

# سینتیک و مکانیسم الکترواکسیداسیون داروی مزالازین در حضور آریل سولفینیک

## اسید

مهین بشیری<sup>۱</sup>، اسماعیل تماری<sup>۲\*</sup>، فاطمه گنجه ای زاده روحانی<sup>۳،۴</sup>

<sup>۱</sup>گروه شیمی دانشگاه پیام نور

<sup>۲</sup>گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران

<sup>۳</sup>مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

<sup>۴</sup>بخش تحقیقات گیاه پزشکی، مرکز تحقیقات و آموزش کشاورزی و منابع طبیعی استان کرمان، کرمان، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۴/۱۸

تاریخ تصحیح: ۹۷/۰۴/۱۳

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۲/۰۸

## چکیده

در این پژوهش اکسیداسیون الکتروشیمیایی مزالازین در حضور و عدم حضور بنزن سولفینیک اسید و ۵- تولوئن سولفینیک اسید به عنوان نوکلئوفیل با استفاده از ولتامتری چرخه‌ای و کولومتري در پتانسیل ثابت مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل نشان دهنده شرکت کینون ایمن حاصل از اکسایش مزالازین در واکنش با آریل سولفینیک اسیدها از طریق واکنش افزایشی مایکل با مکانیسم ECC می‌باشد. به منظور تأیید مکانیسم پیشنهادی، سنتز الکتروشیمیایی اکسایش مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید انجام شد و محصول به دست آمده توسط طیف FTIR و طیف سنجی جرمی شناسایی شد. ثابت‌های سرعت همگن ظاهری واکنش کینون ایمن تولید شده با آریل سولفینیک اسیدها با استفاده از شبیه سازی ولتاموگرام‌های چرخه ای تخمین زده شد.

**کلمات کلیدی:** ولتامتری چرخه ای، مکانیسم و سینتیک الکتروشیمیایی، مزالازین، آریل سولفینیک اسید.

## ۱- مقدمه

آمینوسالسیلیک اسید (5-ASA، مزالازین<sup>۱</sup>، مسالامین<sup>۲</sup>) یک داروی ضد التهاب می‌باشد که در درمان بیماری های التهابی روده (IBD)، همانند بیماری کرون<sup>۳</sup> و کولیت اولسراتیو<sup>۴</sup> مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱]. این دارو همچنین دارای ویژگی‌های آنتی اکسیدان و جمع کنندگی رادیکال‌های آزاد می‌باشد. این ویژگی ها به حضور ساختار شیمیایی فنولی در این ترکیب نسبت داده می‌شود [۲]. ۸۰ درصد از ۵-آمینوسالسیلیک اسید غیر فرموله و محلول در آب به سرعت از روده باریک جذب می‌شود در نتیجه میزان کافی از این دارو به نواحی دیستال روده باریک یا کولون نمی‌رسد. برای غلبه بر جذب سریع ۵-آمینوسالسیلیک از

tammari@pgu.ac.ir

\* نویسنده مسئول: استادیار شیمی تجزیه، دانشگاه خلیج فارس - بوشهر، ایران

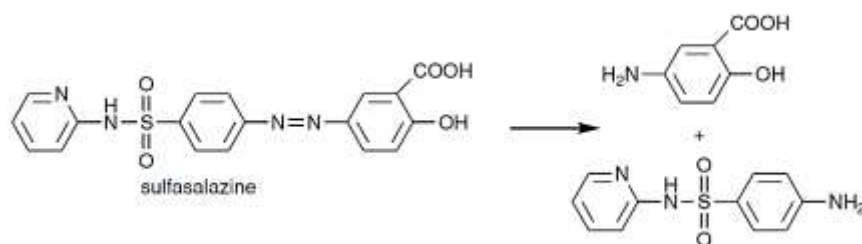
<sup>1</sup> Mesalazine

<sup>2</sup> Mesalamine

<sup>3</sup> Crohn

<sup>4</sup> Ulcerative colitis

روده باریک، تعدادی فرمولاسیون (پیش برنده دارو) برای ۵-آمینوسالسیلیک اسید طراحی شده است که شامل سولفاسالازین<sup>۵</sup>، اولسالازین<sup>۶</sup> و بالسالازید<sup>۷</sup> می باشند. سولفاسالازین، بالسالازید و اولسالازین حاوی 5-ASA هستند که به وسیله پیوند آزو به یک ترکیب خنثی یا مولکول 5-ASA دیگر متصل می شوند. ساختار آزو به وضوح جذب داروی اصلی را از روده باریک کاهش می دهد. ترکیبات آزو توسط باکتری های روده کاهیده شده و به 5-ASA که بخش فعال درمانی است تبدیل می شوند (طرح ۱) [۳].



طرح ۱) ترکیبات آزو مثل سولفاسالازین توسط آزو ردوکتاز باکتریایی به ۵-آمینوسالسیلیک اسید (مزالازین) که بخش فعال درمانی است، تبدیل می شود. مکانیسم های مختلفی برای اثر آمینوسالسیلات ها در بیماری التهابی روده پیشنهاد شده است. مکانیسم اصلی شامل مهار مسیرهای سیکلوکوسیژیناز و لیپوکسیژناز برای کاهش تولید پروستاگلاندین ها و لووکوتیرین ها می باشد. مزالازین همچنین اثرات ضد انعقادی TNF-alpha را تغییر می دهد و بنابراین با کاهش سلول های روده ای واسطه های التهابی اثر سیتوکین ها را مختل می کند. فرآیندهای دیگر شامل مهار فاکتور فعال سازی پلاکت و تولید رادیکال های اکسیژن و سایر عوامل ضد التهابی است. [۴].

ارگانو سولفون ها به جهت خصوصیات شیمیایی و فعالیت های بیولوژیکی خود، حد واسطه های مهمی در سنتزهای آلی به شمار می آیند [۵]. ارگانو سولفون ها، به عنوان مواد حساس به حرارت نیز شناخته می شوند از این رو سنتز آن ها از نظر صنعتی نیز از اهمیت خاصی برخوردار است [۶]. همچنین این ترکیبات به عنوان حد واسطه در سنتز محصولات دارویی نیز به کار برده می شوند و به طور گسترده ای برای سنتز ترکیبات فعال بیولوژیکی مورد استفاده قرار می گیرند [۷]. روش های شیمیایی بسیاری برای سنتز سولفون ها گزارش شده است که برخی از این روش های شیمیایی با محدودیت هایی مواجه هستند. اکثر این روش ها به شرایط دمایی بالایی نیاز دارند در حالی که ارگانو سولفون ها شدیداً نسبت به دما حساسند و همین موضوع سنتز آن ها را با محدودیت های جدی مواجه کرده است. با این وجود روش هایی با شرایط بهتر، دمایی پایین تر، محصولات خالص تر و راندمان بالاتر برای سنتز این ترکیبات وجود دارد که بهترین نمونه آن الکتروسنتز می باشد. [۸].

