پژوهش های شیمی
C
R

بهینه سازی سنتز داروی آرامبخش آزاپرون

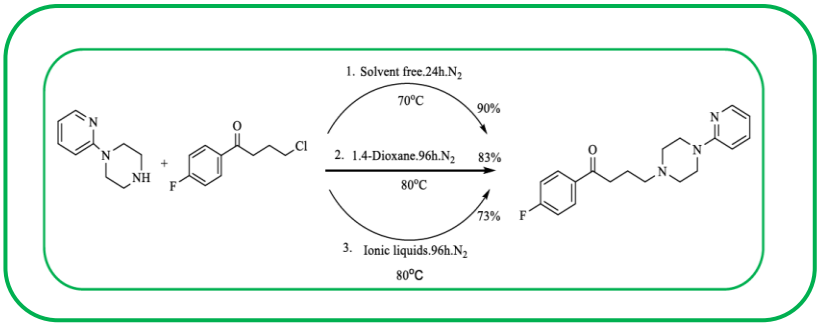
محمدحسین علیدادی , محمد جواد تقی زاده*

ایران، تهران، دانشگاه جامع امام حسین (ع)، دانشکده علوم پایه، مرکزعلم و فناوری شیمی

تاریخ دریافت: ۹ مرداد ۱۴۰۴ **تاریخ پذیرش: ۱۱ آبان ۱۴۰۴**

چکیده: آزاپرون یک ترکیب دارویی با ساختار بوتیروفنونی است که عمدتاً با فعالیت‌های ضد اضطراب و ضد پرخاشگری در دامپزشکی استفاده می‌شود. در این پژوهش، سنتز آزاپرون با هدف توسعه‌ی روشی کارآمد و سازگار با محیط‌زیست از طریق سه روش (سنتز بدون حلال، سنتز در حضور حلال های آلی، و سنتز با استفاده از مایعات یونی مختلف) مورد بررسی قرار گرفت. هدف از این مقایسه، دستیابی به روشی کارآمد، سبز و با بازده بالا برای تولید آزاپرون بود. در روش بدون حلال، واکنش تنها در مدت ۲۴ ساعت و بدون استفاده از باز یا کاتالیست انجام شد و محصول با بازدهی ۹۰٪ و خلوص ۸۵٪ به‌دست آمد. در مقابل، روش استفاده از حلال آلی به‌رغم افزایش خلوص محصول به ۸۸٪، نیازمند ۹۶ ساعت زمان، مصرف باز و کاتالیست، و مراحل استخراج و خالص‌سازی بیشتر بود و بازده این مسیر نیز به ۸۳٪ کاهش یافت. روش سوم مبتنی بر مایعات یونی مختلف (پیریدینی، ایمیدازولی و ...) بود که نه تنها زمان واکنش را کم نکرد بلکه بازده واکنش نیز ۷۳٪ کاهش یافت. ساختار نهایی محصولات در هر سه روش با استفاده از طیف‌های FT-IR، GC–MS، ^{1}H NMR و ^{13}C NMR تأیید گردید.

کلید واژه: آزاپرون، بوتیروفنون، آرامبخش، سنتز دارو



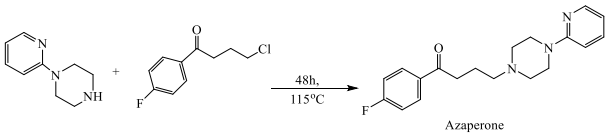
۱-مقدمه

آزاپرون دارویی آرام‌بخش و عضوی ازخانواده بوتیروفنون ها می باشد که با فعالیت‌های ضد اضطراب و ضد پرخاشگری در دامپزشکی استفاده می‌شود. این دارو معمولاً برای طیف وسیعی از کاربردها، مانند آرام‌بخشی، زایمان و بیهوشی استفاده می‌شود. این دارو بیش تر برای کاهش تحریک های روحی و جسمی در بیماران پرخاشگر و روانی استفاده می‌شود. البته این ترکیب بر انتقال دهنده های عصبی (مانند دوپامین و سروتونین) تاثیر می‌گذارد و باعث کاهش سطح وجود این انتقال دهنده های عصبی در مغز می شود. وجود بیش از حد این انتقال دهنده های عصبی در بیماران باعث ایجاد توهم و هذیان گویی (شنیدن صدا و تردید و شک، آشفتگی جدی) می شود. این دارو در حیوانات کاربرد های بسیار زیادی دارد و در ترکیب با دارو هایی مانند کتامین، اتورفین و مدتومیدین برای مصارف مختلف از جمله گرفتن حیوانات آسیب دیده و حمل و نقل حیوانات بزرگ (مانند فیل) و عمل جراحی حیوانات (بیهوشی) و همین طور

برای گرفتن حیوانات در خطر انقراض مورد استفاده قرار می‌گیرد. ساختار شیمیایی آزاپرون شامل یک حلقه بوتیروفنون متصل به یک آمین نوع دوم است که ویژگی‌های فارماکولوژیک آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ویژگی‌های لیپوفیلیک این ترکیب، عبور آن را از سد خونی- مغزی تسهیل کرده و باعث اثربخشی سریع آن در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. همچنین، نیمه‌عمر نسبتاً مناسب و متابولیسم قابل کنترل آن در بدن، آزاپرون را به گزینه‌ای مطلوب در درمان‌های دامپزشکی تبدیل کرده است. پایداری شیمیایی و قابلیت انحلال‌پذیری خوب این دارو نیز موجب شده تا در فرم‌های دارویی مختلف (تزریقی یا خوراکی) به راحتی قابل استفاده باشد. از سوی دیگر، مطالعات سمیت‌شناسی نشان داده‌اند که آزاپرون در دوزهای درمانی ایمن بوده و عوارض جانبی آن در مقایسه با بسیاری از داروهای آرام‌بخش دیگر محدودتر است.

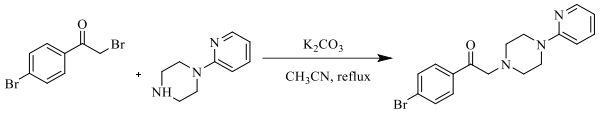
۲- پیشینه تحقیق

پژوهش‌های مختلفی در زمینه سنتز آزاپرون و آنالوگ های آن انجام شده است که در زیر آورده شده است. در یک پتنت که در سال ۱۹۶۱ توسط جان و همکاران ارائه شده است (شکل ۲)، واکنش گاما-کلرو-پارافلوئوروبوتیروفنون با ۱-(پیریدین-۲-ایل)پیپرازین به مدت ۴۸ ساعت و در دمای ۱۱۵ درجه سلسیوس انجام شده است و در نتیجه‌ی این واکنش، ترکیب آزاپرون سنتز شد. با این حال، بازدهی واکنش در این گزارش ذکر نشده است [۲].



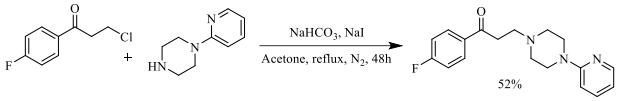
شکل ۲. مسیر سنتزی ۱-(۴-فلوروفنیل)-۴-(۴-(پیریدین-۲-ایل)پیپرازین-۱-ایل)بوتان-۱-ون (آزاپرون).

گوا و همکارانش در سال (۲۰۱۵)، واکنش ۲-برمو-۱-(۴-برموفنیل)اتانون را با ۱-(پیریدین-۲-ایل)پی‌پرازین در حضور کربنات پتاسیم (K_2CO_3) به‌عنوان باز و در حلال استونیتریل انجام دادند (شکل ۳). این واکنش در شرایط رفلاکس انجام گرفته و در نهایت محصول ۱-(۴-بروموفنیل)-۲-(۴-(پیریدین-۲-ایل)پیپرازین-۱-ایل)اتان-۱-اون با بازده مطلوب حاصل شد نتایج این پژوهش نشان داد که استفاده از باز ضعیف سبب افزایش انتخاب‌پذیری و جلوگیری از واکنش‌های جانبی در فرآیند آلکیلاسیون می‌شود [۳].



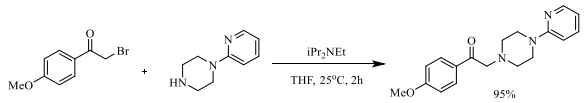
شکل ۳. مسیر سنتزی ۱-(۴-بروموفنیل)-۲-(۴-پیریدین-۲-ایل)پیپرازین-۱-ایل) اتان-۱-اون در حضور پتاسیم کربنات.

در پژوهشی دیگر جین و همکارانش در سال (۱۹۹۳)، سنتز ۱-(۴-فلوئوروفنیل)-۳-(۴-(پیریدین-۲-ایل) پی پیرازین-۱-ایل)پروپان-۱-اون از واکنش ۲-کلرو-۱-(۴-فلوئورو فنیل) پروپان-۱- اون با ۱-(پیریدین-۲- ایل) پی‌پیرازین در حضور سدیم هیدروژن کربنات و سدیم یدید گزارش کردند (شکل۴). این واکنش طی ۴۸ ساعت انجام شد و محصول نهایی با بازده ۵۲٪ به‌دست آمد. این نتیجه نشان داد که استفاده از شرایط کاهنده‌ی ملایم و حضور کاتالیزور مناسب (NaI) می‌تواند مسیر واکنش را به‌سوی تشکیل ترکیب هدف با خلوص مناسب هدایت کند [۴].



