


زیست‌سنتز نانوجندسازه مغناطیسی $\text{Cu/Fe}_3\text{O}_4\text{@MWCNTs}$ با عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی (فیل گوش) و کاربرد آن در سنتز مشتق‌های جدید اسپروپیرولولوپیریدین با ویژگی‌های پاداکسندگی و پادباکتری

خاطره خندان بارانی^{۱*}، فاطمه شیخ‌الاسلامی فراهانی^۲، زهرا عزیزی^۳ و زینت السادات حسینی^۴

۱. استادیار گروه شیمی، واحد زاهدان، دانشگاه آزاد اسلامی، زاهدان، ایران.
۲. استادیار گروه شیمی، واحد فیروزکوه، دانشگاه آزاد اسلامی، فیروزکوه، ایران.
۳. دانشیار گروه شیمی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران.
۴. دانشیار گروه شیمی، واحد قائم شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائم شهر، ایران.

دریافت: خرداد ۱۴۰۲ بازنگری: مرداد ۱۴۰۲ پذیرش: شهریور ۱۴۰۳

 <https://doi.org/10.30495/JACR1.1403.1044823>

چکیده

در سال‌های اخیر استفاده از عصاره‌های گیاهی در سنتز نانوذره‌های فلزی توجه زیادی را به خود جلب کرده است. در این پژوهش، زیست‌سنتز نانوجندسازه مغناطیسی $\text{Cu/Fe}_3\text{O}_4\text{@MWCNTs}$ با عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی که نقش کاهنده و پایدارکننده دارد، انجام شد. برای شناسایی نانوکاتالیست تهیه‌شده، روش‌های پراش پرتو ایکس (XRD)، میکروسکوپی الکترونی روبشی گسیل میدانی (FESEM)، طیف‌شناسی تفکیک انرژی (EDS) و میکروسکوپی الکترونی عبوری (TEM) به‌کارگرفته شد. نانوجندسازه مغناطیسی $\text{Cu/Fe}_3\text{O}_4\text{@MWCNTs}$ به‌عنوان یک کاتالیست با کارایی بالا برای تهیه یک خانواده جدید از اسپروپیرولولوپیریدین عامل‌دارشده با ویژگی پاداکسندگی و پادباکتری از راه واکنش‌های تراکمی تک‌ظرف ایزاتین، آمین‌های نوع اول، اتیل ۲،۴-دی‌اکسو-۴-اریل بوتانوات، آمونیم استات و ترکیب‌های استیلنی فعال در حلال آب و دمای اتاق استفاده شد. ویژگی پاداکسندگی برخی از ترکیب‌های تهیه‌شده با رادیکال ۲،۴-دی‌فنیل-۱-پیکریل‌هیدرازیل (DPPH) بررسی شد. همچنین، در این کار پژوهشی، فعالیت پادباکتری ترکیب‌های سنتز شده در مجاور باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی بررسی شد و با استرپتومایسین و جنتامایسین به‌عنوان دو داروی پادباکتری استاندارد مقایسه شد. زمان کوتاه واکنش، مراحل خالص‌سازی آسان و بازده بالای فرآورده‌ها از مزایای این روش هستند.

واژه‌های کلیدی: کاتالیست آلی فلزی ناهمگن، عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی، ایزاتین، ترکیب‌های استیلنی فعال.

مقدمه

به دلیل ساختار شیمیایی آن‌ها می‌توانند اثر منفی رادیکال‌های آزاد را کاهش داده یا از بین ببرند، ویژگی پاداکسندگی دارند. بسیاری از بیماری‌ها مانند بیماری‌های قلبی عروقی، روده التهابی، سرطان، پیری و آلزایمر [۲۴ تا ۲۶] می‌توانند با ترکیب‌هایی با ویژگی پاداکسندگی پیشگیری یا کاهش داده شوند. در سال‌های اخیر، زیست‌شناسان، شیمی‌دان‌های دارویی برای محافظت از افراد در برابر این بیماری‌ها، ترکیب‌های پاداکسنده مصنوعی جدید و اقتصادی را کشف کردند. همچنین، در حال حاضر باکتری‌ها به دلیل مقاومت در برابر داروها مشکل‌های چشمگیری در کارایی بسیاری از بیماری‌های واگیر ایجاد کرده‌اند. بنابراین، کشف راه‌های جدید برای از بین بردن این پاتوژن‌ها حائز اهمیت است. در نتیجه، پژوهش‌های فعلی بر مطالعه اثرهای پادباکتری ترکیب‌های تهیه‌شده جدید متمرکز شده است. در این کار پژوهشی، با توجه به سنتز ترکیب‌های ناجورحلقه گزارش شده [۲۷ تا ۳۹]، روشی جدید و موثر برای تهیه برخی از مشتق‌های اسپیرولولوپیریدین (6) با بازده عالی از راه واکنش‌های چندجزئی ایزاتین (1)، آمین نوع اول (2)، اتیل ۲،۴-دی‌اکسو-۴-ریل بوتانوات (3)، آمونیم استات (4) و ترکیب‌های استیلنی فعال (5) در کنار کاتالیست $\text{Cu/Fe}_3\text{O}_4@\text{MWCNTs}$ و Et_3N در حلال آب و دمای اتاق بررسی شد (شکل ۱).

بخش تجربی

مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

واکنشگرها و مواد مربوط به بررسی ویژگی زیستی از شرکت مرک تهیه شدند و بدون خالص‌سازی بیشتر استفاده شدند. برای تعیین خلوص واکنشگرها و پیشرفت واکنش‌ها از سوانگاری لایه نازک (TLC) استفاده شد. افزون‌برآن، جداسازی فرآورده‌ها از راه شستشو با حلال اتر و تبلور مجدد انجام شد. برای شناسایی فرآورده‌های به‌دست‌آمده، روش‌های طیف‌سنجی فروسرخ تبدیل فوریه (FTIR)، ^1H NMR و ^{13}C NMR، طیف‌سنجی جرمی و تجزیه عنصری و برای اندازه‌گیری نقاط ذوب، دستگاه

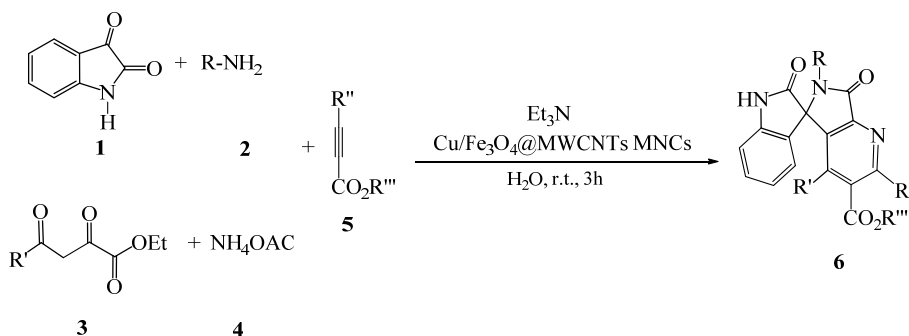
ترکیب‌های ناجورحلقه به دلیل طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های زیستی مانند پادمالاریا [۱]، پاد باکتری [۲]، پاد تومور [۳]، پاد سرطان [۴]، پاد افسردگی [۵]، ضد ویروسی [۶]، پاددیابت [۷]، پادالتهاب [۸] و پادویروس ایدز [۹]، جایگاه برجسته‌ای در شیمی دارویی دارند. افزون بر این، در زمینه علم مواد [۱۰]، علم رنگ‌ها و رنگدانه‌ها [۱۱] و همچنین، در شیمی کشاورزی مشارکت دارند [۱۲]. بنابراین، انگیزه چشمگیری برای توسعه راه‌بردهای مصنوعی کارآمد برای تولید این ترکیب‌ها وجود دارد. واکنش‌های چندجزئی در کنار نانوکاتالیست‌ها به دلیل اهمیت بسیار بالای آن در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۳ تا ۱۵] زیرا که واکنش‌های چندجزئی راه‌های متنوعی را برای ایجاد پیوندهای جدید باز می‌کنند که منجر به تشکیل ساختارهای ناجورحلقه‌ای متنوع با ویژگی‌های زیستی گوناگونی می‌شود. همچنین بازده فرآورده‌ها در واکنش‌های چندجزئی نسبت به واکنش‌های چندمرحله‌ای بیشتر است [۱۶ تا ۱۸] و می‌توانند انجام شوند. نانوساختارهای اکسیدهای فلزهای واسطه به دلیل ویژگی‌های بی‌همتا مانند سطح ویژه بالا، پایداری شیمیایی و فعالیت الکتروشیمیایی در مقیاس نانو با کاربردهای زیاد و ارزشمند [۱۹] به‌طور گسترده استفاده شده‌اند. همچنین، نانولوله‌های چنددیواره MWCNT ^۱ به دلیل داشتن بسیاری از ویژگی‌ها مانند سطح بزرگ و ظرفیت جذب بالا [۲۰]، به‌عنوان بستر به‌کارگرفته می‌شوند. نانوذره‌های آهن اکسید مغناطیسی به دلیل واکنش‌پذیری بالا و بازیافت آسان، بسیار مورد توجه هستند. جداسازی مغناطیسی روشی سریع‌تر و مؤثرتر از روش جداسازی سنتی مانند گریزانه و صافش است و به جداسازی کاتالیست از محیط واکنش کمک می‌کند [۲۱ تا ۲۳]. موضوع دیگر در این پژوهش، ارزیابی فعالیت پاداکسندگی در برخی از مشتق‌های سنتز شده اسپیرولولوپیریدین است. به‌طورمعمول ترکیب‌هایی که

1. Multi-walled carbon nanotube (MWCNTs)

زیست سنتز نانوجندسازه مغناطیسی $Cu/Fe_3O_4@MWCNTs$ با عصاره آبی ریشه...

