

## سنتز تک ظرف مشتقات دی‌هیدروپیران کاتالیز شده با نانو سیلیکا سولفامیک اسید در حلال آب و

### دمای محیط

فاطمه حکیمی سریزدی<sup>۱\*</sup>، فاطمه اعتمادی نژاد<sup>۱</sup>، سیدحسین بنی‌طبا<sup>۱</sup>

۱ گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، ص. ب. ۴۶۹۷-۱۹۳۹۵، تهران، ایران

(تاریخ وصول: ۹۸/۱۱/۰۵ - تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۳/۲۴)

## Synthesis of Nano-Silica Sulfamic Acid-Catalyzed Dihydropyran Derivatives in Water Solvent and Ambient Temperature

Fateme Hakimi<sup>1\*</sup>, Fateme Etemadinejad<sup>1</sup>, Hosein Banitaba<sup>1</sup>

1 Department of Chemistry, Payame Noor University (PNU), P.O.Box 19395-4697, Tehran, Iran

(Received: Jan. 25, 2020 - Accepted: Jun. 13, 2020)

### Abstract

Minor reactions are a great tool in combination chemistry. Many of the principles of green chemistry, such as water solubility, high selectivity, low response time, high yields, lack of peripheral products in the production of compulsive compounds of the ring Observe oxygenate. Accordingly, the synthesis of dihydropyrid derivatives was accomplished by a few-step reaction, water solvent, using various aldehydes in the presence of heterogeneous nano-silica sulfamic acid catalyst at ambient temperature. The benefits of this high-efficiency synthesis of reaction, short time, operation simplicity, and catalyst recovery without significantly reducing its catalytic ability. Dihydropyran derivatives have been considered by demonstrating several biological properties such as anticonvulsant, diuretic, anticoagulant, anti-cancer, anti-HIV and important pharmacological activity. In this project, The synthesis of these derivatives has been investigated through a multi-component condensation reaction.

### Keywords

Heterogeneous catalyst, multi-component reactions, green chemistry, recycling ability, nano silica sulfamic acid

### چکیده

واکنش‌های چندجزئی یک ابزار فوق‌العاده‌ای در شیمی ترکیبی است که بسیاری از اصول شیمی سبز از قبیل، آب به‌عنوان حلال، گزینش پذیری بالا، کم بودن زمان واکنش، بازده بالا، عدم تشکیل محصولات جانبی در تهیه ترکیب‌های ناجور حلقه اکسیژن‌دار را رعایت می‌کنند. بر این اساس سنتز مشتقات دی‌هیدروپیران توسط واکنش‌های چندجزئی، حلال آب با استفاده از آلدهیدهای مختلف در حضور کاتالیزگر ناهمگن نانو سیلیکا سولفامیک اسید در دمای محیط انجام شد. از مزایای این سنتز بازده بالای واکنش، زمان کوتاه، سادگی عملیات و بازیافت کاتالیزور بدون کاهش چشمگیر در توانایی کاتالیزوری آن قابل‌بیان است. مشتقات دی‌هیدروپیران به‌واسطه نشان دادن خواص بیولوژیکی متعدد مانند فعالیت‌های ضد تشنج، ادرارآور، ضد انعقاد خون، ضد سرطان، ضد HIV و فعالیت‌های مهم فارماکالوژی مورد توجه قرار گرفته‌اند، در این پروژه سنتز این مشتقات از طریق واکنش تراکمی چند جزئی مورد بررسی قرار گرفته است.

### واژگان کلیدی

کاتالیزور ناهمگن، واکنش‌های چندجزئی، شیمی سبز، قابلیت بازیافت، نانو سیلیکا سولفامیک اسید

\*Corresponding Author: Fateme Hakimi

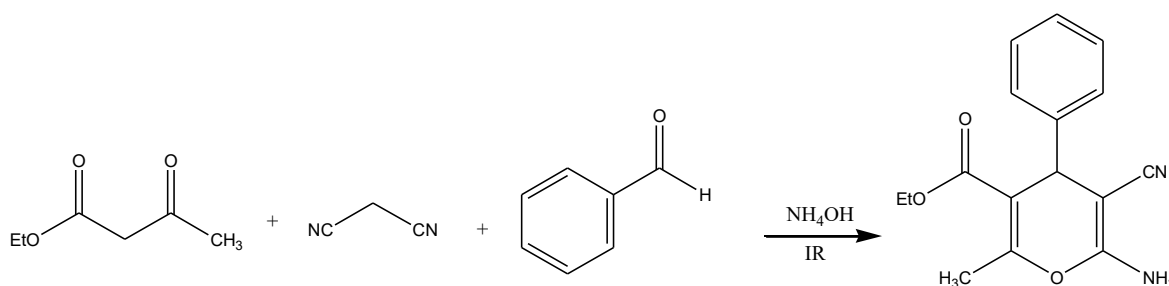
Email: fatemeh.hakimi@yahoo.com

\*نویسنده مسئول: فاطمه حکیمی سریزدی

محصولات بود [2]. یک روش ساده، متنوع و تطبیق‌پذیر و کارآمد از ترکیب مشتق H-4 پیران‌ها در سال ۲۰۱۲ میلادی توسط آرتورو سانچز و همکارانش از طریق یک تراکم سه‌جزئی از آلدهیدها، مالونیتریل و اتیل استواسات با استفاده از هیدروکسید آمونیوم به‌عنوان کاتالیزور در حضور فروسرخ انجام شد این روش مزیت‌هایی مانند عملکرد بالا، شرایط غیرخطرناک و هم‌چنین زمان کوتاه واکنش را دارا می‌باشد. این روش یک روش سازگار با محیط‌زیست که از اهداف و اصول شیمی سبز است، نیز می‌باشد (شکل ۱) [3].

