

به کارگیری ۱ و ۱۰ فنانترولین به عنوان کاتالیست چندکاره در سنتز تتراهیدرو بنزو [b] پیران ها در محیط آبی

اسداله حسن خانی* و الهه مصدق

دانشیار شیمی آلی، گروه پژوهشی مواد نو، پژوهشکده مواد، پژوهشگاه علوم و تکنولوژی پیشرفته و علوم محیطی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته کرمان، کرمان، ایران

دریافت: اردیبهشت ۱۳۹۶، بازنگری: مرداد ۱۳۹۶، پذیرش: شهریور ۱۳۹۶

چکیده: ۱، ۱۰- فنانترولین دارای ویژگی‌های جالب ساختاری و شیمیایی بازی، صلب بودن، آروماتیک بودن، مسطح بودن و قابلیت کی‌لیت شدن است. از این رو، ترکیب یادشده به عنوان کاتالیست چندمنظوره در شیمی آلی به کار گرفته می‌شود. ترکیب فنانترولین (5mol%) به عنوان یک کاتالیست آلی برای سنتز تتراهیدروبنزو [b] پیران‌ها که ترکیب‌های دارویی مهم هستند، مورد استفاده قرار گرفت. در این روش مؤثر و سازگار با محیط زیست، مخلوطی از یک آلدهید آروماتیک، مالونونیتریل و ترکیب‌های ۱، ۳- دی‌کربونیل در حضور فنانترولین به عنوان یک کاتالیست همگن در دمای ۵۰ درجه سانتیگراد در H₂O/EtOH با بازده‌های عالی منجر به فراورده‌های مربوط شد. این روش به دلیل استفاده از آب به عنوان یک سامانه حلال سبز، زمان کوتاه واکنش، بازده‌های بالا و بدون خالص‌سازی بیشتر، جالب توجه است.

واژه‌های کلیدی: واکنش چندجزیی، تتراهیدروبنزو [b] پیران‌ها، فنانترولین، کاتالیست چندمنظوره.

مقدمه

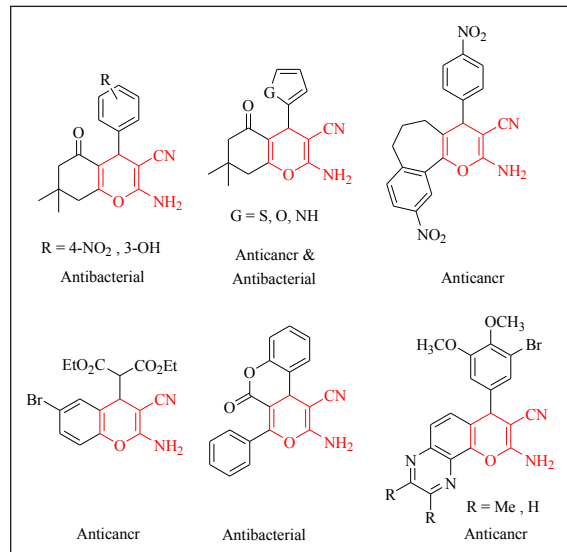
جایگاه مهمی را در پژوهش‌های دارویی کسب کرده‌اند [۵]. از میان کرومن‌های متفاوت، ۲-آمینو-۴-کرومن‌های دارای گروه سیانو، قابلیت به کارگیری در درمان بیماری‌هایی مانند روماتیسم و سرطان را دارند [۶]. همچنین، از این ترکیب‌ها در ساخت رنگ‌های لیزی [۷] مواد فلئوئورسانس^{۱۱} [۸] رنگ‌دانه‌ها و مواد آرایشی [۹] نیز استفاده می‌شود. در شکل ۱ ساختار برخی از ناجورحلقه‌های سنتزی با هسته ۲-آمینو-۳-سیانو H₄ پیرانی که ویژگی دارویی ضد سرطان^{۱۲} و ضدباکتری دارند، نشان داده شده است [۱۰ تا ۳۲].

