



سنتز بیس کومارینیل متان‌های دارای اتصال آزو با استفاده از مایع یونی [DBU]OAc و در دمای اتاق

لیلا زارع فکری^۱ و محمد نیک‌پسند^{۲*}

۱- استادیار، گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران، صندوق پستی: ۱۹۳۹۵-۳۶۹۷

۲- دانشیار، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت، رشت، ایران، صندوق پستی: ۴۱۳۳۵-۳۵۱۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۵/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۱/۴ در دسترس به صورت الکترونیکی از: ۱۳۹۶/۶/۲۰

چکیده

در این پژوهش، یک روش ساده، جدید، موثر و دوست‌دار محیط‌زیست برای تهیه بیس کومارینیل متان‌های دارای اتصال آزو ارائه شده است. این واکنش، طی حمله هسته دوستی دو هم‌ارز از ۴-هیدروکسی کومارین با یک هم‌ارز از آلدهیدهای مصنوعی دارای اتصال آزو انجام شد. این واکنش‌ها در مایع یونی ۲،۳،۴،۶،۷،۸،۹،۱۰-اکتا هیدروپیریمیدو[۱،۲-ا]ازپین-۱-اوم استات ([DBU]OAc) و طی هم‌زدن در دمای اتاق انجام شد. همه این واکنش‌ها در غیاب حلال، با بازده بالا و زمان واکنش کم، انجام شد. همچنین، مایع یونی مورد نظر، قابل بازیافت مجدد بوده و تا چندین بار، بدون کاهش فعالیت، مورد استفاده قرار گرفت. از مزایای دیگر این کار پژوهشی، شرایط ملایم انجام واکنش و سادگی روند جداسازی محصول است. در این کار تحقیقاتی، ده مشتق از بیس کومارینیل متان‌های دارای اتصال آزو سنتز شد. ساختار همه ترکیبات با طیف‌سنجی FT-IR، ¹H NMR، ¹³C NMR و آنالیز عنصری تعیین شد.

واژه‌های کلیدی: کومارین، واکنش هسته دوستی، مایع یونی، دمای اتاق.

Synthesis of Azo-Linked Bis Coumarinyl Methanes Using [DBU] OAc Ionic Liquid at Room Temperature

L. Zare Fekri¹, M. Nikpassand^{2*}

¹ Department of Chemistry, Payame Noor University, P.O. Box: 19395-3697 Tehran, Iran

² Department of Chemistry, Rasht Branch, Islamic Azad University, P.O. Box: 41335-3516, Rasht, Iran

Received: 19-08-2016

Accepted: 23-01-2017

Available online: 11-09-2017

Abstract

An environmentally benign, effective, new and simple protocol for the synthesis of azo-linked bis coumarinyl methanes by a nucleophilic addition reaction of synthesized aldehyde and two equivalents of 4-hydroxy coumarins in the presence of 2,3,4,6,7,8,9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepin-1-ium acetate ([DBU]OAc) as a ionic liquid under stirring in room temperature was reported. All reactions are performed in the absence of solvent in high to excellent yield during short reaction times. Further, the ionic liquid can be reused and recovered for several times without loss of activity. This work consistently has the other advantages such as mild reaction condition and simple work-up procedures. There are ten derivatives of azo-linked bis coumarinyl methanes were synthesized. All of synthesized compounds were characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spectroscopy and elemental analysis. *J. Color Sci. Tech.* 11(2017), 137-143©. Institute for Color Science and Technology.

Keywords: Coumarin, Nucleophilic reaction, Ionic liquid, Room temperature.

۱- مقدمه

بسیاری از شیمی‌دانانی که در زمینه کشف داروها و سنتز ترکیبات آلی به پژوهش می‌پردازند، علاقه ویژه‌ای به طراحی واکنش‌های چندجزیی جدید دارند. ارائه واکنش‌های چندجزیی در سال ۱۸۵۰ میلادی آغاز شد و در طول دهه‌های گذشته توسعه شگرفی در انجام واکنش‌های سه و چهارجزیی مشاهده شده است. پژوهشگران این زمینه تحقیقاتی در جستجوی واکنش‌های چندجزیی انجام داد که مولکول هدف را با استفاده از مواد ساده، قابل دسترس، بدون خطر و با حداقل آلودگی محیط‌زیستی، توأم با جداسازی آسان حدواسط‌ها و فرآورده‌ها تولید نمایند به طوری که واکنش با بازده بالا و زمان کوتاه انجام شود [۱].

کومارین و مشتقات آنها، بخش مهمی از ترکیبات آلی طبیعی و مصنوعی را تشکیل می‌دهند. از آن جمله می‌توان به استفاده از این ترکیبات به‌عنوان مواد افزودنی در مواد غذایی، عطر، لوازم آرایشی، داروسازی و در تهیه حشره‌کش‌ها [۲]، درخشان‌کننده‌های نوری [۳] و ماده رنگزای فلورسنت برای لیزر [۴] اشاره نمود. کاربرد گسترده کومارین‌ها، این مشتقات را به اهداف سنتزی مهمی برای تحقیقات شیمی دانان آلی، تبدیل کرده است.

