



Single-product synthesis of highly substituted 4*H*-pyran derivatives via one-pot reaction of dimedone with acetylenic esters and isocyanides in the presence of Zn@SBA-15

Afsaneh Zonouzi*, Shervin Savadkoohi Bavandi

School of Chemistry, College of Science, University of Tehran, 14155-6455, Tehran, Iran

Received: 2026-05-25

Revised: 2026-08-08

Accepted: 2026-09-02

Abstract: A new method for the synthesis of 4*H*-chromene derivatives using Zn@SBA-15 was investigated. The one-pot multicomponent reaction of dimedone, acetylenic esters **1**, and isocyanides **2** in the presence of this catalyst afforded a single product, assigned as the 4*H*-chromene derivative **3**. The use of readily available starting materials and non-toxic zinc salt for the preparation of Zn@SBA-15, together with its excellent ability to direct the reaction toward a single product, represents a clear advantage. Beyond the usual role of a catalyst in improving yield and reducing reaction time, Zn@SBA-15 also enabled the creation of a simple work-up procedure. Accordingly, the final products **3** were purified easily by a two-solvent procedure, without the need for using column chromatography or hazardous organic solvents. After optimization of the reaction conditions, the process was readily scaled up to 10 mmol. In this report, the detailed preparation of the catalyst and the gram-scale procedure for the synthesis of 4*H*-chromenes are described. FESEM images confirmed the nanoscale morphology of the synthesized catalyst, and the structures of the final products were characterized and elucidated using spectroscopic methods.

Keywords: 4*H*-Chromene, Dimedone, One-pot reaction, Isocyanide, Acetylenic esters, Zn@SBA-15

Corresponding Author. Email: zonouziafsaneh@ut.ac.ir

How to Cite This Article:

Zonouzi A, Savadkoohi Bavandi S. Single-product synthesis of highly substituted 4*H*-pyran derivatives via one-pot reaction of dimedone with acetylenic esters and isocyanides in the presence of Zn@SBA-15. Nanomeghyas. 2026;():e740750 (In Persian). doi: 10.22034/ns.2026.2095428.1443



This is an open access article under the CC-BY license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

سنتز تک محصولی مشتقات پراستخلاف 4H-پیران از طریق واکنش تک ظرفی دیمدون با استرهای استیلنی و ایزوسیانیدها در حضور Zn@SBA-15

افسانه زنوزی*، شروین سوادکوهی باوندی

ایران، تهران، دانشگاه تهران، دانشکده‌گان علوم، دانشکده شیمی صندوق پستی ۶۴۵۵-۱۴۱۵۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۳/۰۴ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۵/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۶/۱۱

چکیده: روش جدیدی برای سنتز مشتقات 4H-کرومن با استفاده از Zn@SBA-15 مورد بررسی قرار گرفت. واکنش چندجزئی و یک مرحله‌ای دیمدون، استرهای استیلنی 1 و ایزوسیانیدها 2 در حضور کاتالیزور منجر به تشکیل تنها یک محصول با ساختار 4H-کرومن 3 شد. استفاده از مواد اولیه در دسترس و نمک روی غیر سمی برای سنتز کاتالیزور از یک سو و کارایی خوب آن در تک‌محصولی کردن واکنش، مزیتی جالب توجه است که در کنار وظیفه اصلی تمامی کاتالیزورها (افزایش بازده و سرعت واکنش) تاثیر به‌سزایی در قابلیت افزایش مقیاس (scale-up) ساده واکنش را داشت. بدین جهت خالص‌سازی محصولات نهایی 3 بدون نیاز به استفاده از ستون کروماتوگرافی و حلال‌های پرخطر آلی، به سادگی انجام شد. با بهینه‌سازی شرایط انجام واکنش، قابلیت افزایش مقیاس تا ۱۰ میلی‌مول نیز به سادگی میسر گردید. در این گزارش، روش دقیق تهیه کاتالیزور مورد استفاده و روش کار در مقیاس گرم برای محصولات 4H-کرومن شرح داده شده است. تصاویر FESEM ابعاد نانو برای کاتالیزور سنتز شده را تایید می‌کند و ساختار محصولات نهایی با استفاده از روش‌های اسپکتروسکوپی مشخص و تبیین شد.

واژگان کلیدی: 4H-کرومن، دیمدون، واکنش تک ظرفی، ایزوسیانیدها، استرهای استیلنی، Zn@SBA-15

نویسنده مسئول: zonouziafsaneh@ut.ac.ir

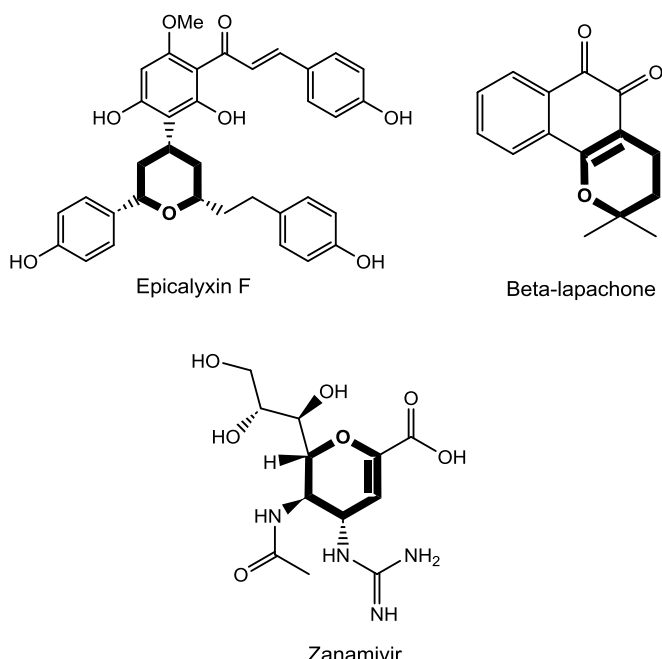
نحوه استناد به این مقاله: زنوزی افسانه، سوادکوهی باوندی شروین. سنتز تک محصولی مشتقات پراستخلاف 4H-پیران از طریق واکنش تک ظرفی

دیمدون با استرهای استیلنی و ایزوسیانیدها در حضور Zn@SBA-15. Nanomeghyas. 1405;():e740750. doi: 10.22034/ns.2026.2095428.1443



۱- مقدمه

ترکیبات هتروسیکل یکی از مهم‌ترین بخش‌های سازنده ترکیبات طبیعی و داروهای سنتزی می‌باشند. تخمین زده می‌شود که حدود ۸۵٪ از داروهای مورد تایید سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) دارای حداقل یک ترکیب هتروسیکل هستند [۱]. از میان ترکیبات هتروسیکل، حلقه پیران به دلیل گستردگی فعالیت‌های بیولوژیکی، توجه بسیاری از شیمی‌دانان را به خود جلب کرده است. پیران، یک حلقه هتروسیکل شش عضوی است که دارای یک اتم اکسیژن است و در فرم سیرشده، از فرمول عمومی $C_5H_{10}O$ برخوردار می‌باشد و فرم سیرنشده آن در دو ساختار $2H$ و $4H$ -پیران دیده می‌شود. در $2H$ -پیران، یک کربن اشباع در همسایگی اتم اکسیژن قرار دارد؛ درحالی‌که در $4H$ -پیران، کربن sp^3 در موقعیت ۴ نسبت به اتم اکسیژن قرار دارد. وقتی حلقه پیران از طریق دو کربن به یک حلقه شش‌تایی (آروماتیک یا سیرنشده) جوش خورده باشد، اسکلت نهایی $2H$ -کرومن و یا $4H$ -کرومن نام دارد. وجود حلقه پیران به تنهایی یا به صورت جوش خورده با حلقه شش‌تایی ($2H$ یا $4H$ -کرومن) خواص بیولوژیکی گسترده‌ای از خود نشان می‌دهد. تعدادی از داروهایی که دارای حلقه پیران هستند در شکل ۱ و تعدادی از داروهای بر پایه کرومن در شکل ۲ نشان داده شده‌اند. برای مثال، اپیکالکسین اف (Epicalyxin F) فعالیت قوی، ضد سرطان فیبروسارکوما (Fibrosarcoma) از خود نشان داده است [۲]، بتا-لاپاچون (β -Lapachone) فعالیت ضد باکتری و ضد التهابی دارد [۳]؛ درحالی‌که داروی شناخته‌شده زانامیویر (Zanamivir) که تحت نام تجاری رلنزا (Relenza) هم به فروش می‌رسد، جهت پیشگیری و درمان آنفلوآنزاهای نوع A و B به کار می‌رود [۴].