تحلیگر CHN-O-Rapid Heraeus انجام شد. همچنین، برای شناسایی نانوکاتالیست $Cu/Fe_3O_4@MWCNTs$ تهیه شده، روش‌های XRD، FESEM، TEM، EDS و VSM که دستگاه‌های مربوط ساخت شرکت فیلیپس (پانالیتیکال) بودند، به کار گرفته شد.

Electrothermal 9100 به کار برده شد. طیف‌های FTIR با طیف‌سنج Shimadzu IR-460 و طیف‌های 1H NMR، ^{13}C با دستگاه BRUKER AVANCE FT-NMR با فرکانس 500 MHz و در حلال $CDCl_3$ و طیف‌های جرمی با طیف‌سنج Finnigan-MAT-8430 در پتانسیل یونش 70 eV ثبت شدند. تجزیه عنصری C، H و N برای ترکیب‌های سنتز شده با یک



شکل ۱ طرح‌واره سنتز اسپروپیروپیرولیدین‌های عامل دار شده

نانولوله‌های کربنی چنددیواره را در ۱۰۰ میلی‌لیتر عصاره آبی ریشه گیاه فیل‌گوش ریخته و مخلوط به مدت ۴۵ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس تحت امواج فراصوت قرار داده شد. پس از خنک شدن تا دمای محیط، فرآورده چندین بار به ترتیب با آب و اتانول شسته شد و $Cu/Fe_3O_4@MWCNTs$ MNCs تهیه شده با میدان مغناطیسی خارجی جداسازی شد.

روش عمومی برای تهیه مشتق‌های اسپروپیروپیرولیدین

6a-6h

مخلوط ایزاتین (1) (۱ میلی‌مول، ۰/۱۴۷ گرم) و آمین نوع اول (2) (۱ میلی‌مول) در کنار کاتالیست سنتز شده (۰/۰۲ گرم) و تری‌اتیل‌آمین (۰/۱ میلی‌مول، ۰/۰۱ گرم) در آب و در دمای اتاق به مدت ۳۰ دقیقه با همزن مغناطیسی چرخانده شد. در یک ظرف دیگر اتیل ۲،۴-دی‌اکسو-۴-اریل بوتانوات (3) (۱ میلی‌مول) و آمونیم استات (4) (۱ میلی‌مول، ۰/۰۷۷ گرم) به مدت ۲۵ دقیقه در کنار کاتالیست سنتز شده در آب در دمای اتاق

روش تهیه نانوجندسازه مغناطیسی $Cu/Fe_3O_4@MWCNTs$ با عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی^۱ یا فیل‌گوش

آهن (III) کلرید (۱/۵ گرم) در ۳۰ میلی‌لیتر عصاره آبی ریشه گیاه فیل‌گوش در دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس در فلاسک ته‌گرد به مدت ۵ ساعت حل شد. سپس تا دمای اتاق خنک شد و به مدت ۳۰ دقیقه تحت امواج فراصوت قرار گرفت و برای حذف مواد آلی ناخواسته به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۷۰۰۰ دور در دقیقه گریزانه و سپس صاف شد. رسوب چندبار با آب مقطر و اتانول (۹۶٪) شسته و سپس خشک شد. سپس، رسوب خشک شده در دمای ۳۰۰ درجه سلسیوس به مدت ۱ ساعت گرمادهی شد. نانوذره‌های مغناطیسی Fe_3O_4 تولید شده به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق خشک شدند. سپس ۰/۱ گرم از Fe_3O_4 تولید شده، ۱/۵ گرم مس (II) کلرید و ۰/۱ گرم

ارزیابی فعالیت پاداکسندگی ترکیب‌های 6a-6d با روش کاهش یون آهن (III)

این آزمایش برپایه قدرت کاهش یون آهن (III) با نمونه‌ها پایه‌گذاری شده است. توانایی نمونه‌ها برای کاهش یون آهن (III) با به‌کارگیری روش یلدریم^۲ و همکارانش [۴۲] استفاده شد. یک میلی‌لیتر از نمونه‌ها با ۲/۵ میلی‌لیتر بافر فسفات (pH = ۶/۶ و ۰/۲ M) و ۲/۵ میلی‌لیتر پتاسیم فریک سیانید مخلوط و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای درجه سلسیوس ۵۰ گرمادهی شدند. سپس، ۲/۵ میلی‌لیتر تری‌کلرواستیک اسید به محلول پیشین افزوده و جداسازی به مدت ۱۰ دقیقه با گریزان انجام شد. در پایان ۲/۵ میلی‌لیتر آب مقطر و ۰/۵ میلی‌لیتر آهن (III) کلرید به محلول پیشین افزوده شد. جذب نمونه‌ها در ۷۰۰ نانومتر تعیین شد. آزمون‌های پاداکسندگی برای هر نمونه سه بار تکرار شد. برای محاسبه‌ها نرم‌افزار SPSS^۳ به کار گرفته شد.

مطالعه فعالیت پادباکتریایی اسپروپیرولوپیریدین‌های سنتز شده برای این کار، روش انتشار دیسک و باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی برای بررسی اثر پادباکتریایی اسپروپیرولوپیریدین‌های سنتز شده بر دو باکتری بکارگرفته شد. همه باکتری‌ها از مجموعه کشت نوع ایرانی (PTCC^۴) تهیه شدند. باکتری‌های آماده‌شده به مدت ۱۶ تا ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس از راه رساندن باکتری به کدورت معادل استاندارد مک فارلند شماره ۰/۵ کشت داده شدند. دو استاندارد استرپتومایسین و جنتامایسین با غلظت ۴۰ گرم در میلی‌لیتر برای مقابله با باکتری‌ها استفاده شدند. تعلیق باکتریایی برپایه کدورت استاندارد مک فارلند شماره ۰/۵ (حدود $1/8 \times 1/8$ CFU/ml) تولید شد و با سواب سترون روی آگار مولر هینتون کشت داده شد. برای ارزیابی فعالیت پادباکتریایی اسپروپیرولوپیریدین‌های سنتز شده، غلظت ۱۵ تا ۳۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از آن‌ها روی دیسک‌های خالی سترون ریخته شدند.

همزده و پس از این زمان به ظرف اول افزوده و مخلوط جدید به مدت ۳۰ دقیقه همزده شد. سپس، ترکیب استیلنی فعال (5) ۵ (۱ میلی‌مول) به مخلوط افزوده شد و مخلوط جدید به مدت ۱ ساعت همزده شد. پس از پایان واکنش که با سوانگاری لایه نازک (TLC) و حلال (هگزان-AcOEt، ۶:۱) تایید شد، کاتالیست با میدان مغناطیسی خارجی جدا و جامد باقی‌مانده با صافش جدا شد و در EtOAc (اتیل استات) حل شد و با استفاده از سوانگاری ستونی فرآورده موردنظر جداسازی و خالص‌سازی شد.

مطالعه فعالیت پاداکسندگی اسپروپیرولوپیریدین‌ها با به‌دام‌نداختن رادیکال ۲،۲-دی‌فنیل-۱-پیکریل‌هیدرازین (DPPH) ترکیب‌های 6a-6d

روش شیمادا [۴۰] و همکارانش برای تعیین فعالیت به دام‌نداختن رادیکال آزاد با نمونه‌ها، به کار گرفته شد. فعالیت پاداکسندگی این ترکیب‌ها با رادیکال DPPH برپایه روش گزارش شده توسط شیمادا اندازه‌گیری شد. غلظت‌های متفاوت از هر نمونه (۱۰۰-۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) به مقدار یکسان (۳ میلی‌لیتر) به ۱ میلی‌لیتر محلول متانولی DPPH یک میلی‌مولار افزوده شد. برای وایایش، نمونه با ۳ میلی‌لیتر متانول جایگزین می‌شود. نمونه‌ها در دمای اتاق و در محیط تاریک نگه داشته می‌شوند و جذب نمونه‌ها بعد از ۳۰ دقیقه اندازه‌گیری و ۵۱۷ نانومتر نشان داده شد. بوتیل‌هیدروکسی تولوئن (BHT) و ۲-ترشیوبوتیل‌هیدروکینون (TBHQ) به‌عنوان پاداکسندگی سنتزی استاندارد به کار گرفته شدند. درصد بازداری رادیکال برپایه معادله ۱ محاسبه شد (ین^۱ و همکارانش) [۴۱].

$$I = [(AB-AS)/AB] \times 100 \quad (1)$$

که در آن I درصد بازداری DPPH، AB جذب نمونه واپایش (صفر دقیقه) و AS جذب نمونه مورد آزمایش در پایان واکنش (پس از ۳۰ دقیقه)

2.26 (3 H, s, Me), 3.77 (3 H, s, MeO), 3.85 (3 H, s, MeO), 7.24 (1 H, d, ³J = 7.7 Hz, CH), 7.37 (1 H, t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, CH), 7.43 (1 H, t, ³J = 7.6 Hz, CH), 7.56 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, 2 CH), 7.87 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, 2 CH), 7.96 (1 H, d, ³J = 7.6 Hz, CH). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 21.5 (Me), 51.6 (MeO), 52.7 (MeO), 58.5 (C), 59.6 (C), 111.3 (CH), 112.3 (CN), 113.4 (CN), 119.5 (C), 121.5 (CH), 123.7 (CH), 126.6 (2 CH), 131.4 (2 CH), 132.5 (CH), 133.7 (C), 134.6 (C), 136.5 (C), 141.2 (C), 143.5 (C), 146.7 (C), 147.3 (C), 151.4 (C), 164.2 (C=O), 165.6 (C=O), 187.6 (C=O), 189.7 (C=O), 190.5 (C=O); EIMS (70 eV, m/z (%)): 519 (M⁺, 10), 475 (78), 31 (100); Anal. Calcd for C₂₉H₁₇N₃O₇ (519.47, wt. %), C: 67.05, H: 3.30, N: 8.09, found, C: 67.17, H: 3.42, N: 8.23.

