

# سنتز آسان و کارآمد مشتق های ۲-آمینو-۴-H-بنزو[h] کرومن در حضور متفورمین در حلال آب و دمای محیط

عطیه احمدی، لیلا مرادی\*

گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

**چکیده:** در این پژوهش، هماهنگ با توسعه شیمی سبز، سنتز مشتق های گوناگون ۲-آمینو-۴-H-بنزو[h] کرومن با استفاده از ۱- نفتول، مالونونیتریل و آلدهیدهای آروماتیک در حلال آب و در حضور کاتالیزگر همگن و بازی متفورمین در دمای محیط انجام شده است. تمامی مشتق ها با بازده خوب تا عالی و در مدت زمان ۵ تا ۲۰ دقیقه به دست آمدند و با روش های مشخصه یابی FT-IR، <sup>1</sup>H NMR و نقطه ذوب مورد بررسی و شناسایی قرار گرفتند.

**واژگان کلیدی:** ۱-نفتول، کاتالیزگر بازی، بنزوکرومن ها، متفورمین، سنتز سبز.

L\_Moradi@kashanu.ac.ir

از یک حلقه بنزن و یک حلقه حاوی اکسیژن حاوی یک پیوند دوگانه تشکیل شده اند [۶]. ۲-آمینو-۴-H-بنزوکرومن ها خواص دارویی فراوانی چون ضدباکتری، ضدسرطان و ضد تومور دارند و در لوازم آرایشی، رنگدانه ها و نیز در ساختار ترکیب های طبیعی وجود دارند که برخی از آن ها در شکل ۱ نشان داده شده اند [۵].

کاتالیزگرها به طور معمول به دو دسته همگن و ناهمگن تقسیم بندی می شوند. در کاتالیزگرهای همگن، فاز مواد واکنش دهنده با کاتالیزگر یکسان است که این امر تماس هر چه بیشتر ذرات کاتالیزگر با مواد واکنش دهنده را به دنبال دارد و در نتیجه سرعت واکنش بالا می رود. این کاتالیزگرها، بازده و گزینش پذیری بالایی دارند. اما جداسازی دشوار کاتالیزگرهای همگن از محیط واکنش، بزرگترین عیب آن ها به حساب می آید [۷]. تاکنون، روش های سنتزی بسیاری برای تهیه مشتق های گوناگون ۲-آمینو-۴-H-بنزو[h] کرومن گزارش شده است [۸-۱۴].

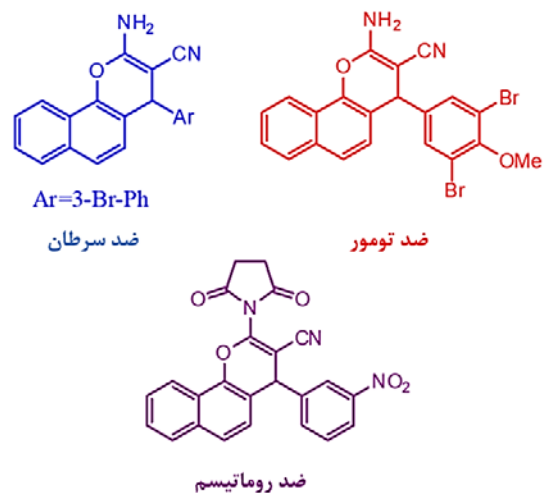
## ۱- مقدمه

از سال ۱۸۵۰ با اولین گزارش از واکنش استرکر، واکنش های چند جزئی (MCRs) به عنوان یک ابزار قدرتمند جهت سنتز مواد زیستی فعال در شیمی آلی و دارویی معرفی شده است. یکی از دلایل استفاده از این واکنش ها، علاقه شیمیدانان به تهیه مولکول های زیستی کوچک و ترکیب های دارویی گوناگون است. واکنش های چند جزئی یکی از شاهکارهای علم شیمی برای طراحی ساختارهای پیچیده در دانشگاه و صنعت است که ویژگی های منحصر به فردی چون اقتصادی بودن، بازده بالا، زمان کوتاه و در دسترس بودن را به همراه دارد. در سال های اخیر طیف گسترده ای از ترکیب های ناجورحلقه از طریق واکنش های چند جزئی تهیه شده اند [۱-۴]. در میان ترکیب های گوناگون ناجورحلقه، ۲-آمینو-۴-H-بنزوکرومن ها دسته برجسته و مهمی از ناجور حلقه های اکسیژن دار هستند [۵]. ناجورحلقه های دو حلقه ای

