



سنتز سبز و کارآمد مشتقات کوئین اکسالیین و پیریدوپیرازین با استفاده از آسکوربیک اسید تثبیت شده بر بستر نانوذرات مغناطیسی

فهیمة فیض پور | معصومه جعفرپور* | عبدالرضا رضائی فرد* | مهرداد پورطهماسب

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه بیرجند، خراسان جنوبی

چکیده: در این تحقیق کاتالیزگر مغناطیسی جدیدی با تثبیت کردن آسکوربیک اسید (ویتامین C) بر روی سطح نانوذرات $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ تحت امواج فراصوت سنتز شد ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$). کارایی کاتالیزی $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ به عنوان یک کاتالیزگر قابل بازیابی در سنتز انواع مشتقات کوئین اکسالیین تحت شرایط ملایم و سازگار با محیط زیست بررسی گردید. در این روش، بازده مطلوبی برای ترکیبات هتروسیکل با بکاربردن اتانول به عنوان حلال دوستدار محیط تحت شرایط ملایم بدست آمد. این کاتالیزگر جدید مغناطیسی، بوسیله مگنت به آسانی از محیط واکنش قابل جداسازی بوده و حداقل پنج بار بدون کاهش در فعالیت کاتالیزی قابل بازیابی می باشد. شناسایی کاتالیزگر با استفاده از تکنیک های FT-IR, XRD, VSM و TEM انجام شده است.

واژگان کلیدی: آسکوربیک اسید، شیمی سبز، کاتالیزگر مغناطیسی قابل بازیابی، کوئین اکسالیین.

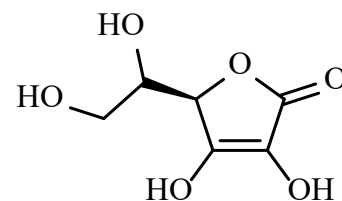
mjafarpour@birjand.ac.ir

۱- مقدمه

آسکوربیک اسید مولکول مهمی در هردو علم شیمی و بیولوژی است، و کمپلکس های آن با فلزات در این زمینه به طور خاص مورد مطالعه قرار گرفته است [۱ و ۲].

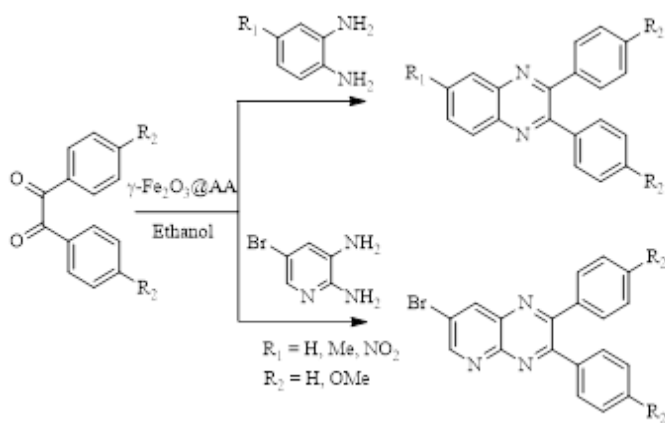
سنتز و خواص ساختاری کمپلکس های فلزی آسکوربیک اسید بطور گسترده بررسی شده است [۳] با این وجود، در زمینه فعالیت های کاتالیزی آن در شرایط بدون فلز تحقیقات محدودی انجام شده است [۴ و ۵]. تاکنون، کاربرد و تثبیت کردن کاتالیزگرهای زیستی مانند ویتامین ها [۶] و به طور گسترده آمینواسیدها، در سنتزهای آلی مورد توجه زیادی قرار گرفته است. برای مثال، کاتالیزگرهای آلی بر پایه آرژینین [۷]، لوسین [۸] و پرولین [۹] سنتز شدند و در واکنش های آلی بکار رفتند. با این حال مثال های کمی از تثبیت کردن آسکوربیک اسید گزارش شده است [۱۰]. نانوذرات مغناطیسی (MNPs) با ویژگی های منحصر بفردی که دارند به

در طی تحقیقات اخیر در زمینه کاتالیزگرهای زیستی، آسکوربیک اسید (ویتامین C، AA) به عنوان کتولاکتون محلول در آب بدلیل عدم سمیت، هزینه پایین، طبیعی و در دسترس بودن مورد توجه بسیاری از محققان قرار گرفته است (شکل ۱).



شکل ۱: ساختار آسکوربیک اسید

NMR مورد استفاده قرار گرفت. دستگاه پراش اشعه ایکس (XRD)، Cu-Ni با فیلتر D8-ADVANCE Bruker، و تابش $K\alpha$ ($1/\lambda = 1.541 \text{ \AA}$) استفاده شد. طیف‌های FT-IR بوسیله دستگاه NICOLET بدست آمده‌است. تصاویر TEM بوسیله دستگاه میکروسکوپ الکترونی عبوری مدل Philips CM10، تهیه شدند. طیف‌های جرمی با دستگاه Shimadzu GCMS-QP5050A ثبت شدند. ایزوترم‌های مغناطیسی با استفاده از مغناطیس سنج نمونه مرتعش (VSM) مدل Lake Shore 7400 بدست آمده-است.



