

سنتر مشتق‌های نوین تیوفن و بررسی ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد میکروبی مشتق‌های سنتر شده: به‌کارگیری نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید تهیه شده از عصاره پوست پرتقال

زینت السادات حسینی

گروه شیمی، واحد قائم شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائم شهر، ایران

مریم قزوینی⁺*

گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

فاطمه شیخ‌الاسلامی فراهانی

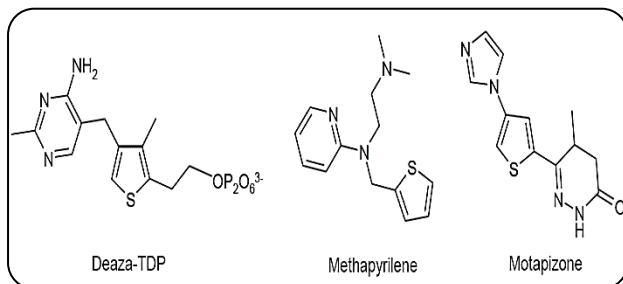
گروه شیمی، واحد فیروزکوه، دانشگاه آزاد اسلامی، فیروزکوه، ایران

چکیده: در این پژوهش، سنتر مشتق‌های نوین تیوفن با واکنش‌های چند جزئی ایزو تیوسیانات، اتیل برموپرووات، ترکیب‌های ۱،۳-دی‌کربونیل و مقدار کاتالیستی نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید تهیه شده از عصاره پوست پرتقال، در حلال آب مورد بررسی قرار گرفت. بازده مشتق‌های سنتر شده در این شرایط بسیار خوب بوده و زمان انجام واکنش نیز کوتاه می‌باشد. برای تأیید ساختار نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید از روش‌های میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و پراش پرتو ایکس (XRD)، میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)، طیف سنجی پراش انرژی پرتو ایکس (EDX) و مغناطیس سنج نمونه ارتعاشی (VSM) استفاده شد. همچنین فعالیت آنتی‌اکسیدانی برخی از مشتق‌های سنتر شده با استفاده از رادیکال DPPH و آزمایش پتانسیل فعالیت کاهش آهن (FRAP) مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین، فعالیت ضد میکروبی برخی از ترکیب‌های سنتر شده با استفاده از آزمایش انتشار دیسک بر روی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مورد بررسی قرار گرفت. جداسازی آسان کاتالیست، انجام واکنش در حلال سبز و رسوب کردن فراورده در آب، جداسازی آسان فراورده و کاتالیست و تهیه کاتالیست به روش سبز از برتری‌های این روش در سنتر مشتق‌های تیوفن می‌باشد. همچنین بررسی ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد میکروبی برخی از ترکیب‌های سنتر شده نشان داد که این ترکیب‌ها ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد میکروبی خوبی دارند.

واژه‌های کلیدی: تیوفن، حلال سبز، نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید، ایزو تیوسیانات.

KEYWORDS: Thiophene, Green Solvent, Fe₃O₄-MNPs, Isothiocyanate.

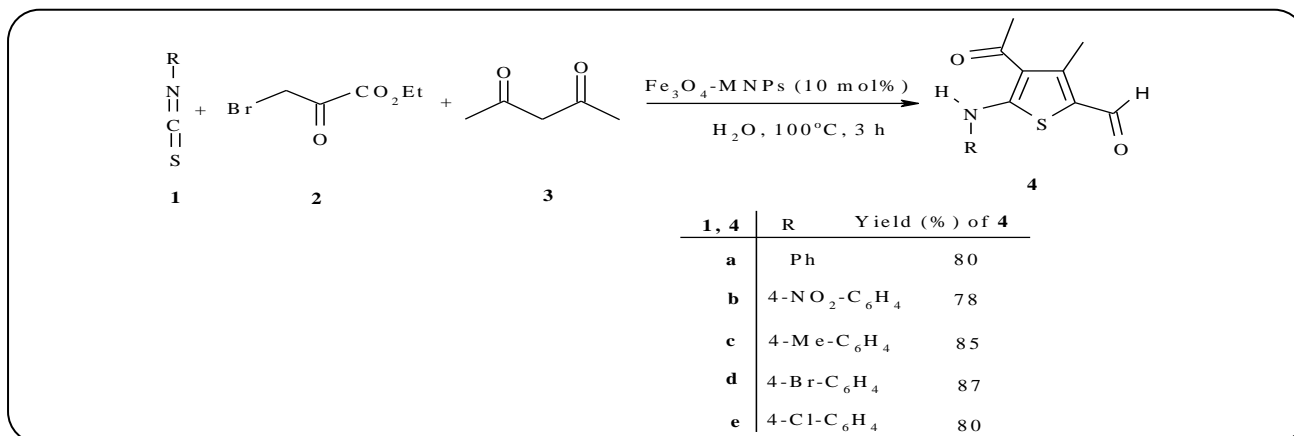
مقدمه



در واکنش‌های چند جزئی حداقل سه واکنش دهنده در یک ظرف با هم ترکیب می‌شوند و یک فرآورده را تولید می‌کنند که در فرآورده تولید شده باید اجزای سه ماده اولیه وجود داشته باشد در غیر این صورت چند جزئی به حساب نمی‌آید. واکنش‌های چند جزئی به دلیل اهمیت بسیار بالای آن در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [۸-۱]. و به‌طور کامل مناسب برای سنتزهای چند مرحله‌ای و کشف روش‌های مناسب برای سنتز داروها و سموم کشاورزی می‌باشد [۹]. این واکنش‌ها از لحاظ اقتصادی و محیطی بسیار سودمند هستند به‌طوری‌که در سنتزهای چند مرحله‌ای به دلیل روش‌های جداسازی پیچیده که بیش‌تر شامل استفاده از حلال‌های گران، سمی و خطرناک در هر مرحله می‌باشند تولید مواد دورریز چشمگیری را می‌کنند. همچنین واکنش‌های چندجزئی راه‌های مناسب برای سنتزهای تک ظرف داروها و هتروسیکل‌ها را نشان می‌دهد [۱۰، ۱۱]. اهمیت هتروسیکل‌هایی مانند تیوفن به دلیل این‌که دارای فعالیت‌های گوناگون زیستی شناخته شده هستند به‌طور چشمگیری افزایش یافته است [۱۶-۱۲]. همچنین آن‌ها حد واسط‌های سنتزی بسیار مهمی در تهیه پلیمرهای هادی [۱۷] و مواد نوری غیرخطی [۱۸] می‌باشند. تیوفن‌ها هم چنین فعالیت‌های دارویی متنوعی از خود نشان داده‌اند. به عنوان نمونه Tiflucarbine و ویژگی‌های ضدافسردگی [۱۹]، Methapyrilene دارای ویژگی‌های آنتی هیستامین و آنتی کولینرژیک و Motapizone به عنوان ضد پلاکت استفاده می‌شود [۲۰] (شکل شماره ۱). افزون بر این، بسیاری از مشتق‌های تیوفن طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های زیستی از جمله اثر آنتی اکسیدانی، ضد HIV، ضد باکتری، ضد قارچ، ضد التهاب و ضد سل از خود نشان داده‌اند [۲۱-۲۴].

