و قابل بازیافت.

در نتیجه، می‌توان اذعان داشت که DES سنتز شده نه تنها یک محیط واکنش سبز فراهم می‌کند، بلکه به‌عنوان یک کاتالیزور کارآمد و چندمنظوره عمل کرده و مسیری بهینه، کم‌هزینه و سازگار با محیط‌زیست را برای دستیابی به ترکیبات ارزشمند تترازولوپیریمیدین با بازده عالی هموار می‌سازد.

بررسی گستره واکنش و قابلیت تعمیم روش: با توجه به موفقیت‌آمیز بودن واکنش مدل، عمومیت و قابلیت تعمیم این روش سبز با استفاده از انواع مختلفی از بنزآلدهیدهای دارای گروههای جانشینی الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، این واکنش سه‌جزئی در شرایط بهینه و ملایم (دمای ۸۰ درجه سانتیگراد و در حضور DES) برای همه سوبستراها به‌صورت کاملاً انتخابی و کارآمد پیش رفته و هیچ‌گونه واکنش جانبی یا محصول فرعی قابل‌تشخیصی مشاهده نشد.

نتایج به‌دست‌آمده گویای کارایی گسترده و عالی این فرآیند است. آلدهیدهای حاوی گروه‌های الکترون‌کشنده قوی مانند نیترو، هالوژن و نیز آلدهیدهای دارای گروه‌های الکترون‌دهنده مانند متوکسی، متیل و هیدروکسی، همگی با بازده بالا تا عالی به محصولات مورد نظر تبدیل شدند. این مشاهده نشان می‌دهد که مکانیسم واکنش نسبت به اثرات الکترونی گروه‌های جانشین بر روی حلقه بنزن حساسیت بالایی ندارد و فرآیند تحت این شرایط به خوبی پیش می‌رود.

علاوه بر این، سوبستراهای دارای جایگزین‌های در موقعیت‌های اورتو، متا و پارا نیز مورد آزمایش قرار گرفتند که در همه موارد، واکنش با موفقیت و در بازه زمانی کوتاه به پایان رسید. این موضوع بر مزیت عملیاتی روش حاضر از نظر تحمل گروه‌های عاملی متنوع تأکید می‌کند.

تمامی ترکیبات سنتز شده، مطابق با گزارش‌های معتبر پیشین [۲۳-۱۶] بوده و هویت آن‌ها با مقایسه داده‌های طیفی (شامل طیف‌های مادون قرمز (IR) و رزونانس مغناطیسی هسته پروتون (H NMR) و همچنین نقاط ذوب با نمونه‌های استاندارد، به‌طور قطعی تأیید گردید.

در مجموع، یافته‌های این بخش به وضوح نشان می‌دهد که روش ارائه شده، راهبردی عمومی، قابل اعتماد و کارآمد برای سنتز طیف گسترده ای از مشتقات تترازولو [۱،۵-*a*] پیریمیدین با تنوع ساختاری بالا است. توانایی DES در ایجاد محیطی یکنواخت و فعال که بتواند با انواع سوبستراها سازگار باشد، از دلایل کلیدی این موفقیت محسوب می‌شود. این ویژگی، پتانسیل بالای این روش را برای کاربرد در سنتز ترکیبات دارویی و مطالعات مرتبط آشکار می‌سازد.

جدول ۲. نتایج سنتز مشتقات تترازولو [۱،۵-*a*] پیریمیدین از واکنش بین مشتقات بنزآلدهید، دایمدون و ۵-آمینو تترازول در حضور مخلوط اتکتیک کولین‌کلرید و اگزالیک اسید