دی متیل ۴-(۴-تیل فنیل)-۶-متیل-۲،۷-دی اکسو-۷،۶-دی هیدروآسپیرول[ایندولین-۳،۵-پیرولول[۳،۴-b]پیریدین-۲،۳-دی کربوکیسیلات (6c):

پودر زرد کمرنگ، نقطه ذوب: ۱۴۳ تا ۱۴۵ درجه سلسیوس، بازده سنتز: ۹۶ گرم (۸۵ درصد)، تجزیه عنصری و داده‌های طیفی:

FTIR (KBr, ν_{max}, cm⁻¹): 3268, 1739, 1725, 1698, 1489, 1386 and 1295; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 1.28 (3 H, t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, Me), 2.85 (2 H, q, ³J_{HH} = 7.4 Hz, CH₂), 3.76 (3 H, s, MeO), 3.85 (3 H, s, MeO), 7.24 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, 2 CH), 7.36 (1 H, d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, CH), 7.45 (1 H, t, ³J = 7.6 Hz, CH), 7.53 (1 H, t, ³J = 7.6 Hz, CH), 7.85 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, 2 CH), 7.95 (1 H, d, ³J = 7.6 Hz, CH); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 15.7 (Me), 28.5 (CH₂), 51.4 (MeO), 52.3 (MeO), 58.5 (C), 60.2 (C), 110.8 (CH), 111.5 (CN), 112.7 (CN), 120.3 (C), 121.8 (CH), 124.2 (CH), 127.3 (2 CH), 131.5 (CH), 133.5 (C), 136.3 (2 CH), 137.6 (C), 140.5 (C), 143.6 (C), 144.7 (C), 147.6 (C), 148.5 (C), 151.4 (C), 162.8 (C=O), 163.5 (C=O), 187.6 (C=O), 189.7 (C=O), 190.5 (C=O). EIMS (70 eV, m/z (%)): 533 (M⁺, 10), 489 (68), 31 (100); Anal. Calcd. for C₃₀H₁₉N₃O₇ (533.50), C: 67.54, H: 3.59, N: 7.88, found, C: 67.72, H: 3.74, N: 7.98.

پلیت‌ها در گرم‌خانه در دمای ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۲۴ ساعت گرمادهی شدند. قطر ناحیه بازدارنده اندازه‌گیری و با استاندارد مقایسه شد.

نتیجه‌ها و بحث

مشخصه‌های فراورده‌های سنتز شده

دی متیل ۴-(۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲،۷-دی اکسو-۷،۶-دی هیدروآسپیرول[ایندولین-۳،۵-پیرولول[۳،۴-b]پیریدین-۲،۳-دی کربوکیسیلات (6a):

پودر زرد کمرنگ، نقطه ذوب: ۱۴۲ تا ۱۴۴ درجه سلسیوس، بازده سنتز: ۹۹ گرم (۸۷ درصد)، تجزیه عنصری و داده‌های طیفی:

FTIR (KBr, ν_{max}, cm⁻¹): 3345, 1736, 1727, 1587, 1486, 1392 and 1297; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 3.18 (3 H, s, MeN), 3.82 (3 H, s, MeO), 3.84 (3 H, s, MeO), 3.91 (3 H, s, MeO), 6.92 – 6.99 (3 H, m, 3 CH), 7.18 (1 H, t, ³J = 7.5 Hz, CH), 7.28 (1 H, t, ³J = 7.5 Hz, CH), 7.44 (2 H, d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2 CH), 10.23 (1 H, s, NH); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 29.7 (MeN), 52.3 (MeO), 52.5 (MeO), 55.3 (MeO), 71.3 (C), 111.4 (CH), 114.0 (2 CH), 123.9 (CH), 124.8 (CH), 125.9 (C), 126.3 (C), 128.8 (CH), 128.9 (C), 129.5 (C), 131.0 (2 CH), 138.3 (C), 141.3 (C), 142.2 (C), 143.7 (C), 159.5 (C), 160.7 (C=O), 165.7 (C=O), 165.9 (C=O), 173.3 (C=O); EIMS (70 eV): m/z (%) = 487 (M⁺, 15), 31 (100); Anal. Calcd. for C₂₆H₂₁N₃O₇ (487.47, wt. %), C: 64.06, H: 4.34, N: 8.62, found, C: 64.18, H: 4.48, N: 8.83.

دی متیل ۴-(۴-متیل فنیل)-۶-متیل-۲،۷-دی اکسو-۷،۶-دی هیدروآسپیرول[ایندولین-۳،۵-پیرولول[۳،۴-b]پیریدین-۲،۳-دی کربوکیسیلات (6b):

پودر زرد کمرنگ، نقطه ذوب: ۱۲۸ تا ۱۳۰ درجه سلسیوس، بازده سنتز: ۹۶ گرم (۸۷ درصد)، تجزیه عنصری و داده‌های طیفی:

FTIR (KBr, ν_{max}, cm⁻¹): 3235, 1739, 1727, 1589, 1487, 1368 and 1295; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

132.3 (CH), 133.6 (CH), 134.0 (2 CH), 134.8 (C), 139.6 (C), 140.5 (C), 142.3 (C), 146.5 (C), 157.6 (C), 163.5 (C=O), 187.6 (C=O), 189.2 (C=O), 191.4 (C=O); EIMS (70 eV, m/z (%)): = 461 (M⁺, 15), 417 (84), 31 (100); Anal. Calcd. for C₂₇H₁₅N₃O₅ (461.10, wt. %), C: 70.28, H: 3.28, N: 9.11, found (wt. %), C: 70.42, H: 3.43, N: 9.25.

متیل ۴-(۴-متوکسی فنیل)-۶-متیل-۲،۷-دی اکسو-۷،۶-دی هیدروآسپیرول[ایندولین-۳،۵-پیرولول] [۳،۴-b] پیریدین [۳،۲-دی کربو کسيلات (6d):

پودر زرد کمرنگ، نقطه ذوب: ۱۳۷ تا ۱۳۹ درجه سلسیوس، بازده سنتز: ۸۵ گرم (۸۰ درصد)، تجزیه عنصری و داده‌های طیفی:

FTIR (KBr, v_{max}, cm⁻¹): 3286, 1740, 1726, 1598, 1487, 1375 and 1287. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 3.75 (3 H, s, MeO), 3.87 (3 H, s, MeO), 7.06 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, 2 CH), 7.36 (1 H, d, ³J = 7.6 Hz, CH), 7.42 (1 H, t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, CH), 7.57 (1 H, t, ³J = 7.6 Hz, CH), 7.65 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, 2 CH), 7.86 (1 H, d, ³J = 7.6 Hz, CH), 8.12 (1 H, s, CH); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 52.5 (MeO), 55.6 (MeO), 57.2 (C), 59.5 (C), 110.6 (CH), 111.4 (CN), 112.7 (CN), 117.2 (2 CH), 118.7 (2 CH), 121.5 (CH), 122.7 (C), 123.6 (CH), 130.6 (C), 132.4 (CH), 134.5 (C), 140.2 (C), 141.7 (C), 143.3 (C), 146.5 (C), 157.4 (C), 158.5 (CH), 165.2 (C=O), 188.2 (C=O), 189.6 (C=O), 192.4 (C=O); EIMS (70 eV, m/z (%)): 477 (M⁺15), 433 (64), 31 (100). Anal. Calcd. for C₂₇H₁₅N₃O₆ (477.43, wt. %), C: 67.93, H: 3.17, N: 8.80, found (wt. %), C: 68.15, H: 3.32, N: 8.96.