استفاده از نانوذرها به عنوان کاتالیست در سال‌های اخیر مورد توجه بسیار زیادی قرار گرفته است. در میان انواع گوناگون نانو کاتالیست‌ها نانوذره‌های مغناطیسی آهن به دلیل بازیابی آسان توسط میدان مغناطیسی بیرونی، بهترین کاتالیست برای شیمی سبز در نظر گرفته شده است [۲۵]. در سال‌های اخیر استفاده از روش سبز به ویژه عصاره گیاهی در سنتز نانوذره‌های فلزی توجه زیادی را به خود جلب کرده است [۲۶-۳۸]. برتری مهم این روش ساده و ارزان بودن است. در سال ۲۰۱۳ میلادی ستارمن و همکار با استفاده از عصاره پوست انار، نانوذره‌های نقره با اندازه ۳۰ نانومتر را سنتز کردند و از آن در فرایند احیای کاتالیستی ۴-نیتروفنول و تبدیل آن به ۴-آمینوفنول در حضور کاهنده NaBH₄ استفاده کردند. در سال ۲۰۱۴ میلادی ونکاتسوارلو و همکاران با استفاده از عصاره پوست انار نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید را سنتز کردند و از آن به‌عنوان جاذب در حذف یون‌های آلاینده سرب در محلول‌های آبی

استفاده کردند. در سال ۲۰۱۱ میلادی کلویا و همکاران با استفاده از عصاره پوست پرتقال، نانوذره‌های نقره را سنتز کردند و تأثیر دو دمای ۲۵ و ۶۰ سلسیوس را روی فرایند سنتز آن‌ها بررسی کردند. نتیجه‌ها نشان داد که در دمای ۶۰ سلسیوس بازده فرایند بیش‌تر و اندازه نانوذرها کوچک‌تر بود. در سال ۲۰۱۶ میلادی الله‌خان و همکاران با استفاده از عصاره پوست سرخالوی چینی، نانوذره‌های نقره با قطر ۱۰ نانومتر را سنتز کردند و از آن برای تخریب فتوکاتالیستی رنگ متیلن بلو استفاده کردند که طی مدت زمان ۱۱ دقیقه تخریب ۱۰۰٪ را شاهد بودند. در سال ۲۰۱۳ میلادی گانشکومار و همکاران با استفاده از عصاره پوست انار نانوذره‌های طلا را سنتز کردند و از آن در سامانه‌های دارورسانی برای درمان بیماری سرطان استفاده کردند. برتری روش سبز در پروژه آن‌ها استفاده نکردن از سورفکتانت به عنوان پشتیبان و همچنین نیاز نداشتن به انرژی بیرونی بود. در سال ۲۰۱۵ میلادی کوکیلا و همکاران با استفاده از عصاره پوست پرتقال نانوذره‌های نقره را سنتز کردند و از آن‌ها به عنوان تصفیه‌کننده رادیکالی در برابر خطرهای ناشی از رادیکال‌های زیان‌آور استفاده کردند. در سال ۲۰۱۵ میلادی لی و همکاران به روش شیمیایی، نانو کامپوزیت Ag/GO را سنتز کردند و از آن در فرایند احیای کاتالیستی ۴-نیتروفنول و تبدیل آن به ۴-آمینوفنول در حضور کاهنده NaBH₄ استفاده کردند. در سال ۲۰۱۶ میلادی نصرالله زاده و همکاران با استفاده از عصاره میوه زرشک نانوذره‌های Pd را بر روی GO نشانند و از آن در فرایند احیای کاتالیستی ۴-نیتروفنول و تبدیل آن به ۴-آمینوفنول در حضور کاهنده NaBH₄ استفاده کردند. در سال ۲۰۱۶ میلادی نصرالله زاده و همکاران نخست نانوذره GO/TiO₂ را به روش شیمیایی سنتز کردند. سپس نانوذره‌های نقره تولید شده را با استفاده از عصاره برگ گیاه *Euphorbia helioscopia* L. به آن الحاق کردند و از نانو کامپوزیت Ag/RGO/TiO₂ به‌دست‌آمده در فرایند احیای کاتالیستی ۴-نیتروفنول، رنگ‌های آلی کنگو قرمز و متیلن بلو استفاده کردند [۳۳]. در سال ۲۰۱۲ میلادی سولومون و همکاران با استفاده از روش سونوشیمیایی نانوذره‌های Fe₃O₄ را سنتز کردند و از آن در فرایند تخریب فتوکاتالیستی رنگ‌های آزو، متیل قرمز و کنگو قرمز استفاده کردند.



شماي ۱- سنتر ۲- تیوفن-۲- کربالدهید در مجاورت کاتالیست سنتر شده

قرار دادیم که مشتق‌های تیوفن را با بازده خوب تولید کرد (شماي ۱). سنتر آسان، سبز، جداسازی آسان فرآوردها و جداسازی آسان کاتالیست از برتری‌های مهم این روش می‌باشد. روش‌های گزارش شده برای تهیه تیوفن در مقاله‌ها نسبت به روش ارایه شده در این پژوهش سخت‌تر و کاتالیست‌های مورد استفاده و همچنین مواد اولیه آن گران‌تر و ابزارهای مورد استفاده برای سنتر غیرقابل دسترس یا در دسترس کم‌تر وجود دارد [۳۹-۴۳].

بخش تجربی

مواد و دستگاه‌ها

همه مواد به کار رفته در این کار از Merck و Fluka بدون خالص‌سازی بیشتر خریداری شد. برای اندازه‌گیری نقطه ذوب از دستگاه Electrothermal 9100 استفاده شد. تجزیه‌های عنصری CHN با استفاده از Heraeus CHN-O-Rapid Analyzer انجام شد. طیف‌های IR توسط طیف سنج Shimadzu IR-460 و طیف‌های ¹³C, ¹H NMR توسط دستگاه BRUKER DRX-300 AVANCE FT-NMR با فرکانس 500 MHz و در حلال CDCl₃ با استفاده از TMS به عنوان استاندارد درونی یا H₃PO₄ / ۸۵ به عنوان استاندارد بیرونی ثبت شد. طیف‌های جرمی با طیف سنج Finnigan-MAT-8430 در پتانسیل یونش 70 eV ثبت شدند. شکل نانوذره‌های مغناطیسی آهن سنتر شده با استفاده از روش FE-SEM (میکروسکوپ الکترونی روبشی انتشار میدان) (Mira 3-XMU FESEM, Tescan Co, Brno, جمهوری چک) تعیین شد. تجزیه و تحلیل پراش پرتو ایکس (XRD) برای بررسی اندازه نانوذره‌های مغناطیسی آهن سنتر شده در دمای اتاق با استفاده از پراش سنج پرتو ایکس X Holland Philips، با تابش CuKα (نانومتر 0.15406) (λ = 0.15406)

در سال ۲۰۱۶ میلادی نصرالله‌زاده و همکاران نخست با استفاده از روش سل ژل نانوذره‌های Fe₃O₄ را سنتر کردند و سپس با استفاده از روش ته نشینی نانوذره‌های طلا را با درصد‌های وزنی ۱، ۳ و ۵ بر روی آن نشانند. از نانو کامپوزیت به دست آمده در فرایند تخریب رنگدانه متیلن بلو زیر تابش نور مرئی استفاده شد. ارزیابی قدرت آنتی‌اکسیدانی مشتق‌های سنتر شده یکی دیگر از فعالیت‌ها در این کار پژوهشی می‌باشد. به طور معمول ترکیب‌هایی که خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارند به دلیل خاصیت احیا کنندگی و ساختار شیمیایی آن‌ها می‌تواند اثر منفی رادیکال‌های آزاد را کاهش داده یا حذف کند. همچنین بررسی اثرات آنتی‌اکسیدانی ترکیب‌های سنتری نیز اهمیت فراوانی دارند، زیرا که داروهای آنتی‌اکسیدان می‌توانند از بیماری‌هایی مانند آترواسکلروزیز، دیابت، قلب و عروق، سندرم التهاب روده، سرطان، پیری و آلزایمر جلوگیری یا کاهش دهند [۲۶]. آسیب‌های فیزیکی، شیمیایی و محیطی همچون آلودگی هوا، دود سیگار و دخانیات، پرتوهای خطرناک مانند نور فرا بنفش با ایجاد استرس اکسایشی سبب ایجاد رادیکال‌های آزاد و سرانجام سرطان و انواع بیماری‌ها و تسریع فرایند پیری می‌شود. در واقع مواد آنتی‌اکسیدان با اکسید شدن خود، سبب حذف واسطه‌های رادیکال آزاد و جلوگیری از واکنش‌های اکسایش ماکرومولکول‌های مواد غذایی و بدن می‌شوند [۲۷]. در حال حاضر، باکتری‌ها به دلیل مقاومت در برابر داروها، مشکل‌های چشمگیری در عملکرد بسیاری از بیماری‌های واگیر ایجاد کرده‌اند. بنابراین، کشف روش‌های نوین برای از بین بردن این عوامل بیماری‌زا مهم است. به همین دلیل، مطالعه‌های اخیر بر روی بررسی اثرهای ضد باکتریایی مشتق‌های نوین سنتر شده متمرکز شده است. در این کار پژوهشی واکنش ایزوتیوسیانات ۱، اتیل برموپرووات ۲ و ۳-دی‌کربونیل ۳ در آب به عنوان حلال نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید که به روش سبز تهیه شده را مورد بررسی

