

# سنتر کرومن‌ها از مشتقات بنزیل الکل با استفاده از کاتالیست شیف باز کبالت (II) متصل به کرون اتر و نشانده شده بر روی نانو ذرات سلولز

رضا سندروس\*

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

**چکیده:** در این پژوهش یک کاتالیست شیف-باز-کبالت (II) حاوی کرون اتر، تثبیت شده بر روی نانو ذرات سلولز (Crowned Imine-Co (II)@CNC) تهیه شد. این کاتالیست به وسیله تکنیک‌های EDX, XRD, TGA, IR, SEM و TEM شناسایی گردید. این ترکیب به عنوان کاتالیست ناهمگن در سنتز پیش ماده‌های دارویی کرومن، مورد استفاده قرار گرفت. کرومن‌ها با بازده خوب (۷۷٪ تا ۹۹٪) و در طی یک زمان کوتاه ۲۰ دقیقه از طریق واکنش بین دی‌کتون‌ها، مالونونیتریل و مشتقات مختلف بنزیل الکل در حلال آب سنتز شدند. استفاده مجدد از کاتالیست بازیافتی (تا ۴ مرتبه) تغییری در بازده واکنش ایجاد نکرد. وجه تمایز این روش با سایر روش‌های سنتز کرومن‌ها با استفاده از مشتقات بنزیل الکل بجای بنزآلدئید می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** شیف باز، کرون اتر، نانوذرات سلولز، کرومن، بنزیل الکل

**KEYWORDS:** Schiff base, crown ether, cellulose nanoparticles, chromene, benzyl alcohol

## مقدمه

پزشکی، شیمی، فیزیک و تکنولوژی پر اهمیت می‌باشد، به خود معطوف کرده است [۸-۱۰].  
به منظور تغییر گزینش‌پذیری، حساسیت و خصلت پذیرندگی کرون اتر، لیگاندهای اتری مختلف حاوی هترواتم اضافه سنتز شده است. کرون اتر [۱۱-۱۳] و شیف بازها [۱۲-۱۵] در شیمی کتوردیناسیون از درجه اهمیت بالایی برخوردار هستند. ادغام این دو گونه در یک ملکول باعث ایجاد ترکیباتی با خصلت دوگانه می‌شود که قادرند همزمان از طریق گروه ایمین با فلزات واسطه و از طریق حفره اتری با کاتیون‌های فلزات کتوردینه شوند [۱۶ و ۱۷]. پایداری ساختار فلز-درشت ملکول تحت تأثیر چند متغیر از جمله تقارن کرون اتر، ساختار واحدهای دهنده الکترونی لیگاند، تناسب اندازه نسبی یون فلزی و حفره کرون اتری، نوع بار روی یون، قابلیت انطباق حفره اتر،

کرون اترهای سنتز شده توسط پدرسن [۱-۴] نقش بسیار شگرفی در پیشرفت شیمی درشت ملکول‌ها داشته است. در حوزه شیمی درشت مولکول‌ها، کمپلکس‌های مشتق شده از کرون اترها حاوی گروه‌های عاملی پذیرنده از اهمیت و جایگاه ویژه‌ای برخوردارند [۵ و ۶]. یکی از ویژگی‌های بسیار شاخص کرون اترها پذیرش گزینشی یون‌های فلزی، بخصوص یون‌های فلزی قلیایی و قلیایی خاکی است. این پذیرش گزینشی ناشی از اندازه حفره کرون اتری است که پذیرش یون‌های خاص را به صورت انتخابی میسر می‌کند [۷]. اثرات ملکولی ناشی از ساختار خاص هترواتمی و آرایش فضایی کرون اترها، و نیز یون‌های فلزات واسطه و ملکول‌های به دام افتاده در آن‌ها توجه زیادی برای تحقیق در مورد جنبه‌های کلیدی این درشت ملکول‌ها که در حوزه‌های مختلف دانش همچون زیستی،

\* عهده‌دار مکاتبات

+E-mail: r\_sandaroos@birjand.ac.ir

بررسی قرار می‌گیرند. یک نمونه از این ترکیبات مشتقات خانواده کرومن می‌باشد. علاوه بر این مشتقات کرومن نقش مهمی در علم مواد از جمله رنگ‌های فلورسنت، الیاف مصنوعی و دستگاه‌های الکترومولومینسان ایفا می‌کنند. با توجه به طیف وسیع کاربرد آن‌ها، سنتز کرومن به طور مداوم توسعه یافته است [۲۹]. مشتق‌های کرومن به عنوان جزء ساختاری قابل توجه در ترکیب‌های زیستی فعال و طبیعی مانند آکالوئیدها، فلاونوئیدها، توکوفرول‌ها و آنتوسیانین‌ها وجود دارند.

با توجه به آنچه گفته شد یک کاتالیست شیف باز دارای کرومن اتر سنتز شد تا تاثیر حلقه کرومن اتر بر کارایی کاتالیست شیف باز بررسی شود. علاوه بر این، کاتالیست سنتز شده بر روی نانو ذرات سلولز نشانده شد تا ضمن بهره بردن از مزایای کاتالیست غیر همگن، بخصوص جداسازی راحتتر از مخلوط واکنش، سطح در دسترس کاتالیست همچنان مقدار بالایی باشد (همانند کاتالیستهای همگن). در نهایت کاتالیست سنتز شده با کارایی بالا در واکنش سنتز مشتقات مختلف کرومن استفاده شد.

### بخش تجربی

#### مواد و دستگاه‌های مورد استفاده

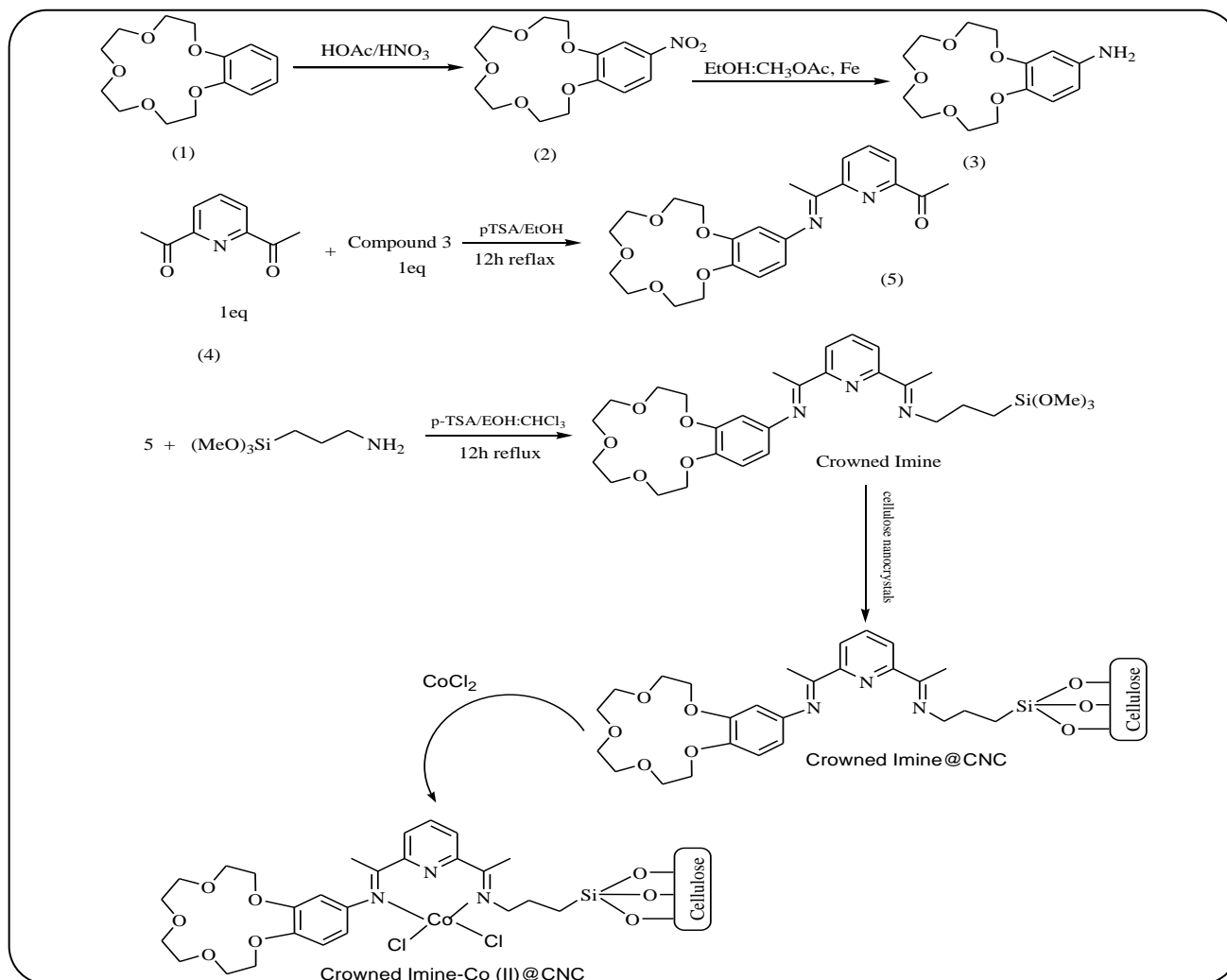
تمام مواد شیمیایی و حلال‌های مورد نیاز از شرکت مرک و سیگما آلد ریچ خریداری شده است. سنتز ۴- نیترو بنزو کرومن اتر با استفاده از رفرنس ذکر شده صورت گرفت (طرح ۱، ترکیب ۲) [۳۰]. طیف‌های FT-IR با استفاده از دستگاه Thermo Nicolet 370 ثبت شده‌اند. آنالیز EDX و SEM توسط میکروسکوپ‌های الکترونی VEGA\TESCAN - LMU و VEGA\TESCAN - XMU انجام شد. طیف‌های پراش اشعه ایکس (XRD) توسط دستگاه D8-ADVANCE با فیلتر Ni و تابش Cu-Ka (A) (۱/۵۴۰۶)، با سرعت  $2 \text{ min}^{-1}$  و شیب  $0.5^\circ$  اسکن گردید. تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)، با دستگاه Philips EM 208S گرفته شد. الگوهای TGA کاتالیست با استفاده از دستگاه NETZSCH STA 409 PC/PG گرفته شده است. طیف‌های  $^1\text{H NMR}$  و  $^{13}\text{CNMR}$  به ترتیب با طیف سنج Bruker Avance-III 500 و Bruker Avance-III 125 ثبت شد.

#### سنتز ۴-آمینو بنزو-۱۵-کرومن-۵-اتر

$1/32$  گرم ( $4/24$  میلی مول) ۴-نیترو بنزو-۱۵-کرومن-۵-اتر در مخلوط مساوی از ۱۳ میلی لیتر اتانول و ۱۳ میلی لیتر استیک اسید گلاسیال حل شد. سپس  $4/40$  گرم (۷۹ میلی مول) پودر آهن به مخلوط واکنش افزوده شد و به مدت ۸ ساعت رفلاکس انجام شد.

