

## سنتز سبز مشتقات پیریدین با استفاده از نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن به عنوان کاتالیست موثر: بررسی خواص آنتی اکسیدانی بعضی از پیریدین های سنتز شده

زینت السادات حسینی<sup>۱\*</sup>، فائزه شفاعی<sup>۲</sup>، فاطمه شیخ الاسلامی فراهانی<sup>۳\*</sup> و نرگس قاسمی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> گروه شیمی، واحد قائم شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائم شهر، ایران

<sup>۲</sup> گروه شیمی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

<sup>۳</sup> گروه شیمی، واحد فیروزکوه، دانشگاه آزاد اسلامی، فیروزکوه، ایران

<sup>۴</sup> شرکت پژوهش و فناوری پتروشیمی، مرکز اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۷/۲۸ تاریخ تصحیح: ۹۷/۱۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۱/۱۹

### چکیده

پیریدین های عامل دار شده از طریق واکنش پروپیولات ها، دی ترشیو بوتیل کربودی ایمید، آلفا برموتون و تری فنیل فسفین در مجاورت مقدار کاتالیستی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن، در آب به عنوان حلال سبز و دمای ۷۰ درجه سانتیگراد تهیه شدند. در این کار تحقیقاتی، از عصاره آبی پوست پرتقال در تهیه نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن استفاده شد. بازده خوب محصولات، زمان کوتاه واکنش، جداسازی آسان کاتالیست، انجام واکنش در حلال آب به عنوان حلال سبز و آسان بودن جداسازی محصول به صورت جامد و تهیه کاتالیست به روش سبز از مزایای این روش در سنتز مشتقات پیریدین می باشد. لازم به ذکر است این واکنش ها بدون حضور کاتالیست از بازده بسیار کمی برخوردار هستند. همچنین در این کار تحقیقاتی خواص آنتی اکسیدانی بعضی از پیریدین های جدید سنتز شده مانند **5b-5e** بوسیله آزمایشات به دام انداختن رادیکال DPPH و قدرت احیا کردن یون فریک مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل با آنتی اکسیدان های سنتزی استاندارد (BHT و TBHQ) مقایسه شد.

**کلمات کلیدی:** پیریدین، حلال سبز، نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن، دی ترشیو بوتیل کربو دی ایمید.

### ۱- مقدمه

واکنش های چند جزئی به واکنشی گفته می شود که در آن سه و یا بیشتر از سه واکنش دهنده در یک ظرف وارد واکنش شوند و یک محصول را تولید کنند. لازم به ذکر است که در محصول تولید شده باید حداقل گروههایی از سه ماده اولیه شرکت کننده در واکنش، وجو داشته باشد. واکنش های چند جزئی به دلیل اهمیت بسیار بالای آن در سالهای اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۱-۷]. این واکنش ها از لحاظ اقتصادی و محیطی بسیار سودمند هستند، سنتزهای چند مرحله ای به دلیل روش های جداسازی پیچیده که اغلب شامل استفاده از حلال های گران، سمی و خطرناک در هر مرحله می باشند، مقدار قابل ملاحظه ای از مواد زائد را تولید می کنند. واکنش های چند جزئی کاملاً مناسب برای سنتزهای چند مرحله ای و کشف روش های مناسب برای سنتز داروها و سموم کشاورزی می باشد [۸].

واکنش های چند جزئی راههای مناسب برای سنتزهای تک ظرف ترکیبات پیچیده مانند داروها و ترکیبات هتروسیکل ها را نشان می دهد [۹]. در سنتز ترکیبات آلی، یکی از استراتژی های مهم، استفاده از آب به عنوان محیط واکنش می باشد. استفاده از آب به دلیل دوستدار محیط بودن و ایجاد شرایط سبز از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است [۱۰]. در حال حاضر، اهمیت هتروسیکل هایی که دارای اتم نیتروژن هستند، به طور قابل توجهی افزایش یافته است. این ترکیبات دارای فعالیت های مختلف بیولوژیکی هستند که شناخته شده می باشد [۱۱،۱۲]. پیریدین یکی از مهمترین ترکیبات هتروسیکلی میباشد که ساختار آن در بسیاری از ترکیبات دارویی و کشاورزی دیده می شود [۱۳-۱۷]. بسیاری از ترکیبات آلی دارای هسته پیریدین دارای خواص بیولوژیکی مانند ضد سرطان [۱۸]، ضد تومور [۱۹]، ضد ویروس آرنای<sup>۱</sup> [۲۰] و ضد باکتری [۲۱] می باشد. بسیاری از مشتقات پیریدین دارای طیف گسترده ای از فعالیت های بیولوژیکی و دارویی و نیز سمیت کم برای پستانداران می باشند [۲۲-۲۵]. همچنین مشتقات پیریدین از دسته ترکیبات فعال ضد سرطان می باشند که در پیشگیری از سلول های توموری موثر هستند [۲۶،۲۷]. استفاده از نانوذرات به عنوان کاتالیست در سالهای اخیر مورد توجه بسیار زیادی قرار گرفته است. در میان انواع مختلف نانوکاتالیست ها، نانوذرات مغناطیسی آهن به دلیل بازیابی آسان توسط میدان مغناطیسی خارجی، بهترین کاتالیست برای شیمی سبز در نظر گرفته می شوند [۲۸]. همچنین بررسی اثرات آنتی اکسیدانی ترکیبات سنتزی نیز اهمیت فراوانی دارند. داروهای آنتی اکسیدان برای جلوگیری و درمان بیماریهایی چون آترواسکلروزیز<sup>۲</sup>، دیابت، آلزایمر<sup>۳</sup> و سرطان استفاده می شوند [۲۹-۳۰]. آسیبهای فیزیکی، شیمیایی و محیطی همچون آلودگی هوا، دود سیگار و دخانیات، تشعشعات خطرناک سبب ایجاد رادیکالهای آزاد و در نهایت سرطان و انواع بیماریها و تسریع فرآیند پیری میگردند. در واقع مواد آنتی اکسیدان با اکسید شدن خود، سبب حذف واسطه های رادیکال آزاد و جلوگیری از واکنشهای اکسیداسیون ماکرومولکولهای مواد غذایی و بدن می شوند [۳۱]. به همین دلیل با توجه به اهمیت مشتقات پیریدین در این کار تحقیقاتی واکنش ترشیوبوتیل کربودی امید ۱، ترکیبات استیلنی کم الکترون ۲ و آلفا برمکتون ۳ در مجاورت تری فنیل فسفین در حلال آب و مقدار کاتالیزوری نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن مورد بررسی قرار گرفته است و مشتقات پیریدین با بازده خوب تولید شد.

