

## سنتر کارآمد و سه‌جزیی 4-آریلیدن-3-پروپیل/کلرومتیل ایزوکسازول-5(4H)-اون‌ها در شرایط آبی

فائزه حیدری<sup>1</sup> و حمزه کیانی<sup>2\*</sup>

گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه دامغان، کد پستی 41167-36716، دامغان، ایران

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

تاریخ دریافت: 1399/8/24 تاریخ پذیرش: 1400/2/5

واکنش سه‌جزیی و تک‌ظرف آریل/هتروآریل آلدهیدها با هیدروکسیل‌آمین هیدروکلرید و اتیل 3-اکسو‌هگزانونات و یا اتیل 4-کلرو-3-اکسوبوتانونات در آب برای سنتز کارآمد و سبز 4-آریلیدن-3-پروپیل/کلرومتیل ایزوکسازول-5(4H)-اون‌ها به‌کار رفت. این واکنش‌های تراکمی سه‌جزیی حلقوی، در حضور مقدارهای کاتالیزگری از پتاسیم کربنات و در دمای اتاق انجام شد. ناجورحلقه‌های ایزوکسازولی با بازده‌های بسیار خوب و در مدت زمان‌های نسبتاً کوتاهی در شرایط ملایم به‌دست آمدند. این ناجورحلقوی‌شدن، یک راه‌برد سنتزی کارآمد برای سنتز این دسته از ایزوکسازول‌ها در شرایط سبز و ملایم است. این روش ویژگی‌های امیدوارکننده‌ای از جمله: ساده بودن روش، جداسازی آسان فرآورده‌ها، دوست‌داری محیط زیست، مقرون به‌صرفه بودن، انجام بدون دما و نیاز نبودن به دستگاه‌های ویژه‌ای مانند دستگاه‌های ریزموج و فراصوت، دارد. ساختار ناجورحلقه‌های سنتز شده با بهره‌گیری از تجزیه و تحلیل طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته‌های پروتون و کربن-13 و تجزیه عنصری مربوطه شناسایی شد.

**کلید واژه:** ایزوکسازول-5(4H)-اون، اتیل 3-اکسو‌هگزانونات، اتیل 4-کلرو-3-اکسوبوتانونات، پتاسیم کربنات، سنتز سبز

### مقدمه

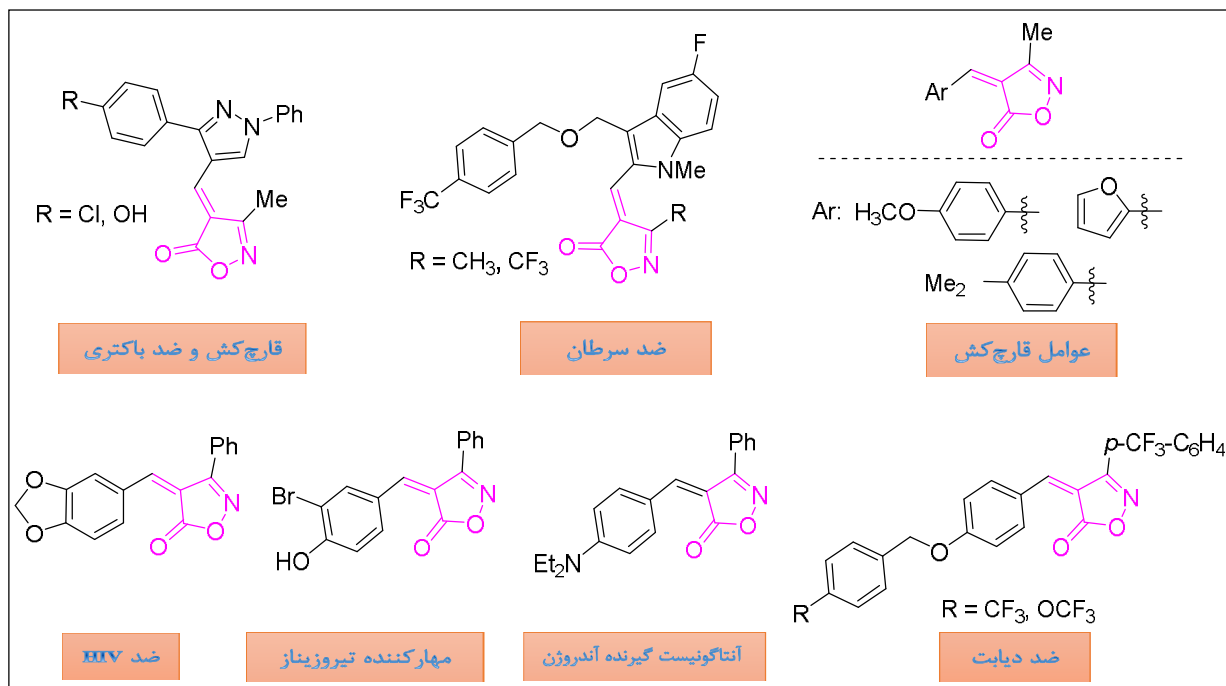
را دارند اما در برخی از روش‌ها حلال‌های آلی استفاده شده است یا بازده فرآورده‌هایشان به نسبت پایین بوده و یا کاتالیزگرهایی استفاده شده است که نیاز به چند مرحله سنتز دارند. از این دید، روش‌هایی ساده‌تر و کارآمد برای سنتز این ناجور حلقه‌های فعال زیستی هنوز هم مورد توجه هستند. در پژوهش پیش رو، روشی تک‌ظرف، سبز و کارآمد برای سنتز مشتق‌هایی از فرآورده‌های 3،4-دواس‌تخلافی از 4-آریلیدن-3-پروپیل/کلرومتیل ایزوکسازول-5(4H)-اون‌ها از طریق واکنش سه‌جزیی اتیل 3-اکسو‌هگزانونات (1a)/اتیل 4-کلرواستواتات (1b)، هیدروکسیل-آمین هیدروکلرید (2) و آلدهیدهای آروماتیک/هتروآروماتیک (3) در حضور پتاسیم کربنات در حلال آب و در دمای اتاق گزارش شده است (طرح 1).