چارچوب خاص لیگاند، مکان نسبی حلقه کرونی در پوسته درشت ملکول، تعداد و فضای کئوردیناسیون می‌باشد. قابلیت خاص کرومن اترها برای کئوردینه شدن با کاتیون‌های مختلف [۱۸] باعث کاربردهای گسترده آن‌ها، به عنوان مثال، در تولید حسگرها، حذف کاتیون‌های خاص یا انتقالات یونی شده است [۱۹]. علاوه بر این کرومن اتر حاوی شیف باز برای پیشرفت حسگرهای شیمیایی و محرک‌های فتوگرافی بسیار اهمیت دارند [۲۰]. ساختار ماکروملکولی حلقه کرومن اتر متصل به شیف باز به صورت نامشخصی در فعال کردن اکسیژن ملکولی و افزایش کارایی سیستم اکسایشی بسیار موثر است. در سال ۲۰۱۱ سیدی و همکاران [۲۰] یک کاتالیست شیف-باز-منگنز (III) حاوی دو حلقه کرومن اتر سنتز و در محیط دو فازی آب/دی‌کلرو متان در حضور اکسند اکسون برای اکسایش الکن‌های متفاوت استفاده کردند. حلقه‌های اتری علاوه بر انتقال اکسند به فاز آبی، جایی که اکسند در آن محلول است، باعث سهولت اکسایش منگنز (II) به (III) می‌شود که اکسند‌ای به مراتب قوی‌تری از اکسون بوده و کارایی سیستم طراحی را افزایش می‌دهد. با وجود کارایی بالا، استفاده از حلال زیست ناسازگار دی‌کلرو متان و عدم قابلیت بازیافت کاتالیزور همگن از معایب این کار تحقیقاتی بود. لذا در این تحقیق یک کاتالیست کبالت (II) جدید حاوی حلقه کرومن اتری سنتز و پس از نشانیدن بر روی نانو ذرات سلولز برای اکسایش الکن‌های متفاوت بکار گرفته شد (طرح ۱).

کرومن‌ها ترکیباتی هستند که در آن‌ها حلقه بنزن با یک حلقه پیران جوش خورده است و به عنوان ترکیبات آلی بسیار واکنش پذیر مورد مطالعه قرار گرفته اند. کرومن‌ها، اغلب به عنوان یک ترکیب ساختاری مهم در ترکیبات طبیعی و فعال بیولوژیکی حضور دارند [۲۱]. در سال‌های اخیر کرومن‌های عامل دار در زمینه‌ی شیمی دارویی به عنوان دارو در درمان بیماریهای عصبی از جمله آلزایمر، سندروم داون و همچنین در تولید محصولاتتی که دارای خواص ضد سرطان [۲۲]، ضد باکتری [۲۳]، ضد سل [۲۴]، ضد میکروبی [۲۵ و ۲۶]، آنتی بیوتیک [۲۸ و ۲۷] می‌باشند به کار می‌روند. تاکنون اثرات ضد سرطانی کرومن‌ها بر سلول‌های سرطانی مختلف به اثبات رسیده است. به طور مثال، لوسمی یک نوع سرطان است که باعث تکثیر غیر کنترل شده سلول‌های خونی غیرطبیعی می‌شود. چون لوسمی تشکیل تومور یا توده‌های جامد نمی‌کند متفاوت از انواع سرطان‌هاست. در گذشته، شیمی درمانی و پرتو درمانی از روش‌های درمان لوسمی بوده است. با این وجود شیمی درمانی دارای مشکلاتی از جمله اثرات جانبی ترکیبات شیمیایی و مقاومت به دارو می‌باشد. به این ترتیب، ترکیبات جدید برای یافتن عواملی که دارای اثرات جانبی کمتر و پتانسیل تومورکشی بیشتری باشند، مورد



طرح ۱- سنتر کاتالیست کبالت کراون دار نشانده شده بر روی نانوکریستال‌های سلولز (Crowned Imine-Co (II)@CNC)

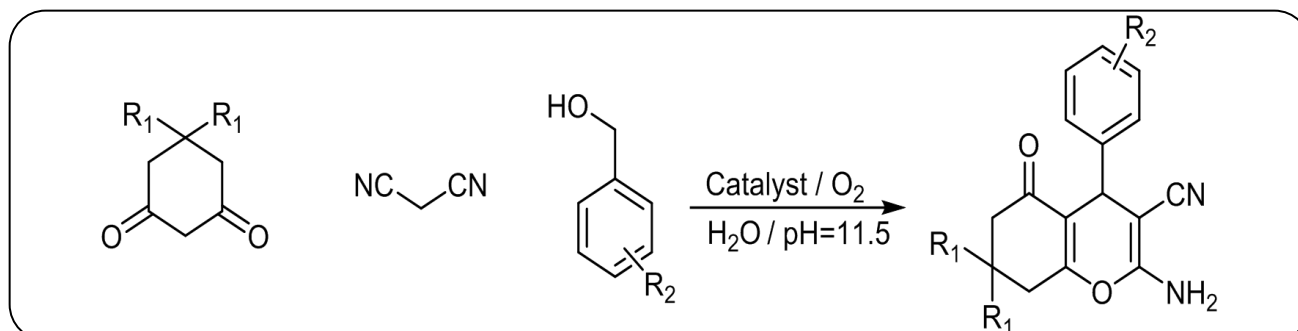
### سنتر منوایمین کرون دار

۰/۵۰ گرم (۳/۰۶ میلی مول) ۲-۶-دی استیل پیریدین (طرح ۱)، ترکیب (۴) ۸ میلی لیتر اتانول حل شده و مقدار ۰/۰۰۵ گرم پارا تولوئن سولفونیک اسید به ظرف واکنش افزوده شد. سپس، ۰/۸۶ گرم (۳/۰۶ میلی مول) از آمین مرحله قبل (ترکیب ۳) در ۵ میلی لیتر اتانول قطره قطره به ظرف واکنش اضافه و مخلوط حاصل به مدت ۱۲ ساعت در شرایط رفلاکس قرار گرفت و پیشرفت واکنش با استفاده از TLC بررسی شد. در انتها رسوب زرد رنگی تشکیل شد که پس از تبلور مجدد در دی کلرومتان به عنوان محصول نهایی بدست آمد (طرح ۱، ترکیب ۵).

IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1056, 1144, 1253, 1278, 1390, 1470, 1601, 1647, 1724, 3131. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 2.12 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.40 (m, 8H), 4.00 (t, 4H), 4.40 (t, 4H), 6.80 (m, 3H), 8.10 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  ppm: 16.00, 27.80, 64.10, 69.56, 71.45, 101.12, 108.20, 114.17, 125.98, 136.45, 136.95, 142.30, 143.90, 152.90, 154.25, 170.34, 197.45. Anal. Found; C, 64.41; H, 6.56; N, 6.53. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 64.47; H, 6.59; N, 6.54.

پیشرفت واکنش توسط TLC مورد بررسی قرار گرفت. مخلوط واکنش با استفاده از ۳۰ میلی لیتر سدیم کربنات خنثی شده و پس از تشکیل دو لایه آبی و آلی، فاز آبی به وسیله ۳×۵۰ میلی لیتر کلروفرم مورد شست و شو قرار گرفت. پس از حذف حلال لایه آلی روغنی شکل به رنگ قهوه‌ای تشکیل گردید. پس از عبور محصول روغنی ناخالص از صفحات سیلیکاژل (هگزان-اتیل استات ۲۰:۵ حجمی/حجمی) و تبلور مجدد با ایزوپروپیل الکل، جامد سفید رنگ ۴-آمینو-۱۵-بنزو-۵-کرون اتر با نقطه ذوب ۷۴°C و بازده ۷۷٪ بدست آمد (طرح ۱، ترکیب ۳).

IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1079, 1145, 1255, 1280, 1365, 1461, 1610, 3120, 3340, 3450. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 3.50 (m, 8H), 4.10 (t, 4H), 4.40 (t, 4H), 5.31 (bs, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.90 (d, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  ppm: 67.12, 70.10, 70.40, 100.00, 107.00, 112.12, 136.80, 142.30, 143.90. Anal. Found; C, 59.30; H, 7.45; N, 4.93. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>: C, 59.35; H, 7.47; N, 4.94.



طرح ۲- سنتز مشتقات کرومن در حضور کاتالیست کبالت کرومن دار نشانده شده بر روی نانوکریستال‌های سلولز (Crowned Imine-Co (II)@CNC)

### سنتز کاتالیست کبالت کرومن دار نشانده شده بر روی نانوکریستال‌های سلولز

(Crowned Imine-Co (II)@CNC)

تحت گاز نیتروژن، ۷/۵۰ گرم (Crowned Imine@CNC) در ۱۰۰ میلی لیتر متانول توسط امواج فراصوت سونیکیت پخش گردید، در ادامه ۲/۱۸ گرم (۰/۰۱ مول)  $\text{CoCl}_2$  به آن افزوده شد. مخلوط واکنش به مدت ۷۲ ساعت در دمای اتاق هم زده شد. رسوب تشکیل شده با استفاده از سانتریفیوژ جدا و با استفاده از کاغذ صافی صاف گردید. در نهایت رسوب حاصل سه مرتبه با ۲۰ میلی لیتر اتانول شسته شد که رسوب بدست آمده همان محصول نهایی مورد نظر می‌باشد (طرح ۱، (Crowned Imine-Co (II)@CNC). لازم به ذکر است که به روشی مشابه یک کاتالیست دیگر سنتز شد که فاقد حلقه کرومن اثر بود، سنتز کاتالیست دوم به این منظور انجام گرفت تا تاثیر حلقه کرونی بر اکسایش الکل بررسی گردد (طرح ۱، (Uncrowned Imine@CNC).

### سنتز ترکیبات کرومن در حضور کاتالیست (Crowned Imine-Co (II)@CNC

مقدار ۰/۰۳۹ گرم کمپلکس کبالت (حاوی ۰/۰۰۹ mmol کبالت) به ظرف حاوی ۲ میلی لیتر آب دو بار مقطر افزوده شد، مخلوط واکنش به مدت ۱۰ دقیقه هم زده شد. در ادامه از محلول سود برای بدست آوردن  $\text{pH}=11/5$  استفاده گردید، سپس ۰/۱۲۵ میلی مول از مشتق بنزیل‌الکل به ظرف واکنش اضافه شد و بعد از تنظیم دما روی  $85^\circ\text{C}$ ، مخلوط واکنش تحت گاز اکسیژن قرار گرفت و به مدت ۲۰ دقیقه هم زده شد. سپس مقدار مشخص از (۳-دی‌کتون (۰/۱۲۵ میلی مول) و مالونونیتریل (۰/۱۲۵ میلی مول) وارد واکنش گردید. مخلوط واکنش در دمای جوش آب توسط همزن مغناطیسی هم زده شد. پیشرفت واکنش توسط TLC مورد بررسی قرار گرفت. بعد از کامل شدن واکنش، حلال حذف و محصول خالص با بازده ۷۰-۹۵٪ (جدول ۴) پس از تبلور مجدد در حلال اتانول به دست آمد (طرح ۲).

### روش سنتز دی‌ایمین کرومن دار (Crowned Imine)

۰/۶۰ گرم (۱/۴۲ میلی مول) از منوایمین سنتز شده در مرحله قبل در مخلوط مساوی از ۳ میلی لیتر اتانول و ۳ میلی لیتر کلروفرم در حال جوشیدن حل گردید و مقدار کاتالیستی پارا تولوئن سولفونیک اسید به مخلوط واکنش افزوده شد. سپس، ۰/۲۵ میلی لیتر (۱/۴۲ میلی مول) تری متوکسی سیلیل پروپیل آمین به ظرف حاوی مواد واکنش اضافه و مخلوط واکنش به مدت ۲۰ ساعت رفلکس شد. پس از حذف حلال رسوب زرد رنگ تشکیل شده، به عنوان محصول نهایی در اتانول متبلور شد (طرح ۱، (crowned Imine).

