

## به کارگیری مونت‌موریلونیت مغناطیسی به عنوان کاتالیست ناهمگن قابل بازیافت در تهیه واکنشگر دارویی لووفلوکساسین

آمنه دغلاوی<sup>۱</sup>، الهه کوثری<sup>۲\*</sup>، مجید عبدوس<sup>۲</sup> و محمدهادی قاسمی<sup>۳</sup>

۱. دانشجوی دکترا دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

۲. استاد دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

۳. استادیار جهاد دانشگاهی دانشگاه تهران، تهران، ایران

دریافت: بهمن ۹۸ بازنگری: فروردن ۹۹ پذیرش: اردیبهشت ۹۹

**چکیده:** لووفلوکساسین، یک کربوکسی کینولون دستوار و یک پادزیست با کاربردهای گسترده برای تهیه داروها است. یکی از چالش‌ها در تهیه این ترکیب، تهیه کاتالیستی کارآمد از واسط ساختاری کلیدی آن‌ها (Q-اسید) است. چندین روش برای تهیه این واکنشگر دارویی گزارش شده که در آن‌ها از حلال‌های سمی و گران‌قیمت استفاده شده است. در این پژوهش، با تمرکز بر مرحله آخر در تهیه لووفلوکساسین با Q-اسید تجاری، تلاش شد تا با استفاده از کاتالیست با ویژگی اسید لوئیس و به کارگیری حلال‌های بی‌خطر، روشی سبز جایگزین شود. ابتدا مونت‌موریلونیت مغناطیسی (MM) تهیه و خالص‌سازی شد. همچنین، آزمایش‌های واکنش متیل‌پیرازین با واسط Q-اسید برای تهیه لووفلوکساسین تحت شرایط متفاوت انجام شد. بهترین نتایج با به کارگیری متیل‌پی‌پیرازین و Q-اسید به نسبت مولی ۱/۲ : ۱ در حضور مقادیر کاتالیستی MM در حلال اتانول (۹۵٪) در دمای ۷۰ °C در مدت ۸ ساعت به دست آمد. در انتهای واکنش MM با آهن‌ربا و صاف‌شدن بازیابی و برای فعال‌سازی به مدت ۲ ساعت در ۱۰۰ °C خشک و برای بررسی کارایی دوباره آن، در ۵ واکنش متوالی تهیه لووفلوکساسین بدون کاهش محسوسی در بازده به کارگرفته شد. در مجموع، با در نظر گرفتن عواملی مانند مقدار مصرف واکنشگرها، زیست‌سازگاری حلال و شرایط ساده بازیافت، شرایط عملیاتی دمایی و مصرف انرژی، نوع، مقدار، زیست‌سازگاری و چگونگی بازیابی کاتالیست، تولید لووفلوکساسین همی‌هیدرات به روش آورده شده در این پژوهش، با قیمت تمام‌شده کمتری همراه است و تولید آن در مقیاس‌های افزایش‌یافته مزایای اقتصادی مناسبی دارد.

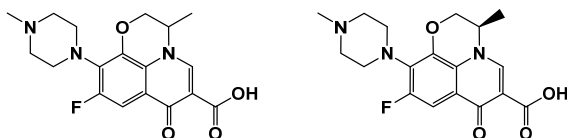
**واژه‌های کلیدی:** لووفلوکساسین، Q-اسید، مونت‌موریلونیت مغناطیسی، واکنشگر دارویی، کاتالیست ناهمگن.

### مقدمه

دارویی خالص اهمیت زیادی دارد. با به کارگیری واکنشگرهای در

دسترس و شرایط واکنش بهینه، هدف این است که این

ابداع روش‌های جدید برای تهیه کارآمد واکنشگرهای



شکل ۱ ساختار شیمیایی لووفلوکسازین (راست) و اوپلوکسازین (چپ)

یکی از چالش‌ها در تهیه مستقیم این ترکیب، تهیه کاتالیستی کارآمد از (R)-۹،۱۰-دی‌فلورو-۳-متیل-۷-اکسو-۷،۴،۳-دی‌هیدرو-۲H- [۱،۴]اکسازینو[۴،۳،۲-ij]کینولین-۶-کربوکسیلیک اسید<sup>۱</sup> (با نام اختصاری Q-اسید) به عنوان واسط ساختاری کلیدی آن‌ها است. چندین روش برای تهیه این واکنشگر دارویی و واسطه کلیدی آن گزارش شده است [۳ تا ۱۱]. با این وجود، روش‌های جایگزین و مقرون به صرفه هنوز لازم است. با توجه به منابع [۱۰]، روش کلی تهیه لووفلوکسازین از Q-اسید بر پایه شکل ۲ است. Q-اسید (a) با N-متیل‌پیرازین در حلال دی‌متیل سولفوکسید<sup>۲</sup> (DMSO) برای تولید ماده اولیه دارویی لووفلوکسازین (b) واکنش می‌دهد. این مرحله، مستلزم به کارگیری حلال سمی و گران‌قیمت دی‌متیل سولفوکسید تحت شرایط دماهای افزایش‌یافته است که به دلیل نقطه جوش بالا، جداسازی آن از مخلوط واکنش با تقطیر با مشکلاتی مانند تخریب ساختار فرآورده و کاهش بازده همراه است. همچنین، خالص‌سازی فرآورده به روش استخراج با حلال، افزون بر کاهش بازده فرآورده، مشکلاتی را برای محیط زیست به همراه دارد. پس، در این پژوهش با تمرکز بر مرحله آخر در تهیه لووفلوکسازین با Q-اسید تجاری و در دسترس، تلاش شد تا با به کارگیری کاتالیست‌های با ویژگی اسید لوئیس تجاری و به کارگیری حلال‌های بی‌خطر، روشی سبز و دوستدار محیط‌زیست جایگزین روش‌های پیشین شود.