### بخش تجربی

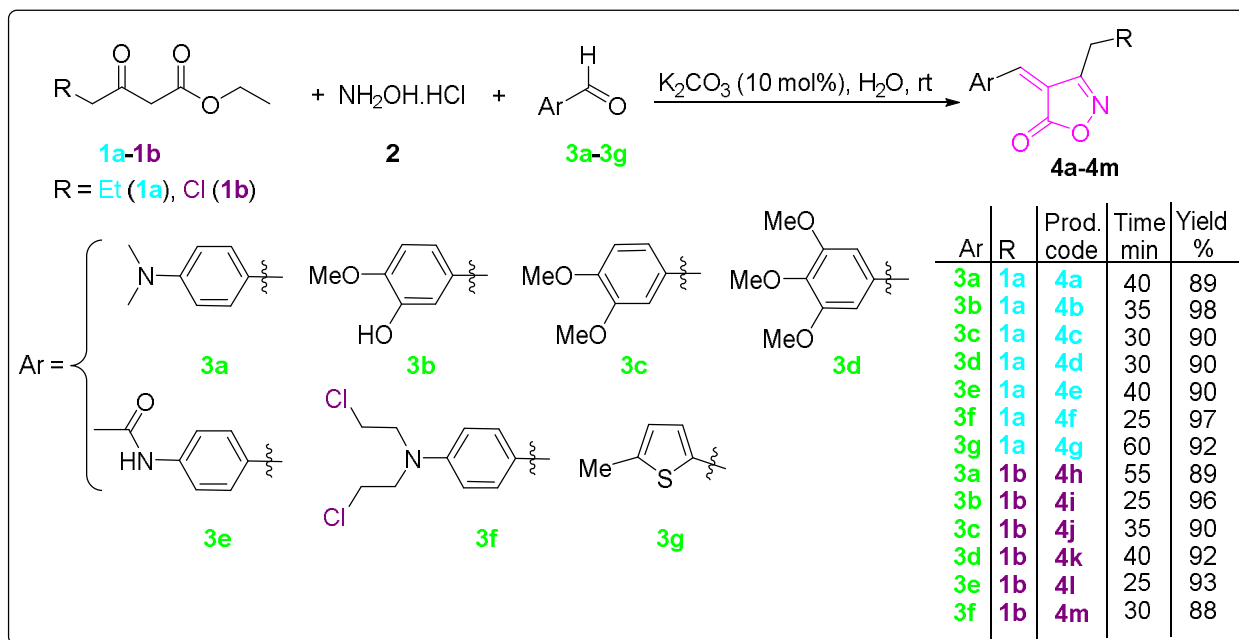
#### مواد و دستگاه‌ها

مواد شیمیایی استفاده‌شده در این پژوهش از شرکت‌های مرک، آلفا-ایسر و فلوکا خریداری شدند. برخی از حلال‌ها از شرکت‌مرک و بعضی از شرکت‌های داخلی خریداری شدند. حلال‌ها قبل از استفاده با تقطیر خالص‌سازی شدند. پیشرفت واکنش‌ها با کروماتوگرافی لایه نازک و با استفاده از صفحه‌های سیلیکاژل مرک 60F<sub>254</sub> دنبال شد و ترکیب‌ها با تابش‌نور فرابنفش و یا با آغشته‌کردن با بخارات پد مشاهده شدند. حلال‌های پترولیوم اتر و اتیل استات برای کروماتوگرافی لایه نازک استفاده شدند. فرآورده‌ها با صاف کردن و نیولورسازی جدا و خالص‌سازی شدند. نقاط ذوب با دستگاه الکتروترمال 9100 تعیین و بدون تصحیح گزارش شده است. طیف‌های زیرقرمز با دستگاه طیف‌سنج پرکین-المر RXI به‌صورت قرص‌های پتاسیم برمید ثبت شدند. طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته‌های پروتون و کربن-13 با دستگاه بروکر آوانس 300 مگاهرتز در حلال DMSO-d<sub>6</sub> ثبت شدند. آنالیز عنصری با استفاده از دستگاه آنالیز عنصری واریو مدل ای‌ال واقع در دانشگاه دامغان انجام شد.

در حدود ده درصد برتر از ناجورحلقه‌هایی که اغلب در اکتشاف دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند، ایزوکسازول‌ها هستند. مشتق‌های این ناجورحلقه در بین فرآورده‌های طبیعی و دارویی مختلف یافت می‌شود. پادزیست‌های سولفونامید بر پایه ایزوکسازول در فهرست داروهای ضروری سازمان بهداشت جهانی گنجانده شده‌اند [1]. این ناجورحلقه‌های پنج‌عضوی از مرسوم‌ترین و پرکاربردترین ترکیب‌های ناجورحلقه با دو هترواتم اکسیژن و نیتروژن کنار هم هستند. برای اولین بار در سال 1888 میلادی، کلازین ساختار درستی را برای 3-متیل-5-فنیل ایزوکسازول پیشنهاد کرد و پس از آن نام ایزوکسازول توسط هانش پیشنهاد شد که اتحادیه جهانی شیمی محض و کاربردی آن را پذیرفت [2]. این ترکیب‌ها ویژگی‌های زیستی با اهمیتی مانند ضد قارچ [3]، ضد تومور [4] و ضد التهاب [5] دارند. همچنین مشتق‌های آن در درمان بیماری‌هایی مانند: ورم مفاصل [6]، سل [7] و تشنج [8] کاربرد دارند. ایزوکسازول-5(4H)-اون‌ها دسته ویژه‌ای از ایزوکسازول‌ها هستند که به‌عنوان پیش‌ماده در سنتز دیگر مولکول‌های آلی جالب استفاده شده‌اند [9 و 10]. ویژگی‌های زیستی جذابی مثل ضد باکتری [11]، ضد قارچ [12-14]، مهارکننده تیروزیناز [15]، ضد سرطان [16-18]، ضد دیابت [19، 20]، ضد آندروژن [21 و 22]، مهارکننده کیناز [23]، ضد HIV-1 [24]، علف‌کش [25] و حشره‌کش [26 و 27] برای این ناجورحلقه‌ها گزارش شده است (شکل 1). این ناجورحلقه‌ها در دستگاه‌های نوری [28-31] و سلول‌های خورشیدی [32] نیز کاربرد دارند. ایزوکسازول‌ها را می‌توان با روش‌های مختلفی سنتز کرد. واکنش کاتالیز شده سه‌جزیی آلدهیدها، هیدروکسیل‌آمین هیدروکلرید و برخی از ترکیب‌های  $\beta$ -کتواستر یکی از روش‌های مفید و مقرون به صرفه برای سنتز ایزوکسازول-5(4H)-اون‌ها می‌باشد [28 و 33-36]. هریک از روش‌های گزارش شده ارزش خود



شکل 1. ساختار برخی از ایزوکسازول-5(4H)-اوان‌های فعال زیستی.



طرح 1. سنتز 4-آریلیدن-3-پروپیل/کلرومتیل ایزوکسازول-5(4H)-اوان‌ها (4m-4a) کاتالیز شده با پتاسیم کربنات.

