

سنتر سبز و تک مرحله‌ای پیریمیدوپیریمیدین‌ها در حضور کاتالیزگر طبیعی سنگ معدن کرومیت در محیط آبی

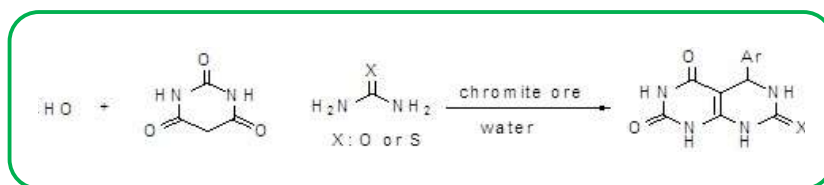
عثمان شهنوازی و عنایت الهه شیخ حسینی*

گروه شیمی، واحد کرمان، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمان، ایران

تاریخ دریافت: ۲۴ شهریور، ۱۴۰۰ تاریخ پذیرش: ۸ دی، ۱۴۰۰

چکیده: عناصر اصلی سازنده سنگ معدن کرومیت پس از جمع‌آوری و آسیاب‌شدن با دستگاه فلونورسانس پرتو ایکس شناسایی شد. وجود طرح‌های نامنظمی به صورت حفره با اندازه‌ای در حد ۵۰ تا ۲۰۰ میکرومتر و گاهی در حد نانومتر در ساختار این کاتالیزگر با استفاده از ریخت شناسی سطح جامد با پوشش ریزنگار الکترونی مانند میکروسکوپ الکترونی روبشی و میکروسکوپ الکترونی عبوری تایید شد. در یک واکنش سه‌جزئی تک مرحله‌ای از آلدهیدهای آروماتیک، باربیتوریک اسید با اوره و یا تیواوره محصول‌های هتروسیکل پیریمیدوپیریمیدینی در حضور کاتالیزگر طبیعی سنگ معدن کرومیت تهیه شدند. محصول‌ها در این واکنش‌ها نیازی خالص‌سازی ستونی نداشته و همچنین این روش‌ها دارای برتری‌هایی از قبیل بازده خوب، روش ساده، مراحل خالص‌سازی آسان می‌باشند. استفاده از آب به عنوان محیط واکنش این فرایند را از نظر اقتصادی مقرون به صرفه و از لحاظ زیست محیطی ارزشمند می‌سازد.

کلید واژه: پیریمیدوپیریمیدین، سنتر سبز، سنگ معدن کرومیت، کاتالیزگر طبیعی، واکنش چند جزئی



۱- مقدمه

سنتر محصول می‌باشد. به دلیل اینکه واکنش‌های چند جزئی در یک ظرف واکنش می‌دهند، تبدیل‌های تک مرحله‌ای آنها نسبت به سنترهای چند مرحله‌ای به آسانی انجام می‌گیرد. اگر واکنش‌های چند جزئی در محیط‌های آبی انجام شوند به واکنش‌های آرمانی نزدیک می‌شوند.

ارائه راهکار برای سنتر ترکیب‌های هتروسیکلی میانی در تولید داروها و سنتر ترکیب‌های طبیعی با واکنش‌های چند جزئی از اولویت‌ها و مسائل مهم در سنترهای نوین شیمی آلی است. زیرا از یک سو با استفاده از ترکیب‌های هتروسیکل می‌توان ترکیب‌های دارویی با ساختارهای متنوع را سنتر کرد و از سوی دیگر کشف عامل‌های دارویی جدید با تعداد مرحله‌های سنتری کمتر و زمان کوتاه‌تری یکی از چالش‌های اصلی شیمی‌دانان است. در واقع واکنش‌های چند جزئی شرایط آسان و سریع برای تولید دسته وسیعی از ترکیب‌های آلی و هتروسیکل را به شکل موثری فراهم می‌نمایند [۶-۲].

پیریمیدین‌ها دسته مهمی از هتروسیکل‌های آلی می‌باشند. آنها بخش اصلی ساختار بسیاری از ترکیب‌های

واکنش‌های چند جزئی واکنش‌های تک ظرفی‌اند که محصول موردنظر از افزایش همزمان سه جزء یا بیشتر (واکنشگرها و کاتالیزگرها) به‌دست می‌آید و در محصول نهایی بخش‌هایی از همه اجزا دیده می‌شود. اغلب گروه‌های عاملی موجود در واکنشگرها در ساختار محصول نیز حفظ می‌شوند. مدت زمان انجام یک واکنش سنتری به پیچیدگی محصول سنتر شده و تعداد پیوندهای شیمیایی تولید شده بستگی دارد. در هنگام طراحی یک واکنش چند جزئی شیمی‌دانان با تغییر شرایط واکنش مانند دما، حلال، کاتالیزگر، غلظت و نوع واکنشگرها، بازده و زمان واکنش را بهبود می‌بخشند و تشکیل محصول‌های جانبی را به حداقل می‌رسانند. [۱]. سنتری آرمانی است که در حد امکان مراحل تولید محصول را با استفاده از واکنش‌های سازگار با محیط‌زیست به حداقل برساند که به‌طوری که از نظر زمانی، هزینه، سادگی، ایمنی و محیطی قابل توجیه باشد. یکی از ویژگی‌های مشخص واکنش‌های چند جزئی نسبت به واکنش‌های ترکیبی دیگر استفاده از مواد اولیه کمتر جهت

