

سنتر، خالص سازی و آنالیز کمی DMSO دوتره با درجه خلوص NMR

ابراهیم علیزاده قشلاقی*، زهرا شریف نژاد، عیسی کاظمیان، فرشید فریدنی

۱- شرکت پاد کیمیا نوین

article.ir@gmail.com

خلاصه

در این کار پژوهشی دی متیل سولفو کساید دوتره با خلوص درصد اتم دوتریم ۹۹/۵ از طریق واکنش کاتالیست بازی در حضور آب سنگین تولید شد. جهت بهینه سازی روش سنتزی، شرایط انجام واکنش در دما، زمان و استفاده از انواع کاتالیست مورد بررسی قرار گرفت. روشهای آنالیز دستگاهی شامل اسپکتروسکوپی مادون قرمز و رزونانس مغناطیسی هسته‌ای جهت تعیین درصد اتم دوتریم از طریق رسم منحنی کالیبراسیون انجام گرفت و درصد خلوص حلال تولید شده ۹۹/۷ قرائت شد. جهت شناسایی ناخالصی های شیمیایی احتمالی از دستگاههای رزونانس مغناطیسی هسته‌ای و کروماتوگرافی گازی-اسپکتروسکوپی جرمی استفاده شد که خلوص شیمیایی حلال بدست آمده ۹۹/۹۹ شد.

کلمات کلیدی: DMSO-d₆، دوتریم، رزونانس مغناطیسی هسته‌ای، آب سنگین، حلال

۱. مقدمه

دی متیل سولفو کساید (DMSO) بخاطر خاصیت قطبیت بالا و همچنین ادغام شدن این ویژگی با خصوصیت ثابت دی الکتریک بالا به عنوان یک حلال عالی برای انواع ترکیبات آلی و معدنی به حساب می آید؛ همچنین DMSO به خاطر سمیت پایین و عدم آلاینده‌گی زیست محیطی و بالا بودن نقطه اشتعال آن به عنوان یک حلال مطمئن و بی خطر در فرآیندهای سنتزی و عمومی کاربرد دارد. یک ویژگی خاصی که DMSO را از سایر حلال ها بارزتر نشان می دهد، خاصیت امتزاج پذیری آن با سایر حلال های آلی و معدنی است و همچنین حلالیت فوق العاده ای که با آب دارد. از DMSO به تناوب در استخراج بیوشیمیایی و بیولوژیکی سلولی استفاده شده است و بدلیل توانایی آن در حل کردن انواع ترکیبات، DMSO نقش مهمی را در طراحی داروها بر عهده دارد. با دوتره دار شدن DMSO خاصیت جدیدی در آن ظاهر می شود که به تبع آن خواص و کاربردهای ویژه ای را پیدا می کند که از آن می توان در سنتز و کاتالیست ترکیبات آلی مخصوصا در بحث شیمی دارویی استفاده کرد و همچنین در کاربردهای آنالیزی و شناسایی ایزوتوپی H/D استفاده می شود. به خاطر توانایی DMSO در حل کردن محدوده وسیعی از آنالیتها و همچنین بخاطر طیف ساده خود و دمای جوش بالا در مطالعات طیفی NMR کاربرد دارد. هم اکنون DMSO به عنوان پرکاربردترین حلال آلی مخصوصا در بحث آنالیز NMR است. یکی از روشهای دوتره کردن ترکیبات آلی مخصوصا DMSO واکنش آن با آب سنگین در حضور کاتالیست بازی است که این روش برای ترکیبات آلی با هیدروژن اسیدی بهتر صورت می پذیرد، گروههای متیل دی متیل سولفو کساید به خاطر توانایی حفظ الکترون کربوآنیون توسط گروه S(O)R اسیدی با $pK_a = 35$ است بنابراین انتظار می رود که از طریق واکنش مذکور تبادل H/D در این واکنش صورت گیرد. برای این منظور دو کاتالیست بازی کربنات سدیم و محلول ۲۰٪ سدیم دوتریم اکساید در آب سنگین برای تسریع انجام واکنش تبادل ایزوتوپ هیدروژن در نظر گرفته شد. هدف اصلی از انجام این پروژه تولید DMSO دوتره با خلوص ۹۹/۵٪ و آنالیز کمی و کیفی آن از طریق استفاده از روشهای آنالیزی مثل FT-IR، GC-Mass و FT-NMR می باشد.