در میان ترکیبات کومارین، مشتقات هیدروکسی کومارین‌ها دسته مهمی از فنل‌های دارای وزن مولکولی پایین را تشکیل می‌دهند که در درمان ترومبوآمبولی وریدی و انفارکتوس قلبی، کاربرد گسترده‌ای دارند [۵]. ۴-هیدروکسی کومارین به‌عنوان داروی ضدانعقاد، ضداسپاسم، ضد قارچ، علف‌کش، باکتریواستاتیک و ضد HIV کاربرد دارد [۶، ۷]. خواص آنتی‌اکسیدانی ۴-هیدروکسی کومارین‌ها با توجه به اثرات دارویی و زیستی این ترکیبات، توجه بسیاری از گروه‌های تحقیقاتی را به خود جلب کرده است. از آنجا که استخراج از منابع طبیعی مثل گیاهان، به دلیل زمان‌بر بودن و نیاز به تجهیزات پیشرفته، مقرون به صرفه نیست، در سال‌های اخیر تهیه مشتقات کومارین به روش‌های سنتزی به شدت گسترش یافته است. علاوه بر این، با تغییر ساختار شیمیایی، می‌توان مشتقات فعال تری را بدست آورد. به‌عنوان مثال تحقیقات نشان داده است که، در مورد این ترکیبات، میزان اثر آنتی‌اکسیدانی به تعداد و موقعیت گروه هیدروکسیل وابسته است [۵].

یکی از ترکیباتی که، به‌طور گسترده، به‌عنوان داروی ضدانعقاد خون استفاده می‌شود، ترکیب راسمیک سدیم وارفارین است. ترکیبات دارویی با پایه ۴-هیدروکسی کومارین دیگر، به‌عنوان نسل دوم داروهای ضدانعقاد در برخی کشورها به‌عنوان آفت‌کش، به کار گرفته می‌شد و در دسترس بودن تجاری این ترکیبات منجر به کاربرد وسیعی از آنها شده است [۵-۷].

بیس کومارین‌ها، از واکنش آلکیل یا آریل آلدهیدها با ۴-هیدروکسی کومارین (با نسبت مولی دو برابر)، تولید می‌شوند.

تلاش‌های زیادی برای بهینه‌سازی شرایط واکنش و در جهت افزایش بازده و کاهش زمان انجام واکنش، انجام گرفته است [۹-۱۱]. تهیه ترکیبات کمپلکس لانتانیم (III) با لیگاند بیس کومارین در شرایط تقطیر برگشتی در حلال اتانل [۱۲]، واکنش با استفاده از کاتالیزگر ناهمگن نانوکاتالیزگر SiO_2Cl در حلال دی کلرومتان [۱۳]، همچنین، کاتالیزگر همگن نمک روتینیم (III) کلرید آبدار [۱۴] و به‌کارگیری کاتالیزگر سدیم هیدروژن سولفات تثبیت شده بر روی سیلیکون/ ایندیون رزین ۱۹۰ [۱۱] نمونه‌ای از تحقیقات انجام شده در این زمینه است. مواد رنگزای آزو دسته مهمی از ترکیبات رنگی آلی هستند که حداقل دارای یک کروموفور دی آزو ($\text{N}=\text{N}$) مزدوج می‌باشند. این ترکیبات کاربرد زیادی در شیمی رنگ، ترکیبات دارویی و صنایع مختلف دارند [۱۷-۱۵].

مایعات یونی به صورت شبکه سه‌بعدی از کاتیون‌ها هستند که با نیروهایی مثل پیوندهای هیدروژنی، نیروهای پراکندگی و الکتروستاتیک به هم متصل می‌شوند. مهم‌ترین ویژگی کاتیون این ترکیبات تقارن کم و تمرکز ضعیف بار مثبت است که مانع از تشکیل یک شبکه بلوری منظم شده و در نتیجه آن، نقطه ذوب نمک به وجود آمده کاهش می‌یابد. این موضوع باعث فراهم شدن محیط مایع بدون آب در دماهای پایین (نه صرفاً دمای محیط) و در نتیجه امکان انجام واکنش‌های متعدد می‌شود. خواص مایعات یونی را می‌توان با تغییر آنیون و یا گروه‌های متصل به کاتیون تغییر داد که این موضوع باعث تنوع کاربرد آنها در صنایع مختلف شیمیایی می‌شود [۱۸].