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاهها

مواد شیمیایی و حلال‌های به‌کار رفته به جز آب مقطر از شرکت‌های مرک، فلوکا و سیگما آلد ریچ تهیه شدند. جداسازی و خالص‌سازی با روش‌های رایج جداسازی به-ویژه تبلور مجدد انجام شد. از دستگاه طیف‌سنجی برقرمز ۱۰۰ برای تهیه طیف‌های زیرقرمز، از دستگاه بروکر آوانس ۴۰۰ MHz برای تهیه طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته هیدروژن و از دستگاه الکترون‌ترمال ۹۱۰۰ برای تعیین نقاط ذوب استفاده شد. از میکروسکوپ الکترونی روبشی (مدل LEO ۱۴۵۵ VP) و میکروسکوپ الکترونی عبوری (مدل CM ۱۲۰) برای بررسی ریخت سطح جامد و از دستگاه فلورسانس پرتو ایکس (مدل magixpro با قدرت ۴۰ KV) برای تعیین عناصر سازنده کاتالیزگر استفاده شد. برای بررسی پیشرفت واکنش و اتمام آن از روش کروماتوگرافی لایه نازک استفاده شد و بازده‌های گزارش شده مربوط به فراورده‌های خالص‌سازی شده است.

۲-۲- مواد سازنده کاتالیزگر سنگ معدن کرومیت

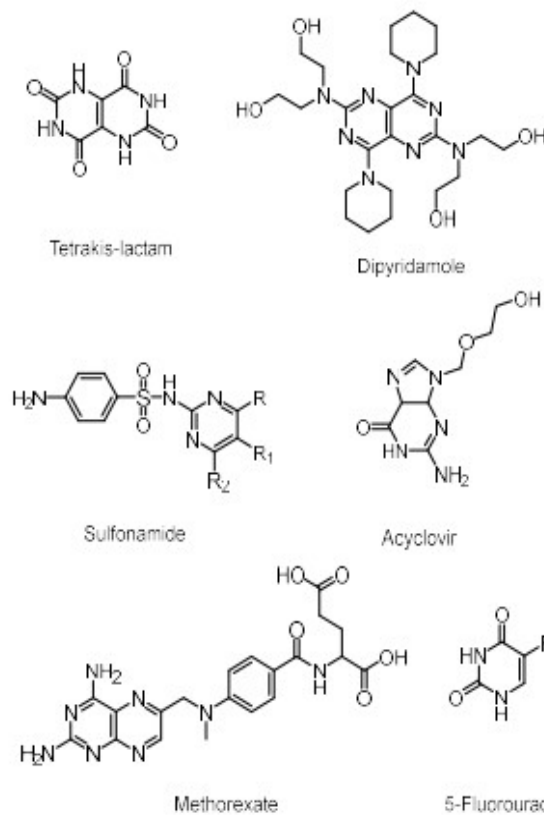
کاتالیزگر طبیعی سنگ معدن کرومیت مورد استفاده در این پژوهش از منطقه جنوب بافت در کرمان فراهم شده است. اجزای سازنده این کاتالیزگر به صورت وزنی عبارتند از: MgO (درصد ۱۸/۶۹)، Al_2O_3 (درصد ۷/۵۴)، TiO_2 (درصد ۰/۱۵)، CaO (درصد ۰/۹۶)، Cr_2O_3 (درصد ۴۲/۵۲)، MnO (درصد ۰/۱۹)، Fe_2O_3 (درصد ۰/۱۰) و NiO .

ریخت شناسی سطح جامد این کاتالیزگر با پوشش ریزنگار الکترونی SEM و TEM بررسی شد (شکل‌های ۲ و ۳) و نشان داد که در ساختار آنها طرح‌های نامنظمی وجود دارد که به صورت حفره‌هایی به هم جوش خورده‌اند و دارای اندازه‌ای در حد ۵۰ تا ۲۰۰ میکرومتر و گاهی در حد نانومتر می‌باشند. وجود این حفره‌ها از یک سو مکان مناسبی برای انجام واکنش‌ها و از سوی دیگر باعث افزایش سطح موثر کاتالیزگر می‌شود.