Entry	Ar	Time (min)	Yield (%)	m.p found°C	m.p reported[21] °C
۱	4-Cl-C_6H_4	۱۰	۹۵	۲۵۵-۲۵۸	۲۵۴-۲۵۶
۲	4-NO_2-C_6H_4	۳۰	۷۷	۲۴۸-۲۵۰	۲۴۸-۲۴۹
۳	3-NO_2-C_6H_4	۸	۸۰	۲۸۰-۲۸۴	۲۸۱-۲۸۳
۴	2-NO_2-C_6H_4	۶۰	۸۶	۲۶۲-۲۶۴	۲۶۱-۲۶۳
۵	2,4-Cl_2-C_6H_3	۶۰	۹۶	۲۷۲-۲۷۵	>۲۷۰
۶	4-OH-C_6H_4	۱۴	۹۶	۳۰۲-۳۰۴	302-304
۷	4-Br-C_6H_4	۴۵	۷۳	۲۴۶-۲۵۰	۲۴۶-۲۴۹
۸	4-OCH_3-C_6H_4	۴۵	۷۶	۲۶۸-۲۷۲	۲۷۰-۲۷۲
۹	4-CH_3-C_6H_4	۱۵	۷۷	۲۷۳-۲۷۵	>۲۷۰
۱۰	3-Cl-C_6H_4	۶۰	۷۹	۲۷۹-۲۸۲	۲۸۲-۲۸۳
۱۱	C_6H_5	۶۰	۹۶	۳۱۵-۳۱۷	>۳۰۰

۴- سازوکار پیشنهادی برای واکنش

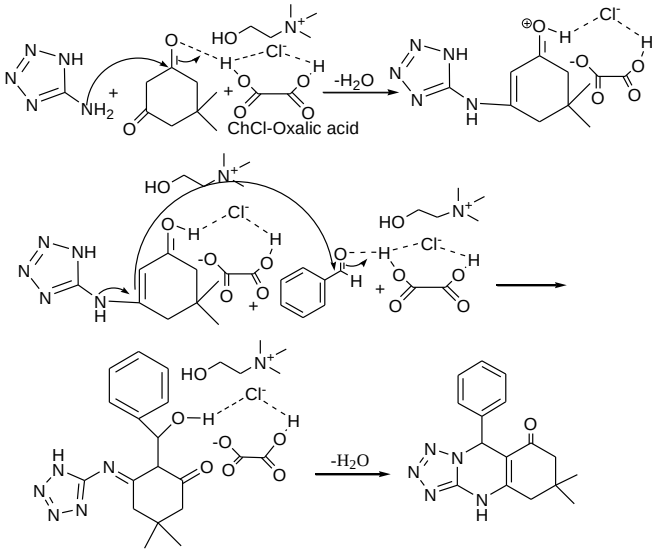
بر اساس مشاهدات انجام‌شده، یک مکانیسم منطقی برای این واکنش چندجزئی کاتالیزشده با DES در شکل ۲ پیشنهاد شده است. این مکانیسم نقش کلیدی DES را در فعال‌سازی نوکلئوفیلی و الکتروفیلی اجزا و تسهیل تشکیل حلقه شش‌عضوی نهایی توضیح می‌دهد.

مرحله اول تشکیل حدواسط انامین: واکنش با تشکیل یک حدواسط انامین بین ۵-آمینوتترازول و دایمدون آغاز می‌شود. در این مرحله، گروه آمینو ۵-آمینوتترازول به عنوان یک نوکلئوفیل قوی عمل کرده و به کربونیل دایمدون حمله می‌کند. حضور DES با ایجاد پیوند هیدروژنی و پروتون‌دهی، گروه کربونیل دایمدون را الکتروفیل‌تر کرده و خروج مولکول آب را تسهیل می‌نماید. این فرآیند منجر به تشکیل حدواسط انامین می‌گردد.

مرحله دوم: در گام بعد، گروه انامین موجود در حلقه تترازول به گروه آلدهید حمله می‌کند. در اینجا نیز DES با هماهنگی و فعال‌سازی گروه کربونیل آلدهید (احتمالاً از طریق برهمکنش با اکسیژن کربونیل)، تشکیل پیوند جدید را کاتالیز می‌نماید.

مرحله سوم حلقوی شدن درون مولکولی و تشکیل محصول نهایی: در مرحله نهایی و کلیدی، واکنش بستن حلقه به صورت درون مولکولی رخ می‌دهد و در نهایت محصول پایدار و آروماتیک تترازولو [۱، ۵-a] پیریمیدین را با از دست دادن یک مولکول آب تولید می‌کند.

