

بیوسنتز نانوکاتالیست Ag/KF/CP@MWCNTs با استفاده از عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی و کاربرد آن در سنتز مشتقات پیریدو[a-1,2] ایزوکینولین-3,4-دی کربوکسیلات

مریم جهاندار لاشکی^۱، رحیمه حاجی نصیری^{۱*}، زینت السادات حسینی^۱

^۱ دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم شهر، قائم شهر، ایران

Email: rhmhajinasiri@yahoo.com

چکیده

در سال های اخیر روشهای سبز به ویژه استفاده از عصاره های گیاهی در سنتز نانوکاتالیست فلزی توجه زیادی را به خود جلب کرده است. در این پژوهش، بیوسنتز نانوکاتالیست Ag/KF/CP@MWCNTs با استفاده از عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی انجام شد. عصاره گیاهی در فرایند سنتز نانوکاتالیست نقش کاهنده و پایدارکننده را داشت. ساختار و مورفولوژی نانوکاتالیست سنتز شده با روشهای پراش سنجی پرتو ایکس (XRD)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، پراکندگی پرتو ایکس (EDX)، میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) تایید شد. سپس از نانوکاتالیست بدست آمده در سنتز مشتقات پیریدو[a-1,2] ایزوکینولین-3,4-دی کربوکسیلات با استفاده از یک واکنش چهار جزئی و تک ظرفی بین ایزوکینولین، دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات، آلدهیدهای آروماتیک، مالونونیتریل به عنوان کاتالیست در حلال استونیتریل و در دمای اتاق استفاده شد.

واژگان کلیدی: گیاه بابا آدم جنگلی، بیوسنتز، نانوکاتالیست Ag/KF/CP@MWCNTs، پیریدو[a-1,2] ایزوکینولین-3,4-دی کربوکسیلات

مقدمه

امروزه استفاده از نانوکاتالیست به عنوان کاتالیست در واکنش‌های مختلف آلی، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. کاتالیست‌های ناهمگن و استفاده آن‌ها در واکنش‌های شیمیایی، روش کاتالیتیکی تمیز و سازگار با محیط زیست است. این کاتالیست‌های ناهمگن ویژگی‌های منحصر به فردی همچون پایداری، سادگی و عدم پیچیدگی عملیاتی، انتخابگری، قابلیت بازیابی و کارایی اتمی بالاتر دارند [۱]. در بین کاتالیست‌های ناهمگن، کاتالیست‌های تثبیت شده روی پایه نقش مهمی در بسیاری از فرآیندهای صنعتی ایفا می‌کنند. پایه‌ها مساحت سطح بالایی فراهم و اجزای فعال را پراکنده و ثابت می‌کنند. معمولاً پایه‌ها مواد متخلخلی هستند که پایداری حرارتی بالایی و مکانیکی بالایی دارند. کاتالیست‌های تثبیت شده را می‌توان به عنوان کاتالیست‌های هموزن که به یک پایه جامد متصل شده‌اند در نظر گرفت که به عنوان کاتالیست‌های هیبریدی یا ناهمگن نیز شناخته می‌شوند. هدف اصلی در استفاده از این نوع کاتالیست‌ها دستیابی به موادی با ویژگی‌های هر دو نوع کاتالیست همگن و ناهمگن می‌باشد. این ویژگیها برای دستیابی به فعالیت بالا، گزینش پذیری مناسب، تکرارپذیری خوب مانند آنچه در کاتالیست‌های هموزن دیده می‌شود و پایداری و سهولت جداسازی که از مزایای کاتالیست‌های ناهمگن است ضروری می‌باشد. این نوع از کاتالیست‌ها معمولاً از مکانیسمی مشابه مکانیسم کاتالیست‌های هموزن پیروی می‌کنند و گزینش‌پذیری و فعالیت بالا را در شرایط ملایم تر به اجرا می‌گذارند. مواد جامد زیادی به عنوان پایه برای این کاتالیست‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، که یکی از آنها مواد کربندار مثل کربن فعال، زغال چوب، نانولوله‌های کربنی و گرافن‌ها می‌باشند [۲].

شیمی هتروسیکل مبتنی بر نیتروژن به دلیل اهمیت در شیمی آلی، در سنتز آلی مورد توجه قرار گرفته است. در میان ترکیبات N-هتروسیکلیک، ایزوکینولین‌ها و هیدروایزوکینولین‌ها به دلیل استفاده گسترده در داروسازی

مورد توجه خاص هستند. ایزوکینولین در ترکیبات سنتزی و طبیعی با عملکرد بیولوژیکی و همچنین واحدهای ساختمانی در ترکیبات آلی مشاهده می‌شود [۳-۱۳]. اسکلت هیدروایزوکینولین به طور گسترده در برخی از آکالوئیدها مانند جمتمین، استونرین، هیدرین و کریستامیدین یافت می‌شود [۱۴]. به خصوص، مشتقات [a-۱,۲] ایزوکینولین به دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی و پزشکی و همچنین توانایی تبدیل آنها به ایزوکینولین‌های مربوطه، مورد توجه زیادی قرار می‌گیرند. واکنش ایزوکینولین با استیلن‌های کم الکترون مانند دی‌آلکیل استیلن دی‌کربوکسیلات‌ها منجر به تولید واسطه ۱,۴ دوقطبی Huisgen می‌شود [۱۵]. واکنش این واسطه با دوقطبی‌های مختلف باعث تولید حلقه‌های مختلف با اسکلت [a-۱,۵] و [a-۱,۲] ایزوکینولین می‌شود. اخیراً این زوج یون‌های جذاب در واکنش‌های چند جزئی برای سنتز بسیاری از ساختارهای هتروسیکلیک جدید استفاده شده‌اند [۱۵-۲۰].

در پژوهش حاضر ابتدا نانوکاتالیست Ag/KF/CP@MWCNTs با استفاده از عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی^۱ تهیه شده و سپس به عنوان یک کاتالیست کارآمد در سنتز مشتقات پیریدو [a-۱,۲] ایزوکینولین-۴,۳-دی‌کربوکسیلات به کار گرفته شد.