<sup>1</sup> Multicomponent Reactions

## ۲- بخش تجربی

### ۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه های مورد استفاده



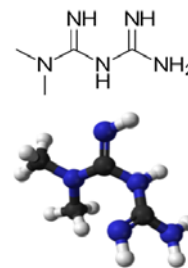
شکل ۱. برخی از مشتق های زیستی ۲-آمینو بنزوکرومن

تمامی مواد شیمیایی و حلال های استفاده شده در این پژوهش، همچون مالونونیتریل، آلدهیدهای آروماتیک، ۱-نفتول و متفورمین از شرکت های مرک و سیگما آلد ریچ خریداری شدند. طیف های FT-IR (تبدیل فوریه فرسرخ) با استفاده از اسپکتروفتومتر Perkin-Elmer 781 و قرص KBr جهت تامین گروه های عاملی در محدوده ۴۰۰-۴۰۰۰ بر سانتی متر ثبت شد. برای تایید هر چه بیشتر ساختار مشتق های ۲-آمینو-۴-هیدروکرومن بنزو[h] کرومن طیف های  $^1\text{H NMR}$  با استفاده از دستگاه طیف-سنج DRX-400 بروکر در حلال  $\text{CDCl}_3$  در حضور مرجع داخلی تترا متیل سیلان (TMS) به کار گرفته شد. ثابت جفت شدگی J بر حسب Hz و جابه جایی شیمیایی  $\delta$  بر حسب ppm گزارش گردید. در طیف تشدید مغناطیس هسته هیدروژن، پیام های یکتایی به صورت s، پیام های دوتایی به صورت d، پیام های دوتایی دوتایی به صورت dd و پیام های چندتایی به صورت m گزارش شدند. نقطه ذوب محصول های به دست آمده با استفاده از دستگاه تعیین نقطه ذوب از نوع Thermo Scientific اندازه گیری شد و پیشرفت واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) ساخت شرکت مرک پیگیری شد.

### ۲-۲- سنتز ۲-آمینو-۴-هیدروکرومن بنزو[h] کرومن ها در حضور کاتالیزگر بازی متفورمین

آلدهید آروماتیک (۱ میلی مول)، ۱-نفتول (۱ میلی مول، ۰/۱۴۴ گرم)، مالونونیتریل (۱/۵ میلی مول، ۰/۰۶۶ گرم) و کاتالیزگر بازی متفورمین (۰/۰۴ گرم) در ۴ میلی لیتر حلال آب و دمای محیط وارد واکنش شدند. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک کنترل گردید (n-هگزان/ اتیل استات ۱:۱). پس از اتمام واکنش، رسوب به دست آمده، صاف و با آب مقطر و اتانول شستشو داده شد. محصول خالص با روش تبلور مجدد به دست آمد و در دمای محیط خشک شد و برای تایید ساختار محصول ها آنالیزهای FT-IR و  $^1\text{H NMR}$  به کار گرفته شد که اطلاعات این طیف ها در ادامه آورده شده است.

در این پژوهش، تهیه مشتق های ۲-آمینو-۴-هیدروکرومن بنزو[h] کرومن، از واکنش سه جزئی مالونونیتریل، آلدهیدهای آروماتیک و ۱-نفتول در دمای محیط و در حضور حلال آب و کاتالیزگر بازی همگن متفورمین ( $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5$ ) مورد بررسی قرار گرفته است. متفورمین که در سیستم نام گذاری آیوپاک با نام N،N-دی متیل بیگوانید شناخته می شود از جمله داروهای اصلی برای درمان دیابت نوع ۲ است که از گیاه یاس بنفش فرانسوی (گیاهی که برای چندین قرن در طب عامیانه استفاده می شد)، سرچشمه می گیرد. متفورمین اولین بار در ادبیات علمی در سال ۱۹۲۲ توسط امیل ورنر<sup>۱</sup> و جیمز بل<sup>۲</sup> به عنوان محصولی در سنتز N،N-دی متیل گوانیدین توصیف شد. قدرت بازی این ترکیب به ۱۲/۴ می رسد [۱۵، ۱۶] (شکل ۲). در سال های اخیر متفورمین به تنهایی و یا به صورت تثبیت شده بر روی بسترهای مختلف، به عنوان کاتالیزگر کارآمد در سنتز سبز برخی از مشتق های ناجور حلقه مورد استفاده قرار گرفته است [۲۰-۱۷].



