

سنتز کارآمد بنزیمیدازول ها در شرایط بدون حلال با استفاده از کمپلکس کیتوسان-مس (II) استخراج شده از پوسته میگوی خلیج فارس

یوسف دلشاد^۱، عبدالحمید دهقانی^{۲*}، میلاد قزلسفلو^۱، سهیلا قاسمی^۱

^۱ گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

^۲ گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

چکیده: در این پژوهش، کاتالیزگری ارزان قیمت، دوست دار محیط زیست و قابل استفاده مجدد با روش مناسب سنتز شده است. برای این منظور، ابتدا ذرات کیتوسان از طریق فرایند استیل زدایی از ضایعات پوسته میگوی خلیج فارس تهیه شده و در ادامه کمپلکسی مبتنی بر مس بر روی بستری از ذرات کیتوسان با موفقیت بدست آمد. ساختار کمپلکس کیتوسان-مس(II)، با استفاده از روش های گوناگون از قبیل طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه، پراش پرتو ایکس، میکروسکوپ الکترونی روبشی، طیف سنجی پراش انرژی پرتو ایکس و طیف سنجی مرئی-فرابنفش تایید شد. با توجه به کاربرد وسیع بنزیمیدازول ها در صنعت و داروسازی، خواص کاتالیزگری کمپلکس کیتوسان-مس(II) سنتز شده، در واکنش دو جزئی سنتز مشتق های مختلف بنزیمیدازول تحت شرایط بدون حلال مطالعه شد. استفاده از کاتالیزگر کمپلکس کیتوسان-مس(II)، در سنتز مشتقات بنزیمیدازول چندین مزیت از جمله بازده قابل توجه، شرایط واکنش ملایم، زمان سنتز کوتاه، جداسازی آسان کاتالیزگر و اجتناب از تولید زباله های سمی را نشان داد. علاوه بر این، کمپلکس کیتوسان-مس(II) به راحتی توسط صاف کردن بازیابی شد و می توان آن را برای پنج چرخه بدون از دست دادن فعالیت کاتالیزگری مورد استفاده ی مجدد قرار داد.

واژگان کلیدی: کیتین، استیل زدایی، کیتوسان، کمپلکس کیتوسان-مس(II)، بنزیمیدازول

Abdulhamiddehghani@grad.kashanu.ac.ir

دیاتومه، لابستر، کریل، صدف های دو کفه ای، کوتیکول حشرات و... یافت می شود. در بین این آبزیان، میگو به دلیل دارا بودن پروتئین فراوان، همچنین برخی از املاح و عناصر معدنی کم مقدار ارزش فراوانی دارد. کیتین فراوان ترین پلیمر آمینوپلی ساکارید موجود در جهان است و ماده ساختمانی است که به اسکلت بیرونی سخت پوستان، حشرات و دیواره سلولی قارچ ها استحکام می بخشد. کیتین دومین پلیمر طبیعی فراوان، بعد از سلولز است و از لحاظ ساختاری با سلولز تنها در یک گروه استامید تفاوت دارد. از

۱- مقدمه

براساس آمار شیلات کشور، ذخایر میگو در دریای خلیج فارس تقریباً بالای ۲۰,۰۰۰ تن برآورده شده است که نصف آن متعلق به آب های ایران است و میزان صید میگو دریایی نیز از آب های جنوب سالانه بالغ بر ۸۸۰۵ تن بوده است. از ضایعات آبزیان می توان برای سنتز ترکیباتی مانند کیتین و کیتوسان استفاده کرد. کیتین و کیتوسان در پوست جانورانی همچون میگو، خرچنگ،

کمپلکس یون کیتوسان-مس (II) دیگر را پیشنهاد کرد. اولی مدل آویز و دومی مدل پل. در مدل آویز، یون Cu^{2+} به یک گروه آمینو متصل است، در حالی که در مدل پل، یون Cu^{2+} با دو یا چند گروه آمینه از زنجیره پلیمری مشابه یا متفاوت توسط کمپلکس درون یا بین مولکولی برهمکنش می کند [۷-۱۰].

بنزیمیدازول یک ترکیب آلی ناجور حلقه آروماتیک است. این ترکیب دو حلقه ای را می توان به عنوان حلقه های جوش خورده از ترکیبات بنزن و ایمیدازول در نظر گرفت. بنزیمیدازول ها واحدهای ساختاری ممتاز نه تنها در صنعت داروسازی بلکه در چندین زمینه دیگر مانند کشاورزی، الکترونیک و شیمی پلیمر هستند. به طور خاص این هسته یکی از اجزای تشکیل دهنده ویتامین B12 است. این سیستم حلقه ای در فعالیت های آنتی اکسیدانی، ضد انگلی، ضد کرم، ضد تکثیر، ضد اچ آی وی، ضد تشنج، ضد التهابی، ضد فشار خون، ضد نئوپلاستیک و ضد تریکینلوزیس وجود دارد. بنزیمیدازول ها برای درمان عفونت های نماتد و ترماتود در حیوانات اهلی استفاده می شود. آنها همچنین فعالیت محدودی در برابر سستودها (از رده انگل های گرم های پهن) دارند. با توجه به اهمیت بسیار زیاد بنزیمیدازول ها، هر از گاهی تلاش هایی برای تولید مشتقات مختلف این ترکیبات صورت گرفته است [۱۱-۱۴]. هدف از این مطالعه، سنتز و شناسایی کمپلکس کیتوسان-مس (II) استخراج شده از ضایعات میگوی خلیج فارس و کارایی آن به عنوان کاتالیزگر موثر در سنتز بنزیمیدازول ها توسط آریل آلدئیدها با ارتو فیلن دی آمین، بدون نیاز به استفاده از مواد سمی بوده است.