بخش تجربی

حلال، مواد و دستگاه‌های استفاده شده

نقطه ذوب محصولات توسط دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ اندازه‌گیری شد. طیف‌های NMR ترکیبات بوسیله دستگاه NMR مدل BRUKER DEX-100, 162, 400 AVANCE در حلال CDCl₃ بدست آمده است. تمام معرف‌ها و مواد استفاده شده در این تحقیق بدون خالص‌سازی اضافی از شرکت‌های مرک و فلوکا تهیه شدند. ساختار کاتالیست سنتز شده با SEM، TEM، XRD و EDX تایید شد.

۲-۲- تهیه عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی

¹ Petasites hybridus rhizome aqueous extract

آلدهید ۳ (۱ میلی مول)، مالونونیتریل ۴ (۱ میلی مول)، ۰/۰۶۶ گرم) و ۰/۰۲ گرم از کاتالیست Ag/KF/CP@MWCNTs در ۳ میلی لیتر استونیتریل ریخته شد و به مدت ۵ دقیقه توسط همزن مغناطیسی همزده شد. سپس استر استیلنی ۲ (یک میلی مول) و ایزوکینولین ۱ (۱ میلی مول، ۰/۱۲۹ گرم) به ترتیب به مخلوط فوق اضافه شدند. پیشرفت واکنش با TLC پیگیری شد و بعد از ۳ ساعت واکنش کامل شد. کاتالیست با کاغذ صافی جدا شد و باقیمانده توسط کروماتوگرافی ستونی برای دستیابی به محصول نهایی ۵ خالص گردید.

نتایج و بحث

شناسایی نانوکاتالیست Ag/KF/CP@MWCNTs تهیه- شده

در این پژوهش یک روش ساده، سازگار با محیط زیست و بیولوژیکی برای سنتز Ag/KF/CP@MWCNTs با استفاده از عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی ارائه شده است. پیشرفت واکنش بین یون‌های فلزی و عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی برای تولید نانوکاتالیست نقره با بررسی طیف‌های جذب ماوراء بنفش بر حسب زمان انجام شد. این طیف تشکیل نانوکاتالیست نقره را پس از ۱۰ دقیقه با ظاهر شدن یک پیک در ۴۳۵ نانومتر نشان داد. این جذب متعلق به نانوکاتالیست نقره فلزی می باشد. علاوه بر این، پایداری نانوکاتالیست نقره با طیف‌سنجی UV-vis در زمان‌های ۱۰ دقیقه تا ۱۵ روز بررسی شد که نشان می‌دهد نانوکاتالیست نقره سنتز شده با این روش کاملاً پایدار هستند و هیچ گونه تغییر قابل توجهی در شکل، موقعیت و تقارن جذب ندارند.

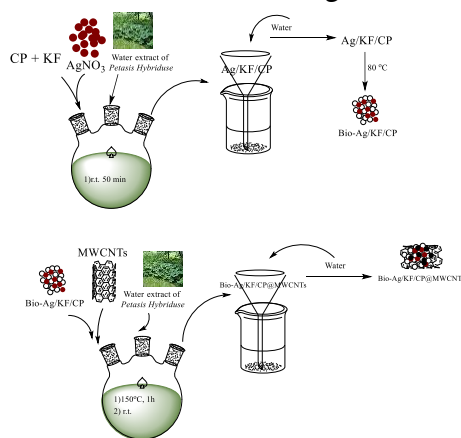
برای تعیین مورفولوژی نانوکاتالیست تهیه شده از تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) استفاده شد. طبق تصویر FESEM نانوکاتالیست سنتز شده Ag/KF/CP@MWCNT (شکل ۲)، محدوده نانوکاتالیست کروی ۳۲/۵-۴۳/۵ نانومتر می‌باشد. علاوه بر این، به وضوح مشخص شده است که ترکیب خوبی از زئولیت کلینوپتیلولیت طبیعی، نقره، MWCNT و KF وجود دارد.

مقدار ۳۰ گرم از ریشه گیاه بابا آدم جنگلی قطعه قطعه گردید و در ۲۵۰ میلی لیتر آب مقطر به مدت سه روز خوابانیده شد. عصاره آبی با استفاده از کاغذ صافی جدا شد و برای مصارف بعدی در دمای 4°C -۰ نگهداری شد.

تهیه Ag/KF/CP@MWCNTs با استفاده از عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی

به منظور تولید کلینوپتیلولیت در اندازه نانو، زئولیت توسط آسیاب گوی-مانند زیرکونیا تحت شرایط خشک در طی دوره زمانی حدود 20×3 دقیقه‌ای آسیاب گردید. سپس، ۱ گرم KF و ۲ میلی‌مول نترات نقره (AgNO_3) در ۵۰ میلی‌لیتر عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی حل شد و به ۹ گرم نانو کلینوپتیلولیت اضافه شد و به مدت ۵۰ دقیقه مخلوط گردید. سپس، نانوکاتالیست Ag/KF/CP با کاغذ صافی جداسازی و با آب شسته شده و در دمای 80°C بمدت ۲۵ ساعت در آون تحت خلاء خشک شدند [۲۱].

سپس ۰/۱ گرم از MWCNTs و ۰/۱ گرم از نانوکاتالیست سنتز شده Ag@KF/CP در ۱۰۰ میلی لیتر از عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی ریخته شد و تا دمای 150°C به مدت ۱ ساعت حرارت داده شد. مخلوط به دست آمده تا دمای اتاق سرد شد و کاتالیست Ag/KF/CP@MWCNTs با کاغذ صافی جدا شد (شکل ۱).

