

## استفاده از مشتقات ایزوسیانید پرشاخه ی زنجیری در سنتز ایمینو تیوفن های جوش

## خورده به حلقه های کینولینی

مرتضی شیبری<sup>۱\*</sup>، شیما فاضل زاده<sup>۱</sup>، زینب فقیهی<sup>۱</sup>، بهروز نوتاش<sup>۲</sup><sup>۱</sup> گروه شیمی، دانشگاه الزهراء، تهران، ایران<sup>۲</sup> گروه شیمی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۸/۱۵

تاریخ تصحیح: ۹۶/۰۸/۰۸

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۳/۲۷

## چکیده

در این مقاله واکنش بین مشتقات مختلف ۲-مرکاپتو کینولین-۳-کربالدید و ایزوسیانید پرشاخه ی ۱،۱،۳-تترامتیل بوتیل ایزوسیانید، با استفاده از حلال اتانول تحت شرایط رفلاکس و در محیط بدون کاتالیزور شرح داده می شود. تشکیل پیوندهای C-S و C-C و اکسیداسیون همزمان ترکیب برای تشکیل محصول نهایی از ویژگی های بارز این واکنش می باشد. ضمن اینکه برخلاف انتظار، در خیلی از موارد بکارگیری ایزوسیانیدهای شلوغ مانع حلقه زایی نمی گردد. فقط در یک مورد زمانی که ۲-مرکاپتو-۳-فرمیل کینولین مورد استفاده قرار گرفت مشتق مربوطه آلفا کتو امید ایجاد شد. کلیه محصولات ارایه شده نو بوده لذا با استفاده از تکنیکهای مختلف طیف سنجی اعم از FT-IR، MP، NMR و حتی در برخی موارد ساختار واقعی به کمک کریستالوگرافی اشعه ی X تثبیت شد.

**کلمات کلیدی:** ۲-مرکاپتو کینولین-۳-کربالدید، ایزوسیانید، هتروسیکل های جوش خورده، واکنش پی در پی.

## ۱- مقدمه

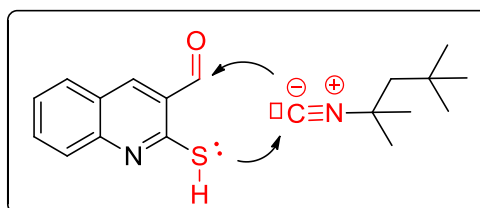
کینولین و مشتقات آن ترکیباتی گسترده و حایز اهمیت هستند که اغلب برای طراحی بسیاری از ترکیب های طبیعی و دارویی به کار می روند. در بین آنها، ترکیبات کینولینی جوش خورده به هتروسیکل ها دارای ویژگی های منحصر به فردی می باشند [۱] و [۵]. از بین هترواتم های موجود در حلقه نیز گوگرد اهمیت زیادی دارد بطوری که اخیراً طیف گسترده ای از فعالیت های بیولوژیکی ترکیبات هتروسیکل دارای این عنصر گزارش شده است [۶].

این ترکیبات دارای خواص ضد التهاب [۷] ضد باکتری [۸]، ضد تومور [۹]، ضد سرطان و مسکن [۱۰] بوده و در درمان بیماری های روانی [۱۱] به کار برده می شوند. همچنین گسترش روز افزون ترکیبات سنتزی دارای خاصیت دارویی از قبیل

خاصیت آنتی اکسیدانی در راستای محافظت از رادیکال های آزاد خطرناک، اهمیت اخیر هتروسیکل های حاوی سولفور را نشان می دهد [۱۲ و ۱۳].

از سویی ایزوسیانییدها ترکیباتی با خواص منحصر به فرد هستند که به علت خاصیت دوگانه در کربن خود مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته اند. علاوه بر این به دلیل انجام واکنش های گرمزای حاصل از تبدیل C(II) به C(IV) ایزوسیانییدها واکنش های برگشت ناپذیر را به خوبی مدیریت می کنند [۱۴]. ۲-مرکاپتو کینولین-۳-کربالدهید نیز دارای دو مرکز فعال می باشد. علی رغم ساختار جالب حاصله (کینولین های متصل به حلقه ی ایمینو تیوفنی)، به واکنش این دو معرف جالب توجه، زیاد پرداخته نشده است. طبق مطالعات صورت گرفته شده، گزارشی از واکنش دوجزیی ترکیبات مرکاپتو کربالدهید و حتی ترکیبات مشابه با ایزوسیانیید تاکنون گزارش نشده است. محصولات مشابه گزارش شده نیز، از طریق واکنش های چند مرحله ای و با بازده کم است [۱۵ و ۱۶].