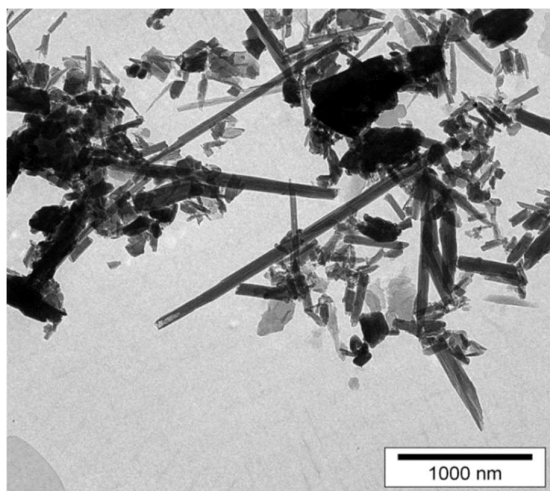
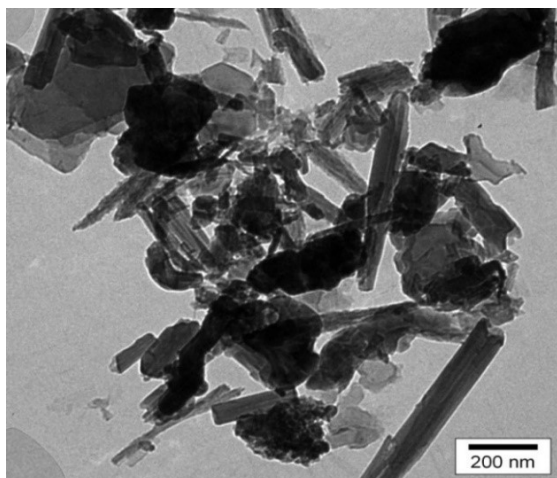
۲-۳- روش کلی برای تهیه مشتق‌های پیریمیدوپیریمیدین با استفاده از کاتالیزگر طبیعی سنگ معدن کرومیت

در یک بالن ۲۵ میلی‌لیتری مجهز به همزن مغناطیسی، مخلوطی از آلدهیدهای آروماتیک (۲ میلی‌مول)، اوره یا تیواوره (۲ میلی‌مول) و باربیتوریک اسید (۲ میلی‌مول) در حضور کاتالیزگر طبیعی سنگ معدن کرومیت در شرایط بازروانی در آب به‌هم‌زده شد. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک دنبال شد. پس از اتمام واکنش، مخلوط واکنش صاف شد. برای جداکردن کاتالیزگر، جامد روی صافی در DMSO وارد و دوباره صاف شد. محلول

طبیعی را تشکیل می‌دهند و در تهیه تعداد زیادی از ترکیب‌های دارویی مفید، به کار می‌روند [۹-۱۷]. کاربردهای متنوع و مصارف زیاد آنها، محدودبودن منابع طبیعی، همچنین مقدار ناچیز این ترکیب‌ها در منابع طبیعی و مهمتر از همه، مشکل مربوط به استخراج آنها موجب شده است شیمیدان‌ها برای سنتز این ترکیب‌های بسیار تلاش کنند. پیریمیدوپیریمیدین‌ها گروه مهمی از مشتق‌های اوراسیل با اهمیت زیست‌شناختی به خاطر شباهت‌شان به ساختارهای پورینی و پتریدینی می‌باشند [۱۰]. این ترکیب‌ها دارای ویژگی‌های زیست‌شناختی مهمی ضد سرطان [۱۱ و ۱۲]، ضد فشار خون [۱۳]، گشادکننده عروق [۱۴]، ضد آلرژی [۱۵] و ضد میکروبی [۱۶ و ۱۷] می‌باشند. همچنین برای درمان دیابت [۱۸] و مهارکننده تیروزین [۱۹] نیز استفاده می‌شوند. به‌طور کلی روش برای تهیه پیریمیدوپیریمیدین وجود دارد: یکی استفاده از واکنش‌های چندجزئی [۲۰] و دیگری استفاده از واکنش‌های حلقه‌زایی [۲۱]. در واکنش‌های چند جزئی از طریق واکنش سه‌جزئی آلدهیدهای آروماتیک، باربیتوریک یا تیواوربیتوریک اسید با مشتق‌های اوره که به عنوان واکنش بیجینیلی شناخته شده است، سنتز می‌شوند [۲۲ و ۲۳].



شکل ۱- داروهای حاوی ساختار پیریمیدین و پیریدوپیریمیدین‌ها.