<sup>1</sup> Anti Arenavirous

<sup>2</sup> Atherosclerosis

<sup>3</sup> Alzheimer's disease

## ۲-بخش تجربی

## ۲-۱- مواد شیمیایی، دستگاهها و روشها

مواد اولیه واکنش و مواد مربوط به بررسی خواص آنتی اکسیدانی مانند اسید استیک، فسفات سدیم، کربنات سدیم، آمونیوم مولیبدات و پتاسیم فری سیانید و ..... از شرکت سیگما، فلوکا و مرک تهیه شده است و بدون خالص سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است. برای اندازه گیری نقاط ذوب از دستگاه Electrothermal 9100 استفاده شده است. تجزیه های عنصری CHN با استفاده از Heraeus CHN-O-Rapid Analyzer انجام شده است. طیفهای IR توسط طیف سنج Shimadzu IR-460 و طیفهای  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  NMR توسط دستگاه BRUKER DRX-300 AVANCE FT-NMR با فرکانس 500 MHz و در حلال  $\text{CDCl}_3$  ثبت شده است. طیف های جرمی با طیف سنج Finnigan-MAT-8430 در پتانسیل یونش 70 eV ثبت شده اند. برای تعیین خلوص واکنشگرها و پیشرفت واکنشها از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) استفاده شده است. به علاوه، جداسازی محصولات از طریق شستشو با حلال اتر و تبلور مجدد انجام شد. برای تایید ساختار محصولات بدست آمده از روش های طیف سنجی IR،  $^1\text{H}$  NMR و  $^{13}\text{C}$  NMR و طیف سنجی جرمی استفاده شد. نانوذرات اکسید آهن مغناطیسی با استفاده از عصاره پوست پرتقال سنتز شد. ساختار نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن بوسیله روش میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و پراش اشعه ایکس (XRD) تأیید شد.

## ۲-۲- روش تهیه نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن با استفاده از عصاره آبی پوست پرتقال

برای تهیه عصاره آبی پوست پرتقال، ۱۰ گرم پوست پرتقال خشک شده را در ۱۰۰ میلی لیتر آب قرار داده و حدود ۳ ساعت روی همزن مغناطیسی در دمای ۷۰-۸۰ درجه سانتیگراد چرخانده شد. پس از ۳ ساعت مخلوط تا دمای اتاق سرد و صاف شد. به محلول زیر صافی ۲ میلی مول کلرید آهن (۳) و یک میلی مول کلرید آهن (۲) اضافه شد. سپس به محلول در حال چرخش قطره قطره محلول آمونیاک ۲۵٪ اضافه شد تا pH محیط به حدود ۱۰ برسد. در این مرحله رسوب های سیاه رنگی تولید می شود که می تواند توسط میدان مغناطیسی خارجی جدا و با آب چند بار شسته و خالص سازی شود. رسوب حاصل پس از خالص سازی در آن خشک شده و به مدت ۴ ساعت در کوره با دمای ۴۰۰ درجه سانتیگراد حرارت داده می شود. برای تایید ساختار نانو و اندازه ذرات از روش های طیف سنجی SEM و XRD استفاده شد.

## ۲-۳- بررسی فعالیت به دام انداختن رادیکال DPPH (۲،۲-دی فنیل-۱-پیکریل هیدرازیل) ترکیبات 5b-e

روش شیمادا [۳۲] و همکاران برای تعیین فعالیت به دام انداختن رادیکال آزاد توسط نمونه ها بکار گرفته شد. فعالیت آنتی اکسیدانی این ترکیبات بوسیله رادیکال DPPH بر طبق روش گزارش شده توسط شیمادا اندازه گیری شد. غلظت های مختلف از هر نمونه (۱۰۰-۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر) به مقدار یکسان (۳ میلی لیتر) به ۱ میلی لیتر محلول متانولی DPPH یک

میلی مولار اضافه شد. برای کنترل، نمونه با ۳ میلی لتر متانول جایگزین می شود. نمونه ها در دمای اتاق و در محیط تاریک نگه داشته می شوند و جذب نمونه ها بعد از ۳۰ دقیقه اندازه گیری و ۵۱۷ نانومتر نشان داده شد. بوتیل هیدروکسی تولوئن (BHT) و ۲- ترشیوبوتیل هیدروکینون (TBHQ) به عنوان آنتی اکسیدان های سنتزی استاندارد بکارگرفته می شوند. درصد بازداری رادیکال برطبق فرمول زیر محاسبه می شود (ین<sup>۱</sup> و همکارانش) [۳۳]:

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

I = درصد بازداری DPPH، AB = جذب نمونه کنترل (صفر دقیقه) و AS = جذب نمونه مورد آزمایش در پایان واکنش (بعد ۳۰ دقیقه)

#### ۲-۴- ارزیابی فعالیت آنتی اکسیدانی ترکیبات 5b-e به روش احیای یون فریک

این آزمایش بر اساس قدرت احیای یون آهن III بوسیله نمونه ها پایه گذاری شده است. توانایی نمونه ها برای احیاء کردن یون آهن III با بکارگیری روش یلدریم<sup>۲</sup> و همکاران حدس زده می شود. یک میلی لیتر از نمونه ها با ۲/۵ میلی لیتر بافر فسفات (0.2 M, pH=6.6) و ۲/۵ میلی لیتر پتاسیم فریک سیانید مخلوط شده و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۵۰ درجه سانتیگراد حرارت داده می شود. سپس ۲/۵ میلی لیتر تری کلرواستیک اسید به مخلول قبلی اضافه و به مدت ۱۰ دقیقه سانتیفریوژ می شود. در پایان ۲/۵ میلی لیتر آب مقطر و ۰/۵ میلی لیتر کلرید آهن III به محلول قبلی اضافه می شود. جذب نمونه ها در ۷۰۰ نانومتر تعیین می گردد.

#### آنالیز آماری

تست های آنتی اکسیدانی برای هر نمونه سه بار تکرار می شود. برای محاسبات نرم افزار SPSS<sup>۳</sup> بکار گرفته می شود.