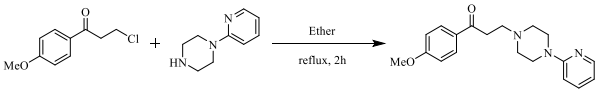
شکل ۴. مسیر سنتزی ۱-(۴-فلوئوروفنیل)-۳-(۴-(پیریدین-۲-ایل) پی پیرازین-۱-ایل)پروپان-۱-اون.

ژانگ و همکارانش درسال (۲۰۰۲)، سنتز ۱-(۴-متوکسی فنیل)-۲-(۴-(پیریدین-۲-ایل) پی‌پیرازین-۱-ایل)اتان-۱-اون را از واکنش ۲-برمو-۴-متوکسی استوفنون با ۱-(پیریدین-۲-ایل)پی‌پیرازین در حضور باز آلی دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمین (DIPEA) و حلال تتراهیدروفوران (THF) گزارش کردند (شکل ۵). واکنش در دمای اتاق و طی مدت دو ساعت انجام شد و محصول مورد نظر با بازدهی ۹۵٪ به‌دست آمد. نتایج این مطالعه نشان داد که به‌کارگیری باز آلی حجیم سبب بهبود بازدهی و جلوگیری از واکنش‌های جانبی ناخواسته شده و مسیر سنتز را به‌سمت تشکیل محصول خالص و پایدار هدایت می‌کند [۵].



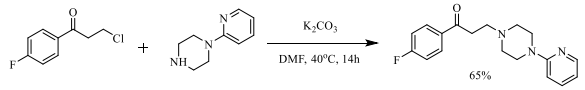
شکل ۵. مسیر سنتزی ۱-(۴-متوکسی فنیل)-۲-(۴-(پیریدین-۲-ایل) پی پیرازین-۱-ایل)اتان-۱-اون.

جان و همکارانش در سال (۱۹۶۰) سنتز ترکیب ۱-(۴-متوکسی‌فنیل)-۳-(۴-(پیریدین-۲-ایل)پیپرازین-۱-ایل) پروپان-۱-اون را از واکنش ۳-کلرو-۱-(۴-متوکسی‌فنیل) پروپان-۱-اون با ۱-(پیریدین-۲-ایل)پیپرازین در حلال اتر تحت شرایط رفلاکس گزارش کردند (شکل ۶). این واکنش در مدت دو ساعت انجام شد و منجر به تشکیل محصول نهایی با ساختار پایدار و خلوص بالا گردید. بررسی‌ها نشان دادند که انتخاب حلال مناسب و شرایط حرارتی کنترل‌شده، در بهینه‌سازی بازده و جلوگیری از تشکیل فرآورده‌های جانبی نقش بسزایی داشته است [۶].



شکل ۶. مسیر سنتزی ۱-(۴-متوکسی فنیل)-۳-(۴-(پیریدین-۲-ایل) پی پیرازین-۱-ایل)پروپان-۱-اون.

در پژوهشی که در سال ۲۰۰۶ توسط کولاسا و همکارانش انجام شد، واکنش میان ۳-کلرو-۱-(۴-فلوئوروفنیل)پروپان-۱-اون و ۱-(پیریدین-۲-ایل)پیپرازین در حضور پتاسیم کربنات و در محیط حلال دی‌متیل‌فرم‌آمید (DMF) مورد بررسی قرار گرفت(شکل۷). محصول نهایی این واکنش با بازدهی ۶۵ درصد به‌دست آمد [۷].



شکل ۷. مسیر سنتزی ۱-(۴-فلوروفنیل)-۳-(۴-(پیریدین-۲-ایل)پیپرازین-۱-ایل)پروپان-۱-ون.

۲-۱-مرور و مقایسه سنتز داروی آزاپرون در منابع و تحقیق حاضر

جین و همکاران، با استفاده حلال استون، باز سدیم هیدروژن کربنات و کاتالیست سدیم یدید به سنتز آزاپرون پرداختند. این واکنش طی ۴۸ ساعت انجام شد و محصول نهایی با بازده ۵۲٪ به دست آمد (ردیف۱). تقی‌زاده و همکاران نیز با استفاده از سدیم هیدروژن کربنات ($NaHCO_3$) و حلال استون در دمای (۵۶ درجه سلسیوس)، توانستند بازده (۶۵٪) به دست آورند. در پژوهشی دیگر، کولاسا و همکارانش با استفاده از باز پتاسیم بی‌کربنات (K_2CO_3) در دمای پایین (۴۰ درجه سلسیوس) و حلال دی‌متیل فرم‌آمید (DMF)، موفق به دستیابی آزاپرون با بازده (۶۵٪) شدند. جدول نشان می‌دهد که استفاده از باز مناسب و کنترل دقیق دما و حلال می‌تواند به بهینه‌سازی سنتز آزاپرون منجر شود (جدول ۱). در این پژوهش با استفاده از چندین روش به سنتز داروی آزاپرون پرداخته شد. در روش اول (ردیف ۴) بدون استفاده از حلال و باز داروی آزاپرون سنتز شد(بازده۹۰٪). در روشی دیگر با استفاده از حلال ۴.۱-دی‌اکسان و در حضور باز سدیم هیدروژن کربنات در دمای ۷۰ درجه سلسیوس و طی ۹۶ ساعت واکنش انجام گرفت (بازده ۸۳٪). در روش سوم، از مایعات یونی به‌عنوان محیط واکنش استفاده شد که در این شرایط، آزاپرون با بازدهی ۷۳٪ سنتز شد (ردیف ۶).

جدول ۱. مروری بر روش های سنتزی داروی آزاپرون

ردیف	حلال	باز	دمای	بازده	مرجع
۱	Acetone	$NaHCO_3$	۵۶ °C	۵۲٪	[۴]
۲	Acetone	$NaHCO_3$	۵۶ °C	۶۵٪	[۱]
۳	DMF	K_2CO_3	۴۰ °C	۶۵٪	[۷]
۴	Solvent free	-	۷۰ °C	۹۰٪	این پژوهش
۵	۴.۱-دی‌اکسان	$NaHCO_3$	۸۰ °C	۸۳٪	این پژوهش
۶	Ionic liquids	-	۸۰ °C	۷۳٪	این پژوهش

۳-روش های تجربی و تئوری

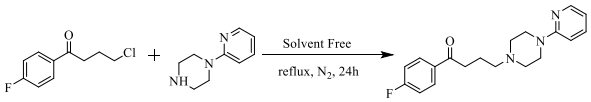
۳-۱-مواد اولیه و دستگاه

مواد شیمیایی مورد استفاده در این مطالعه از شرکت های مرک و فلوکا خریداری شده است. محصولات واکنش با استفاده از دستگاه های طیف سنجی NMR مدل BRUKER 300&400MHz (75&100 MHz for ^{13}C) و FT-IRspectroscopy (300&400 MHz for ^{1}H) مشخصه یابی شده است. جابجایی شیمیایی بر مبنای δ(ppm) و با استفاده از TMS به‌عنوان مرجع داخلی استفاده گردید. همچنین از دستگاه کروماتوگرافی گازی (GC-MS) آجیلنت (GC 7890B. GC-MSD 5977B) مجهز به ستون

کاپیلاری (HP-5MS UI. 0.25 µ. 30 m_0.250 mm) استفاده شد و زمان‌های بازداری بر اساس برنامه دمایی (100–200 °C. 10 °C/min.200 °C. 10 min. 200-280 °C. 20 °C/min) و با استفاده از گاز بی اثر هلیم با سرعت ۱ ml/min ارائه شدند.

۳-۲-سنتز داروی آزاپرون بصورت بدون حلال (Solvent Free)

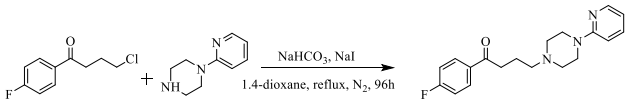
مقدار ۰.۰۷۵گرم (۰.۵ میلی مول) از۱-(پیریدین-۲-ایل) پی پیرازین در درون بالن شیشه ای ریخته شد، سپس ۰.۱۱ گرم (۰.۵ میلی مول) از ۴-کلرو-۱-(۴-فلوئوروفنیل)بوتان-۱-اون به آن اضافه شد و ظرف واکنش تحت رفلاکس و گاز ازت (N_2) قرار گرفت تا از وارد شدن اکسیژن هوا به واکنش جلوگیری شود. مخلوط واکنش در دمای ۷۰ درجه سلسیوس همزده شد. پس از انجام واکنش در ۲۴ ساعت، مخلوط واکنش به اتانول اضافه و نوبلور گردید و آزاپرون با بازدهی ۹۰٪ و خلوص ۸۵٪ بدست آمد (شکل۸).



شکل ۸. مسیر سنتزی ۱-(۴-فلوروفنیل)-۴-(۴-(پیریدین-۲-ایل)پیپرازین-۱-ایل)بوتان-۱-ون (آزاپرون).