فرآورده‌ها با خلوص بیشتر و هزینه‌های کمتری به دست آیند. فلوروکینولون‌های سه‌حلقه‌ای<sup>۱</sup>، از جمله لووفلوکسازین همی‌هیدرات<sup>۲</sup>، عوامل ضد باکتریایی با فعالیت طیف گسترده‌ای در برابر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی شناخته شده‌اند [۱]. لووفلوکسازین یکی از قوی‌ترین داروهای ضد باکتری موجود در بازار پادزیست از رده کینولون‌ها در سراسر جهان است و در درمان عفونت‌های باکتریایی پوست، سینوس‌ها، کلیه، مثانه و پروستات به کار گرفته می‌شود و برای درمان سیاه‌زخم و طاعون هم کاربرد دارد. قطره استریل چشمی این دارو در عفونت‌های چشم کاربرد دارد. عملکرد این داروها به این شکل است که با کشتن باکتری‌ها و یا جلوگیری از رشد آن‌ها، عفونت باکتریایی را از بین می‌برد و یا از به وجود آمدن آن جلوگیری می‌کند. لووفلوکسازین و دیگر فلوروکینولون‌ها به عنوان پادزیست با جلوگیری از تکثیر DNA باکتری باعث مرگ آن‌ها می‌شوند [۲]. لووفلوکسازین، یک کربوکسی کینولون فلئوئوردار شده دستوار<sup>۳</sup> و یک پادزیست با کاربردهای گسترده برای تهیه داروها است. لووفلوکسازین انانتیومر S از مخلوط راسمیک اوپلوکسازین، یک عامل ضد میکروبی فلوروکینولون است (شکل ۱). لووفلوکسازین به سه شکل پلی‌مورفی (α، β، γ بی‌آب) و دو شکل شبه‌پلی‌مورفی همی‌هیدرات و مونوهیدرات<sup>۴</sup> در منابع علمی گزارش شده است. گرمادهی شکل همی‌هیدرات منجر به حذف آب هیدراته و تشکیل شکل بی‌آب می‌شود. گرمایش بیشتر منجر به شکل‌گیری شکل بی‌آب β، و سپس، تشکیل شکل α بی‌آب می‌شود. گرمادهی شکل مونوهیدرات نیز منجر به حذف آب هیدراته و تشکیل شکل بی‌آب می‌شود. در شرایط عادی، شکل‌های α و γ بخار آب موجود در رطوبت هوا را به سرعت جذب کرده و به ترتیب به شکل همی‌هیدرات و مونوهیدرات تبدیل می‌شوند.

1. Tricyclic fluoroquinolones  
2. Levofloxacin hemihydrate  
3. Chiral fluorinated carboxyquinolone  
4. Hemihydrate and monohydrate forms

5. (R)-9,10-difluoro-3-methyl-7-oxo-3,7-dihydro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxylic acid (Q-acid)  
6. Dimethyl sulfoxide (DMSO)

## بخش تجربی

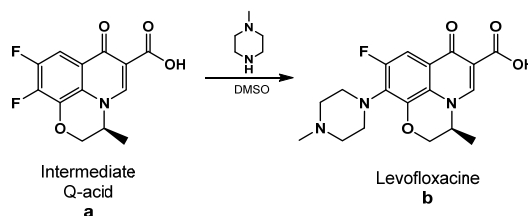
### مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

واکنشگرهای شیمیایی و حلال‌ها از شرکت‌های مرک و سیگما-آلدريج تهیه و بدون خالص‌سازی مصرف شدند. ویژگی‌های فراورده‌ها در مقایسه با داده‌های فیزیکی و طیفی با نمونه‌های شناخته‌شده در منابع مشخص شد. پیشرفت واکنش‌ها با کروماتوگرافی لایه نازک (TLC<sup>۲</sup>) دنبال شد. نقطه ذوب فراورده‌ها با دستگاه اندازه‌گیری نقطه ذوب Buchi535 اندازه‌گیری شد. از دستگاه طیف‌سنجی مدل ۵۵ BRUKER EQUINOX برای تهیه طیف‌های فروسرخ تبدیل فوریه با به‌کارگیری قرص پتاسیم برمید استفاده شد.

از دستگاه NMR مدل Bruker Avance DPX, 400 MHz برای شناسایی فراورده استفاده و تترامتیل‌سیلان (TMS<sup>۳</sup>) به‌عنوان استاندارد داخلی به‌کارگرفته شد. برای انجام آزمایش‌ها نیز یک گرم‌کن مغناطیسی و بالن‌های شیشه‌ای ۵۰ و ۵۰۰ میلی‌لیتر به همراه تجهیزات مربوط به‌کارگرفته شد.

### روش تهیه کاتالیست

تهیه و خالص‌سازی مونت‌موریلونیت مغناطیسی<sup>۴</sup> (MM) بدین ترتیب انجام شد که در یک بالن سه‌دهانه ته‌گرد ۵۰۰ میلی‌لیتری مجهز به هم‌زن مکانیکی، متراکم‌کننده و دماسنج، محلولی از  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (۰/۱ مولار) و  $\text{FeSO}_4$  (۰/۰۵ مولار) قطره قطره به محلول آمونیاک آبی حاوی ۱/۰ گرم مونت‌موریلونیت همراه با هم‌زدن شدید افزوده شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای  $80^\circ\text{C}$  تحت تابش امواج فراصوت قرار گرفت. مونت‌موریلونیت مغناطیسی به کمک آهن‌ربای قوی از محیط واکنش خارج شده، چندین نوبت با آب مقطر شسته شد. سپس، به مدت ۸ ساعت در دمای  $60^\circ\text{C}$  و به