با وجود محدودیت تعداد پایه‌های کاتیونی مایعات یونی که بیش‌تر مشتقات ایمیدازول، پیریدین و پیرولیدین هستند، به دلیل تنوع زیاد بخش آنیونی، امروزه تعداد بی‌شماری مایع یونی ساخته شده است [۱۹]. متداول‌ترین کاتیون‌هایی که در ساخت مایعات یونی استفاده می‌شوند عبارت‌اند از: مشتقات آمونیم، سولفونیم، فسفونیم، ایمیدازولیم، پیریدینیم، پیکولینیم، پیرولیدینیم، تیزاولیم، تری آزولیم، اکسازولیم و پیرازولیم. آنیون‌های بسیاری در ترکیب با این کاتیون‌ها مایعاتی با نقطه ذوب پایین را به وجود می‌آورند که از آن جمله می‌توان به آنیون‌های هالید فلزی CH_3CO_2 ، $\text{N}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2$ ، CF_3SO_3 ، BF_4 ، PF_6 ، AsF_6 ، NO_3SbF_6 و CF_3CO_2 اشاره کرد [۲۰]. در مجموع، مایعات یونی با داشتن ویژگی‌هایی مانند فشار بخار ناچیز، پایداری حرارتی خوب، گستره وسیع مایع بودن و به خصوص قابلیت انحلال گونه‌های قطبی، جایگزین مناسبی برای حلال‌های آلی هستند [۲۱-۲۳].

در این تحقیق، سنتز دسته‌ای از مواد رنگزای بیس کومارین دارای اتصال آزو، در مایع یونی [DBU]OAc و در دمای اتاق، گزارش شده است. در این کار پژوهشی علاوه بر آن که واکنش در شرایط ملایم انجام می‌شود، از مایعات یونی، که یک محیط واکنش، دوست‌دار محیط‌زیست هستند، استفاده می‌شود.

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد

مواد شیمیایی بکار رفته در این تحقیق، از شرکت مرک آلمان تهیه و بدون نیاز به خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفتند. بعضی از حلال‌ها از شرکت مرک آلمان و برخی دیگر از شرکت ایرانی (دکتر مجللی) تهیه شد. پایش پیشرفت واکنش به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و با استفاده از صفحات آلومینیمی پوشیده شده از سیلیکاژل ۶۰ GF₂₅₄ ساخت شرکت مرک انجام شد. برای شناسایی ترکیباتی که در ناحیه UV جذب داشتند، از لامپ UV دارای طول موج ۲۵۴ نانومتر ساخت شرکت موتنز-شوین استفاده شده است. جداسازی و خالص‌سازی فرآورده‌ها، با صاف کردن رسوب حاصل از محلول و شستشو با اتانل داغ صورت گرفت. دمای ذوب ترکیبات سنتز شده، به وسیله دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ اندازه‌گیری شد. طیف‌های زیر قرمز (FT-IR) با دستگاه طیف‌سنج Shimadzu-470 با ساختن قرص KBr ثبت گردید. طیف‌های ¹H NMR و ¹³C NMR با طیف‌سنج Bruker DRX-500 AVANCE به ترتیب در ۵۰۰ و ۱۲۵ مگاهرتز در حلال DMSO-d₆ ثبت شدند. جابجایی‌های شیمیایی نسبت به استاندارد تترا متیل سیلان (TMS) اندازه‌گیری شدند.

۲-۲- روش کار

۲-۲-۱- روش عمومی سنتز مشتقات بیس (۴-هیدروکسی کومارین‌ها در حضور مایع یونی [DBU]OAc)

به منظور سنتز مشتقات بیس (۴-هیدروکسی کومارین)، در یک بالن مجهز به همزن ۲ ml مایع یونی [DBU]OAc، مشتقات آلدئیدهای دارای اتصال آزو (۱ mmol) و ۴-هیدروکسی کومارین (۲ mmol) اضافه شد. سپس مخلوط واکنش به مدت ۹۰-۶۰ دقیقه در دمای اتاق هم‌زده شد. بررسی روند واکنش، به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک، انجام شد و پس از پایان واکنش، به مخلوط واکنش ۲۰ ml حلال کلروفرم اضافه شد. محصول در این حلال، حل شد و دو فاز مایع یونی و فاز آلی جداسازی شد. پس از تبخیر حلال کلروفرم، محصولی جامد به دست آمد که به وسیله مخلوط آب و اتانل خالص‌سازی شد. ساختار محصولات به دست آمده به وسیله طیف‌سنجی‌های ¹³C NMR، ¹H NMR، FT-IR و آنالیز عنصری مورد تایید قرار گرفت.

(۳a): 3-((5-(2-(4-nitrophenyl)diazanyl)-2-hydroxyphenyl)(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)methyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one, FT-IR (KBr): ν 3447 (O-H stretching), 1711 (C=O stretching), 1672 and 1645 (C=C Aromatic stretching), 1533 (NO₂ Asymmetric stretching), 1389 (NO₂ Symmetric stretching), 1240 and 1205 (C-O stretching) cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 8.22 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.86 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.82 (dd, 1H, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.77 (s, 1H), 7.51 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.39 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.71 (s, 1H, CH) ppm.

¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 160.7 (C=O), 155.5, 152.7, 151.4, 149.3, 148.7, 133.2, 132.8, 125.4, 125.1, 124.5, 124.5, 123.9, 123.7, 123.1, 118.2, 117.0, 116.9, 115.7, 19.8 (CH) ppm. Anal Calc. for C₃₁H₁₉N₃O₉: C, 64.47; H, 3.32; N, 7.28. Found: C, 64.53; H, 3.27; N, 7.33.

(۳b): 3-((5-(2-(2-chlorophenyl)diazanyl)-2-hydroxyphenyl)(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)methyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one, FT-IR (KBr): ν 3172 (O-H stretching), 3066, 2937, 1709 (C=O stretching), 1662 and 1618 (C=C Aromatic stretching), 1236 and 1207 (C-O stretching), 759 (C-Cl stretching) cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 8.10 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.85 (dd, 2H, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.72-7.59 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.52-7.39 (m, 4H), 7.31 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.86 (s, 1H, CH) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 161.5 (C=O), 152.4, 149.6, 148.1, 134.3, 133.1, 133.0, 131.1, 128.4, 126.7, 126.0, 125.3, 125.1, 124.5, 123.0, 122.49, 118.13, 118.0, 116.9, 116.5, 114.0, 29.2 (CH) ppm. Anal Calc. for C₃₁H₁₉ClN₂O₇: C, 65.67; H, 3.38; N, 4.94. Found: C, 65.59; H, 3.25; N, 5.02.

(۳c): 3-((5-(2-(3-chlorophenyl)diazanyl)-2-hydroxyphenyl)(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)methyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one, FT-IR (KBr): ν 1700 (C=O stretching), 1650 and 1616 (C=C Aromatic stretching), 1240 and 1205 (C-O stretching), 753 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 8.13 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.89 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.72 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.49 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.86 (s, 1H, CH) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 163.1 (C=O), 153.5, 150.9, 149.4, 135.6, 133.9, 133.6, 132.2, 129.0, 127.0, 126.9, 126.1, 125.5, 124.1, 123.7, 121.7, 119.7, 119.1, 117.4, 116.8, 115.4, 22.5 (CH) ppm. Anal Calc. for C₃₁H₁₉ClN₂O₇: C, 65.67; H, 3.38; N, 4.94. Found: C, 65.69; H, 3.45; N, 4.82.

(۳d): 3-((5-(2-(4-iodophenyl)diazanyl)-2-hydroxyphenyl)(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)methyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one, FT-IR (KBr): ν 3443 (O-H stretching), 1701 (C=O stretching), 1653 and 1616 (C=C Aromatic stretching), 1242 and 1209 (C-O stretching) cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 8.14 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.88 (dd, 1H, J = 8.8, 1.6 Hz), 7.75-7.71 (m, 3H), 7.63 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.59 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.85 (s, 1H, CH) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 161.1 (C=O), 152.7, 152.3, 151.9, 150.6, 142.4, 135.4, 134.0, 129.6, 127.7, 124.4, 124.3, 123.8, 123.4, 123.0, 118.54, 117.7, 116.7, 114.7, 20.7 (CH) ppm. Anal Calc. for C₃₁H₁₉I N₂O₇: C, 56.55; H, 2.91; N, 4.25. Found: C, 56.48; H, 2.79; N, 4.34.

(۳e): 3-((5-(2-(4-bromophenyl)diazanyl)-2-hydroxyphenyl)(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)methyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one, FT-IR (KBr): ν 3443 (O-H stretching), 1713 (C=O stretching), 1663 and 1618 (C=C Aromatic stretching), 1240 and 1211 (C-O stretching) cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 8.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.89 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.79-7.70 (m, 6H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H, CH) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 160.8 (C=O), 152.7, 152.4, 151.6, 149.3, 138.8, 133.1, 132.7, 129.0, 125.1, 124.8, 124.4, 123.9, 123.1, 123.1, 118.0, 117.0, 116.7, 114.0, 20.7 (CH) ppm. Anal Calc. for C₃₁H₁₉BrN₂O₇: C, 60.90; H, 3.13; N, 4.58. Found: C, 61.03; H, 3.26; N, 4.67.

stretching) cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 8.15 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, J = 1.2 Hz), 7.87 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.54-7.46 (m, 5H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 1H), 5.86 (s, 1H, CH), 3.82 (s, 1H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 162.9 (C=O), 153.6, 151.0, 150.4, 135.1, 133.6, 133.3, 132.7, 129.4, 127.6, 127.0, 126.7, 125.2, 124.2, 123.7, 121.9, 119.0, 119.0, 118.3, 117.2, 115.9, 55.4 (CH_3) 22.1 (CH) ppm. Anal Calc. for $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8$: C, 68.32; H, 3.94; N, 4.98. Found: C, 68.43; H, 3.81; N, 5.06.