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد و دستگاه های مورد استفاده

کلیه مواد شیمیایی استفاده شده از شرکت تجاری مرک خریداری شده و در مورد هیچ کدام از آنها خالص سازی بیشتری انجام نگرفته است. حلال های مورد استفاده با روش استاندارد خشک و خالص شده اند و تحت مولکولاریسیو نگه داری شده اند. راندمان های گزارش شده مربوط به محصولات بدست آمده بعد از ستون کروماتوگرافی و یا روش های دیگر خالص سازی است. پیشرفت

طریق استیل زدایی آنزیمی یا شیمیایی، کیتین می تواند به شناخته شده ترین مشتق آن یعنی کیتوسان تبدیل شود. کیتوسان یک پلی ساکارید خطی پلی کاتیونی طبیعی زیست سازگار، زیست تخریب پذیر، بیوپلیمری غیر سمی با خواص ضد باکتریایی، ضد قارچی و هموستاتیک است که از طریق استیل زدایی قلیایی کیتین به دست می آید. حلالیت کم کیتوسان در محلول خنثی و قلیایی، کاربرد آن را محدود می کند. با این وجود، اصلاح شیمیایی به کامپوزیت ها یا هیدروژل ها، خواص عملکردی جدیدی را برای کاربردهای مختلف به ارمغان می آورد. درجه استیل زدایی و وزن مولکولی کیتوسان پارامترهای مهمی در تعیین خواص فیزیکوشیمیایی آن هستند. با توجه به گروههای آمینی و هیدروکسیل کیتوسان، این ماده به وفور در زمینه های پزشکی مورد استفاده قرار می گیرد. با توجه به گروههای عاملی زیاد کیتوسان امکان مخلوط سازی این پلیمر با طیف وسیعی از پلیمرها وجود دارد [۶-۱۱].

کیتوسان یک بیوپلیمر با محتوای نیتروژن بالا است که حاوی چندین گروه آمینو، هیدروکسیل و استامید است و می تواند با بسیاری از یون های فلزی کمپلکس تشکیل دهد. خاصیت کیلیت فلزی کیتوسان برای مصارف مختلف مورد بررسی قرار گرفته است، اما اکثر مطالعات قبلی در مورد کیلیت شدن یون های مس با کیتوسان بر روی کاربردهای آن در جذب، جداسازی یون های فلزی یا تصفیه فاضلاب متمرکز شده اند. ماکرومولکول های کیتوسان، حاوی تعداد زیادی گروه آمینو و هیدروکسیل است که می توانند با یون های فلزات واسطه از طریق مکانیسم های مختلفی مانند کیلیت شدن، جذب الکترواستاتیک یا تبادل یون، بسته به یون فلزی و pH محلول، کمپلکس تشکیل دهند. مکان های پیچیده اصلی، اتم های نیتروژن و اکسیژن هستند که به دلیل جفت های الکترونی هستند که می توانند با یون های فلزی ترکیب شوند. یکی از فلزات واسطه ای که دارای کیلاسیون قوی با آمین است، مس است. چند مدل ممکن از برهمکنش بین کیتوسان و یون های مس (II) وجود دارد. مدل اول نشان می دهد که یک یون مس با چهار گروه آمینه در یک هندسه مربع مسطح پیوند دارد. مدل دوم پیشنهاد می کند که مکان های اتصال کیتوسان دو گروه آمینه و دو گروه هیدروکسیل هستند. علاوه بر این، گیوبال همچنین دو مدل

¹ Cestoda

دمای ۷۵ درجه سانتی گراد در آن به مدت ۲۴ ساعت خشک شد. این فرآیند با سدیم هیدروکسید ۲٪ و اسید کلریدریک ۱٪ تکرار شد و سپس نمونه با آب مقطر شسته شده و در نهایت در دمای اتاق خشک شد. کیتین به دست آمده همچنان رنگ صورتی ملایم داشت. رنگ زدایی بیشتر با قرار دادن کیتین در پرمنگنات پتاسیم ۱٪ به مدت ۳۰ دقیقه و سپس اسید اگزالیک ۱٪ به مدت ۳۰ دقیقه انجام شد. کیتین رنگ زدایی شده با سدیم هیدروکسید ۵۰ درصد وزنی/حجمی در دمای اتاق به مدت دو شبانه روز هم زده شد و در نهایت کیتوسان به دست آمده با آب شسته شد تا pH آن به صورت خنثی در بیاید. سپس نمونه کیتوسان در دمای اتاق خشک شد (شماتیک ۱).



شماتیک ۱. استخراج کیتین و استیل زدایی از ضایعات میگوی خلیج فارس برای تهیه کیتوسان و سنتز کمپلکس کیتوسان-مس (II)

۲-۳- سنتز کمپلکس کیتوسان-مس (II)

۱۱۳ میلی گرم نمک استات مس (II) در ۱۰ میلی لیتر بافر فسفات ۰/۱ مولار (pH=۶/۵) حل شده و سپس ۵۰۰ میلی گرم کیتوسان به محلول فوق اضافه شده و از طریق دستگاه فراصوت در محلول پخش گردید. مخلوط به دست آمده به مدت ۲۴ ساعت در دمای محیط تحت چرخش قرار گرفت تا مس (II) بر کیتوسان جذب شود. سپس رسوب مربوطه جمع آوری و به مدت ۲۰ ساعت در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد خشک شد تا کمپلکس کیتوسان-مس (II) آماده شود.

۲-۴- روش کلی برای سنتز مشتقات بنزیمیدازول با

استفاده از کمپلکس کیتوسان-مس (II)

واکنشها با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) توسط صفحات سیلیکاژل SILG/UV 254 بررسی و دنبال شد. طیفهای رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن و کربن توسط دستگاه طیفسنج Bruker Avance III با قدرت دستگاه ۴۰۰ مگاهرتز با استفاده از تترا متیل سیلان (TMS) به عنوان استاندارد داخلی در حلال دوتره دی متیل سولفوکساید به دست آمده است. جابه جایی شیمیایی δ بر حسب ppm و J بر حسب Hz گزارش شده اند. خطوط طیفی مشخص شده در NMR، به صورت نمادهایی چون یکتایی (s)، دو تایی (d)، سه تایی (t)، دو تایی دو تایی (dd) و چند تایی (m) تعیین شده اند. نقطه ذوب به وسیله دستگاه تعیین نقطه ذوب مدل بوچی ۵۱۰ اندازه گیری شده و به صورت تصحیح نشده گزارش شده است. شناسایی محصولات از طریق مقایسه داده های فیزیکی و یا از طریق آنالیز داده های طیفی صورت گرفته است. طیف FTIR با اسپکتروفوتومتر Tensor II (ساخت کمپانی Bruker آلمان) به دست آمده و فرکانس ارتعاش بر حسب cm^{-1} گزارش شده است. مورفولوژی ذرات کاتالیزور توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی با دستگاه TESCAN-Vega3 ساخت جمهوری چک به دست آمده است. آنالیز پراش پرتو ایکس با استفاده از دستگاه مدل AXS D8-advance انجام شد. طیف پراش پرتو ایکس از خط طیفی $K\alpha$ فلز مس با طول موج ۰/۱۵۴ نانومتر به دست آمد. موقعیت و شدت پیک بین ۱۰ تا ۸۰ درجه ثبت شده است. انتقالات الکترونی کمپلکس کیتوسان-مس (II) توسط دستگاه UV-Vis به دست آمده است.