عصاره آبی پوست پرتقال دارای پکتین‌ها، فلاونوئیدها، اسکوربیک اسید، قندها، کاروتنوئیدها، لیمونن و فلاون‌های گوناگون است. این ترکیب‌ها به عصاره مربوطه این توانایی را می‌دهند که به عنوان عامل‌های کاهش‌دهنده و مهارکننده در مسیر سنتز نانوذره‌ها عمل کند.

داده‌های طیفی فراورده‌های 4a-e

۲-استیل-۵-آنیلینو-۳-متیل-۲-تیوفن-۲-کربالدهید (4a)

Pale yellow powders, yield: 0.41g (80%), m.p. 124-126°C. IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) (KBr): 1725, 1694, 1573 and 1487, 1365, 1294 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.68$ (3H, s, Me), 2.85 (3H, s, Me), 7.53 (2H, t, $^3J = 7.2$, 2 CH), 7.61 (1H, t, $^3J = 7.2$, CH), 8.02 (2H, d, $^3J = 7.3$, 2 CH), 11.3 (1 H, s, COH), 13.47 (1H, s, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.4$ (Me), 32.2 (Me), 121.4 (C), 127.5 (CH), 128.2 (2 CH), 128.7 (2 CH), 135.3 (C), 136.4 (C), 141.7 (C), 151.2 (C), 177.2 (C=O), 189.4 (C=O) mg/Lit. MS (EI, 70 eV) m/z: 259 (M^+ , 15); 216 (56); 77 (100); 43 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (259.33): C, 64.84; H, 5.05; N, 5.40. Found: C, 64.92; H, 5.18; N, 5.53.

۲-استیل-۳-متیل-۵-نیتروآنیلینو-۲-تیوفن-۲-کربالدهید (4b)

Yellow crystal, yield: 0.47 g (78%), m.p. 148-150°C. IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) (KBr): 1723, 1697, 1587, 1425, 1375, 1294 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.70$ (3H, s, Me), 2.89 (3H, s, Me), 8.20 (2 H, d, $^3J = 7.2$, 2 CH), 8.39 (2 H, d, $^3J = 7.3$, 2 CH), 13.69 (1 H, s, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.4$ (Me), 32.3 (Me), 121.4 (C), 124.3(2 CH), 125.8 (2 CH), 135.4 (C), 140.7 (C), 141.6 (C), 142.3 (C), 151.7 (C), 177.3 (C=O), 186.4 (C=O) mg/Lit. MS (EI, 70 eV) m/z: 304 (M^+ , 15); 261 (86); 150 (92); 76 (48); 43 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (304.32): C, 55.25; H, 3.97; N, 9.21. Found: C, 55.37; H, 4.12; N, 6.36.

۲-استیل-۳-متیل-۵-متیل آنیلینو-۲-تیوفن-۲-کربالدهید (4c)

Yellow powders, yield: 0.46 g (85%), m.p. 134-136°C. IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) (KBr): 1723, 1695, 1596, 1487, 1379, 1295 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.40$ (3H, s, Me), 2.64 (3H, s, Me), 2.82 (3H, s, Me), 7.29 (2H, d, $^3J = 7.2$, 2 CH), 7.86 (2H, d, $^3J = 7.3$, 2 CH), 13.38 (1H, s, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.4$ (Me), 21.6 (Me), 32.2 (Me), 121.2 (C), 124.3 (2 CH), 129.4 (2 CH), 134.2 (C), 136.5 (C), 138.4 (C), 141.3 (C), 151.4 (C), 178.2 (C=O), 189.4 (C=O) mg/Lit. MS (EI, 70 eV) m/z: 273 (M^+ , 15); 230 (86); 119 (86); 43 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (273.35): C, 65.91; H, 5.53; N, 5.12. Found: C, 66.08; H, 5.68; N, 5.27.

۲-استیل-۳-متیل-۵-برموآنیلینو-۲-تیوفن-۲-کربالدهید (4d)

White powders, yield: 0.59 g (87%), m.p. 168-170°C. IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$) (KBr): 1727, 1692, 1594, 1483, 1356, 1295 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.65$ (3H, s, Me), 2.84 (3H, s, Me), 7.66 (2H, d, $^3J = 7.2$, 2 CH), 7.84 (2H, d,

با 2θ از 10° تا 80° درجه استفاده می‌کند. فرمول شرر $D = 0.9\lambda / \beta \cos\theta$ برای محاسبه اندازه متوسط کریستالی نانوکاتالیست استفاده می‌شود، جایی که D قطر نانوذره‌ها است، $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ ($\text{CuK}\alpha$) و β عرض کامل در نیمه بیش‌ترین خط‌های پراش است. طیف سنجی پراش انرژی پرتو ایکس (EDX) توسط Mira 3-XMU FESEM (شرکت تسکان، برنو، جمهوری چک) انجام شد. برای تعیین خلوص واکنشگرها و پیشرفت واکنش‌ها از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) استفاده شد. همچنین، جداسازی فراورده‌ها با شستشو با حلال اتر و تبلور دوباره انجام شد. برای تأیید ساختار فراورده‌ها به‌دست آمده از روش‌های طیف‌سنجی $^1\text{H NMR}$ و $^{13}\text{C NMR}$ و طیف‌سنجی جرمی استفاده شد.

تهیه نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید با استفاده از عصاره آبی پوست پرتقال

برای تهیه عصاره آبی پوست پرتقال، 10°C گرم پوست پرتقال خشک شده در 100°C سی سی آب قرار داده شد و حدود ۳ ساعت روی همزن مغناطیسی در دمای $80-70^\circ\text{C}$ سلسیوس چرخانده شد. پس از ۳ ساعت مخلوط تا دمای اتاق سرد کرده و صاف شد. به محلول زیرصافی ۲ میلی‌مول آهن (II) کلرید افزوده شد و به مدت ۵ ساعت در دمای 100°C سلسیوس توسط همزن مغناطیسی هم‌زده شد. سپس مخلوط به مدت ۳۰ دقیقه تحت موج فراصوت قرار داده شد و برای از بین بردن مواد آلی ناخواسته حدود ۱۰ دقیقه در 7000°C دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و سپس صاف شد. رسوب توسط میدان مغناطیسی بیرونی جمع‌آوری و با آب مقطر و اتانول (۹۶٪) برای چندین بار شسته شد. سپس نمونه‌ها به مدت ۱ ساعت در دمای 400°C سلسیوس کوره گرما داده شد. $\text{BiO-Fe}_3\text{O}_4$ MNPs تولید شده در هوا در دمای اتاق طی ۲۴ ساعت خشک شد. برای تأیید ساختار نانو و اندازه ذره‌ها از روش‌های طیف‌سنجی استفاده شد.

