



Semnan University



## Research Article

## Selective Reaction of Sulfanilamide with Acetic Anhydride Catalyzed by Stannous Oxide Nanoparticles

Maryam Ghazviniyan<sup>1</sup>, Nasrin Masnabadi<sup>1,\*</sup>, Mohammad Hadi Ghasemi<sup>2</sup>, Javad Malakootikhah<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemistry, Roudhen Branch, Islamic Azad University, Roudhen, Iran

<sup>2</sup>Applied Chemistry Research Group, ACECR-Tehran Organization, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Researcher; PhD in Nanobiotechnology, University of Tehran, Tehran, Iran

## PAPER INFO

**Article history:**

Received: 31/Aug/2023

Revised: 04/Dec/2023

Accepted: 10/Jan/2024

**Keywords:**

Stannous Oxide Nanoparticles, Sulfonamide, Synthesis, Heterogeneous Catalysis, Green Chemistry.

## ABSTRACT

Sulfonamide compounds with functional group -SO<sub>2</sub>NH- show a wide range of biological activities and medicinal properties. The synthesis of sulfonamides has been of interest to medicinal chemists for a long time. In this article, the selective acylation of sulfanilamide with acetic anhydride was carried out using some catalysts with Lewis acid properties. In this research, the one-pot selective method of N-acylation of -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> group in sulfanilamide molecule using stannous oxide nanoparticles as an efficient recyclable catalyst has been used. In this method, THF was replaced with expensive toxic amine solvents. The acylated product was identified by FTIR, <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR and MASS spectra. The best results with 85% efficiency, 95% selectivity were obtained using stannous oxide nanoparticles as catalyst (0.5 g) in tetrahydrofuran as solvent, at 60°C in 60 minutes. The catalyst was recycled three times and maintained its efficiency. Using this method is completely green and has economic and environmental benefits.

DOI: <https://doi.org/10.22075/chem.2024.31469.2200>

© 2024 Semnan University.

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

\*.Corresponding author: Assistant professor of organic chemistry. E-mail address: masnabadi2009@gmail.com

**How to cite this article:** Ghazviniyan, M., Masnabadi, N., Ghasemi, M. H., & Malakootikhah, J. (2024). Selective reaction of sulfanilamide with acetic anhydride catalyzed by stannous oxide nanoparticles. *Applied Chemistry Today*, 19(71), 267-282. (in Persian)

## واکنش انتخابی سولفانیل آمید با استیک آنیدرید کاتالیز شده با نانوذره‌های قلع (II)

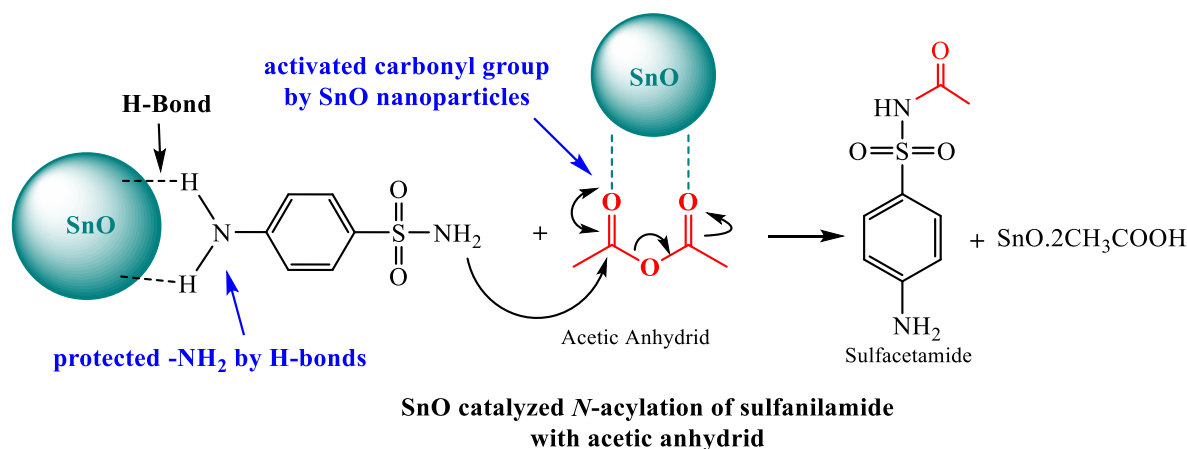
## اکسید

مریم قزوینیان<sup>۱</sup>، نسرين مسن آبادی<sup>۱\*</sup>، محمد هادی قاسمی<sup>۲</sup>، جواد ملکوتی خواه<sup>۳</sup><sup>۱</sup>گروه شیمی، واحد رودهن، دانشگاه آزاد اسلامی، رودهن، ایران<sup>۲</sup>گروه پژوهشی شیمی کاربردی، سازمان جهاد دانشگاهی دانشگاه تهران، تهران، ایران<sup>۳</sup>پژوهشگر و دانش‌آموخته دکتری تخصصی نانو زیست فناوری دانشگاه تهران

اطلاعات مقاله	چکیده
دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۶/۰۹	ترکیبات سولفونامید دارای گروه عاملی $-SO_2NH_2$ طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی و خواص دارویی را نشان می‌دهد. سنتز سولفونامیدها برای مدت طولانی مورد توجه شیمی‌دانان دارویی بوده است. در این مقاله، آسیل‌دار کردن انتخابی سولفانیل‌آمید با استیک آنیدرید با استفاده از برخی کاتالیزورها با ویژگی اسید لوئیس انجام شد. در این تحقیق از روش انتخابی تک‌طرفی $N$ -آسیل‌دار کردن گروه $-SO_2NH_2$ در مولکول سولفانیل‌آمید با استفاده از نانوذره‌های قلع اکسید به عنوان کاتالیزور قابل بازیافت استفاده شده است. در این روش حلال تتراهیدروفوران با حلال‌های آمین سمی گران‌قیمت جایگزین شد. محصول آسیل‌دار شده با طیف‌های $FTIR$ ، $^1H NMR$ ، $^{13}C NMR$ و $MASS$ شناسایی شد. بهترین نتایج با بازده ۸۵٪، گزینش‌پذیری ۹۵٪ با استفاده از نانوذره‌های قلع اکسید به عنوان کاتالیزور (۰/۵ گرم) در حلال تتراهیدروفوران، مدت زمان ۶۰ دقیقه، در دمای $60^\circ C$ به دست آمد. کاتالیزور تا سه بار بازیابی شد و کارایی خود را حفظ کرد. استفاده از این روش کاملا سبز است و مزایای اقتصادی و زیست‌محیطی دارد.
بازنگری مقاله: ۱۴۰۲/۰۹/۱۳	
پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۲۰	
<b>کلمات کلیدی:</b> نانوذره‌های قلع (II) اکسید، سولفونامید، سنتز، کاتالیزور ناهمگن، شیمی سبز.	