مقدار 10 مول درصد پتاسیم کربنات اضافه شد. مخلوط واکنش در دمای اتاق به هم زده شد تا این‌که کروماتوگرافی لایه نازک پایان واکنش را نشان داد. رسوب تشکیل شده با صاف‌کردن ساده صاف و دو بار با آب مقطر (5 × 2 میلی‌لیتر) شستشو داده شد. فرآورده به شکل رسوب روی کاغذ صافی باقی ماند. برای اطمینان از خلوص فرآورده‌ها و جداسازی کامل

روش کار کلی سنتز 4-آریلیدن-3-پروپیل/کلرومتیل ایزوکسازول-5(4H)-اوان‌ها (4m-4a)

به یک بالن ته‌گرد 25 میلی‌لیتری دارای آلدئید (3g-3a)، 1 میلی‌مول) و مشتق  $\beta$ -کتوستر (1b-1a، 1 میلی‌مول)، هیدروکسیل آمین هیدروکلرید (2، 1 میلی‌مول، 0/065 گرم) و آب مقطر (5 میلی‌لیتر)،

5/09. Found: C, 65/45; H, 6/24; N, 5/08.

**3-پروپیل-4-(5,4,3-تری متوکسی بنزیلیدن) ایزوکسازول-5(4H)-اون**

**(4d).** بازده: 90%؛ زمان واکنش: 30 دقیقه؛ نقطه ذوب: 80-82 درجه سانتیگراد.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0/98 (t,  $J = 7/3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1/68 (sext,  $J = 7/5$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2/63 (t,  $J = 7/7$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3/81 (s, 3H, *p*-OCH<sub>3</sub>), 3/83 (s, 6H, *m*-OCH<sub>3</sub>), 7/86 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 7/99 (s, 2H, Ar-H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13/6 (CH<sub>3</sub>), 19/2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27/0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 55/9 (*m*-OCH<sub>3</sub>), 60/4 (*p*-OCH<sub>3</sub>), 112/0 (Ar-C), 116/4 (C<sub>4</sub>), 127/9 (Ar-C), 142/9 (Ar-C-*p*-OCH<sub>3</sub>), 151/2 (C<sub>vinyl</sub>), 152/3 (C-Ar-*m*-OCH<sub>3</sub>), 164/5 (C=N), 168/5 (C=O); Anal. Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> (%): C, 62/94; H, 6/27; N, 4/59. Found: C, 62/96; H, 6/30; N, 4/62.

**4-N-(5-اکسو-3-پروپیل ایزوکسازول-5(4H)-ایلیدن) متیل فنیل**

**استامید (4e).** بازده: 90%؛ زمان واکنش: 40 دقیقه؛ نقطه ذوب: 237-239 درجه سانتیگراد.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0/97 (t,  $J = 7/4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1/68 (sext,  $J = 7/5$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2/10 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2/65 (t,  $J = 7/6$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7/75 (d,  $J = 8/8$  Hz, 2H, Ar-H), 7/83 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 8/44 (d,  $J = 8/8$  Hz, 2H, Ar-H), 10/45 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13/6 (CH<sub>3</sub>), 19/2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 24/2 (COCH<sub>3</sub>), 26/9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 115/2 (C<sub>4</sub>), 118/2 (Ar-C), 127/3 (Ar-C), 135/7 (Ar-C), 144/6 (Ar-C-N), 150/4 (C<sub>vinyl</sub>), 164/6 (C=N), 168/5 (NHCO), 169/2 (C=O); Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (%): C, 66/16; H, 5/92; N, 10/29. Found: C, 66/18; H, 5/94; N, 10/27.

**4-4-(بیس(2-کلرواتیل) آمینو بنزیلیدن) 3-پروپیل ایزوکسازول-**

**اون (4H)5 (4f).** بازده: 97%؛ زمان واکنش: 25 دقیقه؛ نقطه ذوب: 179-181 درجه سانتیگراد.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  96/0 (t,  $J = 7/4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1/66 (sext,  $J = 7/4$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2/61 (t,  $J = 7/4$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3/81 (t,  $J = 6/6$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>Cl), 3/92 (t,  $J = 6/1$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>N), 6/98 (d,  $J = 9/2$  Hz, 2H, Ar-H), 7/69 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 8/48 (d,  $J = 9/0$  Hz, 2H, Ar-H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13/5 (CH<sub>3</sub>), 19/5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27/0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 41/0 (CH<sub>2</sub>N), 51/5 (CH<sub>2</sub>Cl), 110/2 (Ar-C), 112/0 (C<sub>4</sub>), 122/1 (Ar-C), 137/5 (Ar-C), 150/1 (Ar-C-N), 152/1 (C<sub>vinyl</sub>), 6.164 (C=N), 169/6 (C=O); Anal. Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%): C, 57/48; H, 5/67; N, 7/89. Found: C, 57/50; H, 5/69; N, 7/93.

**4-4-(متیل تیوفن-2-یل) متیلان) 3-پروپیل ایزوکسازول-5(4H) اون**

**(4g).** بازده: 92%؛ زمان واکنش: 60 دقیقه؛ نقطه ذوب:

کاتالیزگر، رسوب تشکیل شده در اتانول نوبلورسازی شد. با حذف حلال از محلول زیر صافی، کاتالیزگر بازیابی و دوباره در واکنش مورد استفاده قرار گرفت با این تفاوت که نتایج همانند کاتالیزگر تازه نبودند. داده‌های طیفی، بازده، زمان واکنش و نقطه ذوب ایزوکسازول‌های سنتز شده در زیر ذکر شده است.

**4-4-(دی متیل آمینو) بنزیلیدن) 3-پروپیل ایزوکسازول-5(4H) اون**

**(4a).** بازده: 89%؛ زمان واکنش: 40 دقیقه؛ نقطه ذوب: 118-120 درجه سانتیگراد.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0/65 (t,  $J = 7/4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1/65 (sext,  $J = 7/4$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2/58 (t,  $J = 7/6$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3/10 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N), 6/81 (d,  $J = 9/2$  Hz, 1H, Ar-H), 7/59 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 8/44 (d,  $J = 9/0$  Hz, 1H, Ar-H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13/6 (CH<sub>3</sub>), 19/6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27/1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 39/6 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N), 108/3 (Ar-C), 111/4 (C<sub>4</sub>), 120/9 (Ar-C), 137/5 (Ar-C), 149/8 (Ar-C-N), 154/2 (C<sub>vinyl</sub>), 164/5 (C=N), 169/9 (C=O); Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%): C, 69/74; H, 7/02; N, 10/84. Found: C, 69/72; H, 7/05; N, 10/86.