۲. بخش تجربی

۲-۱. مواد شیمیایی و دستگاههای آنالیز استفاده شده:

مواد شیمیایی استفاده شده در این کار پژوهشی عبارتند از DMSO با درجه خلوص ۹۹/۵٪ از شرکت مرک، آب سنگین ۹۹/۸٪ تولیدی داخل کشور، سدیم پراکسید (NaOD) ۲۰٪ تولیدی داخل کشور، پتاسیم پراکسید (KOD) ۴۰٪ تولیدی داخل کشور، سدیم کربنات با درجه خلوص ۹۹/۵٪ از شرکت مرک و مولکولار سیو ۴A از شرکت مرک.

دستگاه‌های آنالیزی استفاده شده در این کار پژوهشی عبارتند از دستگاه طیف سنجی مادون قرمز (FT-IR) مدل Vertex-70 از شرکت Bruker، دستگاه طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای (NMR) ۳۰۰ مگا هرتزی از شرکت Bruker و دستگاه کروماتوگرافی گازی-طیف سنجی جرمی (GC-Mass) از شرکت Perkin Elmer.

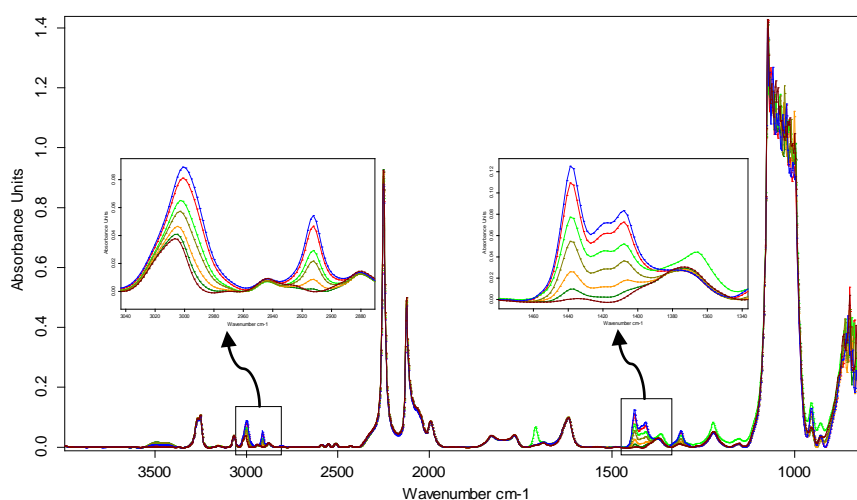
۲-۲. سنتز و خالص سازی DMSO دوتره:

در این روش که از تکنیک رفلکس در فشار اتمسفر استفاده شد و در شش مرحله‌ی رفلکس پشت سر هم انجام گرفت، به نسبت مولی ۱:۵ از DMSO در داخل D_2O در حضور ۱۰۰ میلی گرم از کاتالیست بازی که قبلاً در آب سنگین حل شده بود در یک بالن تقطیر ریخته شده و به مدت ۲۴ ساعت در دمای جوش محلول رفلکس شد. بعد از این مرحله نمونه سنتزی به دستگاه روتاری انتقال داده شد و در شرایط دمایی ۶۰ درجه سانتی گراد و خلاء ۷۲ میلی بار قرار گرفت. در این شرایط آب موجود در نمونه جدا شد و محلول DMSO باقیمانده پس از مطالعه پیشرفت واکنش، برای رفلکس بعدی با شرایط مذکور گذاشته شد. در نهایت برای جدا کردن DMSO دوتره از کاتالیست قلیایی که به صورت جامد در DMSO حل شده است مجدداً فشار محیط را به حدود ۱۳ میلی بار رسانده و همزمان با آن دمای محیط به ۹۵ درجه سانتی گراد افزایش داده شد و در آخر DMSO دوتره سنتزی از نمک موجود جدا گردید.