روش تهیه مشتق‌های نوین تیوفن در مجاورت نانوذره‌های مغناطیسی

آهن اکسید تهیه شده از پوست پرتقال

به مخلوط در حال به‌هم خوردن 30°C دی‌کربونیل (۲ میلی‌مول) و ایزوتیوسیانات (۲ میلی‌مول) در آب (۲ میلی‌لیتر) در مجاورت نانوذره‌های مغناطیسی آهن (۱۰ مول٪) پس از ۳۰ دقیقه اتیل برموپرووات (۲ میلی‌مول) قطره قطره افزوده شد و به مخلوط اجازه داده شد تا ۳ ساعت در دمای 100°C سلسیوس بچرخد. پس از کامل شدن واکنش که توسط کروماتوگرافی لایه نازک تشخیص داده شد، کاتالیست توسط میدان مغناطیسی خارجی از سامانه جدا شده و رسوب به دست آمده توسط کاغذ صافی جدا شد و با اتر سرد چند بار شسته شده تا فراورده خالص ۴ به‌دست بیاید.

آهن III با به‌کارگیری روش یلدریم [۴۶] و همکاران حدس زده شد. یک میلی‌لیتر از نمونه‌ها با ۲/۵ میلی‌لیتر بافر فسفات (0.2 M, pH=6.6) و ۲/۵ میلی‌لیتر پتاسیم فریک سیانید مخلوط شده و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۵۰ درجه سلسیوس گرم‌ا داده شد. سپس ۲/۵ میلی‌لیتر تری کلرواستیک اسید به محلول افزوده شد و به مدت ۱۰ دقیقه سانتیفریوژ 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.

آنالیز آماری

آزمون‌های آنتی‌اکسیدانی برای هر نمونه سه بار تکرار شد. برای محاسبه‌ها، نرم افزار SPSS به کار گرفته شد.

مطالعه ویژگی‌های ضد باکتریایی تیوفن‌های سنتز شده

برای بررسی اثر ضد باکتریایی مشتق‌های سنتز شده در مقایسه با دو استاندارد استرپتومایسین و جنتامایسین با غلظت ۴۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر، از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی با استفاده از روش انتشار دیسک استفاده شد. دو نوع باکتری مورد استفاده در این آزمایش از مجموعه فرهنگ نوع فارسی (PTCC)، تهران، ایران تهیه شد. باکتری‌ها به مدت ۱۶ تا ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس برای تهیه باکتری‌هایی با کدورت استاندارد مک فارلند شماره ۰/۵ کشت داده شدند. سوسپانسیون باکتریایی با توجه به کدورت استانداردهای ۰/۵ مک فارلند (حدود $10^8 \times 1/5$ CFU/ml) تولید و با یک سواب استریل روی مولر هیتون آگار کشت داده شد. برای ارزیابی فعالیت ضدباکتریایی آن‌ها، مشتق‌های سنتز شده با غلظت ۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر بر روی دیسک‌های خالی استریل ریخته‌شد. صفحه‌ها در دستگاه انکوباتور در دمای ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۲۴ ساعت نگهداری شدند. قطر منطقه بازدارنده اندازه‌گیری و با استاندارد مقایسه شد.

نتیجه‌ها و بحث

در این کار پژوهشی واکنش ایزوتیوسیانات ۱، اتیل برموپرووات ۲ و ترکیب استیل استون ۳ در حلال آب و در مجاورت مقدار کاتالیستی نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید در دمای ۱۰۰ سلسیوس مورد بررسی قرار گرفت و مشتق‌های نوین تیوفن با بازده خوب تولید شد (شماي ۱). ساختار نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) (شکل ۱) و پراش پرتو ایکس (XRD) (شکل ۲)

$^3J = 7.3, 2 \text{ CH}$), 13.47 (1H, s, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.4$ (Me), 32.2 (Me), 117.3 (C), 121.4 (C), 126.4 (2 CH), 131.2 (2 CH), 136.2 (C), 138.4 (C), 141.7 (C), 151.2 (C), 179.2 (C=O), 189.5 (C=O) mg/Lit. MS (EI, 70 eV) m/z: 338 (M^+ , 15); 295 (88), 184 (68); 43 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2\text{S}$ (338.22): C, 49.72; H, 3.58; N, 4.14. Found: C, 49.86; H, 3.73; N, 4.28.

۲-استیل-۳-متیل-۵-(۴-کلروآنیلینو)-۲-تیوفن-۲-کرالدهید (4e)

Yellow powders, yield: 0.47 g (80%), m.p. 173-175°C. IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) (KBr): 1725, 1967, 1584, 1487, 1375, 1293 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.67$ (3H, s, Me), 2.85 (3H, s, Me), 7.65 (2H, d, $^3J = 7.2, 2 \text{ CH}$), 7.83 (2H, d, $^3J = 7.3, 2 \text{ CH}$), 13.45 (1H, s, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.2$ (Me), 29.2 (Me), 121.4 (C), 126.2 (2 CH), 128.5 (2 CH), 128.8 (C), 136.2 (C), 138.7 (C), 141.2 (C), 151.4 (C), 179.4 (C=O), 192.3 (C=O) mg/Lit. MS (EI, 70 eV) m/z: 293.77 (M^+ , 10); 250 (94); 77 (68), 43 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$ (293.77): C, 57.24; H, 4.12; N, 4.77. Found: C, 57.36; H, 4.27; N, 4.92.

بررسی فعالیت به دام انداختن رادیکال DPPH

۲، ۴-دی‌فیل-۱-پیکریل هیدرازیل ترکیب‌های ۴a-d

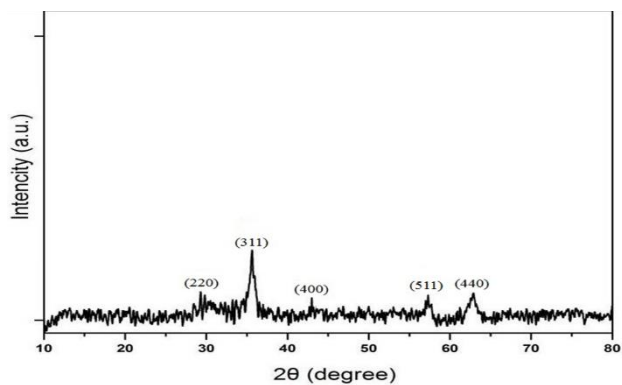
روش شیمادا و همکاران [۴۴] برای تعیین فعالیت به دام انداختن رادیکال آزاد توسط نمونه‌ها به کار گرفته شد. فعالیت آنتی‌اکسیدانی این ترکیب‌ها به وسیله رادیکال DPPH بر طبق روش گزارش شده توسط شیمادا اندازه‌گیری شد. غلظت‌های گوناگون از هر نمونه (۱۰۰-۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) به مقدار یکسان (۳ میلی‌لیتر) به ۱ میلی‌لیتر محلول متانولی DPPH یک میلی‌مولار افزوده شد. برای کنترل، نمونه با ۳ میلی‌لیتر متانول جایگزین شد. نمونه‌ها در دمای اتاق و در محیط تاریک نگه داشته می‌شدند و جذب نمونه‌ها پس از ۳۰ دقیقه اندازه‌گیری و ۵۱۷ نانومتر نشان داده شد. بوتیل هیدروکسی تولوئن (BHT) و ۲-ترشیوبوتیل هیدروکینون (TBHQ) به‌عنوان آنتی‌اکسیدان‌های سنتزی استاندارد به کار گرفته شدند. درصد بازدارنده رادیکال بر طبق فرمول زیر محاسبه می‌شود (بین و همکاران) [۴۵]:

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

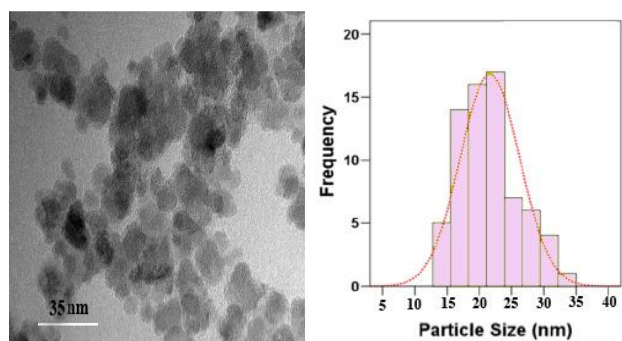
I = درصد بازدارنده DPPH، AB = جذب نمونه کنترل (صفر دقیقه) و AS = جذب نمونه مورد آزمایش در پایان واکنش (پس ۳۰ دقیقه)

ارزیابی فعالیت آنتی‌اکسیدانی ترکیب‌های ۴a-d به روش احیای یون فریک

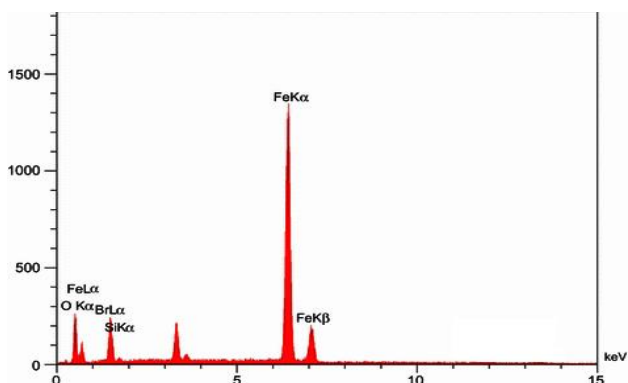
این آزمایش بر اساس قدرت احیای یون آهن III به‌وسیله نمونه‌ها پایه‌گذاری شده است. توانایی نمونه‌ها برای احیا کردن یون



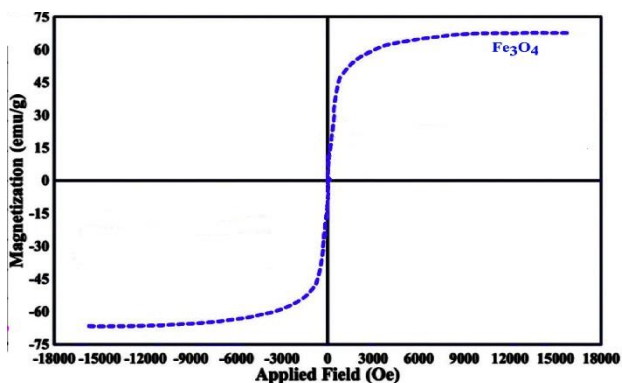
شکل ۲- پراش پرتو ایکس نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید



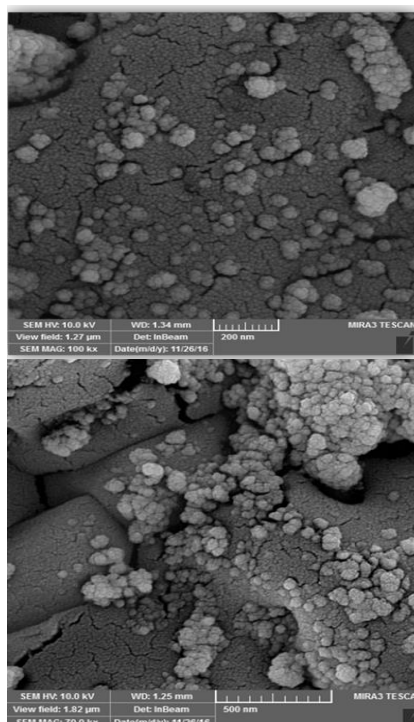
شکل ۳- تصویر میکروسکوپ الکترونی نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید



شکل ۴- طیف سنجی پراکندگی انرژی پرتو ایکس نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید



شکل ۵- نمودار مغناطیس سنج نمونه ارتعاشی نانوذره‌های مغناطیسی سنتز شده



شکل ۱- میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید

میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) (شکل ۳)، طیف سنجی پراش انرژی پرتو ایکس (EDX) (شکل ۴) و مغناطیس سنج نمونه ارتعاشی (VSM) (شکل ۵) تأیید شد.

برای تأیید اندازه ذره‌های نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید سنتز شده از آنالیز پراش پرتو ایکس استفاده شد (شکل ۲). پیک پراش پرتو ایکس در پراش در 2θ برابر با $35/0^\circ$ ، $44/0^\circ$ ، $54/2^\circ$ ، $63/0^\circ$ ، $57/2^\circ$ درجه نشانگر وجود نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید (JCPDS No. 19-629) است. برای بررسی بیشتر مورفولوژی نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید از تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری استفاده شد (شکل ۳).

عنصرهای تشکیل دهنده نانوذره‌های مغناطیسی آهن اکسید سنتز شده توسط طیف سنجی پراکندگی انرژی پرتو ایکس (EDS) مورد بررسی قرار گرفت و وجود عنصرهای آهن و اکسیژن تأیید شد (شکل ۴).

شکل ۵ نمودار مغناطیس سنج نمونه ارتعاشی (VSM) مربوط به نمونه مغناطیسی سنتز شده را نشان می‌دهد. پس از تأیید ساختار نانوذره‌های سنتز شده به بررسی اثر کاتالستی آن در واکنش تهیه مشتق‌های نوین تیوفن می‌پردازیم. پیش از انجام هر واکنشی مهمترین قسمت بهینه کردن شرایط واکنش می‌باشد.

جدول ۲- بهینه سازی کاتالیست، مقدار آن و دما در سنتز تیوفن ۴a

ردیف	کتابلیزور	مقدار کاتالیست (مول٪)	زمان (ساعت)	بازده (%)
۱	none	-	۱۰	-
۲	none	-	۱۰	۵
۳	Fe ₃ O ₄ -MNPs	۱۰	۳	۸۵
۴	Fe ₃ O ₄ -MNPs	۱۵	۳	۸۵
۵	Fe ₃ O ₄ -MNPs	۲۰	۳	۸۷
۶	Et ₃ N	۱۰	۳	۷۸
۷	Me ₃ N	۱۰	۳	۷۵
۸	Al ₂ O ₃	۱۰	۷	۳۵
۹	ZnO-NR	۱۰	۵	۶۸
۱۰	CuO-NPs	۱۰	۸	۴۷
۱۱	TiO ₂ -NPs	۱۰	۷	۵۴

جدول ۳- فعالیت کاتالیست در استفاده مجدد برای سنتز ترکیب ۴

دفعات تکرار	بازده %
۱	۸۰
۲	۸۰
۳	۸۰
۴	۷۸
۵	۷۸
۶	۷۵

¹³CNMR، IR، ¹HNMR و طیف سنجی جرمی استفاده شد. به عنوان نمونه طیف پروتون ترکیب ۴a دو پیک یکتایی در ۲/۶۸ mg/L و ۲/۸۵ mg/L برای دو گروه متیل، یک پیک یکتایی در ۱۱/۳ مربوط به پروتون گروه آلدهیدی و یک پیک یکتایی در ناحیه ۱۳/۴۷ مربوط به گروه NH نشان می‌دهد. در طیف کربن این ترکیب رزونانس مربوط به گروه کربونیل در ناحیه‌های ۱۷۷/۲ mg/L و ۱۸۹/۴ mg/L ظاهر شده است. همچنین طیف جرمی این ترکیب پیک یون مولکولی مربوط به جرم مولکولی را در محل مشخص ۲۵۹ نشان داده است. یک مکانیسم پیشنهادی برای تشکیل ترکیب ۴ در شمای ۲ نشان داده شده است. نخست استیل استون ۳ با ایزوتیوسیانات ۱ در مجاورت کاتالیست حدواسط ۵ را تولید می‌کند. حد واسط ۵ به عنوان نوکلئوفیل به ترکیب ائیل برموپرووات ۲ حمله کرده و حد واسط ۶ را به وجود می‌آورد. حد واسط ۶ در مجاورت کاتالیست با از دست دادن HBr حدواسط ۷ را تولید می‌کند. سرانجام ترکیب ۷ بوسیله حلقه زایی درون مولکولی ترکیب ۸ را به وجود می‌آورد که با انتقال هیدروژن و حذف آب حد واسط ۹ و سرانجام در اثر گرما در محیط آب و کاتالیست، کربن دی‌اکسید از دست داده و فراورده ۴ تولید می‌شود.