تحقیقات ثبت شده معمولاً شامل واکنش سه جزیی ایزوسیانیید، مشتق آلدئید مرکاپتو و جز سوم بوده است زیرا احتمال می رود در این مورد پایدار نگه داشتن محصول دوجزیی مشکل تر از محصول سه جزیی باشد [۱۷]. دلیل پایدار شدن محصول دوجزیی در این طرح را می توان به اکسایش خودبه خودی گروه هیدروکسیل حلقه اولیه به گروه کربونیل و احتمالاً حضور حلقه ی کینولینی دانست [۱۸]. بنابراین ارایه روش های ساده با مراحل کوتاه در جهت سنتز این هتروسیکل های جوش خورده حایز اهمیت است. با توجه به عملکرد دو جانبه ایزوسیانیید به عنوان الکترون دوست-هسته دوست و همچنین حضور همزمان مرکز الکتروفیل کربونیل و نوکلئوفیلی تیولی در مولکول ۲-مرکاپتو کینولین-۳-کربالدهیدها تصمیم گرفتیم تا در راستای مطالعاتمان در بررسی عملکرد مشتقات آلدئید کینولین [۲۳ و ۱۹] و همچنین گسترش تحقیق پیشین [۱۸]، واکنش بین مشتقات آلدئید کینولینی ۲ و ایزوسیانیید زنجیری پرشاخه مانند ۳،۳،۱،۱-تترامتیل بوتیل ایزوسیانیید را مورد پژوهش قرار دهیم (شکل ۱).



شکل ۱- بررسی واکنش بین ایزوسیانیید پرشاخه و آلدئید کینولینی دارای گروه تیولی

## ۲- بخش تجربی

## ۲-۱- مواد شیمیایی و معرف‌های مورد استفاده

حلال‌ها و مواد شیمیایی در این پژوهش از لحاظ تجاری در دسترس و از شرکت‌های مختلف ایرانی و خارجی از جمله آلدریچ، فلوکا و مرک خریداری شده‌اند و بدون خالص‌سازی مجدد مورد استفاده قرار گرفتند. بسیاری از ترکیبات اولیه مورد احتیاج جهت واکنش نیز طبق منابع گزارش شده در مقالات، سنتز، خالص‌سازی و مورد استفاده قرار گرفتند.

پیشرفت واکنش با کمک TLC با صفحات سیلیکاژل SILG/UV254 پیگیری شد. لکه‌های مربوط به ترکیبات دارای جذب در ناحیه UV، توسط لامپ UV (۲۵۴ نانومتر) پیگیری شد. جهت شناسایی ترکیبات سنتز شده از ابزارهایی از قبیل FT-IR، NMR و بلور سنجی اشعه X استفاده شد. طیف‌های IR با تهیه قرص KBr و با دستگاه FT-IR Bruker Tansor ۲۷ انجام شدند. طیف‌های  $^{13}\text{C-NMR}$  و  $^1\text{H-NMR}$  محصولات بوسیله دستگاه Bruker Avance در فرکانس‌های ۳۰۰ و ۴۰۰ مگاهرتز با استاندارد داخلی TMS و در حلال‌های کلروفرم ( $\text{CDCl}_3$ ) گرفته شدند. برای اندازه‌گیری نقطه ذوب از لوله موئین سرباز با استفاده از دستگاه Electrothermal 9200-Barnsted استفاده شد که داده‌ها برحسب درجه سانتی‌گراد می‌باشند.

۲-۲- روش عمومی سنتز ۲-اکسو-۲-(۲-تیوکسو-۱-دی‌هیدروکینولین-۳-یل)-N-(۲،۴،۶-تری‌متیل پنتان-

## ۲-یل)استامید

مقدار ۰/۵ میلی مول ۲-مرکاپتوکیولین-۳-کربالدهید را در بالن ۲۵ میلی لیتری ریخته و ۵ میلی لیتر متانول به آن اضافه گردید تا به مدت ۵ دقیقه در دمای اتاق بچرخد. پس از یکنواخت شدن مخلوط ۰/۵ میلی مول از مشتق ۳،۳،۱،۱-تترامتیل بوتیل ایزوسیانید را به مخلوط اضافه و به مدت ۱ ساعت تحت رفلکس قرار داده شد. اتمام واکنش با TLC پیگیری و محصول ساخته شده، با ستون کروماتوگرافی (۱۵ درصد اتیل استات و ۸۵ درصد *n*-هگزان) خالص گردید و در حلال متانول نوبلوره شد. محصولات ایجاد شده، شامل کریستال‌های زرد رنگ با نقطه ذوب و راندمان‌های مندرج در جدول ۱ می‌باشد که با استفاده از شاخصه‌های شناسایی FT-IR،  $^1\text{H-NMR}$ ،  $^{13}\text{C-NMR}$  و در مورد یک مشتق به کمک کریستالوگرافی اشعه‌ی X شناسایی شد.