در سال‌های اخیر سنتز ناجورحلقه‌ها^۱ به دلیل ویژگی زیستی و دارویی قابل توجه آن‌ها، نظر پژوهشگران را به خود جلب کرده است [۱ تا ۳]. کرومن‌ها^۲ ترکیب‌های ناجورحلقه طبیعی حاوی اکسیژن هستند که در ساختار میوه‌ها و سبزیجات به وفور یافت می‌شوند [۴]. این ترکیب‌ها به دلیل ویژگی زیستی و دارویی بی‌نظیری مانند اثرات ضدباکتری^۳، ضدقارچ^۴، ضدفشار خون^۵، ضدانعقاد خون^۶، ضدویروس^۷، آنتی‌اکسیدان^۸، ضدحساسیت^۹ و ضدتوموربودن^{۱۰}

- | | | | | | | |
|-----------------|-------------------|------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------|
| 1. Heterocyclic | 2. Chromones | 3. Antibacterial | 4. Antifungal | 5. Antihypertensive | 6. Anticoagulant | 7. Antivirals |
| 8. Antioxidant | 9. Antihistaminic | 10. Antitumor | 11. Fluorescence | 12. Anticancer | | |

فرآورده‌ها، سخت‌بودن بازیافت کاتالیست، طولانی‌بودن زمان واکنش، استفاده از معرف‌های گران‌قیمت، استفاده از حلال آلی، شرایط سخت واکنش، خوردگی و مشکلات ناشی از آن، شرایط پیچیده استحصال و به‌کارگیری مایکروویو که استفاده صنعتی آن امکان‌پذیر نیست. بنابراین، ارائه یک روش تک‌مرحله‌ای ساده، کارآمد، سازگار با محیط زیست و مقرون‌به‌صرفه برای سنتز این دسته از ترکیب‌ها با ویژگی زیستی بسیار حائز اهمیت است. در سال‌های اخیر، پژوهشگران ایرانی روش‌های جدیدی برای سنتز این ترکیب‌ها گزارش کرده‌اند [۳۶ تا ۴۹].

در این مقاله ما درصدد سنتز این گروه از ترکیب‌ها در حضور حلال سبز و ارزان‌قیمت آب و اتانول با استفاده از ۱ و ۱۰-فنانترولین به‌عنوان یک کاتالیست آلی قابل بازیافت هستیم. ۱، ۱۰-فنانترولین (phen) ترکیب بدون رنگ بلوری با فرمول مولکولی $C_{12}H_8N_2$ است. این ترکیب یک ناجورحلقه آلی همه‌کاره است که در علوم دارویی شیمی تجزیه، معدنی، و آلی نقش ایفا می‌کند. در شیمی تجزیه از این ترکیب برای اندازه‌گیری غلظت فلزات استفاده می‌شود. شکل هندسی مسطح و صلب‌بودن ساختار آن را به یک لیگاند دودندانه در شیمی معدنی تبدیل کرده است. همچنین، مسطح بودن شکل هندسی و صلب‌بودن باعث اتصال آن به DNA و RNA شده و توجه پژوهشگران این حوزه را به خود جلب کرده است. این ترکیب ویژگی علف‌کشی داشته و ویژگی فلئورسانس و لومینسانس^۱ برای آن گزارش شده است [۵۰ و ۵۱]. همچنین، با اکثر یون‌های فلزی کمپلکس می‌دهد. چندکاره بودن این ترکیب و ویژگی بازی آن به دلیل ساختار شبه پیریدینی حلقه‌ها، ما را به سمت استفاده از این ترکیب به‌عنوان کاتالیست سوق داد. کاتالیست به دلیل وجود جفت الکترون‌های غیر پیوندی روی نیتروژن به‌راحتی از مالونونیتریل و ۱، ۳-دی‌کتون پروتون جذب کرده باعث فعال شدن این ترکیب‌ها می‌شود. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده‌شده، کاتالیست با جذب پروتون می‌تواند بار مثبت آن را در چندین موقعیت پخش کرده و از این نظر مانند یک باز قوی عمل کند. در مرحله دیگر از چرخه واکنش، با انتقال



شکل ۱ ساختار برخی از ناجورحلقه‌های سنتزی با هسته ۲-آمینو-۳-سیانو-۴H پیرانی با ویژگی دارویی

