

# سنتر تک ظرفی تتراهیدروکرومنوکرومن دی اون ها با استفاده از ۳-کربوکسی - ۱-سولفوپیریدینیوم کلرید به عنوان کاتالیست

مسعود مختاری\*، محمد نیک پسند

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

**چکیده:** توسعه روش های نوین برای سنتز کارآمد ترکیب های هتروسیکلی یک موضوع با اهمیت در شیمی سنتز ترکیب های آلی است. مشتق های کرومن به عنوان یک جزء های ساختاری چشمگیر در ترکیب های زیستی فعال و طبیعی نقش مهمی در سنتز ترکیب های دارویی دارند. در این پژوهش، اثر ۳-کربوکسی - ۱-سولفوپیریدینیوم کلرید ( $[NA-SO_3H]^+Cl^-$ ) به عنوان یک کاتالیست یونی قابل بازیافت در سنتز تک ظرفی مشتق های تتراهیدروکرومنوکرومن دی اون با استفاده از واکنش آلدئید های آروماتیک، ۱،۳-سیکلو هگزادی اون ها و هیدروکسی کومارین ها بررسی شد. این مشتق ها با ۲۰٪ مولی از کاتالیست در حلال اتانول و در دمای ۷۰ درجه سلسیوس با بازده خوب تا درخشان به دست آمدند. کاتالیست  $[NA-SO_3H]^+Cl^-$  می تواند چندین بار بدون کاهش چشمگیر فعالیت کاتالیستی آن، مورد استفاده قرار گیرد. یک روش تمیز، بازده بالا و تهیه آسان کاتالیست، برخی از برتری های این روش است. همه فرآورده های به دست آمده با استفاده از داده های طیفی و مقایسه ویژگی های فیزیکی با مشتق های همانند گزارش شده در منبع مورد تأیید قرار گرفتند.

**واژه های کلیدی:** نیکوتینیک اسید؛ کلروسولفونیک اسید؛ واکنش های چند جزئی؛ تتراهیدروکرومنوکرومن دی اون.

**KEYWORDS:** Nicotinic acid; Chlorosulfonic acid; Multicomponent reactions; Dihydrochromeno-chromene.

## مقدمه

واکنش های چند جزئی (MCRs) به عنوان ابزار بسیار ارزشمند در سنتز ترکیبات آلی به کار می روند. روش تک ظرفی، به صرفه بودن، انتخاب پذیری مناسب، کاهش تعداد مرحله های سنتز و مرحله های خالص سازی، کوتاه بودن زمان انجام واکنش، تولید فرآورده های با بازده بالاتر و درصد کم فرآورده های جانبی از برتری های توصیف شده واکنش های چند جزئی است [۱-۳]. مشتق های کرومن به عنوان جزء ساختاری قابل توجه در ترکیب های زیستی فعال و طبیعی مانند آلکالوئیدها، فلاونوئیدها، توکوفرول ها و آنتوسیانین ها وجود دارند. افزون بر این، مشتق های کرومن نقش مهمی در سنتز ترکیب های دارویی بازی می کنند [۴-۶]. روش های محدودی برای سنتز مشتقات کرومنو [۳،۴-*b*] کرومن با استفاده از واکنش آلدئید های آروماتیک با ترکیب های ۱،۳-دی کربونیلی و ۴-هیدروکسی کومارین

واکنش های چند جزئی (MCRs) به عنوان ابزار بسیار ارزشمند در سنتز ترکیبات آلی به کار می روند. روش تک ظرفی، به صرفه بودن، انتخاب پذیری مناسب، کاهش تعداد مرحله های سنتز و مرحله های خالص سازی، کوتاه بودن زمان انجام واکنش، تولید فرآورده های با بازده بالاتر و درصد کم فرآورده های جانبی از برتری های توصیف شده واکنش های چند جزئی است [۱-۳]. مشتق های کرومن به عنوان

\*E-mail: mmokhtary@iaurasht.ac.ir

\*عهده دار مکاتبات

رقیق شده با دی کلرومتان (۱۵ میلی لیتر)، به صورت قطره قطره به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق افزوده شد. رسوب تشکیل شده صاف شد و با دی کلرومتان (۲ × ۱۰ میلی لیتر) شستشو داده شد و در آن خلاء خشک شد. کاتالیزگر  $[NA-SO_3H]^+Cl^-$  به صورت جامد پایدار سفید با دمای تخریب ۲۵۶ سلسیوس به دست آمد.

