

سنتر کرون اترهای بر پایه ایندول با استفاده از نانو ذره‌های تیتانیوم اکسید به عنوان یک کاتالیزگر مؤثر و قابل بازیافت

مهدی پردل*⁺، صادق علامه، محمود ابراهیمی

گروه شیمی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

چکیده: در این کار پژوهشی، با توجه به اهمیت بسیار زیاد کرون اترها در شیمی کمپلکس‌ها و نیز در زمینه علوم فارماکولوژی، روشی جدید برای تهیه چندین کرون هتروسیکل بر پایه ایندول با استفاده از کاتالیزگر تیتانیوم نانو اکسید ابداع شد. برای این منظور نخست از واکنش ۲-متیل ایندول با تری اتیلن گلیکول توسعه شده، در حلال DMF و شرایط بازی KOH، ترکیب ۲-متیل-۱-(۲-متیل-۱-ایندول) اتوکسی(اتیل)-۱H-ایندول با بازده مناسب به دست آمد. پس از تعیین شرایط بهینه برای تهیه کرون اترها (دمای محیط، حلال دی کلرومتان و نسبت کاتالیزگری ۵٪ مولی)، مشتق‌های کرونی مورد نظر از واکنش ترکیب ۲-متیل-۱-(۲-متیل-۱-ایندول) اتوکسی(اتیل)-۱H-ایندول با مشتق‌های متفاوت آلدئیدی تهیه شدند. از جمله برتری‌های این روش می‌توان به بازده بالا، غیر سمی بودن کاتالیزگر و استفاده دوباره از آن اشاره کرد.

واژه‌های کلیدی: کرون اتر؛ ایندول؛ کاتالیزگر؛ تیتانیوم نانو ذره‌های اکسید.

KEYWORDS: Crown Ethers; Indole; Catalyzer; Nano TiO₂.

مقدمه

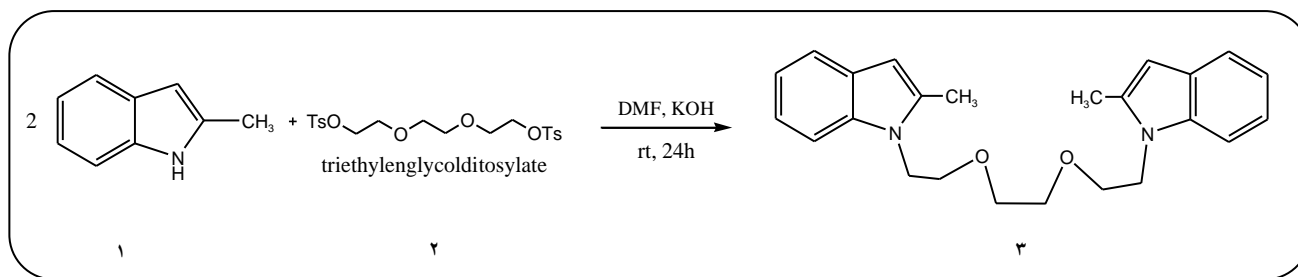
جانشینی اکسیژن با سایر هترواتم‌ها و همچنین وارد ساختن سامانه‌های آروماتیک (بنزن، بی نفتیل، نفتالن) و سامانه‌های هترو آروماتیک (پیریدین، فوران، تیوفن) در حلقه است. گرچه ترکیب‌های کراونی به طور عموم سمی هستند، ولی با توجه به ساختارشان، در زمینه الکترودهای یون گرین و فارماکولوژی [۱۰] اهمیت به‌سزایی پیدا کرده‌اند.

بسته شدن حلقه کرونی با بازده بالا، یکی از مهم‌ترین نکته‌ها در سنتر کرون‌ها می‌باشد. به طور عموم به دو دلیل انرژی‌آنتالپی و اتروپی نامناسب، بسته شدن حلقه کرون اترها به سختی انجام می‌گیرد. روش‌ها و کاتالیزگرهای متفاوتی برای رفع این مشکل استفاده شده‌اند که گاهی اوقات شرایط سخت واکنشی برای تهیه کاتالیست‌ها، زمان واکنش زیاد، سمی بودن، غیر بازیافت بودن