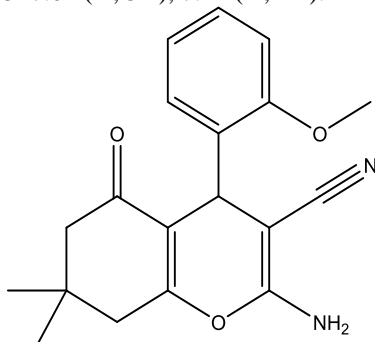
IR (KBr, film)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1056, 1144, 1253, 1278, 1390, 1470, 1601, 1647, 1724, 3131.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm: 0.90 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.40 (m, 8H), 4.00 (t, 4H), 4.40 (t, 4H), 6.80 (m, 3H), 8.10 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  ppm: 13.40, 16.13, 16.47, 27.78, 50.98, 58.90, 63.66, 68.50, 70.40, 100.18, 109.55, 117.19, 129.90, 134.99, 137.88, 146.76, 147.90, 154.98, 1545.90, 170.00, 199.40. Anal. Found; C, 59.01; H, 7.33; N, 7.16. Calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8\text{Si}$ : C, 59.06; H, 7.35; N, 7.13.

### سنتز لیگاند کرومن دار نشانده شده روی نانو کریستال‌های سلولز

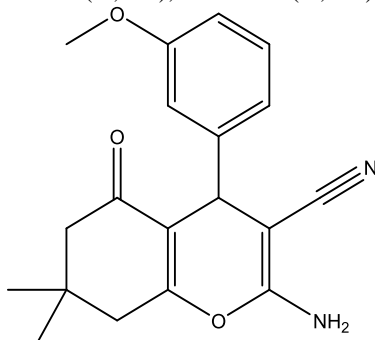
(Crowned Imine@CNC)

۱/۶۲ گرم (تقریباً ۰/۰۱ مول واحد انیدروگلوکز) نانو سلولز ۵۰ میلی لیتر DMF داغ اضافه گردید و توسط امواج فراصوت اولتراسونیک کاملاً پخش شد، در مرحله ی بعد ۱/۳۰ گرم (۰/۰۱ مول) سلولز نانو کریستالی به ظرف حاوی واکنش اضافه گردید. مخلوط واکنش به مدت ۳ روز در دمای  $50^\circ\text{C}$  هم زده شد. سپس برای تشکیل رسوب، محلول موجود به ظرف حاوی ۶۰ میلی لیتر THF افزوده شد. رسوب تشکیل شده با استفاده از سانتریفیوژ کاملاً جدا گردید، صاف شد و با اتانول، کلروفرم و استون مرک شسته شد تا به این وسیله لیگاندهایی که جذب سطحی شدند حذف شوند. سپس برای خالص سازی بیشتر، رسوب بدست آمده با استفاده از سوکسیله (در حلال اتانول) شستشو داده شد (طرح ۱، (Crowned Imine@CNC).

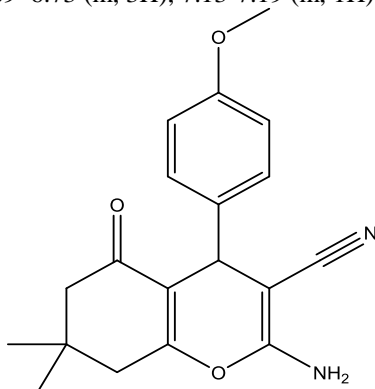
**2-Amino-7,7-dimethyl-4-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 3308, 3247, 2964, 2180, 1670, 1634, 1590, 1527.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.06 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.84 (d, 1H), 1.92 (d, 1H), 2.02 (d, 1H), 2.05 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.31 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.95–7.02 (m, 3H), 7.41 (m, 1H).



**2-Amino-7,7-dimethyl-4-(3-methoxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 3300, 3250, 2970, 2184, 1671, 1630, 1594, 1520.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.09 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.80 (d, 1H), 1.97 (d, 1H), 2.01 (d, 1H), 2.05 (d, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.30 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.94–6.93 (m, 3H), 7.13-7.22 (m, 1H).

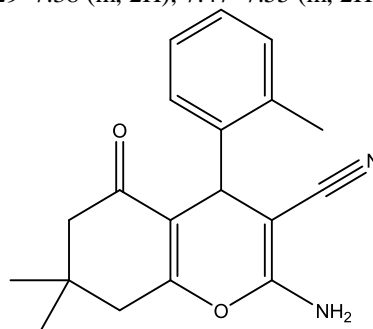


**2-Amino-7,7-dimethyl-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3409, 3311, 3247, 2965, 2181, 1670, 1634, 1598, 1523.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.00 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.86 (d, 1H), 1.93 (d, 1H), 2.00 (d, 1H), 2.05 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.34 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.89–6.73 (m, 3H), 7.13-7.19 (m, 1H).

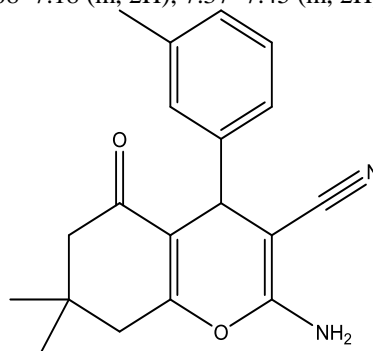


## اطلاعات طیفی مشتقات کرومن

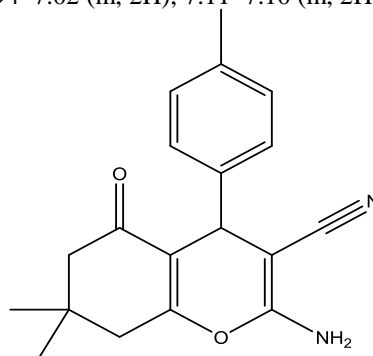
**2-Amino-7,7-dimethyl-4-(2-methylphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 3300, 3250, 2970, 2184, 1671, 1630, 1594, 1520.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.05 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.88 (d, 1H), 1.91 (d, 1H), 2.28 (d, 1H), 2.31 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 7.29–7.38 (m, 2H), 7.47–7.55 (m, 2H).



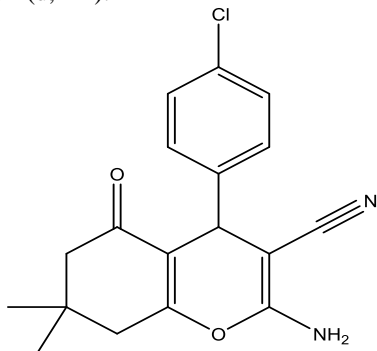
**2-Amino-7,7-dimethyl-4-(3-methylphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3404, 3310, 3250, 2968, 2184, 1679, 1633, 1590, 1525.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.04 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.81 (d, 1H), 1.92 (d, 1H), 2.24 (d, 1H), 2.30 (d, 1H), 2.41 (s, 3H), 4.33 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.08–7.18 (m, 2H), 7.37–7.45 (m, 2H).



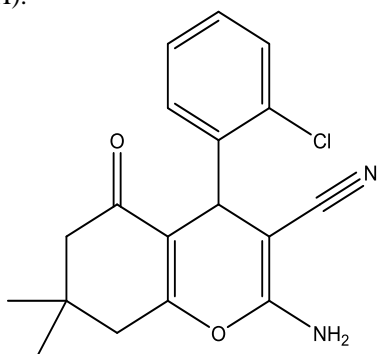
**2-Amino-7,7-dimethyl-4-(4-methylphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3411, 3309, 3252, 2971, 2180, 1672, 1631, 1597, 1524.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.01 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.81 (d, 1H), 1.90 (d, 1H), 2.22 (d, 1H), 2.31 (d, 1H), 2.40 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.94–7.02 (m, 2H), 7.11–7.10 (m, 2H).



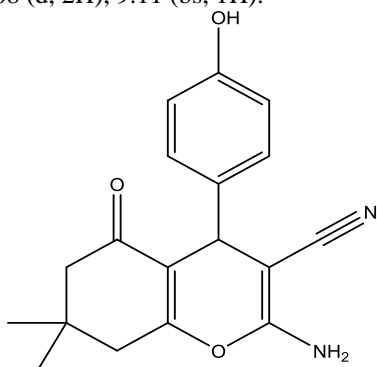
**2-Amino-7,7-dimethyl-4-(4-chlorophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 3300, 3250, 2970, 2184, 1671, 1630, 1594, 1520.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.08 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.80 (d, 1H), 1.92 (d, 1H), 2.00 (d, 1H), 2.14 (d, 1H), 4.29 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.31 (d, 2H).



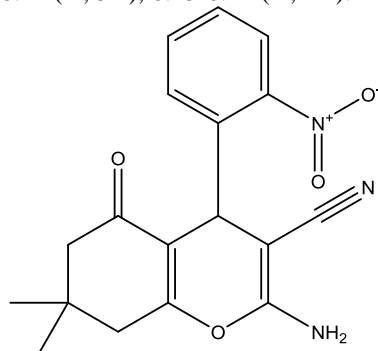
**2-Amino-7,7-dimethyl-4-(2-chlorophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3408, 3300, 3247, 2959, 2170, 1674, 1640, 1588, 1531.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.02 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.79 (d, 1H), 1.94 (d, 1H), 2.03 (d, 1H), 2.10 (d, 1H), 4.26 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.18-7.65 (m, 4H).



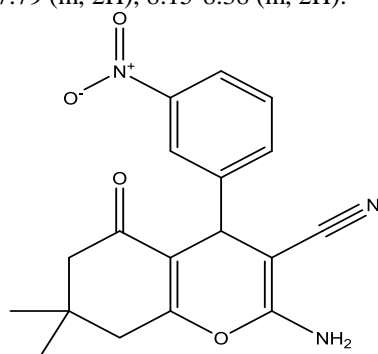
**2-Amino-7,7-dimethyl-4-(4-hydroxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3412, 3310, 3254, 2973, 2181, 1670, 1633, 1593, 1525.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.06 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.75 (d, 1H), 1.80 (d, 1H), 2.08 (d, 1H), 2.11 (d, 1H), 4.11 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.71 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 9.11 (bs, 1H).



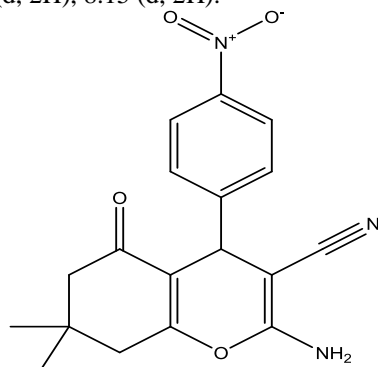
**2-Amino-7,7-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 3300, 3250, 2970, 2184, 1671, 1630, 1594, 1520, 1450, 1295.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.03 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.87 (d, 1H), 1.92 (d, 1H), 2.02 (d, 1H), 2.08 (d, 1H), 4.30 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.89-8.12 (m, 3H), 8.15-8.21 (m, 1H).