FT-IR (KBr):  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3157 (O-H stretch), 1731 (C=O stretch), 1631 (C=N stretch), 1621, 1533 (aromatic C=C stretch), 1176, 1107, (SO<sub>2</sub> asymmetric and symmetric stretch) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.74 (br, 2H), 9.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.05 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 8.82 (dt, *J* = 8, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 6, 5.6 Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 164.0, 147.5, 145.2, 144.4, 129.7 127.2 ppm.

### روش عمومی سنتز مشتقات تراهیدروکرومنوکرومن دی اون

مخلوطی از آلدیدهای آروماتیک (۱ میلی مول)، ۳-هیدروکسی کومارین یا ۴-هیدروکسی کومارین (۱ میلی مول)، دیمدون یا ۳،۴-سیکلوهاگزا دی اون (۱ میلی مول) و  $[NA-SO_3H]^+Cl^-$  (۰/۲ میلی مول، ۰/۴۸ گرم) در حلال اتانول (۵ میلی لیتر) در دمای ۷۰ درجه سلسیوس است هم زده شد. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال شد. پس از سرد کردن واکنش، رسوب به دست آمده جداسازی شد و با اتانول داغ تبلور دوباره شد. فراورده‌های به دست آمده جمع آوری و در آن خشک شدند و با استفاده از داده‌های طیفی و مقایسه ویژگی‌های فیزیکی با مشتق‌های همانند گزارش شده در منابع مورد تأیید قرار گرفتند.

### داده‌های طیفی تعدادی مشتقات سنتز شده

**12-(4-chlorophenyl)-9,9-dimethyl-8,9,10,12-tetrahydrochromeno[3,4-b]chromene-6,11-dione (4a):** White powder, FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 761, 838 (C—H out of plane bending, aromatic), 1191 (C—O stretch), 1488, 1616 (C=C stretch, aromatic), 1662 (C=O stretch), 1724 (C=O stretch), 2875 (C—H symmetric stretch, aliphatic), 2956 (C—H stretch aromatic). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.23 and 2.30 (d, 2H, *J*=10.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.63 and 2.69 (d, 2H, *J*= 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.92 (s, 1H, CH), 7.20 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, Ar), 7.26-7.38 (m, 4H, Ar), 7.56 (td, 1H, *J*= 8.4 و 1.1 Hz, Ar), 7.85 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  26.5 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (C), 31.9 (CH), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 105.3, 112.5, 113.8, 115.9, 121.4, 123.3, 127.4, 129.0, 131.3, 131.8, 140.0, 151.6,

در حضور کاتالیست‌های  $[Y] [DMDBS].2HSO_4$ ،  $[A] I_2/HOAc$ ،  $p-TSA$  [۹] و  $[Fe[DS]_3]$  [۱۰] گزارش شده است. همچنین سنتز ۳،۴-دی هیدروپیرانو [c] کرومن ها با استفاده از واکنش آلدیدهای آروماتیک، مالونونیتریل و ۴-هیدروکسی کومارین در حضور کاتالیست اورتو-بنزن دی سولفون امید در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس گزارش شده است [۱۱]. برخی از روش‌های گزارش شده دارای یک یا چند مشکل، از جمله زمان واکنش طولانی، دمای بالا، بازده متوسط و استفاده از کاتالیزگرهای غیرقابل بازیافت و گران هستند. نیاسین یک ترکیب آلی است که همچنین به عنوان نیکوتینیک اسید شناخته می‌شود، و یکی از ۲۰ تا ۸۰ ماده مغذی ضروری انسان است. نیاسین همراه با نیکوتین امید گروهی به نام ویتامین B<sub>3</sub> را تشکیل می‌دهد [۱۲]. داروها و مکمل‌های نیاسین به طور عمده برای درمان کلسترول بالای خون و پلاگر (کمبود نیاسین) مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این پژوهش، ۳-کربوکسی -۱- سولفوپیریدینیوم کلرید ( $[NA-SO_3H]^+Cl^-$ ) به طور موفقیت آمیز برای انجام واکنش آلدیدهای آروماتیک، دیمدون (یا ۳،۴-سیکلوهاگزا دی اون) و ۳-هیدروکسی کومارین (یا ۴-هیدروکسی کومارین) در اتانول در دمای ۷۰ درجه سلسیوس برای سنتز تعدادی از مشتق‌های دی هیدروکرومنوکرومن با بازده خوب تا درخشان به کار گرفته شد.