۲-۳- خصوصیات فیزیکی و داده های طیفی مشتقات

جدول ۱، ردیف ۱

2-Oxo-2-(2-thioxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-N-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)acetamide (3a)

FT-IR (KBr):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1221, 1659, 1679, 3338. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.12(9H, s, CH<sub>3</sub>), 1.6(6H, s, CH<sub>3</sub>), 1.86(2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.82(1H, s, NH), 7.33 (1H, t, CH, J = 7.6), 7.47(1H, d, CH, J = 8), 7.58 (1H, t, CH, J = 7.2), 7.62(1H, d, CH, J = 7.6), 7.85(1H, s, NH), 12.34(1H, s, NH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 28.4, 31.6, 31.7, 52.4, 55.9, 116, 122.1, 125.1, 128.8, 132.7, 135.9, 138.4, 139.6, 160.4, 178.2, 190.9.

جدول ۱، ردیف ۲

(E)-6-Methyl-2-((2,4,4-trimethylpentan-2-yl)imino)thieno[2,3-b]quinolin-3(2H)-one (3b)

FT-IR (KBr):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1604, 1746, 2950. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.04(9H, s, CH<sub>3</sub>), 1.58(6H, s, CH<sub>3</sub>), 1.94(2H, s, CH<sub>2</sub>), 2.58(3H, s, CH<sub>3</sub>), 7.71-7.73(2H, m, CH), 7.96(1H, d, CH, J = 9.2), 8.57(1H, s, CH). <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 21.4, 28.7, 31.6, 32.1, 54.4, 62.7, 128.2, 129.5, 136, 136.4, 137.5.

جدول ۱، ردیف ۳

(E)-8-Methyl-2-((2,4,4-trimethylpentan-2-yl)imino)thieno[2,3-b]quinolin-3(2H)-one (3c)

FT-IR (KBr):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1287, 1609, 1739. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.04(9H, s, CH<sub>3</sub>), 1.58(6H, s, CH<sub>3</sub>), 1.94(2H, s, CH<sub>2</sub>), 2.81(3H, s, CH<sub>3</sub>), 7.49(1H, t, CH, J = 8), 7.74(1H, d, CH, J = 7.2), 7.81(1H, d, CH, J = 8), 8.62(1H, s, CH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 18.0, 28.8, 31.0, 31.6, 32.1, 54.2, 62.6, 126.9, 128.7, 129.1, 134.2, 136.6, 136.9, 147.6, 152.0, 163.01, 184.0

جدول ۱، ردیف ۴

(E)-6-Chloro-2-((2,4,4-trimethylpentan-2-yl)imino)thieno[2,3-b]quinolin-3(2H)-one (3d)

FT-IR (KBr):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1609, 1740, 2202. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.03(9H, s, CH<sub>3</sub>), 1.57(6H, s, CH<sub>3</sub>), 1.94(2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.71-7.73(2H, m, CH), 7.96(1H, d, CH, J = 9.2), 8.57(1H, s, CH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 28.7, 31.6, 32.1, 54.3, 62.7, 120.4, 126.1, 128.3, 129.5, 135.8, 136.2, 137.3, 147.3, 150.7, 162.7, 184.8.

جدول ۱ ردیف ۵

**(E)-6-Bromo-2-((2,4,4-trimethylpentan-2-yl)imino)thieno[2,3-b]quinolin-3(2H)-one (3e)**

FT-IR (KBr):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1601, 1715. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.03(9H, s, CH<sub>3</sub>), 1.57(6H, s, CH<sub>3</sub>), 1.93(2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.94(2H, d, CH, *J* = 1.2), 8.12(1H, d, CH, *J* = 1.2), 8.56(1H, s, CH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 28.69, 31.6, 32.1, 54.5, 62.9, 120.9, 120.9, 127.2, 130.2, 132.4, 132.6, 135.1, 137.1, 150.6, 164.1, 184.3