دی متیل ۴-(۴-نیترو فنیل)-۶-متیل-۲،۷-دی اکسو-۷،۶-دی هیدروآسپیرول [ایندولین-۳،۵-پیرولول] [۳،۴-b] پیریدین [۳،۲-دی کربو کسيلات (6g):

پودر زرد، نقطه ذوب: ۱۵۸ تا ۱۶۰ درجه سلسیوس، بازده سنتز: ۹۳ گرم (۷۸ درصد)، تجزیه عنصری و داده‌های طیفی:

FTIR (KBr, v_{max}, cm⁻¹): 3486, 1743, 1725, 1587, 1486, 1364 and 1297; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 3.76 (3 H, s, MeO), 3.85 (3 H, s, MeO), 7.32 (1 H, d, ³J = 7.6 Hz, CH), 7.42 (1 H, t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, CH), 7.56 (1 H, t, ³J = 7.6 Hz, CH), 7.75 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, 2 CH),

دی اتیل ۴-(۴-متیل فنیل)-۶-متیل-۲،۷-دی اکسو-۷،۶-دی هیدروآسپیرول[ایندولین-۳،۵-پیرولول] [۳،۴-b] پیریدین [۳،۲-دی کربو کسيلات (6d):

پودر زرد کمرنگ، نقطه ذوب: ۱۵۳ تا ۱۵۵ درجه سلسیوس، بازده سنتز: ۰.۹۶ گرم (۸۳ درصد)، تجزیه عنصری و داده‌های طیفی:

FTIR (KBr, v_{max}, cm⁻¹): 3285, 1738, 1725, 1597, 1476, 1387 and 1292; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 1.15 (3 H, t, ³J = 7.4 Hz, Me), 1.32 (3 H, t, ³J = 7.4 Hz, Me), 2.27 (3 H, s, Me), 4.15 (2 H, q, ³J = 7.4 Hz, CH₂O), 4.25 (2 H, q, ³J = 7.4 Hz, CH₂O), 7.27 (1 H, d, ³J = 7.6 Hz, CH), 7.34 (1 H, t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, CH), 7.45 (1 H, t, ³J = 7.6 Hz, CH), 7.56 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, 2 CH), 7.94 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, 2 CH), 8.07 (1 H, d, ³J = 7.6 Hz, CH); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 13.8 (Me), 14.0 (Me), 22.4 (Me), 58.6 (C), 61.3 (C), 61.5 (CH₂O), 62.7 (CH₂O), 110.6 (CH), 110.7 (CN), 111.5 (CN), 120.3 (C), 121.5 (CH), 123.4 (CH), 126.3 (2 CH), 131.7 (2 CH), 132.5 (CH), 133.7 (C), 135.2 (C), 136.5 (C), 141.3 (C), 143.7 (C), 146.5 (C), 147.4 (C), 150.2 (C), 164.3 (C=O), 165.7 (C=O), 187.2 (C=O), 189.4 (C=O), 191.4 (C=O); EIMS (70 eV, m/z (%)): 547 (M⁺15), 489 (86), 45 (100); Anal. Calcd. for C₃₁H₂₁N₃O₇ (547.14, wt. %), C: 68.00, H: 3.87, N: 7.67, found (wt. %), C: 68.18, H: 3.96, N: 7.83.

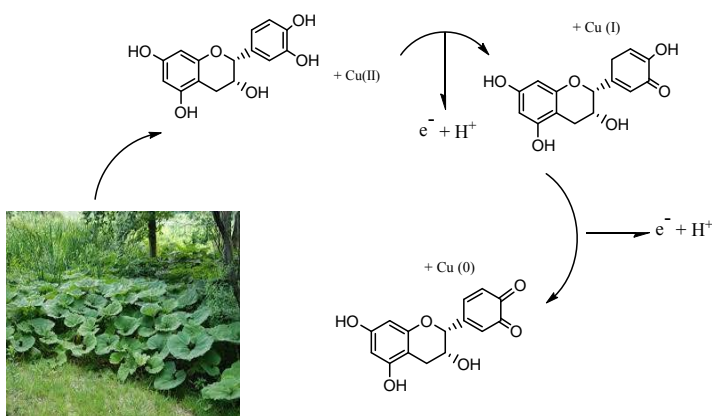
متیل ۴-(۴-متیل فنیل)-۶-متیل-۲،۷-دی اکسو-۷،۶-دی هیدروآسپیرول[ایندولین-۳،۵-پیرولول] [۳،۴-b] پیریدین [۳،۲-دی کربو کسيلات (6e):

پودر زرد کمرنگ، نقطه ذوب: ۱۲۵ تا ۱۲۷ درجه سلسیوس، بازده سنتز: ۸۱ گرم (۸۰ درصد)، تجزیه عنصری و داده‌های طیفی:

FTIR (KBr, v_{max}, cm⁻¹): 3285, 1742, 1726, 1587, 1496, 1374 and 1295; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 2.36 (3 H, s, Me), 3.87 (3 H, s, MeO), 7.34 (1 H, d, ³J = 7.6 Hz, CH), 7.45 (1 H, t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, CH), 7.56 (1 H, t, ³J = 7.6 Hz, CH), 7.63 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, 2 CH), 7.86 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, 2 CH), 7.98 (1 H, d, ³J = 7.6 Hz, CH), 8.28 (1 H, S, CH); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 21.9 (Me), 51.5 (MeO), 60.2 (C), 60.8 (C), 110.7 (CH), 111.3 (CN), 112.6 (CN), 121.4 (CH), 122.7 (C), 124.5 (CH), 127.3 (2 CH), 131.6 (C),

Hz, CH); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 13.6 (Me), 14.2 (Me), 55.7 (MeO), 58.3 (C), 59.8 (C), 61.5 (CH₂O), 62.7 (CH₂O), 110.6 (CH), 111.6 (CN), 112.4 (CN), 113.4 (2 CH), 120.2 (2 CH), 121.7 (C), 122.7 (CH), 123.4 (CH), 131.6 (C), 136.2 (C), 137.4 (C), 141.5 (C), 147.4 (C), 148.6 (C), 149.8 (C), 152.6 (C), 157.3 (C), 164.5 (C=O), 165.7 (C=O), 187.2 (C=O), 189.5 (C=O), 191.4 (C=O). EIMS (70 eV, m/z (%)): 563 (M⁺, 15), 505 (76), 45 (100). Anal. Calcd. for C₃₁H₂₁N₃O₈ (563.52, wt. %), C: 66.07, H: 3.76, N: 7.46, Found, C: 66.23, H: 3.92, N: 7.63.

برای سنتز کاتالیست، نانوذره‌های مس به‌وسیله کاهش یون‌های Cu²⁺ با عصاره آبی ریشه گیاه فیل گوش تولید شدند. روش به‌کارگرفته شده به‌طور کامل بی‌خطر، تمیز، غیرسمی و سازگار با محیط‌زیست بود. در این کار، یون‌های فلز مس با فلاونوئیدها و فنولیک‌های موجود در عصاره آبی ریشه گیاه فیل گوش برپایه سازوکار زیر به ذره‌های فلزی نانو تبدیل شدند (شکل ۲).



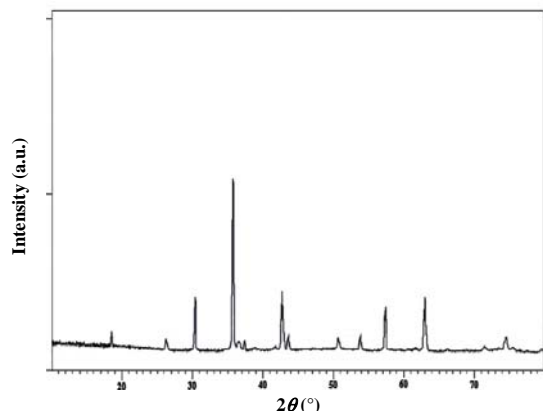
شکل ۲ سازوکار سنتز نانوذره‌های مس با عصاره آبی ریشه گیاه فیل گوش

7.87 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, 2 CH), 7.96 (1 H, d, ³J = 7.6 Hz, CH); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 51.2 (MeO), 52.7 (MeO), 58.8 (C), 59.8 (C), 110.7 (CH), 111.4 (CN), 112.6 (CN), 120.3 (C), 121.5 (CH), 124.2 (CH), 125.5 (2 CH), 127.3 (2 CH), 131.7 (CH), 133.5 (C), 136.5 (C), 141.2 (C), 143.6 (C), 145.4 (C), 147.3 (C), 148.5 (C), 150.2 (C), 163.5 (C=O), 164.7 (C=O), 186.2 (C=O), 188.5 (C=O), 191.4 (C=O); EIMS (70 eV, m/z (%)): 550 (M⁺, 15), 506 (68), 31 (100). Anal. Calcd. for C₂₈H₁₄N₄O₉ (550.08, wt. %), C: 61.10, H: 2.56, N: 10.18, found (wt. %), C: 61.24, H: 2.73, N: 10.32.