شکل ۲. ساختار مولکولی متفورمین

<sup>1</sup>N,N-dimethylbiguanide

<sup>2</sup> Emil Werner

<sup>3</sup> James Bell

2189(CN), 1664-1598 (C=C aromatic), 1100 (C-O), 757 (C-Cl), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.65 – 7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.24 – 7.16 (m, 2H, Ar-H), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 4.89 (s, 1H, CH), 4.79 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

۲-آمینو-۴-(۳-نیترو فنیل)-H<sup>۴</sup>- بنزو[h]کرومن -۳-  
کربونیتریل (4e) :

M.P<sub>Obsd</sub>: 213-215 °C, (M.P<sub>Lit</sub> : 214-216 °C[۲۱]., FT-IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3460-3329 (NH<sub>2</sub>), 2186 (CN), 1660-1590 (C=C aromatic), 1190 (C-O), 1523-1351 (NO<sub>2</sub>), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) : 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H, Ar-H), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.68 – 7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.45-7.42 (m, 2H, Ar-H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 5.04 (s, 1H, CH), 4.90 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

۲-آمینو-۴-(۲-دی کلرو فنیل)-H<sup>۴</sup>- بنزو[h]کرومن -  
۳-کربونیتریل (4f) :

M.P<sub>Obsd</sub>: 213-215 °C, (M.P<sub>Lit</sub> : 214-215 °C[۲۱]., FT-IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3454-3332 (NH<sub>2</sub>), 2190 (CN), 1659-1575 (C=C aromatic), 1101 (C-O), 765 (C-Cl), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) : 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.61 – 7.50 (m, 3H, Ar-H), 7.47-7.31 (m, 1H, Ar-H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 5.54 (s, 1H, CH), 4.85 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

۲-آمینو-۴-(۳-برومو فنیل)-H<sup>۴</sup>- بنزو[h]کرومن -۳-  
کربونیتریل (4g) :

M.P<sub>Obsd</sub>: 216-218 °C, (M.P<sub>Lit</sub> : 215-217 °C[۲۳]., FT-IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3453-3338 (NH<sub>2</sub>), 2191 (CN), 1665-1604 (C=C aromatic), 1102 (C-O), 757 (C-Br), <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) : 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.68-7.58 (m, 3H, Ar-H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.33-7.25 (m, 2H, Ar-H), 7.21 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 4.96 (s, 1H, CH).

۲-آمینو-۴-(۴-برمو فنیل)-H<sup>۴</sup>- بنزو[h]کرومن -۳-  
کربونیتریل (4a) :

M.P.=243-245° C (M.P<sub>Lit</sub> :239-241° C) [۲۱]., FT-IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3451-3330 (NH<sub>2</sub>), 2191 (CN), 1662-1598 (C=C aromatic), 1103 (C-O), 759 (C-Br), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) : 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.63 – 7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 4.89 (s, 1H, CH), 4.80 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

۲-آمینو-۴-فنیل-H<sup>۴</sup>- بنزو[h]کرومن -۳-کربونیتریل  
(4b) :

M.P<sub>Obsd</sub>: 218-220 °C, (M.P<sub>Lit</sub> : 218-219 °C[۲۱]., FT-IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3446-3304 (NH<sub>2</sub>), 2200 (CN), 3183 (C=C-H), 1649-1493 (C=C aromatic), 1185 (C-O), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) : 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.65– 7.50 (m, 3H, Ar-H), 7.38 – 7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.29 – 7.25 (m, 3H, Ar-H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 4.90 (s, 1H, CH), 4.78 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