### بخش تجربی

#### مواد شیمیایی و ابزارها

همه مواد شیمیایی از شرکت مرک خریداری شده است. دمای ذوب توسط دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ ثبت شده است. طیف FT-IR با قرص پتاسیم برمید با دستگاه FT-IR شیمادزو مدل SP-1100 ثبت شد. طیف NMR در حلال CDCl<sub>3</sub> با دستگاه NMR مدل Bruker Avance DRX-400 MHz تعیین شد. آنالیز عنصری با دستگاه تجزیه کننده مدل Carlo-Erba EA1110CNNO-S انجام شد و با مقدارهای محاسبه شده تأیید شد. پایداری گرمایی کاتالیست با تجزیه وزن سنجی گرمایی (TGA)، مدل Mettler Toledo با سرعت گرمادهی ۱۰ درجه سلسیوس بر دقیقه و در گستره دمایی از دمای اتاق تا ۶۰۰ درجه سلسیوس در محیط جو تعیین شد.

#### روش عمومی تهیه کاتالیزگر

در یک محلول از نیکوتینیک اسید (۱۰ میلی مول) در دی کلرومتان (۲۵ میلی لیتر)، محلول کلروسولفونیک اسید (۱۰ میلی مول)

1722 (C=O stretch), 2878 (C—H stretch aliphatic), 2965 (C—H stretch aromatic). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.09-2.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.40-2.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.78-2.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.94 (s, 1H, CH), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.30-7.38 (m, 4H, Ar), 7.55 (td, 1H, *J* = 8.5, 1.4 Hz, Ar), 7.87 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.2 Hz, Ar) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.2 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH), 105.2, 112.4, 115.0, 115.9, 121.4, 123.3, 127.4, 129.0, 131.3, 131.8, 140.2, 151.6, 152.9, 159.5, 162.7, 194.9 (C=O) ppm. Anal. Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>4</sub>: C, 69.76; H, 3.99. Found: C, 69.81; H, 4.04.

**12-(4-bromophenyl)-8,9,10,12-tetrahydrochromeno[3,4-b]chromene-6,11-dione (4e):** White powder. FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 763 (C—H out of plane bending, aromatic), 1174 (C—O stretch), 1456, 1614 (C=C stretch, aromatic), 1668 (C=O stretch), 1722 (C=O stretch), 2877 (C—H stretch aliphatic), 2962 (C—H stretch aromatic). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.08-2.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.40-2.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.78-2.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.92 (s, 1H, CH), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.30-7.37 (m, 4H, Ar), 7.55 (td, 1H, *J* = 8.1, 1 Hz, Ar), 7.87 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, Ar) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.1 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH), 105.1, 112.4, 114.8, 115.8, 119.9, 121.4, 123.3, 129.3, 130.3, 131.3, 140.7, 151.5, 152.9, 159.5, 162.7, 195.0 (C=O) ppm. Anal. calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>4</sub>: C, 62.43; H, 3.57. Found: C, 62.65; H, 3.63.

### نتیجه ها و بحث

در این مطالعه، ۳-کربوکسی - ۱ - سولفوپیرییدینیوم کلرید ([NA-SO<sub>3</sub>H]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>) با واکنش ساده کلروسولفونیک اسید با نیکوتینیک اسید تهیه شد (شما ی ۱). ساختار کاتالیزگر کلروسولفونیک اسید پیوند شده بر نیکوتینیک اسید [NA-SO<sub>3</sub>H]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> با طیف بینی FT-IR، <sup>1</sup>H NMR و <sup>13</sup>C NMR مورد تایید قرار گرفت.

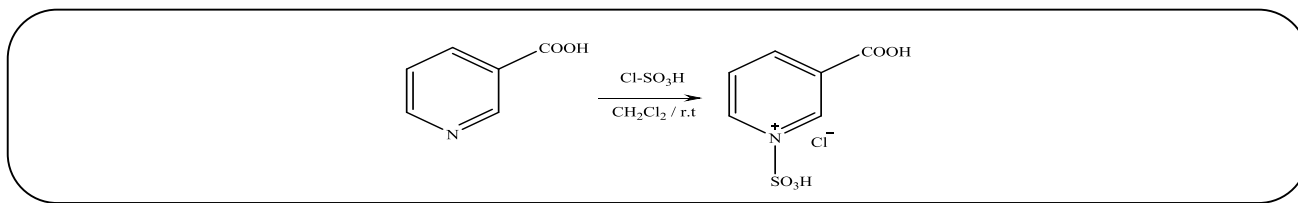
تجربه وزن سنجی گرمایی کاتالیست [NA-SO<sub>3</sub>H]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> یک پیک کاهشی در دمای ۳۰۰ تا ۳۷۵ درجه سلسیوس را نشان داده است که می تواند مربوط به از دست دادن گروه های سولفونیک و کربوکسیلیک اسید کاتالیست باشد. تجربه وزن سنجی گرمایی کاتالیست نشان داد که کاتالیست تا دمای ۲۵۰ درجه سلسیوس پایدار است (شکل ۱).