<sup>5</sup> Sulfasalazine

<sup>6</sup> Olsalazine

<sup>7</sup> Balsalazid

الکتروشیمی به عنوان شاخه‌ای از شیمی است که به رابطه‌ی بین تأثیرات شیمیایی و الکتریکی می‌پردازد [۹]. برگزیدگی واکنش‌های الکتروشیمیایی و دقت بالایی که با آن می‌توان پارامترهای مرتبط با این واکنش‌ها را اندازه گرفت روش‌های الکتروشیمیایی را در ردیف حساس‌ترین و انتخابی‌ترین روش‌های تجزیه‌ای قرار می‌دهد [۱۰].

الکتروشیمی به عنوان ابزاری قدرتمند به منظور سنتز مولکول‌های پیچیده آلی مطرح شده است [۱۱] تاریخ الکتروشیمی ترکیبات آلی به کاربرد الکتروشیمی به عنوان ابزاری برای مطالعه واکنش‌های آلی بر می‌گردد و واکنش کالبد که در جریان آن از دکربوکسیلاسیون الکتروشیمیایی یون‌های کربوکسیلات رادیکال‌های آزاد به وجود می‌آیند، سرآغازی بر سنتزهای الکتروشیمیایی است. از آن زمان به بعد، پیشرفت‌های مهمی در تئوری واکنش‌های الکتروارگانیک به وجود آمد که به اندازه‌گیری ثابت‌های الکتروشیمیایی ترکیبات آلی و تعیین مکانیسم واکنش‌ها منجر گردید [۱۲].

## ۲- تجربی

### ۲-۱- مواد شیمیایی

مزالازین با درجه خلوص ۹۹ درصد، ساخت شرکت مرک<sup>۸</sup> می‌باشد. مشتقات بنزن و تولوئن سولفینیک اسید با درجه خلوص بیش از ۹۸ درصد از شرکت آلدریچ<sup>۹</sup> تهیه شده‌اند. مواد مورد نیاز جهت تهیه محلول‌های بافر شامل سدیم فسفات، سدیم هیدروژن فسفات، سدیم دی‌هیدروژن فسفات، سدیم استات، اسید فسفریک و اسید استیک و حلال مورد استفاده استونیتریل نیز ساخت شرکت مرک می‌باشند.

### ۲-۲- وسایل و تجهیزات

بررسی‌های ولتامتری با استفاده از دستگاه CHI مدل BH ۱۲۲۰ انجام شد. جهت انجام الکترولیز و سنتز از دستگاه اتولب<sup>۱۰</sup> مدل PGSTAT12 استفاده شد.

به منظور انجام ولتامتری چرخه‌ای از الکتروود کربن شیشه‌ای (GC) با قطر سطح مقطع ۲ میلی‌متر ساخت شرکت آذر الکتروود به عنوان الکتروود کار، از سیم پلاتین به عنوان الکتروود مخالف و از الکتروود نقره/نقره کلرید ساخت شرکت آذر الکتروود به عنوان الکتروود شاهد استفاده شد.

برای انجام الکترولیز، از الکتروودهای گرافیت میله‌ای به ارتفاع ۶ سانتی‌متر و قطر ۶ میلی‌متر ساخت شرکت آذر الکتروود به عنوان آند، توری پلاتینی به عنوان کاتد و از الکتروود نقره/نقره کلرید به عنوان الکتروود شاهد استفاده شد.

<sup>8</sup> Merck

<sup>9</sup> Aldrich

<sup>10</sup> Autolab

کلیه اندازه گیری‌های وزنی با استفاده از ترازوهای دیجیتالی AND و Sartorius مدل ED224S با دقت ۴ رقم اعشار انجام گرفته است .

برای تنظیم بافرهای مورد استفاده از دستگاه pH متر، ساخت کارخانه متروهم مدل ۸۲۷ با دقت ۰/۰۰۱ واحد pH استفاده شد.

نقطه ذوب با استفاده از دستگاه Digital Melting Point ساخت شرکت Electrothermal تعیین گردید.

### ۲-۳- تهیه محلول‌ها

جهت بررسی‌های ولتامتری چرخه‌ای، ابتدا از ماده مورد نظر (مزالازین، بنزن سولفینیک اسید، تولوئن سولفینیک اسید) محلول مادر با غلظت ۰/۰۱ مولار ساخته شد. سپس ۱ میلی لیتر از محلول مذکور برداشته و در سل ولتامتری با بافر مورد نظر به حجم ۱۰ میلی لیتر رسانده شد. بدین صورت محلول با غلظت ۱ میلی مولار جهت انجام ولتامتری مورد استفاده قرار گرفت . شایان ذکر است برای بررسی ولتاموگرام‌ها، ولتاموگرام مزالازین به تنهایی، ولتاموگرام هریک از ترکیبات بنزن سولفینیک اسید و تولوئن سولفینیک اسید، به عنوان نوکلئوفیل، به تنهایی و در پایان ولتاموگرام مزالازین در حضور نوکلئوفیل رسم شد .

### ۲-۴- تهیه محلول‌های مورد نیاز جهت بررسی‌های کولومتری

برای انجام کولومتری در پتانسیل ثابت، ابتدا ۰/۳ میلی مول مزالازین و ۰/۳ میلی مول بنزن سولفینیک اسید (تولوئن سولفینیک اسید) را به ظرف حاوی ۸۰ میلی لیتر مخلوط آب / استونیتریل با نسبت حجمی ۷ به ۱ حاوی بافر فسفات (قدرت یونی ۰/۲ مولار و pH=۳) اضافه کرده و سپس کولومتری با تثبیت پتانسیل الکتروکارد در ۰/۵۵ ولت نسبت به Ag/AgCl انجام شد.