۳-۳-سنتز داروی آزاپرون در حضور حلال (روش دوم)

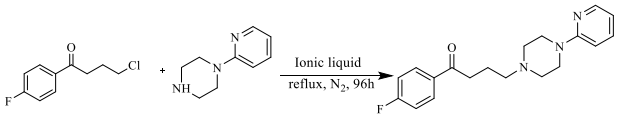
۵ میلی لیتر از ۴،۱-دی اکسان به عنوان حلال در بالن ریخته شد، سپس مقدار ۰.۱۶۵ گرم (۲میلی مول) سدیم هیدروژن کربنات به عنوان باز و مقدار ۴۰ میلی گرم سدیم یدید به عنوان کاتالیست به حلال اضافه شد. در ادامه مقدار ۰.۱۱ گرم (۰.۵ میلی مول) ترکیب ۴-کلرو-۱-(۴-فلوئوروفنیل)بوتان-۱-اون به مخلوط واکنش اضافه شد؛ سپس مقدار۰.۰۷۵گرم (۰.۵ میلی مول) از۱-(پیریدین-۲-ایل) پی پیرازین به آن اضافه شد. ظرف واکنش تحت رفلاکس و گاز ازت (N_2) قرار گرفت تا از وارد شدن اکسیژن هوا به واکنش جلوگیری شود. مخلوط واکنش در دمای ۷۰ درجه سلسیوس همزده شد. پس از انجام واکنش در ۹۶ ساعت، حلال پرانی با استفاده از روتاری انجام گرفت و محصول واکنش با استفاده از اتیل استات و آب دوفازه شده و پس از حلال پرانی، آزاپرون با بازدهی ۸۳٪ و خلوص ۸۸٪ بدست آمد (شکل ۹).



شکل ۹. مسیر سنتزی ۱-(۴-فلوروفنیل)-۴-(۴-(پیریدین-۲-ایل)پیپرازین-۱-ایل)بوتان-۱-ون با استفاده از حلال.

۳-۴-سنتز داروی آزاپرون در حضور مایعات یونی (روش سوم)

در یک بالن ته‌گرد، مقدار ۰.۰۷۵ گرم (۰.۵ میلی‌مول) از ۱-(پیریدین-۲-ایل)پیپرازین و ۰.۱۱ گرم (۰.۵ میلی‌مول) از ترکیب ۴-کلرو-۱-(۴-فلوئوروفنیل)بوتان-۱-اون به‌عنوان واکنش‌دهنده، به همراه ۲ میلی‌لیتر از مایع یونی دی‌اتیل دی بوتیل‌آمونیوم برماید به مخلوط واکنش افزوده شد. واکنش در حضور گاز نیتروژن و در دمای ۷۰ درجه سلسیوس به مدت ۹۶ ساعت تحت همزدن قرار گرفت. پس از پایان زمان واکنش، با افزودن آب سرد و اتیل استات و انجام چند مرحله استخراج، فاز آلی حاوی محصول از فاز آبی و مایع یونی جدا شد. در ادامه، با تبخیر حلال آلی به کمک روتاری، محصول نهایی با بازدهی ۷۳ درصد به‌دست آمد. مایع یونی باقی‌مانده در فاز آبی نیز پس از حذف آب از طریق تبخیر، بازیابی شد (شکل۱۰).



شکل ۱۰. مسیر سنتزی ۱-(۴-فلوروفنیل)-۴-(۴-(پیریدین-۲-ایل)پیپرازین-۱-ایل)بوتان-۱-ون با استفاده از مایعات یونی.

FTIR (KBr): ν/cm^{-1}: 2948. 2805. 1681. 1595. 1563. 1437. 1149. 1006

GC–MS: retention time: 19.715 min; (m/z) (%). $[M]^+$: 327(2). 123(100). 107(72). 95(85). 78(57).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.04 (m), 2.50 (t), 2.55 (s), 3.05 (t), 3.50 (s), 6.65 (d) 7.16 (t), 7.48 (t), 8.03 (d), 8.22 (s) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 22.0, 36.7, 45.7, 54.0, 57.8, 107.4, 113.3, 114.9, 115.1, 130.4, 130.7, 133.5, 136.8
146.7(C=N), 159.7, 164.4, 166.4, 198.3(C=O) ppm.

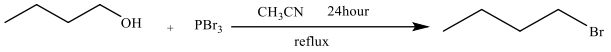
۳-۵-روش خالص‌سازی محصول

به یک بشر ۱۰۰ میلی لیتری، ۲۰۰ میلی گرم محصول ناخالص و ۱۰ میلی لیترآب اضافه شد و با افزایش دمای مخلوط واکنش به ۶۰ درجه سلسیوس، قطره قطره و با همزدن اتانول به مخلوط اضافه شد، تا رسوبات بطور کامل حل شود. سپس محلول داغ شده را از کاغذ صافی عبور داده تا ناخالصی ها حذف شود. محلول زیرصافی در دمای محیط نگهداری شد تا بلورهای محصول به‌آرامی در کف ظرف ته‌نشین شوند. در نهایت، محصول خالص شده با استفاده از کاغذ صافی جدا شده و خشک گردید.

۳-۶-سنتز مایعات یونی

۳-۶-۱-سنتز ۱-برموبوتان از ۱-بوتانول

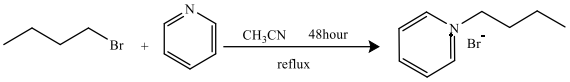
برای سنتز ۱-برموبوتان، از واکنش ۱-بوتانول با فسفر تری‌بروماید (PBr_3) در محیط استونیتریل خشک استفاده شد. در یک بالن ته‌گرد ۱۰۰ میلی‌لیتری، مقدار ۱.۸۵ میلی‌لیتر (حدود ۲۰ میلی‌مول) فسفر تری‌بروماید در ۲۰ میلی‌لیتر استونیتریل خشک حل شد. محلول حاصل در حمام یخ قرار داده شد تا دمای آن به حدود ۵ درجه سلسیوس برسد. سپس مقدار ۳.۷۰ میلی‌لیتر (معادل ۴.۰ گرم، ۵۴ میلی‌مول) ۱-بوتانول به‌صورت قطره‌ای و تحت همزدن مناسب به محلول اضافه شد. افزودن الکل در دمای پایین برای کنترل سرعت واکنش و جلوگیری از تشکیل محصولات جانبی ناخواسته انجام گرفت. پس از پایان افزودن، مخلوط واکنش به‌آرامی تا دمای محیط گرم شد و به مدت ۶۰ دقیقه تحت همزدن قرار گرفت تا واکنش کامل شود. در پایان واکنش، فاز آلی با استفاده از قیف جداکننده از مخلوط واکنش جدا شد و چندین بار با آب مقطر شست‌وشو داده شد تا ناخالصی‌ها حذف شوند. سپس فاز آلی تحت تقطیر جزء به جزء، خالص‌سازی شد. ترکیب به دست آمده با استفاده از کروماتوگرافی گازی-طیف‌سنجی جرمی (GC-MS) مورد شناسایی قرار گرفت. بازده نهایی واکنش بر اساس جرم محصول خالص شده برابر با ۸۰٪ محاسبه شد (شکل ۱۱).



شکل ۱۱. مسیر سنتز ۱-برموبوتان از ۱-بوتانول.

۳-۶-۲-سنتز ۱-بوتیل‌پیریدینیوم برماید

برای سنتز ۱-بوتیل‌پیریدینیوم برماید، از واکنش آلکیلاسیون پیریدین با ۱-برموبوتان در محیط استونیتریل خشک استفاده شد. بدین منظور، مقدار ۰.۸۰ میلی‌لیتر (حدود ۱۰ میلی‌مول) پیریدین در ۱۰ میلی‌لیتر استونیتریل خشک حل شد. سپس مقدار ۱.۲۶ میلی‌لیتر (حدود ۱۲ میلی‌مول) ۱-برموبوتان به‌صورت تدریجی به محلول اضافه شد. مخلوط حاصل در بالن ته‌گرد مجهز به کندانسور، تحت رفلاکس در دمای ۵۰ درجه‌ی سلسیوس به‌مدت ۴۸ ساعت هم‌زده شد. پس از پایان واکنش، حلال با استفاده از تقطیر در خلأ حذف شد. باقیمانده‌ی ویسکوز حاصل، چندین بار با دی‌اتیل‌اتر سرد شست‌وشو داده شد تا ترکیبات واکنش‌نداده و ناخالصی‌ها از آن جدا شوند. فاز یونی باقی‌مانده، که به‌صورت مایعی قهوه‌ای و ویسکوز بود، تحت خلأ و در دمای ۵۰ درجه‌ی سلسیوس در آون خشک گردید. محصول نهایی بدون نیاز به خالص‌سازی بیشتر در واکنش‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفت. ساختار ترکیب سنتزشده با استفاده از طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی (^{13}C NMR) و (^{1}H NMR) مورد تأیید قرار گرفت (شکل ۱۲).

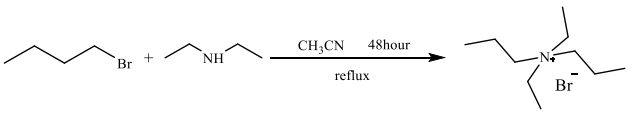


شکل ۱۲. مسیر سنتز ۱-بوتیل‌پیریدینیوم برماید.