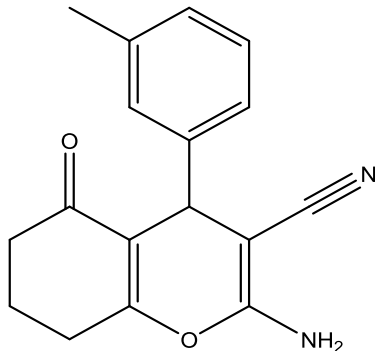
**2-Amino-7,7-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3407, 3321, 3240, 2975, 2183, 1677, 1628, 1598, 1525, 1449, 1290.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.08 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.85 (d, 1H), 1.94 (d, 1H), 2.06 (d, 1H), 2.11 (d, 1H), 4.31 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.62-7.79 (m, 2H), 8.15-8.38 (m, 2H).



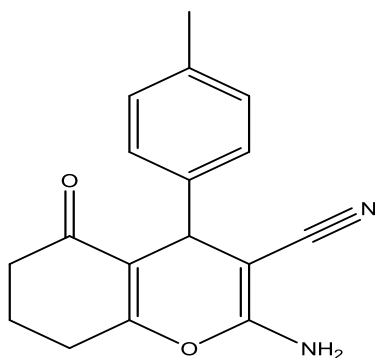
**2-Amino-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 3300, 3250, 2970, 2184, 1671, 1630, 1594, 1520, 1450, 1295.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.02 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.82 (d, 1H), 1.90 (d, 1H), 2.03 (d, 1H), 2.13 (d, 1H), 4.30 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.15 (d, 2H).



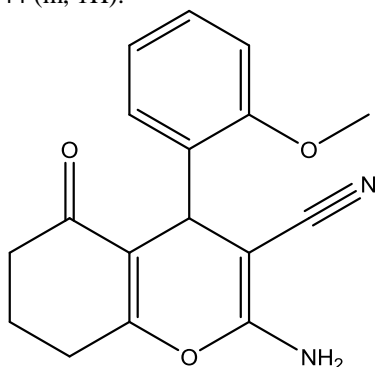
**2-Amino-4-(3-methylphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3400, 3300, 3250, 2970, 2184, 1671, 1630, 1594, 1520. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.81 (m, 2H), 1.92 (d, 1H), 1.95 (d, 1H), 2.13 (d, 1H), 2.19 (d, 1H), 2.30 (s, 3H), 4.34 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.18–7.36 (m, 4H).



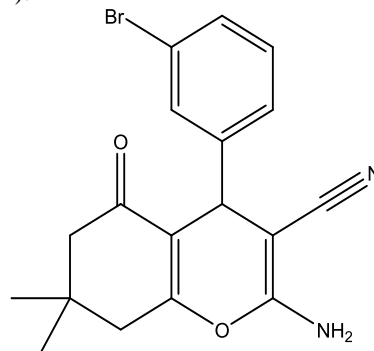
**2-Amino-4-(4-methylphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3410, 3309, 3254, 2977, 2180, 1674, 1635, 1597, 1527. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.79 (m, 2H), 1.94 (d, 1H), 1.99 (d, 1H), 2.14 (d, 1H), 2.15 (d, 1H), 2.21 (s, 3H), 4.39 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.01–7.15 (m, 4H).



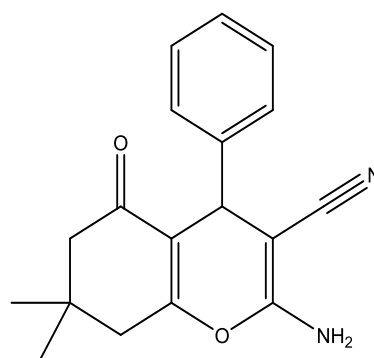
**2-Amino-4-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3409, 3307, 3255, 2975, 2184, 1670, 1631, 1594, 1521. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.79 (m, 2H), 1.90 (d, 1H), 1.99 (d, 1H), 2.17 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 3.54 (s, 3H), 4.32 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.90–6.98 (m, 3H), 7.44 (m, 1H).



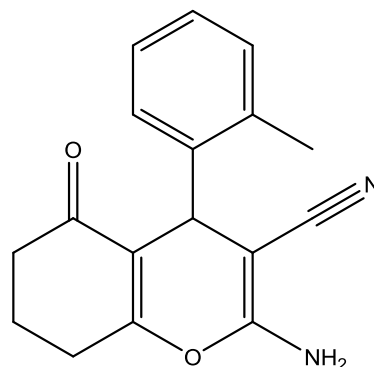
**2-Amino-7,7-dimethyl-4-(3-bromophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3410, 3313, 3250, 2977, 2180, 1679, 1637, 1597, 1528. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.11 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.80 (d, 1H), 1.91 (d, 1H), 2.09 (d, 1H), 2.14 (d, 1H), 4.39 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 7.30–7.59 (m, 4H).



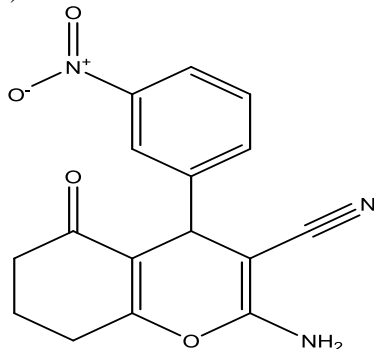
**2-Amino-7,7-dimethyl-4-phenyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3400, 3309, 3253, 2969, 2180, 1679, 1635, 1599, 1520. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.09 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.81 (d, 1H), 1.90 (d, 1H), 2.04 (d, 1H), 2.12 (d, 1H), 4.36 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 7.17–7.41 (m, 5H).



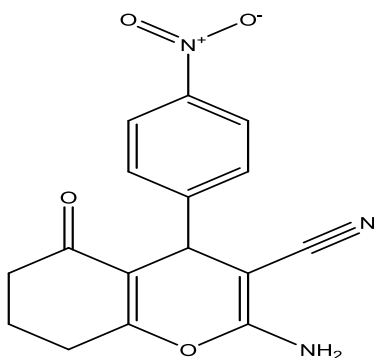
**2-Amino-4-(2-methylphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3411, 3309, 3248, 2967, 2182, 1679, 1639, 1591, 1524. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.80 (m, 2H), 1.89 (d, 1H), 1.92 (d, 1H), 2.18 (d, 1H), 2.28 (d, 1H), 2.38 (s, 3H), 4.28 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 7.15–7.40 (m, 4H).



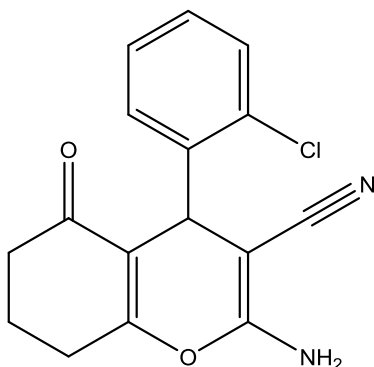
**2-Amino-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3412, 3309, 3258, 2974, 2180, 1670, 1634, 1597, 1524, 1452, 1299.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.83 (m, 2H), 1.90(d, 1H), 1.96 (d, 1H), 2.08 (d, 1H), 2.12 (d, 1H), 4.46 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 7.67-7.69 (m, 2H), 8.19-8.40 (m, 2H).



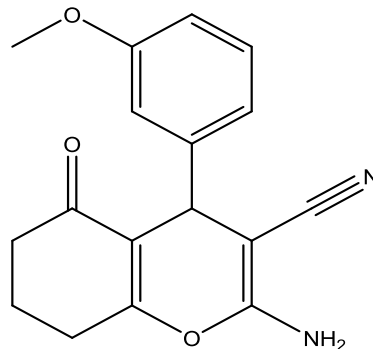
**2-Amino-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3407, 3290, 3246, 2966, 2184, 1670, 1632, 1594, 1523, 1454, 1292.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.80 (m, 2H), 1.90(d, 1H), 1.99 (d, 1H), 2.09 (d, 1H), 2.15 (d, 1H), 4.47 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.46 (d, 2H), 8.19 (d, 2H).



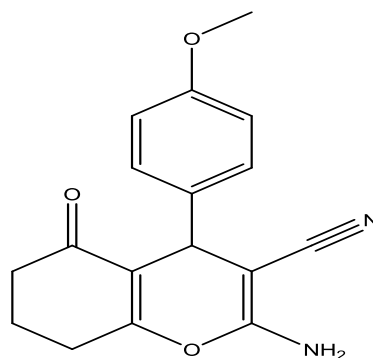
**2-Amino-4-(2-chlorophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3399, 3304, 3248, 2974, 2180, 1669, 1634, 1594, 1524.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.87 (m, 2H), 1.99(d, 1H), 2.05 (d, 1H), 2.11 (d, 1H), 2.14 (d, 1H), 4.40 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 7.44-7.65 (m, 4H).



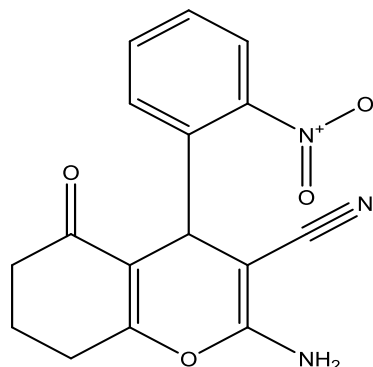
**2-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 3312, 3250, 2966, 2180, 1679, 1633, 1590, 1529.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.83 (m, 2H), 1.89 (d, 1H), 1.97 (d, 1H), 2.09 (d, 1H), 2.17 (d, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.31 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.94-7.13 (m, 4H).



**2-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3413, 3310, 3258, 2978, 2180, 1670, 1633, 1598, 1524.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.80 (m, 2H), 1.87 (d, 1H), 1.95 (d, 1H), 2.07 (d, 1H), 2.16 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.34 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.92-7.11 (m, 4H).

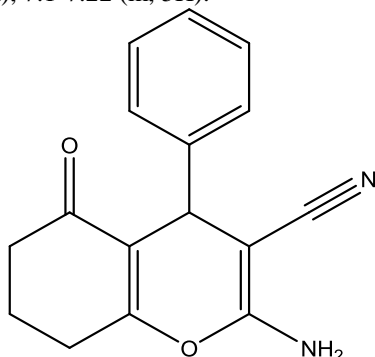


**2-Amino-4-(2-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3411, 3308, 3254, 2973, 2180, 1677, 1632, 1592, 1526, 1452, 1294.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.87 (m, 2H), 1.92(d, 1H), 1.99 (d, 1H), 2.09 (d, 1H), 2.14 (d, 1H), 4.41 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.92-7.61 (m, 3H), 8.22 (m, 1H).





**2-Amino-4-phenyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3410, 3312, 3255, 2977, 2180, 1676, 1634, 1598, 1529. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.86 (m, 2H), 1.97 (d, 1H), 2.09 (d, 1H), 2.19 (d, 1H), 2.24 (d, 1H), 4.60 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 7.1-7.22 (m, 5H).