کراون اترها در زمره ترکیب‌های درشت حلقوی می‌باشند که آن‌ها را گاهی ترکیب‌های ماکروسیکلیک چند دندانه یا ماکرو هتروسیکلیک نیز می‌نامند. هترواتم‌های موجود در حلقه به عنوان عامل دهنده الکترون عمل می‌نمایند و سبب تشکیل کمپلکس‌های قوی کراون - کاتیون‌ها و کراون - آنیون‌ها می‌شوند. به‌طور کلی در طول تشکیل کمپلکس، کاتیون که شامل نمک فلزی، نمک آمونیم یا یک ترکیب یونی آلی (مهمان) است، به یک ترکیب کراون (میزبان) پیوند داده می‌شود [۹ - ۱]. در طول چند دهه اخیر سعی شده است تا با تغییر در عامل‌های ساختاری ماکروسیکل بتوان آن‌ها را به لیگاند‌هایی با سامانه جدید تبدیل نمود که بتوانند کمپلکس شونده‌گی بهتری داشته باشند. این عامل‌ها ساختاری قابل تغییر شامل تعداد اکسیژن، اندازه حلقه،

*عهدہ دار مکاتبات

+E-mail: mehdiپردل58@mshdiau.ac.ir



واکنش ۱- سنتر ماده اولیه ۲- متیل-۱- (۲-۲-۲-۲-۱- ایندول) اتوکسی (اتوکسی) اتیل-۱H- ایندول.

با دو هیدروژن در ناحیه ۷/۴۹ ppm مربوط به هیدروژن‌های حلقه ۲- متیل ایندول، دیده می‌شود.

در مرحله بعد، کاتالیزگر تیتانیوم نانو اکسید به‌عنوان یک کاتالیزگر موثر در سنتر کرون‌های هتروسیکل مورد نظر استفاده قرار گرفت. برای تهیه این کاتالیزگر، با استفاده از روش سل-ژل، ترکیب تیتانیوم تترا ان- بوتوکسید به محلول آب یون‌زدایی شد در حلال اتانول اضافه شد. پس از گذشت ۲۴ ساعت، ترکیب ژلی به دست آمده تهیه و در دمای ۵۵۰ درجه سلسیوس خشک شد. نمودار XRD مربوط به نانوذره‌های به وجود آمده که اثبات‌کننده نانو بودن ترکیب به دست آمده می‌باشد، در شکل ۱ مشخص شده است. همچنین، نمودار TEM مربوط به نانوذره‌های تیتانیوم اکسید در دمای ۵۵۰ درجه سلسیوس در شکل ۲ مشخص شده است. با بررسی شکل‌های ۱ و ۲ مربوط به نانو ذره‌های تیتانیوم اکسید، قطر ذره‌های مورد نظر در حدود ۱۵ نانومتر تخمین زده می‌شود.

در مرحله بعد، برای تعیین شرایط بهینه تهیه کرون اترها، واکنش ترکیب ۳ و بنزالدهید در حلال دی کلرو متان، در حضور مقادیر کاتالیستی از تیتانیوم نانو اکسید و در شرایط متفاوت (دما، زمان، حلال) بررسی شد (جدول ۱).

بر اساس نتیجه‌های به دست آمده می‌توان نتیجه گرفت که شرایط دمای محیط، حلال دی کلرو متان و نسبت کاتالیزگری ۵٪ مولی (ردیف ۸) بهترین شرایط برای انجام واکنش مورد نظر و سنتر کرون‌های ایندولی می‌باشد. با داشتن شرایط بهینه در این واکنش، سایر مشتق‌های کرونی مورد نظر سنتر شدند (واکنش ۲).

همچنین در این واکنش، مکانیسم عمل تیتانیوم نانو اکسید به‌عنوان کاتالیزگر در شکل ۳ مشخص شده است. چگونگی عملکرد این کاتالیست به‌گونه‌ای می‌باشد که در مرحله نخست واکنش،

ترکیب **4e**: ۲-متیل-۳-[[۱-۲-۲-۲-۲-۱- (۲-۲-۲-۲-۱-متیل-۱H- ایندول) اتوکسی (اتوکسی) اتیل-۴-نیترو فنیل) متیل]-۱H- ایندول با بازده ۹۰٪ و نقطه ذوب ۲۶۱-۲۶۰ °C (نقطه ذوب مرجع: ۲۶۳-۲۵۹ [۱۲]) به صورت پودر سفید رنگی به دست آمد.