شکل ۲ تهیه لووفلوکساسین از Q-اسید

مونت‌موریلونیت<sup>۱</sup> با فرمول  $\text{Al}_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  است که می‌توان از آن هم به‌عنوان بستر کاتالیستی و هم به‌عنوان کاتالیست با ویژگی اسید لوئیس برای بسیاری از واکنش‌های آلی مانند واکنش‌های نوکلئوفیلی استفاده کرد [۱۲]. با تثبیت یک گونه با ویژگی اسیدی بر مونت‌موریلونیت می‌توان قدرت اسیدی آن را افزایش داد. مونت‌موریلونیت توانایی تبادل یون خود با سایر یون‌های فلزی دیگر را دارد که با این تغییر، ویژگی اسیدی آن تغییر می‌کند [۱۳]. از ویژگی‌های مونت‌موریلونیت به‌عنوان کاتالیست می‌توان به انجام واکنش در دماهای کاهش‌یافته و طبیعت غیرسمی این کاتالیست اشاره کرد. امروزه به‌کارگیری نانوذرات مغناطیسی با چندسازه‌های متفاوت به دلیل اثرات اسید لوئیس و جداسازی راحت در مرحله خالص‌سازی فراورده رواج زیادی داشته است. ترکیبات آهن اکسید مانند  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  و  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  [۱۴]، فرومگنت‌های از نوع اسپینل مانند  $\text{MgFe}_2\text{O}_4$ ،  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  و  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  [۱۵]، و آلیاژی مانند  $\text{FePt}$  [۱۶] مثال‌هایی از این دست هستند. همچنین، استفاده از مونت‌موریلونیت مغناطیسی‌شده با آهن اکسید در مراجع گزارش شده است [۱۷]. در این چارچوب، در اینجا یک روش عملی و ساده برای تهیه لووفلوکساسین با اهداف کاهش زمان واکنش، به‌کارگیری حلال‌های ارزان قیمت، باکیفیت و غیرسمی، افزایش بازده فراورده نهایی و کاهش ناخالصی‌ها گزارش شده است.

1. Montmorillonite  
2. Thin layer chromatography

3. Tetramethylsilane (TMS)  
4. Magnetic Montmorillonite (MM)

به کارگیری مونت موریلونیت مغناطیسی به ...

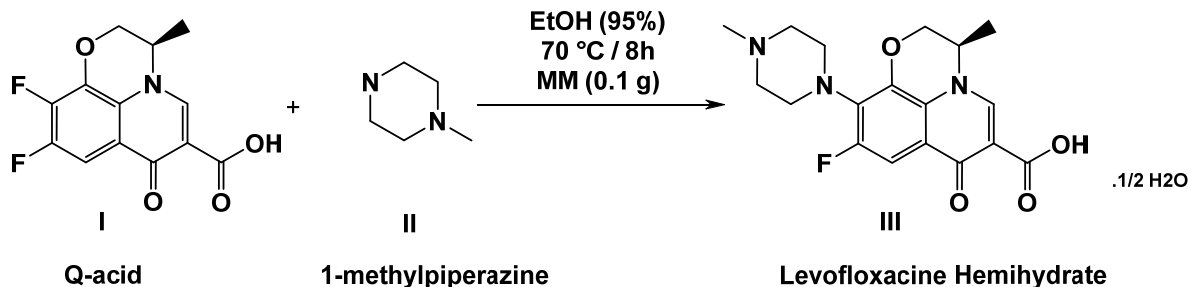
مدت ۲ ساعت در دمای  $150^{\circ}\text{C}$  خشک شد.

روش تهیه واکنشگر دارویی لووفلوکساسین با به کارگیری

کاتالیست MM

لووفلوکساسین همی هیدرات طی یک مرحله با شروع از (R)-

۹،۱۰-دی فلورو-۳-متیل-۷-اکسو-۳،۷-دی هیدرو-۲H-[۱،۴] اکسازینو[۲،۳،۴-ij]کینولین-۶-کربوکسیلیک اسید (I) به عنوان واکنشگر در حلال اتانول (۹۵٪) و در دمای  $70^{\circ}\text{C}$  در مدت ۸ ساعت و با به کارگیری کاتالیست MM تهیه شد (شکل ۳).



شکل ۳ تهیه لووفلوکساسین همی هیدرات در مقیاس افزایش یافته با کاتالیست MM

(-)(S)-9-Fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido [1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid, hemihydrate;  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ ; Pale or bright -yellow crystalline powder; MP:  $225 - 230^{\circ}\text{C}$ ; MW: 370.38; soluble in water.

FTIR (KBr)  $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$ : 925, 1086, 1238, 1294, 1452, 1535, 1618, 1724, 2847, 2931, 3080, 3266, 3401.

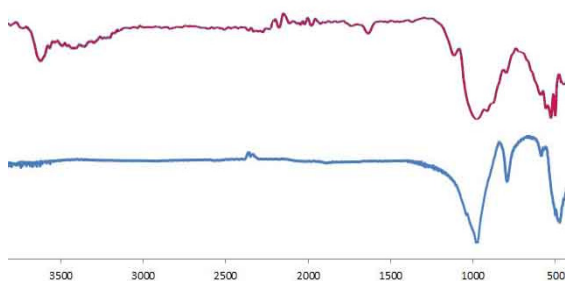
$^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 1.45 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.36 (d, 2H), 4.36 (dd, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.94 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.97 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 18.4, 46.5, 50.5, 55.3, 68.5, 103.6, 107.1, 119.9, 125.2, 132.4, 140.4, 146.5, 154.6, 157.1, 166.5, 176.7.