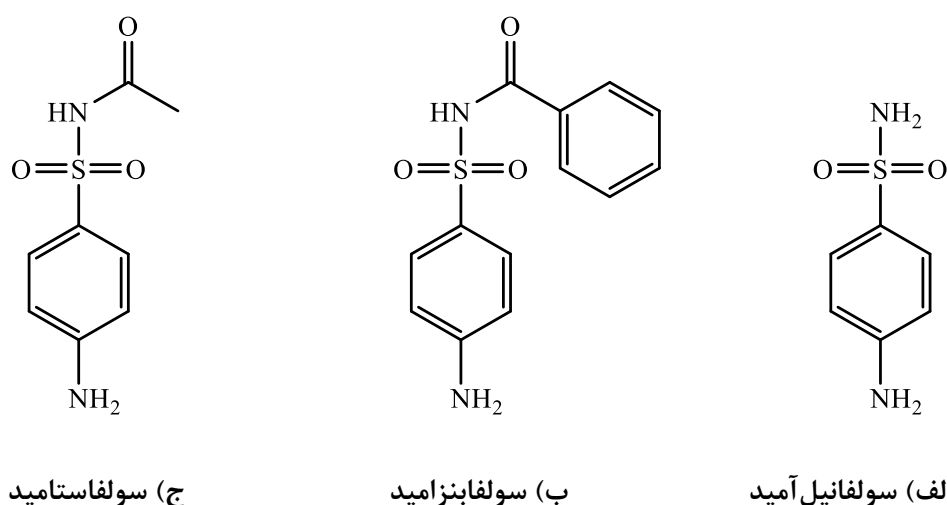
DOI: <https://doi.org/10.22075/chem.2024.31469.2200>This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

## چکیده تصویری



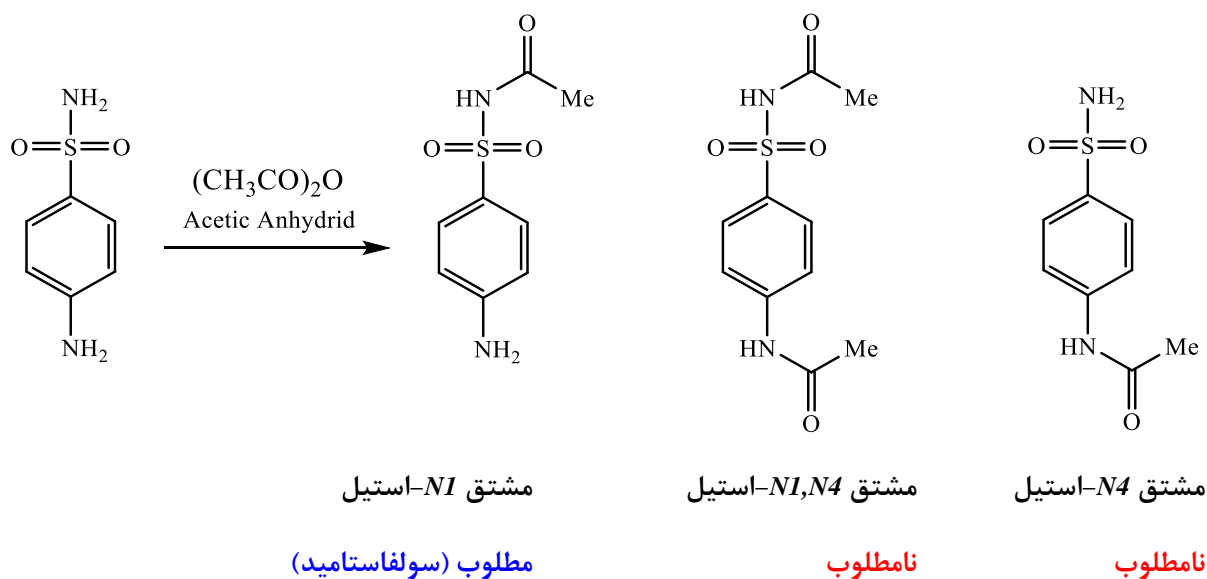
## ۱- مقدمه

ترکیبات سولفونامید با خواص دارویی شامل گروه  $-SO_2NH_2$  است که طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی را نشان می‌دهد [۱]. سنتز سولفونامیدها برای مدت طولانی مورد توجه شیمی‌دانان دارویی بوده است [۲، ۳]. ۴-آمینو بنزن سولفونامید یا سولفانیل‌آمید (شکل ۱، الف) یک ترکیب واسطه کلیدی در سنتز سولفونامیدهای مختلف با کاربردهای دارویی است. در بین سولفونامیدها، سولفابنزآمید (شکل ۱، ب) و سولفاستامید (شکل ۱، ج) هنوز در صنعت داروسازی از اهمیت دارویی برخوردار هستند و از سولفانیل‌آمید سنتز می‌شوند [۴-۶].



شکل ۱. ساختار مولکولی سولفانیل‌آمید، سولفابنزآمید و سولفاستامید [۷]

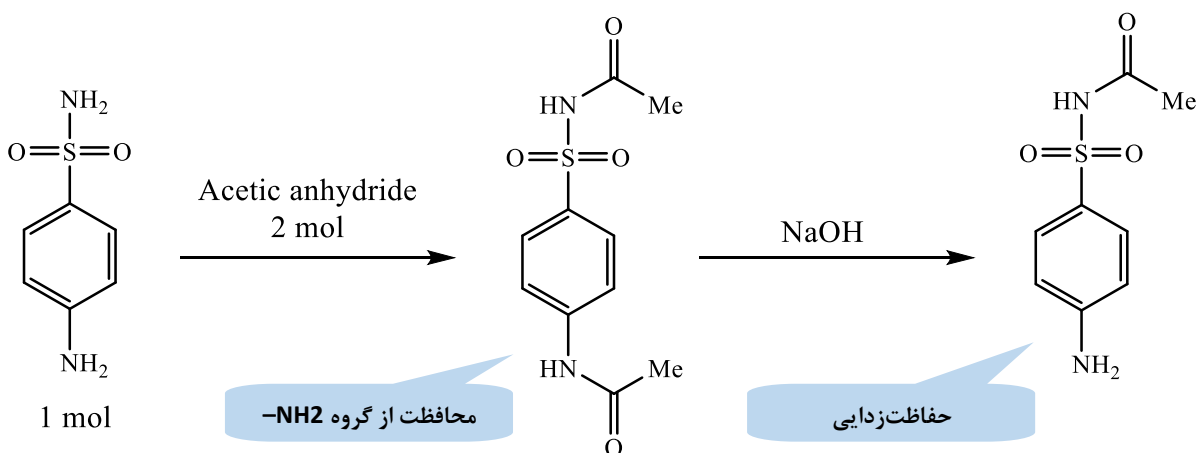
سولفاستامید از *N*-آسیل‌دار کردن گروه سولفونامید ( $-SO_2NH_2$ ) در مولکول سولفانیل‌آمید سنتز می‌شود. با این حال چالش اصلی در *N*-آسیل‌دار کردن گروه سولفونامید در مولکول سولفانیل‌آمید، رقابت گروه آمین ( $-NH_2$ ) در موقعیت پارا است [۷]. این امر منجر به تشکیل مخلوطی از محصولات می‌شود که جداسازی آنها به دلیل شباهت ساختاری دشوار و گران است و بازده کلی واکنش را کاهش می‌دهد. گروه آمین در هر دو موقعیت تحت واکنش *N*-آسیل‌دار کردن قرار می‌گیرد، در حالی که برای سنتز سولفونامیدهایی با خواص دارویی فقط گروه سولفونامید باید آسیله شود (شکل ۲).