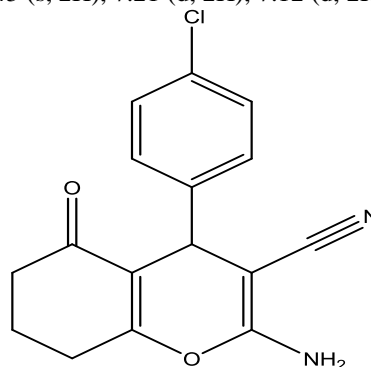
### بحث و نتیجه گیری

#### شناسایی لیگاند و کاتالیست

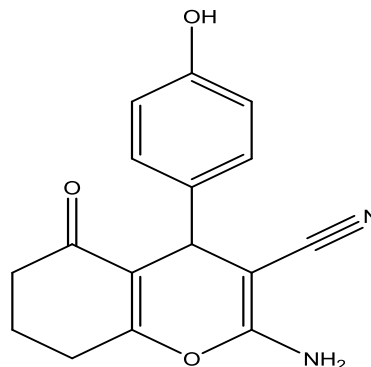
در طیف IR مربوط به لیگاند نشانده شده بر روی سلولز (Crowned Imine@CNC)، صرف نظر از ارتعاشات کششی Si-O-Si در 1142 cm<sup>-1</sup> که به وسیله جذب‌های به نسبت پهن C-O و C-O-C بستر سلولز (998-1127 cm<sup>-1</sup>) پوشانده شده، وجود جذب گروه ایمینی در 1671 cm<sup>-1</sup> و جذب جدید گروه هیدروکسی در 3338 cm<sup>-1</sup> تاییدی برای قرار گرفتن لیگاند (Crowned Imine) بر روی بستر نانو کریستالی سلولز است (شکل‌های 1a، 1b، 1d مقایسه شوند). علاوه بر این کاتالیست (Crowned Imine-Co (II)@CNC و لیگاند (Crowned Imine@CNC) دارای جذب‌های مشابه‌ای هستند با این تفاوت که ارتعاش مربوط به گروه ایمینی لیگاند پس از کمپلکس شدن با فلز کبالت حدود 56 cm<sup>-1</sup> به فرکانس‌های پایین‌تر جابه‌جا شده است (شکل‌های 1b و 1c مقایسه شوند). در الگوهای پراش اشعه ایکس (XRD) مربوط به CNC (شکل 2a)، سه پیک‌های واضح و تیز در 2θ = 14/6، 22/6، 34/6 مشاهده می‌شود که مربوط به صفحات (110)، (200) و (004) سلولز می‌باشد. علاوه بر این موارد، در XRD مربوط به (Crowned Imine-Co (II)@CNC (شکل 2b) علاوه بر پیک‌های شاخص CNC، پیک‌های دیگری در 2θ = 12/8، 26/2، 28/9 مشاهده می‌شود که احتمالاً مربوط به کاتالیست کبالت نشانده شده بر روی بستر هستند. این مشاهدات می‌تواند اتصال موفقیت آمیز کاتالیست به بستر و عدم تغییر قابل توجه ساختار کریستالی نانو سلولز را اثبات کند.

تصویر میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) مربوط به (Crowned Imine-Co (II)@CNC نشانده دهنده این امر می‌باشد که ساختار نانو کریستالی بستر سلولز حتی پس از قرار دادن لیگاند و همین‌طور تشکیل کمپلکس کبالت همچنان حفظ گردیده است (شکل 3).

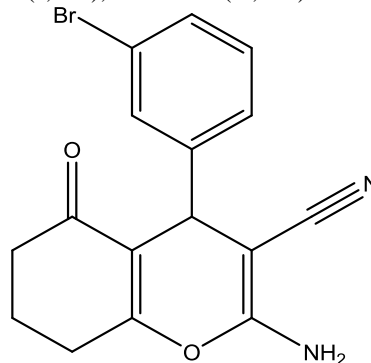
**2-Amino-4-(4-chlorophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3394, 3311, 3243, 2967, 2182, 1670, 1633, 1598, 1523. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.85 (m, 2H), 1.98 (d, 1H), 2.07 (d, 1H), 2.13 (d, 1H), 2.18 (d, 1H), 4.58 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (d, 2H).

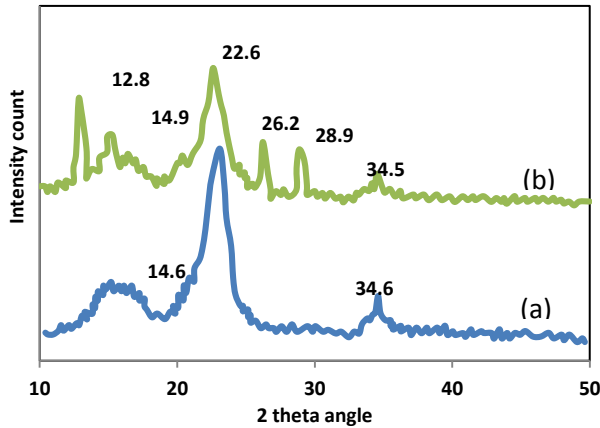


**2-Amino-4-(4-hydroxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3422, 3313, 3255, 2975, 2180, 1673, 1634, 1599, 1525. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.89 (m, 2H), 1.96 (d, 1H), 2.00 (d, 1H), 2.11 (d, 1H), 2.16 (d, 1H), 4.39 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.71-6.90 (m, 4H), 9.12 (bs, 1H).

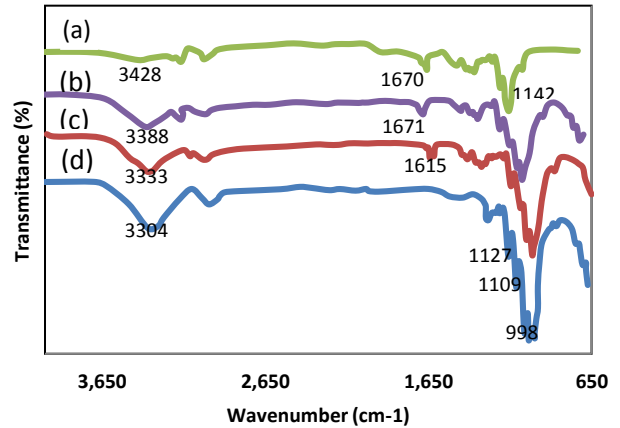


**2-Amino-4-(3-bromophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile.** FT-IR (KBr, film)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3413, 3309, 3249, 2967, 2180, 1670, 1634, 1590, 1523. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.80 (m, 2H), 1.99 (d, 1H), 2.11 (d, 1H), 2.16 (d, 1H), 2.22 (d, 1H), 4.67 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.21-7.52 (m, 4H).

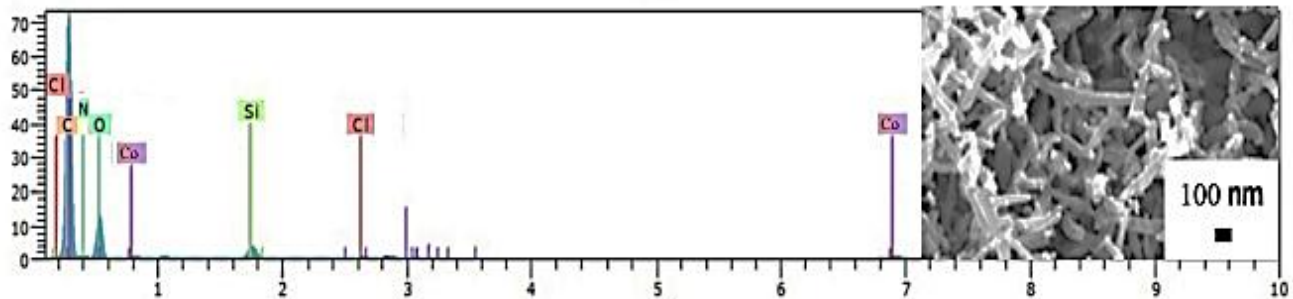




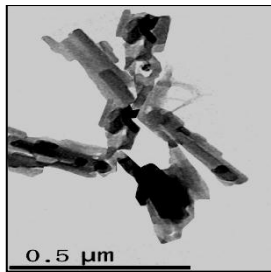
شکل ۲- آنالیز XRD بستر CNC (a) و (b) Crowned Imine-Co (II)@CNC



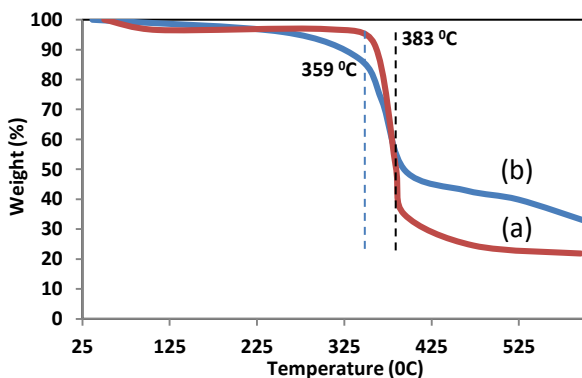
شکل ۱- طیف‌های IR لیگاند (a) Crowned Imine، کاتالیست (b) Crowned Imine@CNC، (c) (II)@CNC و (d) CNC نانو کریستال‌های سلولز.



شکل ۳- آنالیز EDAX (سمت چپ) و آنالیز SEM (سمت راست) Crowned Imine-Co (II)@CNC



شکل ۴- تصویر TEM مربوط به Crowned Imine-Co (II)@CNC



شکل ۵- نمودار آنالیز TGA مربوط به (a) CNC و (b) Crowned Imine-Co (II)@CNC

علاوه بر این طیف پراش انرژی پرتو X (EDX) وجود عناصر کربن، نیتروژن، اکسیژن، سیلیسیوم، کلر و کبالت را در سطح کاتالیست ناهمگن نشان داد (شکل ۳).

تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) Crowned Imine-Co (II)@CNC بار دیگر ساختار نانو کریستالی کاتالیست را به اثبات رساند (شکل ۴).

به منظور بررسی پایداری حرارتی CNC و Crowned Imine-Co (II)@CNC، آنالیز وزن سنجی حرارتی (TGA) برای هر دو گونه انجام گرفت (شکل ۵). همانطور که قابل مشاهده است هر دو ترکیب یک کاهش وزنی در  $297^{\circ}\text{C}$  را نشان دادند با این تفاوت که این کاهش برای کاتالیست کمی کمتر بود (۴۲ درصد کاهش وزنی برای Crowned Imine-Co (II)@CNC و ۵۳ درصد برای CNC). علت بیشتر بودن جرم باقی مانده در آنالیز TGA کاتالیست احتمالاً به دلیل وجود کبالت و سهم بیشتر کربن در این ترکیب است.

در نهایت با استفاده از آنالیز پلاسما جفت شده-طیف سنجی جرمی (ICP-MS) مقدار ۲/۳ درصد وزنی (w%) برای فلز کبالت موجود در Crowned Imine-Co (II)@CNC محاسبه شد.