### ۲-۵- تهیه محلول‌های مورد نیاز جهت سنتز الکتروشیمیایی

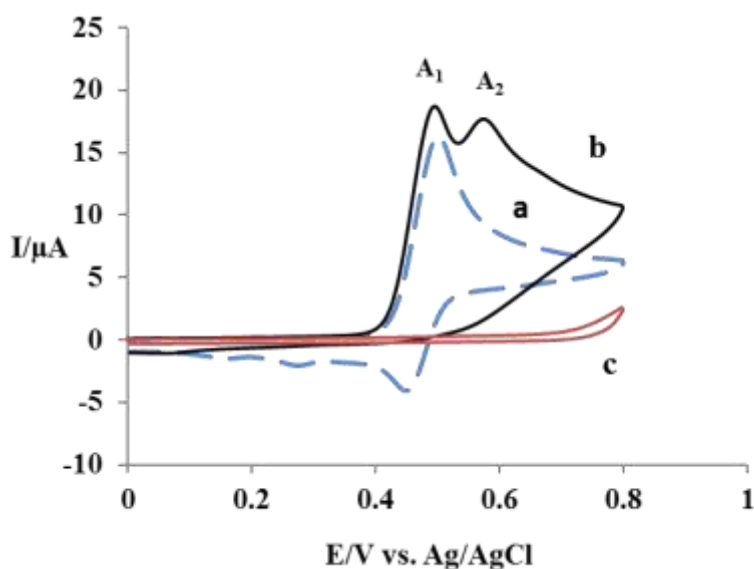
برای انجام سنتز الکتروشیمیایی، ابتدا ۱ میلی مول مزالازین و ۱ میلی مول بنزن سولفینیک اسید (و یا ۱ میلی مول تولوئن سولفینیک اسید) را به ظرف حاوی ۸۰ میلی لیتر مخلوط آب / استونیتریل با نسبت حجمی ۷ به ۱ حاوی بافر فسفات (۰/۲ M) و (pH=۳/۰۰) اضافه کرده و سپس الکترولیز با تثبیت پتانسیل الکتروکارد در ۰/۵۵ ولت نسبت به Ag/AgCl انجام شد. هنگامی که جریان به ۱۰ درصد مقدار اولیه‌اش رسید الکترولیز متوقف شد. از آنجا که ترسیب محصول بر روی سطح الکترودهای کربن باعث کاهش کارایی آن‌ها می‌شد لازم بود که در مدت الکترولیز و در فاصله‌های زمانی کوتاه الکترودها با استون و آب مقطر شستشو داده شود. پس از اتمام الکترولیز، چند قطره اسید فسفریک به محلول اضافه کرده که منجر به تشکیل رسوب شد. پس از صاف کردن محلول، رسوب بدست آمده با آب مقطر شستشو داده شد و سپس خشک گردید.

## ۳- بررسی های الکتروشیمیایی مزالازین

## ۳-۱- اکسیداسیون مزالازین

بررسی های انجام شده در ارتباط با الکترواکسیداسیون مزالازین نشان داده است که این ترکیب در یک فرآیند برگشت پذیر، با از دست دادن دو الکترون و دو پروتون به کینون ایمین اکسید می شود [۱۳-۱۶].

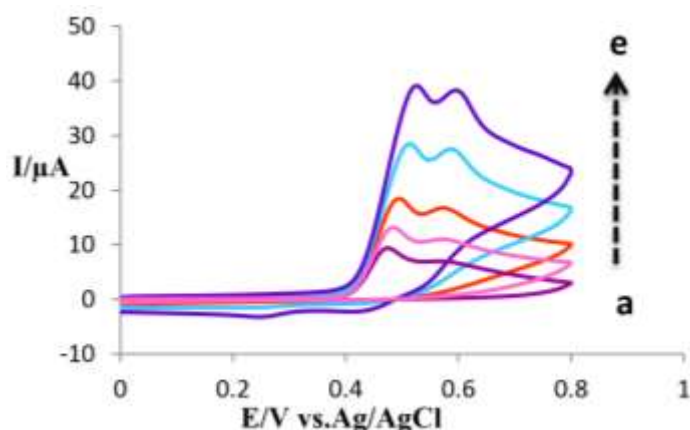
همان طور که در شکل ۱ ملاحظه می شود، ولتاموگرام a مربوط به اکسایش مزالازین می باشد. پیک اکسایش  $A_1$  که در روبش به سمت پتانسیل های مثبت (اکسیدی) در پتانسیل ۰/۵۰ ولت (نسبت به  $Ag/AgCl$ ) دیده می شود مربوط به اکسایش دو الکترونی مزالازین به کینون ایمین است. در روبش برگشت سه پیک کاهش دیده می شود که بیانگر وجود یک مکانیسم پیچیده پس از اکسایش اولیه مزالازین است. در واقع اکسایش اولیه مزالازین توسط چندین واکنش شیمیایی دنبال می شود که در نتیجه آن، چند گونه الکتروفعال حاصل می شود [۱]. کینون ایمین حاصل ترکیبی فعال بوده و می تواند به عنوان پذیرنده مایکل تحت تاثیر حلال، مواد افزودنی و ... قرار گرفته و در چارچوب افزایش مایکل (۱ و ۴) به ترکیبات مختلفی تبدیل گردد.



شکل ۱: (a) ولتاموگرام های چرخه ای مزالازین ( $1 \times 10^{-3}$  مولار) در غیاب بنزن سولفینیک اسید. (b) ولتاموگرام چرخه ای مزالازین ( $1 \times 10^{-3}$  مولار) در حضور بنزن سولفینیک اسید ( $1 \times 10^{-3}$  مولار). (c) ولتاموگرام چرخه ای بنزن سولفینیک اسید ( $1 \times 10^{-3}$  مولار)، در سطح الکتروود کربن شیشه ای (GC). شرایط ولتامتری:  $pH=3$ ، قدرت یونی ۰/۲ مولار، سرعت روبش پتانسیل ۱۰۰ mV/s.

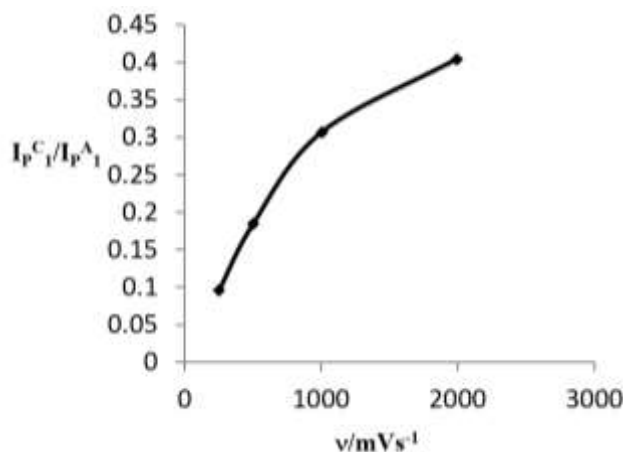
برای بررسی در مورد مکانیسم الکتروشیمیایی سیستم از آزمون تغییر سرعت روبش و رسم منحنی تابع نسبت جریان ها بر حسب سرعت روبش استفاده شده است.

شکل ۲ ولتاموگرام های چرخه ای مزالازین را در حضور ۴-تولون سولفینیک اسید در سرعت های مختلف روبش پتانسیل نشان می دهد.