دی‌اتیل‌۴-(۴-متوکسی‌فنیل)-۶-متیل-۲،۷-دی‌اکسو-۷،۶-دی‌هیدروآسپیرول‌ایندولین-۳،۵-پیرولول[۳،۴-b]پیریدین-۲،۳-دی‌کربوکسیلات (6h):

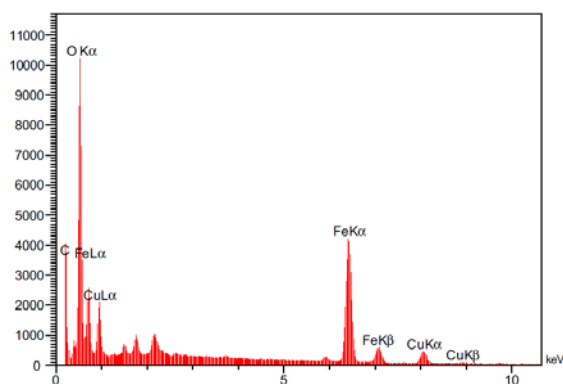
پودر زرد کمرنگ، نقطه ذوب: ۱۴۸ تا ۱۵۰ درجه سلسیوس، بازده سنتز: ۱/۰۱ گرم (۸۰ درصد)، تجزیه عنصری و داده‌های طیفی:

FTIR (KBr, ν_{max}, cm⁻¹): 3197, 1742, 1726, 1595, 1478, 1376 and 1284; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 1.17 (3 H, t, ³J = 7.4 Hz, Me), 1.26 (3 H, t, ³J = 7.4 Hz, Me), 3.85 (3 H, s, MeO), 4.22 (2 H, q, ³J = 7.4 Hz, CH₂O), 4.34 (2 H, q, ³J = 7.4 Hz, CH₂O), 7.06 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, 2 CH), 7.27 (1 H, d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, CH), 7.38 (1 H, t, ³J = 7.6 Hz, CH), 7.46 (1 H, t, ³J = 7.6 Hz, CH), 7.59 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, 2 CH), 7.92 (1 H, d, ³J = 7.6



شکل ۴ الگوی پراش پرتو ایکس نانوجندسازه مغناطیسی Cu/Fe₃O₄@MWCNTs

نتیجه تجزیه عنصری با روش EDS در شکل ۵ ارایه شده است. همان‌طور که در این شکل مشاهده می‌شود قله‌های مربوط به Fe، O، Cu و C بیانگر سنتز موفق این نانوجندسازه است.



شکل ۵ طیف EDS نانوجندسازه مغناطیسی Cu/Fe₃O₄@MWCNTs

تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) نانوکاتالیست تهیه‌شده در شکل ۶ ارایه شده است.

برای بررسی ساختار و ریخت نانوجندسازه مغناطیسی Cu/Fe₃O₄@MWCNTs، روش‌های متفاوتی مانند بررسی تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) (شکل ۳) و الگوی پراش پرتو ایکس (XRD) (شکل ۴) به‌کار گرفته شد.



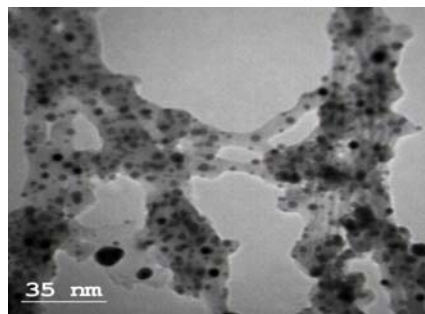
شکل ۳ تصویر SEM نانوجندسازه مغناطیسی Cu/Fe₃O₄@MWCNTs

پراش پرتو ایکس (XRD) یک روش غیرتخریبی و ابزار شناسایی مهم برای تعیین اندازه و ساختار بلوری نانومواد است. شکل ۳ الگوی پراش پرتو ایکس نانوجندسازه مغناطیسی Cu/Fe₃O₄@MWCNTs را نشان می‌دهد. قله‌های شاخص در 2θ ‌های برابر با 35.5° ، 54.7° ، 44.0° و 63.0° برای نانوذره‌های مغناطیسی Fe₃O₄ با کارت مرجع (JCPDS No.: 19-0629) و قله‌های مشاهده‌شده در 2θ ‌های برابر با 50.5° ، 74.2° و 83.6° با کارت مرجع (JCPDS No.: 04-0836) همخوانی دارند. همچنین، قله‌های مشاهده‌شده در 2θ ‌های برابر با 26.2° و 43.6° برای MWCNTs با کارت مرجع (JCPDS No.: 41-1487) همخوانی دارند. میانگین اندازه نانوذره‌های تهیه‌شده با معادله شرر^۱ محاسبه شد و با توجه به پهنای قله در نصف بیشینه بلندترین قله ($2\theta = 35.5^\circ$)، اندازه نانوذره‌های تهیه‌شده برابر با 36.2 نانومتر به‌دست آمد.

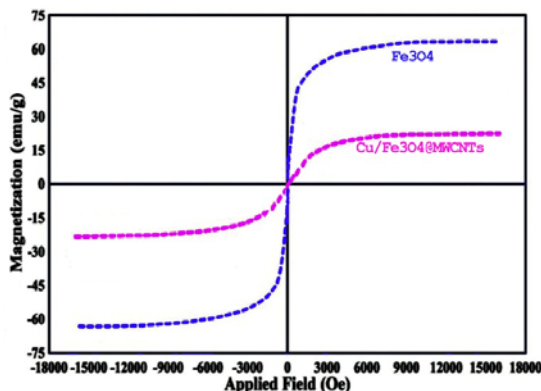
1. Scherer's Equation

زیست سنتز نانوجندسازه مغناطیسی Cu/Fe₃O₄@MWCNTs با عصاره آبی ریشه...

نوع اول (2)، اتیل ۲،۴-دی‌اکسو-۴-اریل بوتانوات (3)، آمونیم استات (4) و ترکیب‌های استیلنی دارای کمبود الکترون (5) در کنار کاتالیست Cu/Fe₃O₄@MWCNTs و تری‌اتیل‌آمین در آب و در دمای اتاق تولید شدند (شکل ۸).

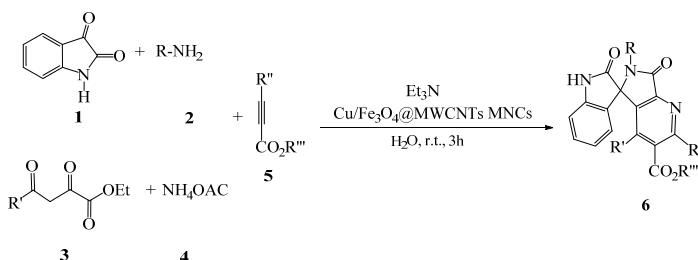


شکل ۶ تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری نانوجندسازه مغناطیسی Cu/Fe₃O₄@MWCNTs



شکل ۷ طیف VSM نانوجندسازه مغناطیسی Cu/Fe₃O₄@MWCNTs

نانوذره‌های به‌دست‌آمده از این روش ویژگی مغناطیسی چشمگیری داشتند و به راحتی جذب آهنربا می‌شدند. طیف VSM این ذره‌ها نیز وجود ویژگی مغناطیسی آن‌ها را تایید کرد (شکل ۷). مغناطیس‌پذیری اشباع نانوذره‌ها برابر ۲۲٫۵ emu/g است. در این پژوهش، مشتق‌های جدید اسپروپیرولوپیریدین (6) با بازده بالا با واکنش‌های چندجزئی ایزاتین (1)، آمین‌های



6	R	R'	R''	R'''	Yield (%) of 6
a	Me	4-MeO-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	Me	87
b	Me	4-Me-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	Me	87
c	Me	4-Et-C ₆ H ₄	CO ₂ Me	Me	85
d	Et	4-Me-C ₆ H ₄	CO ₂ Et	Et	83
e	Me	4-Me-C ₆ H ₄	H	Me	80
f	Me	4-MeO-C ₆ H ₄	H	Me	80
g	Me	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	CO ₂ Me	Me	78
h	Et	4-MeO-C ₆ H ₄	CO ₂ Et	Et	80

شکل ۸ طرح‌واره سنتز اسپروپیرولوپیریدین‌های عامل‌دار شده

کاتالیست و مقدار مصرف کاتالیست، حلال و مقدار مواد اولیه مصرفی بررسی و بهینه‌سازی شد. برای بهینه‌سازی، ابتدا یک واکنش به‌عنوان واکنش نمونه انتخاب شد. واکنش با نسبت‌های مولی برابر از ایزاتین (1a)، متیل‌آمین (2a)، اتیل ۲،۴-دی-

نخستین مسئله در انجام یک واکنش بهینه‌سازی شده، شرایط واکنش است. بنابراین، واکنش تهیه مشتق‌های اسپروپیرولوپیریدین برای رسیدن به بیشترین بازده فرآورده و تمیزبودن محیط واکنش بهینه شد. برای بهینه‌سازی دمای واکنش،

کاتالیست $\text{Cu/Fe}_3\text{O}_4@\text{MWCNTs}$ بیشینه فرآورده در دمای اتاق به دست آمد. همچنین، در دمای اتاق، مقدارهای متفاوت کاتالیست $\text{Cu/Fe}_3\text{O}_4@\text{MWCNTs}$ بررسی و ۰/۰۱۵ گرم، به عنوان مقدار بهینه انتخاب شد. با افزایش مقدار کاتالیست، تغییری در بازده فرآورده دیده نشد (جدول ۱). همچنین، برای تعیین بهترین حلال، واکنش نمونه در حلال‌های متفاوت بررسی و آب به عنوان بهترین حلال برای این واکنش‌ها انتخاب شد (جدول ۱).