(۳j): 3-((5-(2-(4-methylphenyl)diazanyl)-2-hydroxyphenyl)(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)methyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one, FT-IR (KBr): ν 3209 (O-H stretching), 2928, 1707 (C=O stretching), 1663 and 1616 (C=C Aromatic stretching), 1240 and 1209 (C-O stretching) cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 8.17 (dd, 1H, J = 8.4, 1.6 Hz), 8.10 (dd, 2H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.74 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.67-7.61 (m, 3H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.39-7.33 (m, 2H), 5.88 (s, 1H, CH), 2.35 (s, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 162.1 (C=O), 152.4, 152.0, 151.6, 150.1, 149.2, 133.8, 132.6, 125.1, 125.0, 124.5, 124.3, 123.9, 123.1, 122.2, 118.8, 118.0, 113.5, 111.9, 23.3 (CH), 19.1 (CH_3) ppm. Anal Calc. for $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 70.32; H, 4.06; N, 5.13. Found: C, 70.43; H, 4.17; N, 5.27.

(۳k): FT-IR (KBr): ν 1705 (C=O stretching), 1648 and 1602 (C=C Aromatic stretching), 1250 and 1202 (C-O stretching) cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 8.34-8.42 (m, 8H), 8.12-8.18 (m, 4H), 8.10-8.15 (m, 6H), 7.93-8.03 (m, 6H), 7.78 (m, 7H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.33-7.37 (m, 1H), 5.86 (s, 3H, CH) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 169.1 (C=O), 163.5, 154.3, 153.6, 150.8, 149.1, 135.2, 133.5, 129.1, 127.0, 125.9, 124.8, 123.6, 121.0, 119.2, 113.7, 32.7 (CH) ppm. Anal Calc. for $\text{C}_{78}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{21}$: C, 68.87; H, 3.33; N, 3.09. Found: C, 68.92; H, 3.26; N, 3.18.

۳- نتایج و بحث

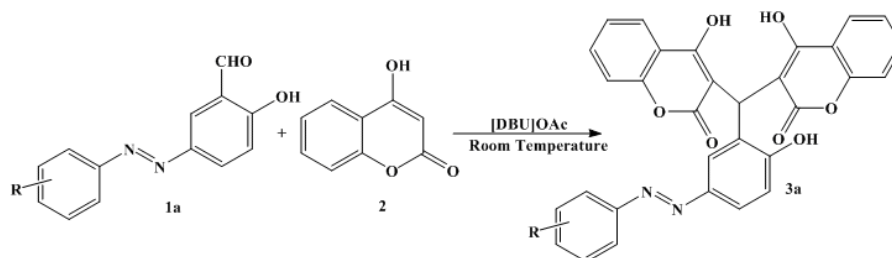
در ادامه کارهای تحقیقات انجام شده در زمینه سنتز سبز و دوست‌دار محیط زیست ترکیبات هتروسیکل و دارویی [۲۶-۲۴] یک روش موثر، آسان و بدون حلال برای سنتز بیس-(۴-هیدروکسی کومارین)ها، طی واکنش یک هم‌ارز از آلدهیدهای سنتزی دارای اتصال آزو و دو هم‌ارز از ۴-هیدروکسی کومارین، در حضور مایع یونی [DBU]OAc ارائه شد (شمای ۱).

(۳f): 3-((5-(2-(2-methyl-4-nitrophenyl)diazanyl)-2-hydroxyphenyl)(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)methyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one, FT-IR (KBr): ν 3182 (O-H stretching), 3084, 2928, 1680 (C=O stretching), 1578 (C=C Aromatic stretching), 1532 (NO₂ Asymmetric stretching), 1346 (NO₂ Symmetric stretching), 1288 and 1225 (C-O stretching) cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 8.17 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.88 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.77-7.52 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.76-7.45 (m, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 4H), 5.88 (s, 1H, CH), 2.39 (s, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 161.8 (C=O), 151.9, 150.1, 149.3, 135.4, 134.9, 133.4, 131.1, 129.4, 127.0, 126.3, 125.9, 125.6, 124.5, 123.6, 122.5, 119.1, 119.02, 117.3, 116.8, 115.4, 28.1 (CH), 18.9 (CH_3) ppm. Anal Calc. for $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_9$: C, 64.97; H, 3.58; N, 7.10. Found: C, 65.09; H, 3.70; N, 7.04.