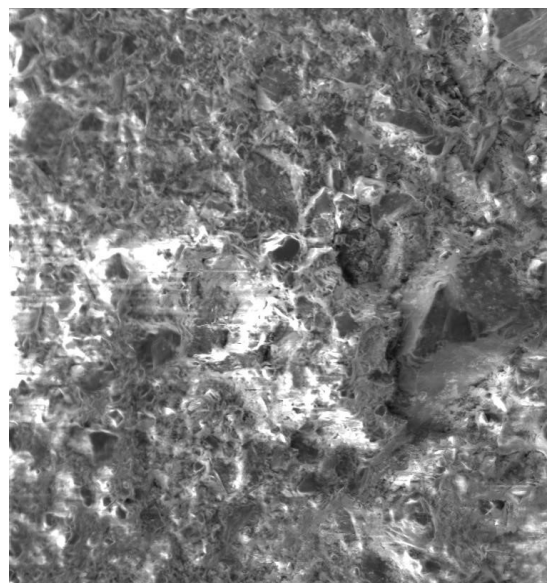


شکل ۳- تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری سنگ معدن کرومیت.

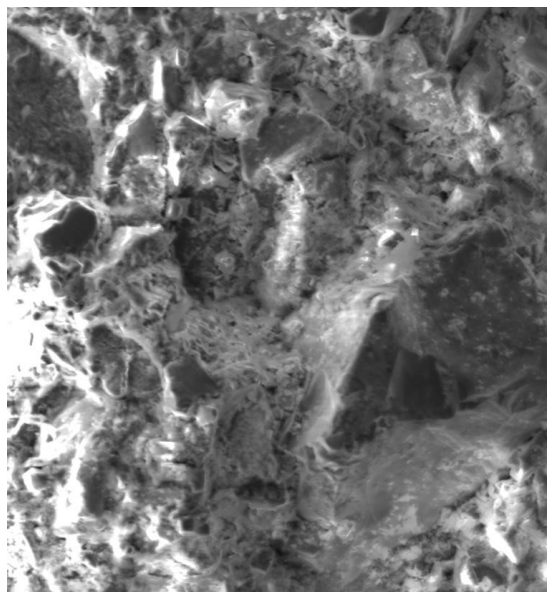
5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-5,6-dihydro-pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4,7(1H,3H,8H)-trione. M.P: 260-262 °C. IR (KBr, Cm^{-1}): 3439, 3210, 1664, 1624, 1510, 1463, 777. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.81 (s, 6H, 2N- CH_3), 5.79 (s, 1H, CH), 6.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.21 (brs, 1H, NH), 9.00-9.02 (brs, 3H, 3NH).

۳- نتایج و بحث

در سال‌های اخیر بررسی پدیده‌های کم خطر برای سلامتی بشر و سازگار با محیط‌زیست در صنایع شیمیایی مورد توجه واقع شده است. در همین راستا، واکنش‌های تراکمی تک مرحله‌ای و چندجزئی که منجر تشکیل مولکول‌های بزرگ و گاهی پیچیده می‌شود بررسی و گستره



SEM MAG: 500 x DET: SE Detector
HV: 20.0 kV DATE: 01/01/97 200 um Vega ©Tescan
VAC: HiVac Device: VEGA TS5130MM



SEM MAG: 1.01 kx DET: SE Detector
HV: 20.0 kV DATE: 01/01/97 100 um Vega ©Tescan
VAC: HiVac Device: VEGA TS5130MM

شکل ۲- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی سنگ معدن کرومیت.

زیرصافی تغلیظ و سپس به آن آب افزوده شد. برای خالص-سازی بیشتر، رسوب‌های تشکیل شده با اتانول داغ شستشو داده شد.

مشخصه‌یابی طیفی ترکیب ۴d در ادامه آورده شده است:

جدول ۲- بهینه سازی مقدار کاتالیزگر در واکنش بنزالدئید، اوره و باربیتوریک اسید در حلال آب در شرایط بازروانی حلال

ردیف	مقدار کاتالیزگر (گرم)	زمان (ساعت)	بازده (%)
۱	۰/۱	۳	۷۳
۲	۰/۲	۱	۸۴
۳	۰/۳	۱	۸۷
۴	۰/۴	۱	۹۱
۵	۰/۵	۱	۸۳

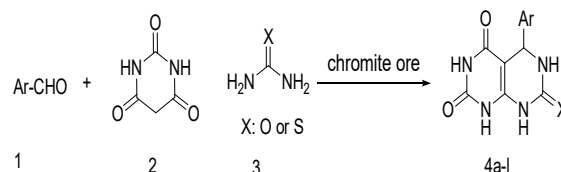
به دست آمد. سپس با افزایش مقدار کاتالیزگر بازده محصول بیشتر شد تا جایی که هنگامی مقدار کاتالیزگر به ۰/۴ گرم افزایش یافت بازده نیز به ۹۱ درصد افزایش یافته و افزایش مقدار بیشتر کاتالیزگر نه تنها در افزایش بازده تاثیری نداشت بلکه اندکی هم کاهش نشان داد (جدول ۲، ردیف ۵). اطلاعات مربوط به بهینه‌سازی کاتالیزگر در جدول ۲ آورده شده است.

