

معرفی گل قرمز به عنوان کاتالیستی کارآمد برای سنتز تک ظرفی کومارین‌های استخلاف دار شده در موقعیت ۳ و بررسی ترمودینامیک واکنش با استفاده از شیمی محاسباتی

بهزاد خلیلی*⁺

گروه شیمی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

مهدی ریماز

دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

عظیم ضیایی حلیمه جانی

دانشکده شیمی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

چکیده: سنتز تک ظرفی کومارین‌های استخلاف دار شده در موقعیت شماره ۳ با استفاده از کاتالیست گل قرمز (Red Mud) به عنوان فراورده‌ی جانبی فرایند تولید آلومینا با استفاده از واکنش تراکم ناووناگل مشتقات ۲-هیدروکسی بنزآلدئیدها و مشتق‌های مالونات‌ها مورد بررسی و پژوهش قرار گرفته است. واکنش یاد شده در شرایط متفاوت و متنوع بررسی شد و بهترین نتیجه با به کارگیری امواج ریز موج به دست آمد. گل قرمز در این واکنش فعالیت کاتالیستی چشمگیری را از خود نشان داد. کاتالیست یاد شده قابلیت استفاده برای حداقل چهار مرتبه را بدون کاهش چشمگیری در راندمان واکنش پس از فعال سازی دارا می باشد. سرانجام برخی از داده‌های ترمودینامیکی مانند آنتالپی و انترپی آزاد گیس تشکیل کومارین‌های سنتز شده با استفاده از فناوری‌های شیمی کوانتومی مورد محاسبه قرار گرفته و همچنین نقشه پتانسیل الکترواستاتیک برخی از نمونه کومارین‌های سنتز شده با استفاده از نرم افزارهای شیمی محاسباتی ترسیم شده است که برای درک و تجزیه و تحلیل مرکزهای فعال برای واکنش در کومارین‌ها بسیار مفید می تواند باشد.

واژه‌های کلیدی: کومارین‌ها؛ گل قرمز؛ تابش ریز موج؛ استر مالونات؛ تراکم ناووناگل؛ شیمی محاسباتی؛ نقشه پتانسیل الکترواستاتیک.

KEYWORDS: Coumarines; Red mud; Microwave irradiation; Malonate ester; Knoevenagel condensation; Computational chemistry; Electrostatic potential map.

مقدمه

کومارین‌ها دسته‌ای بسیار مهم از ترکیب‌های آلی هستند که در ساختمان بسیاری از ترکیب‌های طبیعی یافت می‌شوند [۱].

*عهدہ دار مکاتبات

+E-mail: b.khalili@guilan.ac.ir

عیب‌های اصلی این واکنش نیازمندی آن به مقدرهای زیادی از یک اسید قوی و دماهای به نسبت بالا برای انجام می‌باشد. در سال‌های اخیر روش‌های کارآمدتری شامل استفاده از کاتالیست‌های ناهمگن، مایعات یونی، کاتالیست‌های فلزهای واسطه و سنتز در فاز جامد گسترش یافته‌اند [۲۱-۱۹]. بسیاری از روش‌های یاد شده در بالا از یک یا چند مشکل مانند استفاده زیاد از مواد معدنی، استفاده از اسیدهای لوئیس و مواد سمی، دماهای بالا، راندمان‌های پایین و مدت زمان واکنش طولانی رنج می‌برند [۲۲]. با توجه به مطالب یاد شده نیاز به توسعه و ابداع روش‌های قابل انعطاف که بتواند یک یا چند مورد از مشکل‌های بالا را برطرف نماید کماکان احساس می‌شود.

در این کار پژوهشی سعی شد تا برخی از این مشکل‌ها با معرفی یک کاتالیست بسیار ارزان قیمت، کارآمد و غیر سمی به عنوان گل قرمز (RM) از سر راه سنتز کومارین‌ها برداشته شود.

RM به‌عنوان فراورده‌ی جانبی فرایند تولید آلومینا^(۱) توسط شستشوی سنگ معدن بوکسیت^(۱) با سود(قلیا) به‌دست می‌آید. اجزای اصلی تشکیل دهنده آن عبارتند از SiO_2 ، Al_2O_3 ، Fe_2O_3 ، CaO و MgO ، TiO_2 ، Na_2O از عنصرهای Y، Zr، Th و U می‌باشد [۲۳]. استفاده از RM به‌عنوان یک کاتالیست کارآمد و موفق در بسیاری از تبدیل‌های شیمیایی مانند تبدیل آلدهیدها به نیتریل‌ها [۲۳]، هیدروژن دارکردن [۲۴]، هیدروژن‌زدایی از تتراکلرواتیلن [۲۵] و تبدیل هیدروکربن‌های سنگین به سوخت [۲۶] به خوبی بررسی و در منابع علمی مستند شده‌اند. با مطالعه و جستجو در منابع علمی می‌توان دریافت که استفاده از امواج ریز موج^(۱۲) می‌تواند در کاهش مدت زمان انجام واکنش و همچنین افزایش راندمان فراورده‌ی واکنش بسیار مفید باشد. گزارش‌های بسیاری منتشر شده در رابطه با استفاده از موج‌های ریز موج در سنتزهای آلی و تأثیر آن بر روند انجام واکنش‌های آلی به ویژه زمانی که همراه با کاتالیست‌های ناهمگن^(۱۳)

آن‌ها در برخی از روغن‌های طبیعی مثل روغن پوست درخت سینامون^(۱)، برگ‌های گیاه سنا^(۲) و اسطوخودوس^(۳) یافت می‌شوند. کومارین‌ها همچنین در برخی از مواد غذایی مانند میوه‌ها، چای سبز و کاسنی تلخ یافت می‌شوند [۲،۳]. کومارین‌ها همچنین به‌دلیل قابلیت‌های بالای کاربردشان در صنایع دارویی و کشاورزی جایگاه بسیار مهمی را در شیمی ترکیب‌های طبیعی و شیمی سنتزهای آلی کسب کرده‌اند. وجود گسترده ساختارهای کومارینی در ساختمان بسیاری از ترکیب‌های طبیعی و ترکیب‌های دارای اهمیت زیستی سبب شده است تا به‌مدت طولانی در کانون توجه شیمی‌دان‌های آلی و داروسازی باشند. آن‌ها به‌طور گسترده‌ای در صنایع داروسازی، رنگ، افزودنی‌های خوراکی، حشره‌کش‌ها، لیزر، لامپ‌های روشنایی، آرایشی و بهداشتی و مواد معطر مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۴،۵]. بسیاری از کومارین‌ها دارای فعالیت زیستی می‌باشند و سالیان طولانی در طب قدیم از آن‌ها استفاده می‌شده است. از ویژگی‌های دارویی آن‌ها می‌توان به عنوان داروهای ضد HIV، ضد سرطان، ضد باکتری، ضد انعقاد خون و ضد تشنج اشاره کرد [۶،۷]. ساختار شیمیایی برخی از ترکیب‌های دارویی با ساختار کومارینی را در شکل ۱ می‌توان دید.

با توجه به کاربردهای وسیع و اهمیت چشمگیری این دسته از ترکیب‌های آلی روش‌های متعددی برای سنتز کومارین‌ها ابداع شده و در منابع علمی گزارش شده‌اند [۸-۱۱]. روش‌های کلاسیک سنتز کومارین‌ها شامل واکنش‌های پکمن^(۴) [۱۲]، پرکین^(۵) [۱۳]، ناوناگل^(۶) [۱۴]، کلایزن^(۷) [۱۵]، رفورماتسکی^(۸) [۱۶] و ویتینگ^(۹) [۱۷] می‌باشد. کومارین‌ها همچنین توسط واکنش کوستانچکی - رابینسون اورتو هیدروکسی آریل آلکیل کتون‌ها با اسید انیدریدها که از یک حدواسط استر انولات عبور می‌کند سنتز شده‌اند [۱۸]. تشکیل فراورده‌های جانبی کرومون‌ها و راندمان‌های متغیر از جمله عیب‌های روش‌های سنتزی یاد شده برای کومارین‌ها می‌باشد. واکنش پکمن پر استفاده‌ترین روش برای سنتز کومارین‌ها می‌باشد که شامل تراکم فنول‌ها با بتا کتو استرها می‌باشد.