۳-۶-۳-سنتز دی‌اتیل دی بوتیل‌آمونیوم برماید

برای تهیه دی‌اتیل دی بوتیل‌آمونیوم برماید، از واکنش دی‌اتیل‌آمین با ۱-برموبوتان در محیط استونیتریل خشک استفاده شد. بدین منظور، مقدار ۱.۰۳ میلی‌لیتر (۱۰ میلی‌مول) دی‌اتیل‌آمین و ۱.۵۳ میلی‌لیتر (۱۵ میلی‌مول) ۱-برموبوتان در ۱۰ میلی‌لیتر استونیتریل خشک در یک بالن

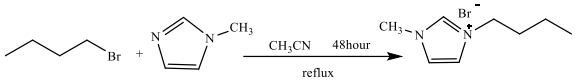
تـه‌گرد ۵۰ میلی‌لیتری ریختـه شـــد. مخلوط واکنش تحت هم‌زدن مغناطیسی، در دمای ۸۰ درجه‌ی سلسیوس و به‌مدت ۴۸ ســـاعت تحت رفلاکس قرار گرفت. پس از پایان واکنش، حلال با اســـتفاده از تبخیر در خلأ حذف گردید. باقی‌ملنده‌ی ویسکوز حاصل، چندین بار با دی‌اتیل‌اتر سرد شست و شو داده شـــد تا ترکیبات واکنش‌نداده و ناخالصـــی‌های غیرقطبی از آن جدا گردد. فاز آلی دور ریخته شـــد و فاز یونی باقی‌مانده تحت خلأ و در دمای ۵۰ درجه‌ی سلسیوس خشک شد (شکل ۱۳). محصول نهایی به‌صورت مایع یونی زردرنگ و ویسکوز به‌دست آمد و بدون نیاز به خالص‌ســازی بیشــتر، در واکنش‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفت. ساختار ترکیب سنتزشده با استفاده از طیف‌ســنجی رزونانس مغناطیســی هیدروژن (^{1}H NMR) مورد تأیید قرار گرفت.



شکل ۱۳. مسیر سنتز دی‌اتیل دی بوتیل‌آمونیوم برماید.

۳-۶-۴-سنتز ۱-متیل-۳-بوتیل‌ایمیدازولیوم بروماید

برای سنتز ۱-متیل-۳-بوتیل‌ایمیدازولیوم بروماید، از واکنش N-آلکیلاسیون بین ۱-متیل‌ایمیدازول و ۱-برموبوتان در محیط استونیتریل خشک استفاده شد. در یک بالن ته‌گرد ۵۰ میلی‌لیتری، مقدار ۰.۸۲ میلی‌لیتر (۱۰ میلی‌مول) ۱-متیل‌ایمیدازول و ۱.۵۳ میلی‌لیتر (۱۵ میلی‌مول) ۱-برموبوتان در ۱۰ میلی‌لیتر استونیتریل خشک مخلوط شد. مخلوط واکنش تحت هم‌زدن مغناطیسی، در دمای ۷۰ درجه‌ی سلسیوس و به‌مدت ۴۸ ساعت تحت رفلاکس قرار گرفت. پس از اتمام واکنش، حلال با استفاده از تبخیر در خلأ حذف گردید. باقی‌مانده‌ی ویسکوز حاصل، چندین بار با دی‌اتیل‌اتر سرد شست‌وشو داده شد تا ناخالصی‌های غیرقطبی و ترکیبات واکنش‌نداده حذف شوند. فاز آلی دور ریخته شد و فاز یونی باقی‌مانده تحت خلأ و در دمای ۴۰ درجه‌ی سلسیوس خشک گردید. محصول نهایی به‌صورت مایع یونی قهوه‌ای‌رنگ و ویسکوز به‌دست آمد و بدون نیاز به خالص‌سازی بیشتر، در ادامه‌ی مطالعات استفاده گردید (شکل ۱۴).



شکل ۱۴. مسیر سنتز ۱-متیل-۳-بوتیل‌ایمیدازولیوم برماید.

۴- نتایج و بحث

۴-۱-بهینه سازی حلال

بهینه سازی شرایط انجام واکنش در حلال های مختلف و نسبت مولی ۱:۱ ماده اولیه ۴-کلرو-۱-(۴-فلوئوروفنیل)بوتان-۱-اون و ۱-(پیریدین-۲-ایل) پی پیرازین در مدت ۹۶ ساعت و با استفاده از باز $NaHCO_3$، کاتالیست NaI، تحت شرایط رفلاکس و گاز N_2 مورد آزمایش قرار گرفت (جدول ۲). بهترین نتایج مربوط به حلال های استون و ۴،۱-دی‌اکسان می‌باشد. در گام نخست از حلال های آپروتیک برای انجام واکنش استفاده شد. برخی از حلال های آپروتیک به دلیل درصد بازدهی پایین کنار گذاشته شدند(ردیف ۲و۳و۴). برخی دیگر از حلالها حتی پس از خشک کردن نیز، در هنگام واکنش مقدار کمی آب از محیط به خود جذب می کنند، لذا همین مقدار بسیارکم رطوبت وارد واکنش شده و بازدهی را کاهش می دهد(ردیف۷). در گام بعدی از حلال های پروتیک استفاده شد، این حلال ها به این دلیل که وارد واکنش با کربن الکتروفیل۴-کلرو-۱-(۴-فلوئوروفنیل)بوتان-۱-اون می شوند، منجر به ایجاد محصولات جانبی شد (ردیف ۸و۹و۱۰). در حلال های آپروتیک غیر قطبی نیز این واکنش به کندی پیش می‌رود (ردیف ۱۲).

جدول ۲. بهینه سازی حلال در سنتز داروی آزاپرون

ردیف	حلال	دما	بازده	درصد خلوص*
۱	استون	۵۶	٪۷۰	٪۸۵
۲	دی متیل فرم آمید	۷۰	٪۶۰	
۳	دی متیل سولفوکسید	۷۰	٪۵۳	
۴	N-متیل پیرولیدون	۷۰	٪۶۰	
۵	کلروفرم	۶۰	٪۵۰	
۶	۴،۱-دی اکسان	۷۰	٪۸۰	٪۸۸
۷	تتراهیدروفوران	۶۵	٪۵۰	
۸	اتانول	۷۰	٪۴۵	
۹	متانول	۶۰	٪۴۰	
۱۰	ایزوپروپیل الکل	۷۰	٪۵۰	
۱۱	پلی اتیلن گلایکول	۷۰	٪۶۵	
۱۲	n-هگزان	۶۰	٪۵۰	

*خلوص محصول با دستگاه GC-Mass اندازه گیری شده است.

۴-۲-بهینه سازی باز

به‌منظور بهینه‌سازی نوع باز مورد استفاده در واکنش، مجموعه‌ای از آزمایش‌ها در حلال‌های استون و ۴،۱-دی اکسان انجام شد (جدول ۳). این واکنش ها، بازهای مختلف شامل تری‌اتیل‌آمین، پیریدین، پتاسیم هیدروژن‌کربنات و سدیم هیدروژن‌کربنات برای تعیین تأثیر آن‌ها بر بازده، خلوص محصول نهایی و تشکیل محصولات جانبی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که نوع باز تأثیر مستقیمی برکیفیت و کمیت محصول دارد. استفاده از تری‌اتیل‌آمین و پیریدین به دلیل خاصیت نوکلئوفیلی منجر به کاهش بازده واکنش و افزایش ناخالصی‌ها شد، به ویژه پیریدین با مشارکت در واکنش‌های جانبی، فرآیند خالص‌سازی محصول را دشوار ساخت. پتاسیم هیدروژن‌کربنات نیز به علت انحلال‌پذیری نسبتاً پایین، کارایی مطلوبی از خود نشان نداد. در مقابل، سدیم هیدروژن‌کربنات با داشتن قدرت بازی ملایم و کنترل‌شده، ضمن جلوگیری از واکنش‌های جانبی و حفظ سرعت مناسب واکنش، بازده بالاتر و خلوص بهتر محصول را فراهم آورد. بر این اساس، سدیم هیدروژن‌کربنات به عنوان باز بهینه در سنتز آزاپرون تأیید شد.

جدول ۳. بهینه سازی باز در سنتز آزاپرون[a]

ردیف	حلال	باز*	دما	بازده
۱	استون	C_5H_5N	۵۶	۵۰
۲	استون	$(C_2H_5)_3N$	۵۶	۳۰
۳	استون	$NaHCO_3$	۵۶	۷۰
۴	استون	$KHCO_3$	۵۶	۶۰
۵	۴،۱-دی اکسان	C_5H_5N	۷۰	۵۰
۶	۴،۱-دی اکسان	$(C_2H_5)_3N$	۷۰	۳۵
۷	۴،۱-دی اکسان	$NaHCO_3$	۷۰	۸۰
۸	۴،۱-دی اکسان	$KHCO_3$	۷۰	۵۵

* ۲ میلی مول باز برای هر واکنش در نظر گرفته شده است.

a: مقدار کاتالیست در این آزمایشات (۲۰ میلی گرم).

۴-۳-بهینه سازی کاتالیست

برای دستیابی به شرایط بهینه در انجام واکنش، آزمایش‌هایی با استفاده از کاتالیست‌های مختلف و نسبت مولی یک به یک مواد اولیه، طی مدت ۹۶ ساعت و در حضور باز سدیم هیدروژن‌کربنات انجام شد (جدول ۴). در فرآیند بهینه‌سازی کاتالیست، دو کاتالیست سدیم یدید (NaI) و پتاسیم یدید (KI) به عنوان گزینه‌های اصلی مورد ارزیابی قرار گرفتند تا نقش آن‌ها در بهبود بازده و کیفیت محصول مشخص شود. نتایج نشان داد که تغییر کاتالیست از سدیم یدید به پتاسیم یدید تفاوت قابل‌توجهی در عملکرد واکنش ایجاد نکرده است. با این حال با افزایش مقدار کاتالیست سدیم یدید (NaI) به میزان دو برابر، افزایش قابل ملاحظه‌ای در بازده واکنش ملاحظه نشد.