#### قابلیت به کارگیری دوباره از کاتالیست

قابلیت به کارگیری دوباره از کاتالیست نیز به عنوان یک جنبه مهم برای کاربردهای تجاری و صنعتی بررسی شد. در انتهای واکنش Q-اسید و متیل پیرازین، می توان کاتالیست را با آهن ربا و یک صاف کردن ساده بازیابی کرد. کاتالیست بازیافتی با اتانول شسته و برای فعال سازی به مدت ۲ ساعت در  $100^{\circ}\text{C}$  خشک شد

در یک راکتور شیشه‌ای ۵۰۰ میلی لیتری مجهز به میرد و دامسنج، مخلوطی از حلال اتانول (۹۵٪) (۲۰۰ میلی لیتر) و N-متیل پیرازین (۱۱/۲ میلی لیتر، ۰/۱۲ مول) تا دمای بازروانی هم زده شد. Q-اسید I (۲۸/۱ گرم، ۰/۱ مول، پودر سفیدرنگ) و مونت موریلونیت مغناطیسی MM (۲/۰ گرم)، به مخلوط بالا افزوده تا کامل شدن واکنش (کنترل با TLC) به مدت ۸ ساعت در دمای  $70^{\circ}\text{C}$  هم زده شد. سپس، ۵۰ میلی لیتر آب افزوده و تا دمای بازروانی گرم شد. در این دما MM با استفاده آهن ربا و صاف کردن جدا و محلول تا دمای محیط سرد شد. رسوبات تحت خلاء صاف و در ۲۰۰ میلی لیتر ایزوپروپانول نوبلور شد. سپس، به مدت ۶ ساعت در آن در دمای  $60^{\circ}\text{C}$  خشک شد. ۲۵/۵ گرم پودر زردرنگ لووفلوکساسین همی هیدرات با نقطه ذوب ۲۲۵ تا  $230^{\circ}\text{C}$ ، خلوص ۹۹/۳ (با روش HPLC) و بازده ۶۹٪ به دست آمد شناسایی واکنشگر دارویی لووفلوکساسین به منظور شناسایی ساختار فرآورده و تایید ساختار پیشنهادی، آنالیزهای متفاوتی انجام شد. مشخصات و داده های طیفی به دست آمده برای این واکنشگر دارویی در زیر ارایه شده است:



شکل ۵ طیف‌های FT-IR مونت‌موریلونیت (پایین) و مونت‌موریلونیت مغناطیسی شده (بالا)

**بهبودسازی تهیه با به کارگیری کاتالیست MM**

آزمایش‌های واکنش متیل‌پیرازین با واسط Q-اسید تحت شرایط متفاوت انجام شد که نتایج آن در جدول‌های ۱ و ۲ آمده است.

جدول ۱ واکنش کاتالیستی متیل‌پیرازین با واسط Q-اسید تحت شرایط متفاوت\*

ردیف	حلال	کاتالیست	دما (°C)	بازده (%)
۱	H <sub>2</sub> O	-	۲۵	-
۲	H <sub>2</sub> O	-	بازروانی	۲۵
۳	H <sub>2</sub> O	FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O	بازروانی	۳۵
۴	EtOH:H <sub>2</sub> O 50 : 50	FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O	بازروانی	۴۳
۵	EtOH (95%)	FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O	بازروانی	۵۲
۶	EtOH (95%)	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	بازروانی	۴۰
۷	EtOH (95%)	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	بازروانی	۵۵
۸	EtOH (95%)	MM	بازروانی	۸۲
۹	EtOH (95%)	M	بازروانی	۴۹

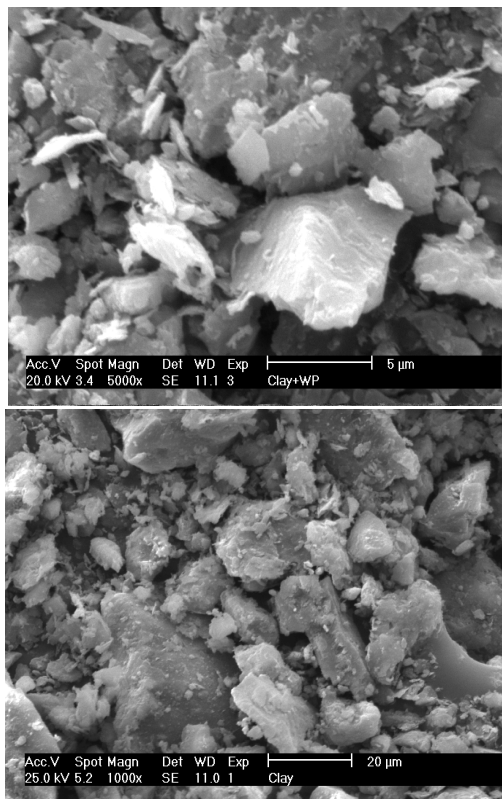
\* شرایط واکنش: Q-اسید (۵ میلی‌مول، ۱/۴ گرم)، متیل‌پیرازین (۷/۵ میلی‌مول، ۰/۷۵ گرم)، حلال (۱۰ میلی‌لیتر)، کاتالیست MM (۰/۱ گرم)، زمان (۱۶ ساعت)، نسبت مولی متیل‌پیرازین: Q-اسید (۱ : ۱/۵)

بدین منظور، ابتدا ۵ میلی‌مول Q-اسید (۱/۴ گرم) و ۷/۵ میلی‌مول متیل‌پیرازین (۰/۷۵ گرم) به ۱۰ میلی‌لیتر حلال که ۰/۱

و برای بررسی کارایی دوباره در واکنش‌های بعدی به کار گرفته شد. کاتالیست فعال شده در ۵ واکنش متوالی تهیه لووفلوکسازین بدون کاهش قابل توجهی در بازده، به کار گرفته شد.