(۱) Cinamone

(۲) Cassia

(۳) Lavender

(۴) Pechmann

(۵) Perkin

(۶) Knoevenagel

(۷) Claisen

(۸) Reformatski

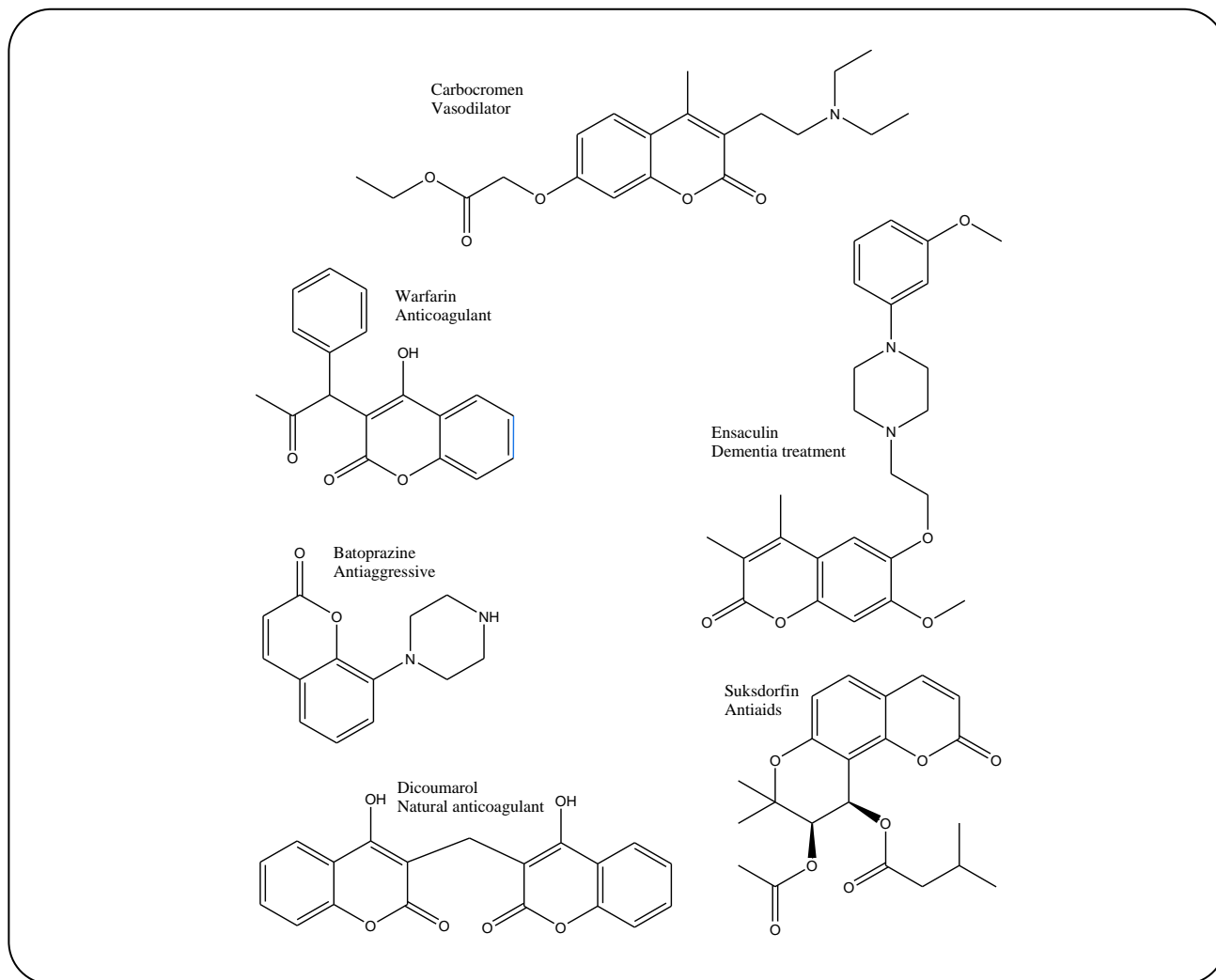
(۹) Wittig

(۱۰) Alumina

(۱۱) Bauxite

(۱۲) Microwave

(۱۳) Heterogeneous



شکل ۱- برخی از ساختارهای کومارینی دارای خواص دارویی.

ریز موج برای تسریع و بالا بردن راندمان تشکیل فرآورده‌ها در شرایط بدون حلال استفاده شده است. شمای کلی واکنش در شکل ۲ نشان داده شده است:

بخش تجربی

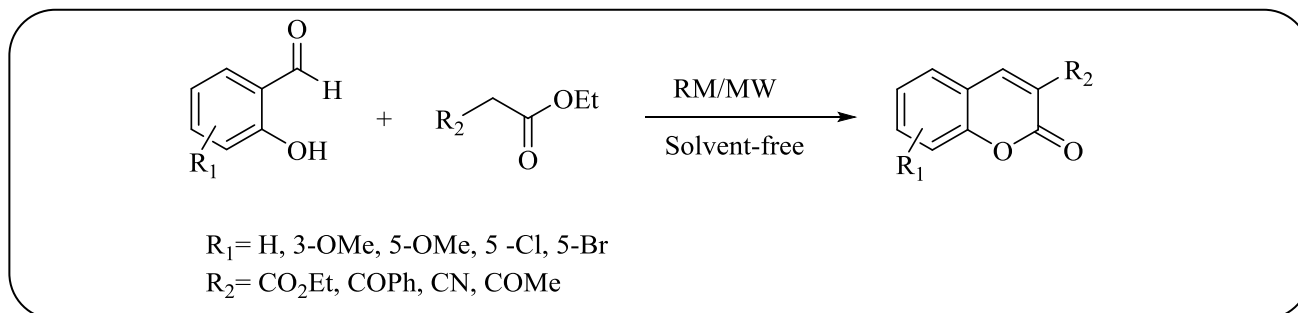
مواد شیمیایی و دستگاه‌های به کار برده شده

تمامی حلال‌ها و مواد شیمیایی به صورت تجاری خریداری شده و بدون نیاز به خالص سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفتند. به منظور بررسی پیشرفت واکنش از کروماتوگرافی لایه نازک^(۱) (TLC) با صفحه‌های پوشیده شده از سیلیکاژل ۶۰ و دستگاه آشکارساز لکه مجهز به لامپ فرابنفش^(۲) استفاده شد. برای ثبت

و یا در شرایط بدون حلال مورد استفاده قرار می‌گیرد مویبد این مطلب می‌باشد [۲۸-۳۷]. بنابراین با توجه به مطالعه‌های انجام گرفته، تصمیم به استفاده از امواج ریزموج همراه با کاتالیست RM و بررسی تأثیر آن بر روند، مدت زمان و همچنین راندمان واکنش مربوط به سنتز کومارین‌ها گرفته شد. نتیجه‌های به دست آمده از این پژوهش در ادامه پژوهش‌های ما در زمینه سنتز ترکیب‌های آلی [۲۹-۳۶]، در این مقاله ارایه شده است که شامل یک روش بسیار کارآمد، دوست دار محیط زیست، تک ظرفی و مستقیم برای دستیابی به مشتق‌های کومارین‌ها با استفاده از واکنش ۲- هیدروکسی بنزآلدهیدها و مشتق‌های مالونات‌ها می‌باشد. در این واکنش از RM به عنوان کاتالیست فاز جامد و از امواج

(۱) Thin layer chromatography

(۲) UV lamp



شکل ۲- شمای کلی واکنش سنتز مشتقات کومارینی با استفاده از امواج ریز موج و کاتالیزور RM.

و کاتالیست از بقیه جدا شد. در ادامه برای خالص سازی فراورده های به دست آمده از کروماتوگرافی ستونی با مخلوط حلال های اتیل استات و هگزان به نسبت ۱:۳ استفاده شد.

داده های طیفی برخی از فراورده ها

اتیل-۲-اکسو-۲H-۳-کرومن-۳-کربوکسیلات (جدول ۳، ردیف ۱)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm), 1.46(t, 3H), 4.48(q, 2H), 7.39(m, 2H), 7.70(m, 2H), 8.56(s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm), 14.62, 62.39, 117.22, 118.36, 118.99, 125.18, 129.84, 134.65, 148.78, 155.65, 157.00, 163.51. MS (EI): 218(M+, 35), 173(98), 146(100), 118(20), 89(33).

متیل-۲-اکسو-۲H-۳-کرومن-۳-کربوکسیلات (جدول ۳، ردیف ۲)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm), 4.00(s, 3H), 7.39(m, 2H), 7.70(m, 2H), 8.52(s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm), 53.29, 117.24, 118.31, 118.49, 125.27, 129.94, 134.83, 149.42, 155.70, 157.05, 164.15.

۳-بنزوئیل-۲H-۳-کرومن-۲-اون (جدول ۳، ردیف ۳)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm), 7.38 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.62-7.70 (m, 3H), 7.92(d, 2H), 8.10 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm), 117.32, 118.66, 125.31, 127.65, 128.97, 129.56, 129.96, 133.91, 134.11, 136.77, 145.51, 155.25, 158.68, 191.94. MS (EI): 250(M+, 98), 221(71), 173(34), 105(100), 77(86).

۲-اکسو-۲H-۳-کرومن-۳-کربونیتریل (جدول ۳، ردیف ۴)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm), 7.45(t, 2H), 7.67(d, 1H), 7.77 (t, 1H), 8.32(s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm), 103.77, 113.96, 117.56, 117.89, 129.15, 129.73, 136.00, 152.29, 155.02, 156.88. MS (EI): 171(M+, 100), 143(97), 115(37), 88(21), 63(15).

(۱) Indian gibbsite bauxite

فرکانس های ارتعاشی مولکول (طیف IR) از دستگاه طیف سنج فرو سرخ Shimadzu IR-470 استفاده شد. طیف های رزونانس مغناطیس هسته هیدروژن و کربن توسط دستگاه BRUKER DRX-500 AVANCE گرفته شده اند. از حلال های CDCl_3 و DMSO-d_6 به عنوان حلال در طیف گیری رزونانس مغناطیس هسته استفاده شده است.

نقطه های ذوب ترکیب ها با استفاده از دستگاه الکتروترمال مدل ۹۱۰۰ تعیین شدند. دستگاه طیف سنج جرمی GC-MS (EI), 70ev, HP6890 Column: HP-5 (30m \times 0.25mm \times 0.2um) MSD: HP5793 برای ثبت طیف جرمی ترکیب ها مورد استفاده قرار گرفت. برای تابش امواج ریز موج به مخلوط واکنش از دستگاه ریزموج آزمایشگاهی با توان قابل کنترل (ETHOS MR) استفاده شد. کاتالیست استفاده شده در این کار پژوهشی از نوع گیبسیت بوکسیت هندی^(۱) می باشد و آنالیز XRF آن توسط دستگاه BRUKER S4 EXPLORER انجام گرفته است. نتیجه های به دست آمده از آنالیز XRF کاتالیست استفاده شده در جدول ۱ آورده شده است:

روش عمومی سنتز مشتق های کومارین ها

مخلوط ۲- هیدروکسی بنزالدهیدها (۱ میلی مول) و مشتق های مالوناتها (۱ میلی مول) و کاتالیست فعال شده (به مدت ۱۰ ساعت در دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس) در یک هاون چینی به شدت باهم مخلوط شده و به صورت کاملاً یکنواخت در آورده شد، مخلوط واکنش سپس به یک بشر منتقل و تحت تابش امواج ریزموج با توان مشخص به مدت تعیین شده قرار گرفت. میزان پیشرفت واکنش توسط کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) مورد ارزیابی قرار گرفت. پس از پایان واکنش، به مخلوط واکنش اتیل استات اضافه شده و همزده شد تا تمامی مواد آلی در آن حل شود. سپس مخلوط صاف شده

جدول ۱- آنالیز XRF کاتالیست RM.