جدول ۴. بهینه سازی کاتالیست در سنتز آزاپرون*

ردیف	حلال	کاتالیست (درصد مولی)*	دما	بازده٪	خلوص
۱	استون	NaI (۲۵٪)	۵۶	۷۰	
۲	استون	NaI (۵۰٪)	۵۶	۷۳	۸۵
۳	استون	KI (۲۵٪)	۵۶	۷۰	
۴	استون	KI (۵۰٪)	۵۶	۷۰	
۵	۴،۱-دی اکسان	NaI (۲۵٪)	۷۰	۸۰	
۶	۴،۱-دی اکسان	NaI (۵۰٪)	۷۰	۸۳	۸۸
۷	۴،۱-دی اکسان	KI (۲۵٪)	۷۰	۸۰	
۸	۴،۱-دی اکسان	KI (۵۰٪)	۷۰	۸۰	

* ۲۵ درصد مولی برابر ۲۰ میلی گرم و ۵۰ درصد مولی برابر ۴۰ میلی گرم می‌باشد.

۴-۴-بهینه سازی دما

همانطور که در جدول ۵ آورده شده است، به منظور تعیین دمای بهینه، مجموعه‌ای از آزمایش‌ها در دماهای مختلف انجام شد. نتایج به دست آمده نشان داد که در دمای محیط (۲۵ درجه سلسیوس)، واکنش پیشرفت قابل توجهی نداشته است و تشکیل محصول هدف با بازدهی پایینی همراه بود. با افزایش دما، سرعت و بازده واکنش به صورت قابل ملاحظه‌ای بهبود یافت. بهترین دما برای حصول عملکرد بهینه واکنش ۷۰ درجه سلسیوس می باشد.

جدول ۵. بهینه سازی دما در سنتز آزاپرون*

ردیف	حلال	دما	بازده٪	خلوص٪
۱	استون	۲۵	۰	۰
۲	استون	۵۶	۷۳	۸۵
۳	۴،۱-دی اکسان	۲۵	۰	۰
۴	۴،۱-دی اکسان	۷۰	۸۳	۸۸

*مقدار کاتالیست(NaI) ۴۰ میلی گرم.

۴-۵-بهینه سازی مقدار ماده اولیه

در ادامه فرایند بهینه‌سازی شرایط واکنش، تأثیر نسبت مولی مواد اولیه بر بازده سنتز داروی آزاپرون مورد بررسی قرار گرفت. آزمایش‌های مختلفی با نسبت‌های ۱:۱، ۱:۱،۱ و ۱:۱،۲ بین ترکیبات (۱-(پیریدین-۲-ایل) پی پیرازین) و ۴-کلرو-۱-(۴-فلوئوروفنیل)بوتان-۱-اون انجام شد(جدول۶). واکنش تحت شرایط رفلاکس و گاز ازت و با حضور باز سدیم هیدروژن‌کربنات طی مدت ۹۶ ساعت مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاکی از آن بود که افزایش نسبت ماده محدودکننده از نسبت استوکیومتری یک به یک، برخلاف انتظار، موجب کاهش بازده واکنش شد.

جدول ۶. بهینه سازی مقدار در سنتز آزاپرون*

ردیف	حلال	پیرازین	بوتیروفنون	دما	بازده٪
۱	استون	۰.۰۸۹گرم	۰.۱۱ گرم	۵۶	۶۰
۲	استون	۰.۱۰۰گرم	۰.۱۱ گرم	۵۶	۵۵
۳	۴،۱-دی اکسان	۰.۰۸۹گرم	۰.۱۱ گرم	۷۰	۷۵
۴	۴،۱-دی اکسان	۰.۱۰۰گرم	۰.۱۱ گرم	۷۰	۷۰

۴-۶-بهینه سازی واکنش با استفاده از کاتالیزگر های انتقال فاز

به منظور بهینه‌سازی روند سنتز داروی آزاپرون، اثر استفاده از کاتالیزگرهای انتقال فاز مختلف از جمله تری اتیل‌آمونیوم و امبرلیت بررسی شد (جدول ۷). هدف اصلی این بخش افزایش بازده و کاهش زمان واکنش بود. نتایج حاصل نشان داد که به‌کارگیری این کاتالیزگرها به بهبود چشمگیری در بازده واکنش منجر نشد. استفاده از تری اتیل‌آمونیوم برماید به عنوان یکی از کاتالیزگرهای متداول انتقال فاز تنها به افزایش جزیی بازده واکنش انجامید. همچنین، تلاش برای به‌کارگیری امبرلیت به عنوان کاتالیزگر انتقال فاز نیز تأثیر قابل توجهی در افزایش بازده نشان نداد.

جدول ۷. بهینه سنتز داروی آزاپرون* با استفاده از کاتالیست انتقال فاز[a]

ردیف	حلال	دما	بازده	روز	کاتالیست انتقال فاز
۱	استون	۵۶	٪۶۵	۴	امبرلیت
۲	۴،۱-دی اکسان	۷۰	٪۶۰	۴	TEAB
۳	استون	۵۶	٪۶۰	۴	TEAB
۴	۴،۱-دی اکسان	۷۰	٪۶۰	۴	امبرلیت

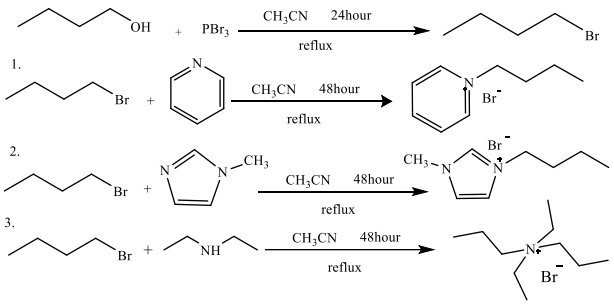
*در بهینه سازی شرایط انجام واکنش با استفاده از کاتالیست انتقال فاز، نسبت مولی ۱:۱ ماده های اولیه و با شرایط یکسان انجام گرفت.
a : کاتالیست انتقال فاز امبرلیت با کد IR-400 می‌باشد.

۴-۷-سنتز مایعات یونی برپایه پیریدین و دی اتیل آمین و بررسی نقش آن در سنتز داروی آزاپرون

جدول ۸. بهینه سنتز داروی آزاپرون با استفاده از مایعات یونی*

ردیف	حلال	دما	بازده
۱	بوتیل‌پیریدینیوم برماید	۲۵	٪۰
۲	بوتیل‌پیریدینیوم برماید	۷۰	٪۶۰
۳	دی‌اتیل دی بوتیل‌آمونیوم برماید	۲۵	٪۰
۴	دی‌اتیل دی بوتیل‌آمونیوم برماید	۷۰	٪۷۳
۵	۱-متیل-۳-بوتیل ایمیدازولیوم بروماید	۲۵	٪۰
۶	۱-متیل-۳-بوتیل ایمیدازولیوم بروماید	۷۰	٪۶۵

* این واکنش در مدت ۹۶ ساعت انجام گرفته است.



شکل ۱۵. سنتز آلکیل هالید و مایعات یونی.

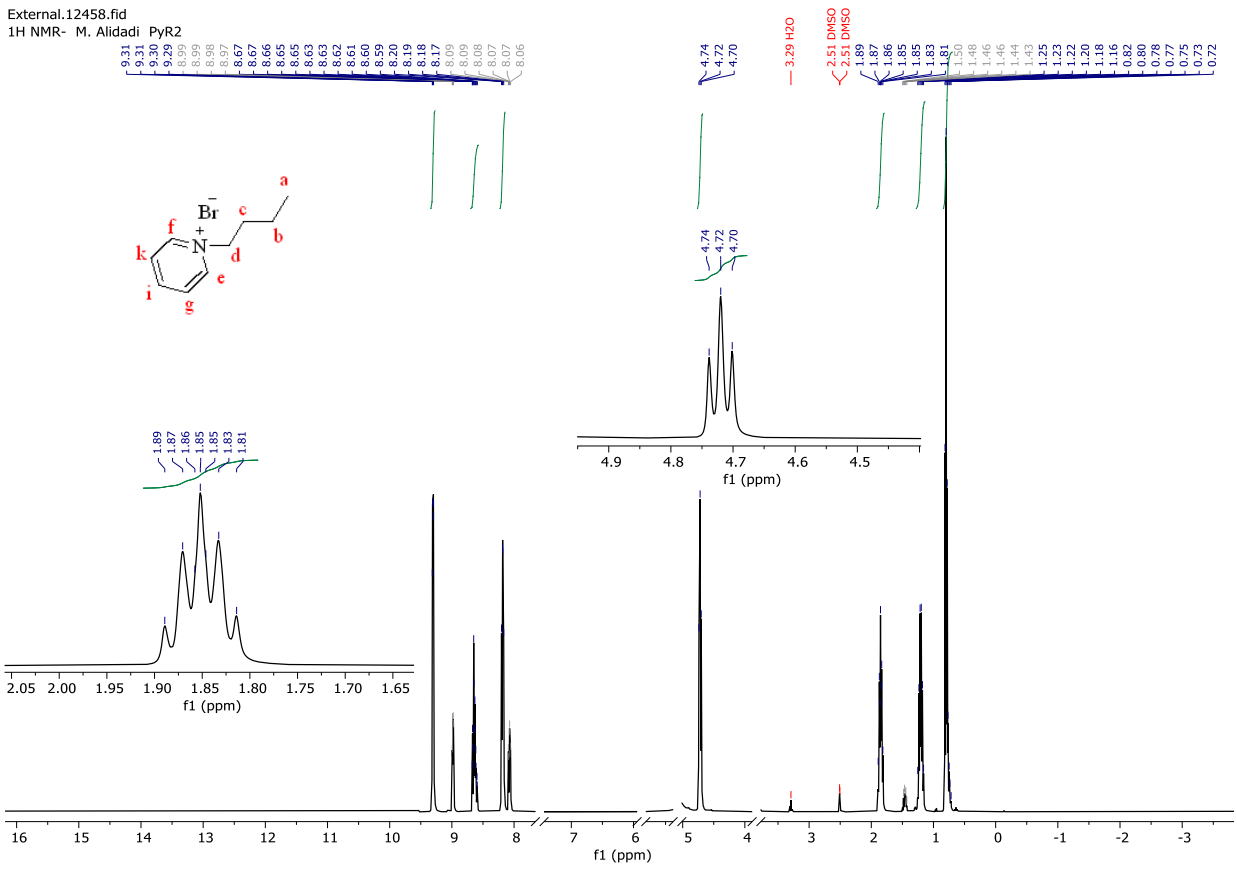
مایعات یونی مذکور به عنوان محیط واکنش یا کمک کاتالیزوری در سنتز داروی آزاپرون مورد استفاده قرار گرفت. هدف از این آزمایش بررسی پتانسیل این حلال های یونی در بهبود بازده واکنش به واسطه ویژگی های مانند قطبیت بالا، پایداری حرارتی مناسب، سازگاری با محیط زیست، توانایی انحلال ماهیت های متفاوت ونقش بالقوه در انتقال فاز است.(جدول۸) با این حال، انتظار می رفت که استفاده از این کاتالیزور باعث بازدهی بیش تر واکنش شود، با این حال نتایج تجربی نشان داد که حضور مایعات یونی تاثیر معنا داری بر بازده واکنش نداشته و بازده محصول نهایی همچنان در سطح قبلی می باشد.