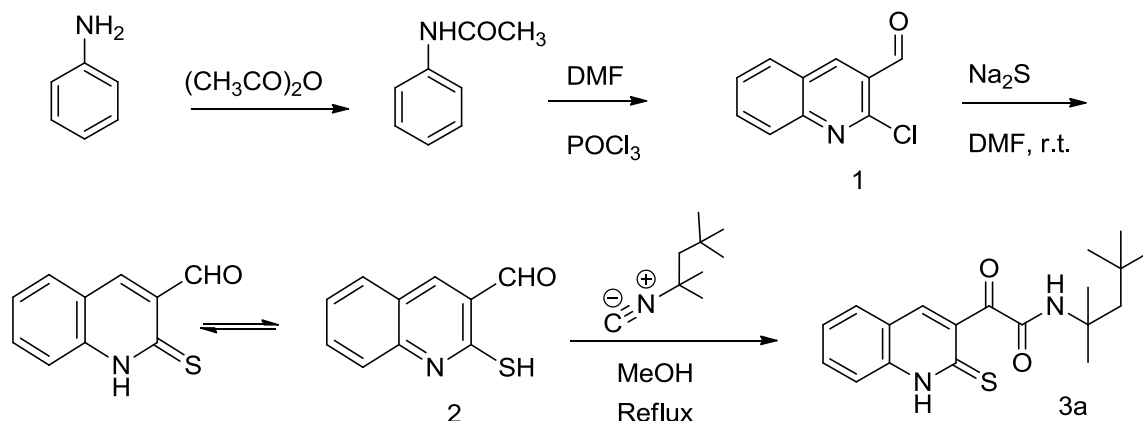
جدول ۱ ردیف ۶

**(E)-9-((2,4,4-trimethylpentan-2-yl)imino)benzo[h]thieno[2,3-b]quinolin-8(9H)-one(3f)**

FT-IR (KBr):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1609, 1740. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.06(9H, s, CH<sub>3</sub>), 1.61(6H, s, CH<sub>3</sub>), 1.97(2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.76(1H, d, CH, *J* = 8.8), 7.79-7.84(2H, m, CH), 7.86(1H, d, CH, *J* = 8.8), 7.95, 7.96(1H, dd, CH, *J* = 2.8, 4), 8.62(1H, s, CH), 9.29-9.32(1H, m, CH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 28.8, 31.6, 32.1, 54.5, 62.8, 120.7, 124.2, 125.9, 126.1, 127.6, 128.0, 128.3, 130.3, 135.2, 135.5, 147.5, 151.8, 164.1, 184.8.

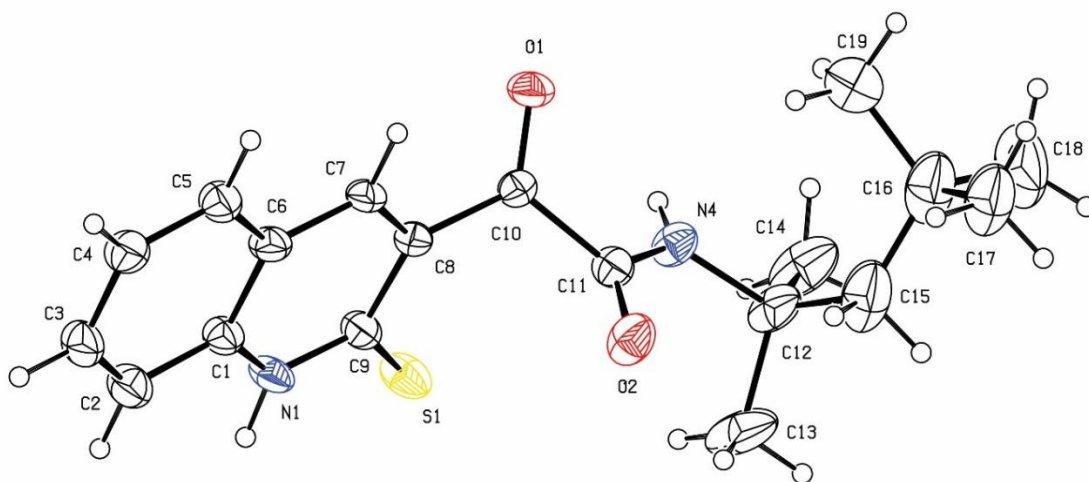
### ۳- نتایج و بحث

در ابتدا از مواد اولیه موجود مطابق شکل ۲، ۲-کلروکینولین-۳-کربالدهید سنتز و جداسازی گردید [۲۴]. سپس با ترکیب ۱ در حضور سدیم سولفاید، ماده‌ی ۲ تهیه شد [۲۵] به عنوان نمونه، واکنش مشتق بدون استخلاف ۲-مرکاپتوکینولین-۳-کربالدهید و مشتق پرشاخه‌ی ایزوسیانیید، ۳،۳،۱،۱-تترامتیل بوتیل ایزوسیانیید، در دمای رفلکس به مدت یک ساعت بدون کاتالیزور دنبال شد و محصول عمده جداسازی، خالص و کریستال زرد رنگ خالص مورد آنالیز طیفی قرار گرفت (شکل ۲).