اکسو-۴-متوکسی فنیل بوتانوات (3a)، آمونیم استات (4a) و دی‌متیل‌استیلن‌دی‌کربوکسیلات (5a) به عنوان واکنش نمونه انتخاب شد و شرایط بهینه روی این واکنش به دست آمد. ابتدا شرایط واکنش در دمای اتاق و بدون کاتالیست برقرار شد. پس از ۱۲ ساعت فرآورده‌ای تشکیل نشد. با اعمال گرما در شرایط بدون کاتالیست پس از چندین ساعت بازده واکنش تغییر چشمگیری نداشت که نشان داد دما نقشی در پیشرفت واکنش ندارد و دمای اتاق به عنوان دمای بهینه انتخاب شد. واکنش در دمای اتاق در کنار کاتالیست‌های متفاوت بررسی شد. با

جدول ۱ بهترین شرایط برای انجام واکنش

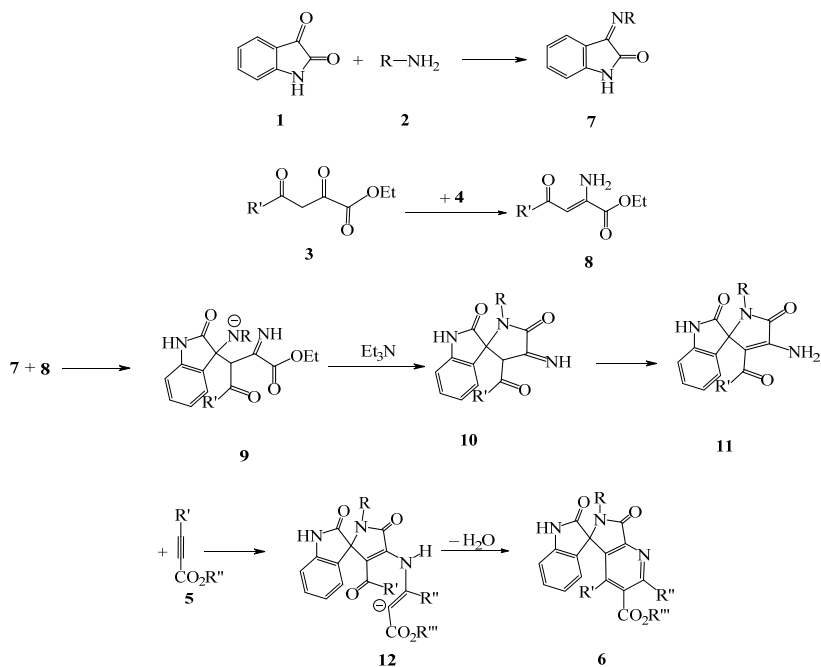
ردیف	کاتالیست	درصد مولی کاتالیست	حلال	دما	زمان	بازده (درصد)
۱	-	-	-	دمای اتاق	۱۰	مقدار بسیار کم
۲	-	-	اتانول	۱۰۰	۱۰	مقدار بسیار کم
۳	Et_3N	۱۰	اتانول	دمای اتاق	۵	۱۰
۴	Et_3N	۱۵	اتانول	دمای اتاق	۴	۱۰
۵	Et_3N	۱۰	اتانول	رفلاکس	۴	۱۰
۶	Et_3N	۱۰	آب	دمای اتاق	۳	۲۵
۷	Et_3N	۱۰	استونیتریل	دمای اتاق	۳	۴۵
۸	Pyridine	۱۰	آب	دمای اتاق	۳	۱۵
۹	Pyridine	۱۰	استونیتریل	دمای اتاق	۳	۲۰
۱۰	K_2CO_3	۱۰	آب	دمای اتاق	۶	۲۵
۱۱	K_2CO_3	۱۰	استونیتریل	دمای اتاق	۵	۴۸
۱۲	K_2CO_3	۱۰	اتانول	دمای اتاق	۵	۲۰
۱۳	Cu/TiO_2 NPs	۱۰	آب	دمای اتاق	۴	۵۸
۱۴	$\text{Cu/Fe}_3\text{O}_4$ MNPs	۱۰	استونیتریل	دمای اتاق	۴	۶۸
۱۵	Cu/MWCNTs NPs	۱۰	اتانول	دمای اتاق	۴	۶۵
۱۶	$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MWCNTs}$ MNPs	۱۰	آب	دمای اتاق	۴	۷۰
۱۷	$\text{Cu/Fe}_3\text{O}_4@\text{MWCNTs}$ MNC	۱۵	آب	دمای اتاق	۳	۸۷
۱۸	$\text{Cu/Fe}_3\text{O}_4@\text{MWCNTs}$ MNC	۱۰	استونیتریل	دمای اتاق	۴	۷۵
۱۹	$\text{Cu/Fe}_3\text{O}_4@\text{MWCNTs}$ MNC	۱۵	استونیتریل	دمای اتاق	۴	۸۷
۲۰	$\text{Cu/Fe}_3\text{O}_4@\text{MWCNTs}$ MNC	۱۵	اتانول	دمای اتاق	۴	۸۰
۲۱	Fe_3O_4 MNPs	۱۵	آب	دمای اتاق	۴	۶۵
۲۲	Fe_3O_4 MNPs	۱۵	استونیتریل	دمای اتاق	۴	۶۵

جدول ۲ تکرارپذیری کارایی کاتالیست

توالی تکرار آزمون‌ها	۱	۲	۳	۴	۵	۶
بازده فراورده 6a	۸۷	۸۷	۸۷	۸۳	۸۰	۷۵

بررسی ساختار ترکیب‌های 6a-6h با طیف‌های ¹H-NMR، ¹³C-NMR، Mass و FTIR انجام شد. در طیف پروتون ترکیب 6a، سه قله یکتایی در جابه‌جایی‌های ۳/۸۳، ۳/۷۸، و ۲/۸۷ ppm برای پروتون‌های متوکسی، یک قله یکتایی در ناحیه ۲/۸۷ ppm برای پروتون NH به‌همراه رزونانس‌های مربوط به ناحیه آروماتیک (۶/۹۸ تا ۸/۲۲ ppm) دیده می‌شود. در طیف ¹³C-NMR، گروه کربونیل ترکیب 6a در نواحی ۱۶۴/۲، ۱۶۵/۲، ۱۶۷/۳، و ۱۸۷/۲ ppm دیده می‌شود. اگرچه هیچ گزارشی برای جزئیات سازوکار واکنش وجود ندارد، سازوکار پیشنهادی برای این واکنش‌ها در شکل ۹ ارائه شده است.

مهم‌ترین ویژگی که در زمینه کاربرد سامانه‌های ناهمگن باید در نظر قرار گیرد، نیمه‌عمر کاتالیست و قابلیت بازیافت آن است. در این راستا، واکنش نمونه در دمای اتاق و در کنار کاتالیست Cu/Fe₃O₄@MWCNTs بررسی و پیشرفت واکنش با سوانگاری لایه نازک تا پایان واکنش واپایش شد. واکنش پس از ۳ ساعت کامل شد. پس از کامل شدن واکنش، کاتالیست برای انجام دوباره واکنش جدا و به‌طور کامل شسته و خشک شد. واکنشگرها به ظرف واکنش افزوده شده و پیشرفت واکنش در کنار کاتالیست با سوانگاری لایه نازک پیگیری شد. کاتالیست تا ۶ بار متوالی در واکنش به‌کار گرفته شد. نتیجه‌ها نشان داد که تا ۴ بار متوالی تغییر چشمگیری در بازده واکنش مشاهده نشد.

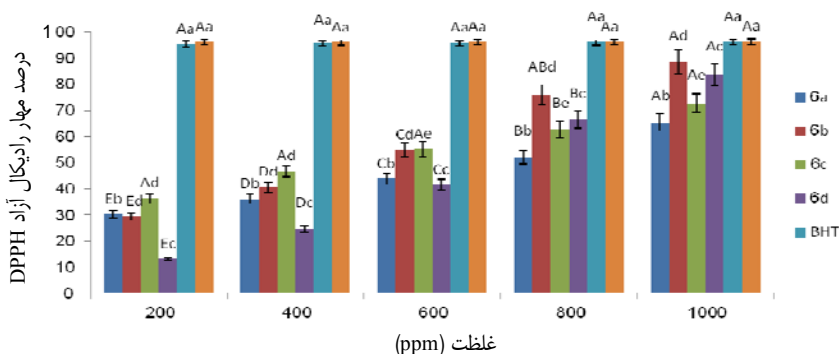


شکل ۹ طرحواره سازوکار پیشنهادی برای سنتز اسپروپیریدین

بررسی ویژگی پاداکسندگی اسپروپیرولوپیریدین‌های سنتز شده

6a-6d

توانایی مهار رادیکال آزاد DPPH ترکیب‌های 6a-6d در غلظت‌های ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ ppm در مقایسه با پاداکسندگی BHT و TBHQ در شکل ۱۰ نشان داده شده‌اند. نتیجه‌های تجزیه وردایی نشان داد که نوع و غلظت نمونه‌ها و پاداکسندگی‌های سنتزی تأثیر معناداری بر مهار رادیکال DPPH دارد ($p < 0.05$). به‌طور کلی چهار مشتق مورد بررسی، فعالیت مهار رادیکال آزاد ضعیف‌تری نسبت به پاداکسندگی‌های سنتزی داشتند. قدرت مهار رادیکال آزاد ترکیب‌های سنتز شده به‌صورت $TBHQ > BHT > 6b > 6d > 6c > 6a$ بود. در میان این ترکیب‌ها، ترکیب 6b از ویژگی پاداکسندگی بهتری نسبت به ترکیب‌های دیگر برخوردار است.