با وجود جدا کردن آب سنگین از DMSO دوتره سنتزی با روش تقطیر در خلاء نمونه سنتزی به مقدار زیاد دارای آب سنگین است که در این مرحله از طریق روش انجماد، دو ماده از هم جدا شد. به این ترتیب که نمونه بدست آمده در دمای ۵ درجه سانتی گراد قرار داده شد که بعد از مدتی DMSO موجود در نمونه به صورت بلور از آب که به صورت مایع است جدا گردید. این کار چندین بار انجام داده شد تا در نهایت همه نمونه در این دما منجمد شد که نشان دهنده خشک بودن آن است. در انتها نمونه بدست آمده مایع گردید و با مولکولارسیو ۴ آنگستریم به مقدار نیاز خشک شد. در همه این مراحل برای مقایسه مقدار آب موجود در نمونه، از آنها طیف FT-IR گرفته شد. در آخر نمونه تحت شرایط خلاء از مولکولارسیو جدا شده و محلول شفاف DMSO دوتره بدست آمد.

۲-۳. آنالیز کمی و رسم منحنی کالیبراسیون:

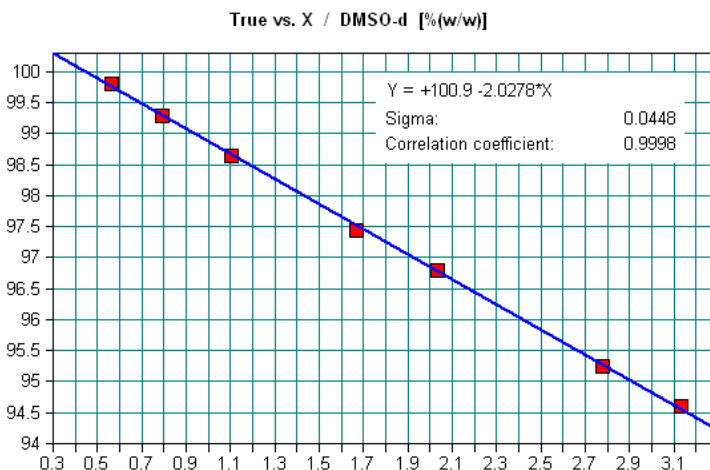
به منظور آنالیز درصد خلوص نمونه سنتزی منحنی‌های کالیبراسیون توسط دستگاه FT-IR و FT-NMR رسم گردید و درصد خلوص نمونه سنتزی از روی این منحنی‌ها قرائت شد. به منظور رسم منحنی کالیبراسیون توسط دستگاه FT-IR هفت عدد استاندارد در محدوده غلظتی ۸/۹۹-۹۵٪ از حل کردن DMSO معمولی در DMSO دوتره استاندارد ساخته شد. از استانداردهای ساخته شده طیف گیری شد که در شکل ۱ آورده شده است.