مشتقات دی‌هیدروپیران به‌واسطه نشان‌دادن اثرات بیولوژیکی و فارماکولوژیکی مهم از جایگاه ویژه‌ای در شیمی آلی و دارویی برخوردارند [1]. بررسی دارویی در مورد روابط فعالیت، ساختاری بر روی مشتقات دی‌هیدروپیران رابطه آشکاری را بین ساختار فضایی و خواص بیولوژیکی و دارویی ترکیبات اثبات نموده است.

واکنش‌های چندجزیی در سال ۱۸۵۰ به‌وسیله استرکر کشف شد که از ویژگی‌های آن کاهش تعداد مراحل سنتز و خالص‌سازی

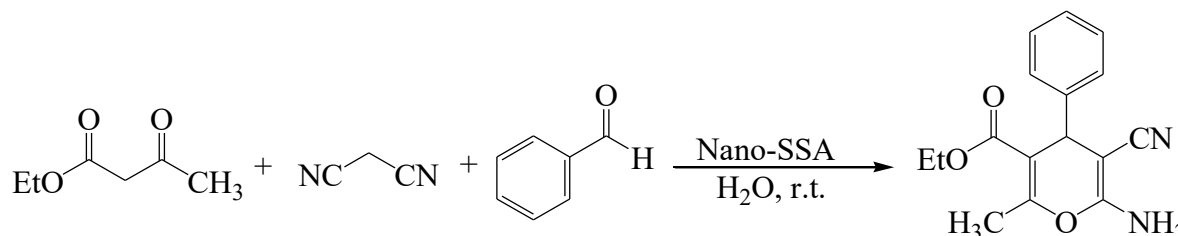


شکل ۱. سنتز مشتقات تراهایدروپیران با استفاده از هیدروکسید آمونیوم به‌عنوان کاتالیزور در حضور فروسرخ

طولانی، دشواری تهیه، ناحیه‌گزینی کم، راندمان پایین محصولات را دارند؛ بنابراین نیاز به ارائه روش ساده و مؤثر برای سنتز این ترکیبات همچنان احساس می‌شود. با توجه به توسعه روش‌های ملایم و آسان برای سنتز ترکیبات آلی در محیط آبی و استفاده از کاتالیزورهای قابل بازیافت و ناهمگن، از نانو سیلیکا سولفامیک اسید به‌عنوان یک کاتالیزور قابل بازیافت در سنتزهای آلی استفاده شد که در این پروژه، تولنایی این کاتالیزور در تولید مشتقات دی‌هیدروپیران در دمای محیط و حلال آب گزارش شده است (شکل ۲).

مشتق‌های ناجور حلقه پیران یک دسته مهمی از هتروسیکل‌های اکسیژن‌دار هستند که اجزای اصلی بیشتر محصولات طبیعی هستند. حلقه‌های پیران به دلیل فعال بودن ذاتی، حدواسط‌های خوبی به شمار می‌آیند و به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان رنگ‌دانه در لوازم‌آرایشی و مواد شیمیایی بالقوه زیست‌تخریب‌پذیر استفاده می‌شوند [4]. به همین دلیل برای سنتز دی‌هیدروپیران عملاً مقدار زیاد واکنشگر در حضور کاتالیزورهای مختلف در شرایط مختلف استفاده شده است [5-8].

اگرچه روش‌های موجود در منابع هرکدام مزایایی دارند اما بیشتر آن‌ها حداقل یکی از ایرادهایی نظیر زمان



شکل ۲. واکنش سنتز مشتقات دی‌هیدروپیران کاتالیز شده توسط نانو سیلیکا سولفامیک اسید

### نانو سیلیکا سولفامیک اسید

استفاده از مقایسه فیزیکی و طیف‌سنجی انجام گرفت. طیف IR به صورت فیلم نازک با قرص KBr با دستگاه FT-IR مدل BOMEM MB-Series گرفته شد. میزان پیشرفت واکنش با استفاده از تکنیک TLC و با به کارگیری لامپ UV در طول موج ۲۵۴-۳۵۶ نانومتر ساخت شرکت مرک استفاده شده است.

#### ۲-۲- روش عمومی تهیه دی‌هیدروپیران از واکنش اتیل

استو استات، مشتق‌های آلدهیدها و مالونونیتریل در

حضور کاتالیزگر نانو سیلیکا سولفامیک اسید در دمای

محیط و حلال آب

در یک لوله آزمایش، اتیل استو استات (یک میلی‌مول، ۰/۲۶ میلی‌لیتر)، مالونونیتریل (یک میلی‌مول، ۰/۶۶ گرم) و مشتق‌های آلدهیدهای آروماتیک (یک میلی‌مول) در حضور کاتالیزگر نانو سیلیکا سولفامیک اسید (۰/۰۰۹ گرم) در حلال آب (۵ میلی‌لیتر) در دمای محیط به هم زده شد. بعد از یک ساعت پیشرفت واکنش توسط

می‌شود. بعد از خشک کردن رسوب روی صافی در دسیکاتور به مدت ۱۲ ساعت این رسوب به درون بالن ۱۰۰ میلی‌لیتری ریخته شده و به آن ۵ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان خشک اضافه می‌گردد. بعد از مدت ۵ دقیقه به هم خوردن شدید، به این مخلوط ۲ گرم سولفامیک‌اسید خشک اضافه شده و مخلوط به مدت ۱۲ ساعت در شرایط بازروانی قرار می‌گیرد. خروج گاز HCl نشانگر واکنش بین سولفامیک‌اسید و نانوسیلیکا کلرید می‌باشد. پس از پایان این مدت حلال ظرف صاف شده و مجدداً با مقدار مناسبی از دی‌کلرومتان خشک شسته می‌شود. جامد باقی‌مانده روی صافی نانوسیلیکاسولفامیک‌اسید می‌باشد.