شکل ۲: سنتز مشتقات کوئین اکسالیین و پیریدوپیرازین در حضور $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$

روش آزمایش

سنتز نانوذرات $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$

نانوذرات مغناطیسی $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ با استفاده از گزارشات قبلی به روش هم‌رسوبی شیمیایی و با بکارگیری یون‌های فریک و فروس در محیطی قلیایی، با اندکی تغییر سنتز گردید [۳۶ و ۳۷]. برای این منظور ابتدا (۳/۲۵ g) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ و (۱/۹۹ g) $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ در آب دی‌یونیزه (۳۰ ml)، تحت اتمسفر آرگون و در دمای اتاق حل شد. سپس محلول (۰/۶M، ۲۰۰ ml) NH_4OH به صورت قطره قطره به مخلوط در حال چرخش اضافه می‌شود تا pH به ۱۱ برسد. محلول تیره بدست آمده به مدت یک ساعت در دمای اتاق و سپس یک ساعت در دمای رفلاکس قرار داده

عنوان بسترهای کارآمدی برای تثبیت کمپلکس‌های مختلف، لیگندهای آلی، کاتالیزگرهای آلی و کاتالیزگرهای زیستی از طریق پیوندهای کوالانسی و جذب سطحی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱۱]. جداسازی آسان کاتالیزگر توسط آهنربا و بازیابی محصولات از محیط واکنش که بازیابی بهتر کاتالیزگر را بدنبال دارد از ویژگی‌های مطلوب این روش است. از اینرو، MNPs روشی اقتصادی و زیست سازگار را برای سنتزهای شیمیایی ارائه می‌کند.

کوئین‌اکسالیین و مشتقات آن طبقه مهمی از ترکیبات هتروسیکل هستند که با دارا بودن خواص دارویی متنوع بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۲-۱۴]. آن‌ها همچنین دارای کاربردهای گسترده‌ای در زمینه مواد الکترو لومینسانس [۱۵] نیمه‌رساناهای آلی [۱۶] کلیدهای کنترل شیمیایی، واحدهای ساختاری گیرنده‌های درشت حلقوی یا تشخیص مولکولی [۱۷ و ۱۸] می‌باشند و حدواسط‌های مناسبی در سنتزهای آلی هستند. همچنین، حلقه کوئین‌اکسالیین ساختار اصلی در آنتی بیوتیک‌هایی مانند clofazimine, actinomycin, echinomycin, leromycin, و actinomycin است [۱۷]. با توجه به اهمیت کاربردی در زمینه دارویی، صنایع و شیمی سنتزی، به توسعه روش‌های کارآمد در سنتز کوئین‌اکسالیین‌ها توجه شگرفی شده‌است [۱۹-۲۴]. اگرچه اهمیت ترکیبات طبیعی مانند ویتامین‌ها در واکنش‌های بیوشیمی بدیهی است، در مورد کارایی کاتالیزی آن‌ها در واکنش‌های سنتزی آلی کار زیادی انجام نشده‌است [۲۷-۲۵]. این موضوع ما را به استفاده از آن‌ها در سنتز مولکول‌های هتروسیکل فعال زیستی ترغیب کرد، که بخشی از تحقیقات مورد علاقه ما می‌باشد [۲۸-۳۵]. در این راستا امکان سنتز مشتقات کوئین‌اکسالیین و پیریدوپیرازین با استفاده از آسکوربیک اسید تثبیت شده بر بستر نانوذرات مغناطیسی به عنوان کاتالیزگری کاربردی، دوستدار محیط و قابل بازیابی بررسی می‌شود (شکل ۲).

۲- بخش تجربی

مواد و تجهیزات

تمام مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده از شرکت‌های مرک و فلوکا تهیه شدند. پیشرفت واکنش‌ها به وسیله TLC صفحات سیلیکاژل ۲۵۴ SIL G/UV دنبال شد. دستگاه Bruker Avance مدل ۲۵۰ و ۴۰۰ و DPX-۵۰۰ جهت ثبت طیف‌های

بیشتر محصول مورد نظر با تغلیظ و سرد شدن محلول اتانولی تولید می‌گردد. بقیه محصول که با اضافی ۱ و ۲-دی آمین همراه است با استفاده از کروماتوگرافی صفحه‌ای با حلال روبش n -هگزان به اتیل استات (۱۰ به ۲) جدا می‌شود. شناسایی هر یک از محصولات با استفاده از طیف‌های ^{13}C NMR, ^1H NMR و MS انجام گرفته است.

۳- نتایج و بحث

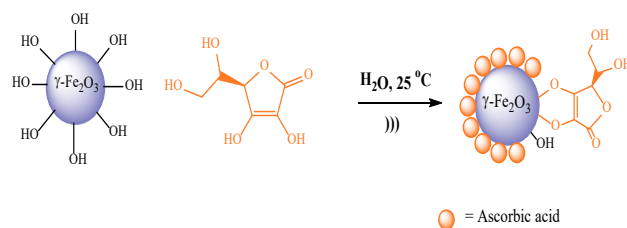
شناسایی نانوکاتالیزگر $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$

طیف FTIR نانوذرات خالص $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ، آسکوربیک اسید و $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ در شکل ۳ نشان داده شده است. در طیف (a) $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ پیوندهای مربوط به ارتعاشات کششی Fe-O در ناحیه 1634 و 573 دیده می‌شود. ارتعاشات کششی معمول در آسکوربیک اسید خالص (b) شامل پیوندهای C=O و C=C در محدوده 1750 و 1670 cm^{-1} می‌باشد. باند پهن هیدروکسیل در ناحیه 3400 – 3520 cm^{-1} ظاهر می‌گردد. مقایسه طیف FTIR کاتالیزگر $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ با $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ و AA تشکیل کامپوزیت مربوطه را با تغییرات طیفی مهم به خوبی نشان می‌دهد. در طیف (c) $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ باندهای کششی Fe-O در ناحیه 1632 و 580 cm^{-1} و ارتعاشات C=O و C=C در حدود 1682 cm^{-1} دیده می‌شود. همچنین وجود پیک‌ها در گستره 1051 و 830 cm^{-1} به ارتعاشات کششی Fe-O-C نسبت داده می‌شود. این بدین معنا است که آسکوربیک اسید بر روی سطح مغناطیسی قرار گرفته است. ظاهراً، آسکوربیک اسید با پوشاندن سطح نانوذرات $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ باعث کاهش گروه‌های هیدروکسیل سطح $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ شده است که نتیجه قبلی را تایید می‌کند.