شکل ۱- طیف FT-IR استانداردهای ساخته شده برای رسم منحنی کالیبراسیون

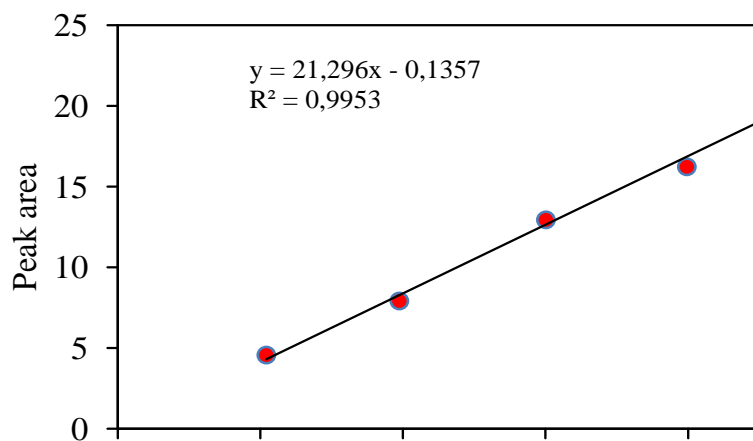
برای رسم منحنی کالیبراسیون ابتدا با بررسی بر روی طیف های استاندارد ساخته شده و با علم به اینکه باید محدوده طیفی انتخاب شود که با تغییر درصد DMSO دوتره تغییرات فاحش و قابل اطمینانی از خود نشان دهد، چنانچه در شکل ۱ دیده می‌شود دو ناحیه مربوط به ارتعاشات کششی

و خمشی C-H برای این منظور انتخاب شد. طیف مذکور به خوبی نشان داد که با بالا رفتن مقدار درصد DMSO دوتره از ۹۵ (خط آبی) به ۹۹/۸ (خط قهوه ای) پیکهای مربوط به ارتعاشات کششی و خمشی C-H از بین رفتند (شکل ۱). بنابراین این محدوده ها برای رسم منحنی کالیبراسیون به صورت جداگانه در دو منحنی کالیبراسیون به عنوان محدوده انتگرال گیری انتخاب شد و نمونه های سنتزی از روی این دو منحنی تعیین درصد شدند.



شکل ۲- منحنی کالیبراسیون DMSO دوتره در محدوده کششی C-H

به منظور رسم منحنی کالیبراسیون توسط دستگاه FT-NMR پنج عدد استاندارد در محدوده غلظتی ۱٪-۲٪ از حل کردن استاندارد ۵٪ DMSO معمولی در D_2O در حضور استاندارد داخلی استونیتریل ساخته شد. از استانداردهای ساخته شده طیف NMR گرفته شد و با انتگرال گیری از پیک DMSO نسبت به استاندارد داخلی در محدوده مشخص منحنی کالیبراسیون غلظت براساس مساحت سطح زیر پیک رسم گردید (شکل ۳).



شکل ۳- منحنی کالیبراسیون DMSO دوتره در محدوده غلظتی ۱٪-۲٪ توسط دستگاه NMR

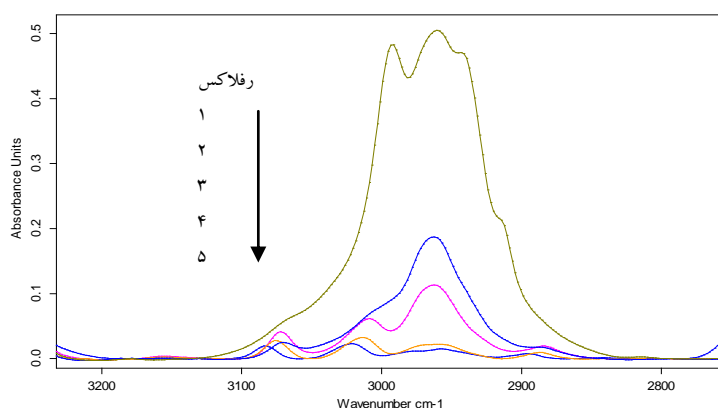
از آنجائیکه در توزین استانداردها، ثابت نگه داشتن وزن کلی نمونه ها امکان پذیر نمی باشد لذا مقادیر انتگرال گیری شده از هر نمونه قبل از رسم منحنی کالیبراسیون اصلاح گردید.