#### ۲-۴- روش جداسازی نانو سیلیکا سولفامیک اسید از

محصول

نانوذرات سیلیکاسولفامیک اسید جزء کاتالیزورهایی هستند که به راحتی بازیافت شده و مجدداً قابل استفاده

نانو سیلیکا سولفامیک اسید یک اسید جامد برونشند و منبع بسیار خوب پروتون محسوب می‌شود و در بسیاری از واکنش‌های آلی به عنوان یک جانشین خوب برای سولفامیک اسید مورد استفاده قرار گرفته است. با قرار گرفتن ذرات سیلیکا روی سولفامیک اسید به نانو سیلیکا سولفامیک اسید تبدیل می‌شود و به عنوان یک فعال‌کننده و کاتالیزگر در واکنش‌های شیمیایی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در واکنش‌های چند جزئی استفاده از نانو سیلیکای پوشش داده شده به دلیل کارایی سنتزی و ویژگی‌های منحصربه‌فرد آن‌ها از اهمیت خاصی برخوردار است [۹].

#### ۲- بخش تجربی

##### ۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

مواد اولیه و واکنشگرهای مورد نیاز از شرکت فلوکا، آلدریچ و مرک خریداری گردید. شناسایی محصولات با TLC - (n-هگزان و اتیل استات ۷:۳) دنبال شد. در ادامه واکنش، ضمن تشکیل رسوب، ابتدا مراحل رسوب‌گیری و سپس مرحله جداسازی کاتالیزگر از رسوب به وسیله استون انجام شد و ترکیب‌های دی‌هیدروپیران با بازده بالا به دست آمد. به منظور خالص‌سازی محصولات پس از جداسازی نانو کاتالیست، محصول را در اتانول داغ حل کرده و سپس اجازه می‌دهیم خنک شود. در این حالت محصول خالص از اتانول جدا می‌گردد.

##### ۲-۳- روش تهیه نانو سیلیکا سولفامیک اسید

در یک بالن ۱۰۰ میلی‌لیتری مقدار ۵ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان خشک ریخته و سپس به آن ۲ گرم نانوسیلیکا اضافه می‌گردد. پس از ۱۰ دقیقه به هم خوردن، مقدار ۲ گرم تیونیل کلرید به این مخلوط اضافه شده و به مدت ۲۴ ساعت با هم‌زن مغناطیسی به هم می‌خورد. بعد از ۲۴ ساعت ظرف واکنش صاف شده و روی صافی با دی‌کلرومتان شستشو داده

Compound color white with yield: %68, m.p: 138-146°C, m.w: 344 mol/gr, IR (Group index): 3400  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ), 2225  $\text{cm}^{-1}$  (CN), 1715  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1450  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2$ ), 1150  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).

6-Amino-4-(3-chloro-phenyl)-5-cyano-2-methyl-4H-pyran-3-carboxylic acid ethyl ester, Compound color cream with yield: %65, m.p: 153-156 °C, m.w: 318, IR (Group index): 3115  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ), 2215  $\text{cm}^{-1}$  (CN), 1715  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1450  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2$ ), 1150  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).

6- Amino-5-cyano-4-(3-hydroxy-phenyl)-2-methyl-4H-pyran-3-carboxylic acid ethyl ester, Compound color cream with yield: %90, m.p: 164-165 °C, m.w: 300, IR (Group index): 3352  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ), 3345  $\text{cm}^{-1}$  (OH), 2225  $\text{cm}^{-1}$  (CN), 1612  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1442  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2$ ), 1172  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).

6- Amino-5-cyano-2-methyl-4-(3-nitro-phenyl)-4H-pyran-3-carboxylic acid ethyl ester, Compound color white with yield: %82, m.p: 182-183°C, m.w: 329 mol/gr, IR (Group index): 3105  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ), 2225  $\text{cm}^{-1}$  (CN), 1705  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ), 3400  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ), 1523  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2$ ), 11195  $\text{cm}^{-1}$  (C-O)

#### مطالعه فعالیت آنتی باکتریال

خاصیت آنتی باکتریال مشتقی از دی‌هیدروپیران (۶-آمینو-۵-سیانو-۲-متیل-۴-(۳-کلروفنیل) ۴H-پیران-۳-کربوکسیلیک اسید اتیل استر) با استفاده از دو باکتری مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور از باکتری‌های اشرشیاکولی به‌عنوان باکتری گرم منفی و استافیلوکوکوس به‌عنوان گرم مثبت استفاده شد. این باکتری‌ها از دانشکده زیست دانشگاه تهران خریداری و قبل از استفاده در فریزر نگهداری شدند. در مرحله آزمایش این گونه‌ها روی محیط آگار قرار می‌گیرند تا در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد تکثیر شوند [۱۰]. در این تحقیق مشتقی از تتراهیدروپیران در این محیط قرار گرفت تا خواص آنتی باکتریال آن بررسی شود. در ابتدا تربیتیک سوی آگار (TSA) در غلظت CFU/ml ۱۰۵ تهیه شد [۱۱]. سپس در یک اتوکلاو با دمای ۱۲۰ درجه سانتیگراد به مدت یک ساعت قرار گرفت تا استریل شود.