شکل ۱- ساختار برخی از ترکیبات دارویی بر پایه پیران

در شکل ۲ ساختار چند ترکیب فعال بیولوژیکی دارای اسکلت کرومن کشیده شده است. کروماکالیم (Cromakalim) یک بازدارنده قوی کانال پتاسیم می‌باشد که به عنوان محافظت‌کننده قلب با خواص ضدخون شناخته می‌شود [۵]. فنوکسی‌دیول (Phenoxidiol) بر علیه سلول‌های سرطانی کلیه فعالیت قوی از خود نشان داده است؛ درحالی‌که ترکیب کرولیبولین (Crolibulin) در درمان سرطان آناپلاستیک تیروئید (یکی از تهاجمی‌ترین و مقاوم‌ترین انواع سرطان که طول عمر مبتلایان به این نوع سرطان را تنها به چند ماه کاهش می‌دهد) موثر گزارش شده است. این ترکیب به همراه سیس-پلاتین برای تومورهای جامد مقاوم به درمان استفاده شده است [۶]. تیم پژوهشی ما پیشتر اثرات سیتوتوکسیک مشتقات ۲-آمینو- $4H$ -کرومن را بر علیه سه دسته از سلول‌های سرطان سینه (MDA-MB-231 و NCF-7 و T47) بررسی کرد و نتایج نشان داد ترکیب 2-amino-6-bromo-4-(1-nitroethyl)- $4H$ -chromene-3-carbonitrile در مقایسه با داروی پرمصرف اتوپوزاید (Etoposide) بهتر و موثرتر عمل می‌کند [۷].

در حالت عادی به صورت دو محصول اورتو و پارا با نسبت‌های تقریباً مساوی به دست می‌آیند را به صورت تک‌محصولی (فقط محصول پارا) و با بازده بالا تهیه کند. مزیت این روش سنتزی گزارش شده، جداسازی آسان محصول از کاتالیزور نانو و قابلیت استفاده مجدد از کاتالیزور، به همراه امکان افزایش مقدار محصول (scale-up) بود [۱۳].

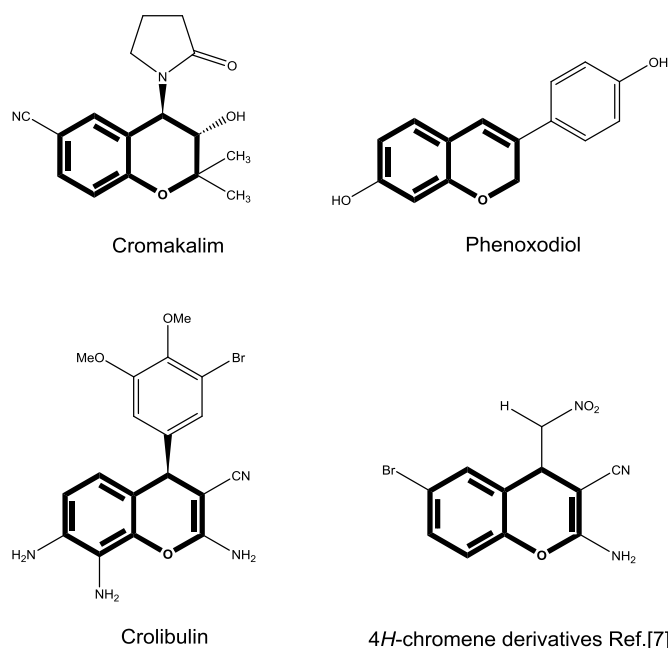
در پژوهش حاضر که در ادامه پژوهش‌های قبلی ما در زمینه سنتز مشتقات پیران و کرومن می‌باشد [۱۷-۱۴]، تلاش کردیم تا به سنتز این ترکیبات، از طریق واکنش تک‌ظرفی دیمدون با استرهای استیلنی و ایزوسیانیدها بپردازیم. مشابه این واکنش، پیشتر توسط مقصودلو و همکارانش انجام و گزارش شده بود که حاصل آن، به دست‌آمدن محصولات حلقوی (مشابه محصولات پژوهش حاضر) و محصولات غیرحلقوی (بدون تشکیل حلقه پیران) مانند دی‌متیل ۲-سیکلوهگزیل آمینو-۴،۴-دی‌متیل-۶-کسو-دی-اسیکلوهگزیلیدن)) -متیل- بوت-۲-ان دی‌ات بود [۱۸].

در پژوهش حاضر، هدف ما تک‌محصولی کردن واکنش، با استفاده از نانوکاتالیزور بر پایه فلزروی بر بستر سیلیسی SBA-15 (Zn@SBA-15) و به حداقل رساندن محصولات جانبی غیرحلقوی ۴ بود تا محصولات نهایی که شامل حلقه‌های پیرانی جوش‌خورده به اسکلت دیمدون (مشتقات 4H-کرومن ۳) هستند را به صورت تک‌محصولی و با بازده بالا به دست آوریم (شما ۱). کاتالیزور مورد استفاده در واکنش را نیز با یک راهکار ساده بازیابی (work-up) از محصول اصلی جدا کرده و قابلیت استفاده مجدد آن در واکنش مد نظر را مورد بررسی قرار دادیم. نتایج نشان داد نانوکاتالیزور بدون از دست دادن محسوس کارایی، تا حداقل ۳ بار قابلیت استفاده مجدد را دارا می‌باشد.

۲- بخش تجربی

۲-۱- اطلاعات دستگاه‌ها و مواد شیمیایی

مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این پژوهش از شرکت آلدریج (Aldrich) و مرک (Merck) تهیه و بدون خالص‌سازی اضافه، مورد استفاده قرار گرفتند. ورقه‌های TLC حساس به نور فرابنفش از شرکت مرک خریداری شدند. نقاط ذوب با دستگاه الکتروترمال Branstead (ساخت کشور انگلستان) اندازه‌گیری و بدون تصحیح گزارش شده‌اند. طیف‌های IR با دستگاه بروکر (Equinox 55) ساخت کشور آلمان و روش ATR گرفته شدند. طیف‌های ¹H NMR و ¹³C NMR با دستگاه Agilent 500 ساخت کشور انگلستان تهیه شدند. میکروگراف‌های (FESEM Field) با دستگاه TESCAN MIRA3 (ساخت جمهوری چک) مجهز به دکتور Bruker X Flash ساخت آلمان برای آنالیز EDX تهیه شد.