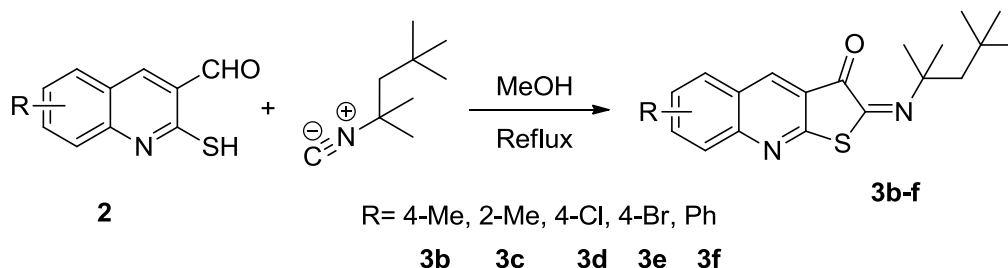
شکل ۲- واکنش ۲-مرکاپتوکینولین-۳-کربالدهید و ۳،۳،۱،۱-تترامتیل بوتیل ایزوسیانیید

در طیف FT-IR، فرکانس ارتعاشات کششی آمیدی در  $3338\text{ cm}^{-1}$  و فرکانس های ارتعاشات مربوط به کربونیل های کتونی و آمیدی به ترتیب در  $1659\text{ cm}^{-1}$  و  $1679\text{ cm}^{-1}$  ظاهر شدند. طیف  $^1\text{H-NMR}$ ، ۹ هیدروژن متیل یکسان و ۶ هیدروژن متیل یکتایی و دو هیدروژن متیلنی گروه ایزوسیانید را به ترتیب در  $1/12$  و  $1/6$  و  $1/86$  نشان می دهد. NH آمیدی در  $6/82\text{ ppm}$  و ۵ هیدروژن آروماتیک در محدوده ی  $7/30 - 7/63$  و  $7/85\text{ ppm}$  و در نهایت هیدروژن NH حلقه کینولینی در بالاترین جابجایی  $12/34\text{ ppm}$  ظاهر می شود. در طیف  $^1\text{H-NMR}+\text{D}_2\text{O}$  بالاترین پیک حذف و پیک در جابجایی شیمیایی  $6/82\text{ ppm}$  نیز کوتاه می شود. نتیجه ی حاصل از کریستالوگرافی اشعه X (شکل ۳) در کنار سایر آنالیزها نیز محصول ۳a را تایید می کند.



شکل ۳- کریستالوگرافی اشعه X ترکیب ۳a

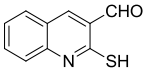
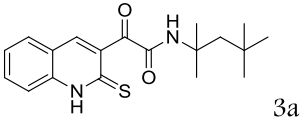
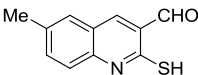
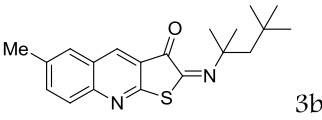
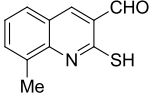
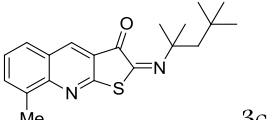
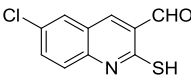
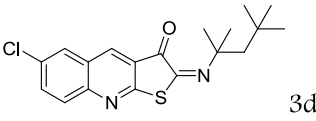
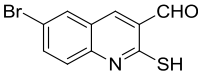
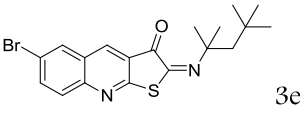
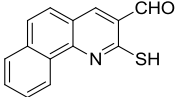
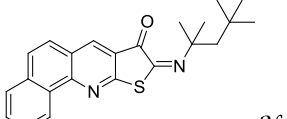
برای بررسی های بیشتر واکنش با مشتقات دیگر نیز تحت شرایط یکسان تکرار شد (شکل ۴)، اما بطور جالب توجهی نتایج حاصله این بار با مشارکت SH- و بسته شدن حلقه ی پنج عضوی همراه بود و هیدرولیز به محصول خطی صورت نگرفت. به عنوان مثال برای ترکیب ۳b طیف  $^1\text{H-NMR}$  با قدرت  $300\text{ MHz}$  و در حلال  $\text{CDCl}_3$ ، تعداد ۱۷ هیدروژن آلیفاتیک مربوط به ۵ گروه متیل یکتایی و یک گروه متیلن یکتایی را در  $1/94 - 1/04\text{ ppm}$  و متیل یکتایی متصل به حلقه را در  $2/58\text{ ppm}$  نشان داد. در محدوده ی جابجایی شیمیایی  $7/71 - 8/57\text{ ppm}$  نیز هیدروژن های متصل به حلقه ی آروماتیک ظاهر شدند.