می‌باشند. در این پژوهش برای جداسازی نانوذرات از مواد آلی واکنش و رسوب‌گیری، ابتدا مقداری دی‌کلرومتان به ظرف واکنش اضافه می‌کنیم تا رسوب داخل ظرف واکنش کاملاً حل شود. سپس ظرف واکنش را در حمام پارافین در دمای ۹۰-۱۰۰ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده تا رسوب درون ظرف واکنش، کاملاً حل شده و ناخالصی‌ها حذف شوند و فقط کاتالیزگر باقی بماند. سپس آن را روی کاغذ صافی عبور می‌دهیم و کاتالیزگرها بر روی کاغذ باقی می‌مانند و آنچه از کاغذ صافی عبور کرده و در ظرف واکنش باقی‌مانده محصول واکنش است که آن را سرد می‌کنیم تا مجدداً رسوب تشکیل شود. رسوب تشکیل شده محصول واکنش است.

#### داده‌های طیفی

6-Amino-5-cyano-2-methyl-4-phenyl-4H-pyran-3-carboxylic acid ethyl ester, Compound color cream with yield; %90, m.p: 195-196 °C, m.w: 286 mol/gr, IR(Group index): 3425  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 2222  $\text{cm}^{-1}$  (CN), 1735  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

2-amino 6-Amino-5-cyano-4-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-4H-pyran-3-carboxylic acid ethyl ester, Compound color yellow with yield: %75, m.p: 142-144 °C, m.w: 314 mol/gr, IR (Group index): 3043  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ), 2225  $\text{cm}^{-1}$  (CN), 1697  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1496  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2$ ), 1199  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).

6- Amino-5-cyano-4-(3,4-dihydroxy-phenyl)-2-methyl-4H-pyran-3-carboxylic acid ethyl ester, Compound color cream with yield: %90, m.p: (120-127 °C), m.w: 316 mol/gr, IR (Group index): 3455  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ), 2220  $\text{cm}^{-1}$  (CN), 1715  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1450  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2$ ), 1150  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).

6-Amino-5-cyano-2-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-4H-pyran-3-carboxylic acid ethyl ester, Compound color cream with yield:%65, m.p: 180-183 °C, m.w: 329 mol/gr, IR(Group index): 3250  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 2225  $\text{cm}^{-1}$  (CN), 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1450  $\text{cm}^{-1}$  (CH), 1150  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).

6- Amino-5-cyano-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-methyl-4H-pyran-3-carboxylic acid ethyl ester,

بهینه‌سازی شرایط تهیهی دی هیدروپیران و مشتق‌های آن  
با استفاده از واکنش سه‌جزئی بین اتیل استواتات،  
مالونیتریل و بنزالدهید در شرایط مختلف  
انتخاب کاتالیزگر مناسب برای انجام واکنش در زمان و  
بازده مناسب

برای انتخاب کاتالیزگر مناسب، واکنش ۱ میلی مول اتیل  
استواتات (۰/۰۲۶ میلی‌لیتر) با ۱ میلی مول مالونیتریل  
(۰/۰۶۶ گرم) و ۱ میلی مول بنزالدهید (۰/۱۰۶ میلی‌لیتر) در  
حضور ۰/۰۰۵ گرم از کاتالیزگرهای مختلف در حلال آب (۵  
میلی‌لیتر) مجهز به همزن مغناطیسی در دمای اتاق مورد بررسی  
قرار گرفت. پیشرفت واکنش به‌وسیله کروماتوگرافی لایه  
نازکی (TLC) با استفاده از حلال n-هگزان و اتیل استات  
(۳:۷) دنبال شد. اتمام واکنش با استفاده از TLC مشخص  
گردید. نتایج این مقایسه در جدول (۱) نشان داده شده است.

جدول ۱- بررسی واکنش نمونه در حضور کاتالیزگرهای مختلف در  
دمای محیط و در حلال آب

ردیف	کاتالیزگر	مقدار (گرم)	زمان (ساعت)	بازده (%)
۱	نانو سیلیکا سولفامیک اسید	۰/۰۰۵	۰/۵	۹۰
۲	تیتانات کبالت	۰/۰۰۵	۲	۶۰
۳	گرافن اکسید	۰/۰۰۵	۷	۳۲

بهینه‌سازی مقدار کاتالیزگر نانو سیلیکا سولفامیک اسید

در ابتدای پژوهش واکنش نمونه اتیل استواتات،  
مالونیتریل و بنزالدهید در حلال آب بدون کاتالیزگر مخلوط  
شدند و در دمای محیط به مدت ۴ ساعت واکنش انجام شد.  
نتایج (جدول ۲، ردیف ۶) بازده محصول بسیار کم می‌باشد.

بعد از خنک شدن در پلیت‌ها ریخته شد تا محیط کشت  
باکتری بسته و آماده شود. در مرحله بعد باکتری‌ها به‌طور  
یکنواخت بر روی سطح آگار پخش شدند؛ و بعد از یک  
ساعت ۱۰ میکرولیتر از محلول آبی THF ۲۰ میلی‌گرم بر  
میلی‌لیتر (۱) و ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر (۲) به سطح آگار  
منتقل شد. سپس پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷  
درجه سانتیگراد قرار می‌گیرند تا باکتری‌ها رشد کنند. بعد از  
آن قطر ناحیه بازداری شده اطراف قطره مشتق دی‌هیدروپیران  
با خط کش اندازه‌گیری شد.

### بحث و نتیجه‌گیری

واکنش‌های چندجزئی به‌عنوان یک ابزار قدرتمند  
در زمینه تهیه ترکیب‌های آلی، با کاهش تعداد مراحل تهیه  
نسبت به روش‌های دیگر دارای سرعت و بازده بیشتری  
هستند. در نتیجه می‌توان در این واکنش‌ها، با جدا کردن حد  
واسط‌ها، باعث کاهش ضایعات و مانع از هدر رفتن محصول  
شد.