شکل ۲) ولتاموگرام چرخه‌ای محلول ۱ میلی‌مولار مزالازین در حضور ۱ میلی‌مولار تولوئن سولفینیک اسید در سطح الکتروود کربن شیشه‌ای در محلول حاوی بافر فسفات با قدرت یونی ۰/۲ مولار و  $\text{pH}=3$ . سرعت‌های روبش از (a) تا (e) به ترتیب عبارتند از: ۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌ولت بر ثانیه. نتیجه حاصل از آنالیز ولتاموگرام‌های شکل ۲ نشان می‌دهد که با افزایش سرعت روبش و کاهش درجه زمانی به کار رفته شده در ولتامتری نسبت جریان پیک های  $I_{P^C_1} / I_{P^A_1}$  افزایش می‌یابد (شکل ۳).

همان طور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، با افزایش سرعت روبش پتانسیل نسبت جریان پیک‌های کاتدی به آندی افزایش می‌یابد که این امر بیانگر واکنش‌پذیری کینون ایمین با تولوئن سولفینیک اسید می‌باشد. با افزایش سرعت روبش زمان لازم برای واکنش کینون ایمین با تولوئن سولفینیک اسید کاهش می‌یابد و در نتیجه درصد بیشتری از کینون ایمین موجود در سطح الکتروود در واکنش احیا شرکت می‌نماید که این امر موجب افزایش جریان پیک  $C_1$  می‌شود.



شکل ۳) نمودار تغییرات نسبت جریان‌ها بر حسب سرعت روبش پتانسیل

### ۳-۲- بررسی رفتار الکتروشیمیایی مزالازین در pH های مختلف

عموماً  $\text{pH}$  متغیری است که اثرات قابل ملاحظه‌ای بر روی مشخصات ولتاموگرام‌ها می‌گذارد. بنابراین مهم است تا اثرات  $\text{pH}$  بر سیستم‌های الکتروشیمیایی بررسی شود [۱۴]. واکنش اکسایش - کاهش مزالازین همراه با انتقال پروتون می‌باشد از این

رو پتانسیل اکسایش - کاهش این ترکیب وابسته به pH محیط است. بدین علت به بررسی ولتاموگرامهای چرخهای مزالازین در pHهای مختلف پرداخته شده است.

پتانسیل پیک اکسایش ( $E_p^A$ ) به وسیله رابطه زیر بیان می شود.

$$E_p^A = E_p^A(pH = 0) - \left(\frac{2.303mRT}{2F}\right) pH$$

که  $m$  تعداد پروتونهای درگیر در واکنش و  $E_p^A(pH=0)$  پتانسیل پیک آندی در  $pH=0$  می باشد. منحنی شامل دو خط با معادلات و شیبهای متفاوت است، که در pH حدود ۶ یکدیگر را قطع می کنند.

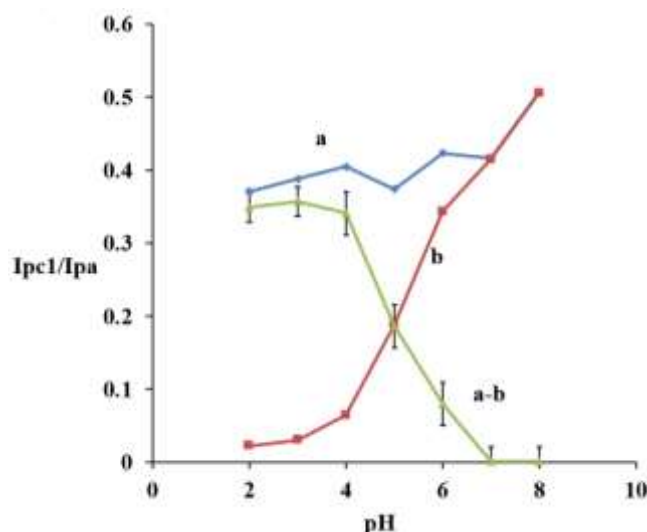
همان طور که محاسبات انجام شده نشان می دهند تعداد پروتون در pHهای کمتر از ۶ تقریباً برابر با ۲ است اما در pHهای بالاتر این نسبت برابر ۱ می باشد علت این امر به حضور گروه عاملی کربوکسیلیک اسید در مزالازین نسبت داده می شود. در محیطهای اسیدی گروه کربوکسیلیک اسید به صورت گروهی که دارای پروتون اسیدی است ( $-COOH$ ) وجود دارد بنابراین اکسایش این ترکیب در محیطهای اسیدی به صورت دو پروتونی و دو الکترونی است.

$pK_a$  به دست آمده برای تعادل اسید- باز مزالازین برابر ۶ می باشد که این مقدار تقریباً نزدیک به مقادیر ارائه شده در سایر مراجع (۵/۷۸) می باشد [۱۴ و ۱۶].

### ۳-۴- بهینه سازی pH در حضور و عدم حضور بنزن سولفینیک اسید

به منظور به دست آوردن بهترین pH که در آن بیشترین واکنش پذیری برای کینون ایمین حاصل از اکسایش مزالازین، با بنزن سولفینیک اسید مشاهده می شود، رفتار الکتروشیمیایی مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید در pHهای مختلف مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور در سه ناحیه pH مختلف، شامل pHهای اسیدی: ۲، ۳، ۴، ۵، ۶ خنثی: ۷ و بازی: ۸ رفتار الکتروشیمیایی مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید بررسی شد. در  $pH=2$  و  $pH=3$  در ولتاموگرام مربوطه تقریباً اثری از پیک کاتدی (برگشت) مشاهده نمی شود که این نشان دهنده انجام واکنش شیمیایی سریع بین کینون ایمین حاصل از اکسایش مزالازین با بنزن سولفینیک اسید می باشد. در  $pH=4$  و  $pH=5$  و  $pH=6$  از میزان واکنش پذیری به مقدار قابل توجهی کاسته شده به گونه ای که پیک کاتدی در ولتاموگرام قابل مشاهده است. همان گونه که ملاحظه می شود جریان پیک کاتدی در ولتاموگرام  $b$  نسبت به جریان پیک کاتدی در ولتاموگرام  $a$  کاهش یافته است. این کاهش، نشان دهنده انجام واکنش شیمیایی بین کینون ایمین با بنزن سولفینیک اسید می باشد. در واقع واکنش شیمیایی باعث کاهش مقدار کینون ایمین و در نتیجه کاهش جریان کاتدی مربوط به آن می شود. در  $pH=7$  و  $pH=8$  واکنش پذیری مشاهده نمی شود. مهمترین دلیل برای کاهش واکنش پذیری بنزن سولفینیک اسید با پذیرنده مایکل یعنی کینون ایمین با افزایش pH را می توان به وجود گروه عاملی الکترون کشنده ( $-COOH$ ) نسبت داد.