Contaminates	Fe ₂ O ₃	Al ₂ O ₃	SiO ₂	Na ₂ O	TiO ₂	CaO	ZrO ₂
Content (W%)	25.13	19.51	18.5	11.04	3.79	3.06	0.45
Contaminates	K ₂ O	MgO	MnO	SO ₃	Cl	P ₂ O ₅	LOI ^a
Content (W%)	0.39	0.22	0.07	1.23	0.33	0.27	16.01

a) Loss on ignition

(DMSO-d₆), δ(ppm), 30.0, 118.2, 119.6, 125.4, 128.6, 129.5, 133.8, 145.7, 153.2, 158.0, 195.0.

۶-کلرو-۲-اکسو-۲H-کرومن-۳-کربونیتریل (جدول ۳، ردیف ۱۶)

¹HNMR (DMSO-d₆), 7.55 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.85(s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆), δ(ppm), 103.2, 114.2, 118.6, 118.9, 128.7, 129.6, 134.5, 152.2, 152.6, 156.7.

اتیل-۶-برومو-۲-اکسو-۲H-کرومن-۳-کربوکسیلات (جدول ۳، ردیف ۱۷)

¹HNMR (CDCl₃), δ(ppm), 1.45(t, 3H), 4.46(q, 2H), 7.30(s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.47 (s, 1H). ¹³CNMR (CDCl₃), δ(ppm), 14.63, 62.67, 117.79, 118.98, 119.76, 119.90, 131.95, 137.38, 147.49, 154.38, 156.43, 163.09. MS (EI): 296(M+, 45), 253(76), 224(100), 196(25), 167(25), 88(36), 55(47).

۳-بنزونیل-۶-برومو-۲H-کرومن-۲-اون (جدول ۳، ردیف ۱۸)

¹HNMR (CDCl₃), δ(ppm), 7.41 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 8.02 (s, 1H).

اتیل-۳-اکسو-۳H-بنزو[f]کرومن-۲-کربوکسیلات (جدول ۳، ردیف ۲۰)

¹HNMR (CDCl₃), δ(ppm), 1.45 (t, 3H), 4.44 (q, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.29 (s, 1H).

۲-بنزونیل-۳H-بنزو[f]کرومن-۳-اون (جدول ۳، ردیف ۲۱)

¹HNMR (CDCl₃), δ(ppm), 7.57 (m, 3H), 7.64 (d, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.12 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.93 (s, 1H).

فعال سازی و بازیافت کاتالیست RM

همان گونه که از نتیجه های جدول ۲ می توان فهمید کاتالیست RM فعال شده دارای قابلیت کاتالیست و کارایی بیشتری نسبت به کاتالیست فعال نشده می باشد. بنابراین انجام فرایند فعال سازی روی کاتالیست برای دست یابی به نتیجه های دلخواه ضروری است. برای انجام فعال سازی، کاتالیست مربوطه به مدت ۱۰ ساعت

۳-استیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۲-اون (جدول ۳، ردیف ۵)

¹HNMR (DMSO-d₆), δ (ppm), 2.58 (s, 3H), 7.45 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.63 (s, 1H). ¹³CNMR (DMSO-d₆), δ (ppm), 30.4, 116.3, 118.2, 124.6, 125.0, 130.8, 134.5, 147.4, 154.6, 158.5, 195.1.

اتیل-۶-متوکسی-۲-اکسو-۲H-کرومن-۳-کربوکسیلات (جدول ۳، ردیف ۶)

¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm), 1.46 (t, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.41 (q, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 8.45(s, 1H). ¹³CNMR (CDCl₃), δ(ppm), 14.2, 55.9, 61.8, 109.6, 110.7, 117.9, 118.5, 122.6, 148.3, 149.8, 156.5, 156.6, 163.2.

۶-متوکسی-۲-اکسو-۲H-کرومن-۳-کربونیتریل (جدول ۳، ردیف ۹)

¹HNMR (DMSO-d₆), δ (ppm), 3.82 (s, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.83 (s, 1H). ¹³CNMR (DMSO-d₆), δ (ppm), 55.9, 102.3, 111.4, 114.6, 117.6, 118.1, 123.5, 148.5, 153.3, 156.0, 156.7.

اتیل-۸-متوکسی-۲-اکسو-۲H-کرومن-۳-کربوکسیلات (جدول ۳، ردیف ۱۰)

¹HNMR (CDCl₃), δ(ppm), 1.45(t, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.47 (q, 2H), 7.28(m, 3H), 8.54 (s, 1H). ¹³CNMR (CDCl₃), δ(ppm), 14.25, 55.71, 61.40, 114.86, 118.91, 120.60, 124.80, 126.90, 128.62, 145.63, 146.75, 157.52, 191.38.

۳-بنزونیل-۸-متوکسی-۲H-کرومن-۲-اون (جدول ۳، ردیف ۱۱)

¹HNMR (CDCl₃), δ(ppm), 4.03(s, 3H), 7.23 (t, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.91(d, 2H), 8.10 (s, 1H). ¹³CNMR (CDCl₃), δ(ppm), 56.78, 115.66, 119.21, 120.80, 125.30, 127.67, 129.02, 130.05, 134.25, 136.59, 144.87, 146.10, 147.65, 158.36, 192.18. MS (EI): 280(M+, 80), 265(20), 251(35), 105(100), 77(70).

۳-استیل-۶-کلرو-۲H-کرومن-۲-اون (جدول ۳، ردیف ۱۴)

¹HNMR (DMSO-d₆), δ(ppm), 2.53 (s, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.55 (s, 1H). ¹³CNMR

واکنش می توان انتظار انجام آن را داشت. نتیجه‌های بررسی‌ها نشان داد که افزایش دمای واکنش به تنهایی نمی‌تواند واکنش را به سمت شرایط بهینه بکشد. بنابراین تصمیم گرفته شد تا از موج‌های ریز موج برای تغییر شرایط و دستیابی به شرایط ایده آل برای واکنش استفاده شود. ردیف‌های ۷ تا ۱۷ به خوبی ضرورت استفاده از امواج ریز موج را در این واکنش نشان می‌دهند. با به‌کارگیری امواج ریز موج راندمان واکنش شروع به افزایش کرده است که این خود بیانگر از تاثیر مثبت به‌کارگیری موج‌های ریز موج در این واکنش می‌باشد. مقایسه ردیف‌های ۷ و ۱۴ تاثیر فعال‌سازی کاتالیست RM را در افزایش راندمان و کاهش مدت زمان انجام واکنش (در شرایط استفاده از موج‌های ریز موج) نشان می‌دهد. نتیجه‌ها بیانگر از این واقعیت است که استفاده از موج‌های ریز موج همراه با کاتالیست فعال شده تاثیر بسیار بیشتری را روی افزایش راندمان فرآورده می‌گذارد و نتیجه‌های به‌دست آمده افزایش حدود دو و نیم برابری در راندمان را نسبت به زمانی که از کاتالیست غیرفعال شده استفاده شده است نشان می‌دهد. ردیف‌های ۹، ۱۰، ۱۴ و ۱۷ تاثیر قدرت موج‌های ریز موج تابیده شده به محیط واکنش را بر روی نتیجه‌های به‌دست آمده از انجام واکنش نشان می‌دهد. با توجه به نتیجه‌های به‌دست آمده قدرت تابش ۱۰۰۰ وات به عنوان بهینه‌ترین قدرت تابش انتخاب و در انجام واکنش‌های اصلی استفاده شد. در ردیف ۱۴ استفاده از کاتالیست برای چهار واکنش به‌طور متوالی مورد بررسی قرار گرفته است و همان‌گونه که نتیجه‌ها نشان می‌دهد کاهش چشمگیری در کارایی کاتالیست بعد از چهار مورد استفاده متوالی به‌وجود نیامده است با این وجود پیشنهاد می‌شود پس از چهار استفاده متوالی کاتالیست برای استفاده دوباره فعال سازی شود. تعیین مقدار بهینه کاتالیست مورد نیاز برای انجام واکنش مدل می‌تواند بر اساس نتیجه‌های به‌دست آمده در ردیف‌های ۱۳، ۱۴ و ۱۵ جدول ۲ صورت پذیرد. با ارزیابی نتیجه‌های ردیف‌های یاد شده مقدار ۳ گرم از کاتالیست برای انجام واکنش مدل کافی به نظر می‌رسد. سرانجام با بررسی نتیجه‌های ردیف‌های ۱۲، ۱۴ و ۱۶ جدول ۲ می‌توان زمان مناسب برای انجام واکنش مدل را ۱۰ دقیقه تعیین کرد. در واکنش مدل فرآورده‌ها از کاتالیست توسط یک مرتبه تصفیه ساده جدا شده و جامد باقیمانده توسط اتیل استات شستشو شده و برای فعال‌سازی به آن منتقل می‌شود که در آن‌جا در ۱۰۰ درجه سلسیوس به‌مدت ۱۰ ساعت فعال‌سازی انجام گرفته و دوباره مورد استفاده

در درون آن (دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس) قرار داده شد و سپس دمای آن در داخل یک دسیکاتور مجهز به سامانه تخلیه هوا (تحت خلاء) تا دمای آزمایشگاه پایین آورده شده و مورد استفاده قرار گرفت. توجه شود که برای حفظ کارایی کاتالیست فعال شده لازم است آن‌را در شرایط بدون تماس با رطوبت هوا و در ظرف به طور کامل دربسته نگهداری کرد و یا این‌که به مقدار لازم از کاتالیست را فعال کرده و بی‌درنگ استفاده کرد. بازیافت کاتالیست بسیار ساده بوده و شامل شستشوی کاتالیست استفاده شده به تعداد ۳ بار با اتیل استات و فعال‌سازی دوباره به روش گفته شده در بالا می‌باشد.