(۳g): 3-((5-(2-phenyldiazanyl)-2-hydroxyphenyl)(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)methyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one, IR (KBr): ν 1685 (C=O stretching), 1653 and 1610 (C=C Aromatic stretching), 1248 and 1202 (C-O stretching) cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 8.14 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, J = 1.2 Hz), 7.87 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.82 (dd, 2H, J = 7.2, 1.8 Hz), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 7H), 7.47 (d, 1H, J = 8.14 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.89 (s, 1H, CH) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 160.7 (C=O), 152.4, 152.2, 133.1, 132.8, 131.9, 129.8, 125.1, 124.5, 123.8, 123.1, 123.0, 123.0, 118.0, 117.0, 116.7, 116.6, 114.0, 25.5 (CH) ppm. Anal Calc. for $\text{C}_{31}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_9$: C, 64.47; H, 3.32; N, 7.28. Found: C, 64.53; H, 3.27; N, 7.33.

(۳h): 3-((5-(2-(4-methoxyphenyl)diazanyl)-2-hydroxyphenyl)(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)methyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one, IR (KBr): ν 3340 (O-H stretching), 1720 (C=O stretching), 1660 and 1630 (C=C Aromatic stretching), 1250 and 1206 (C-O stretching) cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 8.14 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.86-7.82 (m, 4H), 7.72 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.61 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.57-7.44 (m, 3H), 7.38-7.14 (m, 2H), 7.07 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.86 (s, 1H, CH), 3.84 (s, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 161.3 (C=O), 156.0, 152.34, 152.0, 149.9, 149.5, 133.6, 133.3, 125.6, 125.3, 124.7, 124.2, 123.7, 123.6, 123.2, 119.4, 118.0, 114.0, 112.9, 53.1 (CH_3) 21.6 (CH) ppm. Anal Calc. for $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8$: C, 68.32; H, 3.94; N, 4.98. Found: C, 68.42; H, 3.83; N, 5.10.

(۳i): 3-((5-(2-(3-methoxyphenyl)diazanyl)-2-hydroxyphenyl)(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)methyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one, FT-IR (KBr): ν 1705 (C=O stretching), 1650 and 1620 (C=C Aromatic stretching), 1250 and 1200 (C-O



3a: R= 4-NO₂; 3b: R= 2-Cl; 3c: R= 3-Cl; 3d: R= 4-I; 3e: R= 4-Br; 3f: R= 2-CH₃-4-NO₂; 3g: R= H; 3h: R= 3-OCH₃; 3i: R= 4-OCH₃; 3j: R= 2-CH₃

شمای ۱: سنتز بیس-(۴-هیدروکسی کومارین)ها در مایع یونی [DBU]OAc.

داده‌های آزمایش نشانگر آن است که، مایع‌های یونی، کاتالیزگر بهتری از سایر کاتالیزگرهای مورد آزمایش می‌باشد (جدول ۱)، ردیف‌های ۷-۱)، همچنین، این مطالعات نشان داد که، بهترین شرایط انجام واکنش، با استفاده از ۲ ml از مایع یونی [DBU]OAc و در دمای اتاق به دست می‌آید (جدول ۱، ردیف ۱۰).

در اولین گام این تحقیق، از واکنش ۱ mmol آلدهید دارای اتصال آزو ۱a با ۲ mmol از ۴-هیدروکسی کومارین و ۱۰ میلی لیتر حلال اتانل در دمای اتاق، به عنوان واکنش نمونه استفاده شد (جدول ۱، ردیف ۱). پس از گذشت ۴۸ ساعت محصول مورد نظر با بازده ۴۵٪ به دست آمد. در ادامه، برای بهبود بازده و شرایط واکنش از برخی کاتالیزگرها و مایع‌های یونی در دسترس استفاده شد.

جدول ۱: بررسی کارایی برخی از کاتالیزگرها و مایع‌های یونی بر سنتز بیس-(۴-هیدروکسی کومارین)ها.

ردیف	کاتالیزگر*	مقدار	زمان	بازده (%)
۱	بدون کاتالیزگر	-	۴۸ ساعت	۴۵
۲	H ₃ BO ₃	۰,۰۵mmol	۱۲ ساعت	۵۲
۳	nano-Fe ₃ O ₄	۰,۰۵mmol	۳۶۰ دقیقه	۶۰
۴	nano-SiO ₂	۰,۰۵mmol	۳۶۰ دقیقه	۶۵
۵	p-TSA	۰,۰۵mmol	۱۲ ساعت	۶۳
۶	Cu(OAc) ₂	۰,۰۵mmol	۱۲ ساعت	۶۰
۷	[BMIm]Br	ml۲	۱۲۰ دقیقه	۷۲
۸	[BMIm]OH	ml۲	۱۲۰ دقیقه	۸۰
۹	[DBU]OAc	ml۱	۶۰ دقیقه	۹۲
۱۰	[DBU]OAc	ml۲	۶۰ دقیقه	۹۲
۱۱	[DBU]OAc	ml۳	۶۰ دقیقه	۹۲

* در واکنش‌های ردیف ۱-۶ از ۱۰ میلی لیتر اتانل ۹۶٪ به عنوان حلال استفاده شده است و در تمامی موارد واکنش در دمای اتاق انجام شد.