**4-4-هیدروکسی-3-متوکسی بنزیلیدن) 3-پروپیل ایزوکسازول-**

**اون (4H)5 (4b).** بازده: 98%؛ زمان واکنش: 35 دقیقه؛ نقطه ذوب: 140-142 درجه سانتیگراد.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0/96 (t,  $J = 7/4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1/66 (sext,  $J = 7/4$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2/62 (t,  $J = 7/4$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3/89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7/10 (d,  $J = 8/4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.74 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 7/90 (dd,  $J = 2/0$ , 8/4 Hz, 1H, Ar-H), 8/19 (d,  $J = 2/1$  Hz, 1H, Ar-H), 9/52 (s, 1H, OH);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13/6 (CH<sub>3</sub>), 19/3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27/0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 55/9 (OCH<sub>3</sub>), 111/7 (Ar-C), 114/1 (Ar-C), 119/6 (C<sub>4</sub>), 126/1 (Ar-C), 129/7 (Ar-C), 145/3 (Ar-C-OH), 151/3 (Ar-C-OCH<sub>3</sub>), 153/7 (C<sub>vinyl</sub>), 164/6 (C=O), 168/7 (C=O); Anal. Calcd. For C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (%): C, 64/36; H, 5/79; N, 5/36. Found: C, 64/38; H, 5/81; N, 5/38.

**4-4-3-دی متوکسی بنزیلیدن) 3-پروپیل ایزوکسازول-5(4H) اون**

**(4c).** بازده: 90%؛ زمان واکنش: 30 دقیقه؛ نقطه ذوب: 127-129 درجه سانتیگراد.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  97/0 (t,  $J = 7/4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1/65 (sext,  $J = 7/4$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2/60 (t,  $J = 7/4$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3/81 (OCH<sub>3</sub>), 3/88 (OCH<sub>3</sub>), 7/13 (d,  $J = 8/6$  Hz, 1H, Ar-H), 7/79 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 7/98 (dd,  $J = 1/6$ , 8/3 Hz, 1H, Ar-H), 8/45 (d,  $J = 1/6$  Hz, 1H, Ar-H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13/6 (CH<sub>3</sub>), 19/2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27/0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 55/4 (OCH<sub>3</sub>), 55/9 (OCH<sub>3</sub>), 111/4 (Ar-C), 114/3 (Ar-C), 115/6 (C<sub>4</sub>), 126/0 (Ar-C), 131/0 (Ar-C), 148/2 (Ar-C-OCH<sub>3</sub>), 151/1 (Ar-C-OCH<sub>3</sub>), 154/3 (C<sub>vinyl</sub>), 164/6 (C=N), 168/9 (C=O); Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (%): C, 65/44; H, 6/22; N,

4/31; N, 4/95.

**3-(کلرومتیل)-4-(3,4,5-تری‌متوکسی‌بنزیلیدن)ایزوکسازول-5(4H)**

**اون (4k).** بازده: 92%؛ زمان واکنش: 40 دقیقه؛ نقطه ذوب: 128-130 درجه سانتی‌گراد.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3/83 (s, 3H, *p*-OCH<sub>3</sub>), 3/85 (s, 6H, *m*-OCH<sub>3</sub>), 4/86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7/97 (s, 2H, Ar-H), 8/09 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  34/9 (CH<sub>2</sub>Cl), 56/0 (*m*-OCH<sub>3</sub>), 60/5 (*p*-OCH<sub>3</sub>), 112/2 (Ar-C), 113/6 (C<sub>4</sub>), 127/6 (Ar-C), 143/6 (Ar-C-*p*-OCH<sub>3</sub>), 152/4 (C<sub>vinyl</sub>), 152/9 (C-Ar-*m*-OCH<sub>3</sub>), 161/6 (C=N), 167/8 (C=O); Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>5</sub> (%): C, 53/94; H, 4/53; N, 4/49. Found: C, 53/96; H, 4/56; N, 4/53.

**4-(3-کلرومتیل)-5-اکسوایزوکسازول-5(4H)ایلیدن (متیل)**

**فنیل‌استامید (4l).** بازده: 93%؛ زمان واکنش: 25 دقیقه؛ نقطه ذوب: 223-225 درجه سانتی‌گراد (درجه سانتی‌گراد [Lit. [33] 224-227]).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2/14 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 4/92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7/83 (d,  $J = 9/2$  Hz, 2H, Ar-H), 8/04 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 8/46 (d,  $J = 9/2$  Hz, 2H, Ar-H), 10/55 (s, 1H, NH); Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (%): C, 56/03; H, 3/98; N, 10/05. Found: C, 56/05; H, 4/01; N, 10/08.

**4-(4-بیس(2-کلرواتیل)آمینوبنزیلیدن)-3-(کلرومتیل)ایزوکسازول-**

**اون (4m).** بازده: 88%؛ زمان واکنش: 30 دقیقه؛ نقطه ذوب: 147-149 درجه سانتی‌گراد.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3/82 (t,  $J = 6/7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 3/94 (t,  $J = 6/2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4/83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7/04 (d,  $J = 9/2$  Hz, 1H, Ar-H), 7/87 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 8/47 (d,  $J = 8/9$  Hz, 1H, Ar-H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  35/2 (CH<sub>2</sub>Cl of isoxazol ring), 40/9 (CH<sub>2</sub>N), 51/6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 106/8 (Ar-C), 112/4 (C<sub>4</sub>), 121/9 (Ar-C), 137/9 (Ar-C), 151/4 (Ar-C-N), 152/9 (C<sub>vinyl</sub>), 161/6 (C=N), 169/1 (C=O); Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%): C, 49/82; H, 4/18; N, 7/75. Found: C, 49/84; H, 4/22; N, 7/79.

### نتایج و بحث

برای سنتز ایزوکسازول-5(4H)ا-اون‌ها، ابتدا شرایط واکنش بهینه و سپس مشتق‌های این ناجورحلقه‌ها در شرایط بهینه سنتز شدند. جهت بهینه‌سازی شرایط واکنش سه‌جزیی اتیل 4-کلرواستواتات (1b)، هیدروکسیل‌آمین هیدروکلرید (2) و وانیلین (3b) به‌عنوان واکنش‌الگو انتخاب و اثر مقدار کاتالیزگر، دما و حلال بر زمان واکنش و بازده مورد کنکاش قرار گرفت (جدول 1). واکنش ابتدا در آب به‌عنوان یک حلال سبز، در دمای اتاق و بدون استفاده از کاتالیزگر انجام شد که بعد از 80 دقیقه فرآورده 3-(کلرومتیل)-4-(4-هیدروکسی-3-متوکسی-بنزیلیدن)ایزوکسازول-5(4H)ا-اون (4i) با بازده 60 درصد جداسازی شد (ردیف 1، جدول 1). با افزودن مقدار کاتالیزگری K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> به