بعد از مشخص شدن شرایط بهینه برای حلال و مقدار کاتالیزگر سنگ‌معدن کرومیت، تصمیم به مشتق‌سازی هتروسیکل‌های پیریمیدوپیریمیدین براساس واکنش بین باربیتوریک اسید، اوره یا تیواوره و آلدیدهای آروماتیک گوناگون در حضور ۰/۴ گرم از کاتالیزگر طبیعی سنگ-معدن کرومیت در حلال سبز آب و در شرایط بازروانی حلال گرفته شد که نتایج این واکنش‌ها در جدول ۳ آورده شده است. این روش برای تهیه گستره وسیعی از پیریمیدوپیریمیدین‌های ۴a-l با موفقیت استفاده شد. در این واکنش‌ها از آلدیدهای دارای گروه‌های الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده استفاده شد. همان‌طور که در جدول ۳ مشاهده می‌شود محصول‌های هتروسیکلی گوناگونی با بازده‌های خوب تا عالی از واکنش باربیتوریک اسید، اوره یا تیواوره و آلدیدهای آروماتیک به‌دست آمد. اگرچه تاثیر گروه‌های الکترو کشنده و دهنده بر بازده محصول‌ها روند منظمی ندارد اما به نظر گروه‌های الکترون کشنده و استفاده از تیواوره به جای اوره بازده را اندکی کاهش می‌دهند. همه این واکنش‌ها در حلال آب به خوبی انجام شدند. همه محصول‌ها با استفاده از مقایسه نقطه ذوب و طیف‌سنجی زیرقرمز شناسایی شدند. همچنین طیف رزونانس مغناطیس هسته هیدروژن ترکیب ۵-(دی‌متیل‌آمینو)فنیل، ۵،۶-دی‌هیدروپیریمیدو [d-5,4] پیریمیدین-۲،۴،۷،۸،۹،۱۰H- (8H,3H,1H)- تریون (۴d) برای اطمینان بیشتر گرفته شد و به شرح زیر ساختار محصول مورد نظر را تایید کرد.

وسیعی از محصول‌ها در یک روش آسان و تک مرحله‌ای ساخته شده‌اند. با توجه به اهمیت شیمی سبز و استفاده از کاتالیزگرهای طبیعی در سنتز ترکیب‌های شیمیایی، در این پژوهش روش جدیدی برای تهیه هتروسیکل‌های پیریمیدو-پیریمیدینی با استفاده از واکنش آلدیدهای آروماتیک با مشتق‌های باربیتوریک اسید و اوره ارائه شده است که طرح کلی آن در شکل ۴ آورده شده است.

با توجه به مطالعه پیشینه تهیه هتروسیکل‌های پیریمیدوپیریمیدینی که نشان داد که این نوع واکنش‌ها در حلال‌های قطبی به خوبی انجام می‌شوند، برای تعیین شرایط بهینه در یک بالن ۲۵ میلی‌لیتری مجهز به همزن مغناطیسی، مقدار ۳ میل مول بنزآلدئید، اوره و باربیتوریک اسید در حضور حلال‌های قطبی پروتیک و کاتالیزگر سنگ معدن کرومیت (۰/۲ گرم) در شرایط بازروانی به همزده شد. همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، مدت زمان ۱ ساعت با بازده ۸۴ درصد در حضور آب بهترین شرایط می‌باشد (جدول ۱، ردیف ۳). این حلال برای انجام واکنش با سایر آلدیدهای آروماتیک در نظر گرفته شد. اطلاعات مربوط به بهینه‌سازی در جدول ۱ آمده است.

بعد از تعیین حلال مناسب، شرایط برای تعیین مقدار بهینه کاتالیزگر بررسی شد. ابتدا واکنش بنزآلدئید، اوره و باربیتوریک اسید در حضور حلال بهینه آب و مقدارهای گوناگون از کاتالیزگر طبیعی سنگ معدن کرومیت بررسی شد. وقتی که واکنش با ۰/۱ گرم کاتالیزگر انجام شد، محصول با بازده ۷۳ درصد طی مدت زمان دوساعت



شکل ۴- سنتز پیریمیدوپیریمیدین‌ها در حضور کاتالیزگر سنگ معدن کرومیت.

جدول ۱- واکنش بنزآلدئید، اوره و باربیتوریک اسید در حلال‌های گوناگون در شرایط بازروانی حلال

ردیف	حلال	زمان (ساعت)	بازده (%)
۱	اتانول	۳	۶۳
۲	متانول	۲	۷۵
۳	آب	۱	۸۴
۴	اتانول/آب (۱:۱)	۵	۶۸
۵	متانول/آب (۱:۱)	۲	۸۴

جدول ۳- سنتز پیریمیدوپیریمیدین‌ها از واکنش باربیتوریک اسید، اوره یا تیواوره و آلدهیدهای آروماتیک در حلال آب