۳. بحث و نتایج

۳-۱. کنترل کیفی و کمی DMSO دوتره سنتزی:

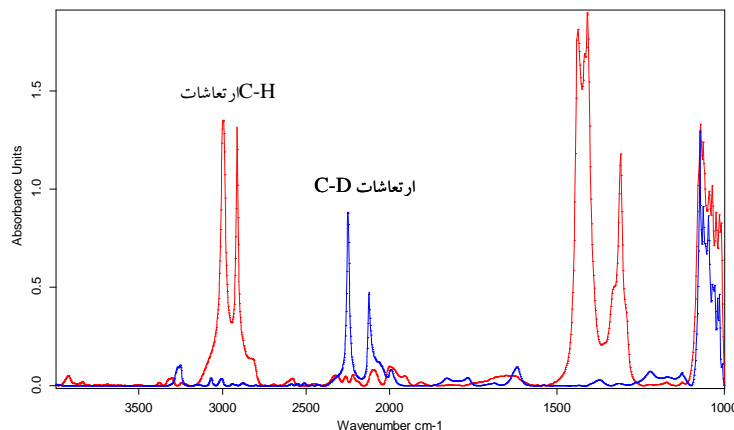
برای مطالعه روند فرآوری DMSO دوتره از DMSO معمولی در حضور آب سنگین و کاتالیست قلیایی، از چندین روش آنالیزی استفاده شده که در زیر به آنها اشاره شده است.

آنالیز FT-IR یک روش شناسایی قوی در شناخت گروه‌های عاملی و پیوندهای شیمیایی و رابطه میان آنها در ترکیبات آلی و معدنی محسوب می‌شود. در این پروژه از این روش آنالیزی برای مطالعه مسیر انجام واکنش به صورت لحظه ای استفاده شد و داده های قابل توجهی بدست آمد. طیفهای FT-IR نمونه دوتره و غیره دوتره در شکل ۵ آورده شده است. در این طیف به طور واضح ارتعاشات کششی C-H و C-D به ترتیب در ناحیه فرکانسی 2900 و 2200 cm^{-1} دیده می‌شود، که نشان دهنده تفاوت ایزوتوپ هیدروژن در دو ترکیب است. با بررسی بر روی ارتعاش کششی C-H و مقایسه این ارتعاش در مراحل مختلف واکنش تبدیلی چنانچه در شکل ۴ آورده شده است می‌توان به نتایج قابل توجهی از مراحل دوتره شدن پی برد. همانطور که در شکل ۴ دیده می‌شود با افزایش تعداد مراحل رفلکس از ۱ مرحله به ۵ مرحله تقریباً پیک کششی C-H از بین رفته و پیک کششی C-D به مقدار قابل توجهی افزایش یافته است که این تغییرات نشان دهنده جایگزینی اتمهای هیدروژن با اتم دوتریم است.



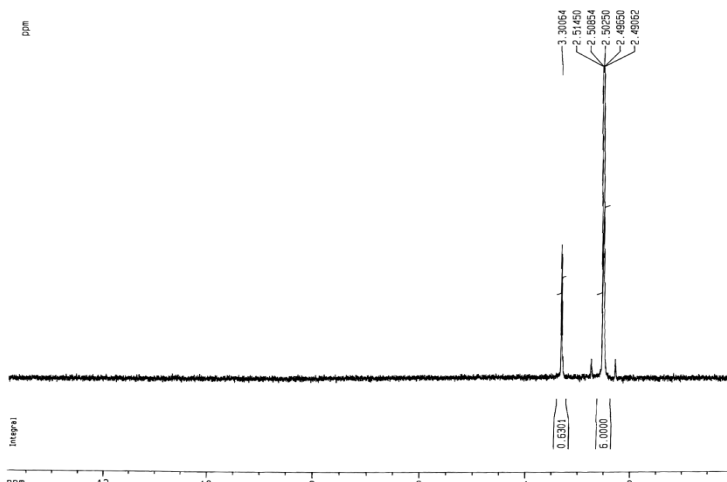
شکل ۴- ارتعاشات کششی C-H دی متیل سولفوکساید سنتزی (رفلاکس ۱ تا ۵)

در شکل ۵ به خوبی دیده می‌شود که با انجام کامل فرایند دوتراسیون ارتعاشات کششی و خمشی مربوط به پیوند C-H به طور کامل از بین رفته است و ارتعاشات کششی پیوند C-D در ناحیه 2200 cm^{-1} ظاهر شده است. این تغییرات نشان می‌دهد که فرایند تبادل هیدروژن به دوتریم به طور کامل در مولکول DMSO اتفاق افتاده است.