153.0, 161.0 (C=O), 194.8 (C=O) ppm. Anal. calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>4</sub>: C, 70.85; H, 4.71. Found: C, 70.61; H, 4.84.

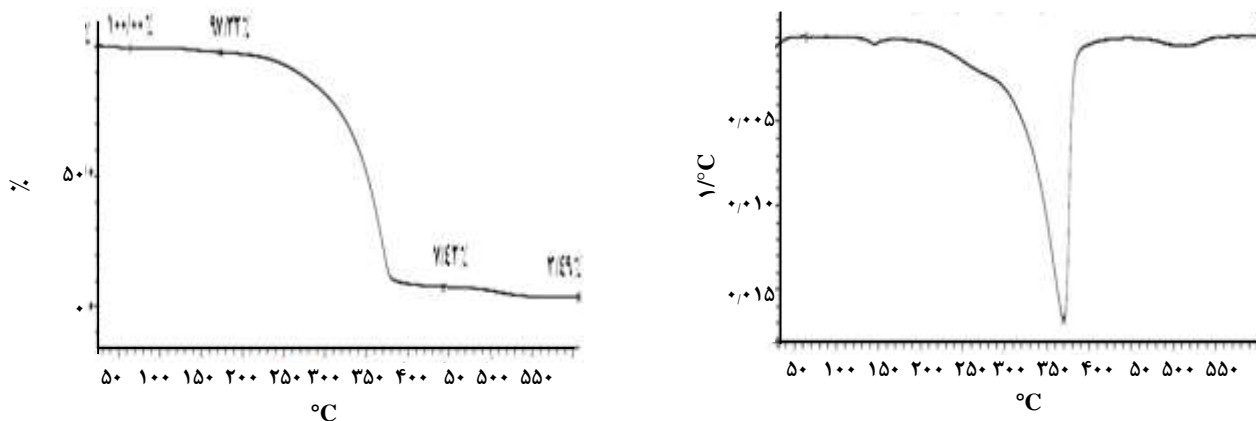
**12-(4-bromophenyl)-9,9-dimethyl-8,9,10,12-tetrahydrochromeno[3,4-b]chromene-6,11-dione (4b):** White powder, FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 763 (C—H out of plane bending, aromatic), 1190 (C—O stretch), 1510, 1616 (C=C stretch, aromatic), 1662 (C=O stretch), 1722 (C=O stretch), 2873 (C—H stretch aliphatic), 2958 (C—H stretch aromatic). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.23 and 2.30 (d, 2H, *J* = 16.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.63 and 2.69 (d, 2H, *J* = 18 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.90 (s, 1H, CH), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.31-7.37 (m, 4H, Ar), 7.55 (td, 1H, *J* = 8.4, 1.2 Hz, Ar), 7.85 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.0 Hz, Ar) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> = 26.4 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (C), 32.0 (CH), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 105.1, 112.4, 113.6, 115.9, 119.9, 121.4, 123.3, 129.3, 130.3, 131.3, 131.4, 140.6, 151.6, 153.0, 159.4, 161.0, 194.8 (C=O) ppm. Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>4</sub>: C, 63.87; H, 4.24. Found: C, 63.91; H, 4.35.

**12-(3-bromophenyl)-9,9-dimethyl-8,9,10,12-tetrahydrochromeno[3,4-b]chromene-6,11-dione (4c):** White powder. FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 757 (C—H out of plane bending, aromatic), 1178 (C—O stretch), 1425, 1614 (C=C stretch, aromatic), 1664 (C=O stretch), 1722 (C=O stretch), 2871 (C—H stretch aliphatic), 2958 (C—H stretch aromatic). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.25 and 2.31 (d, 2H, *J* = 4.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.63 and 2.71 (d, 2H, *J* = 17.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.92 (s, 1H, CH), 7.11 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.26-7.41 (m, 5H, Ar), 7.56 (td, 1H, *J* = 8.4, 1.4 Hz, Ar), 7.86 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.2 Hz, Ar) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 26.6 (CH<sub>3</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (C), 32.2 (CH), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 113.6, 115.9, 121.4, 121.5, 123.3, 126.9, 128.8, 129.2, 130.2, 131.4, 143.7, 151.6, 161.2, 194.8 (C=O) ppm. Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>4</sub>: C, 63.87; H, 4.24. Found: C, 63.96; H, 4.37.