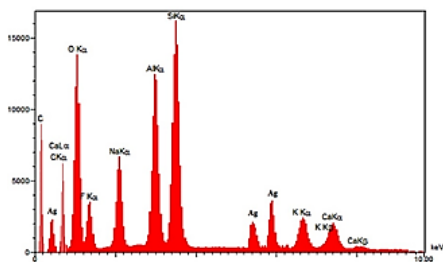


شکل ۱ تصویر تهیه نانوکاتالیست

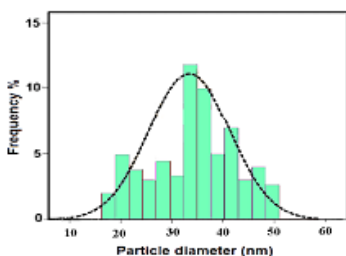
روش کار عمومی سنتز پیریدو[۱,۲-a] ایزوکینولین- ۴,۳-دی‌کربوکسیلات با استفاده از کاتالیست Ag/KF/CP@MWCNTs

طیف XRD نانوکاتالیست سنتز شده، پیکهای جدیدی نسبت به کلینوپتیلولیت نیز نشان می‌دهند. به عنوان مثال پیکهای ظاهر شده در $2\theta = 38/2$ و $2\theta = 46/23$ مربوط به صفحه‌های (۱ ۱ ۱) و (۰ ۰ ۲) نانوکاتالیست نقره فلزی با ساختار بلوری مکعبی (JCPDS file no. 04-0783) می باشد. همچنین دو پیک مشاهده شده در $2\theta = 30/45$ و $2\theta = 56/10$ در طیف XRD کلینوپتیلولیت وجود نداشتند. پیکهای مشاهده شده در $2\theta = 26/5$ و $2\theta = 42/7$ متعلق به ساختار MWCNTs می باشند (JCPDS card no. 01-0646). بلندترین پیک در $2\theta = 13/51$ ظاهر شده است که با استفاده از معادله دبای شری اندازه نانوکاتالیست $32/9$ نانومتر بدست می آید.

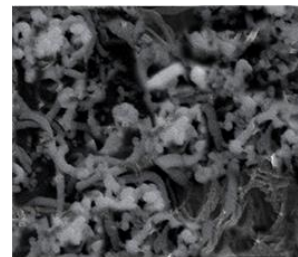
برای بررسی عناصر بکار رفته و تایید سنتز کاتالیست از آنالیز تفرق اشعه ایکس (EDX) استفاده گردید. همانطور که در شکل ۴ مشاهده می شود، وجود عناصر C, Si, Al, Ca, Na, K, F و اکسیژن در نمودار EDX نشان دهنده سنتز موثر کاتالیست است. برای بررسی شکل و اندازه دقیق نانوکاتالیست از TEM استفاده شد. شکل ۵، نشان می دهد که Ag/KF/CP به خوبی بر روی MWCNTs قرار گرفته است.



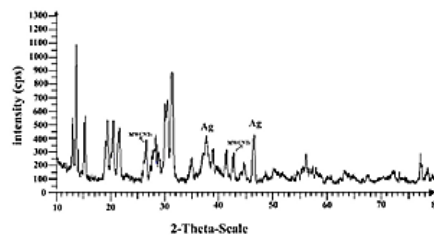
شکل ۴ تصویر EDX کاتالیست سنتز شده



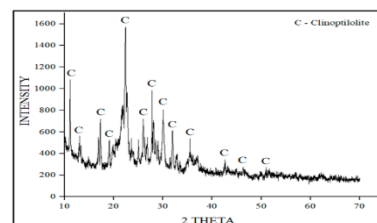
الف



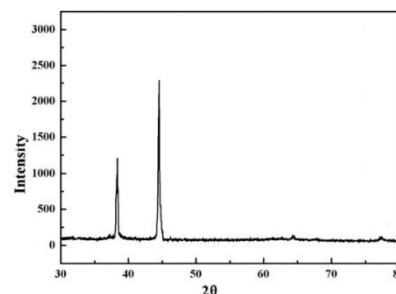
شکل ۲ تصویر SEM نانوکاتالیست تهیه شده



الف



ب



ج

شکل ۳- الف) طیف XRD کاتالیست سنتز شده ب) طیف XRD

کلینوپتیلولیت ج) طیف XRD نقره

ساختار زئولیت به کار رفته در ساختار کاتالیست، با استفاده از مقایسه طیف XRD کاتالیست سنتز شده و طیف XRD زئولیت کلینوپتیلولیت تایید شد (JCPDS file no. R120124.9) (شکل ۳). سیستم کریستالی زئولیت کلینوپتیلولیت طبیعی ایران، راست‌لوزی یا اورتورومبیک می-باشد. مقایسه الگوهای XRD نشان داد که اسکلت اصلی در طول فرآیند تشکیل کاتالیست بدون تغییر باقیمانده است.

شمای ۱ سنتز مشتقات پیریدو [a-۱,۲] ایزوکینولین-۴,۳-دی-کربوکسیلات

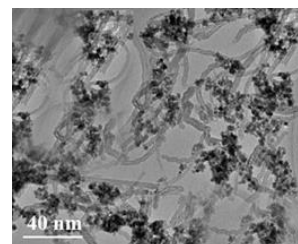
برای تایید تکرارپذیری کاتالیزور، پس از کامل شدن واکنش کاتالیزور را از واکنش جدا و کاملاً شسته و خشک شد و برای انجام واکنش مجدد مورد استفاده قرار گرفت و پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک پیگیری شد. بدین ترتیب کاتالیزور تا ۳ بار متوالی بدون تغییر چشمگیری در واکنش بکار گرفته شد.

جدول ۲- تکرار پذیری کاتالیزور در واکنش تهیه مشتقات ایزوکینولین

Run	% Yield ^a
۱	۸۴
۲	۸۴
۳	۸۰
۴	۷۵

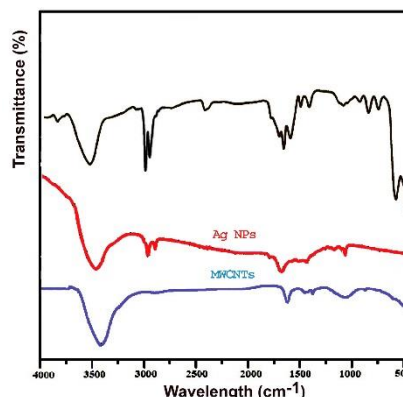
برای بهینه‌سازی شرایط سنتز مشتقات پیریدو [a-۱,۲] ایزوکینولین، واکنش بین ۴-نیتروبنزالدهید **۳c**، مالونونیتریل **۴**، ایزوکینولین **۱** و دی‌متیل‌استیلن‌دی-کربوکسیلات **۲a**، به عنوان واکنش مدل انتخاب شد.