#### ۲-۵- روش تهیه مشتقات پیریدین در مجاورت نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن تهیه شده از عصاره آبی پوست

##### پرتقال

به ظرف حاوی آلفا برمو کتون (۲ میلی مول) در آب (۱۰ میلی لیتر) روی همزن مغناطیسی با دمای ۷۰ درجه سانتیگراد، تری فنیل فسفین (۲ میلی مول) اضافه می شود. بعد از ۱ ساعت، ۱۰ مول درصد نانو ذره مغناطیسی اکسید آهن و دی ترشیوبوتیل کربو دی ایمید (۲ میلی مول) به مخلوط قبلی اضافه می شود. سپس بعد از ۳۰ دقیقه پروپیولات اضافه شده و واکنش به مدت ۳ ساعت در دمای ۷۰ درجه روی همزن مغناطیسی هم خورده می شود. بعد از کامل شدن واکنش که توسط روش

<sup>1</sup> G. C. Yen

<sup>2</sup> A. Yildirim

<sup>3</sup> Statistical package for social science

کروماتوگرافی لایه نازک تشخیص داده می شود، کاتالیست توسط میدان مغناطیسی خارجی از محیط واکنش جدا شده و رسوب باقیمانده پس از صاف کردن توسط کاغذ صافی با اتر سرد ۳ بار شسته شده تا محصول خالص ۵ بدست بیاید.

#### ۲-۶- داده های طیفی محصولات ۵a-f

۴-اتیل-۲-متیل-۱-(ترشیوبوتیل)-۶-(ترشیوبوتیل ایمینو)-۱،۶-دی هیدرو-۲،۴-پیریدین دی کربوکسیلات (5a):

Yellow oil, yield 80%. IR (KBr) ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 1742, 1738, 1635, 1585, 1375, 1294, 1134  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34 (9 H, s,  $\text{Me}_3\text{C}$ ), 1.38 (9 H, s,  $\text{Me}_3\text{C}$ ), 1.45 (3 H, t,  $^3J = 7.3$ ,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 (3 H, s, MeO), 4.25 (2 H, q,  $^3J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.58 (1 H, s, CH), 8.43 (1 H, s, CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.2 (Me), 27.6 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 31.4 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 52.3 (MeO), 54.8 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 55.2 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 61.3 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 110.3 (CH), 120.4 (CH), 128.2 (C), 137.2 (C), 155.2 (C=N), 160.3 (C=O), 165.7 (C=O) ppm. Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  (336.43): C, 64.26; H, 8.39; N, 8.33. Found: C, 64.38; H, 8.47; N, 8.42%. MS,  $m/z$  (%): 336 ( $\text{M}^+$ , 10), 305 (58), 291 (68), 57 (100), 31 (100).

متیل-۱-(ترشیوبوتیل)-۶-(ترشیوبوتیل ایمینو)-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۱،۶-دی هیدرو-۲-پیریدین کربوکسیلات (5b):

Pale yellow oil, yield 85%. IR (KBr) ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 1735, 1696, 1634, 1586, 1374, 1298, 1129  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (9 H, s,  $\text{Me}_3\text{C}$ ), 1.36 (9 H, s,  $\text{Me}_3\text{C}$ ), 3.75 (3 H, s, MeO), 3.84 (3 H, s, MeO), 6.87 (1 H, s, CH), 7.12 (2 H, d,  $^3J = 7.6$ , 2 CH), 7.32 (2 H, d,  $^3J = 7.6$ , 2 CH), 7.67 (1 H, s, CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28.2 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 32.4 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 52.4 (MeO), 54.3 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 54.8 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 55.6 (MeO), 108.2 (CH), 114.3 (2 CH), 115.2 (CH), 128.3 (2 CH), 135.2 (C), 136.7 (C), 142.2 (C), 152.7 (C=N), 153.4 (C), 161.2 (C=O) ppm. Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$  (370.46): C, 71.32; H, 8.16; N, 7.56. Found: C, 71.43; H, 8.24; N, 7.66%. MS,  $m/z$  (%): 370 ( $\text{M}^+$ , 15), 339 (64), 313 (62), 57 (100), 31 (100).

متیل-۱-(ترشیوبوتیل)-۶-(ترشیوبوتیل ایمینو)-۴-(۴-نیترو فنیل)-۱،۶-دی هیدرو-۲-پیریدین کربوکسیلات (5c):

Orange oil, yield 83%. IR (KBr) ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 1738, 1698, 1623, 1563, 1476, 1235, 1195  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (9 H, s,  $\text{Me}_3\text{C}$ ), 1.39 (9 H, s,  $\text{Me}_3\text{C}$ ), 3.83 (3 H, s, MeO), 6.85 (1 H, s, CH), 7.63 (1 H, s, CH), 7.74 (2 H, d,  $^3J = 7.8$ , 2 CH), 8.23 (2 H, d,  $^3J = 7.8$ , 2 CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.8 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 31.6 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 52.6 (MeO), 53.8 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 54.4 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 108.4 (CH), 114.5 (CH), 123.6 (2 CH), 133.2 (2 CH), 136.7 (C), 145.8

(C), 146.2 (C), 148.6 (C), 152.3 (C=N), 161.2 (C=O) ppm. Anal. Calcd for  $C_{21}H_{27}N_3O_4$  (385.46): C, 65.44; H, 7.06; N, 10.90. Found: C, 65.58; H, 7.23; N, 11.06%. MS,  $m/z$  (%): 385 ( $M^+$ , 15), 354 (48), 328 (74), 57 (100), 31 (100).

متیل-۱-(ترشیوبوتیل)-۶-(ترشیوبوتیل ایمنو)-۴-۴-برمو فنیل)-۱،۶-دی هیدرو-۲-پیریدین کربوکسیلات  
:(5d)

Pale Yellow oil, yield 87%. IR (KBr) ( $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 1736, 1689, 1635, 1578, 1447, 1325, 1237  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.36 (9 H, s,  $Me_3C$ ), 1.42 (9 H, s,  $Me_3C$ ), 3.85 (3 H, s, MeO), 6.78 (1 H, s, CH), 7.42 (2 H, d,  $^3J = 7.6$ , 2 CH), 7.62 (2 H, d,  $^3J = 7.6$ , 2 CH), 7.84 (1 H, s, CH), ppm.  $^{13}C$  NMR (125.7 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  28.2 ( $Me_3C$ ), 32.3 ( $Me_3C$ ), 52.5 (MeO), 54.2 ( $Me_3C$ ), 54.8 ( $Me_3C$ ), 102.7 (CH), 108.4 (CH), 124.2 (C), 131.3 (2 CH), 132.5 (2 CH), 134.2 (C), 136.7 (C), 138.3 (C), 152.5 (C=N), 161.4 (C=O) ppm. Anal. Calcd for  $C_{21}H_{27}BrN_2O_2$  (419.36): C, 60.15; H, 6.49; N, 6.68. Found: C, 60.28; H, 6.63; N, 6.74%. MS,  $m/z$  (%): 419 ( $M^+$ , 10), 362 (84), 57 (100), 31 (100).