ترکیب **4f**: ۲-متیل-۳-[[۱-۲-۲-۲-۲-۱- (۲-۲-۲-۲-۱-متیل-۱H- ایندول) اتوکسی (اتوکسی) اتیل-۴-هیدروکسی فنیل) متیل]-۱H- ایندول با بازده ۸۵٪ و نقطه ذوب ۲۶۱-۲۵۹ °C (نقطه ذوب مرجع: ۲۶۰-۲۵۸ [۱۲]) به صورت پودر سفید رنگی به دست آمد.

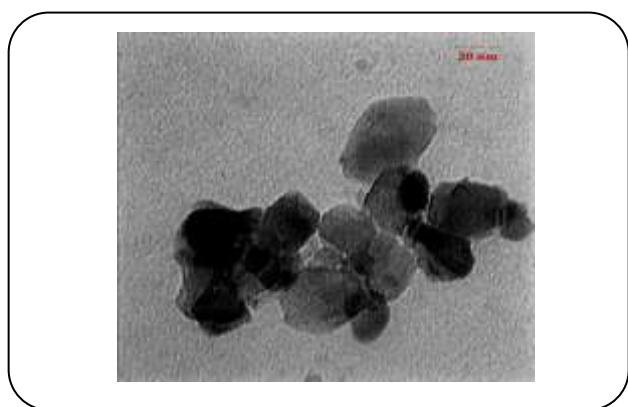
نتیجه‌ها و بحث

نخست برای تهیه ماده اولیه مورد نظر، از واکنش ۲-متیل ایندول با تری اتیلن گلیکول توسیله شده، در حلال DMF و شرایط بازی KOH ترکیب ۲-متیل-۱- (۲-۲-۲-۲-۱- (۲-۲-۲-۲-۱-متیل-۱H- ایندول) اتوکسی (اتوکسی) اتیل)- ایندول (۳) با بازده مناسب ۸۵٪ به دست می‌آید (واکنش ۱).

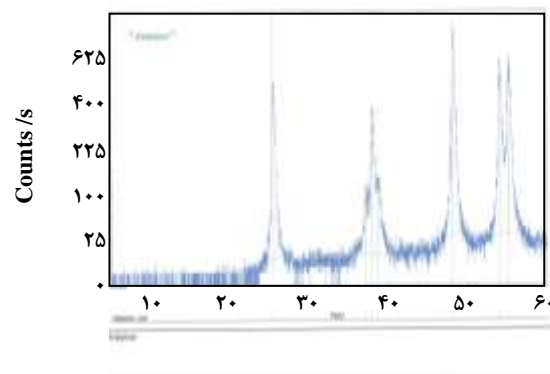
در طیف ¹H NMR این ترکیب یک پیک یکتایی در ناحیه ۲/۴۰ ppm با سطح زیر پیک معادل با شش هیدروژن مربوط به هیدروژن‌های گروه متیل، یک پیک یکتایی در ناحیه ۳/۳۹ ppm با سطح زیر پیک معادل با چهار هیدروژن مربوط به هیدروژن‌های هم ارز اتیلن، یک پیک سه تایی با سطح زیر پیک معادل با چهار هیدروژن در ناحیه ۳/۶۳ ppm مربوط به هیدروژن‌های ناهم ارز اتیلنی، یک پیک سه تایی دیگر با سطح زیر پیک معادل با چهار هیدروژن در ناحیه ۴/۱۸ ppm مربوط به هیدروژن‌های ناهم ارز اتیلنی، یک پیک یکتایی در ناحیه ۶/۲۱ ppm با سطح زیر پیک معادل با دو هیدروژن مربوط به هیدروژن‌های شماره سه حلقه ۲-متیل ایندول، یک پیک چندتایی با سطح زیر پیک معادل با شش هیدروژن مربوط به هیدروژن‌های حلقه ۲-متیل ایندول در ناحیه ۷/۲۶-۷/۰۲ ppm و یک پیک dd با سطح زیر پیک معادل

جدول ۱- تعیین شرایط بهینه در تهیه کرون اترهای هتروسیکلی.