جدول ۱- بهینه سازی حلال و دما در سنتز مشتق نوین تیوفن

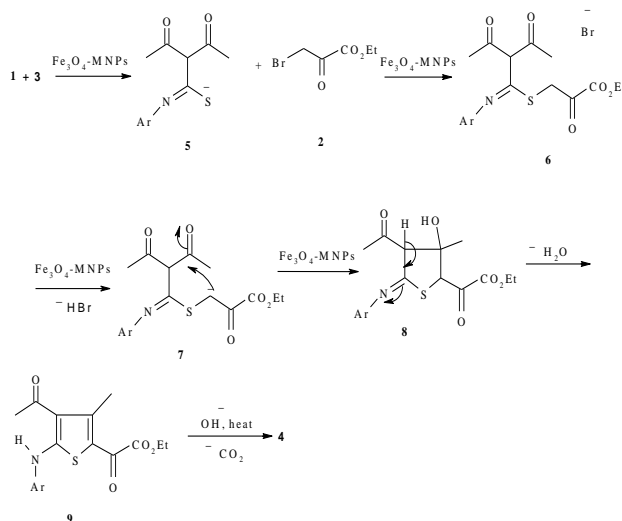
ردیف	حلال	دما (درجه سلسیوس)	زمان (ساعت)	بازده (%)
۱	EtOH	r.t.	۱۰	۳۵
۲	EtOH	reflux	۱۰	۵۷
۳	CH ₂ Cl ₂	r.t.	۵	۶۰
۴	H ₂ O	r.t.	۳	۶۵
۵	H ₂ O	reflux	۳	۸۰
۶	Solvent-free	۱۰۰	۵	۴۵
۷	DMf	reflux	۱۰	۳۵
۸	toluene	reflux	۸	۴۷
۹	CHCl ₃	r.t.	۳	۶۵
۱۰	CH ₃ CN	reflux	۳	۸۰

برای بهینه کردن حلال، حلال‌های گوناگونی مانند دی‌کلرومتان، کلروفرم، استونیتریل، اتر، تولوئن، آب و شرایط بدون حلال به کار گرفته شد. در بین حلال‌ها، آب بهترین حلال برای واکنش انتخاب شد (جدول ۱). برای بررسی اثر کاتالیستی و مقدار بهینه برای انجام واکنش، نخست واکنش در دمای اتاق بدون کاتالیست گذاشته شد. پس از گذشت ۱۰ ساعت فراورده با راندمان بسیار کم (۱۰٪) تشکیل شد (جدول ۲). با اعمال گرما ۷۰ تا ۱۰۰ سلسیوس در شرایط بدون کاتالیست بازده واکنش تغییر چشمگیری داشت. پس متوجه می‌شویم دما در پیشرفت واکنش نقش اساسی دارد و دمای ۱۰۰ سلسیوس به دلیل افزایش بازده فراورده به‌عنوان دمای بهینه انتخاب شد. واکنش را در دمای ۱۰۰ سلسیوس در مجاورت کاتالیست‌های گوناگون مورد بررسی قرار گرفت و پس از بررسی بازده واکنش متوجه شدیم کاتالیست نانوذره آهن اکسید مغناطیسی میزان بیش‌ترین فراورده در دمای ۱۰۰ سلسیوس می‌دهد. واکنش نمونه (سنتز ترکیب ۴a) در دمای ۱۰۰ سلسیوس با مقدارهای گوناگون کاتالیست نانوذره آهن اکسید مغناطیسی مورد بررسی قرار گرفت و میزان ۱۰ مول درصد به عنوان مقدار بهینه انتخاب شد. با افزایش مقدار کاتالیست تغییری در بازده صورت نمی‌گیرد.

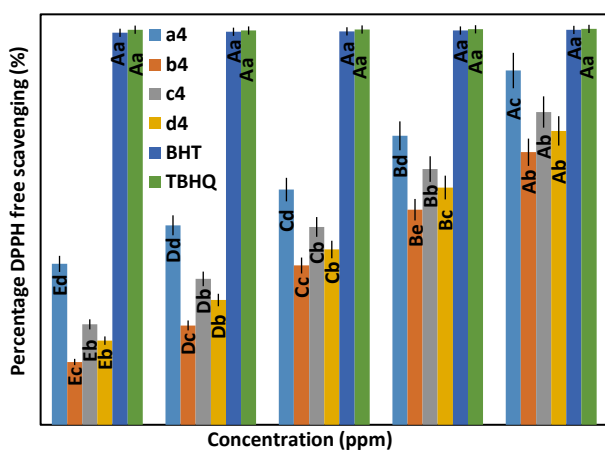
تکرارپذیری کاتالیست با استفاده آن در واکنش نمونه مورد بررسی قرار گرفت. میزان تکرارپذیری کاتالیست ۵ بار می‌باشد که بازده واکنش تغییر چشمگیری نمی‌کند (جدول ۳). کاتالیست پس از کامل شدن واکنش از محیط واکنش توسط میدان مغناطیسی خارجی جدا و با آب شسته می‌شد و سپس در دمای محیط خشک شده و دوباره در واکنش نمونه برای تأیید قابلیت استفاده دوباره از کاتالیست مورد استفاده قرار می‌گرفت. برای تأیید ساختار مشتق‌های سنتز شده از روش‌های طیف سنجی

جدول ۴- فعالیت ضد میکروبی مشتق‌های سنتز شده ۴

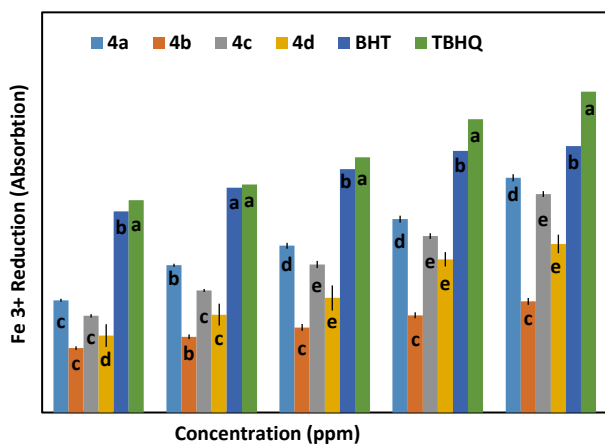
Compounds	Staphylococcus aureus (+)	Bacillus cereus (+)	Escherichia coli (-)	Klebsiella pneumoniae (-)
۴a	۱۶	۱۸	۲۱	۱۷
۴b	۱۵	۱۹	۲۳	۱۶
۴c	۱۷	۲۰	۲۲	۱۸
۴d	۱۶	۱۹	۲۲	۲۲
۴e	۱۷	۲۰	۲۴	۱۹
Streptomycin	۱۸	۲۴	۲۳	۲۳
Gentamicin	۲۰	۲۳	۲۴	۲۱



شما ۲- مکانیسم پیشنهادی برای تشکیل فرآورده ۴



شکل ۶- اثر آنتی‌اکسیدانی ترکیب‌های سنتز شده

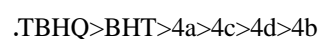
شکل ۷- قدرت احیاکنندگی Fe³⁺ ترکیب‌های سنتز شده