۲-۲- استخراج کیتین و استیل زدایی از ضایعات میگوی خلیج فارس برای تهیه کیتوسان

پنج گرم ضایعات میگو (پوسته میگو) با سدیم هیدروکسید ۴ درصد در دمای اتاق به مدت یک شبانه روز هم زده شد. سپس نمونه به دست آمده با آب مقطر سه بار شسته شد تا pH آن خنثی گردد. در ادامه، نمونه به مدت ۲۰ ساعت در دمای ۷۵ درجه سانتی گراد در آن خشک شد. این فرآیند باعث پروتئین زدایی پوسته شد. با اسید کلریدریک ۱ مولار به نسبت ۱:۱۶ به پوسته های پروتئین زدایی شده اضافه گردید و در دمای اتاق به مدت ۱۲ ساعت برای حذف مواد معدنی هم زده شد تا کیتین تولید شود. محصول به دست آمده با آب شسته شد تا pH آن بصورت خنثی درآید. سپس نمونه در

7.70 – 7.67 (m, 3H, ArH), 7.46 – 7.43 (m, 1H, ArH), 7.24 – 7.20 (m, 2H, ArH), 7.11 – 7.08 (m, 2H, ArH), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.50 (s, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 3H, OMe); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 160.3, 158.5, 153.1, 142.7, 135.8, 130.5, 128.8, 127.9, 127.4, 122.3, 122.3, 122.0, 121.5, 118.9, 114.3, 114.2, 114.1, 110.9, 55.3, 55.0, 46.9.

۱-۴،۳-دی متوکسی بنزیل)-۲-(۳-۴-دی متوکسی فنیل)-
1H-بنزو[d] ایمیدازول (3d):

White solid; M.P.= 171-173 °C [Lit. 171-173 °C] [۱۷]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 7.87 – 7.82 (m, 1H, ArH), 7.66 – 7.61 (m, 1H, ArH), 7.44-7.42 (m, 2H, ArH), 7.40 – 7.34 (m, 2H, ArH), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, ArH), 6.59 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H, ArH), 5.64 (s, 2H, CH₂), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 153.2, 150.0, 148.8, 148.6, 148.0, 142.6, 136.0, 129.3, 122.4, 122.3, 122.0, 121.6, 118.9, 118.0, 112.4, 111.8, 111.6, 110.9, 110.1, 55.6, 55.4, 55.3.

۵-(۱-۳-هیدروکسی-۴-متوکسی بنزیل)-1H-بنزو[d]
ایمیدازول-۲-ایل)-۲-متوکسی فنول (3e):

White solid; M.P.= 228-230 °C [Lit. 228-230 °C] [۱۸]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 9.40 (s, 1H, OH), 9.05 (s, 1H, OH), 7.69- 7.67 (m, 1H, ArH), 7.38- 7.36 (m, 1H, ArH), 7.24 – 7.17 (m, 3H, ArH), 7.13 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, ArH), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.47 – 6.43 (m, 2H, ArH), 5.42 (s, 2H, CH₂), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 153.3, 149.1, 146.9, 146.7, 146.5, 142.6, 135.9, 129.4, 122.5, 122.2, 121.9, 120.1, 118.9, 116.7, 116.2, 113.2, 112.3, 111.9, 110.9, 55.6, 55.5, 47.0.

۴-(۱-۴-هیدروکسی-۳-متوکسی بنزیل)-1H-بنزو[d]
ایمیدازول-۲-ایل)-۲-متوکسی فنول (3f):

Yellow solid; M.P.= 184-186 °C [Lit. 184-186 °C] [۱۷]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 9.58

آریل آلدئید (۲/۰ میلی مول)، و ارتو فنیلین دی آمین (۱/۰ میلی مول) به یک بالن حاوی ۳/۰ میلی گرم کمپلکس کیتوسان-مس (II) اضافه شدند. مخلوط در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد تحت چرخش قرار گرفت. پیشرفت واکنش به وسیله ی کروماتوگرافی لایه نازک بررسی شد (استون / *n*-هگزان). هم زدن تا زمان مصرف مواد اولیه بر اساس زمان واکنش ادامه یافت. پس از اتمام واکنش، مخلوط تا دمای اتاق خنک شد، سپس محتویات ظرف واکنش توسط حلال های آب و دی کلرومتان شستشو داده شد و در نهایت توسط نوبلور کردن محصول مورد نظر خالص سازی شد. تشکیل محصولات با استفاده از طیف سنج رزنانس مغناطیس هسته تایید شد(فایل تکمیلی، شکل ۱ تا ۲۰ را ببینید). اطلاعات مربوط به محصولات تهیه شده در ادامه آورده شده است.

۱-بنزیل-۲-فنیل-1H-بنزو[d] ایمیدازول (3a):

White solid; M.P.= 133-135 °C [Lit. 133-134°C] [۱۵]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 7.76 – 7.73 (m, 2H, ArH), 7.56– 7.46 (m, 5H, ArH), 7.29 – 7.23 (m, 5H, ArH), 7.02 – 7.00 (m, 2H, ArH), 5.59 (s, 1H, CH₂); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 153.2, 142.7, 136.9, 135.8, 129.8, 129.0, 128.9, 128.7, 127.4, 126.4, 126.0, 122.6, 122.2, 119.2, 111.1, 47.4.

۱-۳-نیترو بنزیل)-۲-(۳-نیترو فنیل)-1H-بنزو[d] ایمیدازول
(3b):

Yellow solid; M.P.= 154-156 °C [Lit. 154-155 °C] [۱۶]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.62 (t, $J=4.0$ Hz, 1H, ArH), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H, ArH), 8.30-8.27 (m, 1H, ArH), 8.12 (s, 1H, ArH), 8.00 – 7.95 (m, 2H, ArH), 7.81 – 7.73 (m, 2H, ArH), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.51 – 7.48 (m, 2H, ArH), 5.98 (s, 2H, CH₂); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 150.9, 147.8, 142.5, 139.1, 136.0, 135.3, 132.7, 131.2, 130.6, 130.5, 124.5, 123.7, 123.5, 122.8, 122.5, 121.3, 119.7, 111.2, 46.8.