103-105 درجه سانتی‌گراد.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0/97 (t,  $J = 7/4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1/67 (sext,  $J = 7/4$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2/59 (s, 3H, CH<sub>3</sub> of thiophene ring), 2/62 (t,  $J = 7/4$ , 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7/11 (d,  $J = 3/8$  Hz, 1H, H-4 of thiophene), 8/05 (d,  $J = 3/8$  Hz, 1H, H-3 of thiophene), 8/16 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13/6 (CH<sub>3</sub>), 15/9 (CH<sub>3</sub> of thiophene ring), 19/4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26/9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 110/5 (C<sub>4</sub>), 128/2 (C<sub>4</sub> thiophene), 134/5 (C<sub>2</sub> thiophene), 141/2 (C<sub>3</sub> thiophene), 144/5 (C<sub>5</sub> thiophene), 157/2 (C<sub>vinyl</sub>), 164/1 (C=N), 169/0 (C=O); Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (%): C, 61/25; H, 5/57; N, 5/95; S, 13/63. Found: C, 61/23; H, 5/55; N, 5/97; S, 13/66.

**3-(کلرومتیل)-4-(4-دی‌متیل‌آمینو)بنزیلیدن ایزوکسازول-5(4H)**

**اون (4h).** بازده: 89%؛ زمان واکنش: 55 دقیقه؛ نقطه ذوب: 178-181 درجه سانتی‌گراد (درجه سانتی‌گراد [Lit. [33] 178-181]).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3/22 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4/54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 6/78 (d,  $J = 8/6$  Hz, 2H, Ar-H), 7/55 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 8/47 (d,  $J = 7/2$  Hz, 2H, Ar-H); Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (%): C, 58/99; H, 4/95; N, 10/58. Found: C, 59/02; H, 4/98; N, 10/61.

**3-(کلرومتیل)-4-(4-هیدروکسی-3-متوکسی‌بنزیلیدن)ایزوکسازول-**

**اون (4i).** بازده: 96%؛ زمان واکنش: 25 دقیقه؛ نقطه ذوب: 141-142 درجه سانتی‌گراد (درجه سانتی‌گراد [Lit. [33] 144-146]).

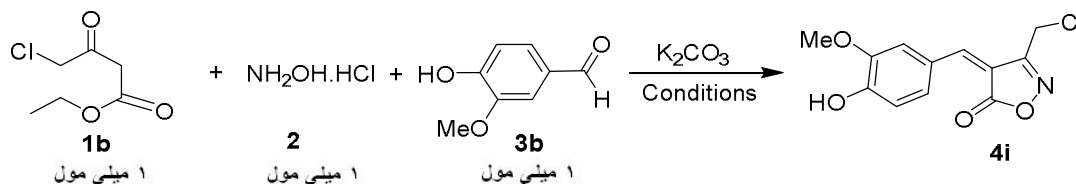
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3/87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4/86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 6/97 (d,  $J = 8/8$  Hz, 1H, Ar-H), 7/81 (dd,  $J = 2/0$ , 8/8 Hz, 1H, Ar-H), 7/92 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 8/54 (d,  $J = 2/0$  Hz, 1H, Ar-H), 10/83 (s, 1H, OH);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  34/9 (CH<sub>2</sub>Cl), 55/5 (OCH<sub>3</sub>), 112/9 (Ar-C), 115/8 (Ar-C), 124/9 (C<sub>4</sub>), 126/5 (Ar-C), 132/5 (Ar-C), 147/5 (C<sub>vinyl</sub>), 152/7 (Ar-C), 154/7 (Ar-C-OCH<sub>3</sub>), 161/3 (C=N), 168/5 (C=O); Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>4</sub> (%): C, 53/85; H, 3/77; N, 5/23. Found: C, 53/88; H, 3/77; N, 5/27.

**3-(کلرومتیل)-4-(3,4,5-تری‌متوکسی‌بنزیلیدن)ایزوکسازول-5(4H)**

**اون (4j).** بازده: 90%؛ زمان واکنش: 35 دقیقه؛ نقطه ذوب: 174-176 درجه سانتی‌گراد.

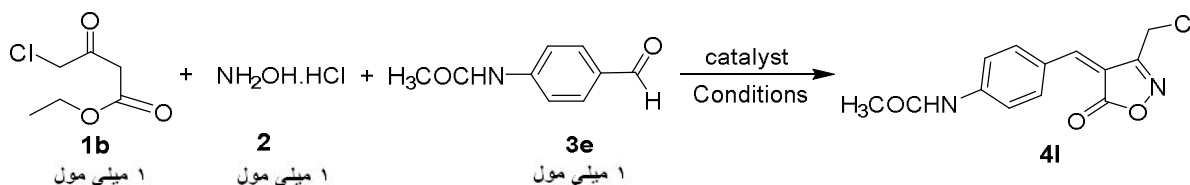
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3/84 (s, 3H, *p*-OCH<sub>3</sub>), 3/91 (s, 3H, *m*-OCH<sub>3</sub>), 4/87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7/22 (d,  $J = 8/6$  Hz, 1H, Ar-H), 8/01 (dd,  $J = 1/8$ , 6/7 Hz, 1H, Ar-H), 8/05 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 8/47 (d,  $J = 1/8$  Hz, 1H, Ar-H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  35/0 (CH<sub>2</sub>Cl), 111/5 (Ar-C), 111/8 (Ar-C), 1225/8 (C<sub>4</sub>), 131/7 (Ar-C), 4.148 (Ar-C-*p*-OCH<sub>3</sub>), 152/9 (C<sub>vinyl</sub>), 155/1 (C-Ar-*m*-OCH<sub>3</sub>), 161/6 (C=N), 168/3 (C=O); Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>4</sub> (%): C, 55/43; H, 4/29; N, 4/97. Found: C, 55/46; H,

**جدول 1.** بهینه سازی شرایط واکنش سنتز 3-(کلرومتیل)-4-(4-هیدروکسی-3-متوکسی بنزیل)ایزوکسازول-5(4H)-اون (4i)



ردیف	حلال (5 میلی لیتر)	زمان (دقیقه)	کاتالیزگر (مول%)	دما (°C)	بازده جداسازی شده (%)
1	آب	80	0	25	60
2	آب	65	5	25	75
<b>3</b>	<b>آب</b>	<b>25</b>	<b>10</b>	<b>25</b>	<b>96</b>
4	آب	25	15	25	96
5	آب	30	20	25	97
6	اتانول	90	10	25	55
7	آب:اتانول (1:1)	60	10	25	70
8	استون	100	10	25	10
9	اتیل استات	120	10	25	5
10	<i>n</i> -هگزان	80	10	25	45
11	بدون حلال	100	10	25	25
12	آب	60	10	50	70
13	آب	60	10	75	68
14	آب	60	10	بازروانی	60