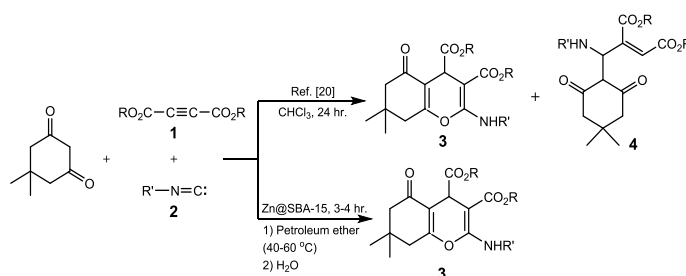
شکل ۲- ساختار ترکیبات فعال بیولوژیکی دارای اسکلت 4H-کرومن

از سال ۱۹۶۲ که ماسامونه و کاستلوچی (Masamune و Castellucci) سنتز 4H-پیران‌ها را گزارش کردند [۸]، تلاش‌های بسیاری برای یافتن روش‌های مناسب و کارآمد برای تهیه این دسته از ترکیبات انجام شد [۹]. از میان این روش‌ها، روش‌هایی که در آن‌ها از کاتالیزورهای اسیدی و بازی، نانوکاتالیزورها، مایعات یونی (Ionic liquid) یا حلال‌های یوتکتیک عمیق (Deep Eutectic Solvents) استفاده شده است، بیشترین سهم را به خود اختصاص داده‌اند و اخیراً، استفاده از تجهیزات کمکی مانند امواج مایکروویو (Microwave) و فراصوت (Ultrasound) نیز مورد توجه قرار گرفته است [۱۰]. اگرچه تمامی روش‌های گزارش شده از کارآمدی ویژه‌ای برخوردارند، اما اکثر آن‌ها با محدودیت‌هایی نظیر بازده پایین، طولانی بودن زمان واکنش، مراحل جداسازی سخت و پیچیده (مخصوصاً در مواردی که از حلال‌های فرار و پرخطر آلی استفاده می‌شود که با پروتکل‌های پیشنهادی شیمی سبز نیز در تضاد است) و نیاز به استفاده از کاتالیزورهای گران‌قیمت که بازیابی مجدد آن‌ها با چالش‌های جدی همراه است و امکان استفاده دوباره از آن‌ها را زیر سوال می‌برد، رو به رو هستند. از این رو، چالش اصلی در چنین روش‌هایی، به دست آوردن مقدار بیشتری از محصول مورد نظر است [۱۱] و [۱۲]. یکی از راه‌های غلبه بر این چالش، استفاده از روش‌های سنتزی مبتنی بر واکنش‌های تک‌ظرفی (One-pot) است. البته این روش نیز محدودیت‌های خاص خود را دارد که از آن جمله می‌توان به تک‌محصولی نبودن واکنش و ایجاد محصولات جانبی اشاره کرد و به همین دلیل، فرایند جداسازی و خالص‌سازی محصول اصلی را پیچیده و زمان‌بر می‌کند. با این وجود، تیم پژوهشی ما موفق شد در سال ۲۰۱۹، با استفاده از نانوکاتالیزور روی بر پایه بستر سیلیسی SBA-15، رنگ‌های ۵-آریل‌آزوسالیسیل‌آلدهید را که

تناوب و با سرعت کم به مخلوط دیمدون و کاتالیزور اضافه شد. (توجه: می‌توان محلول‌های فوق را جداگانه تهیه و از دو سرنگ ساده استفاده کرد.) هم زدن به مدت یک ساعت دیگر در شرایط دمای زیر صفر درجه (یخ و نمک) ادامه داده شد. سپس دمای مخلوط واکنش، کم‌کم (درحالی‌که هم زدن سریع ادامه داشت) به دمای اتاق رسانده شد. آنگاه برای مشتقات **3a** و **3b** حدود ۳ ساعت و برای بقیه مشتقات حدود ۴ ساعت رفلاکس انجام شد. (برای حصول نتیجه سریع‌تر و بهتر، قبل از شروع رفلاکس بهتر است ۱ تا ۲ قطره تری-اتیل آمین به ظرف واکنش اضافه شود.) پس از رفلاکس، رنگ محلول از زرد به نارنجی پررنگ تبدیل شد. تکمیل واکنش با TLC کنترل شد. پس از خنک کردن مخلوط واکنش، ۲۰ میلی‌لیتر آب دیونیزه به ظرف واکنش اضافه شد. محلول مه ماندی تشکیل شد و ظرف واکنش به مدت یک شب در یخچال قرار گرفت. روز بعد، فاز آلی با کمک سرنگ از بخش آبی شامل رسوب جامد جدا شد، حلال آن با کمک دستگاه تقطیر در خلاء تقطیر شد و باقیمانده با مخلوط آب و استون خالص‌سازی گردید و به این ترتیب 4H-کرومن **3a-f** به صورت خالص به دست آمدند. بخش جامد نیز از فاز آبی جدا شد که شامل کاتالیزور می‌باشد. این بخش نیز چند بار با حلال پترولیوم‌تر شست‌وشو داده و خشک شد تا برای استفاده مجدد آماده باشد. کاتالیزور به دست آمده از واکنش تا ۳ مرتبه دیگر قابل استفاده مجدد بود (بخش نتایج و بحث). نتایج طیفی محصولات در زیر خلاصه شده است.

Dimethyl-2-(tert-butyl amino)-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3,4-dicarboxylate (3a) white crystals; IR (KBr): $\nu_{\max}$ = 3249 (N-H), 1731, 1664 (C=O), 1595 (C=C), 1197, 1166, 1068 (C-O) cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ = 1.07 (6H, s, 2CH₃), 1.33 (9H, s, t-Bu), 2.25, 2.41 (4H, 2s, 2CH₂), 3.56, 3.62 (6H, 2s, 2CH₃O), 4.42 (1H, s, CH), 8.65 (1H, s, NH) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 27.6, 29.8 (2CH₃), 31.0 (3CH₃ of CMe₃), 32.8 (^{13}C -2Me), 34.7 (^{13}CH -CO₂Me), 41.3 ($^{13}\text{CMe}_3$), 51.4, 52.6 (2CH₂), 51.1, 53.12 (2CH₃ of CO₂Me), 81.2 (= ^{13}C -CO₂Me), 112.9 (= ^{13}C -CHCO₂Me), 160.8 (= ^{13}C =O), 163.6 (= ^{13}C -NH), 170.2 (= C- ^{13}C =O), 174.1 (CH- ^{13}C =O), 196.5 (C=O) ppm; MS: m/z (%) = 365 (M⁺, 3), 306 (M⁺-CO₂Me, 46), 249 (M⁺-CO₂Me, -t-Bu, 100), 247 (M⁺-2CO₂Me, 42), 217 (M⁺-2CO₂Me, 2 Me, 31).

Dimethyl-2-(cyclohexyl amino)-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-Chromene-3,4-dicarboxylate (3b) white crystals; IR (KBr): $\nu_{\max}$ = 3263 (N-H), 1737, 1685 (C=O), 1604 (C=C), 1197, 1168, 1085 (C-O) cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): 1.12 (6H, s, 2CH₃), 1.25-1.75 (10H, m, 5CH₂), 2.30, 2.43 (4H, 2s, 2CH₂), 2.59 (1H, m, cyclohexyl CH), 3.63, 3.69 (6H, 2s, 2CH₃O), 4.74 (1H, s, CH), 8.55 (1H, d, NH), $^2J_{\text{N-H}}$ = 8.08 Hz; ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 25.1, 26.1,



شمای ۱- طرح کلی روش سنتزی مورد مطالعه در این پژوهش

۲-۲- سنتز کاتالیزور Zn@SBA-15

سنتز کاتالیزور فلزی بر پایه SBA-15 با الهام از روش سنتز تک‌ظرفی و مشابه روش کار قبلی گزارش شده توسط همین تیم پژوهشی و در سال ۲۰۱۹ تهیه و مشخصه‌یابی شد [۱۳]. در یک ارلن مجهز به همزن مغناطیسی، به مخلوط ۵۰ میلی‌لیتر آب مقطر دیونیزه و ۰/۷ میلی‌لیتر اسید کلریدریک ۳۷٪ که در دمای اتاق در حال به هم خوردن بود، یک گرم pluronic (p123) اضافه شد. بعد از انحلال کامل این بخش، کلرید روی (مقدار دقیق آن برای همخوانی با نسبت Zn/Si معادل ۰/۱ محاسبه شده بود) اضافه گردید و هم زدن محلول به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق ادامه یافت. سپس ۲ گرم تترااتیل‌اورتوسیلیکات (TEOS) به صورت قطره قطره به آن اضافه شد. ضمن هم زدن محلول در مدت ۲۴ ساعت، دما به ۴۰ درجه سلسیوس افزایش داده شد. آنگاه مخلوط واکنش به یک اتوکلاو تفلونی منتقل شد و به مدت ۲۴ ساعت دیگر بدون هم خوردن، در دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس قرار گرفت. جامد سفیدرنگ به دست آمده در این مرحله، چندین مرتبه با آب مقطر دیونیزه شسته شد (تا به pH خنثی برسد). محصول چندین روز در دمای اتاق قرار داده شد تا به طور کامل خشک شود. سپس به مدت ۵ ساعت در دمای ۵۵۰ درجه سلسیوس در کوره مافل (Muffle furnace) با اتمسفر هوای ساکن کلسینه شد. آنگاه طی ۲۴ ساعت به آهستگی خنک شد. پودر به دست آمده در یک هاون چینی ساییده شد و برای آنالیز و مشخصه‌یابی ساختار و همچنین استفاده در سنتز مشتقات 4H-کرومن جمع‌آوری و نگهداری شد.