همان‌طور که اشاره شد، به دلیل حضور پیران‌ها در ساختار طیف وسیعی از ترکیب‌ها با ارزش دارویی و زیستی، تهیه و سنتز این ترکیب‌ها دارای اهمیت است. جستجو در منابع نشان می‌دهد که مقاله‌های متعددی در این زمینه به چاپ رسیده است. روش‌های قدیمی سنتز مشتق‌های پیران در حضور بازهایی مانند تری‌ایتیل آمین، پیریدین و پایپیریدین و در حلال‌های آلی مانند دی‌متیل فراماید و یا استیک اسید انجام گرفته است. به‌طور کلی، روش‌های عمده ارائه‌شده برای سنتز این ترکیبات بیشتر به‌صورت دوجزیی و سه‌جزیی است. در روش دوجزیی ابتدا حد واسط آلدهید و مالونونیتریل تهیه‌شده، سپس با ۱، ۳-دی‌کتون‌ها وارد واکنش می‌شود [۳۳ تا ۳۵]. در روش سه‌جزیی هر سه ماده اولیه هم‌زمان وارد واکنش می‌شوند. در سال‌های اخیر مقاله‌های پژوهشی فراوانی در این زمینه به چاپ رسیده که هرکدام مزایا و معایب خاص خود را دارند. در این مقاله‌ها بازده و زمان گزارش‌شده برای تکمیل واکنش‌ها با توجه به ساختار کاتالیست‌های مورد استفاده و شرایط انجام واکنش متفاوت است. برخی از روش‌های گزارش‌شده دارای معایبی هستند که عبارت‌اند از: بهره پایین

1. Luminance

نازک (TLC) با استفاده از ورقه‌های سیلیکاژل 60F-254 شرکت مواد شیمیایی مرک آلمان انجام گرفته است.

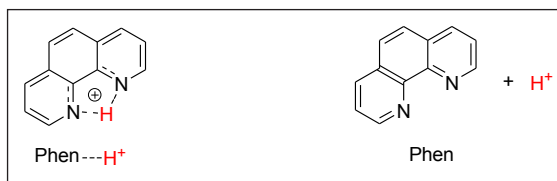
سنتر مشتق‌های تتراهیدرو بنزو [b] پیران

مخلوطی از ۱، ۳-دی‌کربونیل (دو میلی‌مول)، آلدهید آروماتیک (دو میلی‌مول)، مالونونیتریل (دو میلی‌مول)، و کاتالیست ۱، ۱۰-فنانترولین (۵ مول درصد) در یک بالن کوچک حاوی ۱۰ میلی‌لیتر $H_2O/EtOH$ (4:1) به هم افزوده شدند. محتویات بالن ضمن هم‌زدن سریع، در یک حمام روغن تا دمای $50^\circ C$ دقیقه گرم و پس از اتمام واکنش (دنبال کردن واکنش از طریق TLC) تا دمای اتاق سرد و صاف شدند. رسوب به‌دست‌آمده با $H_2O/EtOH$ (2:1) شسته شد. در پایان فراورده به‌دست‌آمده را در اتانول متبلور و سپس با روش‌های متفاوت مرسوم در آزمایشگاه شیمی آلی شناسایی شدند. کاتالیست به دلیل حلالیت در مخلوط آب و اتانول قابل بازیافت بوده و پس از تبخیر حلال و خشک کردن، دوباره مورد استفاده قرار گرفت و توانایی کاتالیستی خود را در واکنش‌های دیگر حفظ می‌کرد.

نتیجه‌ها و بحث

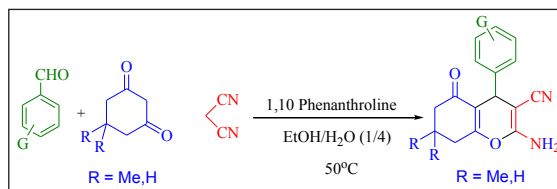
برای دستیابی به بهترین شرایط، در ابتدا واکنش بین بنزالدهید، دایمدون و مالونونیتریل به‌عنوان الگو انتخاب شده و اثر حلال و کاتالیست بر روی آن بررسی شد. نتایج به‌دست‌آمده از فرایند بهینه‌سازی در جدول ۱ آمده است. استفاده از مقدار ۵ مول درصد از کاتالیست ۱، ۱۰-فنانترولین بهترین نتیجه (زمان کمتر و بازده بیشتر) را می‌دهد. همچنین، از حلال‌های متفاوتی مانند اتیل‌استات، استونیتریل، متانول، اتانول، آب و مخلوط آب/ اتانول برای انجام واکنش استفاده شد. نتایج واکنش‌ها نشان می‌دهد که بهترین حلال برای انجام این واکنش، حلال‌های قطبی است. از میان حلال‌های قطبی هم مخلوط آب/ اتانول از بقیه بهتر است. همچنین، نسبت آب/ اتانول نیز مطالعه شد و بهترین نسبت برای آب/ اتانول نسبت ۱:۴ به‌دست آمد. مشخص شد که

پروتون سبب پیشرفت واکنش می‌شود.