۲،۴-دی اتیل -۱-(ترشیوبوتیل)-۶-(ترشیوبوتیل ایمنو)-۱،۶-دی هیدرو-۲،۴-پیریدین دی کربوکسیلات (5e):

Yellow oil, yield 80%. IR (KBr) ( $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 1740, 1737, 1623, 1567, 1426, 1345, 1294  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.26 (3 H, t,  $^3J = 7.3$ ,  $CH_3$ ), 1.34 (3 H, t,  $^3J = 7.3$ ,  $CH_3$ ), 1.38 (9 H, s,  $Me_3C$ ), 1.43 (9 H, s,  $Me_3C$ ), 4.25 (2 H, q,  $^3J = 7.4$ ,  $CH_2O$ ), 4.34 (2 H, q,  $^3J = 7.3$ ,  $CH_2O$ ), 7.52 (1 H, s, CH), 8.32 (1 H, s, CH) ppm.  $^{13}C$  NMR (125.7 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  13.8 (Me), 14.2 (Me), 28.3 ( $Me_3C$ ), 31.8 ( $Me_3C$ ), 54.2 ( $Me_3C$ ), 54.8 ( $Me_3C$ ), 61.7 ( $CH_2O$ ), 62.3 ( $CH_2O$ ), 108.3 (CH), 119.4 (CH), 129.3 (C), 137.4 (C), 155.3 (C=N), 161.2 (C=O), 165.8 (C=O) ppm. Anal. Calcd for  $C_{19}H_{30}N_2O_4$  (350.45): C, 65.12; H, 8.63; N, 7.99. Found: C, 65.23; H, 8.78; N, 8.18%. MS,  $m/z$  (%): 350 ( $M^+$ , 15), 29. (62), 291 (48), 57 (100), 45 (100).

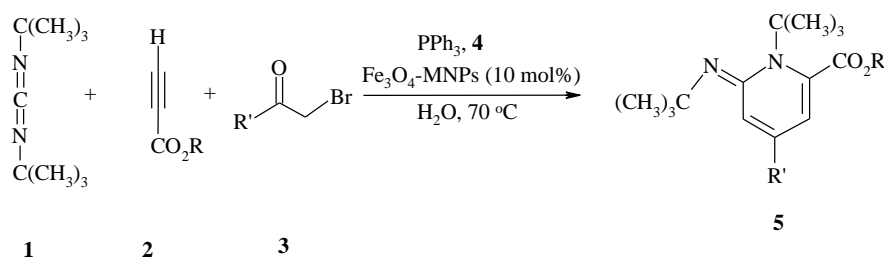
اتیل-۱-(ترشیوبوتیل)-۶-(ترشیوبوتیل ایمنو)-۴-۴-متوکسی فنیل)-۱،۶-دی هیدرو-۲-پیریدین  
کربوکسیلات (5f):

Pale yellow oil, yield 85%. IR (KBr) ( $\nu_{max}/cm^{-1}$ ): 1738, 1695, 1638, 1589, 1384, 1267, 1132  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.28 (3 H, t,  $^3J = 7.3$ ,  $CH_3$ ), 1.36 (9 H, s,  $Me_3C$ ), 1.42 (9 H, s,  $Me_3C$ ), 3.85 (3 H, s, MeO), 4.23 (2 H, d,  $^3J = 7.3$ ,  $CH_2O$ ), 6.78 (1 H, s, CH), 7.14 (2 H, d,  $^3J = 7.6$ , 2 CH), 7.35 (2 H, d,  $^3J = 7.6$ , 2 CH), 7.63 (1 H, s, CH) ppm.  $^{13}C$  NMR (125.7 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.2 (Me), 28.4 ( $Me_3C$ ), 31.8 ( $Me_3C$ ), 54.3 ( $Me_3C$ ), 54.8 ( $Me_3C$ ), 55.6 (MeO), 61.4 ( $CH_2O$ ), 108.3 (CH), 112.2 (2 CH), 114.8 (CH), 128.5 (2 CH), 135.4 (C), 137.2 (C), 143.4 (C), 152.8 (C=N), 159.6 (C), 161.3 (C=O) ppm. Anal. Calcd for  $C_{23}H_{32}N_2O_3$

(384.51): C, 71.84; H, 8.39; N, 7.29. Found: C, 71.93; H, 8.52; N, 7.43%. MS,  $m/z$  (%): 384 ( $M^+$ , 15), 327 (68), 339 (54), 57 (100), 45 (100).

### ۳- نتایج و بحث

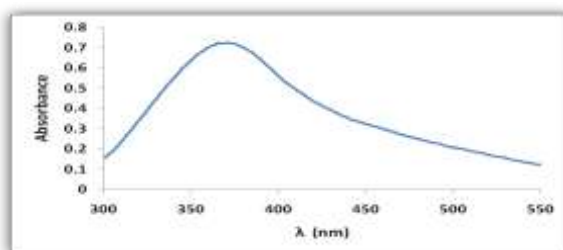
در این کار تحقیقاتی سنتز مشتقات پیریدین حاصل از واکنش ترشیو بوتیل کربودی امید ۱، ترکیبات استیلنی کم الکترون ۲ و آلفا برموتون ۳ در مجاورت تری فنیل فسفین ۴ در حلال آب و مقدار کاتالیزوری نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن مورد بررسی قرار داده شد (شمای ۱).



| 1, 3, 5 | R  | R'   | Yield (%) of 5 |
|---------|----|--|----------------|
| a       | Me | CO <sub>2</sub> Et                               | 80             |
| b       | Me | 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>              | 85             |
| c       | Me | 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 83             |
| d       | Me | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 87             |
| e       | Et | CO <sub>2</sub> Et                               | 80             |
| f       | Et | 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>              | 80             |

شمای ۱: سنتز مشتقات پیریدین با استفاده از نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن

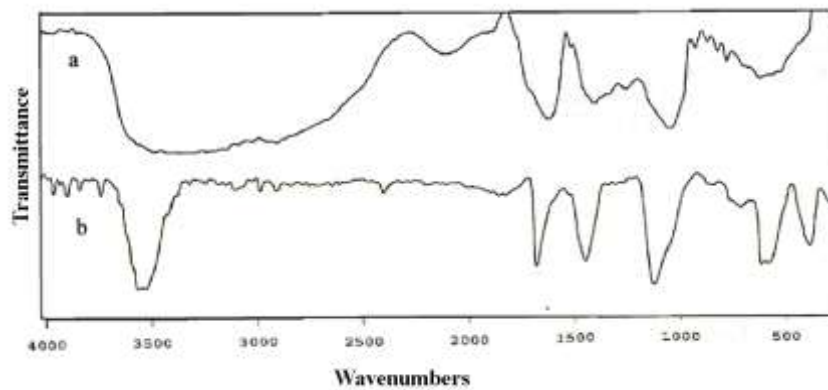
برای تایید ساختار نانو ذرات از روشهای مختلفی مانند طیف سنجی فرابنفش/مرئی (شکل ۱)، طیف سنجی فروسرخ (شکل ۲)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) (شکل ۳) و پراش اشعه ایکس (XRD) (شکل ۴) استفاده شد. در طیف فرابنفش/مرئی نانو ذرات اکسید آهن پیکری را در طول موج ۳۶۵ نانومتر مشاهده می شود که مربوط به رزونانس سطح پلاسمون<sup>۱</sup> نانوذرات اکسید آهن در محلول می باشد (شکل ۱).



شکل ۱: طیف جذبی محلول نانو ذرات اکسید آهن سنتز شده

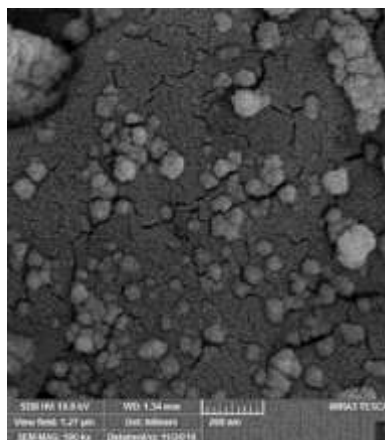
<sup>1</sup> Surface Plasmon Resonance

طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FTIR) ابزاری قدرتمند برای مطالعات شیمیایی و بیوشیمیایی است، که برای تشخیص انواع گروه‌های عاملی به کار گرفته می‌شود. نتایج این آنالیز بر روی عصاره آبی پوست پرتقال قبل و بعد از انجام واکنش در شکل ۲ نشان داده شده است و مقایسه این دو طیف توان بیولوژیکی عصاره پوست پرتقال را در تهیه نانو ذرات نشان می‌دهد. همانطور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، پیکهای نواحی ۳۰۰۰ تا ۳۵۰۰، ۱۶۳۴، ۱۴۱۲، ۱۱۰۰ تا ۱۳۰۰ به ترتیب نشان دهنده گروه‌های هیدروکسی آزاد و هیدروکسی با پیوند هیدروژنی درون مولکولی، گروه کربونیل، ارتعاشات کششی مربوط به پیوند دوگانه کربن-کربن و کربن-هیدروکسی می‌باشد. این پیکها می‌تواند به گروه‌های عاملی فلاونوئیدها و دیگر ترکیبات فنلی در پوست پرتقال نسبت داده شود که واکنش احیاء یونهای فلز را موجب می‌شود. همچنین پیک مربوط به Fe-O در  $\text{cm}^{-1}$  ۵۸۸ مشاهده می‌شود (شکل ۲).



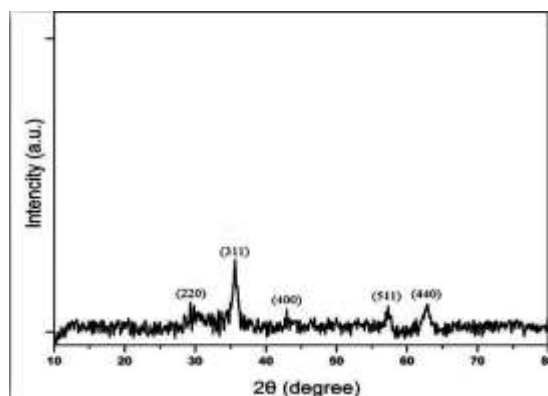
شکل ۲: (a) الگوی عصاره آبی پوست پرتقال (b) الگوی FT-IR نانو ذرات سنتز شده

ساختار نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) (شکل ۳) و پراش اشعه ایکس (XRD) (شکل ۴) تایید شد. با استفاده از محاسبات دبای-شرر اندازه ذرات در حدود ۱۴ نانومتر محاسبه شد (JCPDS 19-0629).



شکل ۳: میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن





شکل ۴: پراش اشعه ایکس (XRD) نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن

بعد از تایید ساختار نانوذرات سنتز شده در محیط عصاره پوست پرتقال، مرحله بعد در این پژوهش بهینه کردن شرایط واکنش از نظر دما، کاتالیزور و حلال می باشد. برای بهینه کردن حلال، حلال های مختلفی مانند دی کلرومتان، کلروفرم، استونیتریل، اتر، تولوئن، آب و شرایط بدون حلال بکار گرفته شد. در بین حلال ها آب بهترین حلال برای واکنش انتخاب شد (جدول ۱). همچنین واکنش در دماهای مختلف هم مورد بررسی قرار گرفت و بهترین دما برای این واکنش ۷۰ درجه سانتیگراد در نظر گرفته شد. دماهای بالاتر هیچ تاثیری در بازده واکنش نداشت.