۱-(۴-متوکسی بنزیل)-۲-(۴-متوکسی فنیل)-1H-بنزو[d]
ایمیدازول (3c):

White solid; M.P.= 126-128 °C [Lit. 126-127 °C] [۱۶]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) =

ArH), 5.49 (s, 2H, CH₂); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 157.7, 157.5, 153.3, 142.6, 138.3, 135.8, 131.2, 129.8, 122.6, 122.1, 119.4, 119.2, 116.9, 116.6, 116.0, 114.4, 112.6, 111.1, 47.4.

۴-۱-۱-۴-هیدروکسی بنزیل) 1H- بنزو [d] ایمیدازول-۲-۱-ایل) فنول (3j):

White solid; M.P.= 208-210 °C [Lit. 208-209 °C] [۱۶]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 9.98 (s, 1H, OH), 9.42 (s, 1H, OH), 7.67 – 7.65 (m, 1H, ArH), 7.59 – 7.59 (m, 2H, ArH), 7.43 – 7.41 (m, 1H, ArH), 7.23 – 7.15 (m, 2H, ArH), 6.92 – 6.89 (m, 2H, ArH), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 6.69 – 6.65 (m, 2H, ArH), 5.42 (s, 2H, CH₂); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 160.1, 157.9, 154.8, 144.0, 137.1, 131.9, 128.8, 128.4, 123.4, 123.1, 122.1, 120.1, 116.8, 116.7, 112.2, 48.3.

۳- بحث و نتیجه گیری

۳-۱- شناسایی کمپلکس کیتوسان-مس (II)

به منظور آنالیز و شاخص یابی کاتالیزگر ساخته شده آنالیزهای دستگاهی و میکروسکوپی انجام گرفت. در شکل ۱ میکروگراف های الکترونی روبشی کیتین(الف)، کیتوسان(ب) و کمپلکس کیتوسان-مس(II) (پ) نشان داده شده است. میکروگراف های الکترونی روبشی کیتوسان و کمپلکس کیتوسان-مس(II) نشان داد که ریخت شناسی کاتالیزگر تهیه شده به صورت ساختار سطحی ناهموار است و علاوه بر آن لایه های غلاف مانند برجسته ای را نشان می دهند. داده های الگوی تفرق انرژی پرتوی ایکس درصد عناصر موجود در نمونه کیتین(الف)، کیتوسان(ب) و کمپلکس کیتوسان-مس(II) (پ) را نشان می دهد. بر اساس این داده ها تجزیه عنصری کمپلکس کیتوسان-مس(II) که نشان دهنده وجود عناصر کربن، نیتروژن، اکسیژن و مس است، وجود و درصد مس را در حدود ۱/۹۴ درصد نشان داد. برای تعیین ساختار بلوری ذرات سنتز شده تطابق آن با مراجع معتبر، الگوی پراش اشعه ی ایکس (XRD) گرفته شد. در شکل ۲ الگوهای XRD برای ذرات کیتوسان و کمپلکس کیتوسان-مس(II) استخراج شده گرفته شد.

(s, 1H, OH), 9.00 (s, 1H, OH), 7.69 – 7.66 (m, 1H, ArH), 7.50 – 7.48 (m, 1H, ArH), 7.26 – 7.18 (m, 4H, ArH), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.70 – 6.65 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H, ArH), 5.45 (s, 1H, CH₂), 3.72 (s, 1H, OMe), 3.64 (s, 1H, OMe); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 153.5, 148.1, 147.6, 147.5, 145.8, 142.6, 136.0, 127.8, 122.1, 122.0, 121.9, 121.1, 118.8, 118.5, 115.5, 115.5, 112.9, 110.8, 110.6, 55.4, 55.4, 47.3.

۴-۱-۱-۴-متیل بنزیل) ۲-۴-متیل) 1H- بنزو [d] ایمیدازول (3g):

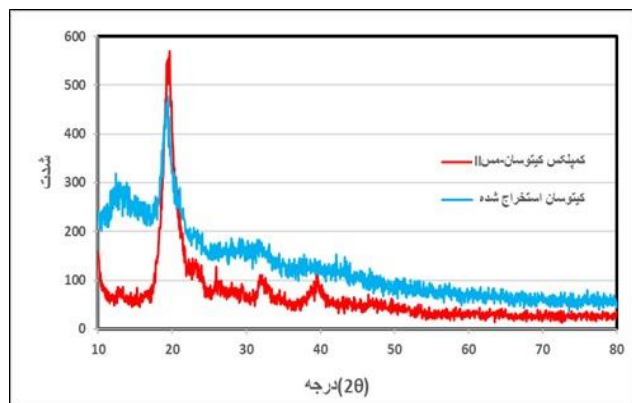
White solid; M.P.= 128-130 °C [Lit. 128-129 °C] [۱۰]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 7.74 – 7.72 (m, 1H, ArH), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.42 – 7.41 (m, 1H, ArH), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.25 – 7.21 (m, 2H, ArH), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 5.51 (s, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, Me), 2.22 (s, 3H, Me); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 153.3, 142.7, 139.5, 136.6, 135.8, 133.9, 129.5, 129.3, 128.9, 127.3, 126.4, 125.9, 122.4, 122.1, 119.1, 111.0, 47.2, 20.9, 20.5.

۴-۱-۴-کلرو بنزیل) ۲-۴-کلرو) 1H- بنزو [d] ایمیدازول (3h):

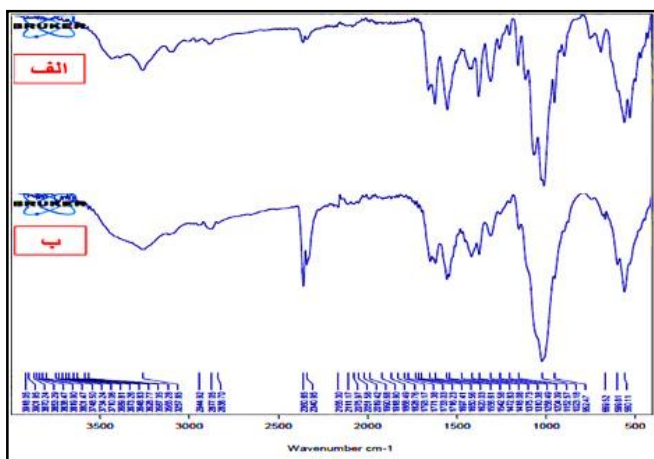
White solid; M.P.= 126-128 °C [Lit. 126-127 °C] [۱۶]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 7.77 – 7.72 (m, 3H, ArH), 7.62 – 7.59 (m, 2H, ArH), 7.52 – 7.48 (m, 1H, ArH), 7.38 – 7.34 (m, 2H, ArH), 7.29 – 7.26 (m, 2H, ArH), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 5.60 (s, 2H, CH₂); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 152.0, 142.6, 135.8, 134.7, 132.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.8, 128.1, 128.0, 123.0, 122.4, 119.4, 111.1, 46.8.