۲-۳- روش سنتز کلی ترکیبات 3a-f در حضور Zn@SBA-15

در در یک بالن ۳ دهانه مجهز به همزن که در حمام آب، یخ و نمک بر روی هیتز مگنت قرار داشت، ۱۰ میلی‌مول (۱/۴۲ گرم) دیمدون در ۲۰ میلی‌لیتر پترولیوم اتر (برش ۴۰-۶۰) ریخته شد. سپس ۲٪ وزنی از Zn@SBA-15 (سنتز شده در مرحله قبل) به آن اضافه شد. همزمان از دو دکانتور جداگانه، ۱۱ میلی‌مول از استر استیلنی در ۱۰ میلی‌لیتر پترولیوم اتر و ۱۱ میلی‌مول ایزوسیانید در ۱۰ میلی‌لیتر پترولیوم اتر در مدت نیم ساعت و به

Ditert-butyl-2-(tert-butyl amino)-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3,4-dicarboxylate (3e) white crystals; IR (KBr): $\nu_{\max}$ = 3232 (N-H), 1720, 1674 (C=O), 1606 (C=C), 1159, 1062, 1035 (C-O) cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ = 1.12 (6H, s, 2CH₃), 1.39, 1.40 (18H, 2s, 2t-Bu), 1.48 (9H, s, t-Bu), 2.29, 2.44 (4H, 2s, 2CH₂), 4.29 (1H, s, CH), 8.61 (1H, s, NH) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 25.2, 27.8 (2CH₃), 26.3, 26.9 (6CH₃ of 2CMe₃), 28.9 (3CH₃ of CMe₃), 30.5 (^{13}C -2Me), 34.3 (^{13}CH -CO₂t-Bu), 39.1 (C-NH), 49.1, 50.6 (2CH₂), 73.8, 75.4 (2 $^{13}\text{CMe}_3$), 80.1 (^{13}C -CO₂t-Bu), 111.0 (^{13}C -CH-CO₂t-Bu), 158.2 (^{13}C -O), 161.2 (^{13}C -NH), 167.3 (^{13}C -C=O), 170.9 (CH- ^{13}C =O), 194.1 (C=O) ppm; MS: m/z (%) 450 (M⁺, 3), 348 (M⁺-CO₂t-Bu, 20.6), 292 (M⁺-CO₂t-Bu, t-Bu, 81.8), 236 (M⁺-CO₂t-Bu, 2t-Bu, 100), 57 (t-Bu⁺, 81.8).

Ditert-butyl-2-(cyclohexylamino)-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3,4-dicarboxylate (3f) pale yellow crystals; IR (KBr): $\nu_{\max}$ = 3242 (N-H), 1741, 1685 (C=O), 1602 (C=C), 1245, 1157, 1062 (C-O) cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ = 1.11 (6H, s, 2CH₃), 1.26-1.75 (10H, m, 5CH₂), 1.35 (9H, s, t-Bu), 1.40 (9H, s, t-Bu), 2.61 (1H, m, cyclohexyl CH), 2.28, 2.41 (4H, 2s, 2CH₂), 4.29 (1H, s, CH), 8.47 (1H, d, NH, $^2J_{\text{N-H}}$ = 9.86 Hz) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 25.3, 26.2, 34.4, 34.6 (CH₂ of cyclohexyl), 27.6, 30.0 (2CH₃), 28.6, 29.2 (6CH₃ of 2 CMe₃), 32.8 (^{13}C -2Me), 36.8 (^{13}CH -CO₂t-Bu), 41.4 (CH-NH), 50.7, 51.4 (2CH₂), 74.9, 79.9 (2 $^{13}\text{CMe}_3$), 80.8 (^{13}C -CO₂t-Bu), 113.4 (^{13}C -CH-CO₂t-Bu), 159.3 (^{13}C -O), 163.7 (^{13}C -NH), 169.7 (^{13}C -C=O), 173.3 (CH- ^{13}C =O), 196.5 (C=O) ppm; MS: m/z (%) 475 (M⁺, 3), 374 (M⁺-CO₂t-Bu, 70), 317 (M⁺-CO₂t-Bu, t-Bu, 100), 234 (M⁺-CO₂t-Bu, t-Bu, cyclohexyl, 31.5), 218 (M⁺-CO₂t-Bu, t-Bu, cyclohexyl, Me, 42).

جدول ۱ نتایج کلی مربوط به ساختار محصولات، بازده، نقاط ذوب و زمان انجام واکنش‌ها در مقایسه با مرجع [18] را نشان می‌دهد.

34.2, 34.4 (CH₂ of cyclohexyl), 27.8, 29.9 (2CH₃), 33.0 (^{13}C -2Me), 35.1 (^{13}CH -CO₂Me), 41.4 (CH-NH) 51.2, 51.5 (2CH₂), 50.7, 52.8 (2CH₃ of CO₂Me), 85.9 (= ^{13}C -CO₂Me), 113.0 (= ^{13}C -CHCO₂Me), 159.6 (= ^{13}C -O), 163.9 (= ^{13}C -NH), 170.3 (= C- ^{13}C =O), 174.5 (CH- ^{13}C =O), 196.8 (C=O) ppm; MS: m/z (%) = 391 (M⁺, 9), 132 (M⁺-CO₂Me, 100), 249 (M⁺, cyclohexyl, CO₂, Me, 18), 219 (M⁺, cyclohexyl, CO₂Me, 2 Me, 23), 160 (M⁺-cyclohexyl, 2 CO₂ Me, 2 Me, 13).

DimetDiethyl-2-(tert-butyl amino)-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3,4-dicarboxylate (3c) white crystals; IR (KBr): $\nu_{\max}$ = 3240 (N-H), 1730, 1691 (C=O), 1602 (C=C), 1292, 1168, 1068 (C-O) cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): 1.14 (6H, s, 2CH₃), 1.18, 1.40 (6H, 2t, 2CH₂), 1.30 (9H, 1s, t-Bu), 2.32, 2.47 (4H, 2s, 2CH₂), 3.95, 4.20 (4H, 2q, 2CH₂), 4.47 (1H, s, CH), 8.69 (1H, s, NH) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 14.8, 15.1 (2CH₃ of Et), 27.7, 30.0 (2CH₃), 31.1 (3CH₃ of CMe₃), 33.0 (^{13}C -2Me), 35.0 (^{13}CH -CO₂Et), 41.4 ($^{13}\text{CMe}_3$), 51.2, 53.1 (2CH₃), 60.2, 61.4 (2 CH₂ of CO₂Et), 83.2 (= ^{13}C -CO₂Et), 113.0 (^{13}C -CHCO₂Et), 160.8 (= ^{13}C -O), 163.6 (= ^{13}C -NH), 170.0 (= C- ^{13}C =O), 173.9 (CH- ^{13}C =O), 196.7 (C=O) ppm; MS: m/z (%) = 393 (M⁺, 3), 320 (M⁺-CO₂Et, 100), 264 (M⁺-CO₂Et, t-Bu, 77), 218 (M⁺-2 CO₂Et, 2 Me, 37.5), 132 (C₆H₄NO₂, 42.5).