ابتدا واکنش در غیاب کاتالیست و در حلال دی‌کلرومتان در دمای اتاق و همچنین در ۷۰ °C مورد بررسی قرار گرفت. سپس واکنش در حضور چند کاتالیست از جمله تری اتیل آمین، $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ZnO}$ ، ZnO/CuO ، KF/CP و کاتالیست سنتز شده $\text{Ag}/\text{KF}/\text{CP}/\text{MWCNTs}$ در دمای اتاق و دمای ۷۰ °C و در حلالهای دی‌کلرومتان و استونیتریل انجام شد. نتایج در جدول ۱ گزارش شده است که بر اساس نتایج بدست آمده، بالاترین بازده در دمای اتاق و با استفاده از ۰/۰۲ گرم از کاتالیست سنتز شده $\text{Ag}/\text{KF}/\text{CP}/\text{MWCNTs}$ در حلال استونیتریل بدست آمده است.



ب

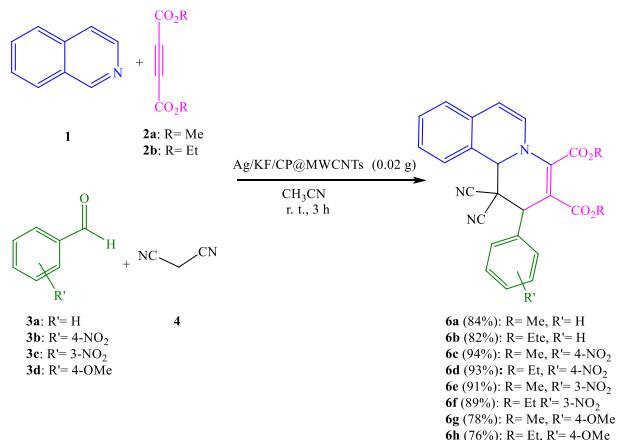
شکل ۵ الف) نمودار توزیع اندازه نانو ذرات ب) تصویر TEM کاتالیست سنتز شده



شکل ۶ تصویر FT-IR کاتالیست سنتز شده

سنتز مشتقات پیریدو [a-۱,۲] ایزوکینولین-۴,۳-دی-کربوکسیلات

نانو کاتالیست $\text{Ag}/\text{KF}/\text{CP}/\text{MWCNT}$ بدست آمده به عنوان کاتالیست برای سنتز مشتقات پیریدو [a-۱,۲] ایزوکینولین-۴,۳-دی‌کربوکسیلات **۵** از طریق واکنش چهار جزئی جزئی آلدئید **۳**، مالونونیتریل **۴**، استر استیلنی **۲** و ایزوکینولین **۱** به کار برده شد (شمای ۱).



(C=O), 2223 (C≡N), 3028 (CH) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: δ = 1.05 (t, Me, $^3J=7$ Hz), 1.10 (t, Me, $^3J=7$ Hz), 4.12 (q, OCH₂, $^3J=7$ Hz), 4.14 (q, OCH₂, $^3J=7$ Hz), 4.64 (s, CH), 5.02 (s, CH), 5.70 (d, $J = 7$ Hz, CH), 6.24 (d, $J = 9$ Hz, CH), 6.96-8.12 (m, 9 CH). $^{13}\text{C NMR}$: δ = 14.2 (Me), 14.3 (Me), 41.5 (CH), 47.3 (CH), 57.5 (C), 60.7 (OCH₂), 61.3 (OCH₂), 104.9 (C), 106.8 (CH), 111.7 (C), 112.2 (C), 121.7 (C), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 126.5 (CH), 127.5 (CH), 128.2 (2 CH), 128.6 (CH), 129.1 (2 CH), 130.1 (C), 130.7 (CH), 139.6(C), 143.2 (C), 163.6 (C=O), 164.3 (C=O) ppm. EI-MS: m/z (%) = 453 (2) $[\text{M}]^+$. Anal. for C₂₇H₂₃N₃O₄ (453.50): calcd. C 71.51, H 5.11, N 9.27; found C 71.49, H 5.15, N 9.31%.

Dimethyl 1,1-dicyano-2-(4-nitrophenyl)-1,11b-dihydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3,4-dicarboxylate (6c) :

White solid; 128-131 °C, yield: 0.44 g (94 %). – IR (KBr): ν = 1732 (C=O), 2223 (C≡N), 2852 (CH), 2922 (CH) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: δ = 3.51 (s, OMe), 3.93 (s, OMe), 4.64 (s, CH), 5.05 (s, CH), 5.72 (d, $J = 6$ Hz, CH), 6.25 (d, $J = 9$ Hz, CH), 6.95-7.30 (m, 4 CH), 7.55 (d, $J = 9$ Hz, 2 CH), 8.26 (d, $J = 9$ Hz, 2 CH). $^{13}\text{C NMR}$: δ = 41.5 (CH), 47.3 (CH), 52.7 (OCH₃), 53.9 (OCH₃), 57.6 (C), 105.0 (C), 106.9 (CH), 111.9 (C), 112.3 (C), 121.7 (C), 124.2 (2 CH), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 130.1 (C), 130.7 (CH), 131.3 (2 CH), 143.2 (C), 144.5 (C), 148.5 (C), 163.6 (C=O), 164.4 (C=O) ppm. EI-MS: m/z (%) = 470 (5) $[\text{M}]^+$. Anal. for C₂₅H₁₈N₄O₆ (470.44): calcd. C 63.83, H 3.86, N 11.91; found C 63.91, H 3.76, N 11.97%.