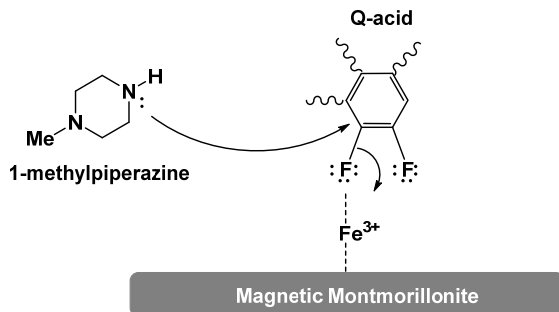
**نتیجه‌ها و بحث**

در شکل ۴، تصاویر SEM خاک مونت‌موریلونیت و مونت‌موریلونیت مغناطیسی شده آمده است. تصویر SEM مونت‌موریلونیت مغناطیسی شده، نشان‌دهنده وجود نانوذرات Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> بر بستر است. همچنین، در شکل ۵ طیف‌های FT-IR مونت‌موریلونیت و مونت‌موریلونیت مغناطیسی شده با یکدیگر مقایسه شده‌اند.



شکل ۴ تصاویر SEM مونت‌موریلونیت (راست) و مونت‌موریلونیت مغناطیسی (چپ)

در کاتالیست واکنش را به خوبی نشان می‌دهد که به احتمال از برهم‌کنش زوج الکترون‌های آزاد اتم فلورین در Q-اسید و اوربیتال d آهن در  $Fe_3O_4$  و در نتیجه فعال‌سازی پیوند C-F در Q-اسید به منظور حمله نوکلئوفیلی نیتروژن نوع دوم در مولکول متیل‌پیرازین است (شکل ۶). پس از رسیدن به کاتالیست مدنظر، آزمایش‌های بیشتری به منظور بهینه‌سازی شرایط دما و زمان و نسبت مولی واکنشگرها انجام شد که نتایج آن در جدول ۲ آمده است.



شکل ۶ سازوکار احتمالی فعال‌سازی Q-اسید با MM در تهیه لوفلوکسازین

جدول ۲ بهینه‌سازی واکنش متیل‌پیرازین با واسط Q-اسید در حضور کاتالیست MM\*

بازده (%)	نسبت مولی (متیل‌پیرازین: Q-اسید)	زمان (ساعت)	دما (°C)	حلال	ردیف
۶۲	۱ : ۱٫۵	۱۶	بازروانی	EtOH:H <sub>2</sub> O 50 : 50	۱
۴۰	۱ : ۱٫۵	۱۶	بازروانی	H <sub>2</sub> O	۲
۷۸	۱ : ۱٫۵	۸	۷۰	EtOH (95%)	۳
۷۵	۱ : ۱٫۲	۸	۷۰	EtOH (95%)	۴
۸۰	۱ : ۱٫۲	۸	۷۰	EtOH (absolute)	۵
۳۶	۱ : ۱٫۲	۱۶	۲۵	EtOH (95%)	۶
۴۰	۱ : ۱٫۲	۱۶	۴۰	EtOH (95%)	۷
۵۴	۱ : ۱٫۲	۱۶	۵۵	EtOH (95%)	۸
۲۳	۱ : ۱٫۲	۲	۷۰	EtOH (95%)	۹
۳۵	۱ : ۱٫۲	۴	۷۰	EtOH (95%)	۱۰

\* شرایط واکنش: Q-اسید (۵ میلی‌مول، ۱/۴ گرم)، متیل‌پیرازین (۶ میلی‌مول، ۰/۶ گرم)، حلال (۱۰ میلی‌لیتر)، کاتالیست MM (۰/۱ گرم)

گرم کاتالیست MM در آن به خوبی پراکنده شده است، افزوده به مدت ۱۶ ساعت بازروانی شد. سپس، MM با آهن ربا و صاف کردن جدا و محلول تا دمای محیط سرد شد. رسوب صافی در ایزوپروپانول نوبلور شد. سپس، در دمای  $60^{\circ}C$  به مدت ۶ ساعت خشک شد. ابتدا آب به‌عنوان یک حلال سبز و ارزان و در دسترس م بررسی شد. آب در واکنش نوکلئوفیلی میان Q-اسید و متیل‌پیرازین تحت شرایط بازروانی با بازده کمی همراه بود (جدول ۱، ردیف‌های ۱-۳). دلیل این امر به احتمال به ماهیت کامل قطبی حلال و تشکیل فراورده‌های جانبی از راه واکنش‌های ناخواسته موازی مربوط می‌شود. در محیط قطبی آب، قدرت اسیدی هیدروژن فلورید آزاد شده در میان واکنش، باعث تخریب فراورده و یا غیرفعال‌سازی متیل‌پیرازین و به دنبال آن کاهش بازده نهایی می‌شود. بنابراین، استفاده از اتانول (۹۵٪) به‌عنوان گزینه بعدی حلال دوستدار محیط‌زیست و تجاری بررسی شد. در مجموع، جایگزینی اتانول با آب باعث بهبود چشمگیری در بازده فراورده شد. به کارگیری آهن (III) کلرید شش‌آبه ( $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ ) به‌عنوان یک کاتالیست تجاری و ارزان با ویژگی اسید لوئیس در این واکنش بررسی شد که البته با بازده خوبی همراه نبود (جدول ۱، ردیف‌های ۳-۵). افزون بر بازده پایین، ایجاد محیط رنگی در حلال و سختی خالص‌سازی برخی ناخالصی‌های مربوط به آهن (III) کلرید محلول در آب، باعث شد تا به دنبال دیگر ترکیبات آهن نامحلول و قابل بازیافت با ویژگی اسید لوئیس باشیم. بنابراین، به کارگیری اکسیدهای آهن، هماتیت ( $Fe_2O_3$ ) و مگنتیت ( $Fe_3O_4$ ) نامحلول بررسی شد. برخلاف هماتیت (جدول ۱، ردیف ۶)، به کارگیری مگنتیت در واکنش یادشده با بازده به‌نسبت خوبی همراه بود (جدول ۱، ردیف ۷). به کارگیری مونت‌موریلونیت مغناطیسی شده با نانوذرات مگنتیت (MM) به عنوان یک کاتالیست با ویژگی اسید لوئیس قوی و با قابلیت بازیافت بسیار ساده در این پژوهش بررسی شد که با افزایش چشمگیری در بازده همراه بود (جدول ۱، ردیف ۸). به منظور بررسی تاثیر نانوذرات مغناطیسی تثبیت‌شده بر بستر مونت‌موریلونیت، آزمایش جداگانه‌ای با مونت‌موریلونیت (M) انجام شد که با کاهش قابل توجهی در بازده همراه بود (جدول ۱، ردیف ۹). این مشاهده تاثیر نانوذرات آهن