می‌شود تا محلول قهوه‌ای رنگ تولید شود. نانوذرات مغناطیسی بوسیله اعمال میدان مغناطیسی خارجی از محلول جدا گردید و برای رسیدن به محیط خنثی با آب دیونیزه شستشو داده شد. نمونه سنتز شده با استفاده از کوره با سرعت ۲ درجه سانتی‌گراد در دقیقه تا دمای 250°C گرمادهی شد و پودر آجری رنگ $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ تولید گردید.

سنتز نانوذرات $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$

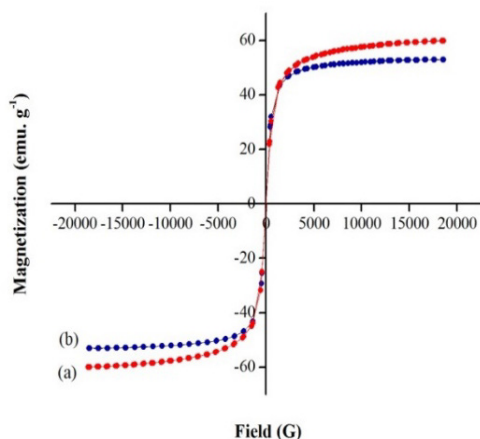
به یک گرم از نانوذرات $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ۱۰ میلی‌لیتر از محلول آسکوربیک اسید ۰/۰۵ مولار در آب بر روی حمام فراصوت در طی ۲۰ دقیقه و با فواصل زمانی مشخص به آهستگی اضافه شد و مخلوط حاصل به مدت ۸ ساعت بر روی همزن مغناطیسی در دمای اتاق قرار گرفت. سپس، نانوذرات مغناطیسی تثبیت شده با آسکوربیک اسید بوسیله سرریز کردن محلول در حضور یک آهنربای خارجی به آسانی جدا گردید و با آب دوبار تقطیر شستشو داده شد (۳×۱۰ میلی‌لیتر). در نهایت، نانوکاتالیزگر $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ بعد از خشک شدن در دما 100°C و به مدت ۴ ساعت، بدست آمد (شکل ۳).



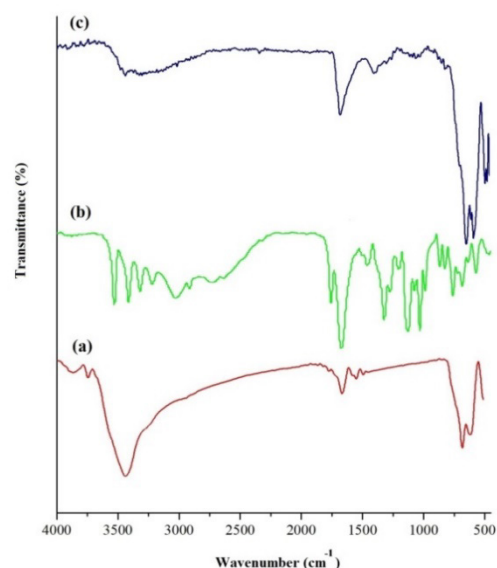
شکل ۳: سنتز نانوکاتالیزگر $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$

روش عمومی برای سنتز کوئین اکسالینها

در فرآیند عمومی ابتدا مخلوط $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ (۰/۰۳ g) و ۴،۴-دی‌متوکسی‌بنزیل (۰/۲۷ g، ۱mmol) در اتانول (۵ ml) در دمای محیط به مدت یک دقیقه همزده می‌شود. سپس اورتو-فنیل‌دی‌آمین (۰/۱۶ g، ۱/۵ mmol) به مخلوط واکنش اضافه می‌گردد و در دمای 40°C روی همزن مغناطیسی به مدت لازم قرار می‌گیرد و پیشرفت واکنش با TLC کنترل می‌گردد. بعد از کامل شدن واکنش، رسوب بدست آمده با اضافه کردن مقدار بیشتری از اتانول حل شده و $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ با سرریز کردن مخلوط واکنش در حضور میدان مغناطیسی خارجی جدا می‌گردد.



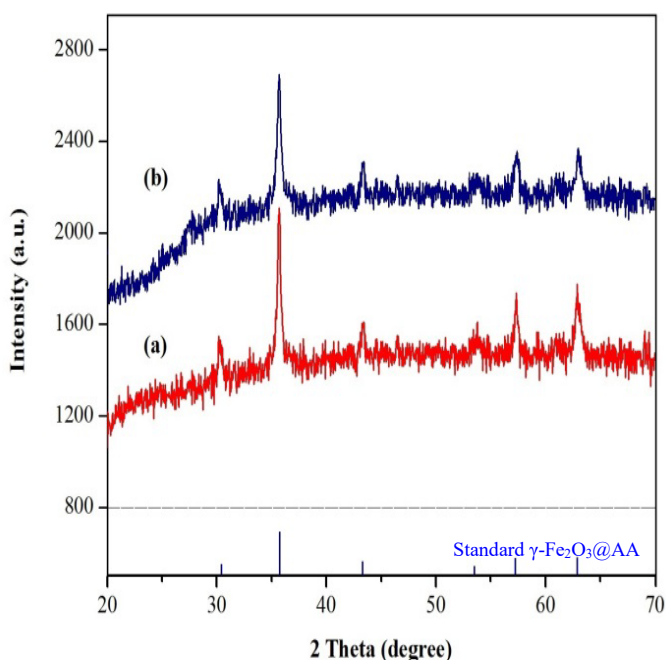
شکل ۶: منحنی مغناطیس پذیری (a) $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (b) $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$