Diethyl 1,1-dicyano-2-(4-nitrophenyl)-1,11b-dihydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3,4-dicarboxylate (6d):

White solide; 134-135 °C yield: 0.46 g (93 %). – IR (KBr): ν = 1733 (C=O), 2232 (C≡N), 3028 (CH) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: δ = 1.05 (t, Me, $^3J=7$ Hz), 1.10 (t, Me, $^3J=7$ Hz), 4.12 (q, OCH₂, $^3J=7$ Hz), 4.14 (q, OCH₂, $^3J=7$ Hz), 4.64 (s, CH), 5.05 (s, CH), 5.72 (d, $J = 6$ Hz, CH), 6.25 (d, $J = 9$ Hz, CH), 6.95-7.30 (m, 4 CH), 7.54 (d, $J = 9$ Hz, 2 CH), 8.25 (d, $J = 9$ Hz, 2 CH). $^{13}\text{C NMR}$: δ = 14.2 (Me), 14.3 (Me), 41.5 (CH), 47.3 (CH), 57.6 (C), 60.7 (OCH₂), 61.3 (OCH₂), 105.0 (C), 106.9 (CH), 111.9 (C), 112.3 (C), 121.7 (C), 124.2 (2 CH), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 130.1 (C), 130.7 (CH), 131.3 (2 CH), 143.2 (C), 144.5 (C), 148.5 (C), 163.6

ردیف	کاتالیست	دما °C	مقدار کاتالیست g	حلال	زمان h	بازده %
1	none	r.t.	-	CH ₂ Cl ₂	8	5
2	none	70	-	CH ₂ Cl ₂	8	20
3	Et ₃ N	25	0.015	CH ₂ Cl ₂	5	55
4	Et ₃ N	70	0.015	CH ₂ Cl ₂	5	58
5	Fe ₃ O ₄ /ZnO	25	0.015	CH ₂ Cl ₂	6	49
6	ZnO/CuO	25	0.015	CH ₂ Cl ₂	5	45
7	KF/CP	25	0.015	CH ₂ Cl ₂	5	68
8	Ag/KF/CP@MWCNTs[rr]	25	0.015	CH ₂ Cl ₂	4	67
9	Ag/KF/CP@MWCNTs	25	0.02	CH ₂ Cl ₂	4	84
10	Ag/KF/CP@MWCNTs	25	0.025	CH ₂ Cl ₂	3	89
11	Ag/KF/CP@MWCNTs	25	0.02	CH ₃ CN	3	94

هشت مشتق از ترکیبات پیریدو[۱،۲-a] ایزوکینولین-۳،۴-دی‌کربوکسیلات با این روش سنتز گردید که اطلاعات و داده های فیزیکی و شیمیایی (طیف سنجی) آنها در ادامه ارائه شده است.

جدول ۱. بهینه سازی شرایط واکنش

Dimethyl 1,1-dicyano-2-phenyl-1,11b-dihydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3,4-dicarboxylate (6a):

White solid; 116-118 °C, yield: 0.36 g (84 %). – IR (KBr): ν = 1733 (C=O), 2232 (C≡N), 3028 (CH) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$: δ = 3.51 (s, OMe), 3.92 (s, OMe), 4.63 (s, CH), 5.04 (s, CH), 5.70 (d, $J = 7$ Hz, CH), 6.24 (d, $J = 9$ Hz, CH), 6.94-8.05 (m, 9 CH). $^{13}\text{C NMR}$: δ = 41.5 (CH), 47.3 (CH), 52.7 (OCH₃), 53.9 (OCH₃), 57.5 (C), 105.0 (C), 106.8 (CH), 111.7 (C), 112.2 (C), 121.7 (C), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 126.5 (CH), 127.5 (CH), 128.2 (2 CH), 128.6 (CH), 129.1 (2 CH), 130.1 (C), 130.7 (CH), 139.6(C), 143.2 (C), 163.6 (C=O), 164.4 (C=O) ppm. EI-MS: m/z (%) = 425 (3) $[\text{M}]^+$. Anal. for C₂₅H₁₉N₃O₄ (425.14): calcd. C 70.58, H 4.50, N 9.88; found C 70.55, H 4.61, N 9.74%.

Diethyl 1,1-dicyano-2-phenyl-1,11b-dihydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3,4-dicarboxylate (6b):

White solid; 120-122 °C, yield: 0.37 g (82 %). – IR (KBr): ν = 1738

^1H NMR: δ = 3.51 (s, OMe), 3.93 (s, OMe), 3.96 (s, OMe), 4.64 (s, CH), 5.05 (s, CH), 5.72 (d, J = 6 Hz, CH), 6.25 (d, J = 9 Hz, CH), 6.87 (d, J = 9 Hz, 2 CH), 6.95 - 7.28 (m, 6 CH).
 ^{13}C NMR: δ = 41.5 (CH), 47.3 (CH), 52.7 (OCH₃), 53.9 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 57.6 (C), 105.0 (C), 106.9 (CH), 111.9 (C), 112.3 (C), 115.3 (2 CH), 121.7 (C), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 129.6 (2 CH), 130.1 (C), 130.7 (CH), 132.8 (C), 143.2 (C), 157.9 (C), 163.6 (C=O), 164.4 (C=O) ppm. EI-MS: m/z (%) = 470 (3) [M]⁺.
 Anal. for C₂₅H₁₈N₄O₆ (470.44): calcd. C 63.83, H 3.86, N 11.91; found C 64.53, H 4.01, N 11.74%.

Diethyl 1,1-dicyano-2-(4-methoxyphenyl)-1,11b-dihydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3,4-dicarboxylate (6h): White solid; m.p.: 125-127 °C yield: 0.37 g (76 %). – IR (KBr): ν = 1733 (C=O), 2232 (C≡N), 3028 (CH) cm⁻¹. – ^1H NMR: δ = 1.06 (t, Me, 3J =7 Hz), 1.13 (t, Me, 3J =7 Hz), 4.11 (q, OCH₂, 3J =7 Hz), 4.13 (q, OCH₂, 3J =7 Hz), 3.96 (s, OMe), 4.64 (s, CH), 5.05 (s, CH), 5.72 (d, J = 6 Hz, CH), 6.25 (d, J = 9 Hz, CH), 6.87 (d, J = 9 Hz, 2 CH), 6.95 - 7.28 (m, 6 CH). – ^{13}C NMR: δ 14.0 (Me), 14.2 (Me), 41.5 (CH), 47.3 (CH), 55.9 (OCH₃), 57.6 (C), 60.8 (OCH₂), 61.5 (OCH₂), 57.6 (C), 105.0 (C), 106.9 (CH), 111.9 (C), 112.3 (C), 115.3 (2 CH), 121.7 (C), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 129.6 (2 CH), 130.1 (C), 130.7 (CH), 132.8 (C), 143.2 (C), 157.9 (C), 163.6 (C=O), 164.4 (C=O) ppm. EI-MS: m/z (%) = 405 (5) [M]⁺. Anal. for C₂₈H₂₅N₃O₅ (483.52): calcd. C 69.55, H 5.21, N 8.69; found C 69.46, H 5.11, N 9.01%.