جدول ۱: بهینه کردن دما و حلال در واکنش

| ردیف | حلال                            | دما (درجه سانتیگراد) | بازده (%) <sup>b</sup> |
|------|---------------------------------|----------------------|------------------------|
| ۱    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | ----                 | ۱۵                     |
| ۲    | H <sub>2</sub> O                | ۷۰                   | ۹۵                     |
| ۳    | H <sub>2</sub> O                | ۸۰                   | ۹۵                     |
| ۴    | H <sub>2</sub> O                | ۱۰۰                  | ۹۷                     |
| ۵    | CH <sub>3</sub> CN              | -----                | ۷۲                     |
| ۶    | CH <sub>3</sub> CN              | ۷۰                   | ۸۹                     |
| ۷    | CH <sub>3</sub> CN              | ۹۰                   | ۹۰                     |
| ۸    | Et <sub>2</sub> O               | ----                 | -----                  |
| ۹    | toluene                         | ----                 | ۶۵                     |
| ۱۰   | toluene                         | ۷۰                   | ۸۷                     |
| ۱۱   | toluene                         | ۱۲۰                  | ۸۵                     |
| ۱۲   | DMF                             | ----                 | ۶۴                     |
| ۱۳   | DMF                             | ۷۰                   | ۷۵                     |

برای بهینه کردن کاتالیزور، از کاتالیزورهای مختلفی مانند نانو ذرات اکسید روی، نانوذرات اکسید تیتانیوم، نانوذرات اکسید آهن مغناطیسی، نانوذرات اکسید مس و شرایط بدون کاتالیزور مورد آزمایش قرار گرفت. واکنش بدون کاتالیزور دارای بازده بسیار کم می باشد (کمتر از ۲۰ درصد). در بین کاتالیزورهای مورد آزمایش نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن برای واکنش

مناسب بود چون هم مخلوط واکنش در مجاورت این کاتالیست تمیز و جداسازی محصول و کاتالیزور بسیار آسان انجام شد (جدول ۲).

جدول ۲: اثرات کاتالیست و میزان آن بر روی واکنش

| ردیف | کاتالیزور                            | مقدار کاتالیزور (mol%) | بازده (%) <sup>b</sup> |
|------|--------------------------------------|------------------------|------------------------|
| ۱    | -----                                | -----                  | ۱۵                     |
| ۲    | KF/CP (NPs)                          | ۱۰                     | ۶۸                     |
| ۳    | KF/CP (NPs)                          | ۱۵                     | ۷۵                     |
| ۴    | KF/CP (NPs)                          | ۲۰                     | ۷۵                     |
| ۵    | ZnO (NPs)                            | ۱۰                     | ۴۵                     |
| ۶    | ZnO (NPs)                            | ۱۵                     | ۶۲                     |
| ۷    | ZnO (NPs)                            | ۲۰                     | ۶۲                     |
| ۸    | ZnO-NR                               | ۱۰                     | ۶۸                     |
| ۹    | ZnO-NR                               | ۱۵                     | ۷۲                     |
| ۱۰   | ZnO-NR                               | ۲۰                     | ۷۰                     |
| ۱۱   | TiO <sub>2</sub> -NPs                | ۱۰                     | ۴۸                     |
| ۱۲   | TiO <sub>2</sub> -NPs                | ۱۵                     | ۵۰                     |
| ۱۳   | TiO <sub>2</sub> -NPs                | ۲۰                     | ۴۵                     |
| ۱۴   | Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -MNPs | ۱۰                     | ۹۵                     |
| ۱۵   | Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -MNPs | ۱۵                     | ۹۴                     |
| ۱۶   | Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -MNPs | ۲۰                     | ۸۷                     |

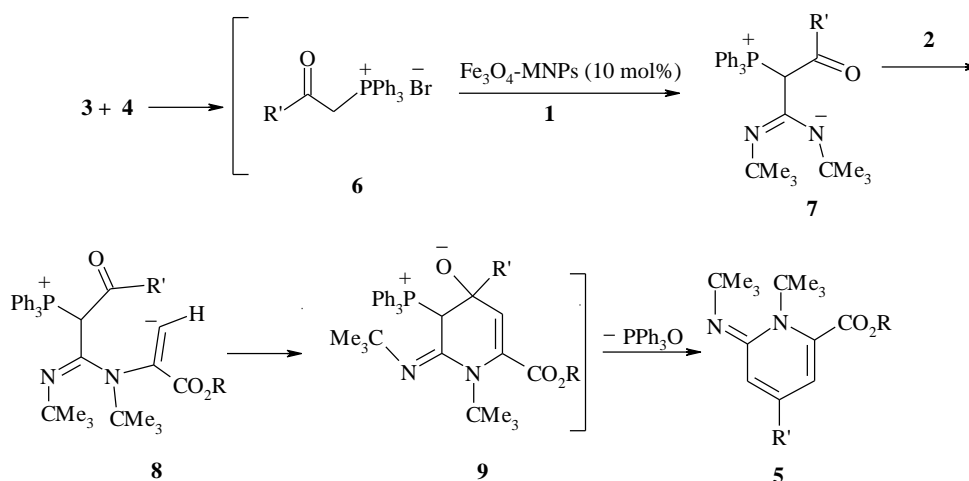
عملکرد کاتالیزور با استفاده آن در واکنش مورد بررسی قرار گرفت. تکرارپذیری کاتالیزور ۵ بار مورد آزمایش قرار گرفت که نشان می دهد کاتالیزور پس از جداسازی از مخلوط واکنش و شسته شدن تا ۵ بار قابل استفاده است و تغییر چندانی در بازده واکنش دیده نمی شود (جدول ۳).

جدول ۳: فعالیت کاتالیست در استفاده مجدد برای سنتز ترکیب ۵

| دفعات استفاده از کاتالیزور | بازده % |
|----------------------------|---------|
| ۱                          | ۹۵      |
| ۲                          | ۹۵      |
| ۳                          | ۹۲      |
| ۴                          | ۹۲      |
| ۵                          | ۹۰      |

برای تایید ساختار ترکیبات سنتز شده از روش های طیف سنجی <sup>1</sup>HNMR، IR، <sup>13</sup>CNMR و طیف سنجی جرمی استفاده شد. به عنوان مثال طیف پروتون ترکیب ۵a دو پیک یکتایی در ۱/۳۴ ppm و ۱/۳۸ ppm برای دو گروه ترشیوبوتیل، یک پیک یکتایی در ۳/۷۸ مربوط به گروه متوکسی و دو پیک یکتایی در ناحیه ۷/۵۸ و ۸/۴۳ مربوط به گروه متین را نشان داده است. در