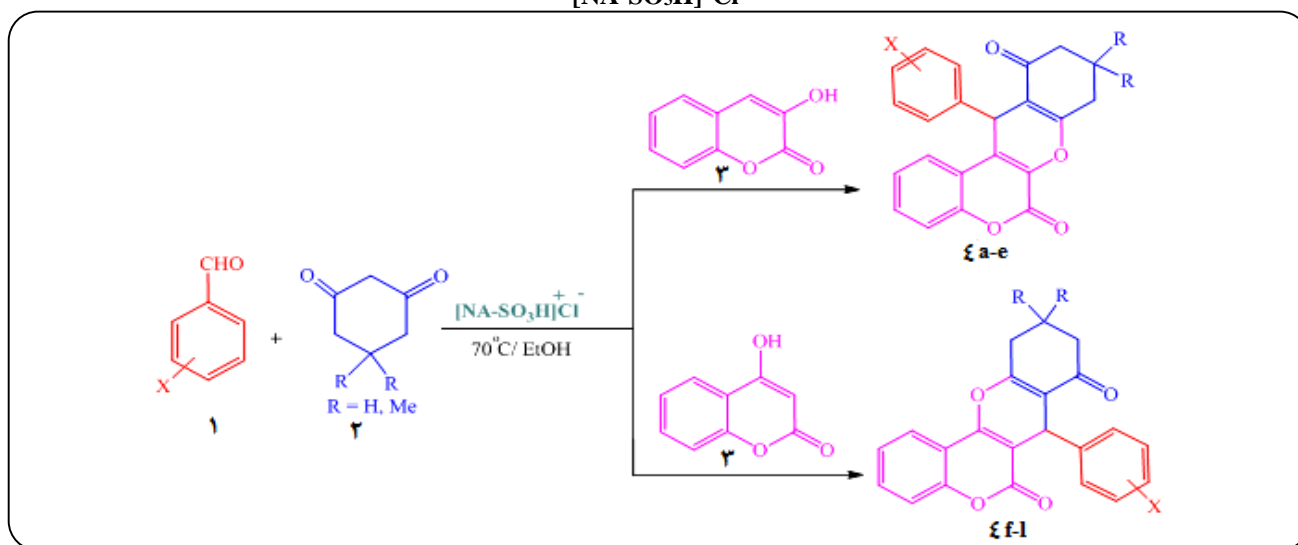
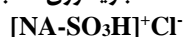
**12-(4-chlorophenyl)-8,9,10,12-tetrahydrochromeno[3,4-b]chromene-6,11-dione (4d):** White powder, FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 763 (C—H out of plane bending, aromatic), 1174 (C—O stretch), 1490, 1614 (C=C stretch, aromatic), 1664 (C=C stretch, aromatic),



شمای ۱- تهیه  $[NA-SO_3H]^+Cl^-$



شکل ۱- دمانگاشت تجزیه وزن سنجی گرمایی کاتالیست



شمای ۲ - سنتز مشتق‌های تتراهیدروکرومنوکرومن دی اون با استفاده از  $[NA-SO_3H]^+Cl^-$ .

به منظور بهینه سازی شرایط واکنش، اثر حلال، مقدار کاتالیزگر و زمان واکنش بر بازده محصول مورد بررسی قرار گرفت. نخست واکنش سه جزئی ۴ - کلرو بنزالدهید، دیمدون و ۳ - هیدروکسی کومارین به عنوان واکنش مدل با حلال‌های گوناگون و در شرایط بدون حلال مورد بررسی قرار گرفت. در بین حلال‌ها، اتانول (۹۶٪) بیشترین بازده را در دمای ۷۰ درجه سلسیوس نشان داد.

در این پژوهش، ۳ - کربوکسی ۱- سولفوپیریدینیوم کلرید  $([NA-SO_3H]^+Cl^-)$  به‌طور موفقیت آمیز برای انجام واکنش آلدیدهای آروماتیک، دیمدون (یا ۱،۳- سیکلو هگزادی اون) و ۳- هیدروکسی کومارین (یا ۴- هیدروکسی کومارین) در اتانول در دمای ۷۰ درجه سلسیوس برای سنتز تعدادی از مشتق‌های دی هیدروکرومنوکرومن بازده خوب تا درخشان به کار گرفته شد (شمای ۲).