مکانیسم پیشنهادی برای سنتز ترکیبات ۶ در شمای ۲ نشان داده شده است. ابتدا، حدواسط بنزیلیدین مالونونیتریل ۸ از طریق واکنش تراکمی بین آلدئید ۳ و مالونونیتریل ۴ در مجاورت کاتالیست Ag/KF/CP@MWCNT تولید می‌شود. سپس، حد واسط ۹ حاصل از واکنش دی‌آلکیل‌استیلن‌دی‌کربوکسیلات ۲ و ایزوکینولین ۱، طی یک افزایش مایکل به بنزیلیدین مالونونیتریل اضافه می‌شود. در نهایت، حلقوی شدن درون مولکولی در ۱۰ منجر به سنتز محصول نهایی ۶ می‌شود.

(C=O), 164.4 (C=O) ppm. EI-MS: m/z (%) = 498 (5) [M]⁺.
 Anal. for C₂₇H₂₂N₄O₆ (498.50): calcd. C 65.06, H 4.45, N 11.24; found C 64.94, H 4.66, N 11.37%.

Dimethyl 1,1-dicyano-2-(3-nitrophenyl)-1,11b-dihydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3,4-dicarboxylate

(6e): White solid; 125-127 °C yield: 0.43 g (91 %). – IR (KBr): ν = 1733 (C=O), 2232 (C≡N), 3028 (CH) cm⁻¹. – ^1H NMR: δ = 3.52 (s, OMe), 3.94 (s, OMe), 4.64 (s, CH), 5.04 (s, CH), 5.72 (d, J = 6 Hz, CH), 6.25 (d, J = 9 Hz, CH), 6.95-7.30 (m, 4 CH), 7.54-8.31 (m, 4 CH). – ^{13}C NMR: δ = 41.5 (CH), 47.3 (CH), 52.7 (OCH₃), 53.9 (OCH₃), 57.6 (C), 105.0 (C), 106.9 (CH), 111.9 (C), 112.3 (C), 121.7 (C), 122.3 (CH), 123.1 (CH), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 130.1 (C), 130.7 (CH), 134.6 (CH), 140.1 (C), 143.2 (C), 148.0 (C), 163.6 (C=O), 164.4 (C=O) ppm. EI-MS: m/z (%) = 470 (5) [M]⁺. Anal. for C₂₅H₁₈N₄O₆ (470.44): calcd. C 63.83, H 3.86, N 11.91; found C 63.93, H 3.69, N 11.63%.

Diethyl 1,1-dicyano-2-(3-nitrophenyl)-1,11b-dihydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3,4-dicarboxylate (6f):

White solid; 131-133 °C, yield: 0.44 g (89 %). – IR (KBr): ν = 1733 (C=O), 2232 (C≡N), 3028 (CH) cm⁻¹. – ^1H NMR: δ = 1.07 (t, Me, 3J =7 Hz), 1.12 (t, Me, 3J =7 Hz), 4.12 (q, OCH₂, 3J =7 Hz), 4.14 (q, OCH₂, 3J =7 Hz), 4.65 (s, CH), 5.05 (s, CH), 5.72 (d, J = 6 Hz, CH), 6.25 (d, J = 9 Hz, CH), 6.95-7.30 (m, 4 CH), 7.56-8.30 (m, 4 CH). – ^{13}C NMR: δ = 14.0 (Me), 14.2 (Me), 41.5 (CH), 47.3 (CH), 57.6 (C), 60.8 (OCH₂), 61.5 (OCH₂), 105.0 (C), 106.9 (CH), 111.9 (C), 112.3 (C), 121.7 (C), 122.3 (CH), 123.1 (CH), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 130.1 (C), 130.7 (CH), 134.6 (CH), 140.1 (C), 143.2 (C), 148.0 (C), 163.6 (C=O), 164.4 (C=O) ppm. EI-MS: m/z (%) = 498 (5) [M]⁺. Anal. for C₂₇H₂₂N₄O₆ (498.50): calcd. C 65.06, H 4.45, N 11.24; found C 66.04, H 4.26, N 10.97%.

Dimethyl 1,1-dicyano-2-(4-methoxyphenyl)-1,11b-dihydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinoline-3,4-dicarboxylate

(6g): White solid; m.p.: 122-124 °C, yield: 0.35 g (78 %). – IR (KBr): ν = 1733 (C=O), 2232 (C≡N), 3028 (CH) cm⁻¹. –

AlGaIn/GaN heterostructures, *Applied Physics Letters*, **2012**, 51, 733-744.

[2] Liu, W., Catalyst technology development from macro-, micro- down to nano-scale, *China Particology*, **2005**, 3, 383-394.

[3] Zhu, J., *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2003**, 23, 1133-1144.

[4] Kerru, N., Gummidi, L., Maddila, S., Kumar Gangu, K., Jonnalagadda, SB. A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications, *Molecules*. **2020**, 25, 1909.

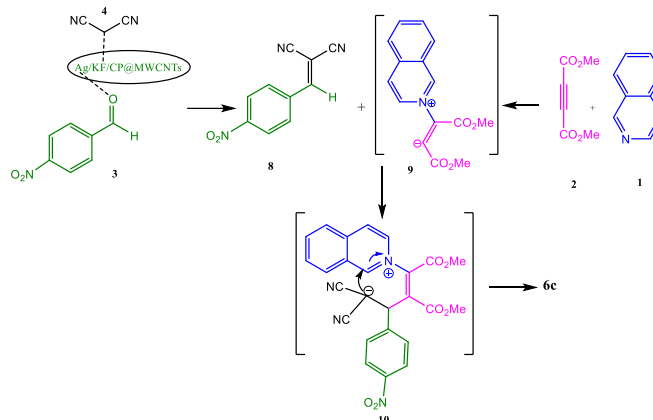
[5] Santos, CMM., Freitas, M., Fernandes, E., A comprehensive review on xanthone derivatives as α -glucosidase inhibitors, *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2018**, 157, 1460-1479.