## بررسی خاصیت کاتالیستی در سنتر کرومن‌ها

در این پژوهش سنتر مشتقات کرومن (جدول ۴) با استفاده از مشتقات کبالت بنزیل الکل، انواع دی‌کتون‌ها و مالونونیتریل در حضور کاتالیست کبالت حاوی کرومن اتر (شکل ۱) بررسی شد. تفاوت این روش با دیگر روش‌های سنتر کرومن‌ها، استفاده از مشتقات بنزیل الکل به عنوان جایگزینی برای بنزالدئید می‌باشد. واکنش بین مالونونیتریل، دایمدون و پارا نیترو بنزیل‌الکل در حضور کاتالیست کبالت و اکسنده اکسیژن به عنوان واکنش مبنا انجام شد. به منظور بهینه کردن شرایط واکنش، عوامل مختلف مؤثر بر واکنش مانند حلال، دما، مقدار کاتالیست، مقدار حلال و زمان بررسی شد و بهترین شرایط انتخاب شد. با استفاده از نتایج بدست آمده از تحقیقات نشان داده شد که انجام واکنش در آب بازده‌های بالاتری را به همراه دارد (جدول ۱). به نظر می‌رسد وجود حلقه کرومن اتر متصل به شیف نه تنها باعث افزایش اکسیژن دوستی کاتالیست می‌شود [۳۰]، که این امر آسان شدن فرایند اکسایش الکل را هم به همراه دارد، بلکه پخش کاتالیست در فاز آبی را نیز افزایش می‌دهد که این امر به نوبه خود باعث می‌شود تا سطح تماس کاتالیست به‌عنوان یک اسید لوویس با گونه‌های واکنش‌دهنده افزایش یافته و سرعت واکنش بیشتر شود. درست بودن این امر زمانی مشخص‌تر شد که واکنش در حضور مخلوط برابری از Uncrowned Imine-Co (II)@CNC و بنزو-۱۵-کرومن-۵- اتر تکرار شد ولی نتایج از لحاظ بازده در سطح پایین‌تری قرار گرفت (جدول ۱، ردیف ۲ و ۳ مقایسه شود).

در ادامه واکنش در مقادیر مختلفی از حلال ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲ و ۲/۵ میلی‌لیتر انجام شد. با توجه به نتایج به دست آمده مقدار ۲ میلی‌لیتر حلال به عنوان مقدار بهینه بدست آمد. به نظر می‌رسد مقادیر کمتر از ۲ میلی‌لیتر قادر به حل کردن کامل پیش ماده نبوده و سرعت واکنش به دلیل سطح تماس پایین واکنش‌دهنده‌ها کاهش یافته است. مقادیر بالاتر حلال نیز باعث کاهش تعداد برخوردهای موثر بین واکنش‌دهنده‌ها و در نتیجه کم شدن سرعت واکنش می‌شود. در مرحله‌ی بعد، واکنش در دماهای مختلف مورد بررسی قرار گرفت که بیشترین بازده (۹۹٪) مربوط به نقطه جوش آب می‌باشد. (جدول ۲، ردیف ۷). طبق معادله آرنیوس، در مورد ارتباط بین دما و سرعت واکنش، طبیعتاً افزایش دما باعث افزایش سرعت واکنش می‌شود. البته این موضوع زمانی مصداق پیدا می‌کند که افزایش دما باعث تخریب واکنش‌دهنده‌ها یا کاتالیست نگردد. برای اطمینان از پایداری دمای، از کاتالیست آنالیز TGA گرفته شد (شکل ۵). به‌جز کاهش وزنی جزئی در حدود ۱۰۰ °C، کاتالیست تا حدود ۴۵۰ °C کاهش وزنی دیگری مشاهده نشد.

## جدول ۱- تأثیر نوع حلال و اتصال حلقه کرومن به کاتالیست

CNC@CNC (II) Crowned Imine-Co بر بازده سنتر مشتقات کرومن<sup>a</sup>

ردیف	کاتالیست	بازده C(%)	حلال
۱	بدون کاتالیست	۱۵	H <sub>2</sub> O
۲	Crowned Imine-Co (II)@CNC	۹۹	H <sub>2</sub> O
۳	Uncrowned Imine-Co (II)@CNC / کرومن اتر (۱:۱)	۵۳	H <sub>2</sub> O
۴	Crowned Imine-Co (II)@CNC	۶۵	EtOH
۵	Crowned Imine-Co (II)@CNC	۶۳	MeOH
۶	Crowned Imine-Co (II)@CNC	۷۳	EtOAc
۷	Crowned Imine-Co (II)@CNC	۷۰	CH <sub>3</sub> CN
۸	Crowned Imine-Co (II)@CNC	۳۱	CHCl <sub>3</sub>
۹ <sup>b</sup>	Crowned Imine-Co (II)@CNC	۲۰	Solvent-free

<sup>a</sup> شرایط واکنش: ۰/۱۲۵mmol مالونونیتریل، ۰/۱۲۵mmol بنزیل الکل، ۰/۱۲۵mmol دایمدون، ۰/۰۰۹ mmol کبالت (۰/۰۳۹ گرم کاتالیست)، حلال ۲cc، در دمای جوش حلال، زمان ۲۰ دقیقه، قبل از افزایش دی‌کتون و مالونونیتریل مخلوط به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۸۵ °C تحت گاز اکسیژن هم زده شد. pH=۱۱,۵.

<sup>b</sup> دمای واکنش ۶۵ درجه سلسیوس.

<sup>c</sup> با GC اندازه‌گیری شده است

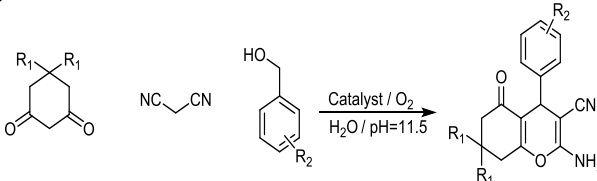
جدول ۲- اثر دما بر بازده واکنش سنتر کرومن<sup>a</sup>

ردیف	دما (°C)	بازده (%) <sup>b</sup>
۱	۳۰	۲۵
۲	۴۰	۳۰
۳	۵۰	۶۸
۴	۶۰	۷۰
۵	۷۰	۸۰
۶	۸۰	۸۶
۷	دمای جوش	۹۹

<sup>a</sup> شرایط واکنش: ۰/۱۲۵mmol مالونونیتریل، ۰/۱۲۵mmol بنزیل الکل، ۰/۱۲۵mmol دایمدون، ۰/۰۰۹mmol کبالت (۰/۰۳۹ گرم کاتالیست)، حلال ۲ میلی‌لیتر آب، زمان ۲۰ دقیقه، قبل از افزایش دی‌کتون و مالونونیتریل مخلوط به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۸۵ °C تحت گاز اکسیژن هم زده شد. pH=۱۱,۵.

<sup>b</sup> با GC اندازه‌گیری شده است

در ادامه مقدار کاتالیست مصرفی در واکنش بررسی شد. نتایج نشان داد که افزایش کاتالیست تا مقدار ۰/۰۳۹ گرم (۰/۰۰۹ میلی‌مول کبالت) باعث افزایش شدید کارایی سیستم کاتالیستی می‌شود اما افزایش بیشتر کاتالیست تغییر زیادی در بازده و زمان واکنش ایجاد نکرد. به همین دلیل مقدار ۰/۰۳۹ گرم به‌عنوان مقدار بهینه بدست آمد (جدول ۳).

جدول ۴- سنتز مشتقات مختلف کرومن در حضور کاتالیست  
Crowned Imine-Co (II)@CNC<sup>a</sup>


ردیف	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	زمان (دقیقه)	بازده (%) <sup>B</sup>	نقطه ذوب
۱	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	۱۰۰	۹۴	۲۰۹ °C
۲	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	۴۰	۸۶	۲۰۱ °C
۳	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	۴۰	۹۰	۲۱۴ °C
۴	CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	۱۲۰	۸۴	۲۱۴ °C
۵	CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	۶۰	۸۴	۱۹۹ °C
۶	CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	۶۰	۸۶	۲۱۹ °C
۷	CH <sub>3</sub>	2-NO <sub>2</sub>	۶۵	۷۱	۲۳۵ °C
۸	CH <sub>3</sub>	3-NO <sub>2</sub>	۳۵	۷۵	۲۳۰ °C
۹	CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	۲۰	۹۹	۲۲۴ °C
۱۰	CH <sub>3</sub>	2-Cl	۴۰	۹۵	۱۹۳ °C
۱۱	CH <sub>3</sub>	4-Cl	۱۷	۹۸	۱۷۹ °C
۱۲	CH <sub>3</sub>	4-OH	۱۸۰	۹۰	۲۴۵ °C
۱۳	CH <sub>3</sub>	3-Br	۳۰	۹۰	۱۹۲ °C
۱۴	CH <sub>3</sub>	H	۶۰	۸۷	۲۲۷ °C
۱۵	H	2-CH <sub>3</sub>	۵۰	۹۵	۱۸۴ °C
۱۶	H	3-CH <sub>3</sub>	۱۰۰	۸۷	۱۷۹ °C
۱۷	H	4-CH <sub>3</sub>	۳۵	۸۹	۱۹۰ °C
۱۸	H	2-OCH <sub>3</sub>	۴۰	۸۶	۲۰۴ °C
۱۹	H	3-OCH <sub>3</sub>	۱۲۰	۸۶	۱۹۹ °C
۲۰	H	4-OCH <sub>3</sub>	۶۰	۸۶	۲۱۲ °C
۲۱	H	2-NO <sub>2</sub>	۶۰	۷۰	۱۹۶ °C
۲۲	H	3-NO <sub>2</sub>	۶۵	۷۹	۱۸۹ °C
۲۳	H	4-NO <sub>2</sub>	۳۵	۹۸	۱۹۷ °C
۲۴	H	2-Cl	۴۰	۹۳	۲۱۱ °C
۲۵	H	4-Cl	۲۰	۹۳	۲۲۰ °C
۲۶	H	4-OH	۲۰	۹۲	۲۳۱ °C
۲۷	H	3-Br	۱۸۰	۹۰	۱۸۹ °C
۲۸	H	H	۳۰	۸۵	۲۱۴ °C

<sup>a</sup> شرایط واکنش: ۰/۱۲۵mmol مالونونیتریل، ۰/۱۲۵mmol بنزیل الکل، ۰/۱۲۵mmol دایمدون، ۰/۰۰۹ mmol کبالت (۰/۰۳۹ گرم کاتالیست)، حلال ۲cc آب، در دمای جوش حلال، زمان ۲۰ دقیقه، قبل از افزایش دمای کتون و مالونونیتریل مخلوط به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۸۵°C تحت گاز اکسیژن هم زده شد. pH=۱۱,۵.

<sup>b</sup> با GC اندازه گیری شده است

واکنش کاتالیست با استفاده از کاغذ صافی جدا شد. سپس به وسیله کلروفرم و اتانول شستشو داده شد و خشک گردید. کاتالیست به طور

جدول ۳- اثر مقدار کاتالیست در واکنش سنتز کرومن<sup>a</sup>

ردیف	مقدار کاتالیست (میلی مول کبالت)	بازده (%) <sup>b</sup>
۱	۰/۰۳۰ گرم (۰/۰۰۷)	۸۵
۲	۰/۰۳۵ گرم (۰/۰۰۸)	۹۰
۳	۰/۰۳۹ گرم (۰/۰۰۹)	۹۹
۴	۰/۰۴۳ گرم (۰/۰۱)	۹۹
۵	۰/۰۸۶ گرم (۰/۰۲)	۹۴
۶	۰/۱۲۹ گرم (۰/۰۳)	۹۲

<sup>a</sup> شرایط واکنش: ۰/۱۲۵mmol مالونونیتریل، ۰/۱۲۵mmol بنزیل الکل، ۰/۱۲۵mmol دایمدون، حلال ۲cc آب، در دمای جوش حلال، زمان ۲۰ دقیقه، قبل از افزایش دمای کتون و مالونونیتریل مخلوط به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۸۵°C تحت گاز اکسیژن هم زده شد. pH=۱۱,۵.