بنابراین بهترین شرایط برای واکنش محیطی است که کینون ایمین در سطح الکتروود پایدار باشد. از این رو نسبت جریان کاتدی به جریان آندی در حضور و عدم حضور بنزن سولفینیک اسید و همچنین اختلاف آن‌ها در pH های مختلف رسم شده است (شکل ۴). نوارهای خطا بر اساس انحراف استاندارد نسبی سه بار اندازه گیری محاسبه شده است.



شکل ۴ نمودار  $I_{pC1}/I_{pA}$  نسبت به pH برای مزالازین (a) و مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید (b) و اختلاف نمودار  $I_{pC1}/I_{pA}$  نسبت به pH مزالازین و مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید (a-b).

نتایج حاصل نشان می‌دهد که بهترین واکنش پذیری برای کینون ایمین حاصل از اکسیداسیون مزالازین و بنزن سولفینیک اسید در pH=۳ مشاهده می‌شود بنابراین در تمام بررسی‌های انجام شده در این پایان نامه از بافر با pH=۳ استفاده شده است.

### ۳-۵- بررسی رفتار الکتروشیمیایی مزالازین در حضور و عدم حضور بنزن سولفینیک اسید

به منظور بررسی رفتار الکتروشیمیایی مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید، ولتاموگرام‌های چرخه‌ای مزالازین در حضور و عدم حضور بنزن سولفینیک اسید بررسی شد (شکل ۱).

در شکل (۱)، منحنی a مربوط به ولتاموگرام چرخه‌ای مزالازین است که پیک آندی و کاتدی به ترتیب در پتانسیل ۴۷۶ و ۴۶۲ میلی‌ولت نسبت به الکتروود مرجع Ag/AgCl ظاهر می‌شود. منحنی b مربوط به ولتاموگرام مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید می‌باشد و منحنی c مربوط به رفتار الکتروشیمیایی بنزن سولفینیک اسید است که در این محدوده پتانسیل، غیر الکتروفعال می‌باشد.

همان‌گونه که در منحنی b در شکل ۱ مشاهده شد، جریان پیک آندی  $A_1$  افزایش یافته و اثری از پیک کاتدی در روبش برگشت مشاهده نمی‌گردد که نشان دهنده انجام واکنش شیمیایی سریع بین کینون ایمین با بنزن سولفینیک اسید می‌باشد.

همچنین در منحنی b پیک آندی  $A_2$  نیز دیده می‌شود. این احتمال وجود دارد که این پیک مربوط به اکسایش محصول حاصل از واکنش بین کینون ایمین و بنزن سولفینیک اسید و یا جذب سطحی محصول بر روی سطح الکتروود می‌باشد.



### ۳-۶- مطالعات کولومتری مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید

از دیگر روش‌های مورد استفاده برای تعیین مکانیسم‌های الکتروشیمیایی، کولومتری در پتانسیل ثابت و انجام ولتامتری چرخه‌ای در طی کولومتری می‌باشد. در این روش با محاسبه بار الکتریکی مصرفی در طی الکترولیز، تعداد الکترون‌های مبادله شده در فرآیند اکسایش - کاهش قابل محاسبه می‌باشد. نتایج کولومتری نشان دهنده ی دو الکترونی بودن مکانیسم اکسایش مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید است.

### ۴- شبیه سازی دیجیتالی و تعیین ثابت سرعت واکنش شیمیایی

اکسایش الکتروشیمیایی مزالازین به تنهایی و مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید و تولوئن سولفینیک اسید در pH‌های مختلف به وسیله شبیه‌سازی دیجیتالی (DigiElch) مورد بررسی قرار گرفت. شبیه سازی با یک بعدی در نظر گرفتن نفوذ و مسطح بودن شکل هندسی الکتروود انجام شد. پارامترهای تجربی وارد شده در نرم افزار شامل: پتانسیل شروع، پتانسیل پایان، غلظت تجزیه‌ای، سرعت روبش پتانسیل و سطح الکتروود می‌باشد. همه این پارامترها در هنگام انطباق ولتاموگرام‌های تجربی و شبیه سازی شده ثابت نگه داشته شد و تنها پارامترهای  $k_{obs}$  (ثابت سرعت شیمیایی همگن ظاهری) و سطح الکتروود در طی شبیه سازی تغییر داده شد.

### ۴-۱- تعیین ثابت سرعت شیمیایی و ثابت سرعت ناهمگن مزالازین در pH‌های مختلف:

شبیه سازی دیجیتالی اکسایش الکتروشیمیایی مزالازین در pH‌های مختلف بر اساس مکانیسم ECC که واکنش شیمیایی آن شبه مرتبه اول است انجام شد [۱۷]. ثابت سرعت همگن ظاهری و ثابت سرعت ناهمگن برای واکنش‌های جانبی مزالازین در pH‌های مختلف در جدول (۳-۱) آورده شده است.

جدول (۱) مقادیر ثابت سرعت هموژن ( $k_{obs}$ ) و ثابت سرعت هتروژن ( $k_s$ ) مزالازین در pH‌های مختلف

pH	$k_s$ مزالازین	$k_{obs}$ مزالازین	$k_{obs}$ مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید	
			سولفینیک	سولفینیک اسید
۳/۰	$10^{-3} \times 5/97$	۰/۳۹	۳۰۰۰۰	۴۰۰۰۰
۵/۰	$10^{-3} \times 4/50$	۰/۳۵	۵۵۰	۱۴۱۰
۷/۰	$10^{-3} \times 3/00$	۰/۳۷	۲۵	۵۰
۸/۰	$10^{-4} \times 2/20$	۰/۲۱	۱۰	۱۰

**۴-۲- تعیین ثابت سرعت شیمیایی مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید و تولوئن سولفینیک اسید در pH های****مختلف**