شکل ۲. *N*-آسیل دار کردن مولکول سولفانیل آمید با انیدرید استیک [۷]

فعالیت الکترون‌های غیرپیوندی  $\text{NH}_2$  در گروه سولفونامید به دلیل وجود گروه الکترون‌کشنده  $\text{SO}_2$  در مقایسه با گروه  $\text{NH}_2$  در موقعیت پارا که مستقیماً به حلقه فنیل متصل است، کمتر است. بنابراین گروه  $\text{NH}_2$  متصل به حلقه فنیل، در یک واکنش نوکلئوفیلی رقابتی فعال‌تر است که برای سنتز سولفونامید دارویی مانند سولفاستامید مطلوب نیست.

یکی از راه‌های غلبه بر این چالش، محافظت از گروه  $\text{NH}_2$  در موقعیت پارا با گروه استیل است، به طوری که تنها گروه  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  در مرحله‌ی بعدی، واکنش *N*-آسیل‌دار کردن را انجام دهد. با این حال، این راهبرد مستلزم افزایش تعداد مراحل واکنش، مرحله محافظت از گروه  $\text{NH}_2$  و مرحله حفاظت‌زدایی است (شکل ۳). افزایش تعداد مراحل واکنش سبب کاهش بازده کلی و افزایش هزینه‌های واکنش می‌گردد [۷].



شکل ۳. *N*-آسیل‌دار کردن  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  با محافظت (مرحله ۱) و محافظت‌زدایی (مرحله ۲) از گروه  $\text{NH}_2$  در سولفانیل‌آمید [۷]

از سوی دیگر، در واکنش‌های گزارش شده در مقالات، از یک حلال آمین به عنوان یک جاذب اسید استفاده می‌شود. اگرچه استفاده از حلال‌های آمینی مانند پیریدین باعث افزایش نسبی راندمان واکنش می‌گردد، اما استفاده از آن‌ها به دلیل سمیت و اثرات مضر بر محیط‌زیست با محدودیت‌های جدی مواجه است. آسیل‌دار کردن گروه  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  با استفاده از اکسیدهای فلزی در مقالات گزارش شده است. کانگ و همکاران، از اکسید فلز در محلول آلی آبی برای ارتقاء *N*-سولفونیل‌اسیون شیمی‌گزین آمینوآلکل‌های آب‌دوست استفاده کردند [۸]. قاسمی و همکاران، از نانوذره‌های  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  بر روی بستر خاک دیاتومیت به عنوان اکسید فلزی مغناطیسی برای *N*-آسیل‌دار کردن سولفونامیدها استفاده کردند [۳]. تمدن و همکاران، از نانوذره‌های  $\text{ZnO}$  به عنوان کاتالیزور ناهمگن با قابلیت استفاده مجدد برای سنتز تک‌ظرفی *N*-آسیل سولفونامیدها و استرهای سولفونات استفاده کردند [۹]. در گذشته از قلع برای واکنش آسیل‌دار کردن استفاده شده است. لو و همکاران، از قلع کلرید به عنوان یک کاتالیزور با سمیت کم برای آسیل‌دار کردن ناحیه‌گزین با طیف وسیعی از مواد استفاده کردند [۱۰]. زیگلر و همکاران، از دی بوتیل قلع اکسید برای آسیل‌دار کردن فضاگزین گلیکوپیرانوزیدهای محافظت شده سیلوکسان استفاده کردند [۱۱]. کبیر و همکاران، از دی بوتیل قلع اکسید برای آسیل‌دار کردن فضاگزین مشتق ال-رامونز استفاده کردند [۱۲].

در این تحقیق از روش انتخابی تک‌ظرفی *N*-آسیل‌دار کردن گروه  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  در مولکول سولفانیل‌آمید با استفاده از نانوذره‌های قلع اکسید به عنوان کاتالیزور قابل بازیافت استفاده شده است. در این روش حلال تتراهیدروفوران با حلال‌های آمین سمی گران‌قیمت جایگزین شد. از سوی دیگر، گروه  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  به صورت انتخابی در یک مرحله با کارایی قابل قبولی آسیله شد. کاتالیزور قلع اکسید موجود در بازار به راحتی در پایان واکنش بازیابی شده و در واکنش‌های بعدی استفاده می‌شود. استفاده از این روش کاملاً سبز است و مزایای اقتصادی و زیست محیطی دارد.

## ۲- بخش تجربی

### ۲-۱- مواد و روش‌های مورد استفاده:

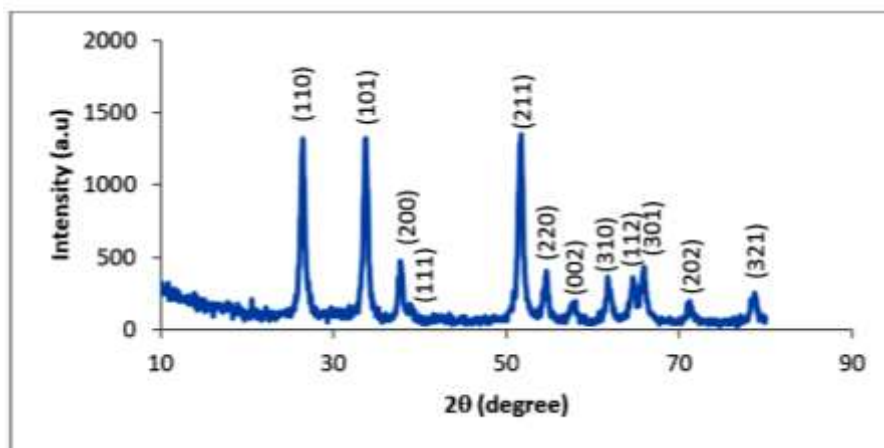
مواد شیمیایی و حلال‌ها از شرکت‌های مرک و سیگما آلد ریچ خریداری شدند. تعیین گروه‌های عاملی به وسیله‌ی FTIR با استفاده از قرص  $\text{KBr}$  در دستگاه BRUKER EQUINOX 55 مورد مطالعه قرار گرفت. طیف NMR بر روی دستگاه Bruker Avance DPX ۴۰۰ مگاهرتز ثبت شد.  $\delta$  بر حسب قسمت در میلیون (ppm) و  $J$  بر حسب هرتز گزارش شده است. پیشرفت واکنش‌ها توسط TLC بررسی شد. الگوی پراش پرتو ایکس (XRD) با دستگاه پراش Philips X'Pert MPD مجهز به منبع پرتو دهی ایکس  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=0.154 \text{ nm}$ ) در گستره  $2\theta$  از ۱۰ تا ۱۸ درجه با سرعت ۰,۰۵ درجه بر دقیقه گزارش شد.