باشد ولی این حلال بسیار سمی به دلایل زیست‌محیطی در مقیاس صنعتی با محدودیت مواجه است. با توجه به جدول ۳، اتیل الکل در مقایسه با این حلال‌ها دارای ممان دوقطبی کمتر است و در نتیجه انحلال  $-Q$  اسید و فراورده لووفلوکسازین در این حلال کمتر خواهد بود.

جدول ۳ قطبیت حلال‌های مورد استفاده در تهیه لووفلوکسازین

ردیف	حلال	ممان دوقطبی	ثابت دی‌الکتریک	نقطه جوش (°C)
۱	DMSO <sup>a</sup>	۳٫۹۶	۴۶٫۶۸	۱۸۹
۲	PGME <sup>b</sup>	۱٫۶۹	۲۴٫۳	۱۱۷
۳	Isobutanol	۲٫۹۶	۱۷٫۹۳	۱۰۷٫۹
۴	DMA <sup>c</sup>	۳٫۷۲	۳۷٫۷۸	۱۶۶٫۱
۵	Pyridine	۲٫۳۷	۱۲٫۴	۱۱۵٫۲
۶	EtOH	۱٫۶۶	۲۴٫۵۵	۷۸٫۳
۷	H <sub>2</sub> O	۱٫۸۷	۸۰٫۱	۱۰۰٫۰

<sup>a</sup> Dimethyl Sulfoxide

<sup>b</sup> Propylene-Glycol-Monomethyl-Ether (1-Methoxy-2-propanol)

<sup>c</sup> Dimethyl Acetamide

نتایج آزمایش‌ها در این پژوهش، نیز این احتمال را محقق کرد، به طوری که بازده واکنش در اتانول (۹۵٪) در مقایسه با حلال‌های گفته شده در بالا کاهش یافت. اما با افزایش زمان واکنش تا ۸ ساعت و گرمادهی تا نزدیک دمای بازروانی حلال، و از طرفی فعال‌سازی پیوند C-F در  $-Q$  اسید در حضور مقادیر کاتالیستی مونت‌موریلونیت مغناطیسی، محیط همگنی برای انجام واکنش بین  $-Q$  اسید و متیل‌پیپرازین ایجاد شده، واکنش با بازده قابل قبولی انجام شد. وجود پیوند هیدروژنی بین گروه هیدروکسیل اتانول به‌عنوان یک حلال قطبی پروتون‌دار و پروتون‌گروه کربوکسیلیک اسید در  $-Q$  اسید و فراورده لووفلوکسازین به انحلال این دو ترکیب در واکنش کمک می‌کند و محیطی همگن و یکنواخت برای واکنش فراهم می‌آورد. در جدول ۴، مقایسه‌ای بین روش انجام‌شده در این پژوهش برای تهیه لووفلوکسازین نسبت به دیگر روش‌ها به طور خلاصه آمده است.

آب به‌عنوان حلال در حضور کاتالیست MM بررسی شد، که دوباره با کاهش بازده همراه بود (جدول ۲، ردیف‌های ۱ و ۲). تاثیر عوامل دما، نسبت مولی و حلال بر انجام واکنش نیز بررسی شد. در دمای کاهش‌یافته و نسبت مولی ۱/۲ : ۱ بازده نیز کاهش می‌یابد (جدول ۲، ردیف‌های ۳، ۴ و ۶ تا ۸). به‌کارگیری اتیل الکل مطلق در دمای ۷۰ °C با افزایش خوبی در بازده همراه بود (جدول ۲، ردیف ۵)، هرچند که به دلیل قیمت بالای این حلال، به‌کارگیری آن در صنعت با محدودیت مواجه است. همچنین، اثرات زمان واکنش نیز در آزمایشی جداگانه بررسی شد. در زمان‌های کاهش‌یافته، بازده واکنش نیز کاهش می‌یابد (جدول ۲، ردیف‌های ۹ و ۱۰). به نظر می‌رسد که با در نظر گرفتن مجموع شرایط حلال، دما، زمان و نسبت مولی واکنش‌گرا، به‌کارگیری حلال اتانول مطلق، بهترین شرایط عملیاتی را به وجود می‌آورد (جدول ۲، ردیف ۵). اما با در نظر گرفتن عامل‌های اقتصادی و هزینه‌های مربوط به واکنش‌گرا، حلال و هزینه‌های انرژی، اتانول ۹۵٪ شرایط بهینه به منظور تولید در مقیاس‌های افزایش‌یافته را به‌وجود می‌آورد (جدول ۲، ردیف ۴).