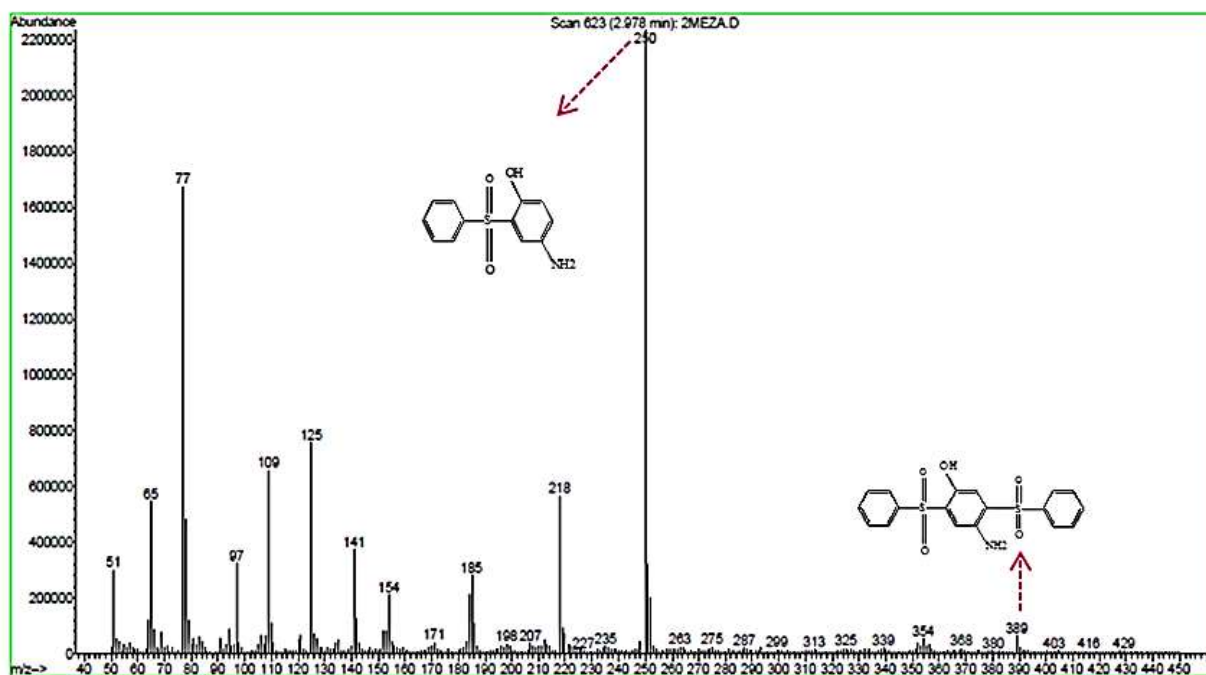
شبه سازی دیجیتالی اکسایش الکتروشیمیایی مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید و تولوئن سولفینیک اسید در pH های مختلف به منظور تعیین ثابت سرعت ظاهری همگن برای واکنش کینون ایمین با آریل سولفینیک اسیدها بر اساس مکانیسم ECC انجام شد. ثابت های سرعت همگن ظاهری برای این واکنش ها در pH های مختلف در جدول ۱ آورده شده است.

**۴-۳- نتایج حاصل از شبه سازی دیجیتالی مزالازین در حضور آریل سولفینیک اسیدها در pH=۳**

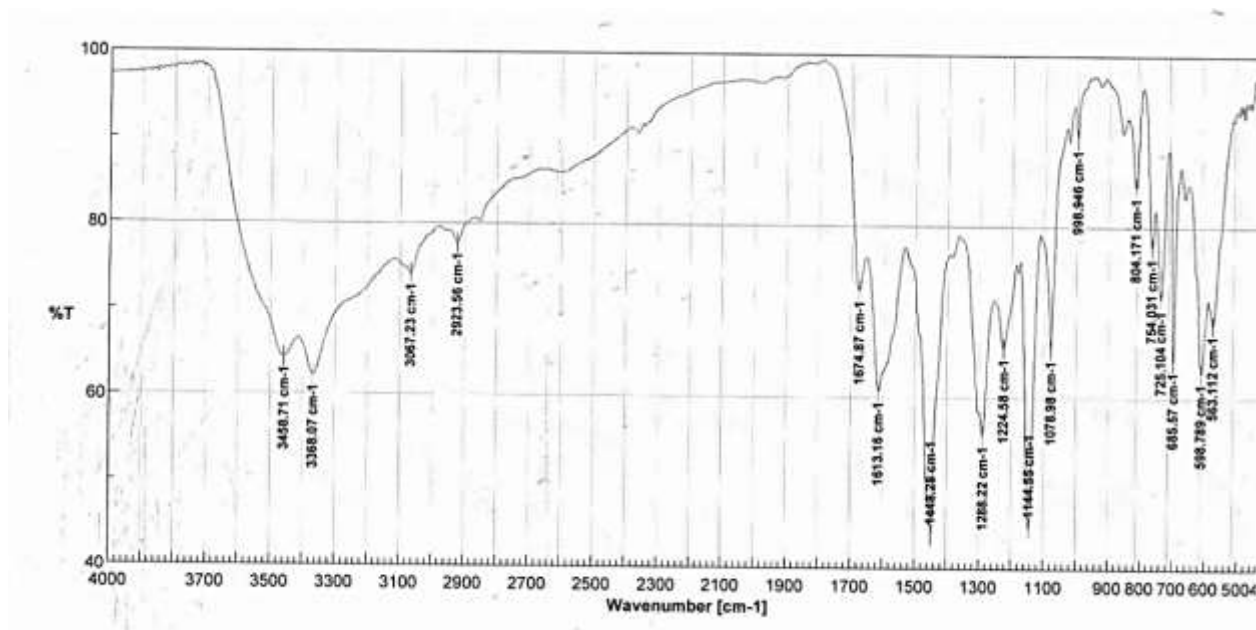
جدول ۱ مقادیر ثابت سرعت هموژن ( $k_{obs}$ ) مزالازین را در حضور بنزن سولفینیک اسید و تولوئن سولفینیک اسید در  $pH=3$  نشان می دهد. همان طور که در جدول ۱ مشاهده می شود، مقدار  $k_{obs}$  مزالازین در حضور تولوئن سولفینیک اسید بیشتر از مقدار  $k_{obs}$  مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید می باشد که علت آن می تواند مربوط به اثر الکترون دهنده گی گروه متیل روی حلقه بنزنی باشد.

**۵- سنتز الکتروشیمیایی مشتق جدید مزالازین حاصل از افزایش مشتقات آریل سولفینیک اسیدها**

روش های الکتروشیمیایی توانایی بی نظیری مثل گزینش پذیری بالا، انجام واکنش در دمای اتاق، عدم استفاده از واکنشگر آلوده کننده محیط زیست دارند. این ویژگی ها سبب گردیده است که این روش ها در مجموع به عنوان دوستدار محیط زیست معرفی شوند. بر اساس بررسی های الکتروشیمیایی انجام شده توسط روش های ولتامتری چرخه ای و کولومتری، الکترو سنتز محصول واکنش حاصل از الکترواکسیداسیون مزالازین در حضور حضور بنزن سولفینیک اسید و تولوئن سولفینیک اسید انجام شد. بررسی طیف سنجی جرمی و مادون قرمز بر روی محصولات واکنشها نشان می دهد که کینون ایمین تولید شده در سطح الکتروود به عنوان پذیرنده مایکل عمل کرده و در حضور مشتقات آریل سولفینیک اسید به عنوان هسته دوست، واکنش افزایشی مایکل انجام داده و محصولات سولفون دار ایجاد کند. مشخصات محصولات واکنش در زیر آمده است. (شکل های ۵ تا ۷)