شکل ۲ نقش کاتالیستی در انتقال پروتون

واکنش تراکمی بین دایمدون (یا ۳، ۱-سیکلوهاگزادی اون)، مالونونیتریل و آلدهیدهای آروماتیک در حضور کاتالیست ۱ و ۱۰-فنانترولین در حضور مخلوطی از حلال آب و اتانول منجر به تهیه فراورده مورد نظر می‌شود. واکنش در دمای $50^\circ C$ و در طی ۵ تا ۱۹ دقیقه با بازده‌های عالی ۹۰ تا ۹۸ درصد کامل می‌شود (شکل ۳).



شکل ۳ طرح‌واره کلی سنتر مشتق‌های پیران

بخش تجربی

مواد و دستگاه‌های مورد استفاده

مواد شیمیایی و واکنشگرهای به‌کار رفته در این پژوهش مانند ۱، ۱۰-فنانترولین، ۳، ۱-دی‌کربونیل‌ها، مالونونیتریل، مشتق‌های متفاوت آلدهیدهای آروماتیک و تمامی مواد مورد استفاده دیگر از شرکت‌های مرک^۱، فلوکا^۲، آلدریج^۳ و آکروس^۴ خریداری شده و هیچ‌گونه خالص‌سازی اضافی روی آن‌ها انجام نشده است. نقاط ذوب با استفاده از لوله‌های موئین در یک دستگاه تعیین نقطه ذوب Electro thermal مدل IA 9200 به‌دست‌آمده و تصحیح مجدد نشده‌اند. طیف‌های $^1H NMR$ در محلول DMSO دو تره، در دستگاه Bruker 400 گرفته شده‌اند. کروماتوگرافی لایه

1. Merck 2. Fluka 3. Aldrich 4. Acros

کاهش دما باعث افزایش زمان و کاهش بازده واکنش می‌شود. لذا شرایط بهینه برای انجام واکنش، حلال آب و اتانول و دمای ۵۰ درجه سانتیگراد انتخاب شد.

مالونونیتریل در حضور ۵ مول درصد از کاتالیست‌های جدول ۲ انجام شده و زمان و بازده آن‌ها با یکدیگر مقایسه شد. همه واکنش‌ها در دمای ۵۰ درجه سانتیگراد و در مخلوطی از حلال EtOH/H₂O (1:4) انجام شدند. همان‌طور که از داده‌های جدول مشخص است، بیشترین بازده و کمترین زمان انجام واکنش هنگام استفاده از کاتالیست ۱، ۱۰- فنانترولین مشاهده می‌شود. هنگام استفاده از کاتالیست‌های دیگر زمان واکنش ۱۰ تا ۴۰

مقایسه کاتالیست فنانترولین با کاتالیست‌های دیگر به منظور پی بردن به مزیت این کاتالیست در مقایسه با کاتالیست‌های دیگر، واکنش بین بنزالدهید، دایمدون و

جدول ۱ اثر حلال‌ها و مقدار کاتالیست بر روی واکنش بنزالدهید، دایمدون و مالونونیتریل

ردیف	بازدهی* (%)	زمان (دقیقه)	کاتالیست (mol%)	دما (°C)	حلال
۱	۶۴	۵۰	۱۰	۵۰	EtOAc
۲	۷۵	۴۰	۱۰	۵۰	CH ₃ CN
۳	۸۰	۲۰	۱۰	۵۰	MeOH
۴	۸۵	۱۸	۱۰	۵۰	EtOH
۵	۷۵	۲۵	۱۰	۵۰	H ₂ O
۶	۸۸	۱۵	۱۰	۵۰	EtOH/H ₂ O (1:1)
۷	۹۱	۱۲	۱۰	۵۰	EtOH/H ₂ O (1:2)
۸	۹۵	۱۰	۱۰	۵۰	EtOH/H ₂ O (1:3)
۹	۹۸	۶	۱۰	۵۰	EtOH/H ₂ O (1:4)
۱۰	۹۴	۱۵	۱۰	۴۰	EtOH/H ₂ O (1:4)
۱۱	۹۸	۶	۱۰	۶۰	EtOH/H ₂ O (1:4)
۱۲	۹۸	۶	۵	۵۰	EtOH/H ₂ O (1:4)
۱۳	۹۳	۱۰	۲	۵۰	EtOH/H ₂ O (1:4)
۱۴	۹۶	۹	۱۵	۵۰	EtOH/H ₂ O (1:4)
۱۵	۹۳	۱۳	۲۰	۵۰	EtOH/H ₂ O (1:4)
۱۶	۸۲	۳۵	۱۰	r.t	EtOH/H ₂ O (1:4)

*بازدهی مربوط به فراورده‌های جداشده است.