جدول ۱- سنتز تتراهیدروکرومونوکرومن دی اون ها با استفاده از  $[NA-SO_3H]^+Cl^-$ 

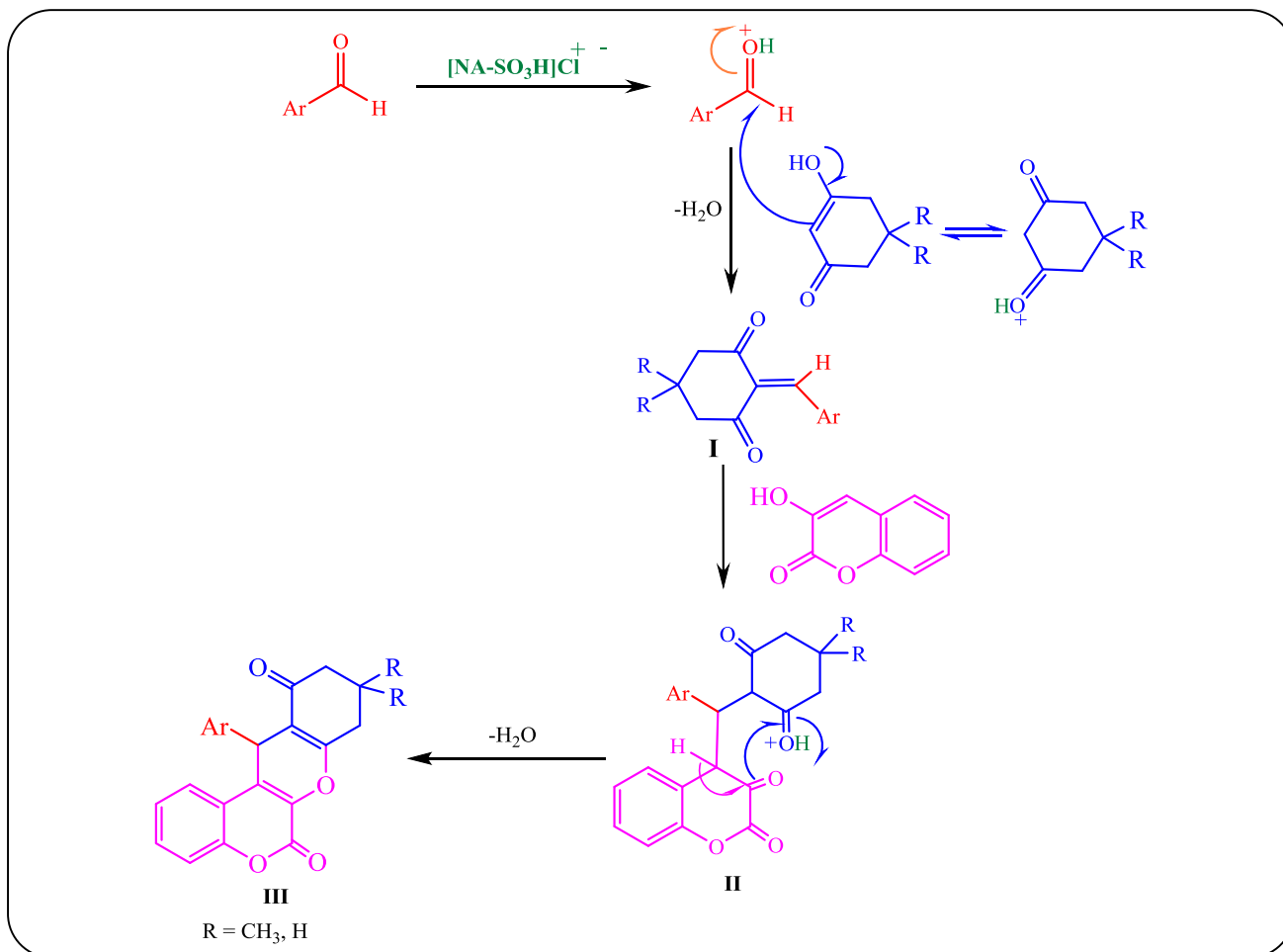
ردیف	محصول	استخلاف R	استخلاف Ar	زمان (ساعت)	بازده (%)	دمای ذوب (°C)	
						گزارش شده	مشاهده شده
۱	۴a	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	۱/۵	۹۲	-	۲۶۹-۲۷۱
۲	۴b	Me	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	۱/۵	۹۳	-	۲۶۲-۲۶۴
۳	۴c	Me	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	۲	۹۱	-	۲۱۲-۲۱۴
۴	۴d	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	۲	۹۴	-	۲۵۶-۲۵۸
۵	۴e	H	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	۲	۹۲	-	۲۵۸-۲۶۰
۶	۴f	Me	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	۲	۹۳	[۸] ۲۳۸-۲۳۶	۲۳۵-۲۳۷
۷	۴g	Me	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	۱/۷۵	۹۴	[۸] ۲۲۰-۲۲۳	۲۲۱-۲۲۳
۸	۴h	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	۳	۸۵	[۸] ۲۱۱-۲۱۳	۲۱۰-۲۱۲
۹	۴i	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	۲/۵	۹۰	[۸] ۲۱۹-۲۲۰	۲۲۰-۲۲۱
۱۰	۴j	H	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	۱/۷۵	۹۴	[۹] ۱۹۵-۱۹۷	۱۹۶-۱۹۷
۱۱	۴k	H	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	۲	۹۱	[۹] ۱۷۰-۱۷۱	۱۷۰-۱۷۲
۱۲	۴l	H	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	۳/۵	۸۳	[۹] ۱۹۶-۱۹۷	۱۹۵-۱۹۷