شکل ۱۰ اثر پاداکسندگی ترکیب‌های سنتز شده

بررسی فعالیت پادباکتری ترکیب‌های سنتز شده

در این کار پژوهشی، فعالیت پادباکتری اسپروپیرولوپیریدین‌های سنتز شده در کنار باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی بررسی شد و با استرپتومایسین و جنتامایسین به‌عنوان دو داروی پادباکتری استاندارد مقایسه شد. نتیجه‌های این بررسی در جدول ۳ نشان داده شده‌اند. این ارزیابی نشان داد که نوع باکتری و غلظت ترکیب‌های سنتز شده عامل مهمی در قطر ناحیه بازدارندگی است. همان‌طور که در جدول ۳ ارائه شده است، توانایی پادباکتری اسپروپیرولوپیریدین

فرض می‌شود که واکنش با تشکیل ایمین (7) از واکنش بین ایزاتین (1) و آمین نوع اول (2) در کنار کاتالیست سنتز شده، آغاز می‌شود. اتیل ۲،۴-دی‌اکسو-۴-اریل بوتانوات (3) با آمونیم استات (4) در کنار کاتالیست و تری‌اتیل‌آمین واکنش می‌دهد و حدواسط 8 را تولید می‌کند.

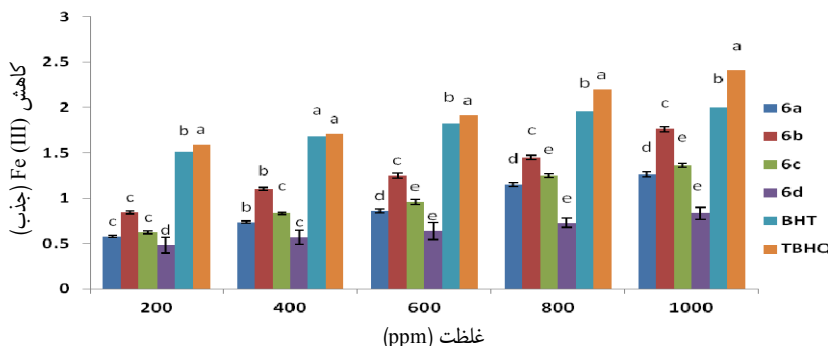
این حدواسط به‌عنوان نوکلئوفیل به حد واسط ایمین (7) حمله می‌کند و تبدیل به حدواسط 9 می‌شود که با حلقه‌زایی درون مولکولی به حدواسط 11 تبدیل می‌شود. حدواسط 11 در کنار کاتالیست با ترکیب‌های استیلنی فعال (5) وارد واکنش می‌شود و حدواسط 12 را تولید می‌کند که با حلقه‌زایی درون مولکولی و حذف آب، ترکیب‌های 6 را تولید می‌کند.

شکل ۱۱ قدرت کاهندگی آهن (III) ترکیب‌های 6a-6d

در غلظت‌های ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ ppm در مقایسه با پاداکسندگی‌های سنتزی BHT و TBHQ را نشان می‌دهد. در همه نمونه‌ها قدرت کاهندگی با افزایش غلظت افزایش یافت. به‌طور کلی قدرت کاهندگی ترکیب‌های سنتز شده به‌صورت $TBHQ > BHT > 6b > 6c > 6a > 6d$ بود. در بین ترکیب‌های سنتز شده، ترکیب 6b از قدرت کاهندگی بالایی برخوردار بود.

زیست سنتز نانوچندسازه مغناطیسی $Cu/Fe_3O_4@MWCNTs$ با عصاره آبی ریشه...

6a، 6c، 6d و 6g در کنار دو نوع باکتری (گرم مثبت و منفی) به دلیل قطر خوب ناحیه مهار، بیشترین تأثیر را بر اشربشیا کلی دارد.



شکل ۱۱ قدرت کاهش دگی Fe(III) ترکیب‌های سنتز شده

جدول ۳ اثر پادباکتری ترکیب‌های سنتز شده

استافیلوکوک اورئوس (+)**** PTCC 1337		باسیلوس سرئوس (+)*** PTCC 1023		اشربشیا کلی (-)** PTCC1270		کلبسیلا پنومونیه (-)* PTCC 1290		ترکیب‌ها
IZ† (mm)	MIC‡ (µg/ml)	IZ (mm)	MIC (µg/ml)	IZ (mm)	MIC (µg/ml)	IZ (mm)	MIC (µg/ml)	
۶	۲۵	۵	۲۵	۹	۲۰	۱۰	۲۰	6a
۱۷	۲۰	۱۹	۲۰	۲۳	۱۵	۲۲	۱۵	6b
۱۸	۲۵	۲۲	۲۵	۲۴	۲۰	۲۰	۲۰	6c
۹	۳۰	۱۰	۳۰	۱۲	۲۵	۸	۲۵	6d
۲۰	۲۵	۱۸	۲۵	۲۲	۲۰	۱۹	۲۰	6e
۱۷	۲۵	۱۸	۲۵	۲۲	۲۰	۲۱	۲۰	6f
۸	۳۰	۷	۳۰	۸	۲۵	۵	۲۵	6g
۱۹	۱۳	۲۲	۱۳	۲۳	۱۳	۲۱	۱۳	Streptomycin
۲۰	۱۳	۲۱	۱۳	۲۲	۱۳	۱۸	۱۳	Gentamicin

* Klebsiella pneumoniae (-)

** Escherichia coli (-)

*** Bacillus cereus (+)

**** Staphylococcus aureus (+)

† Inhibition zone

‡ Minimum inhibitory concentration

بررسی شد. همچنین، فعالیت پاداکسندگی تعدادی از اسپيرو پيروپيريدین‌های تهیه شده با آزمایش مهار رادیکال DPPH ارزیابی شد. اسپيروپيروپيريدین 6a فعالیت پاداکسندگی خوبی نسبت به استاندارد از خود نشان داد. افزون بر این، برای تایید فعالیت پادباکتری اسپيروپيروپيريدین‌های سنتز شده، آزمایش انتشار دیسک با به کارگیری دو نوع باکتری انجام شد. مزایای این روش شامل واکنش تک ظرف، بازده عالی فرآورده، بارگذاری کم کاتالیست و زمان واکنش کوتاه، جداسازی آسان

نتیجه گیری

در این پژوهش نانوکاتالیست مغناطیسی $Cu/Fe_3O_4@MWCNTs$ با عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی سنتز شد و کارایی آن با انجام سنتز تک ظرف خانواده جدیدی از اسپيروپيروپيريدین‌های عامل دار شده از راه واکنش‌های تراکمی ایزاتین، آمین‌های نوع اول، اتیل ۲،۴-دی اکسو-۴-اریل بوتانوات، آمونیم استات و ترکیبات استیلنی فعال در حلال آب و دمای اتاق در کنار نانوکاتالیست تهیه شده،

سیاسگزاری

نویسندگان این مقاله مراتب تشکر و قددانی خود را از حمایت‌های معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد زاهدان، فیروزکوه و قائمشهر به دلیل مساعدت در انجام این پژوهش، اعلام می‌دارند.

کاتالیست و فراورده و انجام واکنش در شرایط سازگار با محیط‌زیست بود.

مراجع

- [1] Kalaria PN, Karad SC, Raval DK. A review on diverse heterocyclic compounds as the privileged scaffolds in antimalarial drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;158:917–936. doi: **10.1016/j.ejmech.2018.08.040**
- [2] Desai N, Trivedi A, Pandit U, Dodiya A, Rao VK, Desai P. Hybrid Bioactive Heterocycles as Potential Antimicrobial Agents: A Review. *Mini. Rev. Med. Chem.* 2016;16:1500–1526. doi: **10.2174/1389557516666160609075620**
- [3] Fouad MM, El-Bendary ER, Suddek GM, Shehata IA, El-Kerdawy MM. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some new thiophenes and thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives. *Bioorg. Chem.* 2018;81:587–598. doi: **10.1016/j.bioorg.2018.09.022**
- [4] Martins P, Jesus J, Santos S, Raposo LR, Roma-Rodrigues C, Baptista PV, Fernandes AR. Heterocyclic anticancer compounds: Recent advances and the paradigm shift towards the use of nanomedicine's tool box. *Molecules.* 2015;20:16852–16891. doi: **org/10.3390/molecules200916852**
- [5] Siddiqui N, Andalip Bawa S, Ali R, Afzal O, Akhtar MJ, Azad B, Kumar R. Antidepressant potential of nitrogen-containing heterocyclic moieties: An updated review. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 2011;3:194–212. doi: **10.4103/0975-7406.80765**
- [6] Sokolova AS, Yarovaya OI, Bormotov NI, Shishkina LN, Salakhutdinov NF. Synthesis and antiviral activity of camphor-based 1,3-thiazolidin-4-one and thiazole derivatives as Orthopoxvirus-reproduction inhibitors. *Med. Chem. Comm.* 2018;9:1746–1753. doi: **10.1039/C8MD00347E**
- [7] Goel A, Agarwal N, Singh FV, Sharon A, Tiwari P, Dixit M, Pratap R, Srivastava AK, Maulik PR, Ram VJ. Antihyperglycemic activity of 2-methyl-3,4,5-triaryl-1H-pyrroles in SLM and STZ models. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004;14:1089–1092. doi: **10.1016/j.bmcl.2004.01.009**
- [8] Amir M, Javed SA, Kumar H. Pyrimidine as antiinflammatory agent: A review. *Indian. J. Pharm. Sci.* 2007;69:337–343. doi: **10.4103/0250-474X.34540**
- [9] Li W, Zhao SJ, Gao F, Lv ZS, Tu JY, Xu Z. Synthesis and in vitro anti-tumor, anti-mycobacterial and anti-HIV activities of diethylene-glycol-tethered bis-isatin derivatives. *Chemistry Select.* 2018;3:10250–10254. doi: **org/10.1002/slct.201802185**
- [10] Zhao X, Chaudhry ST, Mei J. Heterocyclic building blocks for organic semiconductors. *Advances in Heterocyclic Chemistry.* 2017;121:133–171. doi: **10.1016/bs.aihch.2016.04.009**
- [11] Khattab TA, Rehan MAA. Review on synthesis of nitrogen-containing heterocyclic dyes for textile fibers part 2: Fused heterocycles. *Egypt. J. Chem.* 2018;61:989–1018. doi: **10.21608/EJCHEM.2018.4131.1363**
- [12] Lamberth C, Dinges J. Bioactive heterocyclic compound classes: Agrochemicals. Germany: Wiley-VCH; 2012.
- [13] Maleki A. Green oxidation protocol: Selective conversions of alcohols and alkenes to