جدول ۲: سنتز بیس-(۴-هیدروکسی کومارین)ها با استفاده از مایع یونی [DBU]OAc.

ردیف	محصول ^a	استخلاف R	زمان (دقیقه)	بازده (%) ^b
۱	3a	4-NO ₂	۶۰	۹۲
۲	3b	2-Cl	۹۰	۸۸
۳	3c	3-Cl	۹۰	۸۴
۴	3d	4-I	۶۰	۸۷
۵	3e	4-Br	۶۰	۹۰
۶	3f	2-CH ₃ -4-NO ₂	۹۰	۸۳
۷	3g	H	۹۰	۸۶
۸	3h	3-OCH ₃	۶۰	۹۰
۹	3i	4-OCH ₃	۹۰	۷۲
۱۰	3j	2-CH ₃	۱۲۰	۸۱

^a ساختار این فراورده با روش‌های طیف‌سنجی FT-IR، ¹H NMR، ¹³C NMR و آنالیز عنصری مورد تأیید قرار گرفت. ^b محاسبه مقدار بازده واکنش‌ها بر اساس مقدار آلدهید اولیه استفاده شده انجام شده است.

جدول ۳: بررسی بازیابی مایع یونی [DBU]OAc در سنتز بیس-(۴-هیدروکسی کومارین) ۳a.

دفعات	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم
زمان (دقیقه)	۶۰	۶۰	۶۰	۶۰	۶۰	۹۰
بازده (%)	۹۲	۹۲	۹۰	۹۲	۹۰	۸۲

در مجاورت مایع یونی [DBU]OAc و دمای اتاق سنتز شدند. ساختار این فرآورده‌ها با طیف‌سنجی FT-IR، ¹HNMR، ¹³CNMR و آنالیز عنصری مورد تأیید قرار گرفت. استفاده از این شرایط انجام واکنش، بهبود قابل ملاحظه‌ای در زمان انجام واکنش‌ها و بازده آن‌ها ایجاد کرد. همچنین، این مایع یونی‌ها سبز بوده و کم‌ترین آلودگی زیست‌محیطی را به همراه دارند و از طرف دیگر، مایع یونی [DBU]OAc تا پنج بار قابل بازیافت و استفاده مجدد است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان وظیفه خود می‌دانند تا از حمایت‌های دانشگاه پیام نور استان گیلان و دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت، در جهت انجام این کار تحقیقاتی، کمال تشکر را داشته باشند.

در ادامه این کار تحقیقاتی، از شرایط بهینه (۲ mmol از مایع یونی [DBU]OAc و در دمای اتاق)، برای سنتز سایر مشتقات بیس-(۴-هیدروکسی کومارین) استفاده شد. داده‌های مربوط به همه ترکیبات سنتز شده، در جدول ۲ آورده شده است. ساختار همه ترکیبات با طیف‌سنجی FT-IR، ¹HNMR، ¹³CNMR و آنالیز عنصری مورد تأیید قرار گرفت.

در ادامه، امکان بازیافت مایع یونی و میزان تکرارپذیری خاصیت کاتالیزگری آن مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاکی از آن است که، مایع یونی [DBU]OAc تا پنج بار قابل بازیابی و استفاده مجدد است، بدون اینکه تغییر قابل ملاحظه‌ای در خواص آن ایجاد شود (جدول ۳).

۴- نتیجه‌گیری

در این تحقیق دسته‌ای از ترکیبات بیس-(۴-هیدروکسی کومارین)