۲-آمینو-۴-(۲-کلرو فنیل)-H<sup>۴</sup>- بنزو[h]کرومن -۳-  
کربونیتریل (4c) :

M.P<sub>Obsd</sub>: 249-251 °C, (M.P<sub>Lit</sub> : 248-250 °C[۲۲]., FT-IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3473-3320 (NH<sub>2</sub>), 3190 (C=C-H), 3059 (C-H aliphatic), 2194 (CN), 1658-1596 (C=C aromatic), 1101 (C-O), 750 (C-Cl), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) : 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.62 – 7.49 (m, 3H, Ar-H), 7.43 – 7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 5.58 (s, 1H, CH), 4.83 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

۲-آمینو-۴-(۴-کلرو فنیل)-H<sup>۴</sup>- بنزو[h]کرومن -۳-  
کربونیتریل (4d) :

M.P<sub>Obsd</sub>: 232-234 °C, (M.P<sub>Lit</sub> : 232-234 °C[۲۱]., FT-IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3455-3332 (NH<sub>2</sub>),

1570 (C=C aromatic), 1376 (CH<sub>3</sub> bending), 1103 (C-O), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) : 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.93 – 7.77 (m, 1H, Ar-H), 7.74 – 7.50 (m, 3H, Ar-H), 7.27 – 7.13 (m, 2H, Ar-H), 7.04 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.87 (m, 2H, Ar-H), 4.86 (s, 1H, CH), 4.75 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

۲-آمینو-۴-(۴-نیترو فنیل)-H<sup>۴</sup>- بنزو[h]کرومن -۳-  
کربونیتریل (4h) :

M.P<sub>Obsd</sub>: 237-239°C, (M.P<sub>Lit</sub> : 237-239 °C[۲۱]., FT-IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3456-3357 (NH<sub>2</sub>), 2185 (CN), 1653-1594 (C=C aromatic), 1102 (C-O), 1510-1343 (NO<sub>2</sub>)., <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) : 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.70 – 7.49 (m, 4H, Ar-H), 7.52 – 7.40 (m, 2H, Ar-H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 5.05 (s, 1H, CH), 4.87 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

### ۳- نتایج و بحث

در این مطالعه واکنش سه جزئی میان ۱-نفتول، مالونونیتریل و بنزالدهید در حضور کاتالیزگر همگن متفورمین به عنوان واکنش مدل انتخاب گردید و تاثیر حلال و مقدار کاتالیزگر در دمای محیط مورد بررسی قرار گرفت. به منظور تعیین بهترین حلال، واکنش مدل در حضور حلال های گوناگون و مقادیر متفاوت کاتالیزگر مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۱). واکنش با حلال های استونیتریل، اتانول، اتانول-آب (۱:۱) و آب مقطر تست شد و در نهایت بالاترین بازده در حلال آب و در دمای محیط به دست آمد. با توجه به قطبیت مناسب آب و نیز انحلال پذیری کاتالیزگر و مالونونیتریل و برهم کنش مناسب با ۱-نفتول و آلدیدهای آروماتیک از طریق تشکیل پیوند هیدروژنی، حلال آب بهترین حلال مورد استفاده در دمای محیط در نظر گرفته شد (جدول ۱، ردیف ۴).

به منظور بهینه سازی مقدار کاتالیزگر استفاده شده به گونه ای که بالاترین بازده با کمترین مقدار کاتالیزگر حاصل شود، مقادیر متفاوتی از کاتالیزگر در واکنش مدل مورد استفاده قرار گرفت. بهترین مقدار کاتالیزگر ۰/۰۰۴ گرم به دست آمد که با بالاترین

۲-آمینو-۴-(۴-متیل فنیل)-H<sup>۴</sup>- بنزو[h]کرومن -۳-  
کربونیتریل (4h) :

M.P<sub>Obsd</sub>: 202-204°C, (M.P<sub>Lit</sub> : 205-206 °C[۲۱]., FT-IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3435-3344 (NH<sub>2</sub>), 3047 (C-H aliphatic), 2189 (CN), 1658-1509 (C=C aromatic), 1379 (CH<sub>3</sub> bending), 1102 (C-O), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) : 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.64 – 7.43 (m, 4H, Ar-H), 7.28 (s, 2H, Ar-H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 4.87 (s, 1H, CH), 4.75 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