- aldehydes, ketones and epoxides by using a new multiwall carbon nanotube-based hybrid nanocatalyst via ultrasound irradiation. *Ultrason. Sonochem.* 2018;40:460-464. doi: **10.1016/j.ultsonch.2017.07.020**
- [14] Maleki A, Nooraie Yeganeh, N. Facile one-pot synthesis of a series of 7-aryl-8H-benzo[h]indeno[1,2-b]quinoline-8-one derivatives catalyzed by cellulose-based magnetic nanocomposite, *Appl. Organometal. Chem.* 2017;31:e3814. doi: **10.1002/aoc.3814**
- [15] Maleki A, Movahed H, Paydar R. Design and development of a novel cellulose/ γ -Fe₂O₃/Ag nanocomposite: A potential green catalyst and antibacterial agent. *RSC Adv.* 2016;6:13657-13665. doi: **10.1039/C5RA21350A**
- [16] Tietze LF, Basche C, Gericke KM. *Domino reactions in organic synthesis.* Weinheim: Wiley-VCH; 2006.
- [17] Weber L, Illgen M, Almstetter M. Discovery of new multi component reactions with combinatorial methods. *Synlett.* 1999;3:366–374.
- [18] Herrera RP, Marqués-López E. *Multicomponent reactions: Concepts and applications for design and synthesis.* Hoboken: Wiley; 2015.
- [19] Sahay R, Sundaramurthy J, Suresh Kumar P, Thavasi V, Mhaisalkar SG, Ramakrishna S. Synthesis and characterization of CuO nanofibers, and investigation for its suitability as blocking layer in ZnO NPs based dye sensitized solar cell and as photocatalyst in organic dye degradation. *Journal Solid State Chemistry.* 2012;186:261. doi: **10.1016/j.jssc.2011.12.013**
- [20] Zhang BT, Zheng X, Li HF, Lin JM. Application of carbon-based nanomaterials in sample preparation: A review. *Anal. Chim. Acta,* 2013;784:1. doi: **10.1016/j.aca.2013.03.054**
- [21] Xin T, Ma M, Zhang H, Gu J, Wang S, Liu M, Zhang Q. Synthesis, characterization and dye removal behavior of core-shell-shell Fe₃O₄/Ag/polyoxometalates ternary nanocomposites. *Appl. Surf. Sci.* 2014;288:51. doi: **10.3390/nano9091255**
- [22] Jing J, Li J, Feng J, Li W, Yu WW. Photodegradation of quinoline in water over magnetically separable Fe₃O₄/TiO₂ composite photocatalysts. *Chem. Eng. J.* 2013;219:355. doi: **10.1016/j.cej.2012.12.058**
- [23] Mandel K, Hutter F, Gellermann C, SEXTL G. Reusable superparamagnetic nanocomposite particles for magnetic separation of iron hydroxide precipitates to remove and recover heavy metal ions from aqueous solutions. *Sep. Purif. Technol.* 2013;109:144. doi: **10.1016/j.seppur.2013.03.002**
- [24] Ahmadi F, Kadivar M, Shahedi M. Antioxidant activity of *Kelussia odoratissima* Mozaff. in model and food systems. *Food Chem.* 2007;105(1):57-64. doi: **10.1016/j.foodchem.2007.03.056**
- [25] Babizhayev MA, Deyev AI, Yermakovea VN, Brikman IV, Bours, J. Lipid peroxidation and cataracts: N-acetylcarnosine as a therapeutic tool to manage age-related cataracts in human and in canine eyes. *Drugs R D.* 2004;5:125-139. doi: **10.2165/00126839-200405030-00001**
- [26] Liu L, Meydani M. Combined vitamin C and E supplementation retards early progression of arteriosclerosis in heart transplant patients. *Nutr. Rev.* 2002;60:368. doi: **10.1301/00296640260385810**
- [27] Ezzatzadeh E, Hossaini ZS. Green synthesis and antioxidant activity of novel series of benzofurans from euparin extracted of petasites hybridus. *Natural Product Research.* 2019;33:1617. doi: **10.1080/14786419.2018.1428598**
- [28] Ezzatzadeh E, Hossaini ZS. A novel one-pot three-component synthesis of benzofuran derivatives via Strecker reaction: Study of antioxidant activity. *Natural Product Research,* 2020;34:923-929. doi: **10.1080/14786419.2018.1542389**
- [29] Ezzatzadeh E, Hossaini ZS. Four-component green synthesis of benzochromene derivatives using nano-KF/clinoptilolite as basic catalyst:

- study of antioxidant activity. *Molecular Diversity*. 2019;24:81-91. doi: **10.1007/s11030-019-09935-6**
- [30] Rostami-charati F, Hossaini ZS, Zareyee D, Afrashteh S, Hosseinzadeh M. ZnO-Nanorods as an efficient catalyst for the synthesis of 1,3-Thiazolidine derivatives by aqueous multicomponent reactions of isothiocyanates. *J. Heterocycl. Chem.* 2017;54:1937. doi: **10.1002/jhet.2789**
- [31] Shimada K, Fujikawa K, Yahara K, Nakamura T. Antioxidative properties of xanthan on the autoxidation of soybean oil in cyclodextrin emulsion. *J. Agric. Food Chem.* 1992;40:945. doi: **10.1021/jf00018a005**
- [32] Yen GC, Duh PD. Scavenging effect of methanolic extracts of peanut hulls on free-radical and active-oxygen species. *J. Agric. Food Chem.* 1994;42:629. doi: **10.1021/jf00039a005**
- [33] Yildirim A, Mavi A, Kara AA. Determination of antioxidant and antimicrobial activities of *Rumex crispus* L. extracts. *J. Agric. Food Chem.* 2001;49:4083. doi: **10.1021/jf0103572**

Biosynthesis of Cu/Fe₃O₄@MWCNTs magnetic nanocomposite using the *Petasites hybridus* rhizome water extract and its application in the synthesis of new spiropyrrolopyridine derivatives with antioxidant and antimicrobial properties

K. Khandan-Barani^{1,*}, F. Sheikholeslami-Farahani², Z. Azizi³, Z. Hossaini⁴

1. Assistant prof. of Department of Chemistry, Zahedan Branch, Islamic Azad University, Zahedan, Iran.

2. Assistant prof. of Department of Chemistry, Firoozkooh Branch, Islamic Azad University, Firoozkooh, Iran.

3. Associate Prof. of Department of Chemistry, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran.

4. Associate Prof. of Department of Chemistry, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran.

Abstract: In recent years, the use of plant extracts in the synthesis of metal nanoparticles has attracted a lot of attention. In this research, the biosynthesis of magnetic nanoparticles of Cu/Fe₃O₄@MWCNTs MNCs was carried out using the aqueous extract of the *Petasites hybridus* rhizome, which has a reducing and stabilizing role. X-Ray diffraction (XRD), Field emission scanning electron microscopy (FESEM), Energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDS) and transmission electron microscopy (TEM) were used to confirm the structure of the synthesized nanocatalyst. Magnetic nanoparticles of Cu/Fe₃O₄@MWCNTs MNCs as a high-performance catalyst for the preparation of a new family of functionalized spiropyrrolopyridines with antioxidant and antimicrobial properties through one-pot condensation reactions of isatin, primary amines, ethyl 2,4-dioxo-4-aryl butanoate, ammonium acetate and electron deficient acetylenic compounds were used in water as solvent at room temperature. The antioxidant property of some compounds prepared using diphenyl-picrylhydrazine (DPPH) radical was investigated. Also, in this research work, the antimicrobial activity of the synthesized compounds was investigated in the vicinity of gram-positive and gram-negative bacteria and compared with streptomycin and gentamicin as two standard antibacterial drugs. Short reaction time, easy purification steps and high yield of products are the advantages of this method.

Keywords: Heterogeneous organometallic catalyst, Aqueous extract of the *Petasites hybridus* rhizome, Isatin, Activated acetylenic compounds.