۴-۸-بررسی طیف (^{1}H NMR) بوتیل‌پیریدینیوم برماید

جهت شناسایی و تأیید ساختار ترکیب سنتزشده‌ی ۱-بوتیل‌پیریدینیوم برماید، از طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی هسته‌ی هیدروژن (^{1}H NMR) در حلال DMSO-d6

استفاده شد. در این طیف، موقعیت و الگوی شکافتگی سیگنال‌ها به‌طور کامل با ساختار مورد انتظار ترکیب تطابق دارد. چهار نوع سیگنال مربوط به پروتون‌های زنجیره‌ی بوتیل قابل مشاهده است. پروتون‌های Ha (واقع در انتهای زنجیره‌ی آلکیلی) در $\delta = 0.84$ ppm به‌صورت چندتایی (multiplet) ظاهر شده‌اند. سیگنال مربوط به پروتون‌های Hb در $\delta =$ 1.28 ppm با الگوی شش‌تایی (sextet) دیده می‌شود که بیانگر کوپلینگ با پنج پروتون مجاور است. همچنین، پروتون‌های Hc در $\delta = 1.85$ ppm با الگوی چهارتایی (quartet) مشاهده شده‌اند. در نهایت، پروتون‌های Hd که به کربنی متصل هستند که مستقیماً به نیتروژن چهارظرفیتی پیوند دارد، دشیلد شدن به دلیل وجود اتم نیتروژن(مجاورت مرکز بار مثبت) می‌باشدکه با ساختار هدف مطابقت دارند. و به همین دلیل در $\delta = 4.80$ ppm به‌صورت سه‌تایی (triplet) نمایان شده‌اند. پروتون‌های موقعیت‌های He تا Hi (مربوط به پروتون‌های آروماتیک) به‌ترتیب در نواحی 8.10 و 8.6 و 9.30 ظاهر شدند. این سه سیگنال هر کدام با الگوی شکافتگی چندگانگی مشخص ظاهر شده‌اند که نشان‌دهنده‌ی برهم‌کنش پروتون ها در حلقه آروماتیک است.

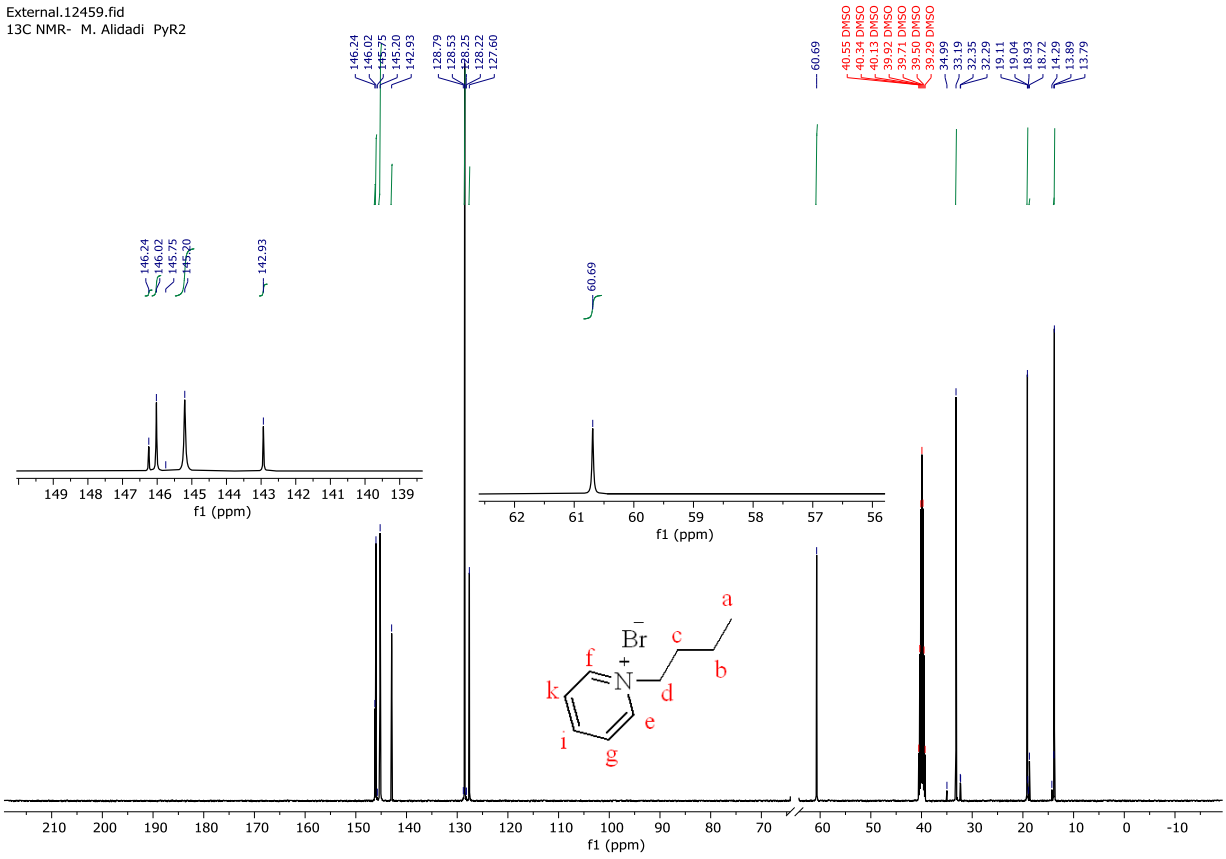
^{1}H NMR spectra to confirm synthesis of [C4py]Br: ^{1}H NMR ppm (DMSO-d$_6$, ppm): 0.85–0.91 (m, CH_3); 1.28–1.32 (m, 2H; CH_2); 1.80–1.89 (m, 2H; CH_2); 4.8–4.99 (m, 2H; NCH_2); 8.10–8.20 (m, 1H; CH-CH); 8.55–8.65 (m, 1H; CHCHCH); 9.45–9.55 (m, 1H; NCH).



۴-۹-بررسی طیف(^{13}C NMR) بوتیل‌پیریدینیوم برماید

جهت شناسایی و تأیید ساختار ترکیب سنتزشده‌ی ۱-بوتیل‌پیریدینیوم برماید، از طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای کربن (^{13}C NMR) در حلال DMSO-d_6 استفاده شد. طیف حاصل شامل ده سیگنال متمایز است که با تعداد و نوع کربن‌های موجود در ساختار مولکول، بر اساس برچسب‌گذاری انجام‌شده در تصویر (کربن‌های a تا k)، مطابقت کامل دارد. در ناحیه ی آلیفاتیک، چهار سیگنال مشاهده شد که مربوط به زنجیره‌ی بوتیل متصل به نیتروژن هستند: کربن انتهایی زنجیره‌ی آلیفاتیک (a) در ناحیه ی 13.8 ppm و کربن (b) در ناحیه ی 18.6 ppm و کربن c در ناحیه ی 32.6 ppm ظاهر شد. همچنین کربن d به دلیل وجود اتم نیتروژن(مجاورت مرکز بار مثبت) در نزدیکی خود دشیلد شده و در ناحیه 60.6 ppm ظاهر شده است. در بخش آروماتیک طیف، پنج سیگنال مشاهده می‌شود که به کربن حلقه‌ی پیریدینیومی اختصاص دارند. کربن‌های e و f که در موقعیت ارتو نسبت به نیتروژن چهارظرفیتی قرار دارند، به‌دلیل نزدیکی به مرکز بار مثبت، شیفت شیمیایی نسبتاً پایین‌تری داشته و در نواحی 128 ppm و 129 ppm ظاهر شده‌اند. کربن‌های g و k که در موقعیت متا نسبت به نیتروژن قرار دارند، شیفت شیمیایی متوسطی را در نواحی 145.7 ppm و 146.0 ppm نشان می‌دهند. در نهایت، کربن i که در موقعیت پارا نسبت به نیتروژن واقع شده و بیشترین فاصله را از مرکز بار مثبت دارد، در ناحیه‌ی 146.2 ppm مشاهده می‌شود.