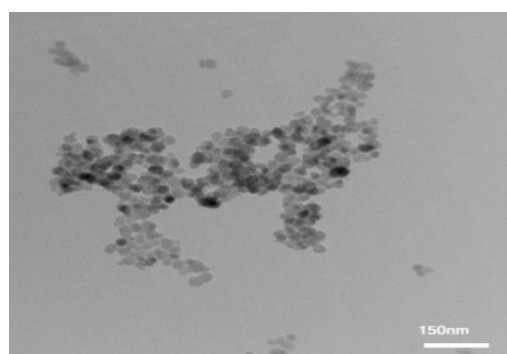
شکل ۴: طیف FTIR (a) $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (b) AA و (c) $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$

ساختار کریستالی $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ و $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ بوسیله پراش پرتوی ایکس (XRD) بررسی شد (شکل ۷). الگوی XRD نانوذرات $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ با ساختار مگمایت ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) تطابق داشت. موقعیت تمام پیک‌ها در 2θ مشابه، نشان دهنده حفظ ساختار کریستالی اکسید آهن بعد از اتصال آسکوربیک اسید است.

نتایج میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) نانوذرات $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ را به صورت کروی با میانگین اندازه ذرات بین ۲۱-۲۷ نانومتر نشان داد (شکل ۵).



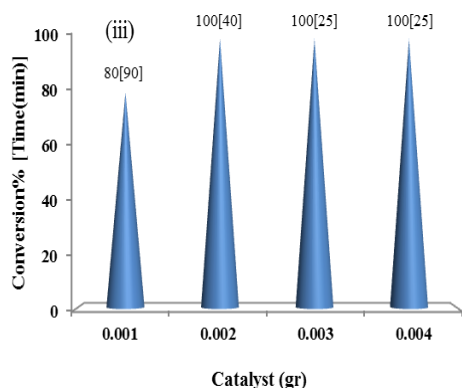
شکل ۷: الگوی XRD نانوذرات (a) $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (b) $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$



شکل ۵: تصویر TEM نانوذرات $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$

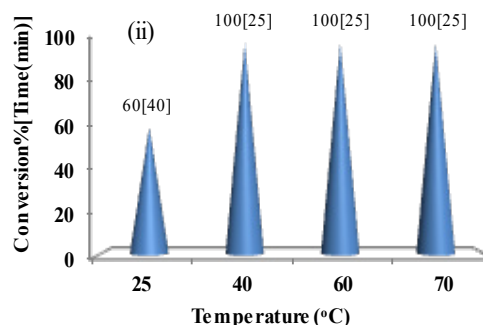
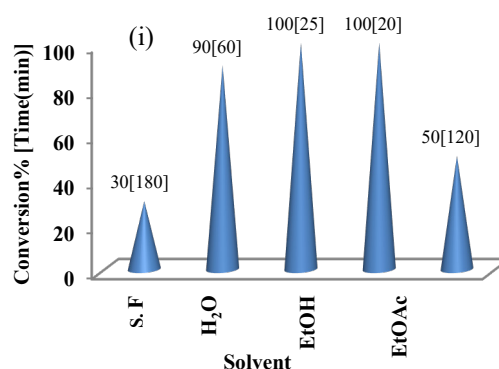
خواص مغناطیسی $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ بوسیله مغناطیس سنج نمونه مرتعش (VSM) در دمای اتاق اندازه‌گیری شد که در شکل ۶ نشان داده شده است. عدم مشاهده پسماند نشان دهنده ماهیت سوپرپارامغناطیسی نانوذرات $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ و $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ است. مغناطیس پذیری اشباع نانوذرات $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ $59/9 \text{ emu/g}$ است که این مقدار برای $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ به $52/9 \text{ emu/g}$ کاهش پیدا می‌کند. با این وجود، قدرت مغناطیس پذیری کاتالیزگر تهیه شده به اندازه کافی قوی است تا از محیط واکنش به آسانی بوسیله یک آهنربای معمولی جداسازی شود.

کارایی کاتالیزی



شکل ۸: بررسی اثر حلال (i)، دما (ii) و مقدار کاتالیزگر (iii) در واکنش تراکمی اورتو-فنیلن دی آمین (۱/۵ mmol) و ۴،۴-دی متوکسی بنزیل (۱ mmol) در حضور کاتالیزگر $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@AA}$