بخش نظری

نخست با استفاده از نرم افزار گوس ویو ۰۳ ساختار اولیه ترکیب‌ها ترسیم شد. سپس تمامی ساختارها بهینه شدند و در ادامه برای اطمینان یافتن از واقعی بودن آن‌ها محاسبه‌های مربوط به فرکانس روی آن‌ها انجام شد. محاسبه‌های مربوط به بهینه‌سازی و فرکانس با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۳ [۳۷] انجام شد. برای انجام محاسبه‌های مربوط به نقشه الکترواستاتیک مولکول از نرم افزار مولتی دبلو اف ان [۳۸] استفاده شده است.

نتیجه‌ها و بحث

برای آغاز از واکنش مستقیم ۲- هیدروکسی بنزآلدئید و دی اتیل مالونات استفاده شد. برای دستیابی به شرایط بهینه با توجه به نوع واکنش و شرایط آن چندین واکنش با تغییر شرایط طراحی و به انجام رسید که نتیجه‌های آن‌ها در جدول ۲ گردآوری شده است. تمامی شرایط انتخاب شده برای دستیابی به بهترین و بهینه‌ترین شرایط واکنش در ستون دوم جدول ۲ آورده شده اند. با توجه به نتیجه‌های به‌دست آمده برای هرکدام از شرایط یاد شده در جدول ۲ می‌توان انتخاب درستی از شرایط لازم برای انجام بهتر واکنش مورد نظر به‌دست آورد. ردیف‌های ۱ تا ۵ جدول ۲ نتیجه‌های به‌دست آمده از انجام واکنش مدل را در دمای آزمایشگاه و با استفاده از مقدارهای متفاوت کاتالیست در دو حالت فعال شده و غیر فعال شده ارائه می‌کند. همان‌گونه که از نتیجه‌های به‌دست آمده پیداست، واکنش در دمای محیط پیشرفت قابل‌پذیرشی حتی با افزایش مقدارهای کاتالیست و همچنین فعال کردن آن نشان نمی‌دهد. نتیجه‌های انجام واکنش مدل در شرایط یاد شده در ردیف ۶ حاکی از این حقیقت است که با افزایش دمای

جدول ۲- بهینه‌سازی شرایط واکنش سنتز کومارین‌ها با استفاده از واکنش مدل.

Entry	Catalyst Activation Conditions	Heating Conditions	Amount of Catalyst(g)	Time(min)	Yield(%)
۱	Inactivated RM	r.t.	۲	۱۲۰	-----
۲	Inactivated RM	r.t.	۳	۱۲۰	-----
۳	Inactivated RM	r.t.	۴	۱۲۰	-----
۴	Activated RM at 100°C for 10 h	r.t.	۳	۱۲۰	trace
۵	Activated RM at 100°C for 10 h	r.t.	۴	۱۲۰	trace
۶	Activated RM at 100°C for 10 h	80°C(at oven)	۳	۱۲۰	۱۸
۷	Inactivated RM	MW(1000W)	۳	۱۵	۳۲
۸	Activated RM at 100°C for 10 h	MW(600W)	۳	۵	۳۵
۹	Activated RM at 100°C for 10 h	MW(600W)	۳	۱۰	۴۵
۱۰	Activated RM at 100°C for 10 h	MW(800W)	۳	۱۰	۶۰
۱۱	Activated RM at 100°C for 10 h	MW(800W)	۳	۱۵	۶۸
۱۲	Activated RM at 100°C for 10 h	MW(1000W)	۳	۵	۶۵
۱۳	Activated RM at 100°C for 10 h	MW(1000W)	۲	۱۰	۷۳
۱۴	Activated RM at 100°C for 10 h	MW(1000W)	۳	۱۰	۸۸، ۸۶، ۸۲، ۸۲ ^a
۱۵	Activated RM at 100°C for 10 h	MW(1000W)	۴	۱۰	۷۱
۱۶	Activated RM at 100°C for 10 h	MW(1000W)	۳	۱۵	۸۶
۱۷	Activated RM at 100°C for 10 h	MW(1200W)	۳	۱۰	۸۷

a) Catalyst was used over four runs

فروسرخ^(۱) و رزونانس مغناطیس هسته^(۲) آن‌ها با مقادیرهای یاد شده در منبع‌های علمی انجام گرفته است [۳۹-۴۴].

بررسی ترمودینامیک واکنش سنتز کومارین‌ها

در این بخش از پروژه برای کسب اطلاع از تغییرهای انرژی صورت گرفته در حین انجام واکنش سنتز کومارین‌ها به بررسی ترمودینامیک واکنش مربوطه با استفاده از فناوری‌های شیمی محاسباتی می‌پردازیم. اطلاعات به‌دست آمده در این بخش در مورد پیش بینی شرایط ترمودینامیکی لازم برای سنتز مشتق‌های گوناگون کومارینی قابل استفاده می‌باشد و همچنین می‌توان با استفاده از داده‌های به‌دست آمده برای انرژی آزاد گیبس و تغییرهای آنتالپی واکنش‌ها در مورد شرایط انجام آن‌ها و همچنین

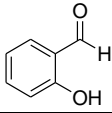
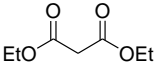
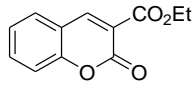
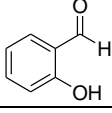
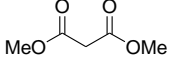
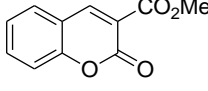
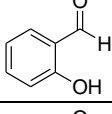
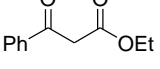
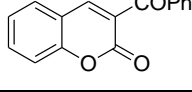
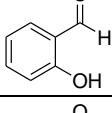
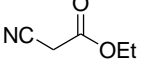
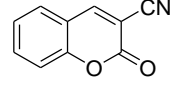
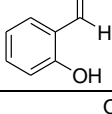
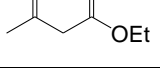
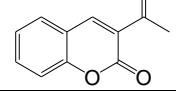
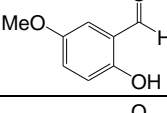
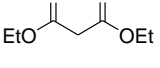
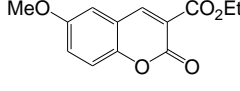
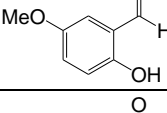
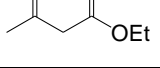
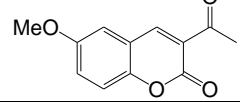
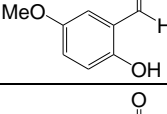
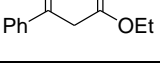
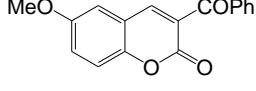
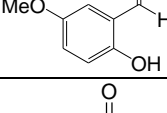
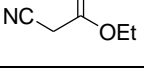
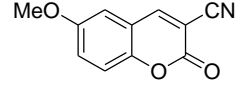
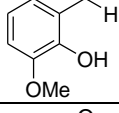
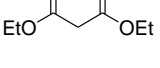
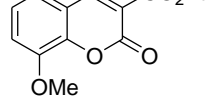
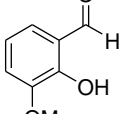
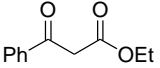
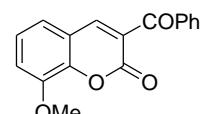
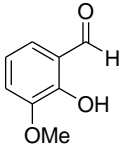
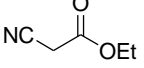
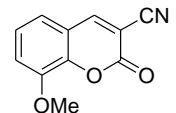
قرار می‌گیرد. نتیجه‌های به‌دست آمده از استفاده دوباره کاتالیست بازیابی شده و فعال شده کاهش چشمگیری را در کارایی آن نشان نمی‌دهد (ردیف ۱۴).