Diethyl-2-(cyclohexyl amino)-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3,4-dicaboxylate (3d) pale yellow crystals; IR (KBr): $\nu_{\max}$ = 3200 (N-H), 1718, 1687 (C=O), 1600 (C=C), 1290, 1209, 1172 (C-O) cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ = 1.13 (6H, s, 2CH₃), 1.08, 1.20 (6H, 2t, 2CH₃), 1.26-1.63 (10H, m, 5CH₂), 2.20, 2.35 (4H, 2s, 2CH₂), 2.60 (1H, m, cyclohexyl CH), 3.85, 4.18 (4H, 2q, 2CH₂), 4.35 (1H, s, CH), 8.47 (1H, d, NH, $^2J_{\text{N-H}}$ = 9.83 Hz) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 14.8, 15.1 (2CH₃ of Et), 25.0, 26.0, 34.1, 34.4 (CH₂ of cyclohexyl), 27.6, 29.9 (2CH₃), 32.9 (^{13}C -2Me), 35.2 (^{13}CH -CO₂Et), 41.3 (CH-NH), 50.5, 51.2 (2CH₂), 60.0, 61.3 (2CH₂ of CO₂Et), 84.1 (= ^{13}C -CO₂Et), 113.0 (= ^{13}C -CH-CO₂Et), 159.4 (= ^{13}C -O), 163.8 (= ^{13}C -NH), 169.8 (= C- ^{13}C =O), 174.0 (CH- ^{13}C =O), 196.7 (C=O) ppm; MS: m/z (%) -419.1 (M⁺, 3), 346 (M⁺-CO₂Et, 100), 217 (M⁺-cyclohexyl, CO₂Et, EtOH, 23), 104 (C₆O₂⁺, 25); Anal. Cal. for C₂₃H₃₃NO₆ (419): C, 65.85; H, 7.92; N, 3.34; Found: C, 65.85; H, 7.94; N, 3.36.

۳- نتایج و بحث

از سال ۱۹۹۸ که دانشمندان دانشگاه کالیفرنیا، مواد متخلخل با ساختار مزوپور و بسیار منظم هگزاگونالی SBA-15 را معرفی کردند [۲۶-۱۹]، همه‌ساله گزارش‌های بسیاری از یافتن روش‌های جدید برای سنتز انواع مختلف کاتالیزورها و عملکرد آن‌ها در انجام واکنش‌ها و کاربردهای دیگر به چاپ می‌رسد. پژوهشگران این حوزه، دلیل اقبال زیاد به این ترکیبات در دهه‌های اخیر را مقاومت حرارتی، مکانیکی و شیمیایی بالا، مورفولوژی مناسب، وجود حفرات با سایزهای مختلف و مساحت سطح زیاد می‌دانند. از سویی امکان استفاده از انواع فلزات و سورفکتانت‌ها در روش سنتز این ترکیبات، تهیه ارزان و نسبتاً غیرسمی این مواد را به عنوان کاتالیزور برتر در زمینه‌های گوناگون نظیر سنتزهای شیمیایی، دارورسانی، پیل‌های سوختی یا برای جداسازی مواد از یکدیگر، برای مثال از طریق کروماتوگرافی، فراهم می‌کند [۲۳-۲۰].

در ادامه پژوهش‌های قبلی در استفاده از SBA-15‌های دارای فلزات واسطه [۱۳ و ۱۶ و ۲۷] و بررسی واکنش‌های تک ظرفی و همچنین مشتقات کرومن در پژوهش حاضر، واکنش شمای ۱ برای پژوهش و بررسی‌های مجدد انتخاب شد.

دو چالش بزرگ در این واکنش (شمای ۱) وجود دارد: چالش یکم، ایجاد محصولات افزایشی (۲:۳ adduct) از استرهای استیلنی ۱ و ایزوسیانیدها ۲ در صورت عدم حضور اجزای دیگر و عدم رعایت ترتیب افزایش مواد اولیه فوق به دست می‌آیند (این اداکت‌های رنگی، محصولات جانبی ناگزیر تمام واکنش‌های تک ظرفی شامل مواد ۱ و ۲ است). از این رو تمام تلاش ما در گام اول، کاهش امکان ادامه واکنش برای ۱:۱ adduct استرهای استیلنی ۱ و ایزوسیانیدها ۲ (حد واسطه I در شمای ۲) بود. نتایج این تلاش‌ها و اثربخشی آنها در بخش تجربی آورده شده است. چالش دوم که چالش بزرگ‌تری بود، به حداقل رساندن یا حذف کامل محصول افزایشی دیمدون و مواد اولیه ۱ و ۲ بدون انجام حلقه‌سازی و به دست آوردن تک محصول 4H-کرومن ۳ بود (شمای ۱ مرجع [۱۸]).

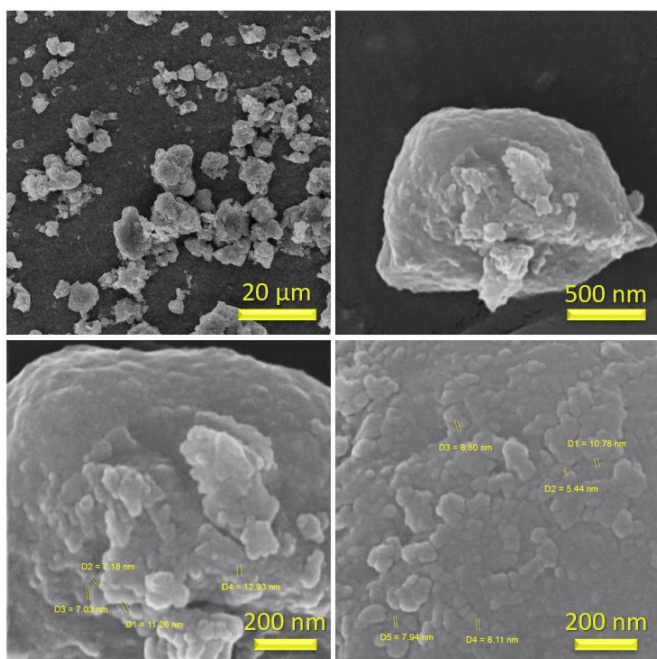
برای گام دوم از چندین کاتالیزور ساخته شده SBA-15 دارای فلزات واسطه (Zn, Zr, Ag, Cu) که در آزمایشگاه ما موجود بودند استفاده شد. خوشبختانه Zn@SBA-15 کاملاً موفق عمل کرد. (شمای ۲)

همانطور که در بخش مقدمه گفته شد، این کاتالیزور پیشتر برای سنتز ساده و مکان‌گزین (Regioselective) ۵-آریل‌آزوسالیسیل‌آلدهید، عالی و کارآمد عمل کرده بود؛ بنابراین در روشی مشابه با کار قبلی خودمان، بار دیگر این کاتالیزور تهیه شد (بخش تجربی). مشخصه‌یابی نشان داد اعداد و حفره‌های ایجاد شده در مقیاس نانو هستند (شکل ۳). نتایج به دست آمده از دیگر آنالیزها مثل low-angle XRD و EDX و منحنی جذب و واجذب، در پژوهش مذکور گزارش شده است [۱۳]. به نظر می‌رسد کاتالیزور ساخته شده، به واسطه مساحت سطح زیاد خود

جدول ۱- ساختار، بازده، نقاط ذوب و زمان محصولات سنتز شده *

زمان (ساعت)	نقطه ذوب (°C)	بازده (%)	ساختار
۳ (۲۴)	۱۵۶ - ۱۶۳ (۱۶۵)	۹۵ (۹۷)	3a
۳ (۲۴)	۱۳۷-۱۳۵ - ۱۳۶ (۱۳۸)	۹۲ (۷۸)	3b
۴ (۲۴)	۱۰۶-۱۰۵ (۱۰۲)	۹۱ (۹۵)	3c
۴	۱۰۹-۱۰۸	۹۲	3d
۴ (۲۴)	۱۳۹-۱۳۷ - ۱۵۰ (۱۵۱)	۹۰ (۹۸)	3e
۴ (۲۴)	۱۲۹-۱۲۸ - ۱۲۶ (۱۲۸)	۸۸ (۹۰)	3f

* بازده‌ها، نقاط ذوب و زمان‌های داخل پرانتز از مرجع شماره [۱۸] استخراج شده است.