^{13}C NMR ppm: 13.8 (CH_3); 18.6 (CH_2); 32.6 (CH_2); 60.6 (CH_2); 128.4 (CH); 129.0 (CH); 145.7 (CH); 146 (CH); 146.2 (CH).



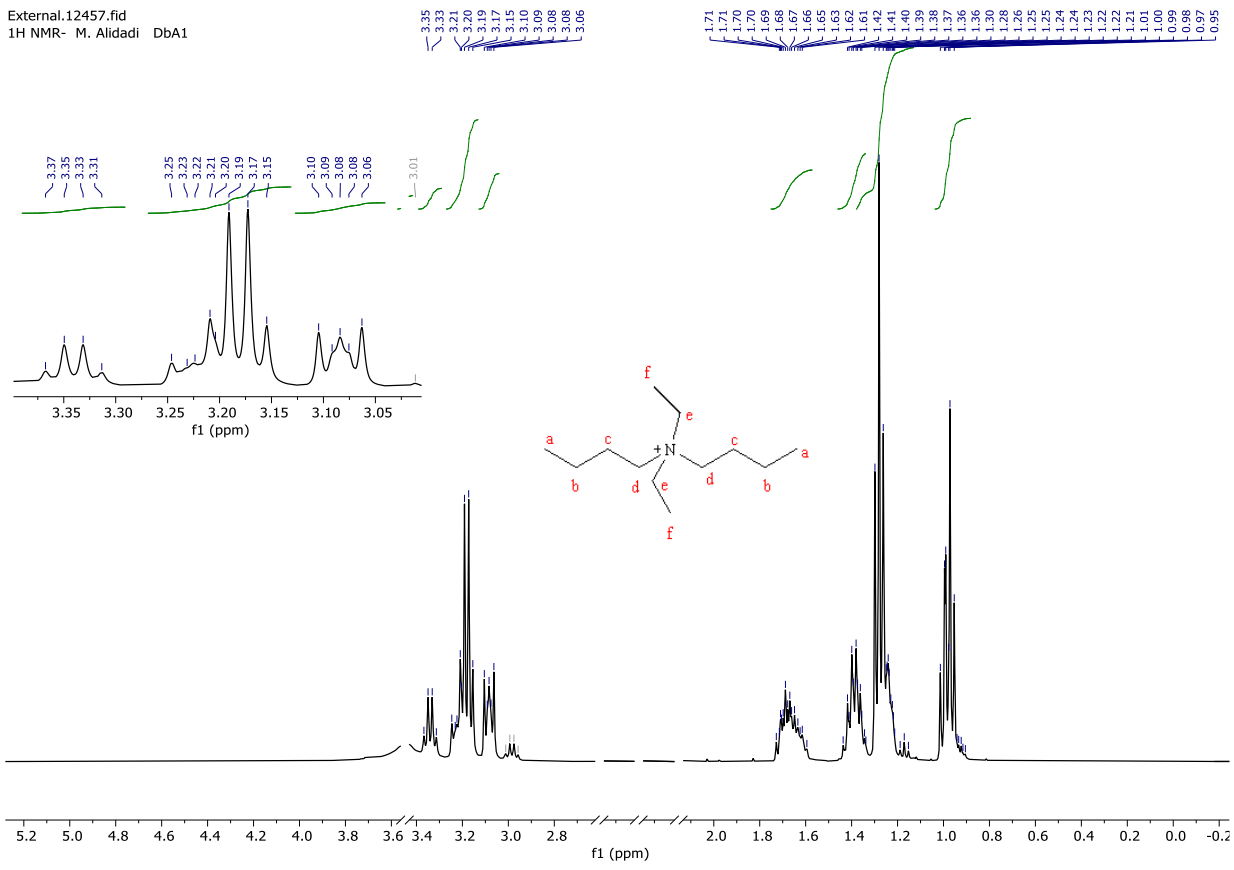
۴-۱۰-بررسی طیف (^{1}H NMR) دی‌اتیل دی بوتیل‌آمونیوم برماید

برای شناسایی و تأیید ساختار ترکیب سنتزشده‌ی دی‌اتیل دی بوتیل‌آمونیوم برماید، از طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی هسته‌ی هیدروژن (^{1}H NMR) در حلال DMSO-d$_6$ استفاده شد. در طیف حاصل، جابه‌جایی‌های شیمیایی و الگوهای شکافتگی سیگنال‌ها با ساختار مورد انتظار ترکیب مطابقت کامل دارد. در این طیف، جابجایی‌های شیمیایی (δ) پروتون‌ها مطابق با ساختار ترکیب مشاهده گردید.

پروتون‌های Ha به گروه‌های متیل انتهایی زنجیره‌های آلکیلی مربوط‌اند، در ناحیه‌ی $\delta \approx 0.9$ ppm به صورت سه‌تایی (triplet) ظاهر شده‌اند. پس از آن، پروتون‌های Hb که به گروه‌های متیلن مجاور متیل تعلق دارند، در حدود $\delta \approx 1.44$ ppm با الگوی شش‌تایی (sextet) نمایان شده‌اند.

در ادامه، پروتون‌های Hc مربوط به متیلن‌های میانی زنجیره، در ناحیه‌ی $\delta \approx 1.68$ ppm مشاهده شده‌اند و به‌دلیل برهم‌کنش با چند پروتون مجاور، الگوی چندتایی (multiplet) از خود نشان می‌دهند. پروتون‌های Hd که به کربن‌های متصل به اتم نیتروژن چهارظرفیتی تعلق دارند، تحت‌تأثیر اثر القایی نیتروژن و بار مثبت آن، دشیلد شده و در ناحیه‌ی $\delta \approx 3.3$–3.5 ppm ظاهر شده‌اند. در همین راستا، پروتون‌های He که به گروه متیلن متصل به نیتروژن تعلق دارند، در $\delta \approx 3.2$ ppm با الگوی چهارتایی (quartet) مشاهده شده‌اند. در نهایت، پروتون‌های Hf مربوط به گروه‌های متیل انتهایی، در $\delta \approx 1.27$ ppm دیده شده‌اند که با توجه به مجاورت با یک گروه متیلن، به‌صورت سه‌تایی (triplet) شکافته شده‌اند.

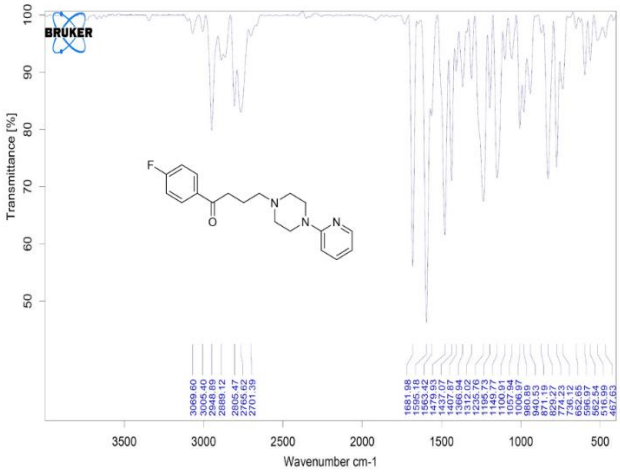
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ppm: 3.21–3.35 (m, 8H); 1.71 (quin, 4H); 1.22–1.33 (m, 10H); 0.89 (t, 6H).



۴-۱۱- بررسی روش طیف FT-IR در سنتز داروی آزاپرون

در طیف FT-IR (ν, cm^{-1}) فرکانس مربوط به ارتعاش کششی C-H حلقه آروماتیک در ۲۹۴۸، ارتعاش کششی C-H آلیفاتیکی در ۲۸۰۵، ارتعاش کششی C=O در ۱۶۸۱، ارتعاش کششی C=C حلقه آروماتیکی در ۱۵۹۵ و ۱۵۶۳، ارتعاش خمشی CH_2 در ۱۴۳۷، ارتعاش کششی C-N در ۱۱۴۹ و ارتعاش کششی C-F در ۱۰۰۶ مشاهده شد.

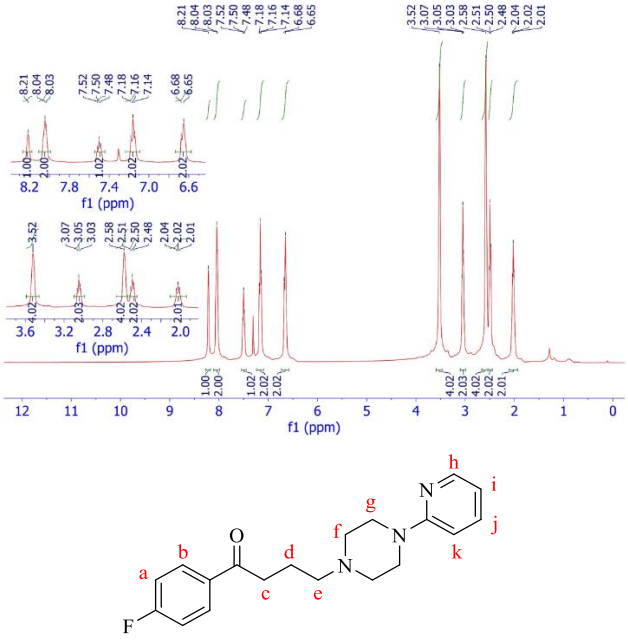
FTIR (KBr): ν/cm^{-1}: 2948. 2805. 1681. 1595. 1563. 1437. 1149. 1006.