شکل ۵- طیف FT-IR معمولی (خط قرمز) و DMSO دوتره سنتزی (خط آبی)

از محصول نهایی بدست آمده طیف $^1\text{H-NMR}$ گرفته شد که در شکل ۶ نشان داده شده است. پیک ظاهر شده در $2/50$ ppm مربوط به تغییر مکان شیمیایی پروتونهای باقیمانده در مولکول DMSO است و پیک دیده شده در $3/3$ ppm مربوط به پروتونهای آب (آب سنگین) موجود در حلال می‌باشد. هیچگونه پیک اضافه که مربوط به ناخالصی‌های احتمالی در حلال باشد دیده نشد و این بیانگر خالص بودن ماده از طریق این روش سنتزی می‌باشد. البته یک سری ناخالصی‌های احتمالی از ترکیبات سولفوری که بیشتر به صورت جامد هستند در حین سنتز ممکن است بوجود آمده باشند که با تقطیر محصول نهایی در شرایط خلاء این ناخالصی‌ها از محصول نهایی جدا شده‌اند.



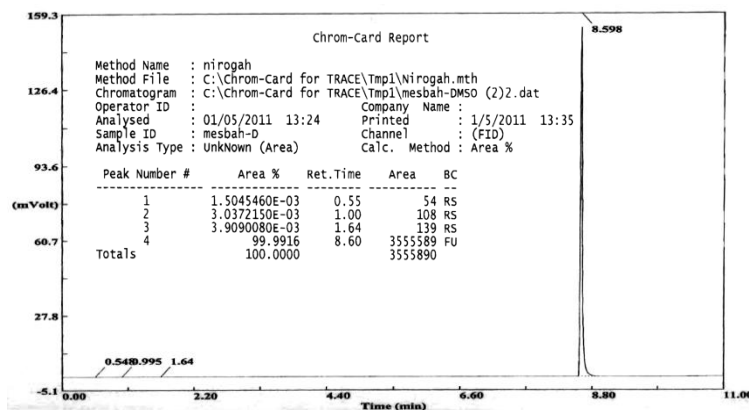
شکل ۶- طیف 1H-NMR دی متیل سولفو کساید دوتره سنتزی توسط کاتالیست بازی سدیم کربنات

پس از انجام کامل فرایند تبادل، درصد خلوص اتم دوتریم در نمونه های سنتزی از طریق منحنی های کالیبراسیون FT-IR و FT-NMR خوانده شد که در جدول ۱ آورده شده است. برای بدست آوردن نتایج بهتر و همچنین بهینه سازی روش سنتزی از چندین کاتالیست بازی جهت انجام فرایند دوتراسیون استفاده شد که نتایج مراحل سنتزی در جدول ۱ آورده شده است. چنانچه دیده می شود نتایج بدست آمده برای این واکنش خیلی بهم نزدیک هستند که با در نظر گرفتن صرفه اقتصادی از کاتالیست کربنات سدیم در این سنتزها استفاده شد.