۲-آمینو-۴-(۲-دی کلرو فنیل)-H<sup>۴</sup>- بنزو[h]کرومن -۳-  
کربونیتریل (4i) :

M.P<sub>Obsd</sub>: 262-264°C, (M.P<sub>Lit</sub> : 264-265 °C[۲۴]., FT-IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3474-3324(NH<sub>2</sub>), 2188(CN), 1657-1603(C=C aromatic), 1100(C-O), 782(C-Cl)., <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) : 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.60 – 7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 5.54 (s, 1H, CH), 4.85 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

۲-آمینو-۴-(۲-نیترو فنیل)-H<sup>۴</sup>- بنزو[h]کرومن -۳-  
کربونیتریل (4j) :

M.P<sub>Obsd</sub>: 221-223 °C, (M.P<sub>Lit</sub> : 221-224 °C[۲۲]., FT-IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3456-3357 (NH<sub>2</sub>), 2185 (CN), 1653-1595 (C=C aromatic), 1101 (C-O), 1510-1343 (NO<sub>2</sub>)., <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) : 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.64 – 7.48 (m, 4H, Ar-H), 7.44 – 7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 5.76 (s, 1H, CH), 4.89 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

۲-آمینو-۴-(۴-متوکسی فنیل)-H<sup>۴</sup>- بنزو[h]کرومن -۳-  
کربونیتریل (4k) :

M.P<sub>Obsd</sub>: 195-197°C, (M.P<sub>Lit</sub> : 194-197 °C[۲۱]., FT-IR (KBr)  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>): 3414-3326 (NH<sub>2</sub>), 3206 (C=C-H), 3000 (C-H aliphatic), 2191 (CN), 1605-

آب در دمای محیط تهیه شدند و زمان و بازده هر محصول در جدول ۳ گزارش شده است. تاثیر گروه های الکترون کشنده و الکترون دهنده روی آلدهیدهای به کار رفته مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد آلدهیدهای دارای گروه الکترون کشنده عملکرد بهتری نسبت به آلدهیدهای دارای گروه الکترون دهنده دارند. همچنین واکنش در حضور آلدهیدهای دارای ممانعت فضایی در زمان طولانی تری انجام شد.

سازوکار پیشنهادی برای واکنش سه جزئی بین ۱-نفتول، بنزالدهید و مالونو نیتریل در طرح ۱ آورده شده است. در مرحله اول، کاتالیزگر بازی متفورمین H اسیدی ترکیب مالونونیتریل را جدا کرده و آنیون ایجاد شده با آلدهید طی تراکم نووناگل و حذف آب، حدواسط I را ایجاد می کند. سپس ترکیب ۱-نفتول با افزایش مایکل به حد واسط (I)، حد واسط (II) را حاصل می کند و با انجام یک حلقه زایی و به دنبال آن توتومری، محصول نهایی به دست می آید. جهت مقایسه عملکرد کاتالیزگر متفورمین با دیگر کاتالیزگرهای گزارش شده، سنتز ترکیب 4b در حضور کاتالیزگرهای مختلف مورد بررسی قرار گرفت. نتایج در جدول ۴ گزارش شده است. با توجه به زمان و بازده محصول در شرایط مختلف می توان نتیجه گرفت که واکنش در حضور کاتالیزگر آلی متفورمین، بازده بالاتر و زمان کوتاه تری داشته و روشی قابل ارائه، سبز، ایمن و با کارایی بالا می باشد.

#### ۴- نتیجه گیری

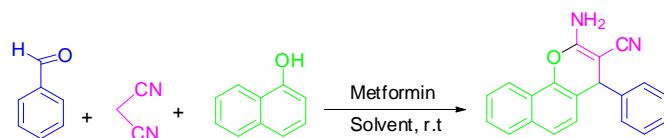
در پژوهش حاضر، تهیه مشتق های تک ظرف ۲-آمینو-H۴- بنزو[h]کرومن در حضور کاتالیزگر کارآمد متفورمین انجام شد. استفاده از حلال سبز آب، مدت زمان کوتاه واکنش در دمای محیط به همراه بازده های خوب تا عالی محصول ها، از مزیت های روش ارائه شده است می باشد.