روش‌های مختلفی برای تهیهی ترکیبات آلی در  
پژوهش‌های شیمی آلی و شیمی معدنی وجود دارد. به‌غیر از  
روش‌هایی که برای تهیهی دی هیدروپیران قبلاً ذکر شده  
کاربرد فراوان ترکیب‌های پیران‌ها در زمینه‌های مختلف  
به‌خصوص در زمینه دارویی باعث شده که همچنان نیاز به  
روش‌های جدید و ساده‌تر برای تهیه این ترکیبات ادامه داشته  
باشد. در میان این روش‌ها، واکنش‌های چند جزئی از اهمیت  
زیادی برخوردار هستند به‌طوری‌که در این واکنش‌ها دو یا  
چند ماده اولیه باهم ترکیب شده و محصولی به‌دست می‌آید  
که بیشتر مواد اولیه در آن وجود داشته باشند.

در این پژوهش واکنش سه‌جزئی تک‌ظرف اتیل استو  
استات، مالونیتریل و بنزالدهید با توجه به واکنش‌پذیری  
بالای مالونیتریل و بنزالدهید آن و قدرت اسیدی اتیل استو  
استات برای بهینه‌سازی شرایط واکنش مورد بررسی قرار  
گرفت.

با افزایش زمان واکنش، بازده بسیار کم است اما با افزایش مقادیرهای کاتالیزگر (با ثابت کردن دیگر متغیرها) بازده واکنش افزایش می‌یابد (جدول ۲، ردیف ۵) یعنی بازده واکنش تحت تأثیر مقدار کاتالیزگر قرار می‌گیرد.

در ادامه و به دنبال یافتن مقدار مناسب کاتالیزگر جهت افزایش بازده، واکنش نمونه در مقادیر مختلف کاتالیزگر تکرار شد. همان‌طور که از نتایج جدول (۲) مشاهده می‌شود این واکنش در حضور ۰/۰۰۹ گرم نانو سیلیکا سولفامیک اسید بالاترین در صد بازده را دارا می‌باشد (شکل ۲).

همان‌طور که مشاهده می‌شود بدون وجود کاتالیزگر حتی

جدول ۲- بررسی اثر مقدار کاتالیزگر نانو سیلیکا سولفامیک اسید در سنتزدی هیدروپیران در شرایط دمای محیط و آب

ردیف	مقدار کاتالیزگر نانو سیلیکا سولفامیک اسید	زمان (دقیقه)	بازده (%)
۱	۰/۰۰۲	۳۰	۵۰
۲	۰/۰۰۵	۳۰	۷۰
۳	۰/۰۰۶	۳۰	۷۵
۴	۰/۰۰۸	۳۰	۸۵
۵	۰/۰۰۹	۳۰	۹۰
۶	بدون کاتالیزور	۳۰	ناچیز

#### انتخاب حلال مناسب

در ادامه برای بررسی و اثبات اثر حلال در ۶ لوله آزمایش مجهز به همزن مغناطیسی، ۱ میلی مول بنز لدهید (۰/۱۰۶) اتیل استواستات (۰/۲۶ میلی لیتر) و نانو سیلیکا سولفامیک اسید (۰/۰۰۹ گرم) در ۵ میلی لیتر از حلال‌های آب، اتانول، ۱ و ۴- دی اکسان، ترا هیدروفوران کلروفرم، دی کلرومتان به صورت مجزا در دمای اتاق مورد بررسی قرار گرفت. نتایج خلاصه شده در جدول (۳) نشان می‌دهد، در حلال آب و هم‌چنین حلال دی کلرومتان بیشترین بازده به دست آمده است. حلال دی کلرومتان دارای بازده نسبتاً خوب ولی در زمان طولانی‌تر (۵ ساعت) نسبت به حلال آب محصول می‌دهد. حلال آب به علت قطبیت بیشتر و دارا بودن پیوند

هیدروژنی بیشترین بازده را داشته است.

یکی از مهم‌ترین اصول شیمی سبز تأکید بر مواد کمکی نظیر حلال‌های غیر سمی، غیر قابل اشتغال و سازگاری با محیط زیست مثل آب در برابر حلال‌های متداول (حلال‌های آلی کلردار و...) به عنوان مواد سرطان‌زا شناخته شده‌اند که رفتارهای پرخطر برای محیط زیست دارند؛ که با توجه به این اصول و بی‌خطر بودن حلال آب، این ماده به عنوان حلال واکنش انتخاب شد.

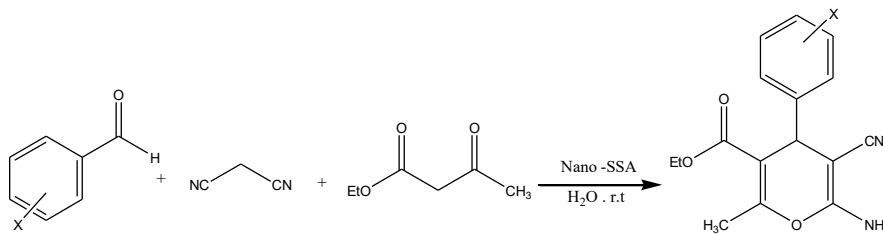
قابل ذکر است که در شرایط بدون حلال بازده محصول بسیار کم و زمان واکنش طولانی است به همین خاطر نمی‌توان شرایط بهینه را برای انجام واکنش در شرایط بدون حلال انتخاب کرد.