برای ارزیابی شرایط بهینه به‌دست آمده و همچنین عمومی کردن شرایط بهینه از مشتق‌های گوناگون مالونات‌ها مانند (COOEt، COOMe، CPh و CN) و مشتق‌های گوناگون ۲-هیدروکسی بنزالدهیدها برای به‌دست آوردن کومارین‌های استخلاف شده مربوطه در شرایط بهینه به‌دست آمده با توجه به نتیجه‌های جدول ۲ (ردیف ۱۴) استفاده شد. نتیجه‌های به دست آمده در جدول ۳ گردآوری شده‌اند. تمامی مشتق‌های کومارینی سنتز شده در این پروژه به طور کامل شناخته شده بودند و تأیید آن‌ها با استفاده از مقایسه نقطه‌های ذوب و اطلاعات به‌دست آمده از طیف سنجی

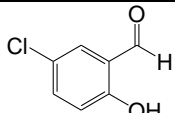
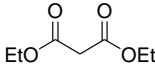
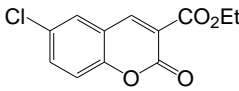
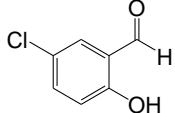
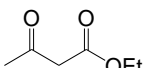
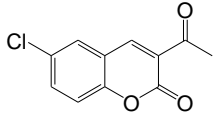
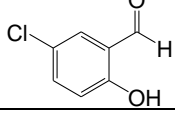
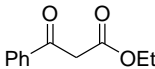
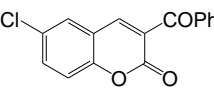
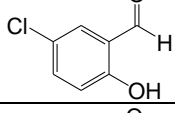
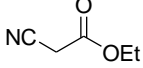
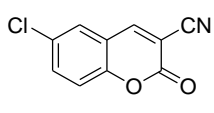
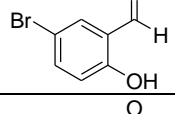
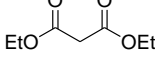
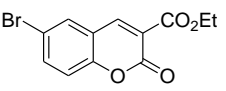
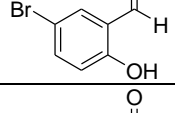
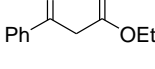
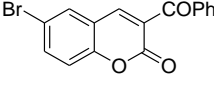
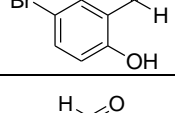
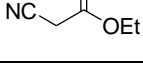
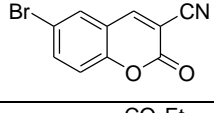
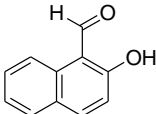
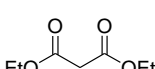
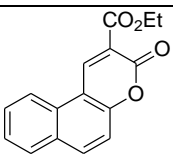
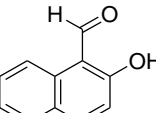
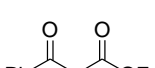
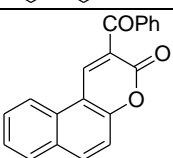
(۱) Infrared spectroscopy

(۲) Nuclear magnetic resonance spectroscopy

جدول ۳- سنتز کومارین‌های استخلاف‌دار تحت تابش امواج ریزموج و استفاده از کاتالیست RM.

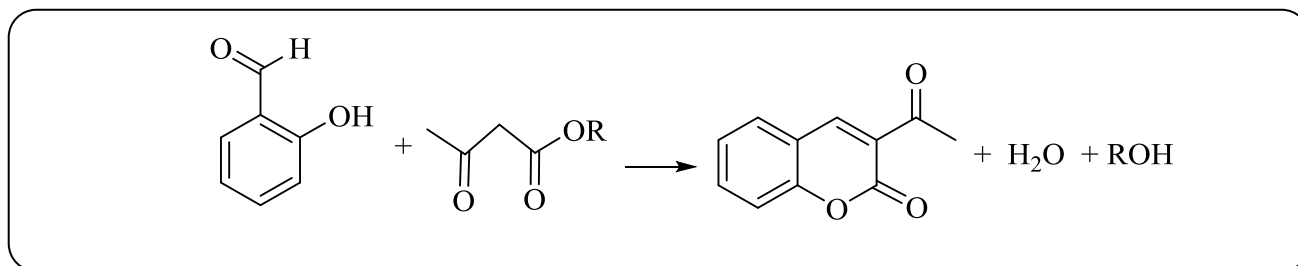
Entry	2-Hydroxy benzaldehyde	Malonate ester	Product	Yield(%)	mp(°C)
1				88	93-94
2				86	108-109
3				95	148-149
4				65	184-185
5				89	120-122
6				88	140-141
7				81	180-183
8				92	160-162
9				68	183-185
10				79	88-89
11				90	146-147
12				64	225-226

ادامه جدول ۳- سنتز کومارین های استخلاف دار تحت تابش امواج ریزموج و استفاده از کاتالیست RM.

Entry	2-Hydroxy benzaldehyde	Malonate ester	Product	Yield(%)	mp(°C)
13				90	201-203
14				88	162-164
15				93	163-165
16				69	181-183
17				87	180-181
18				95	176-177
19				75	200-201
20				72	119-121
21				84	216-217

با فناوری‌های محاسباتی در بسیاری از موارد در مقایسه با داده‌های تجربی قابل پذیرش می‌باشد. شیمی محاسباتی امروزه همانند سایر علوم در حال تکامل می‌باشد و هر ساله فناوری‌ها و شیوه‌ها و همچنین نرم افزارهای بسیاری توسعه یافته و در اختیار علاقمندان قرار داده می‌شوند. با توجه به نبود داده‌های ترمودینامیکی در خصوص انرژی تشکیل، آنتالپی تشکیل و همچنین انرژی آزاد گیس فرایند سنتز کومارین‌ها تصمیم گرفته شد تا در این بخش با کمک گرفتن از شیمی محاسباتی و انتخاب

بهینه‌سازی شرایط برای دستیابی به نتیجه‌های بهتر بهره گرفت. شیمی محاسباتی امروزه جایگاه ویژه‌ای را در زمینه‌های گوناگون پژوهشی باز کرده است [۴۶-۶۱] هر ساله ما شاهد پژوهش‌های فراوانی هستیم که در آن‌ها از شیمی محاسباتی به تنهایی یا به صورت مشترک در کنار کارهای تجربی استفاده شده است. با توجه به خوش آتیه بودن و نتیجه‌های قابل پذیرشی که این شاخه از شیمی تاکنون ارایه کرده است، اقبال عمومی برای استفاده از آن رو به فزونی می‌باشد. از سوی دیگر صحت و دقت داده‌های به دست آمده



شکل ۳- واکنش مدل استفاده شده برای انجام محاسبه‌های تغییرهای انرژی.

همان‌گونه که نتیجه‌های محاسبه‌های تغییرهای آنتالپی واکنش نشان می‌دهد در برخی از موارد واکنش سنتز کومارین‌ها نیازمند اعمال انرژی خارجی بوده و در برخی موارد دیگر واکنش برای انجام و پیشرفت بدون اعمال انرژی خارجی قادر به انجام می‌باشد. به عنوان نمونه با در نظر گرفتن مشتق‌های کومارینی به دست آمده از واکنش سالیسیل آلدهید با ترکیب‌های متیلن فعال دار گوناگون (جدول ۴ ردیف‌های ۱ تا ۵) می‌توان متوجه شد که در صورت استفاده از استیل استون به عنوان ترکیب متیلن فعال دار، واکنش دارای تغییرهای آنتالپی منفی می‌باشد (-0.82) در حالی که در صورت استفاده از اتیل سیانو استات به جای استیل استون تغییرهای آنتالپی واکنش سنتز کومارین دارای مقداری مثبت (0.67) و به معنای گرماگیر بودن آن است.

چشمگیر است که روند تغییرهای آنتالپی واکنش سنتز کومارین‌ها در مورد مشتق‌های به دست آمده از تمامی مشتق‌های سالیسیل آلدهید با هر چهار ترکیب متیلن فعال دار استفاده شده یکسان می‌باشد به این معنی که از نظر تغییرهای آنتالپی واکنش روند زیر با تغییر ترکیب متیلن فعال دار برای تمامی مشتق‌های سالیسیل آلدهید استفاده شده، برقرار می‌باشد. روند یاد شده به صورت استیل استون < اتیل سیانو استات < دی اتیل مالونات \leq اتیل بنزوئیل استات \leq دی متیل مالونات می‌باشد. از سویی به‌ازای استفاده یک ترکیب متیلن فعال دار مشخص در سنتز یاد شده با مشتق‌های گوناگون سالیسیل آلدهید روند تغییرهای آنتالپی واکنش به صورت ۵-برومو سالیسیل آلدهید < ۵-کلروسالیسیل آلدهید < ۵-متوکسی سالیسیل آلدهید < ۳-متوکسی سالیسیل آلدهید می‌باشد که برای سایر ترکیب‌های متیلن فعال دار به کار گرفته شده نیز صادق است.

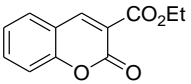
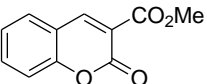
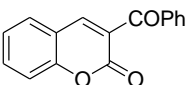
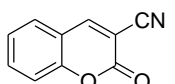
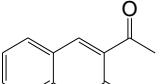
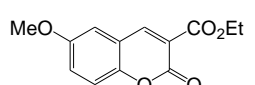
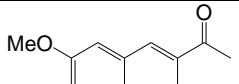
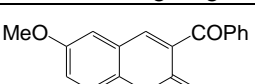
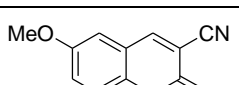
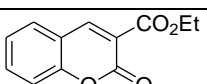
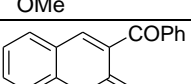
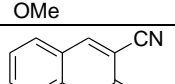
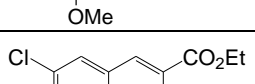
سرانجام در مورد چند نمونه از مشتق‌های کومارینی نقشه‌های پتانسیل الکترواستاتیک ترسیم شده توسط تابع دانسیته به دست آمده با روش و مجموعه پایه یاد شده در بالا، برای درک بهتر

یک واکنش به عنوان مدل موردهای یاد شده برای کومارین‌های سنتز شده در بخش تجربی مورد محاسبه قرار گیرد. برای انجام محاسبه‌ها از روش محبوب و مناسب برای ترکیب‌های آلی یعنی B3LYP همراه با مجموعه پایه 6-31++G(d,p) استفاده شده است که هم روش و هم مجموعه پایه انتخاب شده برای به دست آوردن داده‌هایی قابل پذیرش و با صحت بالا مورد تأیید می‌باشند و در منابع گوناگون پیش‌تر در مورد بسیاری از ترکیب‌های آلی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۶۴-۶۲]. واکنش مدل استفاده شده برای محاسبه‌های انرژی در شکل ۳ نشان داده شده است.