جدول ۲ مقایسه زمان و بازده کاتالیست متفاوت بر روی واکنش بنزالدهید، دایمدون و مالونونیتریل

ردیف	بازدهی* (%)	زمان	کاتالیست (5mol%)
۱	۸۸	۳h	H ₃ BO ₃
۲	۸۵	۴h	EDTA
۳	۷۹	۲h	ZnCl ₂
۴	۸۰	۴h	Zn(NO ₃) ₂ .4H ₂ O
۵	۷۸	۱h	ACO ⁻ H ₃ N ⁺ CH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺ OAC ⁻
۶	۹۸	۶min	1,10-Phenanthroline

بسیاری از روش‌های گزارش شده در منابع پایین و بازده واکنش‌ها بالا است. استحصال بسیار آسان بوده و واکنش بدون انجام واکنش‌های جانبی انجام می‌شود.

سازوکار واکنش

سازوکار پیشنهادی برای تشکیل پیران‌ها به‌ویژه H ۴-بنزو [b] پیران در شکل ۴ نمایش داده شده است. ابتدا کاتالیست ۱، ۱۰- فنانترویلین از مالونونیتریل یک پروتون دریافت کرده و پروتون را به آلدئید منتقل می‌کند. واکنش آنیون به‌دست آمده از مالونونیتریل با آلدئید پروتونه شده منجر به حدواسطی می‌شود که با از دست دادن آب آلکن می‌دهد. گروه کربونیل ترکیب دایمدون با کاتالیست فعال شده و به راحتی به فرم انولی درمی‌آید. در مرحله بعد گروه کربونیل دایمدون که به دو فرم انولی و کتونی وجود دارد طی افزایش مایکل به حد واسط بنزیدین مالونونیتریل افزوده می‌شود. سرانجام با حذف

برابر (به ترتیب ردیف‌های ۵ و ۲) افزایش می‌یابد. همچنین، بازده واکنش هنگام استفاده از فنانترویلین بین ۱۰ تا ۲۰ درصد (به ترتیب ردیف‌های ۱ و ۵) افزایش می‌یابد. بنابراین، با توجه به دلایل ذکر شده از این کاتالیست برای انجام واکنش‌ها استفاده شد.

برای مشتق سازی واکنش طیف متنوعی از آلدئیدهای آروماتیک با گروه‌های الکترون‌کشنده (مانند گروه‌های نیترو و هالوژن‌ها) و الکترون‌دهنده (مانند گروه‌های دی‌متیل آمینو، متیل، متوکسی و هیدروکسی) استفاده شد. بهره و زمان تکمیل واکنش برای مشتق‌های گوناگون در جدول ۳ گردآوری شده است. همان طوری که در جدول نتایج مشاهده می‌شود، مشتق‌های متعددی از بنزآلدئیدهای آروماتیک با گروه‌های استخلافی متفاوت واکنش داده و فراورده‌های متناظر با بازده مناسب به‌دست می‌آیند. گروه‌های استخلافی الکترون‌دهنده و نیز الکترون‌کشنده در این واکنش‌ها مورد بررسی قرار گرفت که در همه موارد نتایج رضایت بخشی به‌دست آمد. زمان تکمیل واکنش‌ها در مقایسه با

جدول ۳ نتایج واکنش

Ar	1,3-diketones	فراورده	زمان (دقیقه)	بازدهی (%)	ردیف
ph	Dimedone	۴a	۶	۹۸	۱
2-Cl-C ₆ H ₄	Dimedone	۴b	۱۰	۹۰	۲
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Dimedone	۴c	۵	۹۵	۳
4-Me-C ₆ H ₄	Dimedone	۴d	۱۸	۹۸	۴
3-Me-C ₆ H ₄	Dimedone	۴e	۱۶	۹۵	۵
4-N(Me) ₂ -C ₆ H ₄	Dimedone	۴f	۱۳	۹۰	۶
3-NO ₂ -C ₆ H ₄	Dimedone	۴g	۸	۹۴	۷
2-NO ₂ -C ₆ H ₄	Dimedone	۴h	۸	۹۸	۸
3-OH-C ₆ H ₄	Dimedone	۴i	۱۶	۹۳	۹
2,4-di-Cl-C ₆ H ₄	Dimedone	۴j	۱۲	۹۸	۱۰
3-OMe-C ₆ H ₄	Dimedone	۴k	۱۴	۹۷	۱۱
2,3-di-OMe-C ₆ H ₃	Dimedone	۴l	۱۵	۹۸	۱۲
2,4-di-Cl-C ₆ H ₃	1,3-Cyclohexanedione	۴m	۱۴	۹۴	۱۳
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1,3-Cyclohexanedione	۴n	۱۶	۹۰	۱۴
3-NO ₂ -C ₆ H ₄	1,3-Cyclohexanedione	۴o	۱۹	۹۶	۱۵