جدول ۳- جدول انتخاب حلال مناسب در زمان و بازده واکنش در حضور کاتالیزگر نانو سیلیکا سولفامیک اسید

ردیف	حلال	زمان (ساعت)	بازده (%)
۱	آب	۰/۵	۹۰
۲	اتانول	۳	۴۰
۳	۱ و ۴- دی اکسان	۵	جواب ندارد
۴	تتراهیدروفوران	۷	جواب ندارد
۵	کلروفرم	۷	۲۰
۶	دی کلرومتان	۸	۶۰
۷	بدون حلال	۶	۳۵

آن واکنش اتیل استو استات با مالونونیتریل مورد بررسی قرار گرفت. آب در این واکنش به دلیل داشتن قطبیت بالا بهترین عملکرد را در سرعت بخشیدن واکنش بر عهده داشت. همچنین به عنوان یک حلال دوستدار محیط زیست و شیمی سبز می باشد (جدول ۴).

در این پژوهش واکنش سه جزئی تک ظرف اتیل استو استات، مالونونیتریل و آلدهیدهای با توجه به واکنش پذیری بالای مالونونیتریل و بنزآلدهید آن و قدرت اسیدی اتیل استو استات، واکنش پشت سر هم نوناگل - هایکل، ابتدا مالونونیتریل با آلدهیدهای آروماتیک و به دنبال

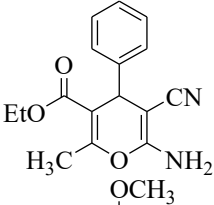
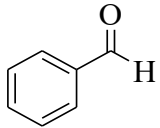
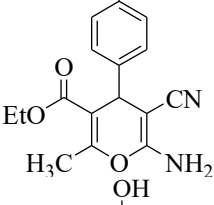
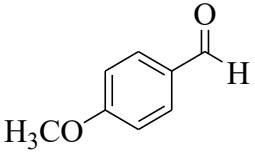
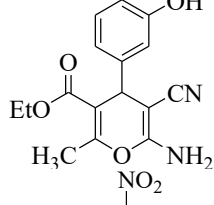
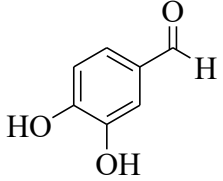
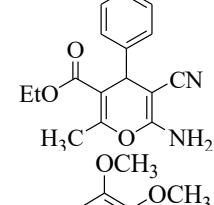
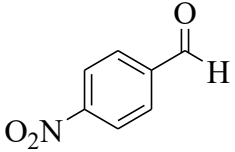
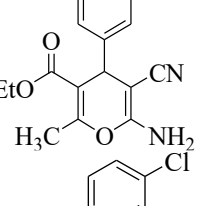
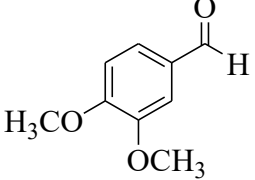
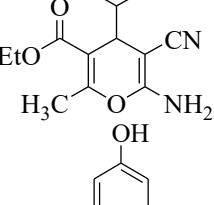
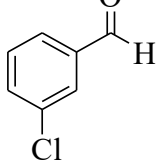
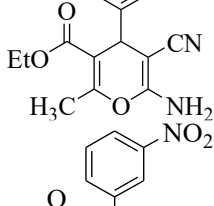
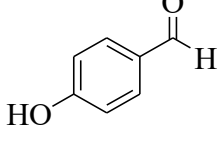
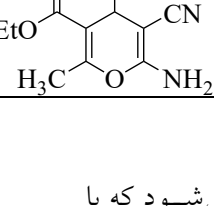
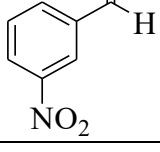


X: Cl, F, OCH<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, ....

شکل ۳. تهیه مشتق های دی هیدروپیران با استفاده از واکنش سه جزئی

جدول ۴- تهیه دی هیدروپیران از آلدهیدهای مختلف در حضور نانو سیلیکا سولفامیک اسید در محیط آبی

ردیف	آلدهید مورد استفاده	محصول	ترکیب	زمان (دقیقه)	بازده (%)
------	---------------------	-------	-------	--------------	-----------

۹۰	۳۰	۴a			۱
۸۵	۹۰	۴b			۲
۹۰	۳۰	۴c			۳
۹۰	۳۰	۴d			۴
۸۷	۴۵	۴e			۵
۸۶	۴۵	۴f			۶
۶۵	۱۲۰	۴g			۷
۸۹	۴۰	۴h			۸