شکل ۵) طیف جرمی محصول 5a در KBr



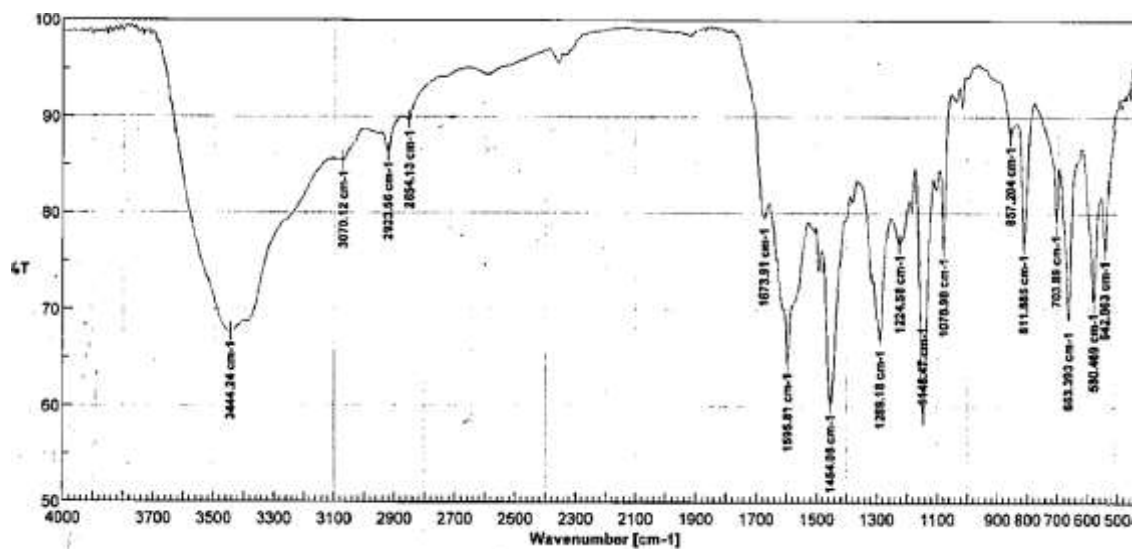
شکل ۶) طیف FT-IR محصول 5a در KBr

### ۵-۱- مشخصات محصول 5a

Mp. =208-210 °C (dec.). IR<sub>(KBr)</sub>= 3458, 3368, 3067, 2923, 1674, 1613, 1448, 1288, 1224,1144,1078,804,725and 685cm<sup>-1</sup>.MS: m/z (relative intensity) =389(4), 354(3), 251(14), 250(100), 218(26), 141(16), 109(30), 77(76).

## ۵-۲- مشخصات محصول 5b

Mp. = 224-227 °c (dec.). IR<sub>(KBr)</sub> = 3444, 3400, 3070, 1673, 1595, 1454, 1289, 1224, 1146, 1078, 811 and 663 cm<sup>-1</sup>

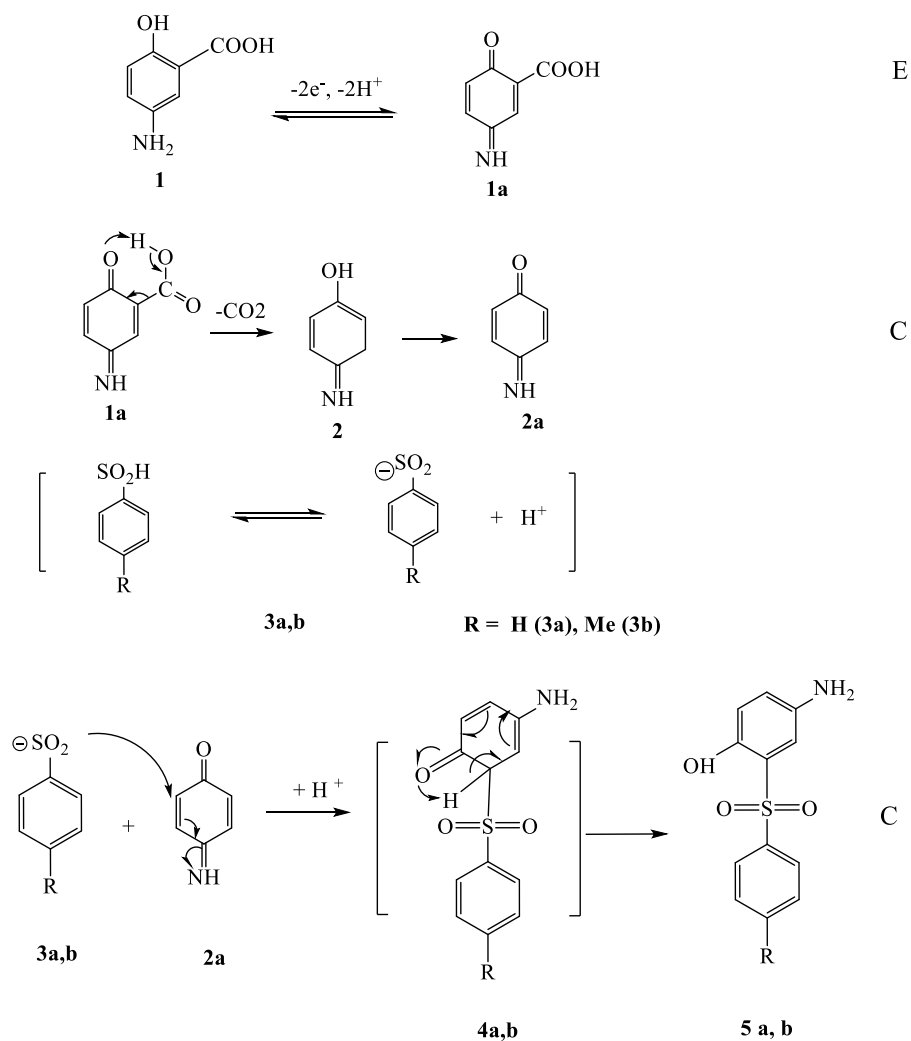


شکل ۷) طیف FT-IR محصول 5b در KBr

## ۶- مکانیسم پیشنهادی واکنش مزالازین در حضور مشتقات آریل سولفینیک اسید

با توجه به نتایج بدست آمده از مطالعات ولتامتری چرخه‌ای، کولومتری و طیف جرمی محصول حاصل از سنتز الکتروشیمیایی مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید که جرم ۲۵۰ را نشان می‌دهد، مسیر مکانیسمی زیر را می‌توان برای واکنش مزالازین در حضور مشتقات آریل سولفینیک اسید پیشنهاد کرد (طرح ۲).