[6] Kalaria, PNS., Karad, C., Raval, D. K., A review on diverse heterocyclic compounds as the privileged scaffolds in antimalarial drug discovery, *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2018**, 158, 917-936.

[7] Kerru, N., Bhaskaruni, SVHS., Gummidi, L., Maddila, SN., Maddila, S., Jonnalagadda, SB., Recent advances in heterogeneous catalysts for the synthesis of imidazole derivatives, *Synthetic Communication* **2019**, 49, 2437-2459.

[8] Kerru, N., Singh, P., Koorbanally, N., Raj, R., Kumar, V., Recent advances (2015–2016) in anticancer hybrids, *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2017**, 142, 179-212.

[9] Xiong, Q., Dong, S., Chen, Y., Liu, X., Feng, X., Asymmetric synthesis of tetrazole and dihydroisoquinoline derivatives by isocyanide-based multicomponent reactions, *Nature Communications*. **2019**, 10, 2116.



شماى ۲ مکانیسم پیشنهادى سنتز مشتقات پیریدو [a-۱,۲] ایزوکینولین-۴,۳- دی کربوکسیلات

نتیجه گیری

در راستای ارائه یک روش جدید برای تهیه نانوکاتالیست تثبیت شده بر روی نانولوله‌های کربنی Ag/KF/CP@MWCNT و اهمیت آنها، در این تحقیق، یک روش سبز برای سنتز این نانوکاتالیست با استفاده از عصاره آبی ریشه گیاه بابا آدم جنگلی ارائه شده است. نانوکاتالیست تهیه شده با روشهای متداول شناسایی شده و بر اساس نتایج بدست آمده نانوکاتالیست با اندازه ۳۲/۹ نانومتر به دست آمده است. همچنین از نانوکاتالیست سنتز شده به عنوان کاتالیست در سنتز مشتقات پیریدو [a-۱,۲] ایزوکینولین-۴,۳- دی- کربوکسیلات با استفاده از واکنش چهار جزئی تک طرفی بین آلدیدهای آروماتیک، مالونونیتریل، ایزوکینولین و استرهای استیلنی کم الکترون در حلال استونیتریل و در دمای اتاق استفاده شد و مشتقات پیریدو [a-۱,۲] ایزوکینولین-۴,۳- دی کربوکسیلات با راندمان بالا سنتز شدند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت های مالی و معنوی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم شهر کمال قدردانی و تشکر را دارند.

منابع

[1] Tiras, E., Celik, O., Mutlu, S., Ardali, S., Lisesivdin, SB., Ozbay, E., Temperature dependent energy relaxation time in

Feng, X., Synthesis of Dihydroisoquinoline and Dihydropyridine Derivatives via Asymmetric Dearomative Three-Component Reaction, *CCS Chemistry*. **2021**, 3, 2012–2020.

[16] (a) Hajinasiri, R., A review of the synthesis of 1, 2-dihydroisoquinoline, [2, 1-a] isoquinoline and [5, 1-a] isoquinoline since 2006, *Tetrahedron* **2022**, 104, 132576. (b) Hajinasiri, R., *Synlett* **2022**, 33, 1227-1250. (c) Hajinasiri, R., Acetylenic Esters in Organic Synthesis, *Tetrahedron* **2022**, 126, 133053.

[17] (a) Shamma, M., *The isoquinoline alkaloids chemistry and pharmacology*. Elsevier: **2012**; Vol. 25. (b) Ramesh, P., Srinivasa Reddy, N., Venkateswarlu, Y., A New 1,2-Dihydroisoquinoline from the Sponge *Petrosia similis*, *Journal of Natural Products*. **1999**, 62, 780-781.

[18] (a) Burgos, RAC., Alvarez-Builla, J.; Vaquero, JJ., Barluenga, J., "Six-Membered Heterocycles: Quinoline and Isoquinoline": In *Modern Heterocyclic Chemistry* Eds. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2011**; pp 1527-1629. (b) Mahmoud, S., Sheha, M., Aboul-Fadl, T., Farag, H., 1, 2-dihydroisoquinoline-N-acetic acid derivatives as new carriers for brain-specific delivery II: delivery of phenethylamine as model drug, *Archiv der Pharmazie*. **2003**, 336, 258–263. (c) Zhang, YY., Han, Y., Sun, J., Yan, CG. Construction of Spiropyrido[2, 1-a]isoquinoline via Tandem Reactions of Huisgen's 1,4-Dipoles with Various Alkene Dipolarophiles, *Chemistry Select*. **2017**, 2, 7382-7386.

[19] Knabe, J., Katritzky, AR., "1,2-Dihydroisoquinolines and Related Compounds": In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed. Academic Press: **1986**; Vol. 40, pp 105-128.

[10] Mordini, A., Reginato, G., Calamante, M., Zani, L., two- and three-dimensional rings in drugs, *Chemical Biology & Drug Design*. **2014**, 83, 450–461.

[11] Properzi, R., Marcantoni, E., Construction of heterocyclic structures by trivalent cerium salts promoted bond forming reactions, *Chemical Society Reviews*. **2014**, 43, 779-791.

[12] Vitaku, E., Smith, DT., Njardarson, JT., Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals: miniperspective, *Journal of Medicinal Chemistry*. **2014**, 57, 10257–10274.

[13] Ji, X., Huang, Z., Lumb, JP., Synthesis of 1, 2-Dihydroisoquinolines by a Modified Pomeranz–Fritsch Cyclization, *The Journal of Organic Chemistry*. **2020**, 85, 1062-1072.