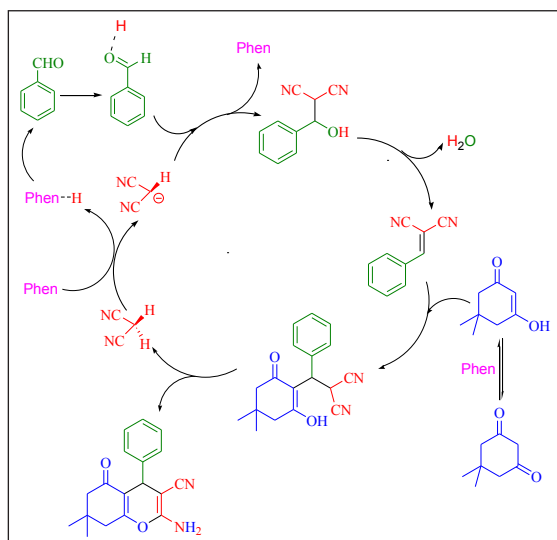
نتیجه گیری

در این مقاله کاربرد دیگری از ترکیب چندکاره ۱، ۱۰- فنانتروپین به عنوان کاتالیست گزارش شده است. در این پروژه یک روش سبز و کارآمد برای سنتز مشتق‌های تتراهیدرو بنزو [b] پیران گزارش شده است. این واکنش مزایایی نسبت به واکنش‌های انجام شده قبلی دارد، که عبارت‌اند از: یک مرحله‌ای بودن، سادگی روش کار و خالص‌سازی ساده ترکیبات سنتز شده. همچنین، کاتالیست بدون از دست دادن فعالیت خود قابلیت بازیافت و استفاده مجدد دارد.

سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت مالی (قرارداد پژوهشی ۱۸۹۲، ۱۳، ۹۲، ۵، ۱۳) پژوهشگاه علوم و تکنولوژی پیشرفته و علوم محیطی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته کرمان انجام شده است. مجری مراتب سپاس و قدردانی خود را از پژوهشگاه و دانشگاه یادشده اعلام می‌دارد.

یک مولکول آب از ترکیب ایجاد شده، حلقه‌زایی انجام و فرآورده موردنظر با بازده‌های عالی به دست می‌آید.



شکل ۴ سازوکار پیشنهادی برای تشکیل فرآورده‌ها سنتز شده

مراجع

- [1]* اثنی عشری اصفهانی، منظر بانو؛ وصالی، اسماعیل؛ رستگار، زهرا؛ اسدی، زهرا؛ نشریه پژوهش‌های کاربردی در شیمی (JARC) دوره ۱۰، شماره ۱، ۷۱-۶۵، ۱۳۹۵.
- [2]* مرادزادگان، آرش؛ کیاست، علیرضا؛ عصاره، هادی؛ نشریه پژوهش‌های کاربردی در شیمی (JARC) دوره ۸، شماره ۴، ۳۹-۳۵، ۱۳۹۳.
- [3]* میرزاآقاییان، مریم؛ ابوالقاسمی ملکشا، محبوبه؛ نشریه پژوهش‌های کاربردی در شیمی (JARC) دوره ۷، شماره ۴، ۵۴-۴۷، ۱۳۹۲.
- [4] Dong, Z.; Liu, X.; Feng, J.; Wang, M.; Lin, L.; Feng, X.; Eur. J. Org. Chem. 1, 137-142, 2011.
- [5] Dekamin, M.G.; Eslami, M.; Maleki, A.; Tetrahedron. 69, 1074-1085, 2013.
- [6] Gao, Y.; Yang, W.; Du, D.M.; Tetrahedron: Asymmetry. 23, 339-344, 2012.
- [7] Reynolds, G.A.; Drexhage, K.H.; Opt. Commun. 13, 222-225, 1975.
- [8] Bissell, E.R.; Mitchell, A.R.; Smith, R.E.; J. Org. Chem. 45, 2283-2287, 1980.
- [9] Ellis, G.P.; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Chromenes, Chromamones and Chromones" John Wiley, New York, Chapter II, 11-13, 1977.
- [10] Laskar, S.; Brahmachari, G.; Signpost Open Access J. Org. Biomol. Chem. 2, 1-50, 2014.
- [11] Staquet, M.; Bron, D.; Rozenzweig, M.; Kennis, Y.; J. Clin. Pharmacol. 21, 60-63, 1981.
- [12] Jerning, E.; Svantesson, G.T.; Mohell, N.; Eur. J. Pharmacol. 360, 219-225, 1998.