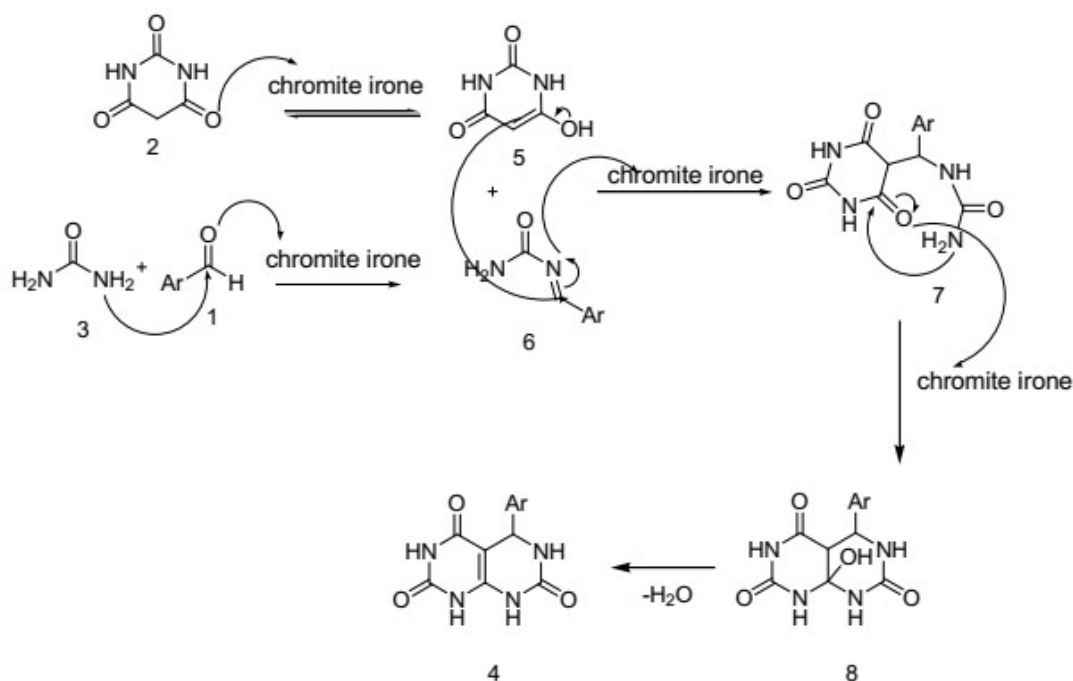
ردیف	Ar	X	زمان (ساعت)	محصول	بازده (%)	نقطه ذوب (°C)	گزارش شده
۱	C ₆ H ₅	O	۱	۴a	۹۱	۲۴۴-۲۴۶	[۳۸]۲۴۷-۲۵۰
۲	2-MeO-C ₆ H ₄	O	۲	۴b	۷۵	۲۳۰-۲۳۶	[۳۹]۲۴۴-۲۴۶
۳	4-MeO-C ₆ H ₄	O	۳	۴c	۹۰	۲۹۴-۲۹۷	[۳۸]۲۸۵-۲۸۷
۴	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	O	۲	۴d	۹۰	۲۶۰-۲۶۲	[۴۰ و ۳۸]۲۵۵-۲۵۷
۵	4-Cl-C ₆ H ₄	O	۲	۴e	۸۰	۲۸۶-۲۸۸	[۳۹]۲۸۰-۲۸۱
۶	2-OH-C ₆ H ₄	O	۲	۴f	۸۰	۲۶۰-۲۶۲	[۳۹]۲۵۸-۲۶۰
۷	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	O	۱	۴g	۸۷	۲۰۱-۲۰۴	[۴۰]۲۰۰-۲۰۳
۸	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	O	۲	۴h	۸۸	۲۰۰-۲۰۳	[۴۰]۲۰۵-۲۰۷
۹	4-Cl-C ₆ H ₄	S	۳	۴i	۶۷	۲۴۸-۲۵۰	[۳۹]۲۴۲-۲۴۴
۱۰	2-OH-C ₆ H ₄	S	۲	۴j	۷۰	۲۵۸-۲۶۰	[۳۹]۲۵۰-۲۵۲
۱۱	C ₆ H ₅	S	۳	۴k	۸۷	۲۲۸-۲۳۰	[۳۹]۲۲۲-۲۲۴
۱۲	4-MeO-C ₆ H ₄	S	۲	۴l	۸۴	۲۶۲-۲۶۴	[۳۹]۲۴۸-۲۵۰

همان‌طور که مشاهده می‌شود واکنش‌پذیری بالای گروه ایمینیوم ۶ سبب تسهیل افزایش تمایل به کنوردیناسیون با اتم‌های اکسیژن و نیتروژن می‌تواند ترکیب ۵ به خود و تشکیل حدواسط ۷ می‌شود. این حدواسط یک واکنش حلقوی شدن درون مولکولی انجام داده و پس از حذف یک مولکول آب به محصول نهایی ۴ تبدیل می‌شود (شکل ۵).