در تمام این مراحل، DES به عنوان یک سیستم کاتالیزوری چندعملکردی عمل می‌کند که هم توانایی فعال‌سازی گروه‌های کربونیل (از طریق برهمکنش اسید-لوئیس/برونستد خفیف) را دارد و هم با ایجاد یک محیط شبکه ای پیوند هیدروژنی، جهت‌دهی فضایی مناسب برای نزدیک شدن واکنش‌دهنده‌ها و تشکیل ترتیبی پیوندها را فراهم می‌آورد. این نقش چندگانه، دلیل اصلی سرعت بالا، انتخاب‌پذیری عالی و بازده قابل‌توجه مشاهده‌شده در این فرآیند سبز می‌باشد.



شکل ۲. سازوکار احتمالی برای تشکیل محصول سنتز شده.

۵- نتیجه گیری

در این پژوهش، یک استراتژی ترکیبی کارآمد و پایدار برای سنتز تک‌ظرفی مشتقات تترازولو [۱، ۵-a] پیریمیدین با پتانسیل دارویی بالا معرفی شد. هسته نوآوری این روش، استفاده هوشمندانه از حلال اتکتیک عمیق (DES) کولین کلرید/اگزالیک اسید به‌عنوان یک سامانه‌ی چندعملکردی است که همزمان نقش حلال سبز، کاتالیزور مؤثر و فعال‌کننده انتخابی را ایفا می‌کند. این فرآیند با بهره‌گیری از مزایای ذاتی واکنش چندجزئی (MCR)، چالش‌های عمده روش‌های سنتی از جمله استفاده از کاتالیزورهای فلزی سمی، حلال‌های آلی فرار، مراحل طولانی و پرهزینه جداسازی را مرتفع ساخته است. نتایج تجربی گویای کارایی چشمگیر این روش است: دستیابی به بازده‌های عالی در زمان کوتاه، تحت شرایط ملایم (۸۰ درجه سانتیگراد) و با عملیات آزمایشگاهی ساده. مطالعه مکانیسم واکنش نشان داد که DES با ایجاد شبکه‌ای از پیوندهای هیدروژنی و برهمکنش‌های اسید-باز، به‌طور همزمان اجزای نوکلئوفیلی و الکتروفیلی را فعال کرده و تشکیل مراحل حدواسط کلیدی و حلقوی‌شدن نهایی را به‌طور قابل‌توجهی تسهیل می‌نماید. همچنین، این روش از گروه‌عاملی گسترده‌ای برخوردار است و با انواع آلدهیدهای آروماتیک دارای جانشین‌های الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده به‌خوبی سازگاری دارد. از منظر شیمی سبز، این روش با معیارهای پایداری محیطی همسو است: (۱) استفاده از یک کاتالیزور/حلال

غیرسمی، تجدیدپذیر، (۲) حذف کامل حلال‌های آلی فرار، (۳) دستیابی به بهره‌وری اتمی بالا به دلیل ماهیت واکنش چندجزئی، و (۴) کاهش چشمگیر پساب‌های شیمیایی و ضایعات آزمایشگاهی. در مقایسه با روش‌های گزارش‌شده پیشین، این راهکار نه تنها از نظر کارایی و بازده رقابتی است، بلکه از لحاظ ایمنی، هزینه و سازگاری محیطی برتری قاطع دارد. بنابراین، این پژوهش گامی مؤثر در جهت یکپارچه‌سازی فناوری‌های سبز (DES و MCR) در سنتز آلی پیشرفته محسوب می‌شود و الگویی کاربردی برای سنتز سایر هسته‌های هتروسیکلی پیچیده ارائه می‌دهد.

تقدیر و تشکر

این تحقیق (پایان نامه) با حمایت مالی دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته انجام شده است. نویسنده و همکاران مراتب سپاس و قدردانی خود را از دانشگاه یاد شده اعلام می دارند.