استفاده از اتانول (۹۵٪) به جای حلال‌های با قطبیت بالا در این پژوهش، دارای مزیت زیست‌محیطی و مزایای اقتصادی است. یکی از دلایل استفاده از حلال‌های با قطبیت بالا مانند دی‌متیل سولفوکسید (DMSO)، پروپیلن گلیکول مونومتیل اتر (PGME) و دی‌متیل استامید (DMA) در پژوهش‌های پیشین، انحلال بهتر  $-Q$  اسید و فراورده لووفلوکسازین در این حلال‌ها و در نتیجه ایجاد محیط همگن بهتر برای انجام واکنش است. از طرفی، به دلیل نقطه جوش بالای این حلال‌ها، انجام واکنش در دماهای بالاتر امکان‌پذیر است که در نتیجه بازده کلی واکنش افزایش می‌یابد. در واکنش تهیه لووفلوکسازین، اسید فلوریدریک از فراورده‌های جانبی است که می‌تواند عامل مزاحمی برای پیشبرد واکنش و در نتیجه کاهش بازده باشد. به‌کارگیری حلال آمینی پیریدین با توجه به ماهیت جمع‌آوری‌کننده اسید<sup>۱</sup> آن می‌تواند گزینه خوبی برای این واکنش

جدول ۴. مقایسه بین روش‌های انجام‌شده برای تهیه لوفلوکسازین با روش پیشنهادی این پژوهش

ردیف	حلال	کاتالیست	دما (°C)	زمان (ساعت)	نسبت مولی (متیل‌پیرازین: Q-اسید)	بازده (%)	دیگر شرایط	مرجع
۱	DMSO	-	۱۲۰	۲٫۵	۱ : ۲٫۱۳	۹۱٫۳	استفاده از ایزوپروپانول برای خالص‌سازی	[۱۰]
۲	PGME	-	بازروانی	۲۳	۱ : ۴٫۰۳	۷۷٫۳	استفاده از n-هپتان برای خالص‌سازی	[۱۰]
۳	Isobutanol	-	بازروانی	۷۲	۱ : ۴٫۰۳	۷۷٫۳	شست‌وشوی فرآورده با n-هپتان و ایزوبوتانول	[۱۰]
۴	Neat بدون حلال	-	بازروانی	۰٫۶۷ ۴۰ دقیقه	۱ : ۳٫۳۷	۷۶	استخراج با n-هپتان و ایزوبوتانول	[۱۰]
۵	DMA	-	۱۱۰	۴٫۵	۱ : ۲٫۱۱	۸۹٫۳	استفاده از ایزوپروپانول برای خالص‌سازی	[۱۰]
۶	Pyridine	-	۱۲۰	۱۲	۱ : ۲٫۵	۸۳	استفاده از ایزوپروپانول برای خالص‌سازی	[۱۱]
۷	EtOH (95%)	MM	۷۰	۸	۱ : ۱٫۲	۶۹	استفاده از آب و ایزوپروپانول برای خالص‌سازی این پژوهش	این پژوهش

روشی ساده، کارآمد، ارزان و با بازده به نسبت خوب است. در این مطالعه روشی کارآمد با بازده مناسب در واکنش متیل‌پیرازین و Q-اسید تشریح شد. این روش مزایای ارزشمند زیر را دارد:

- ۱- دسترسی آسان به اتانول (۹۵٪) به دلیل تولید داخلی و کاهش هزینه‌های تولید،
- ۲- بازیابی حلال اتانول (۹۵٪) به دلیل نقطه جوش پایین، به راحتی با تقطیر ساده امکان‌پذیر است و بارها در چرخه‌های بعدی فرایند می‌تواند استفاده شود.
- ۳- امکان جداسازی و بازیابی راحت کاتالیست ناهمگن مونت‌موریلونیت مغناطیسی در فرایند واکنش،
- ۴- زیست‌سازگار بودن اتانول و جایگزینی آن با حلال‌های با سمیت بالا بسیار حائز اهمیت است. از طرفی با توجه به ماهیت معدنی و دوستدار محیط‌زیست بودن کاتالیست مونت‌موریلونیت مغناطیسی، یک کاتالیست سبز به حساب می‌آید.

۵- به دلیل انجام واکنش در دمای کاهش‌یافته (۷۰ °C) در این پژوهش، احتمال انجام واکنش‌های ناخواسته موازی کمتر است.

۶- نسبت مولی متیل‌پیرازین به Q-اسید در این پژوهش برابر با ۱/۲:۱ است. این بدان معناست که در این روش از

یکی از معایب روش‌های بالا در تهیه و خالص‌سازی لوفلوکسازین این است که در آن‌ها از حلال‌های بسیار سمی و معمولاً گران‌قیمت استفاده می‌شود. افزون بر آن، امکان بازیابی این حلال‌ها با تقطیر ساده، به دلیل نقطه جوش به نسبت بالای آنها مشکل است. یکی دیگر از معایب روش‌های پیشین در تهیه لوفلوکسازین این است که با وجود استفاده از حلال‌های گران‌قیمت و شرایط دمایی بالا (به‌طور معمول بالاتر از ۱۰۰°C) بیشتر در عمل، بازده رضایت‌بخشی ندارند؛ به طوری که تکرار این روش‌ها با به‌کارگیری حلال‌های یاد شده به‌طور معمول با میانگین بازده ۵۰ تا ۶۰٪ همراه است. اما به‌کارگیری حلال اتانول (۹۵٪) در حضور مقادیر کاتالیستی مونت‌موریلونیت مغناطیسی برای تهیه لوفلوکسازین که در این پژوهش بدان اشاره شده است، هرچند با بازده چشمگیری در مقایسه با سایر روش‌ها همراه نیست ولی برای مقیاس‌های افزایش‌یافته مقرون‌به‌صرفه است.