۴- نتیجه‌گیری

در این پژوهش، واکنش آلدهیدهای آروماتیک با باربیتوریک اسید و اوره یا تیواوره در شرایط بازروانی حلال در حضور کاتالیزگر طبیعی سنگ‌معدن کرومیت بررسی شد. انجام این واکنش در حلال‌های گوناگون نشان داد که مخلوط حلال سبز آب بهترین حلال برای انجام این واکنش می‌باشد و از طرف دیگر تکرار این واکنش در حضور مقادیر متفاوت از کاتالیزگر طبیعی سنگ معدن کرومیت نشان داد که مقدار ۰/۴ گرم از این کاتالیزگر در شرایط بازروانی حلال بهترین بازده را به دست می‌دهد. بنابراین روش ارائه‌شده، یک روش مناسب برای تهیه مشتق‌های هتروسیکلی پیریمیدوپیریمیدین‌ها بر اساس موازین شیمی سبز می‌باشد. بازده‌های نسبتاً خوب، کاتالیزگر طبیعی و ارزان و محیط آبی از برتری‌های اصلی این روش می‌باشد.

در طیف زیرقرمز ترکیب (۴d)، نوارهای موجود در ۳۴۳۹، ۳۳۴۹ و ۳۲۱۰ cm⁻¹ مربوط به گروه‌های NH، نوارهای موجود در ۱۶۶۴ و ۱۶۲۴ cm⁻¹ مربوط به گروه‌های کربونیل و نوار موجود در ۷۷۷ cm⁻¹ مربوط به پاراستخلافی گروه دی‌متیل‌آمینو، -N(CH₃)₂، حلقه بنزن، ساختار محصول را تایید می‌کند. طیف رزونانس مغناطیس هسته هیدروژن ترکیب ۴d، جذب مربوط به گروه‌های CH₃ در ppm ۲/۸۱ = δ به صورت یکتایی، جذب‌های مربوط به CH در حلقه آروماتیک به‌صورت دوتایی در ppm ۶/۵۸ = δ با ثابت جفت شدگی Hz ۸/۸ = J و ppm ۶/۸ = δ با ثابت جفت‌شدگی Hz ۸/۴ = J که نشان دهنده پاراستخلافی حلقه آروماتیک می‌باشند، را نشان می‌دهد. همچنین جذب مربوط به هیدروژن‌های NH در ناحیه ppm ۹/۰-۹/۰۱ = δ به صورت یکتایی پهن و جذب مربوط به CH آلیفاتیک در ppm ۵/۷۹ = δ به صورت یکتایی، نشان‌دهنده ساختار هتروسیکلی پیریمیدوپیریمیدینی محصول تشکیل شده می‌باشد. گرچه سازوکار شناخته‌شده-ای برای این واکنش در حضور کاتالیزگر سنگ معدن کرومیت وجود ندارد، اما با توجه به پیشینه این ترکیب‌ها، وجود فلزات واسطه به ویژه فلز کروم، آهن و فلز منیزیم در ساختار کاتالیزگر و سبب تسریع تراکم اوره با آلدهیدهای آروماتیک و در نتیجه تشکیل ایمین ۶ از یک سو و تشکیل شکل انولی ۵ از سوی دیگر شود. در این سازوکار



شکل 5- سازوکار پیشنهادی

[9] M. Movassaghi, M. D. Hill, J. Am. Chem. Soc. 128 (2006) 14254.

[10] V. S. Dinakaran, B. Bomma, K. K. Srinivasan, Pharm. Chem. 4 (2012) 255.

[11] D. Prajapati, M. Gohain, A. Thakur, J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 3537.

[12] T. Venkatesh, Y. D. Bodke, S. J. A. Rao, Chemical Data Collections 25 (2020) 100335.

[13] A. M. Hussein, J. Saud. Chem. Soc. 14 (2010) 61.

[14] E. C. Taylor, R. J. Knopf, R. F. Meyer, A. Holmes, M. L. Hoefle, J. Am. Chem. Soc. 82 (1962) 5711.

[15] N. Kitamura, A. Onishi, Chem. Abstr. 104 (1984) 186439.

[16] P. Sarma, N. Rane, V. K. Gurram, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2004) 4185.

[17] A. Y. Aksinenko, T. V. Goreva, T. A. Epishina, S. V. Trepalin, V. B. Sokolov. J. Fluor. Chem. 188 (2016) 191.

[18] Y. Fang, J. Xu, Z. Li, Z. Yang, L. Xiong, Y. Jin, Q. Wang, S. Xie, W. Zhu, S. Chang, Bioorg. Med. Chem. 26 (2018) 4080.

[19] Y. Diaoa, X. Fang, P. Song, M. Lai, L. Tong, Y. Hao, D. Dou, Y. Liu, J. Ding, Z. Zhao, H. Xieb, H. Li, Bioorg. Med. Chem. 27 (2019) 3390.