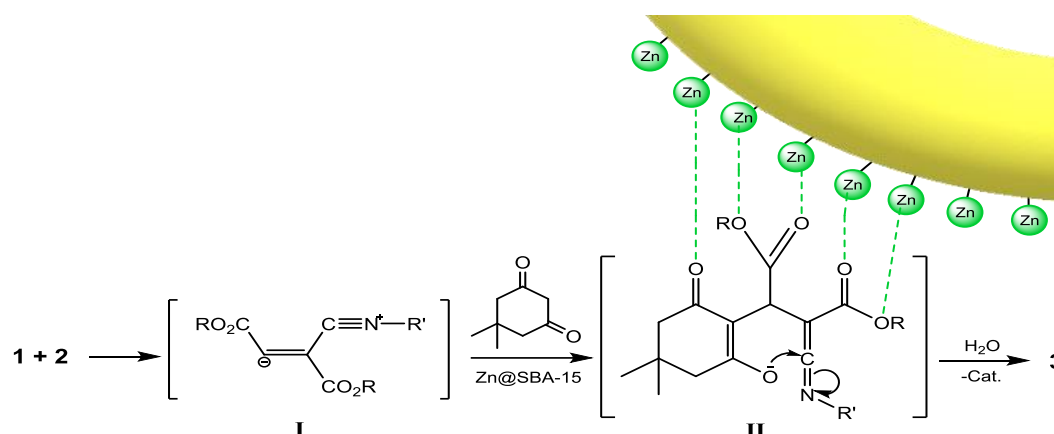
شکل ۳- تصاویر FESEM نانوکاتالیزور Zn@SBA-15 سنتزی، با ابعاد مشخصه نانو

(حدود $800 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) و با حضور فلز روی، می‌تواند بخشی از حد واسط II در شمای ۲ را درگیر کند (پیشنهاد می‌شود جاذبه متقابل قابل توجه بین اتم‌های اکسیژن گروه‌های استری مد نظر قرار گیرند). بنابراین ما چنین استنباط می‌کنیم که با وجود این جاذبه متقابل، امکان حلقه‌سازی از سمت دیگر حد واسط II یعنی حمله اکسیژن منفی به کربن SP در بخش کیتین‌ایمین به راحتی امکان‌پذیر شود (شمای ۲).

در گام بعدی این پژوهش، بهینه‌سازی شرایط انجام واکنش مورد بررسی، با استفاده از کاتالیزور سنتز شده مد نظر قرار گرفت. نتایج بهینه‌سازی شرایط در جدول ۱ و ۲ خلاصه شده است (بهترین شرایط در جدول ۲ با رنگ سبز مشخص گردیده است). از این رو در بخش تجربی، روش کار با بهترین شرایط گزارش شد.

برای اثبات تکرارپذیر بودن روش پیشنهادی، مشتق‌سازی انجام شد. در این مرحله چالش جدیدی ظاهر شد. بعضی از مشتقات از سایر مشتقات، تا مرحله تکمیل واکنش، کندتر پیش می‌رفتند.

برای یافتن دلیل این مشکل، در نیمه واکنش از مخلوط واکنش این مشتقات، طیف IR تهیه شد. طیف‌ها، در ناحیه $2135 - 2138 \text{ cm}^{-1}$ باند جذبی مربوط به گروه $\text{C}=\text{N}$ داشتند که اثبات می‌کرد حد واسط کیتین‌ایمین II هنوز در مخلوط واکنش وجود دارد. این مشکل، با افزودن ۱-۲ قطره تری‌اتیل‌آمین قبل از رفلاکس کاملاً برطرف شد (به نظر می‌رسد وجود تری‌اتیل‌آمین به عنوان باز، فرم اینولیت در حد واسط II را پایدار می‌کند). و به این ترتیب، تفاوت تکمیل واکنش‌ها، تنها محدود به افزایش یک ساعته در تکمیل سنتز برخی از مشتقات شد (جدول ۱).



شمای ۲- مکانیسم پیشنهادی برای سنتز مشتقات 4H-کرومن 3

پژوهش حاضر است. این تفاوت معنادار را شاید بتوان با فرضیه زیر توضیح داد:

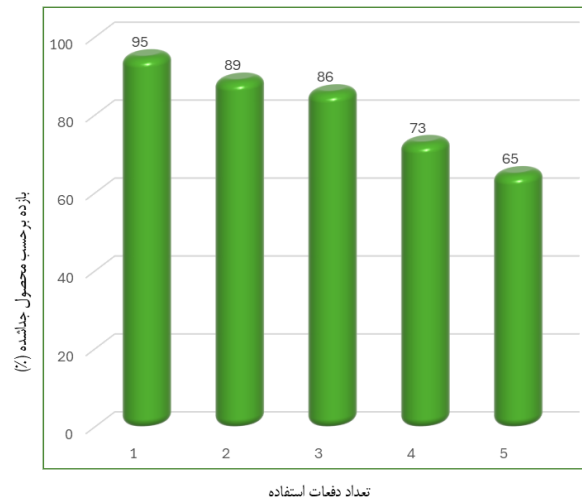
وجود جاذبه متقابل بین فلز روی و اکسیژن ها در ساختار حد واسط II (شمای ۲) که موجب تسریع واکنش شده و از تشکیل محصول 4 جلوگیری می کند، ممکن است در مرحله جداسازی کاتالیزور با روش جدید پیشنهادی (دو حاله) به طور کامل جدا نشود؛ به عبارتی عملاً بخشی از حد واسط II یا حتی محصول نهایی 3 جذب نانوکاتالیزور شده و موجب کاهش بازده شود (یادآوری می شود واکنش حاضر، تک محصولی بوده و جهت جداسازی به ستون کروماتوگرافی نیازی نیست).

در مورد قابلیت استفاده مجدد از کاتالیزور که در شکل ۴ آورده شده است نیز، فرضیه بالا (جذب احتمالی حدواسط یا محصول نهایی بر روی نانوکاتالیزور) می تواند افت بازده ها با افزایش تعداد دفعات استفاده و کاهش چشمگیر آن ها برای ترکیب 3a پس از ۳ مرتبه استفاده مجدد از آن را به خوبی توجیه کند (شکل ۴).

این چالش به هنگام افزایش مقیاس های بالاتر از گرم، مشکل ساز بوده و می تواند مقرون به صرفه بودن روش این پژوهش در مقیاس صنعتی را مورد تردید قرار دهد. از اینرو تیم پژوهشی ما در صدد یافتن روش های ساده تر، ارزان تر و دوستدار محیط زیست در جهت افزایش مقیاس های بالاتر از گرم می باشد.