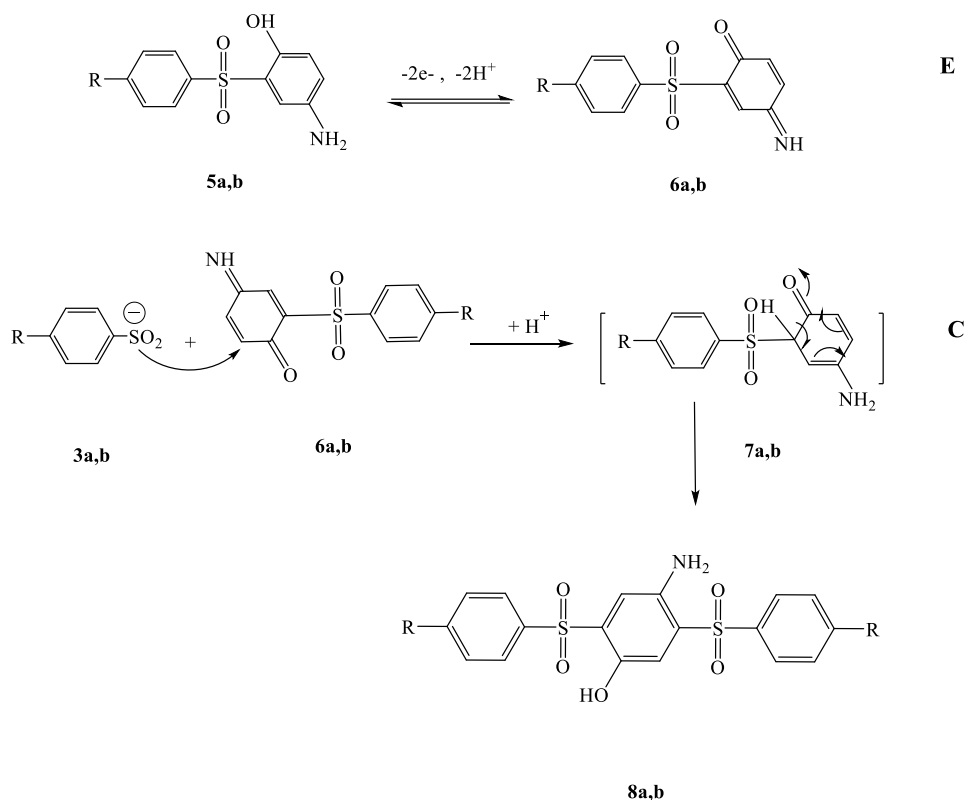
با توجه به طرح ۲، 1a تولید شده در سطح الکتروود پس از حذف گروه COOH، با آریل سولفینیک اسیدها وارد واکنش افزایشی مایکل شده که در نتیجه آن محصولات 5a و 5b در سطح الکتروود تولید می‌شوند.



طرح ۲- مکانیسم اکسایش مزالازین در حضور مشتقات آریل سولفینیک اسید

مشاهده جرم ۳۸۹ در طیف جرمی مذکور می تواند مبنای این پیشنهاد شود که محصول 5a , 5b در ادامه می توانند مجدداً با

نوکلئوفیل وارد واکنش شوند و به محصولات نهایی 8a و 8b تبدیل شوند (طرح ۳).



طرح ۳- مکانیسم اکسایش محصول 5a,b در حضور مشتقات آریل سولفینیک اسید

## ۷- نتیجه گیری

در این پژوهش نشان داده شد الکترواکسیداسیون مزالازین در یک فرآیند برگشت پذیر، با از دست دادن دو الکترون و دو پروتون به کینون ایمین اکسید می شود. کینون ایمین حاصل از اکسایش مزالازین در واکنش با آریل سولفینیک اسیدها از طریق واکنش افزایشی مایکل با مکانیسم ECC شرکت می کند. سنتز الکتروشیمیایی اکسایش مزالازین در حضور بنزن سولفینیک اسید منجر به تشکیل دو محصول که حاصل افزایش یک و دو نوکلئوفیل به کینون ایمین است شده است. محصولات به دست آمده توسط طیف FTIR و طیف سنجی جرمی شناسایی شد. ثابت های سرعت همگن ظاهری واکنش کینون ایمین تولید شده با آریل سولفینیک اسیدها با استفاده از شبیه سازی دیجیتال ولتاموگرام های چرخه ای تخمین زده شد.

## سپاس و قدردانی

نویسندگان از دانشگاه پیام نور که زمینه لازم جهت انجام آزمایشات مورد نیاز این تحقیق را فراهم نمودند تشکر و قدردانی می نمایند.

## ۸- مراجع

- [1] R. Plasmeier and D. Radzik C, *Pharmaceutical Research*, **9** (1992) 933.
- [2] M. Mohadjerani and Kh. Pakzad, *Journal of Applied Chemistry*, **7** (2013) 45.
- [3] J.P. Uetrecht and W. Trager, *Drug metabolism: chemical and enzymatic aspects*, United States, CRC Press, (2007) 115.
- [4] R. Karagozian and R. Burakoff, *Ther Clin Risk Manag.*, **3** (2007) 893.
- [5] E. Tammari and Sh. Lotfi, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **766** (2016) 162.
- [6] D. Nematollahi and R. Rahchamani, *Tetrahedron*, **43** (2002) 147.
- [7] A. K. Timmbbla, CD. Souza, C. Soldi, MG. Pizzolatti and A. Spinelli, *Journal of Applied Chemistry*, **37** (2007) 617.
- [8] E. Tammari, M. Kazemi and A. Amani, *Journal of the Electrochemical Society*, **161** (2014) G69.
- [9] A. J. Bard and L. R. Faulkner, *Electrochemical Methods*. 2nd ed. New York, Wiley, (2001) 1.
- [10] H. Biuck, A. Zahra, R. Jalal, *J. Of Applied Chemistry*, **46** (1397) 9, in Persian.
- [11] D. Nematollahi and A. Maleki, *Electrochemistry Communications*, **11** (2009) 488.
- [12] E. Tammari and D. Nematollahi, *Electroanalysis*, **23** (2011) 784.
- [13] E. Tammari, A. Amani, D. Nematollahi, R. Jalili and M. Kazemi, *Mechanism and Kinetics Evaluation. Res. J. Chem. Environ*, **17** (2013) 41.
- [14] B. Nigovic and B. Simunic, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **31** (2003) 169.
- [15] E. Beckett, N. Lawrence, R. Evans, J. Davis and R. Compton, *Talanta*, **54** (2001) 871.
- [16] B. Nigovic, Z. Mandic, B. Simunic and I. Fistic, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **26** (2001) 978.
- [17] E. Tammari, A. Nezhadali, Sh. Lotfi and MR. Mohammadzadeh, *Anal. Bioanal. Chem. Res.*, **4** (2017) 319.