## ۲-۲- سنتز نانوذره‌های SnO

نانوذره‌های قلع اکسید به روش مشابه منابع پیشین سنتز شده و مورفولوژی آن بررسی شده است [۱۳]. به طور خلاصه، در یک فلاسک ۲۵۰ میلی‌لیتری مجهز به همزن و کندانسور، محلول آبی سدیم هیدروکسید (۵۰ میلی‌لیتر، ۱ مولار) به محلول قلع کلرید (۵۰ میلی‌لیتر، ۰/۰۵ مولار) اضافه شد و مخلوط به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۸۰ سانتی‌گراد هم‌زده شد. پس از سرد شدن در دمای اتاق، مخلوط سانتریفیوژ شده و پودر جامد در دمای ۸۰ سانتی‌گراد به مدت ۶ ساعت در آون خشک شد (معادله ۱). رسوبات سفید قلع اکسید به مدت ۲ ساعت در کوره با دمای ۴۰۰ سانتی‌گراد قرار داده شد (معادله ۲). در نهایت، محصول سیاه قلع اکسید بدون آب آسیاب شد [۱۳].



نانوذرات سنتز شده تحت آنالیز شناسایی قرار گرفتند. نمودار به دست آمده از پراش اشعه ایکس (شکل ۴) وجود نانوذرات اکسید قلع را تایید کرده است. قله‌ها در ۲۶/۴۵، ۳۳/۷۵، ۳۷/۷، ۳۸/۱، ۵۱/۷، ۵۴/۶، ۵۷/۵۵، ۶۱/۷، ۶۴/۶، ۶۵/۹، ۷۰/۹، ۷۸/۶۵، مربوط به (۱۱۰)، (۱۰۱)، (۲۰۰)، (۱۱۱)، (۲۱۱)، (۲۲۰)، (۲۰۲)، (۳۱۰)، (۳۱۱)، (۳۱۰)، (۱۱۲)، (۳۰۱)، (۲۰۲)، (۳۲۱) مشاهده شد که مطابق با استاندارد موجود در منابع است [۱۳].

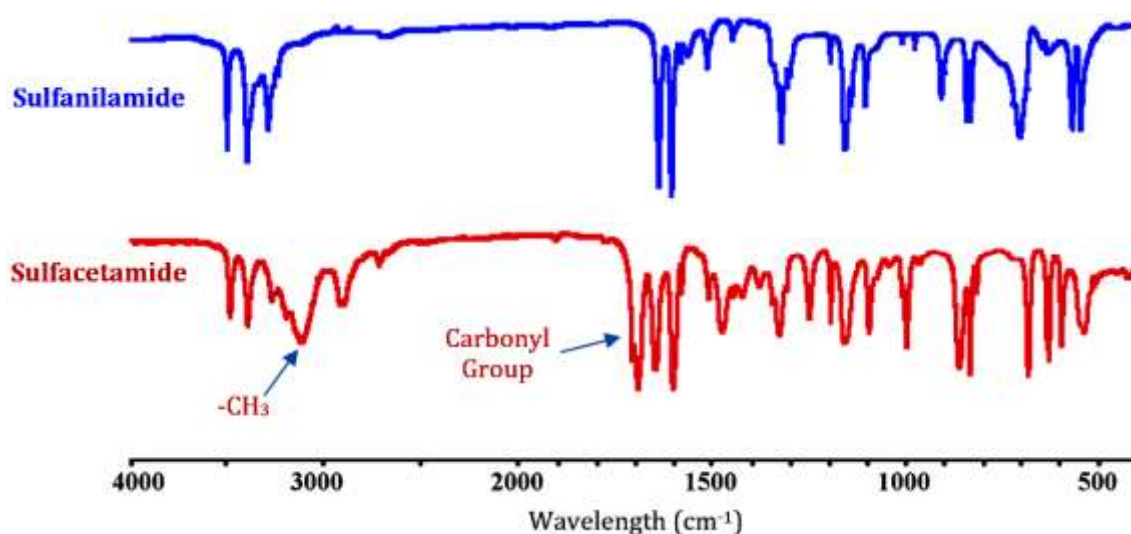


شکل ۴. الگوی پراش اشعه ایکس (XRD) نانوذرات اکسید قلع

## ۲-۳-N-آسیل‌دار کردن کاتالیزوری سولفانیل‌آمید:

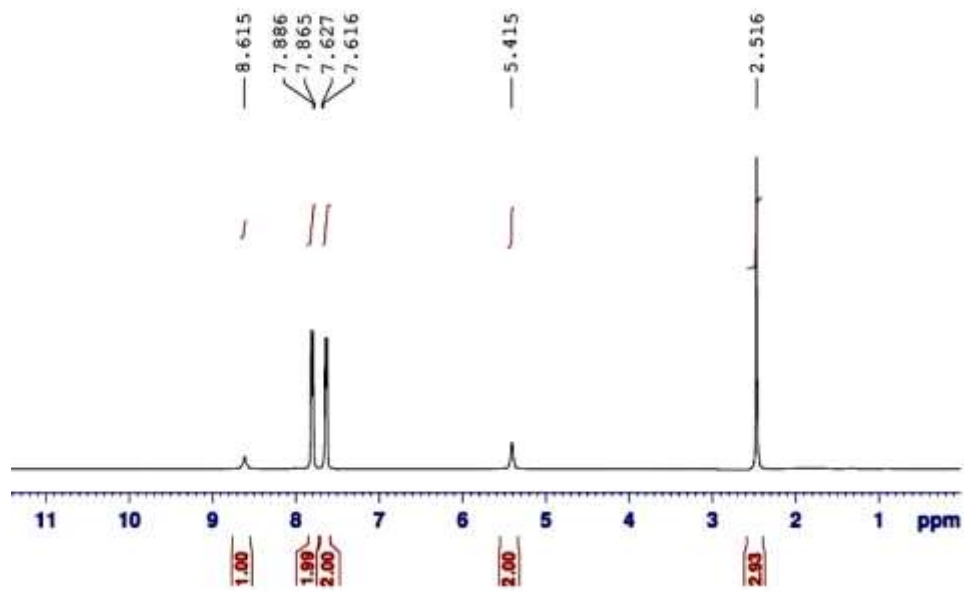
N-آسیل‌دار کردن در واکنش سولفانیل‌آمید با استیک انیدرید در شرایط مختلف برای انتخاب کاتالیزور مناسب انجام شد. در یک بالن ۵۰ میلی‌لیتری مجهز به دماسنج و آهن‌ربا، سولفانیل‌آمید (۱۰ میلی‌مول، ۱/۷۲ گرم) با استیک انیدرید (۱۰ میلی‌مول، ۱/۰۳ گرم) در حضور نانوذره‌های قلع (II) اکسید بی‌آب به عنوان یک کاتالیزور ناهمگن (۰/۱ گرم) در THF (۲۰ میلی‌مول، ۱/۰۳ گرم) در

میلی‌لیتر) به عنوان حلال در  $60^{\circ}\text{C}$  به مدت یک ساعت حل شد. پیشرفت واکنش با تکنیک TLC بررسی شد. پس از اتمام واکنش، کاتالیزور ناهمگن فیلتر شده و حلال تبخیر شد. به منظور خالص‌سازی محصول، مخلوط در محلول سدیم کربنات (۲۵ میلی‌لیتر،  $\text{pH} = 8/0$ ) حل شده و سپس فیلتر شد. به تدریج  $\text{HCl}$  (1 M) برای رسیدن به  $\text{pH} = 5/0$  اضافه شده تا محصول رسوب کند و در پایان جامد سفیدرنگ  $N$ -(۴-آمینوفنیل)سولفونیل) استامید (سولفاستامید) از محلول فیلتر شد. طیف مادون قرمز دو ترکیب در شکل ۵ نشان‌دهنده ساخت موفقیت‌آمیز سولفاستامید به عنوان ماده اولیه دارویی دارای گروه عاملی کربونیل در  $1715\text{ cm}^{-1}$  است.