شکل ۴- تهیه ایمینو تیوفن های جوش خورده به حلقه های کینولینی با استفاده از ۲-کلروکینولین-۳-کربالدهیدها و ۳،۳،۱،۱-تترامتیل بوتیل ایزوسیانید

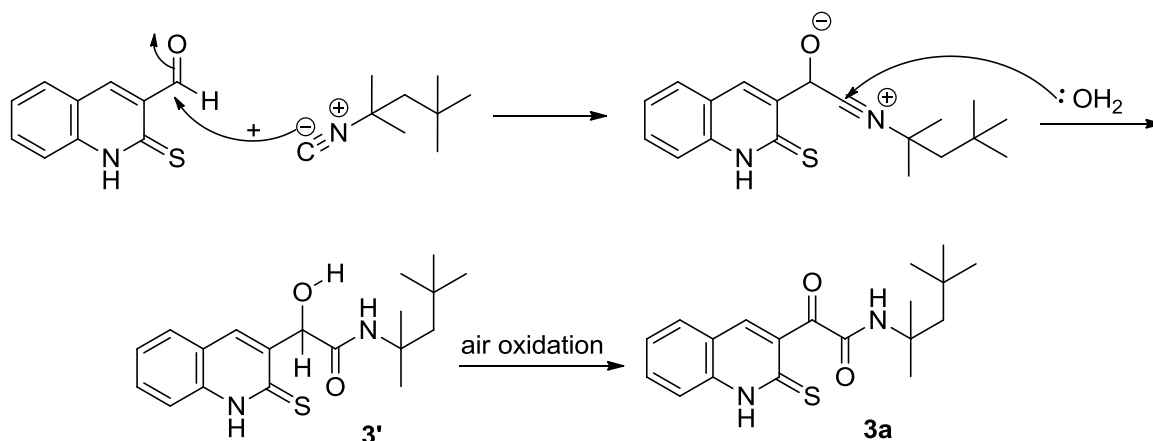
واکنش با مشتقات با استخلاف‌های مختلف کشنده و دهنده تکرار شد که نتایج در جدول ۱ آورده شده است. از آنجایی که واکنش در حضور گروه‌های کشنده و دهنده‌ی الکترونی منجر به ایجاد محصول هتروسیکل گردید، به نظر می‌رسد عوامل الکترونی و ازدحام عامل بازدارنده در هیدرولیز و باز شدن حلقه باشند. وجود کینولین بدون هیچ استخلاف (۲a)، فضا را برای باز شدن حلقه جدید مهیا می‌نماید و در صورت وجود هرگونه استخلاف چه دهنده و چه کشنده الکترون، حلقه به طور طبیعی فضای کافی و در نتیجه تمایلی برای باز شدن ندارد زیرا حلقه‌ی بسته نظم فضایی بیشتری را دارا است. نتایج نشان می‌دهد که راندمان واکنش در حضور گروه‌های الکترون کشنده تا حدی پایین تر است که این را می‌توان به کاهش خصلت هسته دوستی گوگرد در حمله به کربن ایزوسیانید نسبت داد.

جدول ۱. تهیه ایمینو تیوفن‌های جوش خورده به حلقه‌های کینولینی با استفاده از ۲-کلروکینولین-۳-کربالدهیدها و ۳،۳،۱،۱-تترامتیل بوتیل ایزوسیانید

ردیف	ماده اولیه	محصول	بازده (%)	نقطه ذوب (°C)
۱			۸۰	۱۰۰-۱۰۴
۲			۸۲	۱۳۸-۱۴۴
۳			۸۱	۷۸-۸۳
۴			۷۵	۹۰-۹۶
۵			۷۸	۱۴۶-۱۴۸
۶			۸۰	۱۵۴-۱۵۸