<sup>b</sup> با GC اندازه گیری شده است

در پایان، سنتز مشتقات کرومن با استفاده از مشتقات بنزیل الکل، مشتقات ۱ و ۳-دی کتون و مالونونیتریل تحت شرایط بهینه بررسی شد (جدول ۴).

همان طور که دیده می شود قرار دادن گروه های کشنده مثل Cl، Br و NO<sub>2</sub> بر روی الکل زمان رسیدن به بازده های بالا را کاهش می دهند ولی گروه های دهنده تأثیری برعکس گروه های کشنده ایجاد می کنند (ردیف های ۶، ۹، ۱۱ و ۱۲ مقایسه شود). به دلیل دافعه های فضایی، بنزیل الکل های دارای استخلاف اورتو در مقایسه با گونه های دارای استخلاف پارا با سرعت کمتری وارد واکنش می شوند (ردیف های ۴ با ۶، ۷، ۹، ۱۰ با ۱۱ مقایسه شود).

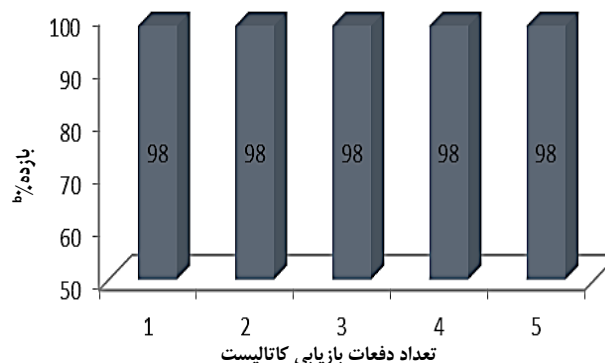
با تغییر استخلاف روی دی کتون تغییر چندانی در واکنش ایجاد نمی شود به نظر می رسد که فاصله زیاد استخلاف ها از مرکز واکنش باعث می شود تا این استخلاف ها نتوانند از لحاظ الکترونی یا فضایی بر روی واکنش تأثیرگذار باشند (ردیف های ۱۴-۱۶ مقایسه شود با ۲۸-۱۵). واکنش در حضور الکل های آلیفاتیک مثل اتانول، هگزانول و غیره حتی بعد از زمان طولانی ۴۸ ساعت بازده مطلوبی نداشت (۱۵-۵٪). در ادامه به منظور بررسی میزان جدایی فلز کبالت از کاتالیست یا کاتالیست از سطح بستر و دخالت آن در پیشرفت واکنش، تست شویس انجام شد. ابتدا واکنش در شرایط عمومی گفته شده شروع شد و بعد از ۱۰ دقیقه با فیلتر کردن، کاتالیست از محیط واکنش جدا شد و بلافاصله بازده بوسیله دستگاه GC اندازه گیری شد و به مخلوط واکنش اجازه داده شد تا ۶۰ دقیقه دیگر تحت شرایط قبل باقی بماند. سپس از مخلوط واکنش GC گرفته شد ولی تغییری در بازده مشاهده نشد.

### باز یافت کاتالیست

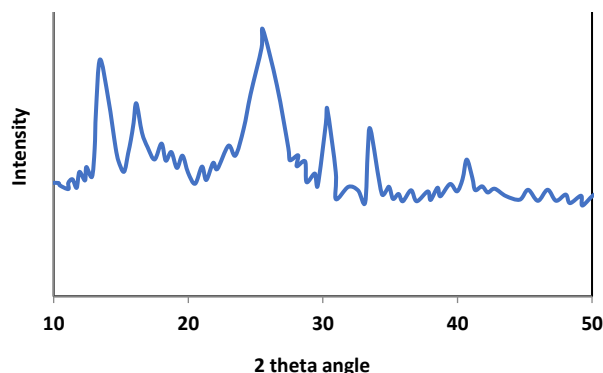
قابلیت باز یافت کاتالیست Crowned Imine-Co (II)@CNC در واکنش کرومن بررسی شد، به این شکل که بعد از کامل شدن

جدول ۵ - مقایسه کار حاضر با تعدادی دیگر از سیستم های کاتالیستی برای سنتز 2-Amino-7,7-dimethyl-4-(4-chlorophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile

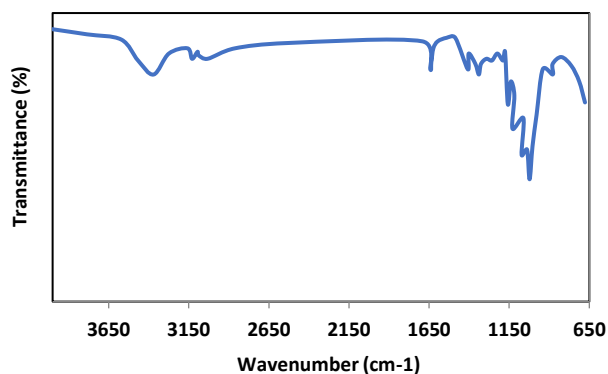
شرایط	بازده (%)	زمان (دقیقه)
کار حاضر	۹۸	۱۷
IRMOF-3/solvent-free [32]	۹۰	۳۰۰
S ILHSO <sub>4</sub> @SBA-15/H <sub>2</sub> O [33]	۹۰	۱۸۰
DMNPs/H <sub>2</sub> O [34]	۹۰	۳۰۰
Aspartic acid/H <sub>2</sub> O: EtOH [35]	۹۰	۳۰۰
Nano-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O [34]	۵۱	۶۰
γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /SiO <sub>2</sub> MNPs/H <sub>2</sub> O [34]	۳۷	۳۰
rGO@Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @Ni/H <sub>2</sub> O [36]	۹۶	۲۳
SiO <sub>2</sub> NPs/EtOH [37]	۹۸	۲۰
Na <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O [38]	۹۰	۱۸۰



شکل ۶- بررسی قابلیت استفاده مجدد از کاتالیست بازیافتی<sup>a</sup>  
<sup>a</sup>شرایط واکنش: ۰/۱۲۵mmol مالونونیتریل، ۰/۱۲۵mmol بنزیل الکل، ۰/۰۰۹ mmol کبالت (۰/۰۳۹ گرم کاتالیست)، ۰/۱۲۵mmol دایمدون، در دمای جوش حلال، زمان ۲۰ دقیقه، قبل از افزایش دی کتون و مالونونیتریل مخلوط به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۸۵°C تحت گاز اکسیژن هم زده شد. pH=۱۱,۵  
<sup>b</sup> با GC اندازه گیری شده است.



شکل ۷- آنالیز XRD کاتالیست بعد از ۴ مرتبه بازیافت



شکل ۸ - طیف IR کاتالیست بعد از ۴ مرتبه بازیافت

متوالی ۵ مرتبه در واکنش مشابه استفاده گردید و تغییر در کارایی کاتالیست مشاهده نشد. این نشان دهنده پایداری بسیار بالای کاتالیست می باشد (شکل ۶). طیف IR و XRD کاتالیست بازیافتی، بعد از چهار مرتبه استفاده در واکنش، تغییر محسوسی نسبت به کاتالیست اولیه نشان نمی دهد (شکل های ۷ و ۸ به ترتیب با شکل های ۲b، ۱c مقایسه شود).

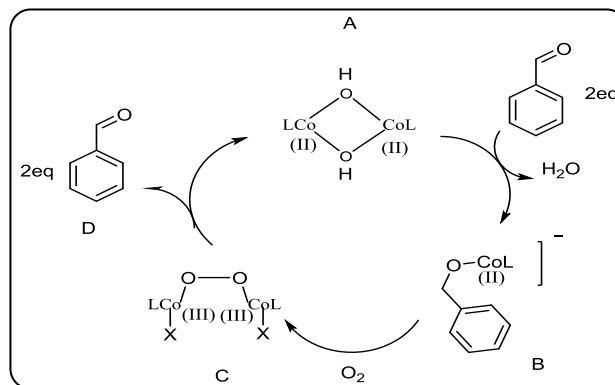
برای نشان دادن برتری کاتالیست سنتز شده، ما نتایج به دست آمده برای فعالیت کاتالیستی اخیر را با سایر نتایج گزارش شده از کاتالیست های دیگر برای سنتز 2-Amino-7,7-dimethyl-4-(4-chlorophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile مقایسه کردیم (جدول ۵). همانطور که مشاهده می شود، کاتالیست گزارش شده در کار اخیر از لحاظ بازده یا (و) زمان واکنش نسبت به کاتالیست های مقایسه شده برتری دارد. گفتنی است که فقط در کار اخیر مشتقات کرومن از الکل سنتز شده و در سایر مقالاتی که اینجا مورد مقایسه قرار گرفتند از آلدئید استفاده شده است.

در نهایت مکانیزمی برای نقش کاتالیست سنتز شده در سنتز کرومن ها ارائه شد (شکل ۹) [۳۹]. به نظر می رسد مهمترین نقش کاتالیست در این فرایند، اکسایش بنزیل الکل به آلدئید می باشد. شروع فرایند اکسایش با ایجاد (A)  $\mu$ -hydroxy[Co(salen)] می باشد که در اثر حرارت به واسطه آلوکسو (B) و آب تبدیل می شود. در حضور اکسیژن پل  $\mu$  peroxo تشکیل می شود (C). این واسطه با گرفتن پروتون از سوبسترا، محصول آلدئید را ایجاد می کند. گفتنی است که تشکیل گونه (A) مرحله کند واکنش است که فقط در محیط های

بازی ایجاد می شود. علاوه بر این، میزان اکسیژن دوستی کاتالیست می تواند بر میزان تشکیل گونه اخیر تاثیر بگذارد. از این رو، وجود حلقه کرون اتری متصل به شیف باز می تواند نقش مهمی در افزایش

## نتیجه گیری

Crowned Imine-Co(II)@CNC به عنوان یک کاتالیست کرون دار جدید برای سنتز ترکیبات فعال بیولوژیکی کرومن از واکنش دی کتون، مالونونیتریل و بنزیل الکلها استفاده شد. از مزایای این روش می توان به استفاده از اکسنده سبز اکسیژن، استفاده از الکل بجای آلدئید برای تولید کرومن، بازده بالای تولید محصولات، قابلیت استفاده مجدد از کاتالیست، سبز بودن شرایط واکنش (حلال آب) و زمان کوتاه اشاره کرد.