شماره	نسبت مولار کاتالیزگر (%)	زمان (ساعت)	دما (°C)	حلال	بازده (%)
۱	۱	۱	۱۵۰	بدون حلال	۱۲
۲	۳	۵	۲۰۰	بدون حلال	۵
۳	۱	۵	رفلاکس	اتانول	۳۰
۴	۱	۱	دمای محیط	دی کلرو متان	۴۵
۵	۱	۱	رفلاکس	دی کلرو متان	۴۰
۶	۳	۱	دمای محیط	دی کلرو متان	۵۳
۷	۵	۱	دمای محیط	دی کلرو متان	۶۵
۸	۵	۲	دمای محیط	دی کلرو متان	۸۹
۹	۵	۴	دمای محیط	دی کلرو متان	۷۵
۱۰	۷	۲	دمای محیط	دی کلرو متان	۷۵
۱۱	۵	۲	دمای محیط	متانول	۴۲
۱۲	۵	۲	دمای محیط	آب	۱۳
۱۳	۵	۲	دمای محیط	استونیتریل	۵۵
۱۴	۵	۲	دمای محیط	ایتیل استات	۶۲
۱۵	۵	۲	رفلاکس	ایتیل استات	۵۲



شکل ۲- نمودار TEM مربوط به نانوذرات اکسید تیتانیوم در دمای ۵۵۰ درجه سلسیوس



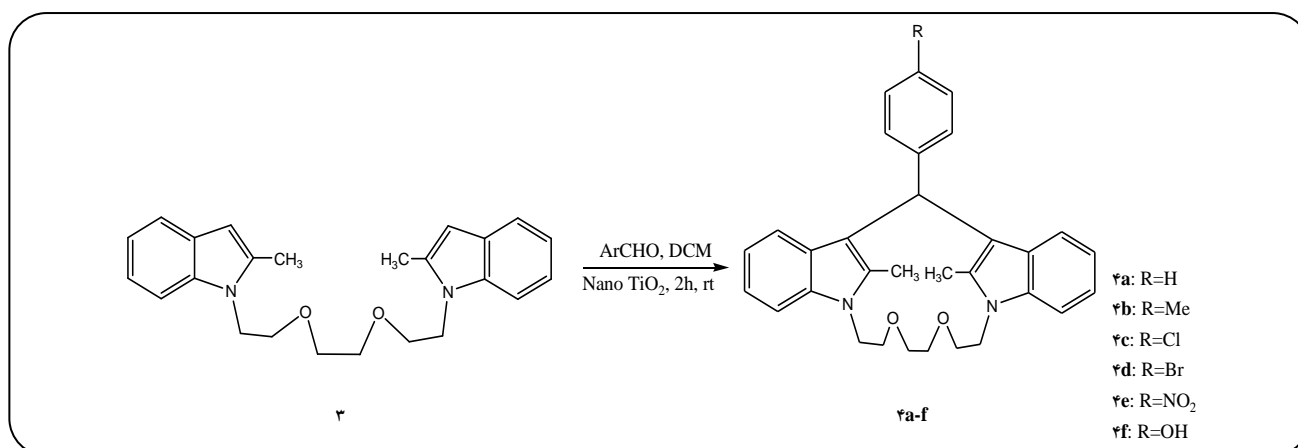
شکل ۱- نمودار XRD نانوذره‌های اکسید تیتانیوم در دمای ۵۵۰ درجه سلسیوس

پس از جداسازی کاتالیزگر نانو اکسید تیتانیوم به وسیله صاف کردن و سپس خشک کردن آن، قابلیت بازیابی آن در سنتز کرون ۴a مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه‌ها نشان می‌دهد پس از ۴ مرحله استفاده دوباره، همچنان این کاتالیزگر دارای عملکرد مؤثری در سنتز کرون اتر مورد نظر می‌باشد. نتیجه‌های این آزمایش در جدول ۲ مشخص شده است.