### ۳-۲- مکانیسم پیشنهادی واکنش ها

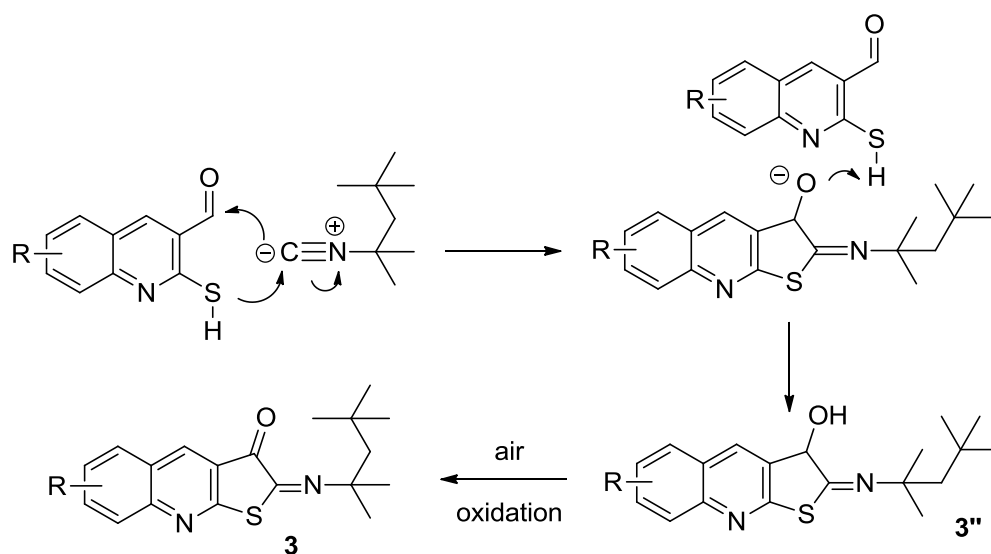
در تشکیل ترکیب ۳a ابتدا حمله ایزوسیانید به کربونیل و در پی آن افزایش آب ترکیب ۳ را ایجاد می کند. اکسیداسیون خودبخودی محصول پایدارتر نهایی را ایجاد می نماید. از آنجا که ساختار مرکاپتوکینولین می تواند به دو فرم توتومری وجود داشته باشد، در اینجا به علت ازدحام گروه ها اطراف اتم گوگرد، فرم غالب توتومری احتمالاً فرم پروتونه شده نیتروژن است.



شکل ۵- مکانیسم ایجاد محصول باز زنجیر 3a

نتایج استفاده از حلال های آپروتیک نظیر دی کلرومتان، دی متیل سولفوکسید، دی متیل فرمامید و استونیتریل به صورت خشک نشان داد که پروتون حلال نقش ضروری برای پیشبرد واکنش نداشته بلکه سرعت را تا حدی بهبود می بخشد. پروتون اسیدی ۲-مرکاپتوکینولین-۳-کربالدهید، طبق مکانیسم پیشنهادی، خود کمی جهت تأمین پروتون است (شکل ۶). در مرحله دوم نیز که تبدیل ۳" به ۳ می باشد، اکسیداسیون به طور خود به خودی انجام می گیرد و انجام واکنش در حلال خشک و تحت گاز نیتروژن دلیل این ادعا می باشد. از آنجا که اکسیداسیون بسیار سریع اتفاق می افتد حضور اندک اکسیژن هوا در حرارت باعث تبدیل ۳" به ۳ محصول می شود. بنابراین در جو کاملاً عاری از هوا واکنش تکمیل نمی شود. از آنجا که این واکنش به طور هم زمان سه پیوند به طور پی در پی تشکیل و طی دو مکانیسم مختلف حمله نوکلئوفیلی و اکسایش در پی آن ایجاد می شود بنابراین این واکنش را طبق طبقه بندی ها می توان در گروه واکنش های آبشاری و یا پی در پی قرار داد.





شکل ۶- مکانیسم تهیه ایمینو تیوفن‌های جوش خورده به حلقه‌های کینولینی

#### ۴- نتیجه‌گیری

در این پژوهش از قابلیت شبه کاربنی ایزوسیانیدهای زنجیری با ممانعت فضایی در عملکرد هم‌زمان به‌عنوان الکترون‌دوست و هسته‌دوست در حلقه افزایشی با ۲-مرکاپتوکینولین-۳-کربالدهید و سنتز مشتقات جدید استفاده شد. واکنش در محیط بدون افزودنی با راندمان خوب و قابلیت تعمیم‌پذیری به انواع ترکیبات کینولینی انجام شد. وجود دو حلقه هتروسیکلی و حضور هترو اتم‌هایی چون نیتروژن، اکسیژن و سولفور به صورت‌های ایمین و کربونیل در ساختار حلقه تیوفنی متصل به کینولین، ساختار جالبی را ایجاد نموده است. حضور گروه‌های عاملی در هتروسیکل پنج ضلعی، انجام فرایندهای مضاعف بر روی آن‌ها از قبیل هیدرولیز، تشکیل ایمین، اکسایش و کاهش را محتمل می‌نماید. علاوه بر این بدلیل وجود گروه‌های عاملی مختلف و شاخه‌ی آلیفاتیک جانبی، تحقیقات بیشتر در جهت بررسی خواص بیولوژیکی نیز ارزشمند خواهد بود.