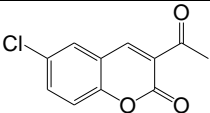
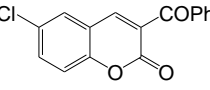
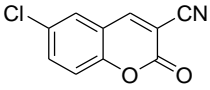
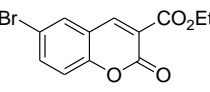
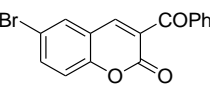
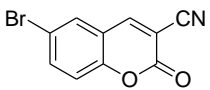
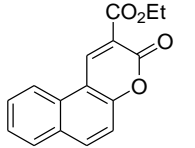
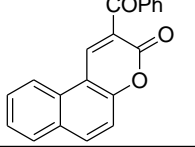
همان‌گونه که از شکل ۳ بر می‌آید مشتق‌های گوناگون سالیسیل آلدهید و ۱-۳-دی کربونیل در سمت چپ به عنوان ماده اولیه و آب، الکل و مشتق‌های کومارینی در سمت راست به عنوان فراورده‌ها در نظر گرفته می‌شوند. تغییرهای انرژی برای هر واکنشی از طریق اختلاف انرژی مابین فراورده‌ها و مواد اولیه قابل محاسبه می‌باشد بنابراین در اینجا از همین شیوه رایج استفاده خواهد شد. روشن است که برای به دست آوردن تغییرهای انرژی واکنش باید انرژی مربوط به تک تک مواد اولیه و فراورده‌ها معلوم باشد که در اینجا با کمک شیمی محاسباتی با استفاده از روش و مجموعه پایه انتخاب شده داده‌های مربوطه به دست می‌آیند. شایان توضیح است که تمامی مولکول‌های درگیر در واکنش ابتدا از نظر ساختاری بهینه شده و واقعی بودن ساختار آن‌ها از روی محاسبه‌های فرکانسی تأیید شده است. نتیجه‌های به دست آمده از محاسبه‌های تغییرهای انرژی برای کومارین‌های سنتز شده در جدول ۴ گردآوری شده است.

نتیجه‌های جدول ۴ نشان می‌دهد که تغییرهای انرژی آزاد گیبس محاسبه شده برای تمامی مشتق‌های کومارینی مطالعه شده منفی می‌باشد که این نشان دهنده انجام واکنش به صورت خودبه‌خودی می‌باشد. منفی بودن مقدار تغییرهای انرژی آزاد گیبس لزوماً به معنای نیاز نداشتن واکنش به انرژی نمی‌باشد و

جدول ۴- داده‌های به دست آمده از محاسبه‌های مربوط به تغییرهای انرژی برای سنتز کومارین‌های گوناگون در دمای ۲۹۸ کلوین (کیلو کالری بر مول).

Entry	Coumarine	ΔE_{ele}^a	$\Delta E_{(\text{ele}+\text{zpe})}^b$	ΔE^c	ΔH^c	ΔG^c
1		4.97	2.31	1.92	2.52	-3.20
2		4.79	1.77	2.23	2.82	-5.49
3		4.41	1.67	1.95	2.54	-5.25
4		2.43	-0.04	0.07	0.67	-7.07
5		0.91	-1.51	-1.41	-0.82	-8.59
6		1.89	-0.55	-0.45	0.14	-7.00
7		-2.21	-4.47	-4.44	-3.84	-11.40
8		1.23	-1.38	-1.16	-0.57	-8.06
9		-0.96	-3.32	-3.26	-2.67	-10.12
10		9.73	6.77	7.08	7.67	-0.23
11		9.08	6.01	6.41	7.00	-0.92
12		6.93	4.15	4.38	4.97	-2.85
13		-0.07	-2.44	-2.36	-1.76	-8.73

ادامه جدول ۴- داده‌های به‌دست آمده از محاسبه‌های مربوط به تغییرهای انرژی برای سنتز کومارین‌های گوناگون در دمای ۲۹۸ کلوین (کیلو کالری بر مول).

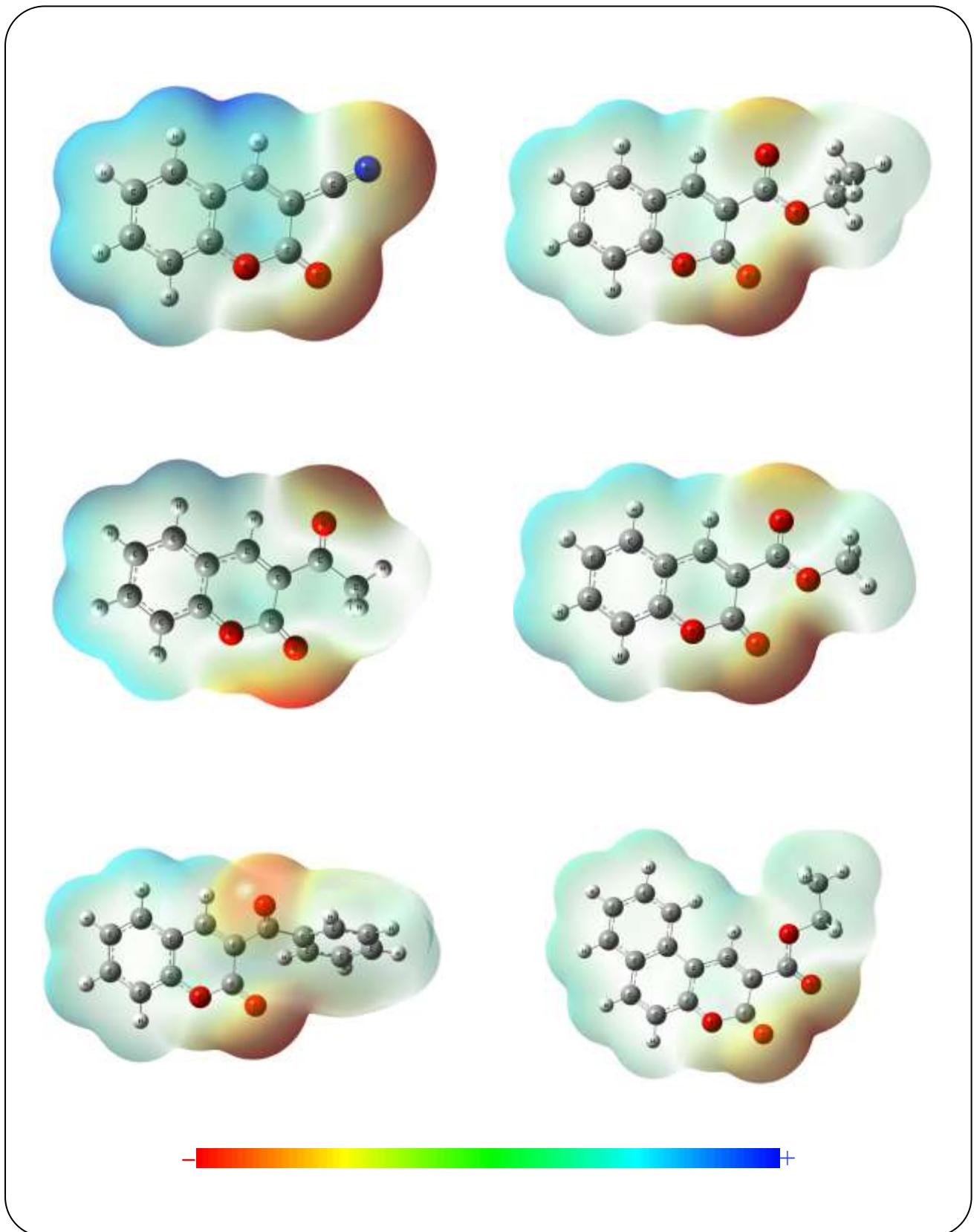
Entry	Coumarine	ΔE_{ele}^a	$\Delta E_{(\text{ele}+\text{zpe})}^b$	ΔE^c	ΔH^c	ΔG^c
14		-3.99	-6.18	-6.17	-5.58	-12.79
15		-0.62	-3.18	-2.97	-2.38	-9.67
16		-2.11	-4.37	-4.33	-3.74	-10.92
17		-0.41	-2.80	-2.70	-2.11	-9.11
18		-0.96	-3.48	-3.28	-2.69	-9.85
19		-2.44	-4.72	-4.68	-4.09	-11.18
20		-0.91	-3.73	-3.41	-2.81	-10.60
21		-0.45	-3.20	-2.84	-2.25	-10.14

(a) تغییرهای انرژی الکترونی، (b) تغییرهای انرژی الکترونی تصحیح شده با انرژی ارتعاشی نقطه صفر، (c) تغییرهای انرژی، آنتالپی و انرژی آزاد گیبس ترمال.

توزیع پتانسیل الکترواستاتیک مشتق‌های کومارینی نشان داده شده در شکل ۴ مشخص است بیش‌تر دانسیته بار منفی بر روی اتم‌های الکترون‌گاتیو اکسیژن مستقر می‌باشد که ناحیه‌های با بیش‌ترین پتانسیل الکترواستاتیک را تشکیل می‌دهند. از سوی دیگر به طور عمده ناحیه‌های با کم‌ترین پتانسیل الکترواستاتیک مربوط به نقطه‌هایی است که اتم‌های هیدروژن متصل به حلقه آروماتیک در آن حضور دارند. تغییر استخلاف‌ها بر روی حلقه آروماتیک بر گرفته از مواد اولیه سالیسیل آلدهید می‌تواند توزیع پتانسیل الکترواستاتیک را در ناحیه‌های گوناگون مشتق‌های کومارینی تحت تاثیر قرار دهد. بدون شک حضور اتم‌های الکترون‌گاتیو باعث کاهش

چگونگی توزیع الکترون‌ها و دانسیته الکترونی در کومارین‌های گوناگون ارایه می‌شود که می‌تواند در توضیح و تفسیر واکنش پذیری و معرفی جایگاه‌های فعال برای انجام واکنش‌های گوناگون در روی کومارین‌ها مورد استفاده قرار گیرد. در نقشه‌های یاد شده میزان توزیع پتانسیل الکترواستاتیک توسط تغییر رنگ در اطراف اتم‌های تشکیل دهنده ترکیب نمایش داده می‌شود. در این نقشه‌ها از سمت طیف رنگ‌های آبی به سمت طیف رنگ‌های قرمز پتانسیل الکترواستاتیک افزایش می‌یابد و ناحیه‌های قرمز رنگ دارای بیش‌ترین و ناحیه‌های آبی رنگ دارای کم‌ترین پتانسیل الکترواستاتیک می‌باشند*. همان‌گونه که در نقشه

* به فایل pdf مقاله مراجعه شود.