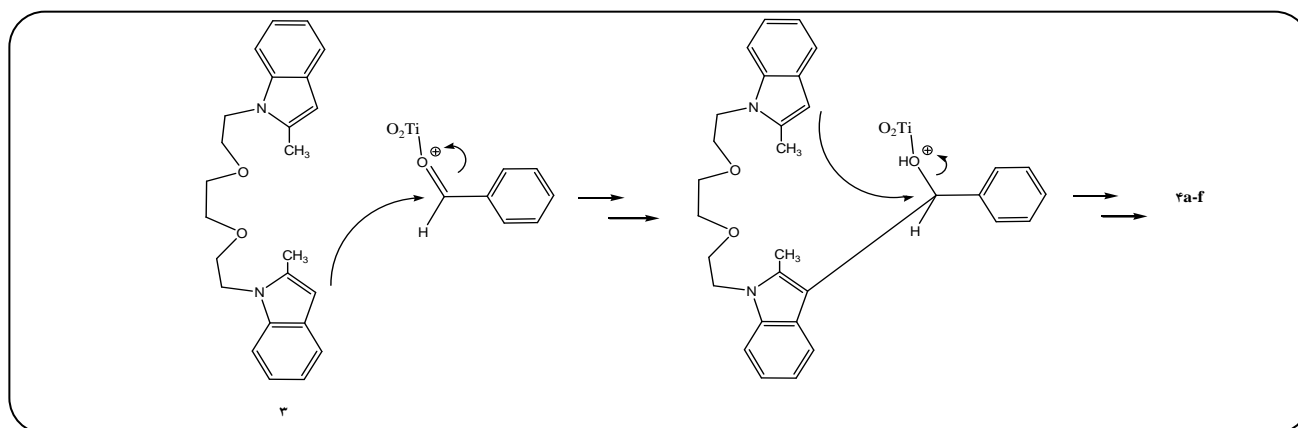
کتوردینه شدن گروه کربونیل آلدهید با نانو اکسید تیتانیوم باعث افزایش فعالیت گروه کربونیل آلدهیدی شده و حمله هسته دوستی حلقه ایندول را آسان می‌نماید. در مرحله بعدی نیز، کتوردینه شدن اکسیژن الکلی با نانو اکسید تیتانیوم سبب خروج راحت‌تر گروه هیدورکسی و بسته شدن نهایی حلقه و ایجاد کرون‌های مورد نظر می‌شود.

جدول ۲- بررسی قابلیت بازیابی کاتالیست در سنتز کرون ۴a.

شماره آزمایش	بازده (%)
۱	۸۹
۲	۸۸
۳	۸۸
۴	۸۷
۵	۸۲



واکنش ۲- سنتز کرون اترهای هتروسیکلی ۴a-۴f.



شکل ۳- مکانیسم عمل تیتانیوم نانو اکسید در سنتز کرون اترهای هتروسیکلی ۴a-۴f.

نتیجه گیری

با توجه به اهمیت کرون اترها در شیمی تجزیه و شیمی دارویی، چندین کرون هتروسیکل بر پایه ایندول با استفاده از کاتالیزگر نانو تیتانیوم اکسید سنتز شد. بررسی نتیجه‌ها نشان می‌دهد، استفاده از این کاتالیزگر باعث افزایش بازده واکنش و کاهش زمان انجام آن

همچنین، عملکرد و موثر بودن کاتالیزگر مورد نظر در سنتز کرون اترهای ایندولی که تنها یک مورد از سنتز آن‌ها گزارش شده است [۱۲]، مقایسه شد. جدول ۳ نشان می‌دهد، استفاده از کاتالیزگر تیتانیوم نانو اکسید باعث افزایش چشمگیر بازده و کاهش زمان انجام واکنش نسبت به کاتالیزگر $\text{Fe}(\text{HSO}_4)_3$ می‌شود.

مناسبتی بوده و می‌توان پس از چندین مرحله استفاده از آن، همچنان خاصیت کاتالیزگری خود را حفظ نماید. استفاده از این کاتالیزگر در سنتز سایر حلقه های کرون اتری نیز پیشنهاد می‌شود. نیز، مطالعه کاتالیستی و سنتز این ترکیبها و ترکیبهای همانند با استفاده از سایر نانو اکسیدهای فلزی در جریان می‌باشد و به‌زودی در سایر مقاله‌ها منتشر می‌شود.

جدول ۳- مقایسه بازده و زمان واکنش سنتز کرون ۴a به وسیله کاتالیزگرهای متفاوت.