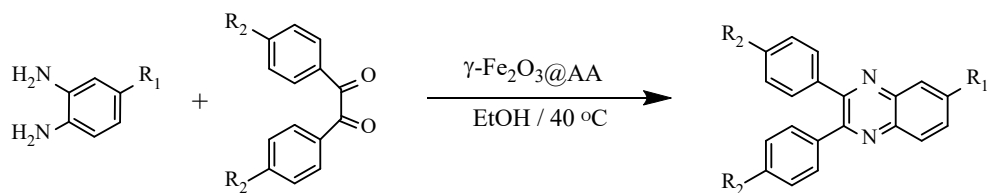
ابتدا، واکنش تراکمی اورتو-فنیلن دی آمین (۱/۵ mmol) و ۴،۴-دی متوکسی بنزیل (۱ mmol) به عنوان واکنش مدل بدون استفاده از کاتالیزگر و حلال مورد بررسی قرار گرفت و بعد از ۷ ساعت محصول با بازده ۴۵ درصد بدست آمد. سپس، به منظور یافتن شرایط مناسب، تاثیر عوامل مختلف موثر بر میزان تبدیل واکنش بررسی شد. با بررسی حلال‌های مختلف، اتانول به عنوان محیط سبز و مناسب و بهترین حلال از نظر انتخابگری و بازده انتخاب گردید. با این حال، نتایج بدست آمده رضایت بخش نبود و محصول مورد نظر تنها با بازده ۵۸ درصد بعد از گذشت ۳ ساعت بدست آمد. بنابراین شرایط بهینه برای واکنش تراکمی مشابه در حضور $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@AA}$ نسبت به دما، زمان و نسبت مولی کاتالیزگر و ترکیبات، در اتانول مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۸). نتایج نشان می‌دهد که ۰/۰۳ گرم از $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@AA}$ برای بدست آوردن کوئین اکسالیلین مربوطه با بازده ۹۵ درصد در مدت ۲۵ دقیقه در دمای 40°C کافی است.



به منظور بررسی میزان تعمیم پذیری این تحقیق جدید، انواع آریل ۲-دی آمین‌ها و ترکیبات ۱ و ۲-دی کربونیلی استفاده شد. نتایج در جدول ۱ نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که ماهیت گروه عاملی روی حلقه آروماتیک بر روی زمان و بازده واکنش به شدت موثر است. برای مثال، واکنش تراکمی دی آمین حاوی گروه الکترون کشنده (جدول ۱، ردیف‌های ۳، ۶، ۹، ۱۲ و ۱۵) یا ترکیبات دی کربونیلی استخلاف شده با گروه الکترون دهنده (جدول ۱، ردیف‌های ۴-۶ و ۱۷) به آهستگی انجام می‌شود. همچنین، واکنش‌های تراکمی انواع مشتقات دی کتون و ۵-برمو-۲-دی آمینوپیریدین برای سنتز پیریدو [۲،۳b] پیرازین‌های مربوطه بررسی شد. همانطور که در جدول ۱ (ردیف‌های ۲۰-۱۶) مشاهده می‌شود، واکنش تراکمی این دی آمین غیرفعال نسبت به آریل ۱ و ۲-دی آمین آهسته‌تر و با بازده کمتری انجام می‌شود.

ذکر این نکته با ارزش است که در این روش محصولات کوئین اکسالیلین با بازده بالا بدست آمده و به آسانی جدا سازی و خالص شدند. در ادامه امکان استفاده مجدد کاتالیزگر بررسی گردید. بدین منظور، واکنش تراکمی اورتو-فنیلن دی آمین و ۴،۴-دی متوکسی بنزیل در حلال اتانول در دمای 40°C و در حضور $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@AA}$ مورد مطالعه قرار گرفت.

جدول ۱: سنتز مشتقات کوئین اکسالیین و پیریدوپیرازین در حضور $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ در حلال اتانول



ردیف	دی‌آمین R_1	۱،۲-دی‌کتون R_2	محصول R_1, R_2	بازده جداسازی شده (درصد)	دقیقه زمان
۱	H	H	H, H	۹۶	۲۰
۲	CH ₃	H	CH ₃ , H	۹۵	۱۷
۳	NO ₂	H	NO ₂ , H	۷۴	۱۷۰
۴	H	OCH ₃	H, OCH ₃	۹۵	۲۵
۵	CH ₃	OCH ₃	CH ₃ , OCH ₃	۹۳	۱۵
۶	NO ₂	OCH ₃	NO ₂ , OCH ₃	۶۶	۴۵
۷	H			۹۷	۱۵
۸	CH ₃			۸۸	۱۵
۹	NO ₂			۶۵	۶۵
۱۰	H			۹۶	۲۵
۱۱	CH ₃			۹۲	۲۵

۱۲	NO ₂			۱۸۵	۸۴
۱۳	H			۴۵	۹۴
۱۴	CH ₃			۱۵	۹۶
۱۵	NO ₂			۱۴۵	۹۱
۱۶		H	H, H	۲۰	۷۰
۱۷		OCH ₃	H, OCH ₃	۱۳۵	۵۵
۱۸				۴۵	۷۳
۱۹				۴۵	۸۳
۲۰				۶۵	۹۷

الف واکنش در دمای ۴۰ °C و با نسبت مولی ۱-۲ دی‌کربونیل به ۱-۲ دی‌آمین: ۱۰۰۰ به ۱۵۰۰ در ۰/۵ میلی‌لیتر اتانول و با ۰/۰۰۳ گرم کاتالیزگر انجام شد. تمام محصولات بوسیله داده‌های طیفی شناسایی شدند [۲۹].