**جدول 2.** مقایسه روش حاضر با دیگر روش‌های گزارش شده برای سنتز ترکیب 4i



مرجع	بازده جداسازی شده (%)	زمان (دقیقه)	حلال/دمای واکنش (°C)	کاتالیزگر (مول%)	ردیف
[33]	90	75	آب/25	سولفانلیک اسید (20)	1
[34]	90	80	آب/25	سالیسیلیک اسید (15)	2
[35]	79	45	آب/بازروانی	-	3
[36]	90	60	آب/25	نانو SiO <sub>2</sub> -H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (0/05 g)	4
پژوهش حاضر	93	25	آب/25	(10) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5

شیمیایی 7/75 و 8/44 ppm ظاهر شده‌اند. در این مورد، الگوی پارا نیز به‌خوبی دیده می‌شود. همچنین، به‌دلیل وجود گروه استامید و جفت الکترون‌های نیتروژن و رزونانس آنها با حلقه (اثر مزومری)، پروتون‌های موقعیت اورتو در میدان قوی‌تری ظاهر می‌شوند. پروتون وینیلی بین دو حلقه ایزوکسازول و فنیل به‌صورت یکتایی در جابه‌جایی شیمیایی 7/83 ppm دیده می‌شود. پیک یکتایی واقع در 10/45 ppm به NH گروه استامید نسبت داده می‌شود. در طیف رزونانس مغناطیسی هسته کربن-13 این ترکیب، 13 پیک قابل انتظار است که همگی در طیف دیده می‌شوند. پیک‌های ظاهر شده در 13/6، 19/2 و 26/9 ppm به ترتیب مربوط به کربن متیل، متیلن وسطی و متیلن شاخه پروپیل متصل به حلقه ایزوکسازولی است. پیک مشاهده‌شده در 24/2 ppm مربوط به کربن گروه متیل استامیدی است. پیک‌های ظاهر شده در ناحیه‌های 168/5 و 169/2 ppm به ترتیب مربوط به دو گروه کربونیل (C=O) امید متصل به حلقه فنیل و لاکتونی حلقه ایزوکسازول می‌باشند. پیک گروه C=N حلقه ایزوکسازول در جابه‌جایی شیمیایی 164/6 ppm و پیک کربن وینیلی بین دو حلقه در ناحیه 150/4 ppm ظاهر شده‌اند. پیک‌های کربن‌های دیگر در ناحیه‌های 115/2، 118/2، 127/3، 135/7 و 144/6 ppm دیده می‌شوند. در دیگر ترکیب‌ها، پیک پروتون‌های شاخه پروپیل و حلقه فنیل در نواحی مربوطه همانند ترکیب 4e ظاهر شده‌اند به غیر از مواردی که شاخه پروپیل به کلرومتیل (CH<sub>2</sub>Cl) تغییر کرده است. مثلاً در ترکیب 4l که گروه کلرومتیل به جای پروپیل در ساختار وجود دارد، در میدان قوی در طیف رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن، فقط پیک پروتون‌های CH<sub>2</sub>Cl و CH<sub>3</sub> آمیدی دیده می‌شوند و در میدان ضعیف، پیک‌های مربوط به حلقه فنیل (دو پیک با الگوی پارا) و NH آمیدی ظاهر شده‌اند. مقایسه کارایی این روش سنتزی با سایر روش‌های گزارش شده بیانگر برتری نسبی بر حسب بازده و زمان واکنش می‌باشد (جدول 2).

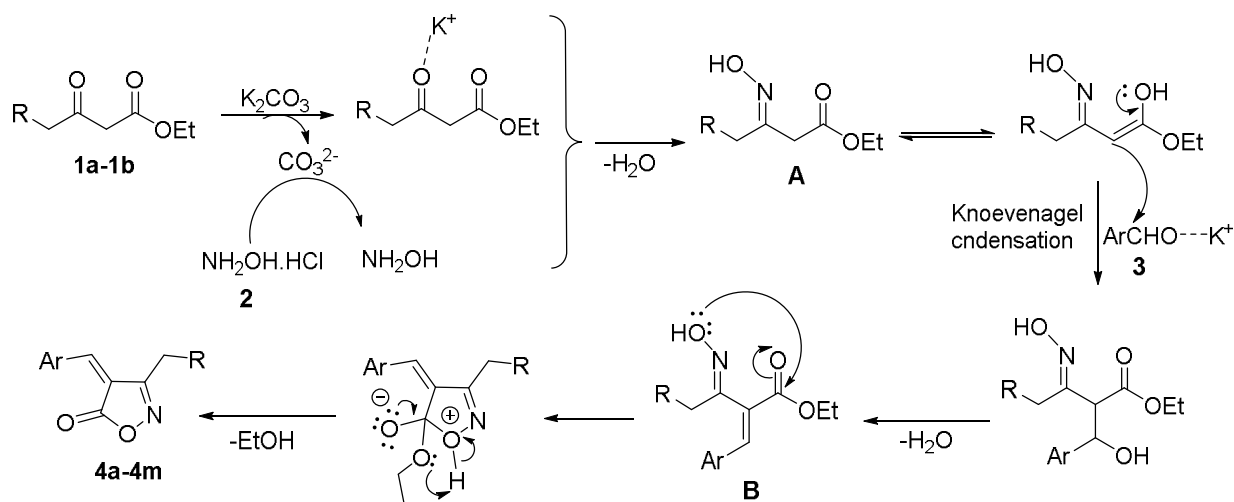
هرچند که سازوکار دقیق واکنش بررسی نشد اما با در نظر گرفتن سازوکارهای گزارش شده قبلی راجع به سنتز ایزوکسازولون‌ها [36-42] سازوکار ترسیم‌شده در طرح 2 پیشنهاد می‌شود. حدواسط اتیل-3-هیدروکسی‌ایمینو (A) از واکنش β-کتواستر (1a-1b) با هیدروکسیل‌آمین (2) در حضور پتاسیم کربنات تشکیل می‌شود. این حدواسط با آلدهید فعال شده دستخوش تراکم نوونالگ شده و به فرآورده افزایشی اتیل-2-آریل‌متیلن-3-هیدروکسی‌ایمینو (B) تبدیل می‌شود. در پایان، یک واکنش حلقوی‌شدن، انتقال هم‌زمان پروتون و خروج اتانول از طریق حدواسط B، منجر به تشکیل فرآورده می‌شود.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج آزمایش‌های انجام‌شده در این بررسی، روش گزارش شده برای سنتز 4-آریلیدن-3-پروپیل/کلرومتیل ایزوکسازول-5-(4H) -اونا کارآمد می‌باشد. ناجورحلقه‌های ایزوکسازولونی با بازده‌های بسیار خوبی به‌دست آمدند. در جداسازی فرآورده‌ها از روش‌های هزینبر کروماتوگرافی استفاده نشد. از حلال سبز آب به‌عنوان محیط واکنش استفاده شد و حلال‌های آلی برای انجام واکنش به کار گرفته نشد. ناجورحلقه‌های ایزوکسازولی جدیدی نیز سنتز و شناسایی شدند. از کاتالیزگر تجاری موجود در بازار استفاده شد و نیازی به سنتز کاتالیزگر نبود. واکنش‌ها در دمای محیط انجام شدند و نیاز به صرف انرژی بیشتر