کاتالیزگر	زمان (ساعت)	بازده (%)
Fe(HSO ₄) ₃ [۱۲]	۱۲	۷۰
Nano TiO ₂	۲	۸۹

نسبت به سایر کاتالیزگرها می‌شود. همچنین، بررسی نتیجه‌های بازیابی، اثبات می‌کند که این کاتالیزگر دارای قابلیت بازیابی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۸/۲ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱/۲۰

مراجع

- [1] Ren C., Shen J., Zeng H., [Combinatorial Evolution of Fast-Conducting Highly Selective K⁺-Channels via Modularly Tunable Directional Assembly of Crown Ethers](#), *Journal of the American Chemical Society*, **139**(36): 12338-12341 (2017).
- [2] Niu Z., Price T.L., Sleboznick C., Gibson H.W., [Pseudocryptand-Type Complexes of Heterocyclic Derivatives of Bis \(meta-phenylene\)-32-crown-10 with Diquat](#), *Tetrahedron Letters*, **57**(1): 60-63 (2016).
- [3] Price Jr T.L., Wessels H.R., Sleboznick C., Gibson H.W., [High-Yielding Syntheses of Crown Ether-Based Pyridyl Cryptands](#). *The Journal of Organic Chemistry*, **82**(15): 8117-8122 (2017).
- [4] Alizadeh N., Amani Lavani Z., [Spectroscopic Study of Charge Transfer Complexes of Dibenzo-24-crown-8 \(DB24C8\) with Iodine in Chloroform, Dichloromethane and 1,2-Dichloroethane Solutions](#), *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, **37**(5): 47-54 (2017).
- [5] Saha S., Roy M.N., [Probing Supramolecular Complexation of Cetylpyridinium Chloride with Crown Ethers](#), *Journal of Molecular Structure*, **1147**: 776-785 (2017).
- [6] Smith J.B., Kerr S.H., White P.S., Miller A.J., [Thermodynamic Studies of Cation-Macrocycle Interactions in Nickel Pincer-Crown Ether Complexes Enable Switchable Ligation](#), *Organometallics*, **36**(16): 3094-3103 (2017).
- [7] Roy M.N., Saha S., Choudhury S., Roy A., [Study of Complexation of an Ionic Liquid Inside into Crown Ethers in Aqueous Environments by Physicochemical Techniques](#), *Physics and Chemistry of Liquids*, **55**(5): 659-668 (2017).
- [8] Tóth T., Németh T., Leveles I., Vértessy B.G., Huszthy P., [Structural Characterization of the Crystalline Diastereomeric Complexes of Enantiopure Dimethylacridino-18-Crown-6 Ether and the Enantiomers of 1-\(1-naphthyl\) Ethylamine Hydrogen Perchlorate](#), *Structural Chemistry*, **28**(2): 289-296 (2017).

- [9] Murugan R., Karthikeyan M., Perumal P.T., Reddy B.S., [A Mild, Efficient and Improved Protocol for the Synthesis of Novel Indolyl Crown Ethers, di \(indolyl\) pyrazolyl Methanes and 3-alkylated Indoles Using H₄ \[Si \(W₃O₁₀\)₃\]](#), *Tetrahedron*, **61**(52):12275-12281 (2005).
- [10] Shamsipur M., Zargoosh K., Mizani F., Eshghi H., Rostami F., [A Novel PVC-Membrane Optical Sensor for Highly Sensitive and Selective Determination of UO₂ 2+ Ion Based on a Recently Synthesized Benzo-Substituted Macrocyclic Diamide and Dibenzoylmethane.](#), *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **77**(1):319-323 (2010).
- [11] Zhai T., Fang X., Liao M., Xu X., Zeng H., Yoshio B., Golberg D., [A Comprehensive Review of One-Dimensional Metal-Oxide Nanostructure Photodetectors](#), *Sensors*, **9**(8):6504-6529 (2009).
- [12] Eshghi H., Rahimizadeh M., Bakhtiarpoor Z., Pordel M., [Synthesis of New Indolyl Crown Ethers Catalyzed with Ferric Hydrogensulfate](#), *Chinese Chemical Letters*, **23**(6): 673-676 (2012).