جدول ۲: مقایسه فعالیت کاتالیزی $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ با سایر کاتالیزورها در سنتز کوئین اکسالینها با استفاده از اورتو-فنیلن دی آمین و ۴،۴-دی متوکسی بنزیل

ردیف	شرایط واکنش	کاتالیزگر (گرم)	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)	مرجع
۱	$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ / اتانول / ۴۰ °C	۰/۰۰۳	۲۵	۹۵	[الف]
۲	SMNP@ ZrOL ₂ / اتانول / ۶۰ °C	۰/۰۰۴	۲۰	۹۴	[۳۸]
۳	VB ₁ / (متانول / ۳۰ °C)	۰/۰۰۸	۲۰	۹۸	[۳۹]
۴	آب: RiH _۴ / ۵۰ °C / استونیتریل	۰/۳۵	۴۰	۹۴	[۴۰]
۵	CSA / اتانول / r.t	۰/۰۱	۲۴ h	۸۵	[۴۱]

(الف) کار حاضر، (ب) ویتامین B₁، (ج) سبوس برنج، (د) سلولز سولفوریک اسید

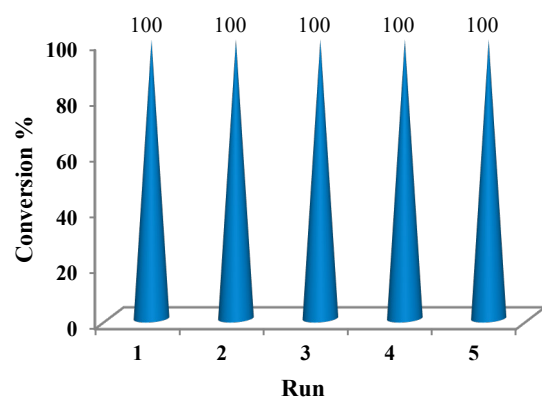
۴- نتیجه گیری

در این تحقیق، آسکوربیک اسید بطور موفقیت آمیز بر روی نانوذرات مغناطیسی مگمایت تثبیت شد و به عنوان یک کاتالیزگر زیستی مغناطیسی جدید برای تولید مشتقات کوئین اکسالینها و پیریدوپیرازین در اتانول با فراهم کردن محیطی مناسب و زیست سازگار استفاده شد. استفاده از اتانول به عنوان حلال دوستدار محیط و بازده بالای محصولات به همراه قابلیت استفاده مجدد از نانوکاتالیزگر، این روش را برای انجام در مقیاس بیشتر و اهداف کاربردی مطلوب می کند.

تشکر و قدردانی

از حوزه پژوهشی دانشگاه بیرجند بدلیل حمایت از این پروژه تشکر و قدردانی می شود.

بعد از کامل شدن واکنش، کاتالیزگر جذب یک آهنربای خارجی شده و محلول واکنش سرریز شد. پس از جداسازی کاتالیزگر، برای حذف محصولات باقی مانده، کاتالیزگر با اتانول یا اتیل استات چندین بار شستشو داده شده و تحت خلا خشک گردید و برای واکنش های بعدی دوباره مورد استفاده قرار گرفت (پنج بار). بازده محصول و زمان واکنش با مراحل قبل یکسان بود، که نشان دهنده قابلیت بازیابی و استفاده مجدد کاتالیزگر بدون هیچ کاهش در فعالیت کاتالیزوری آن می باشد (شکل ۹).



شکل ۹: بازیابی سیستم کاتالیزی در واکنش تراکمی اورتو-فنیلن دی آمین و ۴،۴-دی متوکسی بنزیل در اتانول و در حضور $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$

بنابراین، این روش با محیط زیست سازگار است، ارزان قیمت بوده و از دیدگاه صنعتی بدلیل امکان استفاده مجدد کاتالیزگر و استفاده از محیط مناسب اهمیت دارد. مزایای این روش تراکمی به همراه بازده بالا انجام واکنش در مقیاس بیشتر را امکان پذیر می کند. برای مثال، واکنش تراکم اورتو-فنیلن دی آمین و بنزیل در مقیاس ۲۰ برابر در حضور $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@AA$ بررسی گردید. همانطور که انتظار می رفت، واکنش به طور مشابه با مقیاس کمتر، انجام شد و محصول مورد نظر در همان زمان و با بازده یکسان بدست آمد.

جدول ۲ شایستگی های این روش ساده و موثر کاتالیزی را برای تهیه کوئین اکسالینها به عنوان واکنش مدل در مقایسه با کاتالیزگرهای مشابه از لحاظ سرعت واکنش، میزان کاتالیزگر و بطور خاص، محیط واکنش نشان می دهد.