- [13] Bedair, A.H.; Emam, H.A.; El-Hady, N.A.; El-Agrody, K.A.R.A.; *Farmaco.* 56, 965-973 2001.
- [14] Khafagy, M.M.; El-Wahab, A.H.F.A.; Eid, F.A.; El-Agrody, A.M.; *Farmaco.* 57, 715-722, 2002.
- [15] Smith, C.W.; Bailey, J.M.; Billingham, M.E.J.; Chandrasekhar, S.; Dell, C.P.; Harvey, A.K.; Hicks, C.A.; Kingston, A.E.; Wishart, G.N.; *Bioorg. Med. Chem.* 5, 2783-2788, 1995.
- [16] Salamon, E.; Mannhold, R.; Weber, H.; Lemoine, H.; Frank, W.; *J. Med. Chem.* 45, 1086-1097, 2002.
- [17] Abdelrazeka, F.M.; Metza, P.; Farrag, E.K.; *Arch. Pharm. Med. Chem.* 337, 482-485, 2004.
- [18] Eid, F.A.; El-Wahab, A.H.F.; Ali, G.A.; Khafagy, M.M.; *Acta. Pharm.* 54, 13-26, 2004.
- [19] Doshi, J.M.; Tian, D.; Xing, C.; *J. Med. Chem.* 49, 7731-7739, 2006.
- [20] Kasibhatla, S.; Gourdeau, H.; Meerovitch, K.; Drewe, J.; Reddy, S.; Qiu, L.; Zhang, H.; Bergeron, F.; Bouffard, D.; Yang, Q.; Herich, J.; Lamothe, S.; Cai, S.X.; Tseng, B.; *Mol. Cancer. Ther.* 3, 1365-1374, 2004.
- [21] Amr, A.G.E.; Mohamed, A.M.; Mohamed, S.F.; Abdel-Hafez, N.A.; Hammam, A.E.F.G.; *Bioorg. Med. Chem.* 14, 5481-5488, 2006.
- [22] El-Saghier, A.M.M.; Naili, M.B.; Rammash, B.K.; Saleh, N.A.; Kreddan, K.M.; *Arkivoc.* 16, 83-91, 2007.
- [23] Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Zhang, H.; Grundy, C.C.; Labreque, D.; Bubenick, M.; Attardo, G.; Denis, R.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S.X.; *J. Med. Chem.* 51, 417-423, 2008.
- [24] Hegab, M.I.; Yousef, N.M.; Nour, H.F.; El-lithey, M.; Arbid, M.S.; *Acta. pharm.* 58, 15-27, 2008.
- [25] Kumar, D.; Reddy, V.B.; Sharad, S.; Dube, U.; Kapur, S.; *Eur. J. Med. Chem.* 44, 3805-3809, 2009.
- [26] Selvam, N.P.; Babu, T.H.; Perumal P.T.; *Tetrahedron.* 65, 8524-8530, 2009.
- [27] Erichsen, M.N.; Huynh, T.H.V.; Abrahamsen, B.; Bastlund, J.F.; Bundgaard, C.; Monrad, O.; Jensen, A.B.; Nielsen, C.W.; Frydenvang, K.; Jensen, A.A.; Bunch, L.; *J. Med. Chem.* 53, 7180-7191, 2010.
- [28] Mahmoodi, M.; Aliabadi, A.; Emami, S.; Safavi, M.; Rajabalian, S.; Mohagheghi, A.M.; Khoshzaban, A.; Kermani, A.S.; Lamei, N.; Shafiee, A.; Foroumadi, A.; *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 343, 411-416, 2010.
- [29] Paliwal, P.K.; Jetti, S.R.; Jain, S.; *Med. Chem. Res.* 22, 2984-2990, 2013.
- [30] Bhavanarushi, S.; Kanakaiah, V.; Yakaiah, E.; Saddanapu, V.; Addlagatta, A.; Rani, V.J.; *Med. Chem. Res.* 22, 2446-2454, 2013.
- [31] Yin, S.Q.; Shi, M.; Kong, T.T.; Zhang, C.M.; Han, K.; Cao, B.; Zhang, Z.; Du, X.; Tang, L.Q.; Mao, X.; Liu, Z.P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23, 3314-3319, 2013.
- [32] Choi, M.; Hwang Y.S.; Kumar, A.S.; Jo, H.; Jeong, Y.; Oh, Y.; Lee, J.; Yun, J.; Kim, Y.; Han, S.B.; Jung, J.K.; Cho, J.; Lee, H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24, 2404-2407, 2014.
- [33] Tu, S-J.; Gao, Y.; Guo, C.; Shi, D.; Lu, Z.; *Synth. Comm.* 32, 2137-2141, 2002.
- [34] Kaupp, G.; Naimi-Jamal, M. R.; Schmeyers, J.; *Tetrahedron.* 59, 3753-3760, 2003.
- [35] Rong, L.; Li, X.; Wang, H.; Shi, D.; Tu, S.; Zhuang, Q.; *Synth. Comm.* 36, 2363-2369, 2006.
- [36] Balalaie, S.; Bararjanian, M.; Amani, A.M.;