۳-۱-۱-۳-هیدروکسی بنزیل) 1H- بنزو [d] ایمیدازول-۲-۱-ایل) فنول (3i):

Pink solid; M.P.= 257-258 °C [Lit. 255-257 °C] [۱۹]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 9.83 (s, 1H, OH), 9.46 (s, 1H, OH), 7.74 – 7.72(m, 1H, ArH), 7.41 – 7.39 (m, 1H, ArH), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H, ArH), 7.19 – 7.17 (m, 1H, ArH), 7.15 – 7.09 (m, 2H, ArH), 6.96 – 6.93 (m, 1H, ArH), 6.65 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, ArH), 6.49 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, ArH), 6.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H,

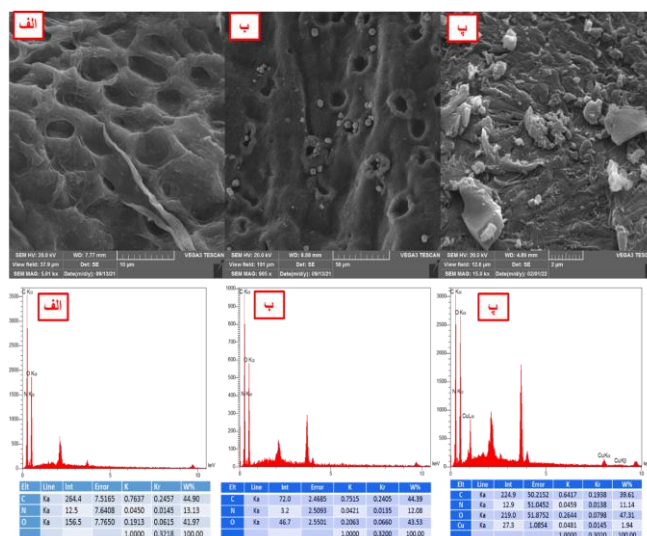


شکل ۲. طیف پراش پرتو ایکس (XRD) کیتوسان و کمپلکس کیتوسان-مس (II) استخراج شده از ضایعات میگوی خلیج فارس.



شکل ۳. طیف مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR) (الف) کیتوسان و (ب) کمپلکس کیتوسان-مس (II) استخراج شده از ضایعات میگوی خلیج فارس.

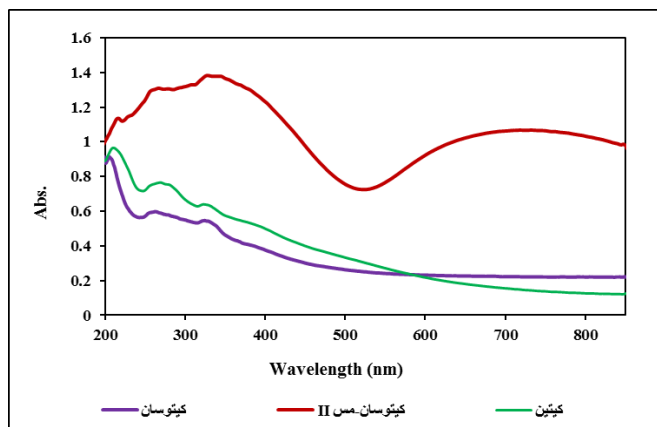
اختصاص داده می شود. علاوه بر این، نوار مشخصه ناشی از ارتعاشات خمشی قیچی مانند متیلن (CH_2) در 1414 cm^{-1} ظاهر شد. کشش $\text{C}=\text{O}$ نوار امید در 1656 cm^{-1} مشاهده شد. در 1551 cm^{-1} و در 1620 cm^{-1} به ارتعاشات خمشی $\text{N}-\text{H}$ امید درجه ۲ اختصاص داده می شود. نواری که در 1065 cm^{-1} ظاهر می شود مربوط به کشش پیوند $\text{C}-\text{O}$ متعلق به کربن ۳ (OH) درجه ۲) است. نوار در 1008 cm^{-1} توسط کشش $\text{C}-\text{O}$ کیتوسان (OH درجه ۱) ایجاد می شود. نواری که در 1165 cm^{-1} ظاهر می شود به ارتعاشات کششی نامتقارن $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ کربن ۶ اختصاص دارد. ارتعاشات خمشی $\text{N}-\text{H}$ در 1551 cm^{-1} در طیف زیر قرمز کمپلکس در محدوده 5 cm^{-1} جا به جا شده است که نشان دهنده دخالت گروه های آمینه در تشکیل کمپلکس است. در ادامه طیف کمپلکس کیتوسان-مس (II) استخراج شده از ضایعات میگوی خلیج فارس مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۳. ب). نوار



شکل ۱. میکروگراف های الکترونی روبشی و آنالیز پراش انرژی پرتو ایکس (EDX) از (الف) کیتین، (ب) کیتوسان (پ) کمپلکس کیتوسان-مس (II).

الگوها نشان دهنده یک ساختار متبلور در $\theta = 19/552$ درجه است. که شدیدترین ارتفاع قله برای نمونه کیتوسان استخراج شده است. کمپلکس کیتوسان-مس (II) نوارهای پراش پرتو ایکس متعددتر و واضح تری را نسبت به کیتوسان استخراج شده نشان می دهد که این تغییرات ایجاد شده در پیک به معنای آن است که مس بر روی بستر کاتالیزگر که همان کیتوسان است قرار گرفته است و تشکیل فاز کریستالی جدید را آشکار می کند [۲۰-۲۲]. وجود پیک در $19/55$ به دلیل وجود کیتوسان در کمپلکس است و علاوه بر آن پیک های $1/32$ ، $2/35$ ، $5/39$ ، $7/49$ ، $2/53$ ، $1/32$ ، $3/69$ درجه به ترتیب مطابق با صفحات کریستالی (110)، (002)، (111)، (202)، (020)، (113) و (220) است که نمایانگر مکعب (fcc) مرکز روی کریستال مس هستند [۲۳-۲۴].