۵- مراجع

1. Y. Zhou, T. Kijima, S. Kuwahara, M. Watanabe, T. Izumi, Synthesis of ethyl 5-cyano-6-hydroxy-2-methyl-4-(1-naphthyl)-nicotinate. *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 3757-3761.
2. R. O. Kennedy, R. D. Zhorenes, Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action; John Wiley and Sons: Chichester, (1997).
3. M. Zbradnik, The Production and Application of Fluorescent Brightening Agents; John Wiley and Sons: New York, (1992).
4. R. D. H. Murray, J. Mendez, S. A. Brown, The Natural Coumarins: Occurrence, Chemistry and Biochemistry; John Wiley and Sons: New York, (1982).
5. S. A. Rodroguéz, M. A. Nazareno, M. T. Baumgartner, Effect of different C3-aryl substituents on the antioxidant activity of 4-hydroxycoumarin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 19 (2011) 6233-6238.
6. J. Jung, J. Lee, S. Oh, J. Leed, O. Park, Synthesis and antitumor activity of 4-hydroxycoumarin derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 5527-5531.
7. M. Khoobi, L. Mamania, F. Rezazadeh, Z. Zareieb, A. Foroumadi, A. Ramazani, A. Shafiee, One-pot synthesis of 4H-benzo[b]pyrans and dihydropyrano[c]chromenes using inorganic-organic hybrid magnetic nanocatalyst in water. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 359 (2012) 74-80.
8. M. R. Yazdanbakhsh, H. Yousefi, M. Mamaghani, E. O. Moradi, M. Rassa, H. Pouramir, M. Bagheri, Synthesis, spectral characterization and antimicrobial activity of some new azo dyes derived from 4,6-dihydroxypyrimidine. *J. Mol. Liq.* 169 (2012) 21-26.
9. M. Kidwai, V. Bansal, P. Mothsra, S. K. Saxena, R. Somvanshi, S. P. Dey, T. Singh, Molecular iodine: A versatile catalyst for the synthesis of bis(4-hydroxycoumarin) methanes in water. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 268 (2007) 76-81.
10. K. Mohammed Khan, S. Iqbal, M. A. Lodhi, G. M. Maharvi, Z. Ullah, M. I. Choudhary, A. Rahman, S. Perveen, Biscoumarin: new class of urease inhibitors; economical synthesis and activity. *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 1963-1968.
11. J. M. Khurana, S. Kumar, Tetrabutylammonium bromide (TBAB): a neutral and efficient catalyst for the synthesis of biscoumarin and 3,4-dihydropyrano[c]chromene derivatives in water and solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 4125-4127.
12. I. Kostova, G. Momekov, M. Zaharieva, M. Karaivanova, Cytotoxic activity of new lanthanum (III) complexes of biscoumarins. *Eur. J. Med. Chem.* 40 (2005) 542-551
13. R. Karimian, F. Piri, A. A. Safari, S. J. Davarpanah, One-pot and chemoselective synthesis of bis(4-hydroxycoumarin) derivatives catalyzed by nano silica chloride. *J. Nanostruct. Chem.* 3 (2013) 52-57.
14. Kh. Tabatabaeian, H. Heidari, A. Khorshidi, M. Mamaghani, N. O. Mahmoodi, Synthesis of biscoumarin derivatives by the reaction of aldehydes and 4-hydroxycoumarin using ruthenium(III) chloride hydrate as a versatile homogeneous

- catalyst. *J. Serb. Chem. Soc.* 77 (2012) 407-413.
15. A. Mohammadi, M. R. Yazdanbakhsh, N. Mahmoodi, Synthesis and Characterization of Some Novel Linear Azo-Azomethine Compounds Based on 1-Bromo, 4-[4-(4-Nitrophenylazo) Phenoxy] Butane. *Prog. Color Colorants Coat.* 5 (2012) 23-33.
 ۱۶. ع. مرادی روفچاهی، م. ر. یزدانبخش، سنتز جفت شونده‌های انولی ۶-هالو-۴-هیدروکسی-۲-کینولون و مواد رنگزای آزوی جدید برپایه آنها، نشریه علمی پژوهشی علوم و فناوری رنگ، (۱۳۸۹)، ۹۰-۸۳.
 17. P. Walden, Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts. *Bull. Acad. Imper. Sci. St. Petersburg.* (1914) 405-422.
 18. N. V. Plechkova, K. R. Seddon, Applications of ionic liquids in the chemical industry *Chem. Rev.* 37 (2008) 123-150.
 19. P. A. Z. Suarez, J. Dupont, Synthesis and physical-chemical properties of ionic liquids based on 1- n-butyl-3-methylimidazolium cation. *J. Chim. Phys.* 95 (1998) 1626-1639.
 20. D. J. Adams, P. Dyson, S. T. Tavener, Chemistry in Alternative Reaction Media, John Wiley & Sons Ltd, (2004).
 21. M. J. Earle, K. R. Seddon, Ionic liquids. Green solvents for the future. *Pure Appl. Chem.* 72 (2000) 1391-1398.
 22. V. I. Parvulescu, C. Hardacre, Catalysis in ionic liquids. *Chem. Rev.* 107 (2007) 2615-2662.
 23. M. Nikpassand, M. Mamaghani, F. Shirini K. Tabatabaieian, A convenient ultrasound-promoted regioselective synthesis of fused polycyclic 4-aryl-3-methyl-4, 7-dihydro-1H-pyrazolo [3, 4-b] pyridines. *Ultrason. Sonochem.* 17 (2010) 301-304.
 24. M. Nikpassand, L. Zare M. Saberi, Ultrasound-assisted L-proline catalyzed synthesis of novel derivatives of azo-linked dihydropyridines. *Monatsh. Chem.* 143 (2012) 289-293.
 25. M. Nikpassand, M.; Zare Fekri, L.; Farokhian, P. Synthesis of Novel Derivatives of Benzoxazole in Bis-Ionic Liquid [BDBDim] Br. *Synth. Commun.* 45 (2015) 2303-2310.
 26. L. Zare Fekri, M. Nikpassand, K. Hassanpour, K. Green aqueous synthesis of mono, bis and trisdihydropyridines using nano Fe₃O₄ under ultrasound irradiation. *Curr. Org. Chem.* 12 (2015) 76-79.