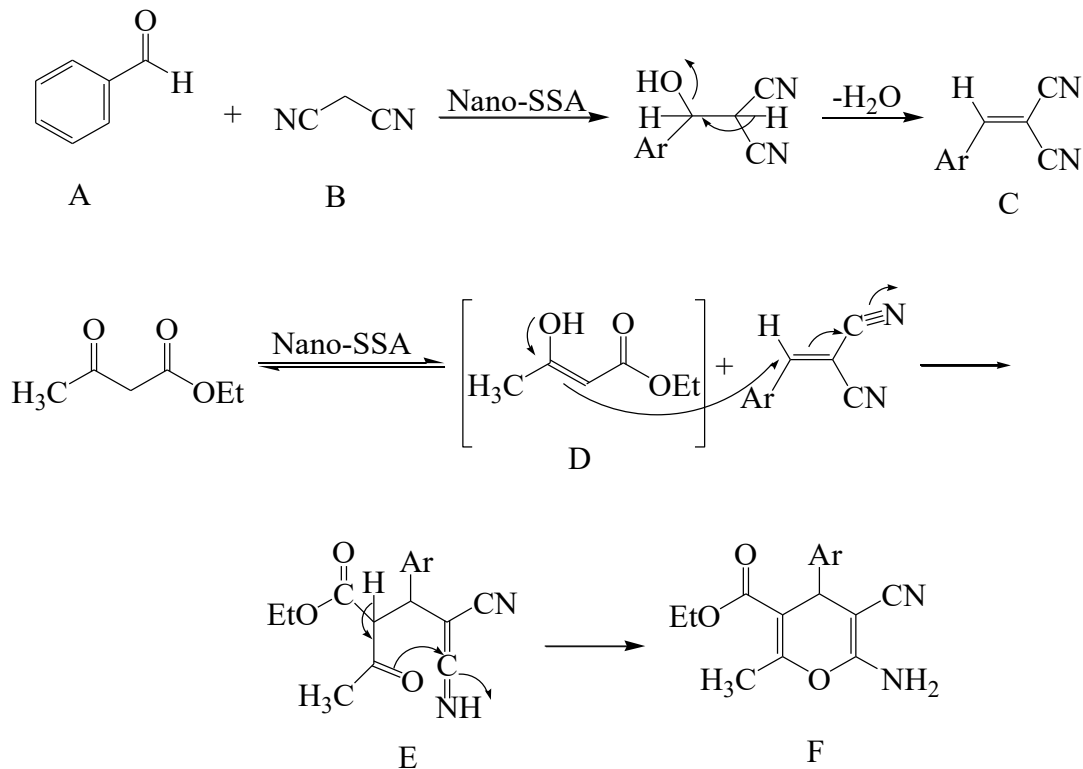
مایکل و در مرحله آخر توسط حمله درون مولکولی محصول اصلی تشکیل می‌شود.  
مکانیسم واکنش از طریق سیانو آریلیدین (C) که حاصل

در این واکنش مکانیسم پیاپی انجام می‌شود که با بررسی واکنش توسط TLC مشخص شد که در ابتدای این واکنش، یک واکنش نووناگل انجام شده و سپس یک افزایش



می‌کند که می‌توان گفت حذف آب در مرحله اول نقش اساسی را در فرآیند حلقوی شدن دارد و بدون آب واکنش انجام نمی‌شود (شکل ۳).

تراکم آریل آلدهید (A) و مالونونیتریل (B) است، شروع می‌شود و همزمان با ترکیب شدن با (D) تشکیل حد واسط (E) را می‌دهد. پس از حلقوی شدن ترکیب F را تولید

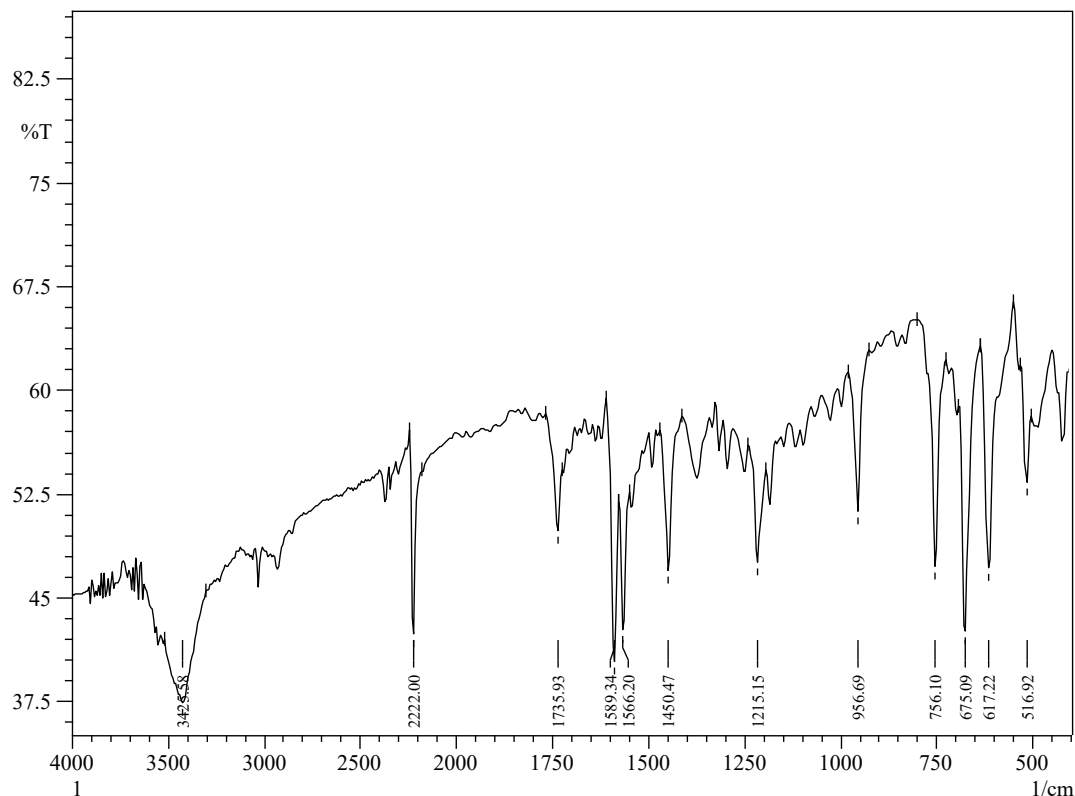


شکل ۳. مکانیسم واکنش تهیه دی‌هیدروپیران

خواص فیزیکی، طیف IR آن‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفت. در طیف IR محصولات خالص بدست آمده، وجود نوار جذبی در ناحیه  $3400-3300\text{ cm}^{-1}$  نشان‌دهنده فرکانس کششی پیوند N-H، وجود نوار جذبی در ناحیه  $2225\text{ cm}^{-1}$  نشان‌دهنده فرکانس کششی CN، نوار جذبی در ناحیه  $\text{cm}^{-1}$  و  $1715\text{ cm}^{-1}$  نشان‌دهنده پیوند کششی گروه کربونیل (C=O) و نوار جذبی در ناحیه  $1650-1450\text{ cm}^{-1}$  نشان‌دهنده پیوند کششی C=C حلقه‌های آروماتیک می‌باشد (شکل ۴).