به منظور بررسی گروه های عاملی تثبیت شده از آنالیز FT-IR استفاده گردید. در شکل ۳، IR مربوط به کیتین، کیتوسان و کمپلکس کیتوسان-مس (II) مورد بررسی قرار گرفت. کیتوسان سنتز شده (شکل ۳ الف) یک نوار پهن در محدوده 3432 cm^{-1} نشان می دهد که به فرکانس های ارتعاشی کششی OH ، NH و پیوند هیدروژنی $\text{O}-\text{H}$ اختصاص دارد. عدم جذب شدید در حدود 3500 cm^{-1} در نمونه نشان دهنده عدم وجود گروه های آزاد هیدروکسیل است. علاوه بر این، در ناحیه کششی $\text{C}-\text{H}$ طیف FT-IR جذب در 2888 cm^{-1} و 2959 cm^{-1} به ترتیب به حالت های متقارن و نامتقارن ارتعاشات گروه متیلن (CH_2)



شکل ۴. آنالیز طیف سنجی مرئی-فرابنفش (UV-Vis) کیتین، کیتوسان، و کمپلکس کیتوسان-مس (II) استخراج شده از ضایعات میگوی خلیج فارس.

شده است، پارامترهایی از حلال ها، دماهای مختلف، زمان واکنش و مقادیر کاتالیزگر استفاده شده است. در ابتدا اثر حلال مورد بررسی قرار گرفت. نتایج در جدول ۱ نشان داده شده اس (جدول ۱- ردیف ۵-۱). طبق این جدول، واکنش در شرایط بدون حلال، ۹۸٪ بازده را از خود نشان می دهد (ردیف ۵). لازم به ذکر است که بازده واکنش در شرایط بدون حلال قابل مقایسه یا بیشتر از سیستم های کنترل شده با حلال است. بنابراین، شرایط بدون حلال برای انجام آزمایش های آینده انتخاب شد. در ادامه، مقدار کاتالیزگر کیتوسان-مس (II) و اثر آن بر بازده و زمان واکنش مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۱- ردیف ۵-۸). داده ها در جدول ۱ نشان دهنده ی آن است که مقدار ۰/۰۰۳ گرم از کاتالیزگر کیتوسان-مس (II) بهترین و مناسب ترین مقدار برای واکنش است (جدول ۱- ردیف ۵). در نهایت، بهینه سازی دما در حضور کاتالیزگر کیتوسان-مس (II) نیز بررسی شده است همان طور که در جدول ۱ آمده است در مقایسه با دیگر دماها، دمای ۸۰ درجه سانتی گراد به عنوان بهترین دما از نظر بازده مشخص شده است (جدول ۱- ردیف ۵).

در ادامه، شرایط بهینه ی واکنش برای تهیه ی گستره ی وسیعی از مشتقات بنزیمیدازول با استفاده از آریل آلدئیدهای متفاوت و ارتوفنیلن دی آمین با استفاده از کمپلکس کیتوسان-مس (II) مورد بررسی قرار گرفت که نتایج مربوط در جدول ۲ فهرست شده است. آریل آلدئید ها از لحاظ الکترونی و فضایی در این واکنش مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که آریل آلدئیدهای غنی از الکترون و دارای کمبود الکترون بدون هیچ تفاوت معنی داری واکنش می دهند تا بنزیمیدازول های مربوطه را با بازده خوب به

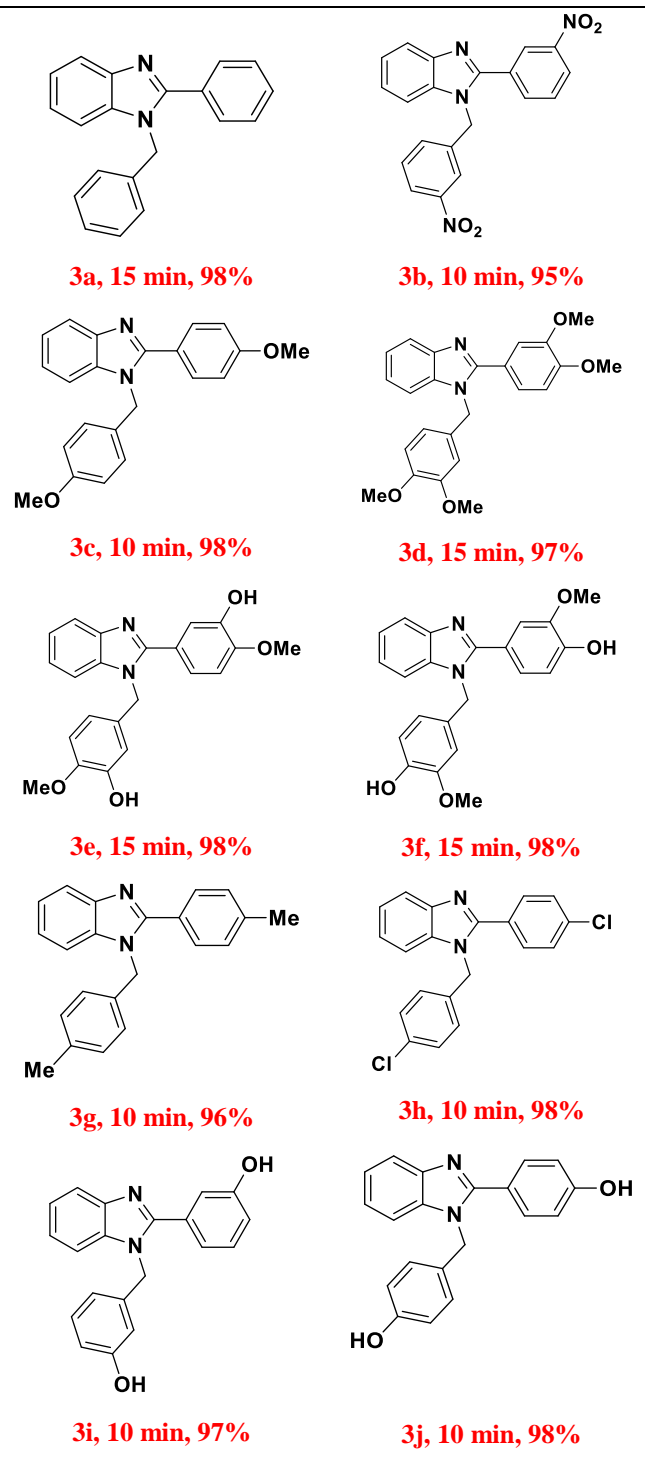
موجود در 560 cm^{-1} به ارتعاشات کششی پیوند Cu-O نسبت داده می شود. عدم وجود ارتعاش کششی نامتقارن C-O-C که نشان دهنده پلیمریزاسیون کیتوسان است، نتیجه کوئوردینه شدن کیتوسان با یون های مس است. در ناحیه $3700-3000 \text{ cm}^{-1}$ ، کیتوسان نواری را نشان می دهد که مربوط به کشش گروه های هیدروکسیل است. این نوار به دلیل پیوندهای هیدروژنی به صورت پهن دیده می شود. باید به این نکته توجه کرد نوار OH با نوار کششی NH همپوشانی دارد. هنگامی که کیتوسان با یون های فلزی برهمکنش می کند، نوار باز می شود، در نتیجه نوارهای کششی O-H و N-H به صورت دو نوار مجاور دیده می شوند که پیوند هیدروژنی درون و بین مولکولی تحت تأثیر تشکیل کوئوردیناسیون را آشکار می کنند. جابجایی و کاهش شدت نوار جذبی در 2959 cm^{-1} به دلیل تغییر محیط گروه های آمینه پروتونه ایجاد می شود. در نهایت تغییر مشخص در شکل و شدت نوارهای کششی متیلن (CH_2) نشان دهنده آرایش متفاوت گروه های هیدروکسیل اولیه و تغییر در محیط CH_2OH است [۲۰-۲۱].