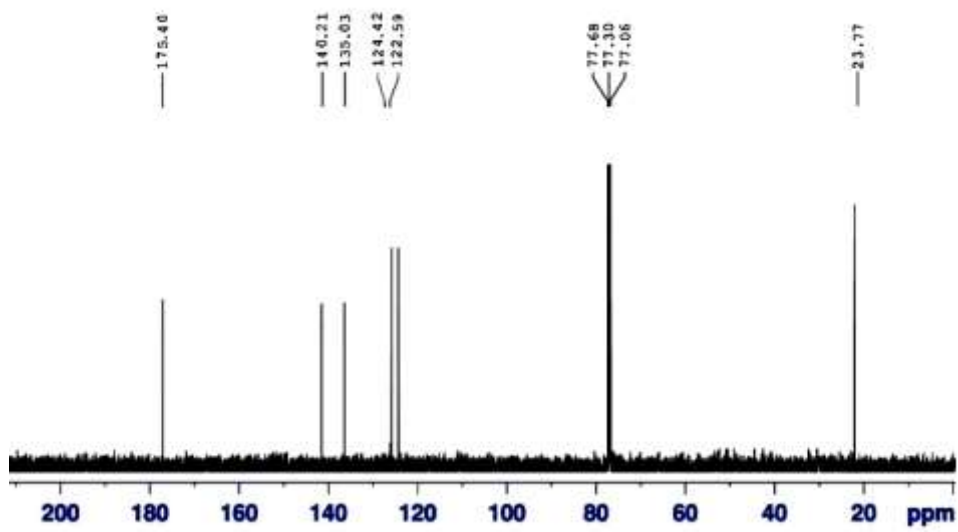


شکل ۵. طیف FTIR سولفانیل آمید (طیف آبی) و سولفاستامید (طیف قرمز)

علاوه بر این، طیف‌های  $^1\text{H NMR}$ ،  $^{13}\text{C NMR}$  و MASS سولفاستامید نشان داد که این ترکیب به طور گزینش‌پذیر با ساختار شیمیایی مورد نظر از سولفانیل آمید به عنوان ماده اولیه، سنتز شده است (شکل‌های ۶-۸).

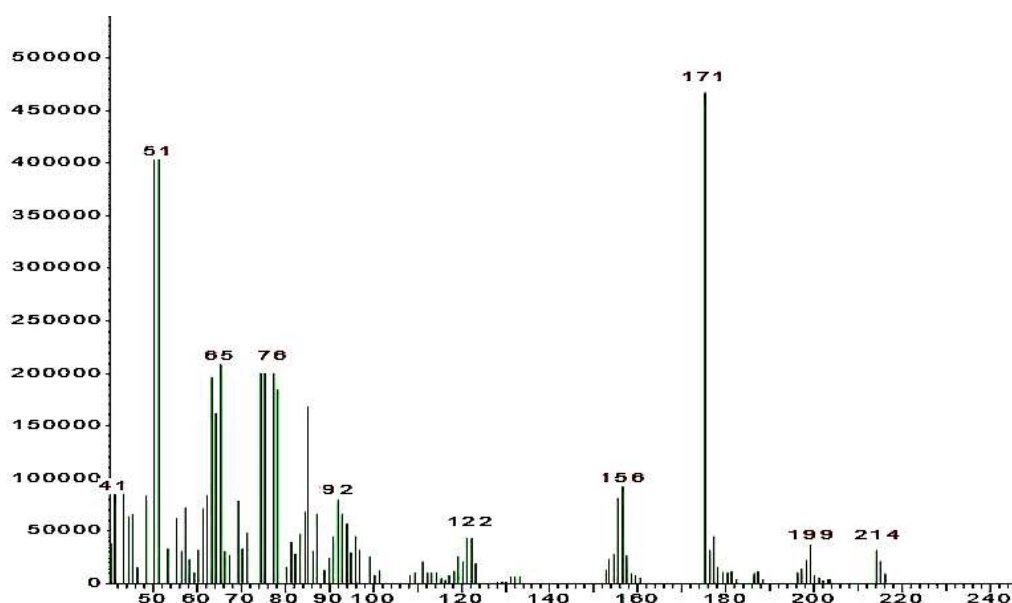


شکل ۶. طیف  $^1\text{H}$  NMR سولفاستامید



شکل ۷. طیف  $^{13}\text{C}$  NMR سولفاستامید





شکل ۸ طیف MASS سولفاستامید

**N-((4-aminophenyl)sulfonyl)acetamide (Sulfacetamide);**  $C_8H_{10}N_2O_3S$ ; MW: 214.2; mp: 182-184 °C;  $^1H$ NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 2.52 (s, 3H), 5.41 (bs, 2H), 7.62 (d, 2H,  $J=4.4$  Hz), 7.87 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 8.61 (bs, 1H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 23.8, 122.6, 124.2, 135.0, 140.2, 175.4; IR  $\bar{\nu}$ ( $cm^{-1}$ ): 1160 (-C-O), 1241 (C-N, amide), 1595 (-C=C-), 1695 (-C=O), 2900 (-C-H, aliphatic group), 3100 (=C-H, aromatic group), 3335 (-NH<sub>2</sub>); Anal. Calcd: C, 44.85; H, 4.71; N, 13.08; O, 22.40; S, 14.96. Found: C, 44.14; H, 5.01; N, 12.96; O, 22.84; S, 15.05.

### ۳- نتایج و بحث

برای *N*-آسیل دار کردن گزینش پذیر سولفانیل آمید کاتالیز شده، فعالیت‌های آزمایشگاهی صورت گرفت که در ادامه به تفکیک تاثیر عوامل موثر آمده است. مشتق *N*-استیل، محصول مطلوب است و بنابراین، تلاش ما برای سنتز انتخابی این ترکیب بود.

#### ۳-۱- بررسی تاثیر سیستم کاتالیزوری:

برای یافتن بهترین سیستم کاتالیزوری از کاتالیزورهای مختلف استفاده شد (جدول ۱). کاتالیزور ناهمگن بدون آب SnO بهترین نتایج را به عنوان یک کاتالیزور کارآمد برای *N*-آسیل دار کردن سولفانیل آمید نشان داد.