***عهده دار مکاتبات**

نشانی: ایران، کرمان، صندوق پستی ۱۱۷-۷۶۳۱۵، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، پژوهشگاه علوم و تکنولوژی پیشرفته و علوم محیطی، پژوهشکده مواد، دانشیار شیمی آلی، گروه پژوهشی مواد نو. پیام نگار:
ahassankhani@gmail.com

منابع

[1] A. Domling, Chem. Rev. **106**, 17 (**2006**).
[2] J. Zhu, H. Bienayme, Multicomponent Reactions (1st ed.) Wiley. Weinheim. **2005**.
[3] H. Qin, X. Hu, J. Wang, H. Cheng, L. Chen, Z. Qi, Green Energy & Environment **5**, 8 (**2020**).
[4] E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, Chem. Rev. **114**, 11060 (**2014**).
[5] B. B. Hansen, S. Spittle, B. Chen, D. Poe, Y. Zhang, J. M. Klein, A. Horton, L. Adhikari, T. Zelovich, B. W. Doherty, B. Gurkan, E. J. Maginn, A. Ragauskas, M. Dadmun, T. A. Zawodzinski, G. A. Baker, M. E. Tuckerman, R. F. Savinell, J. R. Sangoro, Chem. Rev. **121**, 1232 (**2021**).
[6] Q. Zhang, K. De Oliveira Vigier, S. Royer, F. Jerome, Chem. Soc. Rev. **41**, 7108 (**2012**).
[7] Y. Cui, C. Li, J. Yin, S. Li, Y. Jia, M. Bao, J. Mol. Liq. **236**, 338 (**2017**).
[8] A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, K. J. McKenzie, S. U. Obi, J. Chem. Eng. Data **51**, 1280 (**2006**).
[9] N. R. Rodriguez, A. van den Bruinhorst, L. J. B. M. Kollau, M. C. Kroon, K. Binnemans, ACS Sustain. Chem. Eng. **7**, 11521 (**2019**).
[10] C. Florindo, F. S. Oliveira, L. P. N. Rebelo, A. M. Fernandes, I. M. Marrucho, ACS Sustain. Chem. Eng. **2**, 2416 (**2014**).
[11] A. P. Abbott, D. Boothby, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, J. Am. Chem. Soc. **126**, 9142 (**2004**).
[12] W. Chen, Z. Xue, J. Wang, J. Jiang, X. Zhao, T. Mu, Acta Phys. Chim. Sin. **34**, 904 (**2018**).
[13] L. V. Myznikov, A. Hrabalek, G. I. Koldobskii, Chem. Heterocycl. Comp. **43**, 1 (**2007**).
[14] C. G. Neochoritis, T. Zhao, A. Domling, Chem. Rev. **119**, 1970 (**2019**).
[15] A. V. Dolzhenko, Heterocycles **94**, 1819 (**2017**).
[16] R. Ghorbani Vaghei, S. Alavinia, N. Sarmast, Appl. Organomet. Chem. **32**, e4038 (**2017**).
[17] L. Y. Zeng, C. Cai, J. Comb. Chem. **12**, 35 (**2010**).
[18] X. C. Wang, Y. Wei, Y. X. Da, Z. Zhang, Z. J. Quan, Heterocycles **83**, 2811 (**2011**).
[19] P. Kour, V. P. Singh, B. Khajuria, T. Singh, A. Kumar, Tetrahedron Lett. **58**, 4179 (**2017**).
[20] A. Hassankhani, E. Mosaddegh, J. Appl. Chem. Res. **13**, 89 (**2019**).
[21] A. Hassankhani, E. Mosaddegh, Sci. Iran. C. **22**, 942 (**2015**).
[22] A. Hassankhani, B. Gholipour, S. Rostamnia, E. Zarenezhad, N. Nouruzi, T. Kavetskyy, R. Khalilov, M. R. Shokouhimehr, Appl. Organomet. Chem. **35**, e6346 (**2021**).
[23] A. Hassankhani, B. Gholipour, S. Rostamnia, Polyhedron **175**, 114217 (**2020**).
[24] E. Mosaddegh, M. Torkzadeh-Mahani, A. Hassankhani, Iran. J. Chem. Chem. Eng. **43**, 1302 (**2024**).
[25] M. Mohamadi, A. Hassankhani, S. Y. Ebrahimipour, M. Torkzadeh-Mahani, Int. J. Biol. Macromol. **94**, 85 (**2017**).
[26] H. Eshghi, A. Hassankhani, Synth. Commun. **35**, 1115 (**2005**).