[14] V. U. Ahmad, Rahman, A., Rasheed, T., Rehman, H., Jamtine-N-Oxide-a New Isoquinoline Alkaloid from *Cocculus Hirsutus*, *Heterocycles* **1987**, 26, 1251–1255. (b) Ahmad, VU., Iqbal, S., Haiderine, a New Isoquinoline Alkaloid From *Cocculus hirsutus*, *Natural Product Letters*. **1993**, 2, 105–109. (c) Ito, K., Haruna, M., Jinno, Y., Furukawa, H., Studies on the Erythrina alkaloids. XI. Alkaloids of *Erythrina crista-galli* LINN. Structure of a new alkaloid, crystamidine, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **1976**, 24, 52–55.

[15] (a) Chrzanowska, M., Grajewska, A., Rozwadowska, MD., Asymmetric synthesis of isoquinoline alkaloids: 2004–2015, *Chemical Reviews*. **2016**, 116, 12369-12465. (b) Chrzanowska, M., Rozwadowska, MD., Asymmetric synthesis of isoquinoline alkaloids, *Chemical Reviews*. **2004**, 104, 3341-3370. (c) Pan, G., He, Ch., Chen, M., Xiong, Q., Cao, W.,

- C3N4/THAM) as a novel catalyst for the synthesis of poly hydroquinoline and pyranopyrazole derivatives, *Polyhedron* **2022**, 221, 115878.
- [22] Rajendran, SP., Sengodan, K., Synthesis and characterization of zinc oxide and iron oxide nanoparticles using *Sesbania grandiflora* leaf extract as reducing agent, *Journal of Nanoscience*. **2017**, 2017, 1–7.
- [23] Jahandar Lashaki, M., Hajinasiri, R., Hossaini, Z., Nami, N., Ag/KF/CP@ MWCNTs Catalyzed Green Synthetic Pathway for Bio-Active New Thiazolopyrimidines and Oxazolopyrimidines, *Polycyclic Aromatic Compounds*. **2023**, 43, 6088-6106.
- [24] Ezzatzadeh, E., Hossaini, Z., Majedi, S., Hussain, FH., Green Synthesis of New Pyrimidine Fused Quinolines Derivatives and Reduction of Organic Pollutants Using Fe₃O₄/KF/Clinoptilolite Supported on MWCNTs, *Polycyclic Aromatic Compounds*. **2023**, 43, 4707-4728.
- [25] Sadeghi Meresht, A., Ezzatzadeh, E., Dehbandi, B., Salimifard, M., Rostamian, R. Fe₃O₄/CuO Nanocomposite Promoted Green Synthesis of Functionalized Quinazolines Using Water Extract of Lettuce Leaves as Green Media: Study of Antioxidant Activity, *Polycyclic Aromatic Compounds*. **2022**, 42, 4793-4808.
- [26] Ezzatzadeh, E., Hossaini, Z., A novel one-pot three-component synthesis of benzofuran derivatives via Strecker reaction: Study of antioxidant activity, *Polycyclic Aromatic Compounds*. **2020**, 34, 923-929.
- [20] (a) Suzuki, Y., Saito, Y., Goto, M., Newman, DJ., O’Keefe, BR., Lee, KH., Nakagawa-Goto, K., (-)-Neocaryachine, an Antiproliferative Pavine Alkaloid from *Cryptocarya laevigata*, Induces DNA Double-Strand Breaks, *Journal of Natural Products*. **2017**, 80, 220-224. (b) Nair, V., Devi, BR., L. Varma, R., The Huisgen 1, 4-dipolar cycloaddition involving isoquinoline, dimethyl butynedioate and activated styrenes: a facile synthesis of tetrahydrobenzoquinolizine, *Tetrahedron Letters*. **2005**, 46, 5333-5335.
- [21] (a) Hajinasiri, R., Rezayati, S., Solvent-free synthesis of 1, 2-disubstituted derivatives of 1, 2-dihydroisoquinoline, 1, 2-dihydroquinoline and 1, 2-dihydropyridine, *Zeitschrift für Naturforschung B*. **2013**, 68, 818-822. (b) Noruzian, F., Olyaei, A., Hajinasiri, R., “On-water” one-pot four-component synthesis of novel 1H-furo[2,3-c]pyrazole-4-amine derivatives, *Research on Chemical Intermediates*. **2019**, 45, 4383-4394. (c) Hajinasiri, R., Norozi, B., Ebrahimzadeh, H., Biosynthesis of ZnO Nanoparticles Using Corn Silk of *Zea mays* L. Extract, *Chemistry Letters*. **2016**, 45, 1238-1240. (d) Hajinasiri, R., Hossaini, Z., Sheikholeslami-Farahani, F., ZnO-nanorods as the catalyst for the synthesis of 1, 3-thiazole derivatives via multicomponent reactions, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. **2015**, 18, 42-47. (e) Rostami-Charati, F., Hajinasiri, R., Sayyed Alangi, SZ., Afshari Sharif Abad, S., ZnO-nanorods as economical catalyst for synthesis of 4-amino-2-iminodithiole derivatives using tetramethyl thiourea in water, *Chemical Papers*. **2016**, 70, 907-912. (f) Bagherian Jamnani, MT., Hajinasiri, R., Ghafari, H., Hossaini, Z., characterization of graphitic carbon nitride supported Tris(hydroxymethyl)aminomethanes) g-

Biosynthesis of Ag/KF/CP@MWCNTs nanocatalyst using the aqueous extract of the rizhom of *Petasis Hibriduse* and its application in the synthesis of pyrido[1,2-a]isoquinoline-4,3-dicarboxylate derivatives

In recent years, green methods, especially the use of plant extracts in the synthesis of metal nanocatalysts, have attracted a lot of attention. In this research, the biosynthesis of Ag/KF/CP@MWCNTs nanocatalyst was carried out using the aqueous extract of the root of Baba Adam Jungle plant. Plant extract had a reducing and stabilizing role in the nanocatalyst synthesis process. The structure and morphology of the synthesized nanocatalyst were confirmed by X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM), X-ray scattering (EDX), and transmission electron microscopy (TEM). Then, from the nanocatalyst obtained in the synthesis of pyrido[1,2-a]isoquinoline-4,3-dicarboxylate derivatives using a one-pot, four-component reaction between isoquinoline, di-alkyl-acetylene dicarboxylate, aromatic aldehydes, Malononitrile was used as a catalyst in acetonitrile solvent at room temperature.