سپس، مقدار بهینه کاتالیزگر با استفاده از واکنش مدل مورد بررسی قرار گرفت. دیده شد که ۲۰ درصد مولی  $[NA-SO_3H]^+Cl^-$  برای کاتالیز کردن واکنش مدل کافی است. واکنش در حضور کاتالیزگر در دمای اتاق سبب تولید فرآورده مربوطه با بازده بسیار کم و با زمان واکنش طولانی همراه بود. با استفاده از شرایط واکنش بهینه شده، انواع مشتق‌های تتراهیدروکرومونوکرومن دی اون با واکنش سه جزئی آلدئیدهای آروماتیک، دیمدون (یا ۱،۳-سیکلو هگزادی اون) و ۳-هیدروکسی کومارین (یا ۴-هیدروکسی کومارین) در اتانول در دمای ۷۰ درجه سلسیوس با بازده خوب تا عالی سنتز شد (جدول ۱، ردیف ۱-۱۲).

مکانیسم پیشنهادی برای تشکیل مشتق‌های تتراهیدروکرومونوکرومن دی اون کاتالیز شده با  $[NA-SO_3H]^+Cl^-$  در شمای ۳ نشان داده شده است. نخست از واکنش دیمدون یا ۱،۳-سیکلو هگزادی اون با آلدئید آروماتیک حدواسط نوواناگل I به دست می‌آید. سپس در اثر واکنش حدواسط نوواناگل I با ۳-هیدروکسی کومارین، حدواسط II تشکیل می‌شود. در نهایت دی هیدروکرومونوکرومن III با از دست دادن یک مولکول آب، و حلقوی شدن درون ملکولی گروه

کربونیل فعال شده با کاتالیزگر اسیدی تشکیل می‌شود. برای بررسی قابلیت استفاده دوباره کاتالیزگر  $[NA-SO_3H]^+Cl^-$  سنتز ۱۲- (۴-کلروفنیل)-۹،۹-دی متیل-دی اون (۴a)، در شرایط بهینه چهار مرتبه انجام شد. کاتالیست پس از انجام واکنش با تبخیر حلال با دستگاه تبخیر کننده دوار جدا شد و با حلال دی کلرومتان شستشو داده شد. سپس، با توجه به مقدار کاتالیست، مقدار مورد نیاز دیمدون، ۴-کلرو بنزآلدئید و ۳-هیدروکسی کومارین افزوده شد. نتیجه‌ها نشان داد که کاتالیست می‌تواند تا چهار مرتبه بدون از دست دادن چشمگیر خاصیت کاتالیستی خود مورد استفاده دوباره قرار گیرد (جدول ۲).

به منظور بررسی کارایی روش ارائه شده برای سنتز مشتقات تتراهیدروکرومونوکرومن دی اون، ترکیب ۴f با تعدادی از روش‌هایی که برای سنتز این ترکیب تاکنون گزارش شده بود مقایسه شد (جدول ۳). همان‌گونه که دیده می‌شود، نتیجه‌ها نشان داد با در نظر گرفتن بازده، زمان و شرایط واکنش، روش حاضر کارایی بسیار خوبی نسبت به روش‌هایی که پیش تر گزارش شده بود، دارد.



شمای ۳- مکانیسم پیشنهادی سنتز تتراهیدروکرومونو کرومن دی اون کاتالیز شده با  $[NA-SO_3H]^+Cl^-$ .

جدول ۲- بررسی قابلیت استفاده دوباره  $[NASO_3H]^+Cl^-$  برای تهیه ۴a.

دفعات	اول	دوم	سوم	چهارم
زمان (دقیقه)	۹۰	۹۰	۹۰	۱۲۰
بازده (%)	۹۲	۹۰	۸۹	۸۶

جدول ۳- مقایسه روش حاضر با سایر روش های گزارش شده برای سنتز ترکیب ۴f.