[20] S. Badvel, R. R. Gopireddy, T. B. Shaik, S. Hasti, V. R. Tummaluru, N. R. Chamarthi, Chem. Heterocycl. Compd. 51 (2015) 749.

[21] A. Sheykhi-Estakhjani, N. O. Mahmoodi, A. Yahyazadeh, M. P. Nadamani, H. T. Nahzomi, Tetrahedron 75 (2019) 749.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان صمیمانه تشکر می‌نمایند.

*عهده‌دار مکاتبات

نشانی: ایران، استان کرمان، شهر کرمان، دانشگاه آزاد اسلامی کرمان، دانشکده شیمی، گروه شیمی

مراجع

[1] I. Ugi, A. Domling, W. Horl, Endeavour 18 (1994) 115.

[2] X. Corte, E. M. Marigorta, F. Palacios, F. Vicario, Molecules 24 (2019) 2951.

[3] L. M. Ramos, M. O. Rodrigues, B. A. D. Neto, Org. Biomol. Chem. 17 (2019) 7260.

[4] J. Wiemann, L. Fischer, J. Kessler, D. Strohl, R. Csuk, Bioorg. Chem. 81 (2018) 567.

[5] H. G. O. Alvim, J. R. Correa, J. A. F. Assumpcao, W. A. Silva, M. O. Rodrigues, J. L. Macedo, M. Fioramonte, F. C. Gozzo, C. C. Gatto, B. A. D. Neto, J. Org. Chem. 83 (2018) 4044.

[6] M. Konstantinidou, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tluscik, A. Domling, Eur. J. Org. Chem. 47 (2018) 6714.

[7] I. M. Lagoja, Chem. Biodivers. 2 (2005) 1.

[8] H. Kakiya, K. Yagi, H. Shinokubo, J. Am. Chem. Soc. 124 (2002) 9032.

- Sarkate, D. K. Lokwani, S. V. Tiwari, *New J. Chem.* 42 (2018) 18621.
- [33] K. Hirota, Y. Kitade, H. Sajiki, Y. Maki, *Synthesis*, 589 (1984).
- [34] R. Bakhshali-Dehkordi, M. A. Ghasemzadeh, J. Safaei-Ghomi, *J. Mol. Struct.*, (2020-in press)
- [35] ز. لاسمی، ب. صادقی، مجله علمی و پژوهشی شیمی کاربردی، ۵۵ (۱۳۹۹) ۱۴۹.
- [36] م. مکتایی، ع. شیخ حسینی، نشریه شیمی و مهندسی شیمی، ۱ (۱۳۹۶) ۹۳.
- [37] E. Sheikhsosseini, T. S. Mokhtari, M. Faryabi, A. Rafiepour, S. Soltaninejad. *Iranian J. Chem & Chem. Eng.* 35 (2016) 43.
- [38] A. H. Kategaonkar, S. A. Sadaphal, K. F. Shelke, B. B. Shingate, M. S. Shingare, *Ukrainica Bioorganica Acta* 1 (2009) 3.
- [39] M. A. A. Mohamed, N. F. H. Mahmoud, A. M. M. El-Saghier, *Chem. J.* 2 (2012) 64.
- [40] F. Shirini, M. S. N. Langarudi, N. Daneshvar, N. Jamasbi, M. Irankhah-Khanghah, *J. Mol. Struct.* 1161 (2018) 36.
- [22] S. V. Shinde, W. N. Jadhav, N. N. Karade, *Orient. J. Chem.* 26 (2010) 307.
- [23] R. Gupta, A. Jain, R. Joshi, M. Jain, *Bull. Korean Chem. Soc.* 32 (2011) 899.
- [24] F. M. Moghaddam, M. R. Khodabakhshi, M. Aminae, *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 4720.
- [25] J. P. D. Cruz, T. C. G. Ortega, F. S. D. Cuesta, *Lipids* 27 (1992) 192.
- [26] S. Majumder, P. Borah, P. J-Bhuyan, *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 1168.
- [27] R. Ghorbani-Vaghei, N. Sarmast, *Appl. Organomet. Chem.* 32 (2017) 4003.
- [28] A. Mobinikhaledi, T. Mosleh, N. Foroughifar, *Res. Chem. Intermed.* 41 (2015) 2985.
- [29] S. Badvel, R. Gopireddy, T. Shaik, S. Hasti, V. Tummalru, N. Chamarthi, *Chem. Heterocycl. Compd.* 51 (2015) 749.
- [30] M. H. Abdollahi-Basir, F. Shirini, H. Tajik, M. A. Ghasemzadeh, *J. Mol. Struct.* 1197 (2019) 318.
- [31] M. Kidwai, K. Singhal, S. Kukreja, *Z. Naturforsch.* 62b (207) 732.
- [32] M. R. Bhosle, L. D. Khillare, J. R. Mali, A. P.