#### قدردانی

از دانشگاه الزهرا به خاطر حمایت‌های مالی قدردانی می‌شود.

#### ۵- مراجع

- [1] J. P. Michael, Nat. Prod. Rep, **25** (2008) 166.
- [2] J. Marco-Contelles, MD. Carreira, Lambert Academic, Saarbrucken, Germany, (2010).
- [3] (a) J. Marco-Contelles, E. Perez-Mayoral, A. Samadi, M. d. C. Carreiras, E. Soriano, Chem. Rev., **109** (2009) 2652; (b) S. Madapa, Z. Tusi, S. Batra, Curr. Org. Chem., **12** (2008) 1116.

[۴] ثنایی شعار، هاله؛ توکلی، هامان؛ روئین، سارا، مجله شیمی کاربردی، شماره ۳۸ (۱۳۹۵) ص ۱۳۹.

- [5] M. Shiri, M. A. Zolfigol, H. G. Kruger, Z. Tanbakouchian, in *Friedlander Annulation in the Synthesis of Azaheterocyclic Compounds in Advances in Heterocyclic Chemistry*, ed. by A. R. Katritzky, Academic, Oxford, 2011, vol. 185, p 139.
- [6] Z. Du, C. Zhou, Y. Gao, Q. Ren, K. Zhang, H. Cheng, J. Wang, *Org. Biomol. Chem.*, (2012) 36.
- [7] T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Zhang, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.*, (1997) 1347.
- [8] M. J. Brown, P. S. Carter, A. E. Fenwick, A. P. Fosberry, D. W. Hamprecht, M. J. Hibbs, R. L. Jarvest, L. Mensah, P. H. Milner, P. J. O. Hanlon, A. J. Pope, C. R. Richardson, A. West, D. R. Witty, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12** (2002) 3171.
- [9] W. Quaglia, M. Pigini, A. Piergentili, M. Giannella, F. Gentili, G. Marucci, A. Carrieri, A. Carotti, E. Poggesi, A. Leonardi, C. Melchiorre, *J. Med. Chem.*, (2002) 1633.
- [10] M. B. Kanani, M. P. Patel, *Rsc Adv.*, **4** (2014) 28798.
- [11] L. A. Van Vliet, N. Rodenhuis, D. Dijkstra, H. Wikstro, T. A. Pugsley, K. A. Serpa, L. T. Meltzer, T. G. Heffner, L. D. Wise, *J. Med. Chem.*, (2000) 2871.
- [12] L. Wu, Y. Wang, H. Song, L. Tang, Z. Zhou, C. Tang, *Adv. Synth. Catal.*, **355** (2013) 1053.
- [13] M. B. Kanani, M. P. Patel, *RSC Adv.*, **4** (2014) 28798.
- [14] M. Veiderma, *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.*, **56** (2007) 98.
- [15] J. A. Zahra, B. A. A. Thaher, M. M. El-Abadelah, R. Boese, *Org. Biomol. Chem.*, **1** (2003) 822.
- [16] Xue, J. Yang, Y. Huang, *Synlett* **2007** (2007) 1533.
- [17] M. Adib, M. Mahdavi, S. Bagherzadeh, L.-G. Zhu and M. Rahimi-Nasrabadi, *Tetrahedron Lett.*, **51** (2010) 27.
- [18] M. Shiri, Z. Faghihi, H. A. Oskouei, M. M. Heravi, S. Fazelzadeh, B. Notash, *Rsc Adv.*, **6** (2016) 92235.
- [19] M. A. Zolfigol, P. Salehi, A. Ghaderi, M. Shiri, Z. Tanbakouchian, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **259** (2006) 253.
- [20] M. A. Zolfigol, P. Salehi, M. Shiri, T. F. Rastegar, A. Ghaderi, *J. Iran. Chem. Soc.*, **5** (2008) 490.
- [21] H. Hamidi, M. M. Heravi, M. Tajbakhsh, M. Shiri, H. A. Oskooie, S. A. Shintre, N. A. Koorbanally, *J. Iran. Chem. Soc.*, (2015) 2205.
- [22] M. Shiri, M. Fathollahi-Lahroud, Z. Yasaei, *Tetrahedron*, **13** (2017) 2501.
- [23] M. Shiri, M. Heydari, V. Zadsirjan, *Tetrahedron*, **15** (2017) 2116.
- [24] A. Srivastava, R. Singh, *Indian J. Chem. Sect. B*, **44** (2005) 1868.
- [25] N. J. Parmar, H. A. Barad, B. M. Labana, R. Kant and V. K. Gupta, *Rsc Adv.*, **3** (2013) 20719.