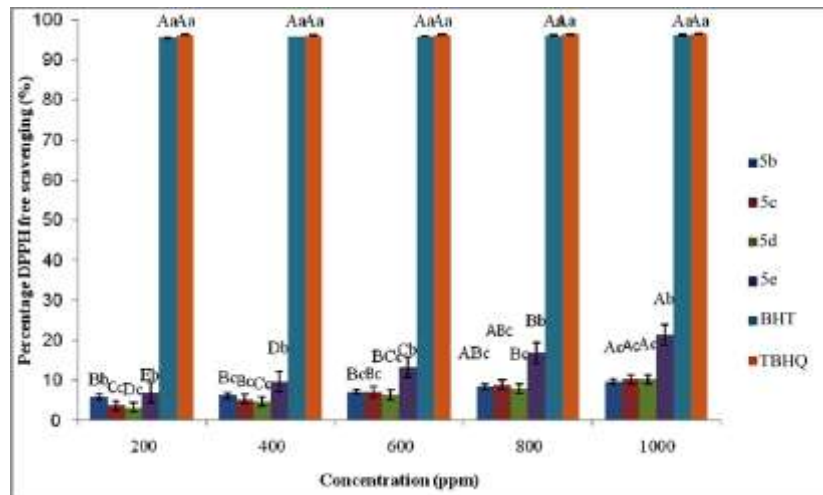
طیف کربن این ترکیب رزونانس مربوط به گروه کربونیل در نواحی ppm ۱۶۰/۳ و ۱۶۵/۷ ظاهر شده است. همچنین طیف جرمی این ترکیب پیک یون مولکولی مربوط به جرم مولکولی را در محل مشخص نشان داده است. یک مکانیسم پیشنهادی برای تشکیل ترکیب ۵ در شمای ۲ نشان داده شده است. در بیان مکانیسم واکنش لازم به ذکر است که نانوذرات اکسید آهن به عنوان اسید لوئیس به اکسیژن گروه کربونیل متصل شده و گروه کربونیل را مستعدتر برای انجام واکنش می کند. بر اساس شیمی شناخته شده نوکلئوفیل های فسفردار، تری فنیل فسفونیوم برمید ۶ از واکنش تری فنیل فسفین ۴ و آلفا هالوکربونیل ۳ حاصل می شود. حد واسط ۶ با ترکیب ۱ در مجاورت مقدار کاتالیستی نانو ذرات اکسید آهن مغناطیسی وارد واکنش شده و زوج یون ۷ را بوجود می آورد. در اثر حمله نوکلئوفیلی ترکیب ۷ به پروپیولات ۲ منجر به تولید حدواسط ۸ می شود. در نهایت حدواسط ۹ بوسیله حلقه زایی درون مولکولی ترکیب ۸ و حذف تری فنیل فسفین اکسید به ترکیب ۵ به عنوان محصول تبدیل می شود.



شمای ۲: مکانیسم پیشنهادی برای تشکیل محصول ۵

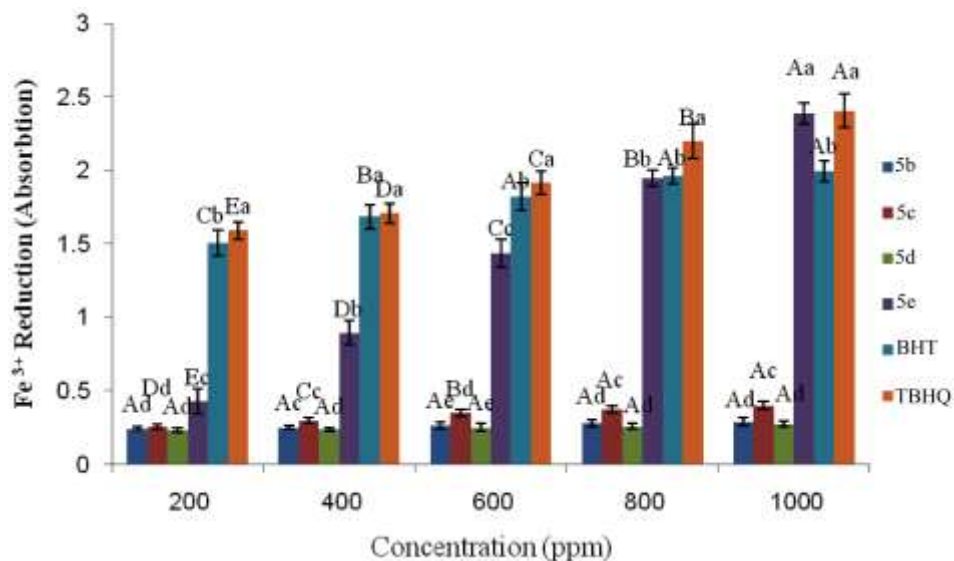
### ۳-۱- بررسی خواص آنتی اکسیدانی ترکیبات سنتز شده ۵b-e

توانایی مهار رادیکال آزاد DPPH ترکیبات 5b-e در غلظت های ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ ppm در مقایسه با آنتی اکسیدان سنتزی BHT و TBHQ را در شکل ۵ نشان داده شده است. نتایج آنالیز واریانس نشان داد که نوع و غلظت نمونه ها و آنتی اکسیدان های سنتزی تاثیر معناداری روی مهار رادیکال DPPH دارد ( $p < 0.05$ ). به طور کلی چهارمشتق مورد بررسی، فعالیت مهار رادیکال آزاد ضعیف تری نسبت به آنتی اکسیدان های سنتزی داشتند. قدرت مهار رادیکال آزاد ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشد:  $5b > 5c > 5d > 5e > BHT > TBHQ$ . در میان این ترکیبات، ترکیب 5e از خاصیت آنتی اکسیدانی بهتری نسبت به ترکیبات دیگر برخوردار است.



شکل ۵: اثر آنتی اکسیدانی ترکیبات سنتز شده

شکل ۶ قدرت احیاکنندگی آهن (III) ترکیبات 5b-e در غلظت های ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ ppm در مقایسه با آنتی اکسیدان های سنتزی BHT و TBHQ نشان می دهد. در همه نمونه ها قدرت احیاکنندگی با افزایش غلظت افزایش یافت. به طور کلی قدرت احیاکنندگی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشد:  $TBHQ > 5e > BHT > 5c > 5b > 5d$ . در بین ترکیبات سنتز شده، ترکیب 5e از قدرت احیاکنندگی فوق العاده ای برخوردار است.