جدول ۱. N-آسیل دار کردن کاتالیزوری سولفانیل آمید\*

ردیف	سولفانیل آمید: انیدرید استیک	حلال	کاتالیست	بازده (%)	گزینش پذیری مشتقات N- آسیل (%)**
۱	۱ : ۲	استیک اسید	-	۹۸	۳۷
۲	۱ : ۱	استیک اسید	-	۹۵	۲۵
۳	۱ : ۱	آب	-	۴۲	۲۱
۴	۱ : ۱	تترا هیدرو فوران	-	۵۷	۲۳
۵	۱ : ۱	تترا هیدرو فوران	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	۶۰	۱۵
۶	۱ : ۱	تترا هیدرو فوران	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	۵۵	۲۸
۷	۱ : ۱	تترا هیدرو فوران	ZnO	۸۴	۳۳
۸	۱ : ۱	تترا هیدرو فوران	CuO	۷۹	۲۶
۹	۱ : ۱	تترا هیدرو فوران	SnO (بدون آب)	۸۱	۸۵
۱۰	۱ : ۱	تترا هیدرو فوران	SnO.2H <sub>2</sub> O	۵۵	۴۳
۱۱	۱ : ۱	تترا هیدرو فوران	SnO <sub>2</sub>	۶۳	۴۷
۱۲	۱ : ۲	تترا هیدرو فوران	SnO (بدون آب)	۹۰	۶۲

\*شرایط: دما: ۶۰ °C، زمان: ۶۰ دقیقه، کاتالیزور ناهمگن (۱/۰ گرم - ۱ mol%)

\*\*سایر محصولات: مشتق N4-NI-استیل، مشتق N4-استیل، مشتق N4-استیل

برای انجام واکنش انتخابی سولفونامید N-آسیل دار کردن گروه سولفونامید، ابتدا سولفانیل آمید با استیک انیدرید در دمای °C ۶۰ به مدت ۶۰ دقیقه در استیک اسید به عنوان حلال با نسبت مولی ۱ به ۲ از واکنش دهنده ها واکنش داده شد (جدول ۱، ردیف ۱). این واکنش به دلیل تشکیل فرآورده های جانبی در یک فرآیند رقابتی بازده پایینی دارد. گزینش پذیری واکنش توسط GC تعیین شد. تغییر نسبت مولی واکنش دهنده ها از ۲:۱ به ۱:۱ باعث کاهش گزینش پذیری شد (جدول ۱، ردیف ۲).

N-آسیل دار کردن سولفانیل آمید با استیک انیدرید با سایر کاتالیزورهای ناهمگن مقایسه شد. اگرچه بازده بالایی از محصول در N-آسیل دار کردن در استیک اسید مشاهده شد، اما گزینش پذیری پایین بود. بازده و گزینش پذیری واکنش نیز در حضور حلال آب کم بود. تغییر حلال از استیک اسید بسیار قطبی به آب قطبی نیز باعث کاهش بازده و گزینش پذیری شد (جدول ۱، ردیف ۳). انجام واکنش در تتراهیدرو فوران (THF) به عنوان حلال آپروتیک قطبی با راندمان بالاتری همراه بود (جدول ۱، ردیف ۴). اکسیدهای فلزی آهن، روی و قلع به عنوان کاتالیزور اسید لوئیس مورد استفاده قرار گرفتند که در بین آنها قلع اکسید بدون آب بهترین گزینش پذیری را داشت. Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>، Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>، ZnO، CuO، SnO (بدون آب)، و SnO.2H<sub>2</sub>O به طور جداگانه به عنوان کاتالیزور اسید لوئیس ناهمگن استفاده شدند (جدول ۱، ردیف های ۵-۱۱). بهترین نتایج با در نظر گرفتن عملکرد و گزینش پذیری، با SnO بدون آب به دست آمد (جدول ۱، ردیف های ۸-۱۱). افزایش نسبت مولی واکنش دهنده ها از ۱:۱ به ۱:۲ باعث کاهش گزینش پذیری محصول می شود (جدول ۱، ردیف ۱۲). افزایش مقدار استوکیومتری استیک انیدرید منجر به افزایش راندمان کلی واکنش شد، اما تفاوت معنی داری در گزینش پذیری مشاهده نشد.

## ۳-۲- بررسی سایر شرایط واکنش

همچنین سایر شرایط واکنش مانند دما، زمان، مقدار کاتالیزور و قابلیت استفاده مجدد کاتالیزور در فرآیندهای متوالی نیز مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۲).

جدول ۲. N-آسیل‌دار کردن سولفانیل آمید با استفاده از نانوذره‌های SnO بدون آب

ردیف	مقدار (g)	دما (°C)	زمان (دقیقه)	بازده (%)	گزینش پذیری مشتقات N-آسیل (%)
۱	۰/۱ g ۱ (mol%)	۶۰	۶۰	۸۱	۸۵
۲	۰/۵ g ۵ (mol%)	۶۰	۶۰	۸۵	۹۵
۳	۱/۰ g ۱۰ (mol%)	۶۰	۶۰	۸۵	۹۰
۴	۰/۵ g ۵ (mol%)	دمای اتاق	۶۰	۴۰	۵۱
۵	۰/۵ g ۵ (mol%)	بازروانی	۶۰	۹۳	۶۱
۶	۰/۵ g ۵ (mol%)	۶۰	۱۲۰	۸۵	۹۱
۷	۵ (mol%) استفاده دوم	۶۰	۶۰	۸۳	۹۴
۸	۵ (mol%) استفاده سوم	۶۰	۶۰	۸۳	۹۳

شرایط: سولفانیل آمید: استیک انیدرید (۱:۱)، حلال: THF (۲۰ میلی لیتر).

افزایش مقدار کاتالیزور از ۰/۱ به ۰/۵ گرم باعث افزایش بازده و گزینش پذیری محصول شد (جدول ۲، ردیف ۲)، در حالی که افزایش مقدار کاتالیزور به ۱/۰ گرم تفاوت آشکاری در نتایج ایجاد نکرد (جدول ۲، ردیف ۳). بازده واکنش و گزینش پذیری در دمای محیط کم بود (جدول ۲، ردیف ۴). افزایش دما تا دمای بازروانی باعث افزایش نسبی در بازده محصول شد، اما گزینش پذیری واکنش به طور قابل توجهی کاهش یافت (جدول ۲، ردیف ۵). افزایش زمان واکنش تا ۱۲۰ دقیقه تفاوت معنی داری در نتایج کارایی و گزینش پذیری ایجاد نکرد (جدول ۲، ردیف ۶).

## ۳-۳- قابلیت استفاده مجدد کاتالیزور

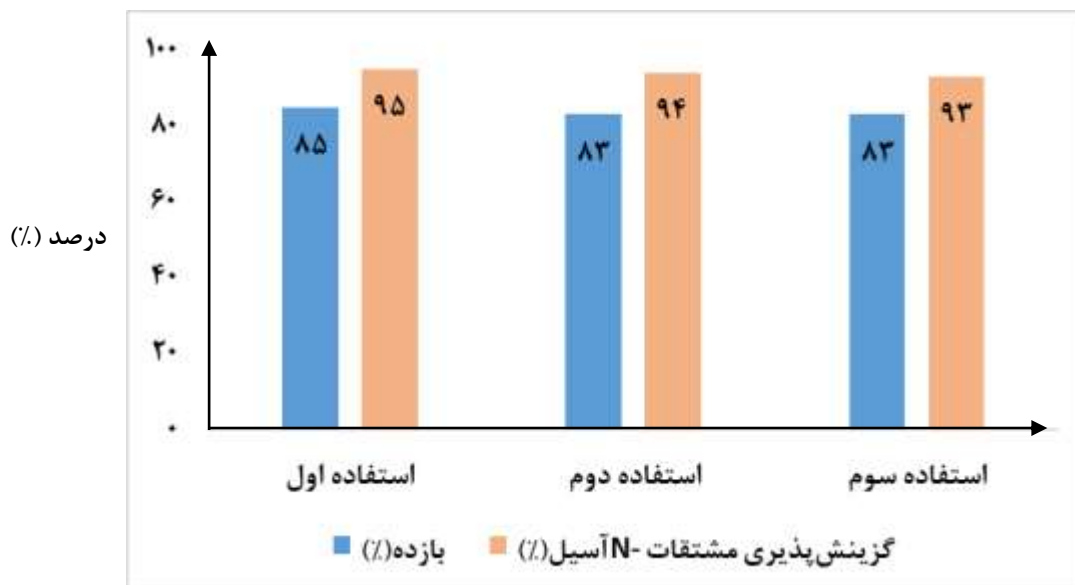
به منظور بررسی بازیابی کاتالیزور ناهمگن جامد و امکان استفاده از آن در واکنش‌های بعدی، دو واکنش متوالی با استفاده از کاتالیست بازیابی شده بدون کاهش فعالیت انجام شد (شکل ۹، جدول ۳).