شکل ۹- مکانیزم اکسایش بنزیل الکل به آلدئید

اکسیژن دوستی کاتالیست و در نتیجه افزایش غلظت گونه (A) و در نهایت افزایش کارایی سیستم کاتالیستی شود. البته در بقیه مراحل سنتز کرومن، کاتالیست می تواند بعنوان به یک اسید لوویس ایفای نقش کند.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۱۷؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۲۰

## مراجع

- [1] Steed J.W., Turner D.R., Wallace K.J., *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*. John Wiley & Sons (2007).
- [2] Liu Y., Han J.R., Zhang H.Y., *Assembly Behavior and Binding Ability of Double-Armed Benzo-15-Crown-5 with the Potassium Ion*. *Supramolecular Chemistry*, **16(4)**: 247-254 (2004).
- [3] Coco S., Cordovilla C., Espinet P., Gallani J.L., Guillon D., Donnio B., *Supramolecular Aggregates in Fluid Phases: Mesomorphic ortho-Palladated Complexes with Substituted Crown Ethers and Their Potassium Adducts*. **2008(8)**: 1210-1218 (2008).
- [4] Faridbod F., Ganjali M.R., Dinarvand R., Norouzi P., Riahi S., *Schiff's Bases and Crown Ethers as Supramolecular Sensing Materials in the Construction of Potentiometric Membrane Sensors*. *Sensors*, **8(3)**: 1645-1703 (2008).
- [5] Gokel G.W., Leevy W.M., Weber M.E., *Crown Ethers: Sensors for Ions and Molecular Scaffolds for Materials and Biological Models*. *Chemical reviews*, **104(5)**: 2723-2750 (2004).
- [6] Fery-Forgues S., Al-Ali F., *Bis (Azacrown Ether) and bis (Benzocrown Ether) Dyes: Butterflies, Tweezers and Rods in Cation Binding*. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, **5(2)**: 139-153 (2004).
- [7] Chandra S., Gupta L.K., *EPR and Electronic Spectral Studies on Co (II), Ni (II) and Cu (II) Complexes with a New Tetradentate [N<sub>4</sub>] Macrocyclic Ligand and Their Biological Activity*. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **60(7)**: 1563-1571 (2004).

- [8] Boojar M.M. A., Shockravi A., **On the Cytotoxicity and Status of Oxidative Stress of Two Novel Synthesized Tri-Aza Macrocyclic Diamides as Studied in the V79 Cell Lines.** *Bioorganic & medicinal chemistry*, **15(10)**: 3437-3444 (2007).
- [9] Liu Y., **Self-Assembled Ring-in-Ring Complexes from Metal–Ligand Coordination Macrocycles and  $\beta$ -Cyclodextrin.** *Tetrahedron letters*, **48(22)**: 3871-3874 (2007).
- [10] Castro-Juiz S., Fernandez A., Lopez-Torres M., Vazquez-Garcia D., Suarez A.J., Vila J.M., Fernandez J.J., **Crown Ether Palladacycles as Metalloligands: Suitable Precursors for Tetranuclear Mixed Transition/Non-Transition Metal Complexes.** *Organometallics*, **28(23)**: 6657-6665 (2009).
- [11] Bren V.A., **Fluorescent and Photochromic Chemosensors.** *Russian chemical reviews*, **70(12)**: 1017-1036 (2001).
- [12] Maher K., Mohammed S., **Crown Ether Schiff Bases and their Complexes: Recent Advances (A Review).** *Oriental Journal of Chemistry*, **34(4)**: 1701-1718 (2018).
- [13] Juyal V.K., Pathak A., Panwar M., Thakuri S.C., **Schiff Base Metal Complexes as a Versatile Catalyst: A Review.** *Journal of organometallic chemistry*, **999(1)**: 122825-122846 (2023).
- [14] Barbosa E.M., Soares K.S., **Uranyl N2O2-Schiff Base Complex as Co-Catalyst in Ethanol Electro-Oxidation: Synthesis, Crystallographic, Spectroscopic, Electrochemical, and DFT Characterization, and Catalytic Investigation.** *New journal of chemistry*, **47(8)**: 17393-17405 (2023).
- [15] Garnovskii A.D., Vasil'chenko I.S., **Tautomerism and Various Coordination Modes of Typical Chelating Ligands with Metals.** *Russian chemical reviews*, **74(3)**: 193-215 (2005).
- [16] Arion V.B., Kravtsov V.C., Gradinaru J.I., Simonov Y.A., Gerbeleu N.V., Lipkowski J., Mentré O., **Potassium-Controlled Synthesis of Heterotopic Macrocycles Based on Isothiosemicarbazide.** *Inorganica chimica acta*, **328(1)**: 123-133 (2002).
- [17] Burlov A.S. Tsukanov A.V. Borodkin G.S., Revinskii V., **Complexing Properties of Ambidentate Benzo-15-Crown-5-Substituted Azomethine Ligands.** *Rossiiskij Khimicheskij Zhurnal (Russian Chemical Journal)*, **76(1)**: 992-996 (2006).
- [18] Gloe K., Graubaus H., Wüst M., Rambusch T., Seichter W., **Macrocyclic and Open-Chain Ligands with the Redox Switchable Trithiadiazapentalene Unit: Synthesis, Structures and Complexation Phenomena.** *Coordination Chemistry Reviews*, **222(1)**: 103-126 (2001).
- [19] Valeur B., Leray I., **Design Principles of Fluorescent Molecular Sensors for Cation Recognition.** *Coordination Chemistry Reviews*, **205(1)**: 3-40 (2000).
- [20] Seyedi S.M., Zohuri G.H, Sandaroos R., **Synthesis and Application of New Schiff Base Mn (III) Complexes Containing Crown Ether Rings as Catalysts for Oxidation of Cyclohexene and Cyclooctene by Oxone.** *Supramolecular Chemistry*, **23(7)**: 509-517 (2011).

- [21] Saebang Y., Rukachaisirikul V., Kaeobamrung J., [Copper-Catalysed Domino Reaction of 2-Bromobenzylidenemalonates and 1,3-Dicarbonyls for the Synthesis of Chromenes](#). *Tetrahedron Lettes*, **58(2)**: 168–171 (2017).
- [22] Wu J.Y.C., Fong W. F., Zhang J.X., Leung C.H., Kwong H.L., Yang M.S., Cheung H.Y., [Reversal of Multidrug Resistance in Cancer cells by Pyranocoumarins Isolated from Radix Peucedani](#). *European journal of pharmacology*, **473(1)**: 9-17 (2003).
- [23] Kidwai M., Saxena S., Khan M.K.R., Thukral S.S., [Aqua Mediated Synthesis of Substituted 2-Amino-4H-Chromenes and in Vitro Study as Antibacterial Agents](#). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **15(19)**: 4295-4298 (2005).
- [24] Moon D.O., Choi Y.H., Kim N.D., Park Y.M., Kim G.Y., [Anti-inflammatory Effects of  \$\beta\$ -Lapachone in Lipopolysaccharide-Stimulated BV2 Microglia](#). *International immunopharmacology*, **7(4)**: 506-514 (2007).
- [25] Khafagy M.M., El-Wahab A.H.A., Eid F.A., El-Agrody A.M., [Synthesis of Halogen Derivatives of Benzo \[h\] Chromene and Benzo \[a\] Anthracene with Promising Antimicrobial Activities](#). *Il Farmaco*, **57(9)**: 715-722 (2002).
- [26] Kathrotiya H.G., Patel M.P., [Microwave-Assisted Synthesis of 3'-Indolyl Substituted 4H-Chromenes Catalyzed by DMAP and Their Antimicrobial Activity](#). *Medicinal Chemistry Research*, **21(11)**: 3406-3416 (2012).
- [27] Singh O.M., Devi N.S., Thokchom D.S., Sharma G.J., [Novel 3-Alkanoyl/Aroyl/Heteroaroyl-2H-Chromene-2-Thiones: Synthesis and Evaluation of Their Antioxidant Activities](#). *European journal of medicinal chemistry*, **45(6)**: 2250-2257 (2010).
- [28] Mobinikhaledi A., Foroughifar N., Mosleh T., Hamta A., [Synthesis of SOME NOVEL Chromenopyrimidine Derivatives and Evaluation of Their Biological Activities](#), *Iran J Pharm Res*. **13(3)**: 873-879 (2014).
- [29] Saffari Z., Aryapour H., Akbarzadeh A., Foroumadi A., Jafari N., Zarabi M.F., Farhangi A., [In Vitro Antitumor Evaluation of 4H-Chromene-3-Carbonitrile Derivatives as a New Series of Apoptotic Inducers](#). *Tumor biology*, **35(6)**: 5845-5855 (2014).
- [30] Ungaro R., El Haj B., Smid J., [Substituent Effects on the Stability of Cation Complexes of 4'-Substituted Monobenzo Crown Ethers](#). *Journal of the American Chemical Society*, **98(17)**: 5198-5202 (1976).
- [31] Wei X., Qin S.H., [Dioxygen Affinities and Catalytic Oxidation Performance of Unsymmetrical Bis-Schiff Base Transition-Metal Complexes with Aza-Crown Pendant Group](#). *Journal of Chemical Research*, **23(4)**: 461–464 (2008).
- [32] Rostamnia S., Morsali A., [Size-Controlled Crystalline Basic Nanoporous Coordination Polymers of Zn<sub>4</sub>O \(H<sub>2</sub>N-TA\)<sub>3</sub>: Catalytically Study of IRMOF-3 as a Suitable and Green Catalyst for Selective Synthesis of Tetrahydro-Chromenes](#), *Inorganica chimica acta*, **411(6)**: 113–118 (2014).



- [33] Rostamnia S., Hassankhani A., Hossieni H.G., Gholipour B., Xin H., Brønsted Acidic Hydrogensulfate Ionic Liquid Immobilized SBA-15: [MPIm][HSO<sub>4</sub>]@SBA-15 as an Environmentally Friendly, Metal-and Halogen-Free Recyclable Catalyst for Knoevenagel–Michael-Cyclization Processes, *Journal of molecular catalysis A: chemical*, **395(14)**: 463–469 (2014).
- [34] Rostamnia S., Nuri A., Xin H., Pourjavadi A., Hosseini S.H., Water Dispersed Magnetic Nanoparticles (H<sub>2</sub>O-DMNPs) of  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> for Multicomponent Coupling Reactions: A Green, Single-Pot Technique for the Synthesis of Tetrahydro-4H-Chromenes and Hexahydroquinoline Carboxylates, *Tetrahedron Letters* **54(9)**: 3344–3347 (2013).
- [35] Ahad A., Farooqui M., Organocatalyzed Domino Reactions: Diversity-Oriented Synthesis of Pyran-Annulated Scaffolds Using in Situ-Developed Benzyldenemalononitriles, *Research on chemical intermediates* **43(4)**: 2445–2455 (2017).
- [36] Esmati M., Zeynizadeh B., Introducing rGO@ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ Ni as an Efficient Magnetic Nanocatalyst for the Synthesis of Tetrahydrobenzopyranes Via Multicomponent Coupling Reactions of Dimedone, Malononitrile, and Aromatic Aldehydes, *Applied Organometallic Chemistry*, **36(6)**: e6496 (2022).
- [37] Banerjee S., Horn A., Khatri H., Sereda G., A Green One-Pot Multicomponent Synthesis of 4H-Pyrans and Polysubstituted Aniline Derivatives of Biological, Pharmacological, and Optical Applications Using Silica Nanoparticles as Reusable Catalyst, *Tetrahedron Letters* **52(7)**: 1878–1881 (2011).
- [38] Hekmatshoar R., Majedi S., Bakhtiari K., Sodium Selenate Catalyzed Simple and Efficient Synthesis of Tetrahydro Benzo[b]Pyran Derivatives, *Catalysis Communications*, **9(2)**: 307–310 (2008).
- [39] Kervinen K., Korpi H., Mesu J.G., Soulimani F., Repo T., Rieger B., Leskelä Weckhuysen B.M., Mechanistic Insights into the Oxidation of Veratryl Alcohol with Co(salen) and Oxygen in Aqueous Media: An in-situ Spectroscopic Study. *European journal of inorganic chemistry*, **13**: 2591-2599 (2005).