- [10] a) A. P. Xagas, M. C. Bernard, A. Hugot-Le Goff, N. Spyrellis, Z. Loizos, P. Falaras, J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 132, 115- 123, 2000. b) M. Jafarpour, A. Rezaeifard, M. Ghahramaninezhad, F. Feizppour, "Dioxomolybdenum(VI) complex immobilized on ascorbic acid coated TiO₂ nanoparticles catalyzed heterogeneous oxidation of olefins and sulfides", Green. Chem. 17, 442-452, 2015.
- [11] a) Y. Huan and W. Zhang, "Magnetic nanoparticle-supported organocatalysis", Green Processing and Synthesis, 2, 603-609, 2013. b) R. Mrowczynski, A. Nanb, J. Liebscher, "Magnetic nanoparticle-supported organocatalysts—an efficient way of recycling and reuse", RSC Adv. 4, 5927-5952, 2014.
- [12] M.M. Ali, M.M. Ismail, M. El-Gaby, M. Zahran, T.A. Ammar, "Synthesis and antimicrobial activities of some novel quinoxalinone derivatives", Molecules. 5, 864-873, 2000.
- [13] G. Sakata, K. Makino, Y. Kurasawa, "Recent progress in the quinoline chemistry. synthesis and biological activity", Heterocycles, 27, 2481-2515, 1988.
- [14] R. Sarges, H. R. Howard, R. G. Browne, L. A. Lebel, P. A. Seymour, B. K. Koe, "4-Amino [1,2,4] triazolo[4,3-a]quinoxalines. A novel class of potent adenosine receptor antagonists and potential rapid-onset antidepressants", J. Med. Chem. 33, 2240-2254, 1990.
- [15] K. Thomas, M. Velusamy, J. T. Lin, C.-H. Chuen, Y.-T. Tao, "Chromophore-labeled quinoxaline derivatives as efficient electroluminescent materials", Chem. Mater. 17, 1860-1866, 2005.
- [16] S. Dailey, W. J. Feast, R.J. Peace, I.C. Sage, S. Till, E. L. Wood, "Synthesis and device characterisation of side-chain polymer electron transport materials for organic semiconductor applications", J. Mater. Chem. 11, 2238-2243, 2001.
- [17] M.J. Crossley, L. A. Johnston, "Laterally-extended porphyrin systems incorporating a switchable unit", Chem. Commun. 0, 1122-1123, 2002.
- [1] J. Du, J. J. Cullen, G. R. Buettner, "Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer" Biochim. Biophys. Acta, 1826, 443-457, 2012.
- [2] A. Murugadoss, R. Pasricha, A. Chattopadhyay, J. "Ascorbic acid as a mediator and template for assembling metallic nanoparticles", Colloid Interface Sci. 311, 303-310, 2007.
- [3] N. Oishi, Y. Nishida, K. Ida, S. Kida, "Reaction between various copper(II) complexes and ascorbic acid or 3,5-di-t-butylcatechol", Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 2847-2850, 1980.
- [4] J. Srogl, S. Voltrova, "Copper/ascorbic acid dyad as a catalytic system for selective aerobic oxidation of amines", Org Lett. 11, 843-845, 2009.
- [5] S. Udenfriend, C.T. Clark, J. Axelrod, B.B. Brodie, "Ascorbic acid in aromatic hydroxylation: I. A model system for aromatic hydroxylation", J. Biol Chem. 208, 731-740, 1954.
- [6] K. Azizi, A. Heydari, "Vitamin B₁ supported on silica-encapsulated γ -Fe₂O₃ nanoparticles: design, characterization and application as a greener biocatalyst for highly efficient acylation", RSC Adv. 4, 8812-8816, 2014.
- [7] K. Azizi, M. Karimi, H. R. Shaterian, A. Heydari, "Ultrasound irradiation for the green synthesis of chromenes using L-arginine-functionalized magnetic nanoparticles as a recyclable organocatalyst" RSC Adv. 4, 42220-42225, 2014.
- [8] Z. Arabpoor, H. R. Shaterian, "L-Leucine supported on superparamagnetic silica encapsulated γ -Fe₂O₃ nanoparticles: design, characterization and application as a green catalyst for highly efficient synthesis of thiazoloquinolines", RSC Adv. 6, 44459-44468, 2016.
- [9] H. Yang, S. Li, X. Wang, F. Zhang, X. Zhong, Z. Dong, J. Ma, "Core-shell silica magnetic microspheres supported proline as a recyclable organocatalyst for the asymmetric aldol reaction", J. Mol. Catal. A, 363-364, 404-410, 2012.

- [27] Q. Zhang, X. Wang, Z. Li, W. Wu, J. Liu, H. Wu, S. Cui, K. Guo, "Phytic acid: a biogenic organocatalyst for one-pot Biginelli reactions to 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones", *RSC Adv.* 4, 19710-19715, 2014.
- [28] M. Jafarpour, A. Rezaeifard, Gh. Gorzin, "Enhanced catalytic activity of Zr(IV) complex with simple tetradentate Schiff base ligand in the clean synthesis of indole derivatives", *Inorg. Chem Commun.* 14, 1732-1736, 2011.
- [29] M. Jafarpour, A. Rezaeifard, M. Danehchin, "Easy access to quinoxaline derivatives using alumina as an effective and reusable catalyst under solvent-free conditions", *Appl. Catal A: Gen.* 394, 48-51, 2011.
- [30] M. Jafarpour, A. Rezaeifard, S. Gazkar, M. Danehchin, "Catalytic activity of a zirconium(IV) Schiff base complex in facile and highly efficient synthesis of indole derivatives", *Transition Met. Chem.* 36, 685-690, 2011.
- [31] M. Jafarpour, A. Rezaeifard, M. Ghahramaninezhad, T. Tabibi, "Reusable α -MoO₃ nanobelts catalyzes the green and heterogeneous condensation of 1,2-diamines with carbonyl compounds", *New J. Chem.* 37, 2087-2095, 2013.
- [32] M. Jafarpour, A. Rezaeifard, T. Golshani, "A new catalytic method for ecofriendly synthesis of bis- and trisindolylmethanes by zirconyl dodecylsulfate under mild conditions", *J. Heterocycl. Chem.* 46, 535-539, 2009.
- [33] M. Jafarpour, A. Rezaeifard, R. Haddad, S. Gazkar, "A reusable zirconium(IV) Schiff base complex catalyzes highly efficient synthesis of quinoxalines under mild conditions", *Transition Met. Chem.* 38, 31-36, 2013.
- [34] M. Jafarpour, A. Rezaeifard, M. Heidari, "A new catalytic method for eco-friendly synthesis of quinoxalines by zirconium (IV) oxide chloride octahydrate under mild conditions" *Lett. Org. Chem.* 8, 202-209, 2011.
- [35] M. Jafarpour, E. Rezapour, M. Ghahramaninezhad, A. Rezaeifard, "A novel protocol for selective synthesis of monoclinic zirconia nanoparticles as a heterogeneous catalyst for condensation of 1,2-diamines with 1,2-
- [18] T. Mizuno, W.-H. Wei, L. R. Eller, J. L. Sessler, "Phenanthroline complexes bearing fused dipyrrolylquinoxaline anion recognition sites: efficient fluoride anion receptors", *J. Am. Chem. Soc.* 124, 1134-1135, 2002.
- [19] Y. S. Beheshtiha, M. M. Heravi, M. Saedi, N. Karimi, M. Zakeri, N. Tavakoli-Hossieni, "Efficient and Green Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles and quinoxalines using brønsted acid Ionic Liquid, [(CH₂)₄SO₃HMIM][HSO₄], in Water at Room Temperature", *Synth. Commun.* 40, 1216-1223, 2010.
- [20] R. S. Bhosale, S.R. Sarda, S.S. Ardhapure, W. N. Jadhav, S.R. Bhusare, R.P. Pawar, "An efficient protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature using molecular iodine as the catalyst", *Tetrahedron Lett.* 46, 7183-7186, 2005.
- [21] D. J. Brown, E. C. Taylor, J. A. Ellman, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Quinoxalines: Supplement II*, John Wiley & Sons, New Jersey, 2004.
- [22] F. Dong, G. Kai, F. Zhenghao, Z. Xinli, L. Zuliang, "A practical and efficient synthesis of quinoxaline derivatives catalyzed by task-specific ionic liquid", *Catal. Commun.* 9, 317-320, 2008.
- [23] S. V. More, M. Sastry, C.-C. Wang, C.-F. Yao, "Molecular iodine: a powerful catalyst for the easy and efficient synthesis of quinoxalines", *Tetrahedron Lett.* 46, 6345-6348, 2005.
- [24] T. M. Potewar, S. A. Ingale, K. V. Srinivasan, "Efficient synthesis of quinoxalines in the Ionic Liquid 1-n-butylimidazolium tetrafluoroborate ([Hbim]BF₄) at ambient temperature" *Synth. Commun.* 38, 3601-3612, 2008.
- [25] K. M. Buettner, J. M. Collins, A. M. Valentine, "Titanium(IV) and vitamin C: aqueous complexes of a bioactive form of Ti(IV)", *Inorg. Chem.* 51, 11030-11039, 2012.
- [26] J. Liu, M. Lei, L. Hu, "Thiamine hydrochloride (VB₁): an efficient promoter for the one-pot synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine and [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives in water medium", *Green Chem.* 14, 840-846, 2012.