جدول ۳. قابلیت استفاده مجدد کاتالیزور

ردیف	نوبت استفاده	بازده (%)	گزینش پذیری مشتقات <i>N</i> -آسیل (%)
۱	۵ (mol%) استفاده اول	۸۵	۹۵
۲	۵ (mol%) استفاده دوم	۸۳	۹۴
۳	۵ (mol%) استفاده سوم	۸۳	۹۳

شرایط: سولفانیل‌آمید: استیک انیدرید (۱: ۱)، حلال: THF (۲۰ میلی‌لیتر)، دما (°C) ۶۰، زمان (۶۰ دقیقه)

این نتایج نشان می‌دهد که قلع اکسید بدون آب بازیابی شده هنوز هم قدرت کاتالیزوری بالایی دارد و واکنش را بدون کاهش قابل توجهی در راندمان محصول *N*-آسیله شده کاتالیز می‌کند. قلع اکسید دی استات قهوه‌ای تولیدشده در پایان واکنش با فیلتراسیون ساده از مخلوط واکنش جدا شده و پس از شست‌وشو با آب (۲×۱۰ میلی‌لیتر) و استون (۲×۱۰ میلی‌لیتر) به مدت ۲ ساعت در آون با دمای °C ۷۰ قرار داده شد تا قلع به صورت پودر دی استات قهوه‌ای رسوب کند. سپس پودر به مدت ۲ ساعت در دمای °C ۱۵۰ قرار داده شد تا رسوبات قلع اکسید بدون آب خشک و سفید به دست آید. این جامد به خوبی در هاون آسیاب شده تا به پودری همگن تبدیل شود. سپس در یک ظرف دربسته و دور از رطوبت برای استفاده در واکنش‌های بعدی نگهداری می‌گردد.



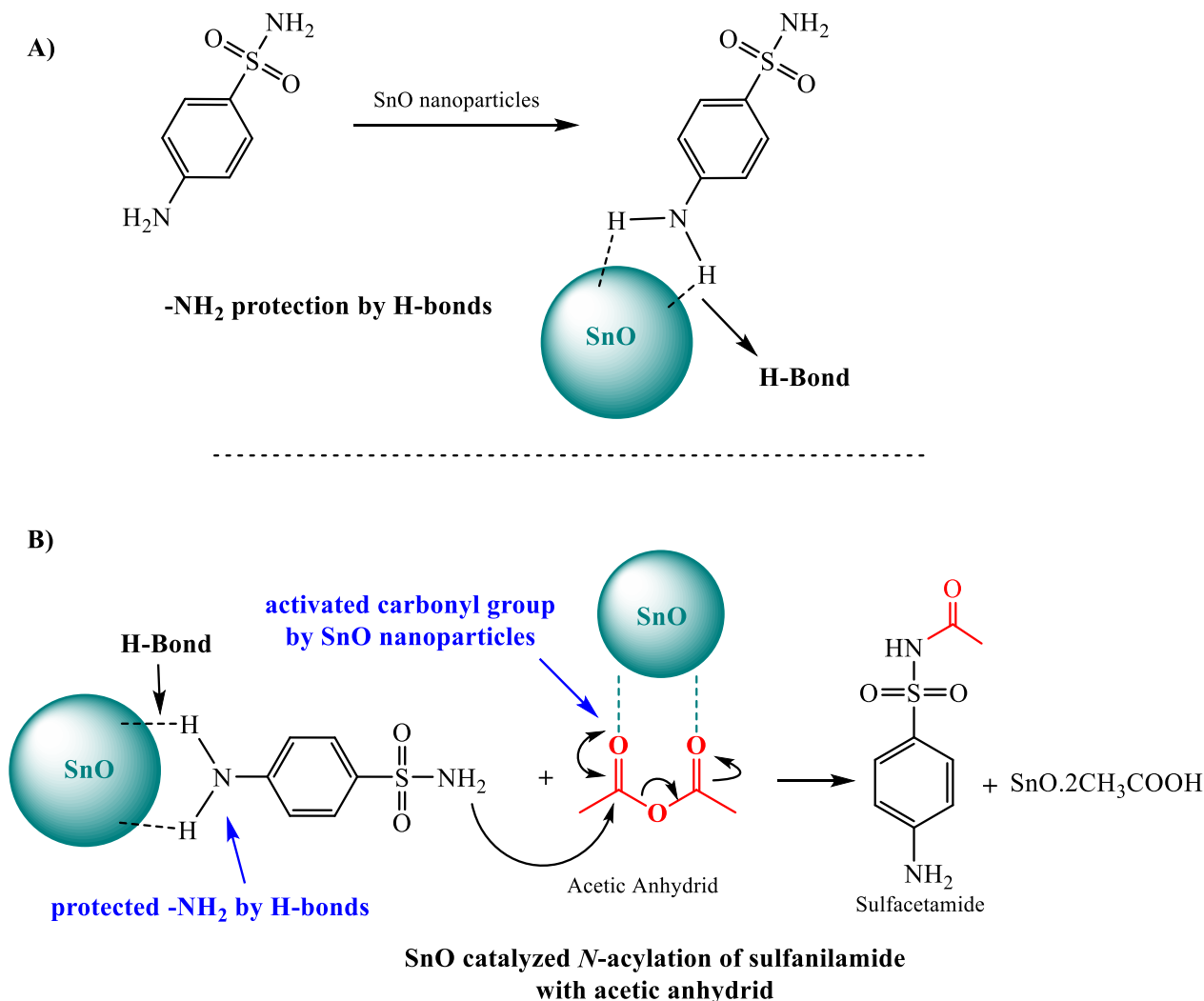
شکل ۹. گزینش‌پذیری و راندمان کاتالیزور بازیافت‌شده در استفاده دوم و سوم از آن در واکنش‌های متوالی

### ۳-۴- بررسی سازوکار واکنش

استفاده از قلع اکسید بدون آب به عنوان اسید لوئیس [۱۴]، کارایی واکنش *N*-آسیل‌دار کردن گروه  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  را در مولکول سولفانیل‌آمید افزایش می‌دهد. تسهیل واکنش *N*-آسیل‌دار کردن به وسیله قلع اکسید بدون آب می‌تواند به دلیل نقش دوگانه و هم‌زمان اسید لوئیس باشد [۱۴]. ابتدا، اوربیتال‌های خالی  $d$  قلع در قلع اکسید بدون آب، با پذیرش جفت الکترون غیر

پیوندی اکسیژن در استیک انیدرید، گروه کربونیل را مستعد حمله نوکلئوفیلی گروه هیدروکسیل در الکل چرب می‌کند (شکل

۱۰).