5 میزان مول درصد، مدت زمان انجام واکنش به 65 دقیقه کاهش و بازده به 75 درصد افزایش یافت. افزایش مقدار K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> به میزان 10 مول درصد موجب شد که واکنش در مدت زمان 25 دقیقه و با بازده 96 درصد کامل شود (ردیف 3، جدول 1). افزایش مقدار بیشتری از کاتالیزگر به مخلوط واکنش، اثر چشمگیری روی بازده و زمان واکنش نداشت (ردیف‌های 4 و 5، جدول 1). علاوه بر آب، حلال‌های پروتونی از جمله اتانول و مخلوط برابری از آب و اتانول (ردیف‌های 6 و 7، جدول 1) و حلال‌های ناپروتونی از قبیل استون، اتیل استات و n-هگزان (ردیف‌های 8-10، جدول 1) به‌عنوان محیطی برای انجام واکنش بررسی شدند. نتایج بررسی‌ها همانند انجام واکنش در آب نبودند. واکنش در شرایط بدون حلال نیز مورد بررسی قرار گرفت و فرآورده در مدت زمان بیشتر و بازده پایین‌تری به‌دست آمد (ردیف 11، جدول 1). علاوه بر بررسی‌های بالا، اثر افزایش دما هم مورد کنکاش قرار گرفت. افزایش دمای واکنش از 25 به 50 و 75 درجه سانتی‌گراد و شرایط بازروانی (تقطیر برگشتی) منجر به بهبودی در زمان و بازده واکنش نشد (ردیف‌های 14-12، جدول 1). با توجه به نتایج بررسی‌ها، بهترین شرایط جهت انجام سنتز سه‌جزیی ایزوکسازول-5-(4H) -اونا‌ها، استفاده از آب به‌عنوان حلال، 10 مول درصد پتاسیم کربنات و دمای 25 درجه سانتی‌گراد می‌باشد (ردیف 3، جدول 1).

پس از بهینه کردن شرایط واکنش، آلدهیدهای مختلف جهت سنتز 4-آریلیدن-3-پروپیل/کلرومتیل ایزوکسازول-5-(4H) -اونا‌های دیگر به‌کار گرفته شدند. آلدهیدهای آروماتیک دارای گروه‌های الکترون‌دهنده‌ای مانند متوکسی (3c و 3d)، آلکیل‌آمینو (3a و 3f) و آمید (3e) و همچنین آلدهید ناجورحلقه 5-متیل‌تیوفن-2-کربالدهید (3g) به‌خوبی در واکنش سه‌جزیی، فرآورده‌های مربوطه را با بازده بسیار خوبی تولید کردند. تغییر گروه‌های الکترون‌دهنده موجود در حلقه آریل آلدهیدی تغییر محسوسی در بازده و زمان واکنش ایجاد نکرد. یکی از دلایل احتمالی این است که بار مثبت در حال تشکیل در گروه عاملی آلدهیدی کوئوردینه شده با کاتیون، به دلیل وجود گروه‌های الکترون‌دهنده در حلقه آریل پایدارتر می‌شود. بررسی آلدهیدهای آروماتیک دارای گروه‌های الکترون‌کشنده و آلکیل آلدهیدها نتایج خوبی به‌دست نداد و تنها مقدارهای کمی از فرآورده‌ها به‌دست آمد. وقتی از اتیل 3-اکسو‌هگزانات (1a) به‌جای اتیل 4-کلرواستوآستات (1b) برای انجام واکنش استفاده شد، ناجورحلقه‌های جدیدی با بازده‌های بسیار خوبی سنتز شدند. ساختار ناجورحلقه‌های سنتز شده با روش‌های متداول طیف‌بینی شناسایی شدند. به‌عنوان نمونه ترکیب N-(4-(5-اکسو-3-پروپیل ایزوکسازول-4-(5H) -ایلیدن) فنیل) استامید (4e) تجزیه و تحلیل می‌شود. در طیف رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن این ترکیب پیک سمتایی با جابه‌جایی شیمیایی 0/97 ppm و سطح زیر پیک برابر سه پروتون، نشان‌دهنده گروه متیل مربوط به شاخه پروپیل است. پیک شش‌تایی با جابه‌جایی شیمیایی 1/68 ppm و پیک سمتایی ظاهر شده در ناحیه 2/65 ppm هر کدام با سطح زیر پیک برابر با دو پروتون به ترتیب نشانگر وجود گروه‌های متیلن (CH<sub>2</sub>) وسطی شاخه پروپیل و متیلن همان شاخه متصل به حلقه ایزوکسازول هستند. پیک یکتایی با جابه‌جایی شیمیایی 2/10 ppm و سطح زیر پیک برابر 3 پروتون، نشان‌دهنده هیدروژن‌های گروه متیل استامیدی می‌باشد. پروتون‌های موقعیت اورتو نسبت به گروه استامید و موقعیت متای همان گروه به‌صورت پیک‌های دو تایی با ثابت جفت‌شدن 8/8 Hz به‌ترتیب در ناحیه‌های با جابه‌جایی‌های



طرح 2. سازوکار پیشنهادی برای سنتز 4-آریلیدن-3-پروپیل/کلرومتیل ایزوکسازول-5(4H)-اون ها (4m-4a).