۴-۱۲-بررسی طیف ^{1}H NMR در سنتز داروی آزاپرون

1-(4-fluorophenyl)-4-(4-(pyridin-2-yl) piperazin-1-yl)butan-1-one

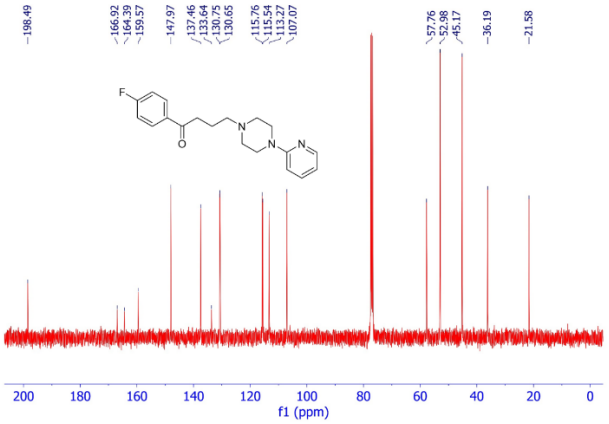
طیف ^{1}H NMR ترکیب ۱-(۴-فلوئوروفنیل)-۴-(۴-(پیریدین-۲-ایل)پی‌پیرازین-۱-ایل)بوتان-۱-اون در حلال $CDCl_3$ جابجایی شیمیایی (δ) پروتون‌های Hd در ۲/۰۲ به صورت چندتایی، پروتون‌های Hc در ۲/۵۰ به صورت سه‌تایی، پروتون‌های Hf در ۲/۵۸ به صورت یکتایی، پروتون‌های He در۳/۰۵ به صورت سه‌تایی، پروتون‌های Hg در ۳/۵۲ به صورت یکتایی، پروتون‌های Hi و Hk در ۶/۶۵ به صورت دوتایی، پرتون‌های Ha در ۷/۱۶ به صورت سه‌تایی (ابتدا هیدروژن Ha توسط Hb شکافته می‌شود سپس توسط فلوئور شکافته می‌شود و باید بصورت دابلت دابلت ظاهر شود ولی بصورت سه تایی مشاهده شد)، پرتون Hj در ۷/۵۰ به صورت سه‌تایی، پرتون‌های Hb در ۸/۰۳ به صورت دوتایی (ابتدا هیدروژن Hb توسط Ha شکافته می‌شود سپس توسط فلوئور شکافته می‌شود و باید بصورت دابلت دابلت ظاهر شود ولی بصورت دو تایی مشاهده شد) و پروتون Hh در ۸/۲۱ به صورت یکتایی دیده شده اند.

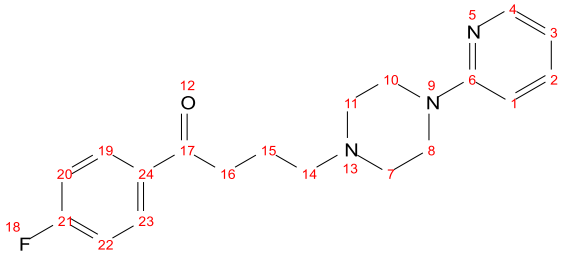


۴-۱۵-بررسی طیف ^{13}C NMR در سنتز داروی آزاپرون

طیف ^{13}C NMR این ترکیب نیز کربن‌ها را در ۲۱/۵، ۳۶/۱، ۴۵/۱، ۵۲/۹، ۵۷/۷، ۱۰۷، ۱۱۳/۲، ۱۱۵/۵، ۱۱۵/۷، ۱۳۰/۶، ۱۳۰/۷، ۱۳۷/۴، ۱۴۷/۹ (C=N)، ۱۵۹/۵ و ۱۹۸/۴ (C=O) نشان داده شده است. پیک های ppm ۱۸۰–۲۲۰: حضور یک سیگنال در ppm ۱۹۸.۴مربوط به گروه کربونیل (C=O) است. پیک های ppm ۱۰۰–۱۶۰: این ناحیه شامل سیگنال‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک و هتروسیکلیک(حلقه‌ی حاوی نیتروژن) است. به‌عنوان مثال، کربن‌های شماره ۱ تا ۶ و ۱۹ تا ۲۳ در این محدوده جای می‌گیرند. حضور فلور (F) در موقعیت پارا نسبت به نیتروژن در حلقه باعث شیفت پایین‌تر برخی کربن‌ها به دلیل اثر الکترون‌کشندگی آن شده است. پیک های ppm۴۰–۷۰: سیگنال‌های این ناحیه مربوط به کربن‌های متصل به نیتروژن و کربن‌های زنجیره جانبی آلیفاتیک هستند (کربن‌های شماره ۷ تا ۱۱ و ۱۴). وجود نیتروژن باعث دی‌شیلد شدن نسبی این کربن‌ها و درنتیجه جابه‌جایی به ناحیه ppm بالاتر شده است

(کربن شماره ۱۴). پیک های ppm ۱۰–۴۰: سیگنال‌های این قسمت مربوط به گروه‌های متیل (CH_2) هستند (کربن‌های شماره ۱۵ و ۱۶)، که در محیط‌های آلیفاتیک غیرقطبی قرار دارند.





۵-نتیجه گیری

در این تحقیق، سنتز داروی آزاپرون از طریق سه روش مختلف مورد بررسی قرار گرفت: سنتز بدون حلال، سنتز در حضور حلال های آلی، و سنتز با استفاده از مایعات یونی مختلف. هدف از این مقایسه، دستیابی به روشی کارآمد، سبز و با بازده بالا برای سنتز آزاپرون بود. در روش بدون حلال، واکنش تنها در مدت ۲۴ ساعت و بدون استفاده از باز یا کاتالیست انجام شد و محصول با بازدهی ۹۰٪ و خلوص ۸۵٪ به‌دست آمد. این روش با سادگی اجرا، زمان واکنش کوتاه و کاهش مصرف مواد شیمیایی، روشی اقتصادی و سازگار با محیط‌زیست محسوب می‌شود. در مقابل، روش استفاده از حلال آلی به‌رغم افزایش خلوص محصول به ۸۸٪، نیازمند ۹۶ ساعت زمان واکنش، مصرف باز معدنی و کاتالیست، و مراحل استخراج و خالص‌سازی بیشتر بود. بازده این مسیر به ۸۳٪ کاهش یافت. در روش سوم، از مایعات یونی به‌عنوان محیط واکنش استفاده شد که در این شرایط، آزاپرون با بازدهی ۷۳٪ سنتز شد. مایعات یونی به دلیل ویژگی‌هایی همچون قطبیت بالا، توانایی انحلال‌پذیری طیف وسیعی از ترکیبات، پایداری حرارتی مطلوب و امکان بازیافت، به‌عنوان جایگزین مناسبی برای حلال‌های متداول در نظر گرفته می‌شوند. با این حال، برخی محدودیت‌های این ترکیبات می‌تواند منجر به کاهش راندمان واکنش گردد. از جمله این عوامل می‌توان به گرانروی بالا، کاهش سرعت انتقال جرم، ایجاد برهم‌کنش‌های پایدار با واکنشگرها و کاهش فعالیت نوکلئوفیلی یا الکترون‌دوستی گونه‌های شرکت‌کننده اشاره کرد. با وجود این چالش‌ها، قابلیت بازیافت و استفاده‌ی مجدد از مایعات یونی بدون افت قابل‌توجه در عملکرد، آن‌ها را از نظر اقتصادی و زیست‌محیطی به گزینه‌ای ارزشمند در فرآیندهای سنتزی تبدیل می‌کند. ساختار محصولات با استفاده از طیف‌های FT-IR، GC–MS، ^{1}H NMR و ^{13}C NMR تأیید گردید

***عهده‌دار مکاتبات**

نشانی: ایران، تهران، دانشگاه جامع امام حسین (ع)، دانشکده علوم پایه، مرکزعلم و فناوری شیمی. پیام نگار: taghizadehmohammadjavad31@gmail.com

مراجع

[1] M. J. Taghizadeh, M. S. Mohammadnia, M. Ghalkhani, E. Sohouli, Chem. Res. Chinese U. **38**, 546 (**2022**).
[2] A. J. Janssen, U.S. Patent No. 2,979,508 (**1961**).
[3] F. J. Guo, J. Sun, L. L. Gao, X. Y. Wang, Y. Zhang, S. S. Qian, H. L. Zhu, Bioorg. Med. Chem. Lett. **25**, 1067 (**2015**).
[4] J. C. Jaen, B. W. Caprathe, T. A. Pugsley, L. D. Wise, H. Akunne, J. Med. Chem. **36**, 3929 (**1993**).
[5] W. Zhang, D. P. Curran, C. H. T. Chen, Tetrahedron. **58**, 3871 (**2002**).
[6] J. P. A. Jan, U.S. Patent No. 2,958,694 (**1960**).
[7] T. Kolasa, M. A. Matulenko, A. A. Hakeem, M. V. Patel, K. Mortell, P. Bhatia, M. E. Uchic, J. Med. Chem., **49**, 5093 (**2006**).