نتیجه‌گیری

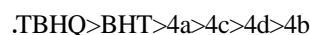
در این کار پژوهشی سنتز سبز مشتق‌های نوین با استفاده از واکنش‌های چند جزئی و استفاده از نانوکاتالیست مغناطیسی آهن اکسید در حلال سبز با بازده بالا مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین

بررسی ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی مشتق‌های سنتز شده ۴a-d

توانایی مهار رادیکال آزاد DPPH ترکیب‌های ۴a-d در غلظت‌های ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ ppm در مقایسه با آنتی‌اکسیدان سنتزی BHT و TBHQ را در شکل ۶ نشان داده شده است. نتیجه‌های آنالیز واریانس نشان داد که نوع و غلظت نمونه‌ها و آنتی‌اکسیدان‌های سنتزی تأثیر معناداری روی مهار رادیکال DPPH دارد ($p < 0.05$). به طور کلی چهار مشتق مورد بررسی فعالیت مهار رادیکال آزاد ضعیف‌تری نسبت به آنتی‌اکسیدان‌های سنتزی داشتند. قدرت مهار رادیکال آزاد بدین ترتیب می‌باشد:



شکل ۷ قدرت احیاکنندگی آهن (III) ترکیب‌های 4a-d از غلظت‌های ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ ppm در مقایسه با آنتی‌اکسیدان‌های سنتزی BHT و TBHQ نشان می‌دهد. در همه نمونه‌ها قدرت احیاکنندگی با افزایش غلظت افزایش یافت. به طور کلی قدرت احیاکنندگی به صورت زیر می‌باشد:



بررسی ویژگی‌های ضد میکروبی مشتق‌های سنتز شده ۴a-d

هدف دیگر در این پژوهش بررسی توانایی ضد میکروبی مشتق‌های تهیه شده و مقایسه آن با دو داروی ضدباکتری استاندارد مانند استرپتومایسین و جنتامایسین می‌باشد. نتیجه‌های این مطالعه در جدول ۴ نشان داده شده است. ارزیابی ما نشان داد که نوع باکتری‌ها و غلظت تیوفن‌ها فاکتور ضروری در قطر منطقه مهار هستند. همان‌گونه که در نتیجه‌ها در جدول ۴ نشان داده شده است، توانایی ضد میکروبی تیوفن‌ها در برابر دو باکتری گرم مثبت و منفی بیش‌ترین تأثیر در اثرشیاکلی به دلیل قطر خوب منطقه مهار می‌باشد.

تیوفن‌ها بیش‌ترین تأثیر را بر روی باکتری اشرشیاکلی به دلیل قطر خوب منطقه مهار، دارد.

کاتالیست مورد استفاده در این واکنش‌ها به روش سبز و با استفاده از عصاره آبی پرتقال تهیه شد. برخی از برتری‌های سنتز تیوفن‌ها با روش گزارش شده، تمیز بودن مخلوط واکنش، جداسازی آسان فرآورده، جداسازی آسان کاتالیست و مدت زمان کوتاه واکنش می‌باشد. ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد میکروبی مشتق‌های سنتز شده مورد ارزیابی قرار گرفت. در بین مشتق‌های مورد سنجش ترکیب 4a دارای اثر آنتی‌اکسیدانی و احیاکنندگی بسیار درخشان می‌باشد که به دلیل وجود گروه NH در این ترکیب‌ها می‌باشد. همچنین توانایی ضد میکروبی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۴/۰۶ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۲۴

مراجع

- [1] (a) Mironov M.A. [Design of Multi-Component Reactions: From Libraries of Compounds to Libraries of Reactions](#). *QSAR Comb. Sci.* **25**: 423-431 (2006).
(b) Ramon D.J., Yus M., [Asymmetric Multicomponent Reactions \(AMCRs\): The New Frontier](#). *Angew. Chem., Int. Ed.* **44(11)**: 1602-34 (2005).
- [2] Domling A., [Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry](#). *Chem Rev* **106(1)**: 17-89 (2006)
- [3] Domling A., Ugi I., [Multicomponent Reactions with Isocyanides](#). *Angew. Chem., Int. Ed.* **39**: 3168-3210 (2000).
- [4] Weber L., [Multi-Component Reactions and Evolutionary Chemistry](#). *Drug Discovery Today* **7(2)**: 143-7 (2002).
- [5] Zhu J., Bienayme H., (Eds.); [Wiley-VCH: Weinheim, Germany, \(2005\)](#). DOI: 10.1016/s1359-6446(01)02090-6
- [6] Wipf P., Kendall C., [Novel Applications of Alkenyl Zirconocenes](#). *Chem. Eur. J.* **8(8)**: 1779-84 (2002).
- [7] Balme G., Bossharth E., Monteiro N., [Cover Picture: Pd-Assisted Multicomponent Synthesis of Heterocycles](#), *Eur. J. Org. Chem.* 4091 (2003).
- [8] Jacobi von Wangelin A., Neumann H., Gordes D., Klaus S., Strubing D., Beller M., [Multicomponent Coupling Reactions for Organic Synthesis: Chemoselective Reactions with Amide-Aldehyde Mixtures](#). *Chem. Eur. J.* **9(18)**: 4286-4294 (2003).
- [9] (a) Domling A., Ugi I., [Multicomponent Reactions with Isocyanides](#). *Angew. Chem., Int. Ed.* **39(18)**: 3168-3210 (2000).
(b) Heck S., Domling A., [A Versatile Multi-Component One-Pot Thiazole Synthesis](#). *Synlett*, 424 (2000).
- [10] Weber L., [The Application of Multi-Component Reactions in Drug Discovery](#). *Curr. Med. Chem.* **9(23)**: 2085-93 (2002).
- [11] (a) Ramon D.J., Yus M., [Asymmetric Multicomponent Reactions \(AMCRs\): The New Frontier](#). *Angew. Chem., Int. Ed.* **44(11)**: 1602-34 (2005).