در ادامه، طیف UV-Vis کیتین، کیتوسان، و کمپلکس کیتوسان-مس (II) مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۴). طیف UV-Vis کاتالیزگر سنتز شده دارای جذب ۲۱۹ نانومتر است که می تواند به برانگیختگی لیگاند آلی، ناشی از حضور یون های مس نسبت داده شود. به عبارتی این انتقالات را می توان به انتقالات $n \rightarrow \pi^*$ و $\pi \rightarrow \pi^*$ نسبت داد که در طیف UV-Vis کیتوسان در ۲۰۵ نانومتر وجود دارند. همانطور که در شکل ۴ نشان داده شده است، انتقالات الکترونی یا فلزی d به d مس به صورت باند پهن در طول موج بالا دیده می شود [۲۰].

۲-۳- سنتز مشتقات بنزیمیدازول در حضور کمپلکس کیتوسان-مس (II)

پس از شناسایی کاتالیزگر کیتوسان-مس (II)، توانایی کاتالیزگری آن در سنتز مشتقات بنزیمیدازول مورد بررسی قرار گرفت. برای بهینه سازی واکنش، از یک واکنش نمونه به عنوان الگو استفاده شده است. در مرحله اول، پارامترهای واکنش بهینه شده برای سنتز بنزیمیدازول در واکنش بین بنزآلدئید و ارتوفنیلن دی آمین به عنوان یک واکنش آزمایشی بررسی شد. همانطور که در جدول ۱ خلاصه

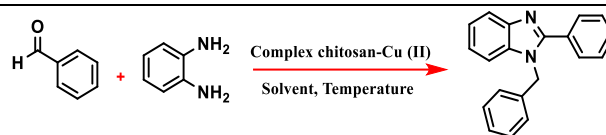
جدول ۲. سنتز مشتق های بنزیمیدازول در حضور کمپلکس کیتوسان-مس (II). شرایط واکنش: آرپل آلدئید (۲/۰ میلی مول)، ارتو فنیلین دی آمین (۱/۰ میلی مول)، کمپلکس کیتوسان-مس (II) (۳ میلی گرم) و دما ۸۰ درجه سانتی گراد.



۴- نتیجه گیری

به طور خلاصه، کیتوسان-مس (II) به عنوان یک سیستم کاتالیزگر ناهمگن از پوسته میگوی خلیج فارس سنتز شد.

جدول ۱. بهینه سازی شرایط واکنش در حضور کمپلکس کیتوسان-مس (II). شرایط واکنش: بنزآلدئید (۲/۰ میلی مول)، ارتو فنیلین دی آمین (۱/۰ میلی مول) و حلال (۳ میلی لیتر).

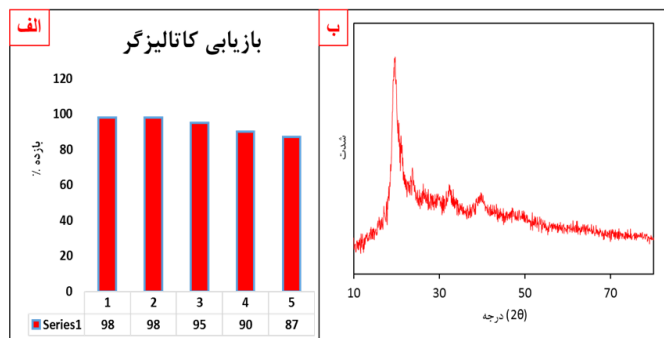


ردیف	حلال	دما	کاتالیزگر (گرم)	زمان (دقیقه)	درصد تبدیل
۱	آب	۸۰	۰/۰۰۳	۱۵	۶۵
۳	اتانول	۸۰	۰/۰۰۳	۱۵	۸۰
۳	استونیتریل	۸۰	۰/۰۰۳	۱۵	۶۵
۴	n-هگزان	۸۰	۰/۰۰۳	۱۵	۵۰
۵	بدون حلال	۸۰	۰/۰۰۳	۱۵	۹۸
۶	بدون حلال	۸۰	۰/۰۰۱	۱۵	۸۷
۷	بدون حلال	۸۰	۰/۰۰۵	۱۵	۹۸
۸	بدون حلال	۸۰	بدون کاتالیزگر	۱۵	-
۹	بدون حلال	۵۰	۰/۰۰۳	۱۵	۵۵
۱۰	بدون حلال	۷۰	۰/۰۰۳	۱۵	۸۷

دست آورند.

بازیافت کاتالیزگر و کاهش مقدار کاتالیزگر مصرفی از جنبه های مهم شیمی سبز و اقتصاد است. بنابراین، قابلیت استفاده مجدد از کاتالیزگر کیتوسان-مس (II) در واکنش بنزآلدئید و ارتو فنیلین دی آمین تحت شرایط واکنش بهینه مورد بررسی قرار گرفت. پس از تکمیل واکنش مدل، کاتالیزگر با صاف کردن بازیابی شد، با اتانول شسته شد و در دمای ۷۰ درجه سانتی گراد خشک شد. کاتالیزگر برای اجراهای متوالی تحت شرایط بستر و واکنش مشابه استفاده شد. نتایج بازیافت نشان می دهد که کاتالیزگر پس از پنج بار کارکرد همچنان بسیار کارآمد بود (شکل ۵-الف). همچنین به منظور اطمینان از عدم تخریب ساختار کاتالیزگر، آنالیز پراش پرتو ایکس از کاتالیزگر بعد از بازیابی به دست آمد. با توجه به گراف پرتو ایکس که در شکل ۵ ب نشان داده شده است، عدم ساختار تخریب به وضوح مشخص است.