#### ۵- تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از دانشگاه کاشان برای حمایت از این پژوهش سپاسگزاری می کنند.

بازده همراه بود (جدول ۲، ردیف ۳) همچنین، افزایش مقدار کاتالیزگر به مقدار ۰/۰۰۵ گرم تاثیری در میزان بازده نداشته و واکنش در عدم حضور کاتالیزگر نیز پس از ۱۲ ساعت بازده ناچیزی داشت (جدول ۲، ردیف ۱).

پس از حصول شرایط بهینه واکنش، برخی از مشتق های ۲-آمینو-H۴-بنزو[h]کرومن با استفاده از ۱-نفتول، مالونونیتریل و مشتق های گوناگون و دارای استخلاف های الکترون دهنده و کشنده آلدهید در حضور کاتالیزگر بازی متفورمین و حلال سبز جدول ۱. مقایسه اثر حلال های مختلف در سنتز مشتق های ۲-آمینو-H۴- بنزو[h]کرومن



ردیف	حلال	زمان (دقیقه)	بازده (%)
۱	استونیتریل	۵۰	۷۴
۲	اتانول	۳۵	۸۷
۳	اتانول-آب (۱:۱)	۲۵	۹۲
۴	آب	۵	۹۸

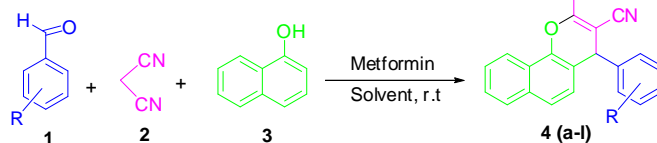
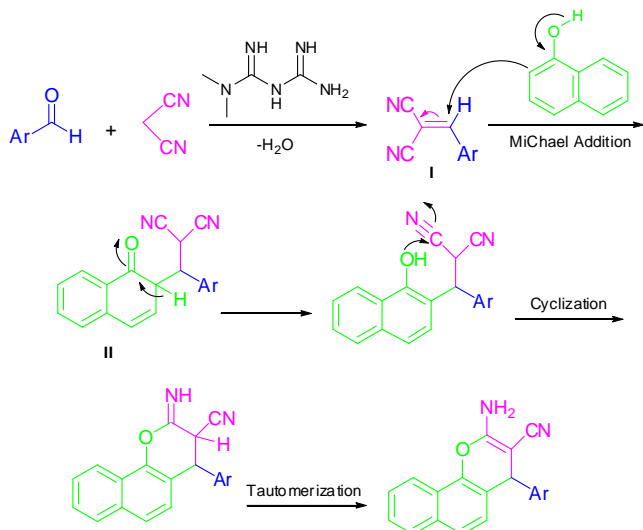
شرایط انجام واکنش: ۱-نفتول (۱ میلی مول)، مالونونیتریل (۱/۵ میلی مول)، بنزالدهید (۱ میلی مول)، متفورمین (۰/۰۰۴ گرم) و حلال ۴ میلی لیتر در دمای محیط.

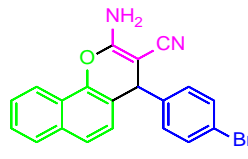
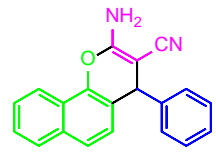
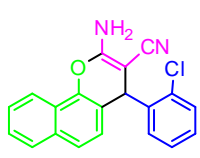
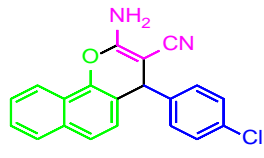
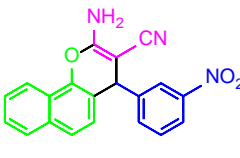
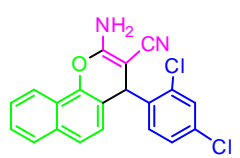
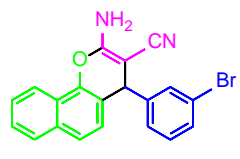
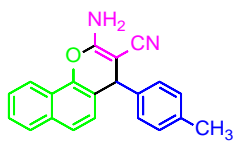
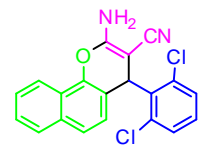
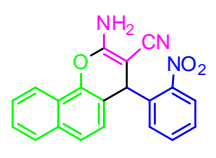
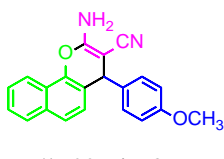
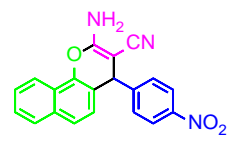
جدول ۲. بهینه سازی مقدار کاتالیزگر در سنتز مشتق های ۲-آمینو-H۴- بنزو[h]کرومن