شکل ۴- نقشه پتانسیل الکترواستاتیک برخی از کومارین‌های سنتز شده.

شده می‌تواند به‌عنوان شیوه‌های جایگزین در برخی دیگر از سنتزهای آلی مورد استفاده قرار گیرد. همچنین از داده‌های به‌دست آمده از انجام محاسبه‌های کوانتومی بر روی کومارین‌های سنتز شده می‌توان برای تجزیه و تحلیل واکنش مورد بررسی از نظر ترمودینامیکی و ارزیابی شرایط انتخاب شده برای واکنش‌هایی که با حضور کومارین‌ها همراه است، بهره گرفت.

قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت‌های دانشگاه گیلان و صندوق حمایت از پژوهشگران کشور نهاد ریاست جمهوری (شماره طرح: ۹۵۸۱۵۵۱۰) در زمینه انجام این پروژه صمیمانه قدردانی می‌نمایند.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۲/۹ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۴/۱۴

پتانسیل الکترواستاتیک منفی در روی اتم‌های اکسیژن خواهند شد و در مقابل حضور گروه‌های الکترون‌دهنده بر میزان پتانسیل الکترواستاتیک منفی در روی اتم‌های اکسیژن خواهند افزود.

نتیجه‌ها

به‌طور خلاصه می‌توان RM را به‌عنوان یک کاتالیست بسیار ارزان قیمت، کارآمد، دوست‌دار محیط زیست و قابل دسترس برای سنتز ترکیب‌های کومارینی به حساب آورد. کاتالیست استفاده شده همچنین قابلیت استفاده مجدد را برای چندین مرتبه دارا می‌باشد. با استفاده از RM به‌عنوان کاتالیست در مدت زمان‌های کوتاهی براساس روش ارایه شده در این پژوهش با راندمان‌های بالایی می‌توان ترکیب‌های کومارینی را سنتز نمود. سرانجام روش ارایه

مراجع

- [1] Estévez-Braun A., González A. G., *Coumarins*, *Nat. Prod. Rep.*, **14**: 465-475 (1997).
- [2] Lake B., *Coumarin Metabolism, Toxicity and Carcinogenicity: Relevance for Human Risk Assessment*, *Food Chem. Tox.*, **37**: 423-453 (1999).
- [3] Lacy A., O'Kennedy R., *Studies on Coumarins and Coumarin-Related Compounds to Determine their Therapeutic Role in the Treatment of Cancer*, *Current Pharmaceutical Design*, **10**: 3797-3811 (2004).
- [4] Raju B. B., Varadaragan T., *Spectroscopic Studies of 7-Diethylamino-3-Styryl Coumarins.*, *J. Photochem. Photobiol A.*, **85**: 263-267 (1995).
- [5] Zabradink M., "The Production and Application of Fluorescent Brightening Agent", John Wiley and Sons: New York, (1992).
- [6] O'Kennedy R. O., Zhorenes R. D., "Coumarins: Biology Applications and Mode of Action", John Wiley and Sons, Chichester, (1997).
- [7] Yu D., Xie M. L., Morris-Natschke S. L., Lee K. H., *Recent Progress in the Development of Coumarin Derivatives as Potent anti-HIV Agents.*, *Med. Res. Rev.*, **23**: 322-345 (2003).
- [8] Gadakh S. K., Dey S., Sudalai A., *Rh-Catalyzed Synthesis of Coumarin Derivatives from Phenolic Acetates and Acrylates via C-H Bond Activation*, *J. Org. Chem.*, **80**: 1544-11550 (2015).
- [9] Metternich J. B., Gilmour R., *One Photocatalyst, n Activation Modes Strategy for Cascade Catalysis: Emulating Coumarin Biosynthesis with (-)-Riboflavin*, *J. Am. Chem. Soc.*, **138**: 1040-1045 (2016).
- [10] Mi X., Wang C., Huang M., Wu Y., Wu Y., *Preparation of 3-Acyl-4-arylcoumarins via Metal-Free Tandem Oxidative Acylation/Cyclization between Alkynoates with Aldehydes*, *J. Org. Chem.*, **80**: 148-155 (2015).

- [11] Reddy M. S., Thirupathi N., Babu M. H., Puri S., [Synthesis of Substituted 3-Iodocoumarins and 3-Iodobutenolides via Electrophilic Iodocyclization of Ethoxyalkyne Diols](#), *J. Org. Chem.*, **78**: 5878-5888 (2013).
- [12] Pechmann V. H., Duisberg C., [Neue Bildungsweise der Cumarine. Synthese des Daphnetins. I](#), *Chem. Ber.*, **17**: 929-936 (1884).
- [13] Perkin W. H., Henry W. S., [On propionic Coumarin and Some of its Derivatives.](#), *J. Chem. Soc.*, **28**: 10-15 (1875).
- [14] Brufola G., Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F., [Simple and Efficient One-Pot Preparation of 3-Substituted Coumarins in Water.](#), *Heterocycles*, **43**: 1257-1266 (1966).
- [15] Cairns N., Harwood L.M., Astles D.P., [Tandem Thermal Claisen–Cope Rearrangements of Coumarate Derivatives. Total Syntheses of the Naturally Occurring Coumarins: Suberosin, Demethylsuberosin, Ostruthin, Balsamiferone and Gravelliferone.](#), *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*: 3101-3107(1994).
- [16] Shriner R.L., [The Reformatsky Reaction](#). *Org. React.*, **1**: 15-18(1942).
- [17] Yavari I., Hekmat-shoar R., Zonouzi A., [A New and Efficient Route to 4- Carboxymethylcoumarins Mediated by Vinyltriphenylphosphonium Salt](#). *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2391-2392(1998).
- [18] Shah D.N., Shah N.M., [The Kostanecki-Robinson Acylation of 5-Hydroxy-6-Acetyl-4-methylcoumarin](#). *J. Am. Chem. Soc.*, **77**: 1699-1700 (1955).
- [19] Shaabani A., Ghadari R., Rezayan A.H., [Synthesis of Functionalized Coumarins](#), *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (IJCCCE)*, **30**(4): 19-22 (2011).
- [20] Valizadeh H., Shockravi A., Gholipur H., [Microwave Assisted Synthesis of Coumarins via Potassium Carbonate Catalyzed Knoevenagel Condensation in 1-n-butyl-3-methylimidazolium Bromide Ionic Liquid.](#), *J. Heterocyclic Chem.*, **44**: 867-870 (2007).
- [21] Alexander M. V., Bhat P. R., Samant D. S., [Bismuth \(III\) Nitrate Pentahydrate: a Mild and Inexpensive Reagent for Synthesis of Coumarins Under Mild Conditions.](#), *Tetrahedron Lett.*, **46**: 6957-6959 (2005).
- [22] Pera J., Boumaza R., Ambroise J., [Development of a Pozzolan Pigment from Red Mud.](#), *Cement and Concrete Research*, **27**: 1513-1522 (1997).
- [23] Khezri S.H., Azimi N., Mohammed-Vali M., Eftekhari-Sis B., Hashemi M.M., Baniasadi M.H., Teimouri F., [Red Mud Catalyzed One-pot Synthesis of Nitriles from Aldehydes and Hydroxylamine Hydrochloride Under Microwave Irradiation.](#), *Arkivoc*, **xv**: 162-170 (2007).
- [24] Alvarez J., Rosal R., Sastre H., Diez F. V., [Characterization and Deactivation Studies of an Activated Sulfided Red Mud used as Hydrogenation Catalyst.](#), *Appl. Catal. A Ge.*, **167**: 215-223 (1998).
- [25] Ordonez S., Sastre H., Diez F. V., [Catalytic Hydrodechlorination of Tetrachloroethylene Over Red Mud.](#), *J. Hazard. Mater.*, **81**: 103-114 (2001).