شکل ۶: قدرت احیاکنندگی Fe<sup>3+</sup> ترکیبات سنتز شده

#### ۴- نتیجه گیری

در این کار تحقیقاتی سنتز سبز پیریدین ها از طریق واکنش های چند جزئی و استفاده از نانوکاتالیست مغناطیسی اکسید آهن در آب با بازده بالا مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین کاتالیست مورد استفاده در این واکنش ها به روش سبز و با استفاده از عصاره آبی پوست پرتقال تهیه شده است. مزیت استفاده از کاتالیزور اکسید آهن مغناطیسی، تمیز بودن مخلوط واکنش،

جداسازی آسان محصول، جداسازی آسان کاتالیزور و مدت زمان کوتاه واکنش می باشد. همچنین در این کار تحقیقاتی خواص آنتی اکسیدانی بعضی از ترکیبات سنتز شده مورد ارزیابی قرار گرفت. در بین ترکیبات مورد سنجش، ترکیب 5e دارای قدرت احیاکنندگی فوق العاده ای می باشد ولی قدرت مهار رادیکال آزاد DPPH این ترکیب نسبت به استانداردهای سنتزی بسیار ضعیف می باشد.

#### ۵- منابع

- [1] A. Domling, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1** (1998) 1.
- [2] A. Domling, I. Ugi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **39** (2000) 3169.
- [3] L. Weber, *Drug Discovery Today* **7** (2002) 143.
- [4] Multicomponent Reactions; J. Zhu, H. Bienayme, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, (2005).
- [5] P. Wipf, C. Kendall, *Chem. Eur. J.* **8** (2002) 1779.
- [6] G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* (2003) 4101.
- [7] A. Jacobi von Wangelin, H. Neumann, D. Gordes, S. Klaus, D. Strubing, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **9** (2003) 4286.
- [8] (a) A. Domling, I. Ugi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **39** (2000) 3168. (b) I. Ugi, A. Domling, *Endeavour* **18** (1994) 115; (c) S. Heck, A. Domling, *Synlett* (2000) 424.
- [9] L. Weber, *Curr. Med. Chem.* **9** (2002) 2085.
- [10] (a) P. A. Grieco, *Organic Synthesis in Water*; Blackie Academic and Professional: London, (1998). (b) Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 7945. (c) C.-J. Li, *Chem. Rev.* **105** (2005) 3095
- [11] P. S. Baran, J. M. Richter, D. W. Lin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **44** (2005) 609.
- [12] M. Torok, M. Abid, S. C. Mhadgut, B. Torok, *Biochemistry* **45** (2006) 5377.
- [13] (a) G. Jones, In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, A. McKillop, Eds.; Pergamon: Oxford, **5** (1996) 167. (b) G. D. Henry, *Tetrahedron* **60** (2004) 6043. (c) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **22** (2005) 627.
- [14] W.A. van der Donk, H. Zhao, *Curr. Opin. Biotechnol.* **14** (2003) 421.
- [15] A. Saeed, M. Faisal, F.A. Larik, H.R. El-Seedi, P.A. Channar, D. Shahzad, *Mini-Rev. Org. Chem.* **15** (2018) 261.
- [16] W. Aida, T. Ohtsuki, X. Li, M. Ishibashi, *Tetrahedron* **65** (2009) 369.
- [17] D.M. Peloquin, T.A. Schmedake, *Coord. Chem. Rev.* **323** (2016) 107.
- [18] (a) R. Ghobadian, M. Mahadavi, H. Hadri, A. Moradi, N. Edraki, T. Akbarzadeh, M. Sharifzadeh, S.N.A. Bukhari, M. Amini, *Eur. J. Med. Chem.* **155** (2018) 49; (b) M.E. Abdelaziz, M.M.M. El-Miligy, S.M. Fahmy, M.A. Mahran, A.A. Hazzaa, *Bioorg. Chem.* **80** (2018) 674; (c) P. Singh, P. Kaur, V. Luxami, S. Kaur, S. Kumar, *Bioorg. Med. Chem.* **15** (2007) 2386.

- [19] (a) S.M. Gomha, F.M. Abdelrazek, A.H. Abdelrahman, P.J. Metz, *Heterocycl.Chem.* **55** (2018) 1729; (b) N.R. Palepu, J.R. Premkumar, A.K. Verma, K. Bhattacharjee, S.R. Joshi, S. Forbes, Y. Mozharivskyj, K.M. Rao, *Arab. J. Chem.* **11** (2018) 714.
- [20] P.O. Miranda, B. Cubitt, N.T. Jacob, K.D. Janda, J.C. de la Torre, *ACS Infect. Dis.* **4** (2018) 815.
- [21] (a) R. Ranjbar-Karimi, A. Poorfreidoni, *Drug Res.* **68** (2018) 17; (b) A.-E.-B.A.G. Ghattas, A. Khodairy, H.M. Moustafa, B.R.M. Hussein, M.M. Farghaly, M.A. Aboelez, *Pharm. Chem. J.* **51** (2017) 652.
- [22] M. C. Liu, T. S. Lin, J. G. Cory, A. H. Cory, A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.* **39** (1996) 2586.
- [23] B. L. Finkelstein, M. A. Martz, C. Strock, *J. Pestic. Sci.* **50** (1997) 319.
- [24] G. Li, X. Qian, J. Cui, Q. Huang, R. Zhang, H. Guan, *J. Agric. Food Chem.* **54** (2006) 125.
- [25] Y. W. Jo, W. B. Im, J. K. Rhee, M. J. Shim, W. B. Kim, E. C. Choi, *Bioorg. Med. Chem.* **12** (2004) 5909.
- [26] Y. Sugita, H. Hosoya, K. Terasawa, I. Yokoe, S. Fijisawa, H. Sakagami, *Anticancer Res.* **21** (2001) 2629.
- [27] J. J. Hollick, B.T. Golding, I. R. Hardcastle, N. Martin, C. Richardson, L. J. Rigoreau, G.C. Smith, R.J. Griffin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13** (2003) 3083.
- [28] M. Mahmoudi, Sh. Sant, B. Wang, S. Laurent, T. Sen, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **63** (2011) 24.
- [29] F. Ahmadi, M. Kadivar, M. Shahedi *Food Chem.* **105**(2007)57.
- [30] M. A. Babizhayev, A. I. Deyev, V. N. Yermakovea, I. V. Brikman, J. Bours, *Drugs R D.* **5**(2004)125.
- [31] W. Zheng, S.Y. Wang, *J. Agric. Food Chem.*, **49** (2001) 5165.
- [32] K. Shimada, K. Fujikawa, K. Yahara, T. Nakamura, *J. Agric. Food Chem.* **40** (1992) 945.
- [33] G. C. Yen, P. D. Duh, *J. Agric. Food Chem.* **42** (1994) 629.
- [34] A. Yildirim, A. Mavi, A. A.Kara, *J. Agric. Food. Chem.* **49** (2001) 4083.