در این واکنش حذف شدن پروتون اولیه از گروه نیتریل و حلقوی شدن در حضور کاتالیزگر انجام می‌گیرد. به‌طوری‌که کاتالیزگر نقش فعال‌سازی گروه کربونیل آلدهید در تراکم اولیه مالونونیتریل و بنزآلدهید را دارد که با توجه به اندازه ذرات سطح تماس مواد را برای افزایش واکنش‌دهی بهتر بر عهده دارد.

جهت شناسایی محصولات، علاوه بر بررسی



شکل ۴. طیف IR مربوط به ۶- آمینو-۵- سیانو-۴- (۴- متوکسی کربونیل فنیل)-۲- متیل -۴H- پیران-۳- کربوکسیلیک اسید اتیل استر

جدول ۵- قابلیت بازیافت کاتالیزور نانو سیلیکا سولفامیک اسید

ردیف	کاتالیزگر بازیافت شده	زمان بازیافت (دقیقه)	بازده (%)
۱	مرحله اول	۳۰	۸۵
۲	مرحله دوم	۳۰	۷۹
۳	مرحله سوم	۳۰	۷۷

در تمام واکنش‌ها، محصولات به راحتی با صاف کردن توسط کاغذ صافی و استون از کاتالیزور جدا گردید. به دلیل اهمیت استفاده مجدد از کاتالیزور در واکنش‌های آلی به ویژه در صنعت، قابلیت بازیافت کاتالیزور نانو سیلیکا سولفامیک اسید مورد بررسی قرار گرفت. پس از انجام واکنش اتیل استو استات، بنزالدهید با مالونونیتریل تحت شرایط بهینه، کاتالیزور با صاف کردن و شستن با استون جداسازی و خشک شد. سپس کاتالیزور بازیافتی ۳ مرتبه دیگر در واکنش مشابه مورد استفاده قرار گرفت. پس از ۳۰ دقیقه، راندمان محصولات در این واکنش‌ها به ترتیب ۸۵، ۷۹، ۷۷ درصد به دست آمد که نشان می‌دهد در این واکنش، توانایی کاتالیزوری نانو سیلیکا سولفامیک اسید به مقدار ناچیزی کاهش می‌یابد (جدول ۵).

## منابع

[1] Kulesza A EFH, Mishra R.K, Cross-Doersen D, Mazur A.W. *Organic Lett.* 2003;5:1163.

[2] Redman A.M DJ, Scott W. *J Org Lett.* 2000;6:767.

[3] Sanchez F HPC, Cruz Y, alcaraz J, Tamariz F, Delgado, Vazquez M.A. *J Mex Chem Soc.* 2012;56:121.

[4] Hafez E.A EMH, Elagemey A.G.A, El-Taweel F.M.A.A. *Heterocycles.* 1987;26:903.

[5] Seshu Babu N PN, Wara Rao V, Sai Prasad T, Lingaiah P.S. *Tetrahedron Lett.* 2008;49:2730-3.

[6] Shanthi G PPT. *Tetrahedron Lett.* 2006;47:76290.

[7] Wang X.S ZJX, Zeng Z.S, Li Y. L, Shi D. Q, Sh. Tu J. *ARKIVOC.* 2006;107:452.

[8] M SR. *Pharmazie.* 1996;51:198.

[9] <https://www.tandfonline.com/author/Aoyama%2C+Tadashi>.

[10] S. Pal YK, J.M. Song, . Activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium *Escherichia Coli.*, *Appl Environ Microbiol.* 2007;73:1712.

[11] R. Das SG, S.S. Nath, . Preparation and antibacterial activity of silver nanoparticles. *J Biomater Nanobiotechnol.* 2011;2:472.



شکل ۵، پلیت‌های حاوی محیط کشت آگار که

باکتری‌های اشرشیاکولی (*E. coli*) و استافیلوکوکوس (*S.*)

*aureus* روی آن پخش شده‌اند را نشان می‌دهد. قطر ناحیه بازداری

اطراف محلول دی‌هیدروپیران حاوی در محیط‌های پخش باکتری

استافیلوکوکوس و اشرشیاکولی به ترتیب ۱۰ میلی‌متر بود که نشان-

دهنده خاصیت ضد باکتری می‌باشد.

## نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه می‌توان گفت که این پژوهش، روش

جدید، ساده و مؤثر برای سنتز مشتقات دی‌هیدروپیران در

حضور کاتالیزور نانو سیلیکا سولفامیک اسید در محیط آبی و

دمای محیط را ارائه می‌دهد. از مزایای این روش می‌توان

به‌سادگی و راحتی شرایط واکنش، ناحیه‌گزینی بالا، جداسازی

راحت محصولات، راندمان بالا، قابلیت بازیافت کاتالیزور و

سازگاری با محیط‌زیست اشاره کرد.

## سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی دانشگاه پیام نور

(PNU) صمیمانه تشکر می‌نمایند.

## COPYRIGHTS



© 2022 by the authors. Licensee PNU, Tehran, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY4.0)