ردیف	کاتالیست	شرایط واکنش	زمان (ساعت)	بازده (%)	مرجع
۱	$[DMDBS].2HSO_4$	بازروانی / آب	۳	۹۲	[۷]
۲	$I_2$	بازروانی / استیک اسید	۳	۷۸	[۸]
۳	<i>p</i> -TSA	$120^\circ C$	۵	۷۶	[۹]
۴	$Fe[DS]_3$	$70^\circ C$ / آب	۱/۵	۸۹	[۱۰]
۵	$[NA-SO_3H]^+Cl^-$	$70^\circ C$ / اتانول	۲	۹۳	روش حاضر

## نتیجه گیری

در این پژوهش، یک روش ساده، تمیز، کارآمد و تک ظرفی برای سنتز مشتق‌های تتراهیدروکرومنوکرومن دی اون با واکنش سه جزئی آلدهیدهای آروماتیک، دیمدون (یا ۳، ۱ - سیکلو هگزادی اون) و ۳ - هیدروکسی کومارین (یا ۴ - هیدروکسی کومارین) با کاتالیست ۳- کربوکسی - ۱ - سولفوپیریدینیوم کلرید ( $[NA-SO_3H]^+Cl^-$ ) در اتانول در دمای ۷۰ درجه سلسیوس با بازده خوب تا درخشان توسعه داده شد. یک روش تمیز، تهیه آسان کاتالیست، و بازده خوب تا درخشان واکنش برخی از برتری‌های این روش است. همچنین،

## مراجع

- [1] Rotstein B. H., Zaretsky S., Rai V., Yudin A. K., [Small Heterocycles in Multicomponent Reactions](#), *Chem. Rev.*, **114**: 8323-8359 (2014).
- [2] Dömling A., Wang W., Wang K., [Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions](#), *Chem. Rev.*, **112**: 3083-3135 (2012).
- [3] Dömling A., [Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry](#), *Chem. Rev.*, **106**: 17-89 (2006).
- [4] Elinson M. N., Dorofeev A. S., Feducovich S. K., Gorbunov S. V., Nasybullin R. F., Stepanov N. O., Nikishin G. I., [Electrochemically Induced Chain Transformation of Salicylaldehydes and Alkyl Cyanoacetates into Substituted 4H-Chromenes](#), *Tetrahedron Lett.*, **47**: 7629-7633 (2006).
- [5] Sun W., Cama L. J., Birzin E. T., Warriar S., Locco L., Mosley R., Hammond M.L., Rohrer S.P., [6H-Benzo\[c\]chromen-6-one Derivatives as Selective ERbeta Agonists](#), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**: 1468-1472 (2006).
- [6] Stachulski A. V., Berry N. G., Low A. C. L., Moores S. L., Row E., Warhurst D. C., Adagu I. S., Rossignol, J. F., [Identification of Isoflavone Derivatives as Effective Anticryptosporidial Agents in Vitro And in Vivo](#), *J. Med. Chem.*, **49**: 1450-1454 (2006).
- [7] Chen Z., Zhu Q., Su W., [Novel Sulfonic Acid Functionalized Ionic Liquid Catalyzed Multicomponent Synthesis of 10,11-dihydrochromeno\[4,3-b\]chromene-6,8\(7H,9H\)-dione Derivatives in Water](#), *Tetrahedron Lett.*, **52**: 2601-2604 (2011).
- [8] Sun X.J., Zhou J.F., Zhi S.J., [Efficient One-Pot synthesis of Tetrahydrobenzo \[c\]xanthene-1,11-Dione Derivatives under Microwave Irradiation](#), *Synth. Commun.*, **42**: 1987-1995 (2012).
- [9] Anaraki-Ardakani H., Ghanavatian R., Akbari M., [An Efficient One-Pot Synthesis of tetrahydro-Chromeno \[4,3-b\]chromene-6,8-dione and tetrahydro-pyrano\[4,3-b\]chromene-1,9-dione Derivatives under Solvent-Free Conditions](#), *World Appl. Sci. J.*, **22**: 802-808 (2013).

کاتالیست قابل بازیافت است و می تواند بدون ازدست دادن چشمگیری از فعالیت کاتالیستی خود مورد استفاده دوباره قرار گیرد.

## قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت های مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت برای این پژوهش قدردانی می کنند.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۹ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۱۷

- [10] Pradhan K., Paul S., Das A. R., [An Efficient Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalyst \(LASC\) for the One Pot Synthesis of Chromeno\[4,3-\*b\*\]chromene Derivatives by Assembling the Basic Building Blocks](#), *Tetrahedron Lett.*, **54**: 3105-3110 (2013).
- [11] Maleki B., [Green Synthesis of Bis-Coumarin and Dihydropyrano\[3,2-\*c\*\]chromene Derivatives Catalyzed by \*o\*-Benzenedisulfonimide](#), *Org. Prep. Proced. Int.*, **48**:303–318 (2016).
- [12] Jean K., Philippe H., "Nutrition for Healthy Skin: Strategies for Clinical and Cosmetic Practice", Springer Science & Business Media, 153 (2010).