جدول ۱- تاثیر کاتالیستهای مختلف بر روی فرایند دوتراسیون DMSO

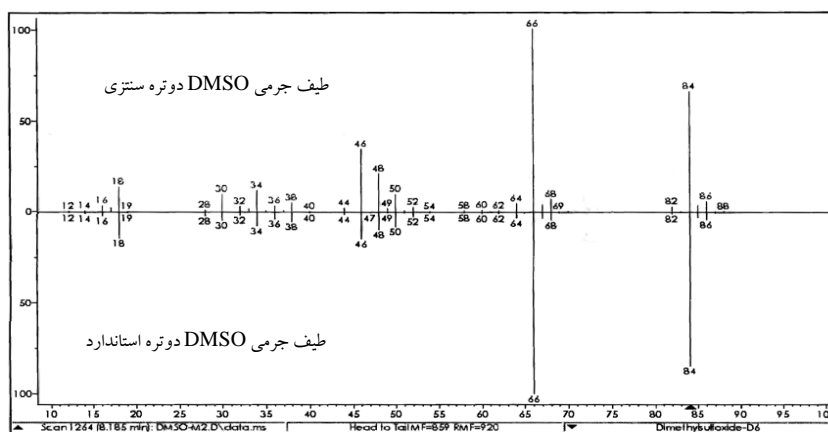
کاتالیست	تعداد رفلکس	درصد تبادل هیدروژن به دوتریم		راندمان واکنش
		FT-IR	FT-NMR	
Na ₂ CO ₃	۶	۹۹/۵۴	۹۹/۷	۸۹٪
NaOD (20%)	۶	۹۹/۵۸	۹۹/۷۱	۸۵٪
KOD (20%)	۶	۹۹/۶۳	۹۹/۷۳	۸۱٪

جهت بررسی ناخالصی های احتمالی از نمونه سنتزی مورد نظر طیف 1H-NMR و آنالیز GC-Mass گرفته شد. همانطور که در شکل ۶ دیده شد، طیف پروتون NMR حلال سنتزی هیچگونه پیک ناشی از ناخالصی احتمالی را نشان نداد. درصد خلوص شیمیایی DMSO دوتره سنتزی با استفاده از تکنیک GC-Mass مجدداً بررسی گردید، که نتایج آنها در شکلهای ۷ و ۸ آورده شده است همانگونه که شکل ۷ نشان می دهد، پیک مربوط به DMSO دوتره سنتزی در زمان بازداری ۸/۵۹ min و با درصد مساحت ۹۹/۹۹۱۶٪ ظاهر شده است و ناخالصی عمده ای در نمونه وجود ندارد (گزارش شده در Chrom-Card).



شکل ۷- کروماتوگرام GC نمونه دی متیل سولفو کساید دوتره سنتزی.

شکل ۸ مقایسه طیف سنجی جرمی DMSO دوتره سنتزی و DMSO استاندارد را نشان می دهد. چنانچه در شکل به خوبی دیده می شود طیف جرمی DMSO دوتره سنتزی تطابق کاملی با نمونه استاندارد دارد و این انطباق ناشی از خلوص بالای حلال دوتره سنتزی می باشد.



شکل ۸- طیف جرمی نمونه دی متیل سولفوکساید دوتره سنتزی و استاندارد.

۴. نتیجه گیری

در این پروژه تحقیقاتی حلال شیمیایی DMSO دوتره با خلوص اتم دوتریم بالای ۹۹/۵٪ از طریق روش تبدیلی در حضور کاتالیست های بازی مختلف سنتز شد. خلوص اتم دوتریم و خلوص شیمیایی در حلال سنتزی از طریق تکنیکهای FT-IR، NMR و GC-Mass تعیین شد. آنالیزهای دستگاهی نشان داد که هیچ نوع ناخالصی بارزی در نمونه های سنتزی وجود نداشت و درصد خلوص شیمیایی ماده بدست آمده ۹۹/۹۹ شد.

۵. مراجع

- 1) Pohl L., Theysohn W., & Unger R. (1977). Solvents for NMR Spectroscopy. *United States Patent* 4,026,953.
- 2) Frejaville G., Jullien J. (1970). Preparation of Deuterized Compounds. *United States Patent* 3,510,519.
- 3) Sugano Y., Abe T., & Abe Th. (2007). Method for Producing Deuterated Methyl methacrylate. *United States Patent Application Publication* US 2007/0043242 A1.
- 4) Gottlieb H. E., Kotlyar V., & Nudelman A. (1997). NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J. Org. Chem.*, 7512-7515.
- 5) Kushner DJ. Baker A. & Dunstall TG. (1999). Pharmacological Uses and Perspectives of Heavy Water and Deuterated Compounds. *Can J Physiol Pharmacol*, 79-88.