- [26] Cakici A. I., Yanik J., Ucar S., Karayildirim T., Anil H., Utilization of Red Mud as Catalyst in Conversion of Waste Oil and Waste Plastics to Fuel., *J. Material Cycles and Waste Management*, **6**: 20-26 (2004).
- [27] Ander L., "Microwaves in Organic Synthesis", John Wiley-VCH: New York, (2002).
- [28] Bougrin K., Loupy A., Soufiaoui M., Microwave-Assisted Solvent-free Heterocyclic Synthesis, *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, **6**: 139-167 (2005).
- [29] Khalili B., Jajarmi P., Eftekhari-Sis B., Hashemi M. M., Novel One-Pot Three-Component Synthesis of New 2-Alkyl-5-aryl-(1H)-pyrrole-4-ol in Water., *J. Org. Chem.*, **73**: 2090-2095 (2008).
- [30] Eftekhari-Sis B., Khalili B., Abdollahifar A., Hashemi M. M., Transition Metal Free Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds Using Hydrogen Peroxide Catalyzed with LiCl on Montmorillonite K10., *Acta Chim. Slov.*, **54**: 635-637 (2007).
- [31] Hashemi M. M., Eftekhari-Sis B., Abdollahifar A., Khalili B., ZrOCl₂.8H₂O on Montmorillonite K10 Accelerated Conjugate Addition of Amines to α,β -Unsaturated Alkenes under Solvent-Free Conditions, *Tetrahedron*, **62**: 672-677 (2006).
- [32] Khalili B., Tondro T., Hashemi M. M., Novel One-pot Synthesis of (4 or 5)-Aryl-2-aryloyl-(1H)-imidazoles in Water and Tauto-isomerization Study Using NMR., *Tetrahedron*, **65**: 6872-6876 (2009).
- [33] Rimaz M., Rabiei H., Khalili B., Pragher R. H., An Efficient One-pot Two-component Protocol for Regio- and Chemoselective Synthesis of 5-Aryloyl-1,3,7,9-tetraalkyl-2,8-dithioxo-2,3,8,9-tetrahydro-1H-pyrano[2,3-d:6,5-d']dipyrimidine-4,6(5H,7H)-diones., *Aust. J. Chem.*, **67**: 283-288 (2014).
- [34] Mahmoodi N. O., Khalili B., Rezaeianzade O., Ghavidast A., One-pot Multicomponent Synthesis of Indol-3-ylhydrazinyl Thiazoles as Antimicrobial Agents., *Res. Chem. Int.*, **42**: 8 (2016).
- [35] Rimaz M., Pourhossein P., Khalili B., Regiospecific One-pot, Combinatorial Synthesis of New Substituted Pyrimido[4,5-c]pyridazines as Potential Monoamine Oxidase Inhibitors., *Turk. J. Chem.*, **39**: 244-254 (2015).
- [36] Khalili B., Sadeghzadeh Darabi F., Eftekhari-Sis B., Rimaz M., Green Chemistry: ZrOCl₂.8H₂O Catalyzed Regioselective Synthesis of 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazoles from Secondary Arylcyanamides in Water., *Monatsh. Chem.*, **144**: 1569-1572 (2013).
- [37] Frisch M.J., et al., "Gaussian 03", Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, (2003).
- [38] Lu T., Chen F. W., Multiwfn: a Multifunctional Wavefunction Analyzer., *J. Comput. Chem.*, **33**: 580-592 (2012).
- [39] Fadda A. A., Zeimaty M. T., Gerges M. M., Refat H. M., Biehl E. R., Base Catalyzed Condensation of Malonitrile and 2-Hydroxy-1-naphthaldehyde with Different Ketones., *Heterocycles*, **43**: 23-32 (1996).

- [40] Medda F., Russell R. J.M., Higgins M., McCarthy A.R., Campbell J., Slawin A.M.Z., Lane D.P., Lain S., Westwood N. J., [Novel Cambinol Analogs as Sirtuin Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation, and Rationalization of Activity.](#), *J. Med. Chem.*, **52**:2673-2682 (2009).
- [41] Yin Y., Wang M., Liu Q., Hu J., Sun S., Kang J., [A C–C Bond Formation Reaction at the \$\alpha\$ -carbon Atom of \$\alpha\$ -oxo Ketene Dithioacetals via the Baylis–Hillman Type Reaction.](#), *Tetrahedron Lett.*, **46**: 4399-4402 (2005).
- [42] Wang C.H., Guana Z., He Y.H., [Biocatalytic Domino Reaction: Synthesis of 2H-1-Benzopyran-2-one Derivatives Using Alkaline Protease from Bacillus Licheniformis.](#), *Green Chem.*, **13**: 2048-2054 (2011).
- [43] Horning E. C., Horning M. G., [Coumarins from 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde.](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **69**: 968-969 (1974).
- [44] Volmajer J., Toplak R., Leban I., Marechal L. M. A., [Synthesis of New Iminocoumarins and Their Transformations into N-chloro and Hydrazono Compounds.](#), *Tetrahedron*, **61**: 7012-7021 (2005).
- [۴۵] بلبل امیری، محدثه؛ ارشدی، ستار؛ عزیزی، زهرا؛ بررسی برهم‌کنش گاز خردل بر روی نانو لوله‌های آلومینیوم – نیتريد زيگزاگ (۰،۴)، (۰،۵) و (۰،۶)، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۴) ۳۱: ۳۳ تا ۴۱ (۱۳۹۳).
- [۴۶] مسعودی، مریم؛ صالحی، حمدا...؛ محاسبه پارامترهای ساختاری و چگالی ابر الکترونی ترکیب TaB_۲ با استفاده از روش شبه پتانسیل، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۲) ۳۳: ۶ تا ۴۱ (۱۳۹۳).
- [47] Khalili, B., [A Quantum Chemical Insight to Intermolecular Hydrogen Bonding Interaction Between Cytosine and Nitrosamine: Structural and Energetic Investigations](#), *J. Mol. Struct.*, **1107**: 162–173 (2016).
- [48] Khalili, B., Rimaz, M., Tondro, T., [DFT Study on Foscarnet as an Antiviral Drug: Conformer Analysis, Gas Phase Acidity, Metal Ion Affinity and Influence of Metal Complexation on Gas Phase Acidity](#), *J. Mol. Struct.*, **1080**: 80–87 (2015).
- [۴۹] سلیمانی امیری، سمیه؛ بررسی محاسباتی حالت‌های الکترونی یک تایی، سه تایی و پنج تایی نایتروآنتینیل هالوسایلین، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۴) ۳۵: ۸۷ تا ۹۸ (۱۳۹۵).
- [۵۰] فرمانزاده، داود؛ طبری، لیلا؛ مطالعه DFT اثر میدان الکتریکی بر جذب برخی ترکیبات نیتروآروماتیک در سطح نانولوله روی اکسید، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، انتشار آنلاین (۱۳۹۶).
- [51] Esrafil M. D., Sadr-Mousavi A., [Chalcogen Bonds Tuned by an N–H... \$\pi\$ or C–H... \$\pi\$ Interaction: Investigation of Substituent, Cooperativity and Solvent Effects](#), *Mol. Phys.*, **115**: 1713-1723 (2017).
- [52] Khalili, B., Rimaz, M., Tondro, T., [DFT Study of N-substituted Sulfamic Acid Derivatives Acidity in Aqueous Media and Gas Phase](#), *Scientia Iranica C*, **21**(6): 2021-2028 (2014).

- [۵۳] خان محمدی، آزاده؛ مطالعه نظری برهمکنش‌های مولکولی مشتقات بنزن پارا استخلاف شده با هیدروژن سیانید، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، انتشار آنلاین (۱۳۹۵)
- [54] Khalili, B., Rimaz, M., Interaction of L-proline with Group IIB (Zn^{2+} , Hg^{2+} , Cd^{2+}) Metal Cations in the Gas and Aqueous Phases: a Quantum Computational Study, *Can. J. Chem.*, **94** 501–508 (2016).
- [۵۵] مجیدی، رویا؛ منصور، خدیجه؛ شبیه‌سازی دینامیک مولکولی جذب مخلوط اکسیژن و نیتروژن روی نانومخروط و نانولوله کربنی، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۳): ۳۶ تا ۱۳۳ تا ۱۴۴ (۱۳۹۶).
- [۵۶] صالحی، حمدا ..؛ نظری، حسن؛ محاسبه ویژگی‌های الکترونی و ساختاری نیم رسانای منیزیم سلنید (MgSe) در فاز هگزاگونال ورتسایت (B4) با استفاده از نظریه تابعی چگالی (DFT)، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۳): ۳۵ تا ۹۹ تا ۱۰۷ (۱۳۹۵).
- [57] Roohi H., Hejazi F., Mohtamedifar N., Jahantab M., Excited State Intramolecular Proton Transfer (ESIPT) in 2-(20-hydroxyphenyl)benzoxazole and its Naphthalene-Fused Analogs: A TD-DFT Quantum Chemical Study, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **118**: 228–238 (2014).
- [58] Khalili, B., Rimaz, M., An Investigation on the Physicochemical Properties of the Nanostructured [(4-X)PMAT][N(CN)₂] Ion Pairs as Energetic and Tunable Aryl Alkyl Amino tetrazolium Based Ionic Liquids, *J. Mol. Struct.*, **1137**: 530-542 (2017).
- [59] Soleimani Gorgani S., Samadzadeh M., Design of a New Nano Hinge Molecular Machine Based on Nitrogen Inversion: Computational Investigation, *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (IJCCE)*, **35**(1): 11-15 (2016).
- [60] Mohajeri S., Noei M., Salari A.A., Hoseini Z., Ahmadaghaei N. Molaei N., Adsorption of Phosphine on a BN Nanosurface, *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (IJCCE)*, **37**(1): 39-45 (2017).
- [61] Mohajeri S., Noei M., Molaei N., Cyanogen, Methylacetylene, Hydroquinone, Ethylacetylene, Aniline, Pyrrole, and Ethanol Detection by Using BNNT: DFT Studies, *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (IJCCE)*, **36**(5): 89-98 (2017).
- [62] Becke A.D., Density-Functional Thermochemistry. IV. A New Dynamical Correlation Functional and Implications for Exact-Exchange Mixing, *The Journal of Chemical Physics*, **104**: 1040-1046 (1996).
- [63] Adamo C., Barone V., Toward Reliable Adiabatic Connection Models Free from Adjustable Parameters, *Chemical Physics Letters*, **274**: 242-250 (1997).
- [64] Krishnan R., Binkley J.S., Seeger R., Pople J.A., Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XX. A Basis Set for Correlated Wave Functions, *The Journal of Chemical Physics*, **72**: 650-654 (1980).