۴- نتیجه گیری

ترکیبات دارای اسکلت کروم فعالیت های بیولوژیکی متفاوت و جالبی از خود نشان داده اند: برخی از مهم ترین این خواص شامل خواص ضد ویروس، ضد آنفولانزا، ضد التهاب و ضد باکتری می باشند؛ در حالی که برخی از آنها محافظت کننده عضله قلب بوده و خواص ضد فشار خون از خود نشان داده اند، برخی دیگر در درمان سرطان های کلیه و تیروئید و تومورهای جامد مقاوم به



شکل ۴- قابلیت استفاده مجدد از کاتالیزور برای سنتز کروم

در مقایسه بازده ها در مشتقات مختلف از ترکیب 3 (جدول ۱) مشخص است که گروه های حجیم تر بازده کلی واکنش ها را کاهش داده اند. با توجه به اختلاف کم در اثرات الکترونی گروه های استخلافی متیل، اتیل و ترسیوبوتیل در استرهای استیلنی 1 همچنین استخلاف های ترسیوبوتیل و سیکلوهگزیل در ایزوسیانیدهای 2 به نظر میرساند تنها عامل کاهش بازده را می توان به تفاوت ممانعت های فضایی در مشتقات مختلف، نسبت داد. در مقایسه نتایج جدول ۱، موردی که بیش از بقیه موارد قابل توجه است بازده واکنش ها در مقایسه با مرجع [۱۸] است. اگرچه در مرجع مذکور که شامل دو محصول 3 و 4 در شمای ۱ بوده و

از ستون کروماتوگرافی برای خالص سازی محصولات استفاده شده، برای ترکیب 3a بازده ۹۷٪ گزارش شده که بیشتر از بازده روش پیشنهادی در

جدول ۲- بهینه سازی شرایط در روش سنتز ترکیب 3a در حضور نانوکاتالیزورها

ردیف	کاتالیزور (درصد وزنی نسبت به دیمدون*)	حلال	دما (درجه سلسیوس)	زمان (ساعت)**	بازده (درصد)***
۱	-	متیلن کلرید	۶۰	۲۴	۵۰
۲	Cu@SBA-15 (۱۰)	متیلن کلرید	۶۰	۲۴	۴۵
۳	Ag@SBA-15 (۱۰)	متیلن کلرید	۶۰	۱۲	۶۰
۴	Zr@SBA-15 (۱۰)	متیلن کلرید	۶۰	۱۲	۷۰
۵	Zn@SBA-15 (۱۰)	متیلن کلرید	۶۰	۱۲	۸۵
۶	Zn@SBA-15 (۵)	پترولیوم اتر	۶۰	۵	۸۰
۷	Zn@SBA-15 (۱۰)	پترولیوم اتر	۵۰	۵	۹۰
۸	Zn@SBA-15 (۱۵)	پترولیوم اتر	۵۰	۴	۹۰
۹	Zn@SBA-15 (۱۰)	پترولیوم اتر	۵۰	۳	۹۵

+ ۲-۱ قطره تری اتیل آمین

* درصد وزنی نانوکاتالیزورها و بازده ها بر مبنای وزن دیمدون گزارش شده است.

** زمان اتمام واکنش بر مبنای حذف لکه دیمدون به عنوان محدود کننده واکنش گزارش شده است.

*** از پترولیوم اتر برش ۶۰-۴۰ درجه سلسیوس استفاده شده است.

[3] CL. Gomes, V. de Albuquerque Wanderley Sales, C. Gomes de Melo, RM. Ferreira da Silva, RH. Vicente Nishimura, LA. Rolim, PJ. Rolim Neto, "Beta-lapachone: natural occurrence, physicochemical properties, biological activities, toxicity and synthesis", *Phytochemistry*, 186:112713, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112713>

[4] K. Koyama, M. Takahashi, M Oitate, N. Nakai, H. Takakusa, SI. Miura, O. Okazaki, "CS-8958, a prodrug of the novel neuraminidase inhibitor R-125489, demonstrates a favorable long-retention profile in the mouse respiratory tract", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(11):4845-51, 2009, <https://doi.org/10.1128/aac.00731-09>

[5] M. Bano, K. Barot, S. Ahmed, S. Nikolova, I Ivanov, M. Ghate, "Benzopyran derivatives as cardio-selective atp-sensitive potassium channel openers: a review", *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 13(12):1744-60, 2013, <https://doi.org/10.2174/13895575113136660084>

[6] M. Costa Cerqueira, A. Silva, S. Martins Sousa, F. Pinto-Ribeiro, F. Baltazar, J. Afonso, M. Freitas Costa, "Chromene-based compounds as drug candidates for renal and bladder cancer therapy – a systematic review", *Bioorganic Chemistry*, 153:107865, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107865>

[7] A. Zonouzi, R. Mirzazadeh, M. Safavi, SK. Ardestani, S. Emami, A. Foroumadi, "2-Amino-4-(nitroalkyl)-4H-chromene-3-carbonitriles as new cytotoxic agents", *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*.12(4):679-685, 2013

[8] S. Masamune, NT. Castellucci, "γ-Pyran", *Journal of the American Chemical Society*, 84(12):2452-3, 1962, <https://doi.org/10.1021/ja00871a037>

[9] GG. El-Bana, MA. Salem, MH. Helal, O. Alharbi, MA. Gouda, "A review on the recent multicomponent synthesis of 4H-pyran derivatives", *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 21(1):73-91, 2024, <https://doi.org/10.2174/1570193X19666220527163846>

[10] M. Chadha, A. Garg, A. Bhalla, S. Berry,

درمان مؤثر هستند. از این رو سنتز ترکیبات جدید بر پایه کرومن یا یافتن روش‌های سنتزی جدید برای افزایش بازده، شرایط ساده‌تر و دوستدار محیط زیست برای سنتز آن‌ها خاصه روش‌هایی که قابلیت افزایش مقیاس (scale-up) سنتز را داشته باشند، توجه بسیاری از شیمی‌دانان را به خود جلب کرده است.

سال‌هاست کاتالیزورها نقش خود را در افزایش راندمان، کاهش زمان انجام واکنش‌ها و گزینش انتخابی محصولات، با به‌حداقل رساندن محصولات جانبی به‌خوبی نشان داده و گزینه‌های مناسبی برای یافتن روش‌های افزایش مقیاس برای صنعتی‌شدن به شمار می‌روند. در این میان، کاتالیزورهای ارزان‌قیمت با سمیت کمتر، به مراتب بیشتر مورد توجه قرار دارند. در پژوهش حاضر، اثر استفاده از نانوکاتالیزور ارزان و کمتر سمی Zn@SBA-15 بر روی سنتز مشتقات 4H-کرومن 3 مورد بررسی قرار گرفت. مزایای استفاده از این نانوکاتالیزور به طور خلاصه عبارت‌اند از:

تک‌محصولی کردن واکنش نسبت به گزارش قبلی که به صورت دو محصولی (3 و 4) گزارش شده بود؛ بازده خوب محصولات، کاهش زمان انجام واکنش‌ها به ۳-۴ ساعت (در گزارش قبلی ۲۴ ساعت گزارش شده بود)؛ به‌حداقل رساندن استفاده از حلال‌های آلی پرخطر بدون نیاز به استفاده از ستون کروماتوگرافی برای جداسازی محصولات نهایی و امکان بازیافت ساده کاتالیزور با قابلیت استفاده مجدد تنها با شست‌وشو با حلال پترولیوم اتر و آب و خشک‌کردن؛ همچنین استفاده از روش دو حلالی گزارش‌شده در پژوهش حاضر، قابلیت افزایش مقیاس سنتز در مقیاس گرم را به‌راحتی فراهم کرد. محصولات نهایی 3 نیز پس از چند بار شست‌وشو با سیستم دو حلالی با بازده بالا و خلوص خوب به دست می‌آیند. تیم پژوهشی ما بررسی امکان صنعتی‌شدن روش حاضر را با در نظر گرفتن چالش‌های موجود و یا روش‌های دیگر دوستدار محیط‌زیست را در برنامه پژوهشی آینده خود دارد.

۵- تشکر و قدردانی

نویسندگان، مراتب قدردانی و تشکر خود را از دانشگاه تهران، برای حمایت از این پژوهش، ابراز می‌دارند.