ردیف	کاتالیزگر (گرم)	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)
۱	-	۷۲۰	ناچیز
۲	۰/۰۰۲	۲۰	۸۹
۳	۰/۰۰۴	۵	۹۸
۴	۰/۰۰۵	۵	۹۸

شرایط انجام واکنش: ۱-نفتول (۱ میلی مول)، مالونونیتریل (۱/۵ میلی مول)، بنزالدهید (۱ میلی مول)، حلال آب ۴ میلی لیتر و دمای محیط

جدول ۳. سنتز مشتق های ۲-آمینو-۴-بنزو [h] کرومن در حضور کاتالیزگر متفورمین



 4a, 5min, 97%	 4b, 5min, 98%
 4c, 14min, 91%	 4d, 5min, 98%
 4e, 12min, 93%	 4f, 17min, 88%
 4g, 10 min, 95%	 4h, 18min, 89%
 4i, 18 min, 88%	 4j, 14min, 90%
 4k, 20 min, 86%	 4l, 6min, 96%

شرایط انجام واکنش: ۱- نفتول (۱ میلی مول)، مالونونیتریل (۱/۵ میلی مول)، آلدئید آروماتیک (۱ میلی مول)، متفورمین (۰/۰۴ گرم) در حلال آب و دمای محیط

طرح ۱. ساز و کار پیشنهادی جهت سنتز مشتق های بنزو کرومن

جدول ۴. مقایسه عملکرد کاتالیزگر متفورمین با دیگر کاتالیزگرهای گزارش شده در سنتز مشتق های ۲-آمینو-۴-بنزو [h] کرومن

ردیف	کاتالیزگر	شرایط واکنش	زمان (دقیقه)	بازده (%)
۱	Meglumine [5]	H <sub>2</sub> O/80°C/MW	۳۵	۹۵
۲	CTAB [6]	H <sub>2</sub> O/r.t/US	۱۸۰	۹۲
۳	TiCl <sub>4</sub> [7]	Solvent free/r.t	۱۵	۹۱
۴	KF-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [8]	EtOH,80°C	۳۰۰	۷۸
۵	POM@Dy-PDA [9]	EtOH/H <sub>2</sub> O, reflux	۲۰	۹۰
۶	C <sub>60</sub> -NH <sub>2</sub> [10]	H <sub>2</sub> O, 70°C	۳۰	۹۶
۷	SILLP [11]	H <sub>2</sub> O, 100°C	۱۰	۹۷
۸	KCC-1-nPr-Met [18]	EtOH/H <sub>2</sub> O. r.t	۱۴	۹۸
۹	Metformin	H <sub>2</sub> O/r.t	۵	۹۸

## مراجع

- M. Zare, L. Moradi, RSC Adv. 12, 34822-34830 (2022).
- E. Zarenezhad, R. Taghavi, P. Kamrani, M. Farjam, S. Rostamnia, RSC Adv. 12, 31680-31687 (2022).
- A. Moazeni Bistgani, L. Moradi, Microporous