- (b) Orru R.V.A., Greef de M., [Recent Advances in Solution-Phase Multicomponent Methodology for the Synthesis of Heterocyclic Compounds](#), *Synthesis*, **10**: 1471-1499 (2003).
- [12] Tavakolinia F., Baghipour T., Hossaini Z., Zareyee D., Khalilzadeh M. A., Rajabi M., [KF/Clinoptilolite Promoted Synthesis of Quinolines in Water Using Multicomponent Reactions](#). *Nucleic Acid Therapeutics*, **22**: 265 (2012).
- [13] Schneller W., [Thiochromanones and Related Compounds](#). *Adv. Heterocycl. Chem.* **18**: 59-97 (1975). [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60128-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60128-2)
- [14] The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Thiophene and Its Derivatives; Gronowitz S. (Ed.); John Wiley & Sons, Inc., New York, **44** (1991).
- [15] Bertram H.J., Emberger R., Gu'ntert M., Sommer H., Werkhoff P., In "Recent Developments in Flavor and Fragrance Chemistry"; Hopp R., Mori K., (Eds.); VCH: Weinheim, (1993).
- [16] Sperry J.B., Wright, D.L. Furans, [Thiophenes and Related Heterocycles in Drug Discovery](#). *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **8**: 723-740 (2005).
- [17] Roncali J. [Conjugated Poly\(Thiophenes\): Synthesis, Functionalization, and Applications](#). *Chem. Rev.* **92(4)**: 711-738 (1992).
- [18] Nalwa H.S. [Organic Materials for Third-Order Nonlinear Optics](#). *Adv. Mater.* **5**: 341-358 (1993).
- [19] Maj J., Rogoz Z., Sowinska H. Zalewski Z., [Some Central Effects of Tiflucarbine, A New Potential Antidepressant Drug](#). *Pol. J. Pharmacol Pharm.* **39**: 63-74 (1987).
- [20] Schulz V., Fischer W., Hanselle U., Huhmann W., Zietsch V. [Inhibition of Thrombocyte Aggregation by Oral Motapizone and Other Drugs](#). *Eur. J. Clin. Pharmacol*, **31**: 411-4 (1986).
- [21] Behbehani H., Ibrahim H.M., Makhseed S., Elnagdi M.H., Mahmoud H., [2-Aminothiophenes as Building Blocks in Heterocyclic Synthesis: Synthesis and Antimicrobial Evaluation of a New Class of Pyrido\[1,2-a\]Thieno\[3,2-e\]Pyrimidine, Quinoline and Pyridin-2-one Derivatives](#). *Eur. J. Med. Chem.*, **52**: 51-65 (2012).
- [22] Scotti L., Scotti M.T., Lima E.O., Silva M.S., Lima M.C.A., Pitta I.R., [Antifungal Activity of Topical Microemulsion Containing a Thiophene Derivative](#). *Molecules*; **17**: 2298-315 (2012).
- [23] Subba D.R., Rashed S., Thaslim S.K.B., Raju C.R., Naresh K., [SiO₂/ZnCl₂ Catalyzed \$\alpha\$ -Aminophosphonates and Phosphonated N-\(Substituted Phenyl\) Sulfonamides of 2-Aminothiophene: Synthesis and Biological Evaluation](#). *Der. Pharm. Chem.*; **5**: 61-74 (2013).
- [24] Lu X., Wan B., Franzblau S.G., You Q. ,[Design, Synthesis and Anti-Tubercular Evaluation of New 2-Acylated and 2-Alkylated Amino-5-\(4-\(Benzyloxy\)Phenyl\)Thiophene-3-Carboxylic Acid Derivatives. Part 1](#). *Eur. J. Med. Chem.*, **46**: 3551-3563 (2011).
- [25] Mahmoudi M., Sant Sh., Wang B., Laurent S., Sen T., [Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles \(SPIONs\): Development, Surface Modification and Applications in Chemotherapy](#). *Adv. Drug Deliv. Rev.* **63**: 24-46 (2011).
- [26] Vinay R., Prakash R., Sushil S., [Antioxidant Activity of Some Selected Medicinal Plants in Western Region of India](#). *Advan. Biol. Res.*, **4**: 23 (2010).

- [27] Kolosnjaj-Tabi, J., Hartman, K.B., Boudjemaa, S., Ananta, J.S., Morgant, G., Szwarc, H., [In Vivo Behavior of Large Doses of Ultrashort and Full-Length Single-Walled Carbon Nanotubes After Oral and Intraperitoneal Administration to Swiss Mice](#). *ACS Nano.*, **4(3)**: 1481-92 (2010).
- [28] Zhang, Y., Wang, B., Meng, X., Sun, G., Gao, C., [Influences of Acid-Treated Multiwalled Carbon Nanotubes on Fibroblasts: Proliferation, Adhesion, Migration, and Wound Healing](#). *Ann. Biomed. Eng.*, **39**: 414-26 (2010).
- [29] Donaldson, K., Poland, C.A., [New Insights into Nanotubes](#). *Nat. Nanotechnol.*, **4**: 708-710 (2009).
- [30] Herzog E., Casey A., Lyng F.M., Chambers G., Byrne H.J., Davoren M., [A New Approach to the Toxicity Testing of Carbon-Based Nanomaterials--the Clonogenic Assay](#). *Toxicol. Lett.*, **174(1-3)**: 49-60 (2007).
- [31] Zhao X., Liu R., [Recent Progress and Perspectives on the Toxicity of Carbon Nanotubes at Organism, Organ, Cell, and Biomacromolecule Levels](#). *Environ. Int.*, **40**: 244-255 (2012).
- [32] Foldvari M., Bagonluri M., [Carbon Nanotubes as Functional Excipients for Nanomedicines: II. Drug Delivery and Biocompatibility Issues](#). *Nanomedicine.*, **4(3)**: 183-200 (2008).
- [33] Tang S., Tang Y., Zhong L., Murat K., Asan G., Yu J., [Short- and Long-Term Toxicities of Multi-Walled Carbon Nanotubes in Vivo and in Vitro](#). *Appl. Toxicol.*, **32(11)**: 900-12 (2012).
- [34] Pastorin G., [Crucial Functionalizations of Carbon Nanotubes for Improved Drug Delivery: A Valuable Option](#), *Pharm. Res.*, **26(4)**: 746-69 (2009).
- [35] Gomez-Gualdrón D.A., Burgos J.C., Yu J., Balbuena P.B., [Carbon Nanotubes: Engineering Biomedical Applications](#). *Prog. Mol. Biol. Transl. – Sci.*, **104**: 175-245 (2011).
- [36] Liu Z., Cai W.B., He L., Nakayama N., Chen K., Sun X., Chen X., Dai H., [In Vivo Biodistribution and Highly Efficient Tumour Targeting of Carbon Nanotubes in Mice](#). *Nat. Nanotech.*, **2**: 47-52 (2007).
- [37] Huang X., Teng X., Chen D., Tang F., He J., [The effect of the Shape of Mesoporous Silica Nanoparticles on Cellular Uptake and Cell Function](#). *Biomaterials.*, **31(3)**: 438-448 (2010). DOI:10.1016/j.biomaterials.2009.09.060
- [38] Liu Z., Tabakman S., Welscher K., Dai H., [Carbon Nanotubes in Biology and Medicine: In Vitro and in Vivo Detection, Imaging and Drug Delivery](#). *Nano Res.*, **2(2)**: 85-120 (2009).
- [39] Li Y., Wang J., Huang M., Wang Z., Wu Y., Wu Y., [Direct C–H Arylation of Thiophenes at Low Catalyst Loading of a Phosphine-Free Bis\(alkoxo\)palladium Complex](#). *J. Org. Chem.*, **79(7)**: 2890-2897 (2014).
- [40] Huang G., Li J., Li J., Li J., Sun M., Zhou P., Chen L., Huang Y., Jiang S., Li Y., [Access to Substituted Thiophenes Through Xanthate-Mediated Vinyl C\(sp²\)-Br Bond Cleavage and Heterocyclization of Bromoenynes](#). *J. Org. Chem.*, **85(20)**: 13037-13049 (2020). DOI: 10.1021/acs.joc.0c01733

- [41] Paixão D.B., Rampon D.S., Salles H.D., Soares E.G.O., Bilheri F.N., Schneider P.H., [Trithiocarbonate Anion as a Sulfur Source for the Synthesis of 2,5-Disubstituted Thiophenes and 2-Substituted Benzo\[b\]thiophenes](#) *J. Org. Chem.*, **85(20)**: 12922-12934 (2020).
- [42]. Abed H.B, Blum S.A., [Transition-Metal-Free Synthesis of Borylated Thiophenes via Formal Thioboration](#). *Org. Lett.*, **20(21)**: 6673-6677 (2018).
- [43] Han T., Wang Y., Li H.-L., Luo X., Deng W.-P., [Synthesis of Polysubstituted 3-Aminothiophenes from Thioamides and Allenes via Tandem Thio-Michael Addition/Oxidative Annulation and 1,2-Sulfur Migration](#). *J. Org. Chem.*, **83(3)**: 1538-1542 (2018).
- [44] 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.*, **40(6)**: 945-948 (1992).
- [45] Yen G.C., Duh P.D., [Scavenging Effect of Methanolic Extracts of Peanut Hulls on Free-Radical and Active-Oxygen Species](#). *J. Agric. Food Chem.*, **42(3)**: 629-632 (1994).
- [46] Yildirim A., Mavi A., Kara A.A., [Determination of Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Rumex Crispus* L. Extracts](#). *J. Agric. Food Chem.*, **49(8)**: 4083-4089 (2001).