شکل ۱۰. سازوکار واکنش *N*-آسیل‌دار کردن در حضور کاتالیزور اسید لوئیس ناهمگن:  $\text{-NH}_2$  محافظت شده به وسیله پیوندهای هیدروژنی (A)، *N*-آسیل‌دار کردن کاتالیز شده با SnO سولفانیل‌آمید با استیک انیدرید (B).

از طرف دیگر، قلع اکسید بدون آب به عنوان یک جاذب اسید، استیک اسید آزاد شده در طی واکنش را از محیط واکنش حذف می‌کند و باعث می‌شود واکنش به سمت راست معادله پیش رود. در حین پیشرفت واکنش، رنگ تیره قلع اکسید بدون آب به رنگ قهوه‌ای قلع اکسید دی استات تبدیل می‌شود. جالب اینجاست که پس از جداسازی و بازیابی دی استات قلع اکسید به صورت جامد قهوه‌ای، این ترکیب را می‌توان با حرارت دادن در دمای  $150^\circ\text{C}$  به قلع اکسید بدون آب سیاه‌رنگ بازیابی کرد که قادر به کاتالیز کردن واکنش‌های مشابه متوالی است.

## ۴- نتیجه گیری

به طور خلاصه، در این پژوهش کاتالیزگر گزینش پذیر *N*-آسیل دار کردن سولفانیل آمید برای تولید مشتق *NI*-استیل با موفقیت به کار گرفته شد. این روش دارای شرایط تمیز و ملایم، بازده بالا (۸۵٪)، گزینش پذیری بالا (۹۵٪)، کاهش زمان واکنش (۶۰ دقیقه) و قابلیت استفاده مجدد کاتالیزور است که آن را به انتخابی جذاب برای سنتز سولفونامید *NI*-آسیله شده با کاربردهای دارویی تبدیل می کند. قلع اکسید به عنوان یک اکسید فلزی با دسترسی تجاری و ارزان قیمت، و همچنین به دلیل قابلیت تسهیل واکنش انتخابی سنتز سولفونامید، یک گزینه بسیار خوب برای استفاده در این پژوهش بود. نوآوری عمده این پژوهش، حذف دو مرحله محافظت گروه عاملی آمینی و محافظت زدایی نهایی آن در سنتز ماده اولیه دارویی سولفاستامید و تبدیل سه مرحله سنتز به یک مرحله می باشد. این کاهش در تعداد مراحل کلی واکنش، علاوه بر افزایش بازده نهایی محصول، به دلیل حذف واکنشگرهای گران قیمت مانند استیک انیدرید، دارای مزایای اقتصادی مناسبی است. همچنین حذف حلال آمینی با سمیت بالا مانند پیریدین و تری اتیل آمین با یک حلال مناسب تر مانند تترا هیدروفوران از دیگر مزایا و نوآوری این پژوهش می باشد که استفاده از آن را به عنوان حلال برای تولید محصول سولفونامیدی در مقیاس صنعتی مناسب ساخته است.

## ۵- تشکر و قدردانی

نویسندگان از دانشگاه آزاد اسلامی واحد رودهن و سازمان جهاد دانشگاهی تهران بابت حمایت های مالی قدردانی می نمایند.

## ۶- مراجع

- [1] Laudadio, G., et al., Sulfonamide synthesis through electrochemical oxidative coupling of amines and thiols. *Journal of the American Chemical Society*, 2019. 141(14): p. 5664-5668.
- [2] Ghazviniyan, M., N. Masnabadi, and M.H. Ghasemi, Functionalized GO@ ZIF-90-supported sulfuric acid and its application in the catalytic synthesis of sulfonamides. *Research on Chemical Intermediates*, 2022: p. 1-14.
- [3] Ghasemi, M.H., E. Kowsari, and S.K. Hosseini, Catalytic activity of magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ Diatomite earth and acetic acid for the N-acylation of sulfonamides. *Tetrahedron Letters*, 2016. 57(3): p. 387-391.
- [4] Massah, A., et al., P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/SiO<sub>2</sub> as an efficient and recyclable catalyst for N-Acylation of sulfonamides under heterogeneous and solvent-free conditions. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2009. 6: p. 405-411.
- [5] Thulam, V.K., et al., A novel and efficient method for N-acylation of sulfonamides and carbamates: their biological evaluation towards anti Malassezia activity. *Journal of Pharmacy Research*, 2013. 7(2): p. 195-199.

- [6] Ong, J.-Y., et al., Isothiourea-catalyzed atroposelective N-acylation of sulfonamides. *Organic Letters*, 2020. 22(16): p. 6447-6451.
- [7] Ghazviniyan, M., Masnabadi, N., & Ghasemi, M. H. (2023). A nanohybrid of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SnO magnetic recyclable catalyst for chemoselective N1-acylation of sulfanilamide under mild reaction conditions. *Research on Chemical Intermediates*, 1-16.
- [8] Kang, H.H., et al., Metal oxide in aqueous organic solution promoted chemoselective N-sulfonylation of hydrophilic amino alcohols. *Tetrahedron letters*, 2003. 44(38): p. 7225-7227.
- [9] Tamaddon, F., et al., ZnO and ZnO-nanoparticles: Efficient and reusable heterogeneous catalysts for one-pot synthesis of N-acylsulfonamides and sulfonate esters. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2011. 351: p. 41-45.
- [10] Lv, J., et al., Stannous chloride as a low toxicity and extremely cheap catalyst for regio-/site-selective acylation with unusually broad substrate scope. *Green Chemistry*, 2020. 22(20): p. 6936-6942.
- [11] Ziegler, T., R. Dettmann, and J. Grabowski, Dibutyl tin oxide mediated, regioselective alkylation and acylation of siloxane protected glycopyranosides. *Synthesis*, 1999. 1999(09): p. 1661-1665.
- [12] Kabir, A. and M.M. Matin, Regioselective acylation of a derivative of L-rhamnose using the dibutyltin oxide method. *Journal of the Bangladesh Chemical Society*, 1994. 7(1): p. 73-79.
- [13] Bhande, S. S., Gaikwad, S. L., Pawar, B. G., Shaikh, A., Kolekar, S. S., Joo, O. S., Mane, R.S. & Han, S. H. (2013). Photoelectrochemical Studies of Chemically (Sol-Gel) Synthesized Tin Oxide Nanocrystallites. *Journal of Nanoengineering and Nanomanufacturing*, 3(3), 237-242.
- [14] Boronat, M., Concepción, P., Corma, A., Renz, M., & Valencia, S. (2005). Determination of the catalytically active oxidation Lewis acid sites in Sn-beta zeolites, and their optimisation by the combination of theoretical and experimental studies. *Journal of Catalysis*, 234(1), 111-118.