- 16.E. A. Werner, J. Bell, J. Chem. Soc. Trans. 121, 1790-1794 (1922).
- 17.F. Heydari, M. Bakhtiarian, M. M. Khodaei, M. M, Mater. Sci. Eng. B. 296, 116686-116715 (2023).
- 18.N. Haghdadi, S. Asghari, G. Firouzzadeh Pasha, Res. Chem. Intermed. 50, 1961-1992, (2024).
- 19.S. Fortun, P. Beauclair, A. R. Schmitzer, RSC Adv. 7, 21036-21044 (2017).
- 20.A. H Ismail, Z. S. Al-Garawi, K. Al-Shamari, A. T. Salman, J. Phys. Conf. Ser. 1853, 012060-012069 (2021).
- 21.J. M. Khurana, B. Nand, P. Saluja, Tetrahedron, 66(30), 5637-5641 (2010).
22. M. Aghajani, N. Monadi, J. Chin. Chem. Soc. 66(7), 775-784 (2019).
23. M. Tajbakhsh, M. Kariminasab, H. Alinezhad, R. Hosseinzadeh, P. Rezaee, M. Tajbakhsh, H. J. Gazvini, M. A. Amiri, J. Iran. Chem. Soc. 12, 1405-1414 (2015).
24. E. Maalej, F. Chabchoub, M. J. Oset-Gasque, M. Esquivias-Pérez, M. p. González, L. Monjas, C. Perez, C. Rios, M. Rodriguez, I. Iriepa, I. Moraleda, M. Chioua, A. Romero, J. Macro, A. Samadi, Eur. J. Med. Chem. 54, 750-763 (2012).
- Mesoporous Mater. 372, 113113-113125 (2024).
4. S. Peiman, R. Baharfar, B. Maleki, Mater. Today Commun. 26, 101759-101809 (2021).
5. L. Kafi-Ahmadi, A. Poursattar Marjani, E. Nozad, Appl. Organomet. Chem. 35(8), 6271 (2021).
6. N. J. Thumar, M. P. Patel, Arkivoc, 13, 363-380 (2009).
7. S. Neamani, L. Moradi, M. Sun, RSC Adv. 10(58), 35397-35406 (2020).
8. L. Moradi, M. Zare, Iran. J. Catal. 5 (4), 297-303 (2015).
9. T. S. Jin, J. C. Xiao, S. J. Wang, T. S. Li, Ultrason. Sonochem. 11 (6), 393-397 (2004).
- 10.B. Sunil Kumar, N. Srinivasulu, R. H. Udupi, B. Rajitha, Y. Thirupathi Reddy, P. Narsimha Reddy, P. S. Kumar, Russ. J. Org. Chem. 42, 1813-1815 (2006).
- 11.X. S. Wang, D. Q. Shi, S. J. Tu, Chin. J. Chem. 21 (9), 1114-1117 (2003).
- 12.S. Hosseinzadeh-Baghan, M. Mirzaei, H. Eshtiagh-Hosseini, V. Zadsirjan, M. M Heravi, J. T, Mague, Appl. Organomet. Chem. 34(9), 5793 (2020).
- 13.M. Mirza-Aghayan, M. Mohammadi, R. Boukherroub, J. Heterocycl. Chem. 59(6), 1102-1115 (2022).
- 14.L. Kheirkhah, M. Mamaghani, N. o. Mahmoodi, A. Yahyazadeh, S. S. M. Ziabari, J. Chem. Res. 41(1), 21-24 (2017).
- 15.L. A. Witters, J. Clin. Investig. 108(8), 1105-1107 (2001).

# Easy and efficient synthesis of 2-amino-4H-benzo[h]chromene derivatives in the presence of metformin and water solvent in ambient temperature

Atiyeh Ahmadi, Leila Moradi\*

Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Kashan, P.O. Box 8731753153, Kashan, Iran

**Abstract:** In this research, in accordance with the development of green chemistry, various derivatives of 2-amino 4H-benzo[h]-chromene were synthesized using 1-naphthol, malononitrile and aromatic aldehydes in water solvent and in the presence of Metformin as homogeneous and basic catalyst at ambient temperature. All of products were obtained with high to excellent yields in duration of 5 to 20 minutes and all of derivatives were identified by FT-IR, <sup>1</sup>H NMR and melting point characterization methods.

**Keywords:** 1-Naphthol, Basic catalyst, Benzochromenes, Metformin, Green synthesis.