مراجع

[1] M. Hossain, I. Habib, K. Singha, A. Kumar, "FDA-approved heterocyclic molecules for cancer treatment: synthesis, dosage, mechanism of action and their adverse effect", *Heliyon*, 10(1):e23172,2023, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23172>

[2] S. Yan, Z. Qu, J. Chi, Z. Xu, A. Yang, Z. Lv, H.Li, "Design and synthesis of structurally tailored 4H-pyran derivatives as potent therapeutics for precision gastric cancer targeting". *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 52(4):88, 2026, <https://doi.org/10.1134/S1068162025602769>

Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly, 134(12):1585-91, 2003, <https://doi.org/10.1007/s00706-003-0062-9>

[19] D. Zhao, J. Feng, Q. Huo, N. Melosh, GH. Fredrickson, BF. Chmelka, GD. Stucky, "Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores", Science, 279(5350):548-52, 1998, <https://doi.org/10.1126/science.279.5350.548>

[20] T. Yasmin, K. Müller, "Synthesis and characterization of surface modified SBA-15 silica materials and their application in chromatography", Journal of Chromatography A, 1218(37):6464-75, 2011, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.07.035>

[21] T. Chen, L. Chen, Y. Zhao, J. Hao, Z. Shao, "Organic phosphonic acid modified SBA-15 assisted enhanced high-temperature proton exchange membrane fuel cell performance of polybenzimidazole membranes", Journal of Membrane Science, 707:122948, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2024.122948>

[22] YT. Lai, TC Chen, YK Lan, BS Chen, JH You, CM Yang, NC Lai, JH Wu, CS Chen, "Pt/SBA-15 as a highly efficient catalyst for catalytic toluene oxidation", ACS Catalysis, 4(11):3824-36, 2014, <https://doi.org/10.1021/cs500733j>

[23] SW. Song, K Hidajat, S Kawi, "Functionalized SBA-15 materials as carriers for controlled drug delivery: Influence of surface properties on matrix-drug interactions", Langmuir, 21(21):9568-75, 2005, <https://doi.org/10.1021/la051167e>.

[24] S M. Mousavi, "Metal-Organic Frameworks (MOFs): An Analysis of Synthesis Methods and Their Applications", Nanomeghyas. 11(4):56-43, 2024 (In Persian).

[25] S. Daliran, "Design, Synthesis, and Application of MOF-on-MOF-Derived Carbon Nanotubes for Photocatalytic Alcohol Oxidation", Nanomeghyas. 13(2): 669-682, 2026 (In Persian). doi: 10.22034/ns.2026.2091265.1433

[26] M. Sharbatdaran, M. Janbazi Roodbali, "Synthesis and characterization of silver-doped zinc oxide nanoparticles for the removal of organosulfur pollutants", Nanomeghyas. 12(1): 100-114, 2025 (In Persian). doi: 10.22034/ns.2025.723363

"Green methods mediated synthesis of chromene derivatives using magnetic nanoparticles as heterogeneous and reusable nanocatalyst: A review", Tetrahedron, 150:133741, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133741>

[11] A. Zonouzi, F. Hosseinzadeh, "Gram-scalable solvent-free one-pot three-component synthesis of 2-arylamino-3-cyanopyridines", Polycyclic Aromatic Compounds, 45(2):205-17, 2025, <https://doi.org/10.1080/10406638.2024.2401029>

[12] A. Zonouzi, N. Ghasemi, "Gram-scalable one-pot synthesis of dihydro-pyrano[3,2-c]chromenes using magnetic salicylaldehyde-melamine copper complex", Polycyclic Aromatic Compounds, 45(9):1656-77, 2025, <https://doi.org/10.1080/10406638.2025.2519001>

[13] F. Zonouzi, A. Rahmani, H. Dezhampanah, B. Ghalami-Choobar, A. Zonouzi, "Regioselective synthesis of 5-aryl azo salicylaldehydes catalyzed by Zn/SBA-15", Chemical Papers, 73(10):2409-15, 2019, <https://doi.org/10.1007/s11696-019-00790-1>

[14] A. Zonouzi, D. Kazemi, M. Nezamabadi, "An efficient one-pot synthesis of 2-amino-4H-pyrans", Organic Preparations and Procedures International, 38(3):307-12, 2006

[15] A. Zonouzi, H. Rahmani, D. Kazemi, Z. Izakian, "Facile one-pot synthesis of some new 2-amino-4H-pyran derivatives", Journal of Chemical Research, 2008(4):222-4, 2008, <https://doi.org/10.3184/030823408784549942>

[16] A. Zonouzi, SJ. Afjei, A. Rahmani, SW. Ng, "Novel synthesis of some 2-aminochromene derivatives using nano-sized zirconium oxide as catalyst", Organic Preparations and Procedures International, 48(1):45-54, 2016, <https://doi.org/10.1080/00304948.2016.1127099>

[17] A. Zonouzi, Z. Izakian, SW. Ng, "Novel domino procedures for the synthesis of chromene derivatives and their isomerization", Molecular Diversity, 20(3):627-38, 2016, <https://doi.org/10.1007/s11030-016-9664-0>

[18] MT. Maghsoodlou, I. Yavari, F. Nassir, H. Djahaniani, Z. Razmjoo, "Reaction between alkyl isocyanides and cyclic 1,3-diketones: a convenient synthesis of functionalized 4H-pyrans",

[27] A. Zonouzi, HA. Shahrezaee, A. Rahmani, F. Zonouzi, K. Abdi, FT. Fadaei, K. Schenk, "Efficient synthesis of some new chromenopyrimidine azo dyes catalyzed by Cu/SBA-15", Organic Preparations and Procedures International, 50(3): 343-58, 2018, <https://doi.org/10.1080/00304948.2018.1462066>



Single-product synthesis of highly substituted 4*H*-pyran derivatives via one-pot reaction of dimedone with acetylenic esters and isocyanides in the presence of Zn@SBA-15

Afsaneh Zonouzi*, Shervin Savadkoohi Bavandi

School of Chemistry, College of Science, University of Tehran, 14155-6455, Tehran, Iran

Received: 2026-05-25

Revised: 2026-08-08

Accepted: 2026-09-02

Abstract: A new method for the synthesis of 4*H*-chromene derivatives using Zn@SBA-15 was investigated. The one-pot multicomponent reaction of dimedone, acetylenic esters **1**, and isocyanides **2** in the presence of this catalyst afforded a single product, assigned as the 4*H*-chromene derivative **3**. The use of readily available starting materials and non-toxic zinc salt for the preparation of Zn@SBA-15, together with its excellent ability to direct the reaction toward a single product, represents a clear advantage. Beyond the usual role of a catalyst in improving yield and reducing reaction time, Zn@SBA-15 also enabled the creation of a simple work-up procedure. Accordingly, the final products **3** were purified easily by a two-solvent procedure, without the need for using column chromatography or hazardous organic solvents. After optimization of the reaction conditions, the process was readily scaled up to 10 mmol. In this report, the detailed preparation of the catalyst and the gram-scale procedure for the synthesis of 4*H*-chromenes are described. FESEM images confirmed the nanoscale morphology of the synthesized catalyst, and the structures of the final products were characterized and elucidated using spectroscopic methods.

Keywords: 4*H*-Chromene, Dimedone, One-pot reaction, Isocyanide, Acetylenic esters, Zn@SBA-15

Corresponding Author. Email: zonouziafsaneh@ut.ac.ir

How to Cite This Article:

Zonouzi A, Savadkoohi Bavandi S. Single-product synthesis of highly substituted 4*H*-pyran derivatives via one-pot reaction of dimedone with acetylenic esters and isocyanides in the presence of Zn@SBA-15. Nanomeghyas. 2026;():e740750 (In Persian). doi: 10.22034/ns.2026.2095428.1443



This is an open access article under the CC-BY license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).