- Movassagh, B.; *Synlett.* 2, 263-266, 2006.
- [37] Balalaie, S.; Sheikh-Ahmadi, M.; Bararjani, M.; *Cat. Comm.* 8, 1724-1728, 2007.
- [38] Naimi-Jamal, M.R.; Mashkouri, S.; Sharifi, A.; *Mol. Divers.* 14, 473-477, 2010.
- [39] Hosseini-Sarvari, M.; Shafiei-Haghighi, S.; *Chem Heterocycl Comp.* 48, 1307-1313, 2012.
- [40] Noori-Sadeh, F.; Maghsoodlou, M.T.; Hazeri, N.; *Res. Chem. Intermed.* 41, 5907-5914, 2015.
- [41] Moghaddas, M.; Davoodnia, A.; *Res. Chem. Intermed.* 41, 4373-4386, 2015.
- [42] Davoodnia, A.; Allameh, S.; Fazli, S.; *Chem. Pap.* 65, 714-720, 2011.
- [43] Moshtaghi-Zonouz, A.; Okhravi, S.; Moghani, D.; *Monatsh. Chem.* 147, 1819-1824, 2016.
- [44] Abdollahi-Alibeik, M. and Nezampour, F.; *Reac. Kinet. Mech. Cat.* 108, 213-229, 2013.
- [45] Abdollahi-Alibeik, M.; Sadeghi-Vasafi, N.; *Reac. Kinet. Mech. Cat.* 112, 511-525, 2014.
- [46] Maleki, B.; Eshghi, H.; Barghamadi, M.; *Res. Chem. Intermed.* 42, 3071-3093, 2016.
- [47] Azarifar, D.; Khatami, S.M.; Zolfigol, M.A.; *J. Iran. Chem. Soc.* 11, 1223-1230, 2014.
- [48] Bodaghifard, M.A.; Solimannejad, M.; Asadbegi, S. *Res. Chem. Intermed.* 42, 1165-1179, 2016.
- [49] Safaei, H.R.; Shekouhy, M.; Shirinfeshan, A.; *Mol. Divers.* 16, 669-683, 2012.
- [50] Sammes, P.G. and Yahioğlu, G.; *Chem. Soc. Rev.* 23, 327-334, 1994.
- [51] Accorsi, G.; Listorti, A.; Yoosaf, K.; Armaroli, N.; *Chem. Soc. Rev.* 38, 1690-1700, 2009.

1,10-Phenanthroline as a versatile catalyst in synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyrans in aqueous media

Asadollah Hassankhani*, Elaheh Mosaddegh

Associate Professor in organic chemistry, Department of New Materials, Institute of Science and High Technology and Environmental Sciences, Graduate University of Advanced Technology, Kerman, Iran

Received: April 2017, Revised: July 2017, Accepted: August 2017

Abstract: 1,10-Phenanthroline entails several appealing structural and chemical properties: basicity, rigidity, aromaticity, planarity, and chelating capability. This makes it a versatile catalyst in organic chemistry. An efficient and environmentally friendly method for the synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyrans as important pharmaceutical compounds has been developed using Phenanthroline (5 mol) as an organocatalyst. A mixture of an aromatic aldehyde, malononitrile, and 1, 3-dicarbonyl compounds in the presence of the Phenanthroline as homogeneous catalyst at 50° in H₂O/EtOH resulted in excellent yields of the corresponding products. This new methodology is of interest due to use of aqueous media as a green solvent system, its short reaction time, high yields, and no further purification.

Keywords: Multicomponent reaction, Tetrahydrobenzo [*b*]pyrans; Phenanthroline; versatile catalyst