dicarbonyl compounds”, *New J. Chem.* 38, 676-682, 2014.

[36] R. Massart, E. Dubois, V. Cabuil, E. Hasmonay, “Preparation and properties of monodisperse magnetic fluids”, *J Magn Magn Mater*, 149, 1-5, 1995.

[37] B. Z. Tang, Y. Geng, J. W. Y. Lam, B. Li, X. Jing, X. Wang, F. Wang, A.B. Pakhomov, X.X. Zhang, “Processible Nanostructured Materials with Electrical Conductivity and Magnetic Susceptibility: Preparation and Properties of Maghemite/Polyaniline Nanocomposite Films”, *Chem Mater*, 11, 1581-1589, 1999.

[38] M. Jafarpour, A. Rezaeifard, “A zirconium Schiff base complex immobilized on starch-coated maghemite nanoparticles catalyzes heterogeneous condensation of 1,2-diamines with 1,2-dicarbonyl compounds”, *Transition Met. Chem.* 41, 205-211, 2016.

[39] K. Aghapoor, F. Mohsenzadeh, S. Talebian, M.J. Tehrani, Y. Balavar, G. Khanalizadeh, H.R. Darabi, “Vitamin B₁ as a metal-ion-free natural catalyst for sustainable quinoxaline ring condensation under sonochemical conditions”, *Monatsh Chem.* 142, 619-624, 2011.

[40] F. Shirini, S. Akbari-Dadamahaleh, A. Mohammad-Khah, A.-R. Aliakbar, “Rice husk: A mild, efficient, green and recyclable catalyst for the synthesis of 12-Aryl-8, 9, 10, 12-tetrahydro [a] xanthene-11-ones and quinoxaline derivatives”, *C. R. Chimie.* 16, 207-216, 2013.

[41] A. Shaabani, A.H. Rezayan, M. Behnam, M. Heidary, “Green chemistry approaches for the synthesis of quinoxaline derivatives: Comparison of ethanol and water in the presence of the reusable catalyst cellulose sulfuric acid”, *C. R. Chimie.* 12, 1249-1252, 2009.



An Efficient and Green Synthesis of Quinoxaline and Pyridopyrazine Derivatives Using Maghemite Nanoparticles Supported Ascorbic Acid

F. Feizpour, M. Jafarpour*, A. Rezaeifard, M. Pourtahmasb

Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Birjand, Birjand

Abstract: A new magnetically catalyst was synthesized by the immobilization of Ascorbic acid (vitamin C) on the surface of γ -Fe₂O₃ nanoparticles under ultrasonic agitation. The high catalytic efficiency of γ -Fe₂O₃@AA as a reusable organocatalyst in the synthesis of a wide variety of quinoxaline derivatives under mild eco-friendly conditions was exploited. Desired yields of heterocyclic compounds were obtained in the present method employing ethanol as an eco-friendly solvent under mild conditions. This novel magnetic catalyst could be easily separated from the reaction mixture by a magnetic bar and recovered at least five times without intense loss of its activity. Catalyst characterization was performed by using FT-IR, XRD, VSM and TEM.

Keywords: Ascorbic acid, Green chemistry, Magnetically recoverable catalyst, Quinoxaline