3. S.G. Kou, L.M. Peters, M.R. Mucalo, Int. J. Biol. Macromol 169, 85-94 (2021)
4. S.K. Shukla, A.K. Mishra, O.A. Arotiba, B.B. Mamba, Int. J. Biol. Macromol 59, 46-58 (2013)
5. I.O. Saheed, W. Da Oh, F.B.M. Suah, J. Hazard. Mater 408, 124889 (2021)
6. K. Divya, M.S. Jisha, Environ. Chem. Lett 16, 101-112 (2018)
7. A. Lončarević, M. Ivanković, A. Rogina, Mater 14, 5630 (2021)
8. S. Mekahlia, B. Bouzid. Phys. Procedia 2, 1045-1053 (2009)
9. E. Guibal. Sep. Purif. Technol 38, 43-74 (2004)
10. I.S. Lima, C. Airoidi. Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp 229, 129-136 (2003)
11. R. Walia, M. Hedaitullah, S.F. Naaz, K. Iqbal, H.S Lamba, Int. J. Res. Pharm. Chem 1, 565-74 (2011)
12. N. Singh, A. Pandurangan, K. Rana, P. Anand, A. Ahamad, A.K. Tiwari, Int. Curr. Pharm. J 1, 110-118 (2012)
13. L.C. Davidse, Annu. Rev. Phytopathol 24, 43-65(1986)
14. N.S. El-Gohary, M.I. Shaaban, Eur. J. Med. Chem 131, 255-262 (2017)
15. J.P. Wan, S.F. Gan, J.M. Wu, Y. Pan. Green Chem 11, 1633-1637 (2009)
16. B. Kumar, K. Smita, B. Kumar, L. Cumbal, Chem. Sci. J 126, 1831-1840 (2014)



شکل ۵. الف) قابلیت بازیافت کمپلکس کیتوسان-مس(II) در سنتز بنزیمیدازول تحت شرایط بهینه واکنش، ب) الگوی پراش پرتو ایکس از کاتالیزگر پس از پنج چرخه بازیابی.

ساختار کاتالیزگر تهیه شده با روش های SEM، FT-IR، XRD، EDX و طیف سنجی UV-Vis مورد بررسی قرار گرفت. با استفاده از کیتوسان-مس(II) طیف وسیعی از مشتقات بنزیمیدازول در شرایط ملایم و بدون حلال در دمای معمولی سنتز شدند. این روش برای طیف وسیعی از بسترها از جمله آلدئیدهای آروماتیک قابل استفاده است. علاوه بر این، بنزیمیدازول مربوطه را با عملکرد خوب تا عالی نیز فراهم می کند. کاتالیزگر را می توان چندین بار مورد استفاده مجدد قرار داد و می توان آن را با صاف کردن از مخلوط واکنش جدا کرد. و در نهایت، کاهش قابل توجهی در فعالیت کاتالیزگری پس از پنج بار استفاده مجدد در سنتز بنزیمیدازول ها وجود ندارد. روش حاضر در این پژوهش از مزایایی مانند کاهش زمان واکنش، بازده بالا، سادگی عملیاتی، کاهش سمیت ذرات کیتوسان-مس(II) را به همراه بازیافت کاتالیزور برخوردار است.

۵- تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از دانشگاه کاشان و دانشگاه شیراز برای حمایت از این پژوهش قدردانی می کنند.

مراجع

1. M.N.R. Kumar, React Funct Polym 46, 1-27 (2000)
2. J.J. Shamshina, P. Berton, R.D. Rogers. ACS Sustain. Chem. Eng 7, 6444-6457 (2019)

17. S.D. Sharma, D. Konwar, Synth. Commun 39, 980-991 (2009)
18. A. Ghatak. S. Bhar, Synth. Commun 52, 368-379 (2022)
19. H.R. Shaterian. N. Fahimi, K. Azizi. Chin. J. Chem 29, 2389-2393 (2011)
20. K. Maeda. R. Matsubara, M. Hayashi. Org. Lett 23, 1530-1534 (2021)
21. S. Mekahlia, B. Bouzid, Phys. Procedia 2, 1045-1053 (2009)
22. S. Zahedi. J. S. Ghomi, H. Shahbazi-Alavi. Ultrason Sonochem 40, 260-264 (2018)
23. K.P. da Silva. Colloids Surf, A Physicochem Eng Asp 237, 15-21 (2004)
24. M.S. Usman. M.E.E. Zowalaty, K. Shameli. N. Zainuddin. M. Salama, N.A. Ibrahim, Int J Nanomedicine, 4467-4479 (2013)

Efficient synthesis of benzimidazoles in solvent-free conditions using chitosan-copper (II) complex extracted from Persian Gulf shrimp shell

Yousef Delshad¹, Abdulhamid Dehghani^{2, *}, Milad Ghezsofloo¹, Soheila Ghasemi¹

¹Department of Chemistry, Shiraz University, Shiraz 7194684795, I.R. Iran

² Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Kashan, Kashan, Iran

Abstract: In this research, cheap, eco-friendly and reusable catalysis has been synthesized with a suitable method. For this purpose, firstly, chitosan particles were prepared through the process of deacetylation from Persian Gulf shrimp shell waste, and then the copper-based complex was successfully obtained on a bed of chitosan particles. The structure of chitosan-copper(II) complex was confirmed by using of various techniques such as Fourier transform infrared spectrometry analysis, X-ray diffraction, scanning electron microscopy, X-ray energy diffraction spectroscopy and visible-ultraviolet spectroscopy. Considering the wide application of benzimidazoles in industry and pharmaceuticals, the catalytic properties of the chitosan-copper(II) complex in the two-component reaction of the synthesis of various benzimidazole derivatives were studied under solvent-free conditions. The use of chitosan-copper(II) complex catalyst in the synthesis of benzimidazole derivatives showed several advantages, including significant efficiency, mild reaction conditions, short reaction time, easy separation of the catalyst and avoiding the production of toxic waste. Furthermore, the chitosan-copper(II) complex was easily recovered by filtration and could be reused for five cycles without loss of catalytic activity.

Keywords: Chitin, Deacetylation, Chitosan, Chitosan-copper(II) complex, Benzimidazole