### نتیجه‌گیری

در مجموع استفاده از مونت‌موریلونیت مغناطیسی برای کاتالیست مرحله آخر تهیه لوفلوکسازین از واکنشگرها،



### سیاسگزاری

نویسندگان مقاله، مراتب قدردانی صمیمانه خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه صنعتی امیرکبیر به خاطر حمایت‌های مالی و پشتیبانی از این طرح پژوهشی اعلام می‌دارند.

مقادیر به مراتب کمتری از متیل‌پیپرازین نسبت به سایر روش‌ها استفاده می‌شود. از آنجا که متیل‌پیپرازین جزء مواد وارداتی است، با کاهش مقدار مصرف این ترکیب در فرایند تهیه لوفلوکساسین، تولید این ماده با صرفه اقتصادی بیشتری همراه خواهد بود.

۷- خلوص ماده تهیه شده در این پژوهش برابر ۹۹/۳٪ است که برپایه استاندارد، USP 37، مناسب برای مصارف دارویی است.

### مراجع

- [1] Hayakawa, I.; Atarashi, S.; Yokohama, S.; Imamura, M.; Sakano, K.L.; Furukawa, M.; *Antimicrob. Agents Chemother.* 29, 163-164, 1986.
- [2] Drlica, K.; Zhao, X.; *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 61, 377-392, 1997.
- [3] Li, X.; Russell, R.K.; *Org. Process Res. Dev.* 12, 464-466, 2008.
- [4] Foroumadi, A.; Emami, S.; Mansouri, S.; Javidnia, A.; Saeid-Adeli, N.; Shirazi, F.H.; Shafiee, A.; *Eur. J. Med. Chem.* 42, 985-992, 2007.
- [5] Bower, J.F.; Szeto, P.; Gallagher, T.; *Org. Lett.* 9, 3283-3286, 2007.
- [6] Emami, S.; Shafiee, A.; Foroumadi, A.; *Mini Rev. Med. Chem.* 6, 375-386, 2006.
- [7] Mitscher, L. A.; *Chem. Rev.* 105, 559-592, 2005.
- [8] Achari, B.; Mandal, S.B.; Dutta, P.K.; Chowdhury, C.; *Synlett.* 14, 2449-2467, 2004.
- [9] Wang, W.B.; Lu, S.M.; Yang, P.Y.; Han, X.W.; Zhou, Y.G.; *J. Am. Chem. Soc.* 125, 10536-10537, 2003.
- [10] V. Niddam-Hildesheim; N. Gershon; E. Amir; S. Wizel; U.S. Patent Application No.: 11/137,348, 2005.
- [11] Rode, H.B.; Lade, D.M.; Grée, R.; Mainkar, P.S.; Chandrasekhar, S.; *Org. Biomol.* 17, 5428-5459, 2019.
- [12] Masnabadi, N.; Ghasemi, M.H.; Beyki, M.H.; Sadeghinia, M.; *Res. Chem. Intermediat.* 43, 1609-1618, 2017.
- [13] Gopakumar, T.G.; Lee, J.A.; Kontopoulou, M.; Parent, J.S.; *Polymer* 43, 5483-5491, 2002.
- [14] Sun, S.; Zeng, H. J.; *Am. Chem. Soc.* 124, 8204-8205, 2002.
- [15] Park, J.; An, K.; Hwang, Y.; Park, J.G.; Noh, H.J.; Kim, J.Y.; Park, J.H.; Hwang, N.M.; Hyeon, T.; *Nat. Mater.* 3, 891-895, 2004.
- [16] Sun, S.; Murray, C.B.; Weller, D.; Folks, L.; Moser, A.; *Science* 287, 1989-1992, 2000.
- [17] Ai, L.; Zhou, Y.; Jiang, J.; *Desalination.* 266, 72-77, 2011.

## Application of magnetic montmorillonite as a recyclable heterogeneous catalyst in the synthesis of levofloxacin

Ameneh Daghavi<sup>1</sup>, Elaheh Kowsari<sup>2,\*</sup>, Majid Abdouss<sup>2</sup>, Mohammad Hadi Ghasemi<sup>3</sup>

1. PhD student in Dept. of Chemistry, Amir Kabir University of Technology, Tehran, Iran.

2. Professor in Dept. of Chemistry, Amir Kabir University of Technology, Tehran, Iran.

3. Assistant Prof. in Applied Chemistry Research Group-ACECR, Tehran University, Iran.

**Abstract:** Levofloxacin, a chiral carboxycinolone, is a synthetic antibiotic with a broad spectrum effects. One of the challenges in the synthesis of this compound is efficient catalytic synthesis of their key structural intermediates (Q-acid). Several methods have been reported for the synthesis of this active pharmaceutical ingredient in which toxic and expensive solvents have been used. In this study, focusing on the last step in the synthesis of levofloxacin using commercial Q-acid, an attempt was made using catalysts with Lewis acid character and the use of safe solvents. First, magnetic montmorillonite (MM) was synthesized and purified. The reaction of methylpiperazine with Q-acid intermediate for levofloxacin synthesis was also performed under different conditions. The best results were obtained using methylpiperazine and Q-acid with a molar ratio of 1.2:1 in the presence of catalytic amounts of MM in ethanol solvent (95%) at 70 °C for 8 h. At the end of the reaction, MM was recovered using a magnet and a simple filtration and dried for 2 h at 100° C for activation and used for 5 consecutive reactions to evaluate levofloxacin synthesis without significant decrease in efficiency. In total, taking into account factors such as raw material consumption, solvent type and simple recycling conditions, operating temperature and energy consumption, type and amount of catalyst and its recovery, solvent and catalyst biocompatibility, production of levofloxacin hemihydrate in the method presented in this study, are associated with lower cost, and its production at increased scales will have good economic benefits.

**Keywords:** Levofloxacin, Q-acid, Magnetic Montmorillonite, Active Pharmaceutical Intermediate, Heterogeneous Catalysis.