- 9) M.L. Stivanin, M. Duarte, C. Sartori, N.M.R. Capreti, C.F.F. Angolini, I.D. Jurberg, J. Org. Chem. 82 (2017) 10319.
- 10) N. Agrawal, P. Mishra, Med. Chem. Res. 27 (2018) 1309.
- 11) S.M. Gomha, M.G. Badrey, M.M. Abdalla, R.K. Arafa, Med. Chem. Commun. 5 (2014) 1685.
- 12) S.S. Wazalwar, A.R. Banpurkar, F. Perdih, J. Mol. Struct. 1150 (2017) 258.
- 13) A.R. Banpurkar, S.S. Wazalwar, F. Perdih, Bull. Chem. Soc. Ethiop. 32 (2018) 249.
- 14) V.S. Konkala, P.K. Dubey, J. Heterocycl. Chem. 54 (2017) 2483.
- 15) S.J. Kim, J. Yang, S. Lee, C. Park, D. Kang, J. Akter, S. Ullah, Y.J. Kim, P. Chun, H.R. Moon, Bioorg. Med. Chem. 26 (2018) 3882.
- 16) C. Bustos, E. Molins, J.G. Carcamo, M.N. Aguilar, C. Sanchez, I. Moreno-Villoslada, H. Nishide, X. Zarate, E. Schott, New J. Chem. 40 (2016) 2156.
- 17) M. Lavanya, M. Jagadeesh, J. Hari Babu, R. Karvembu, H. K. Rashmi, P. Uma Maheswari Devi, A.V. Reddy, Inorg. Chim. Acta 469 (2018) 76.
- 18) N. Panathur, N. Gokhale, U. Dalimba, P.V. Koushik, P. Yogeewari, D. Sriram, Bioorg. Med. Chem. Lett. 25 (2015) 2768.
- 19) B. Kafle, N.G. Aher, D. Khadka, H. Park, H. Cho, Chem. Asian J. 6 (2011) 2073.
- 20) B. Kafle, H. Cho, Bull. Korean Chem. Soc. 33 (2012) 275.
- 21) Y. Kazui, S. Fujii, A. Yamada, M. Ishigami-Yuasa,

نمود. این روش از برخی اصول شیمی سبز پیروی کرده و فرآیندی جذاب و مفید برای سنتز ایزوکسازول-5(4H)-اون ها خواهد بود.

### سپاسگزاری

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه دامغان به دلیل یاری‌شان از این پژوهش تشکر می‌کنند.

### مراجع

- 1) B.A. Chalyk, K.V. Hrebenuik, K.S. Gavrilenko, I.B. Kulik, A.B. Rozhenko, D.M. Volochnyuk, O.S. Liashuk, O.O. Grygorenko, Eur. J. Org. Chem. 2018 (2018) 5585.
- 2) P. Grünanger, P. Vita-Finzi, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Isoxazoles, Vol. 49, John Wiley & Sons. 2009.
- 3) M.M.M. Santos, N.J. Faria, S.J. Iley, M.B. Coles, M. Hursthouse, R. Martins, Bioorg. Med. Chem. Lett. 20 (2010) 193.
- 4) D. Patrizia, A. Carbone, P. Barraja, G. Kelter, G. H.H. Fiebig, Bioorg. Med. Chem. 18 (2010) 4524.
- 5) T. Karabasanagouda, A.V. Adhikari, M. Girisha, Indian J. Chem. 48B (2009) 430.
- 6) W. Knecht, M. Löffler, Biochem. Pharmacol. 56 (1998) 1259.
- 7) J. Mao, H. Yuan, Y. Wang, B. Wan, D. Pak, R. He, S.G. Franzblau, Bioorg. Med. Chem. Lett. 20 (2010) 1263.
- 8) S. Balalaie, A. Sharifi, B. Ahangarian, Indian J. Heterocycl. Chem. 10 (2000) 149.

- Wang, *Dyes Pigments* 93 (2012) 1408.
- 31) E. Aret, H. Meekes, E. Vlieg, G. Deroover, *Dyes Pigments* 72 (2007) 339.
- 32) T. Ghosh, A. Gopal, A. Saeki, S. Sekic, V. C. Nair, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17 (2015) 10630.
- 33) H. Kiyani, A. Mosallanezhad, *Curr. Org. Synth.* 15 (2018) 715.
- 34) A. Mosallanezhad, H. Kiyani, *Curr. Organocatal.* 6 (2019) 28.
- 35) A.P. Chavan, A.B. Pinjari, P.C. Mhaske, J. *Heterocycl. Chem.* 52 (2015) 1911.
- 36) F. Ghorbani, H. Kiyani, S.A. Pourmousavi, *Res. Chem. Intermed.* 46 (2020) 943.
- 37) N.T. Hatvate, S.M. Ghodse, *Synth. Commun.* 50 (2020) 3676.
- 38) Y.U. Gadkari, N.L. Jadhav, N.T. Hatvate, V.N. Telvekar, *Chem. Select* 5 (2020) 12320.
- 39) H. Kiyani, H.A. Samimi, *Chiang Mai J. Sci.* 44 (2017) 1011.
- 40) M. Kalhor, S.M. Sajjadi, A. Dadras, *RSC Adv.* 10 (2020) 27439.
- 41) P. Kour, M. Ahuja, P. Sharma, A. Kumar, A. Kumar, *J. Chem. Sci.* 132 (2020) 108.
- 42) M. Ahmadzadeh, Z. Zarnegar, J. Safari, *Green Chem. Lett. Rev.* 11 (2018) 78.
- H. Kagechik, A. Tanatani, *Bioorg. Med. Chem.* 26 5118 (2018)
- 22) A. Ishioka, Tanatani, K. Nagasawa, Y. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13 (2003) 2655.
- 23) M. Tang, S.I. Odejinmi, Y.M. Allette, H. Vankayalapati, K. Lai, *Bioorg. Med. Chem.* 19 (2011) 5886.
- 24) S. Breuer, M.W. Chang, J. Yuan, B.E. Torbett, J. *Med. Chem.* 55 (2012) 4968.
- 25) Ş.G. Kömürçü, S. Rollas, N. Yılmaz, A. Çevikbaş, *Drug Metabol. Drug Interact.* 12 (1995) 161.
- 26) W. Hallenbach, O. Guth, T. Seitz, H.J. Wrolowsky, P. Desbordes, U. Wachendorff-Neumann, P. Dahmen, E. Voerste, P. Lösel, O. Malssm, R. Rama, H. Hadano, US Patent, Pub. No.: US 2012/0065063A1 (2012).
- 27) W. Hallenbach, O. Guth, T. Seitz, H.J. Wrolowsky, P. Desbordes, U. Wachendorff-Neumann, P. Dahmen, E. Voerste, P. Lösel, O. Malssm, R. Rama, H. Hadano, WIPO Patent Application WO/2011/161035A1 (2011).
- 28) A.F. da Silva, A.A.G. Fernandes, S. Thurow, M.L. Stivanin, I.D. Jurberg, *Synthesis* 50 (2018) 2473.
- 29) X.H. Zhang, L.Y. Wang, Y.H. Zhan, Y.L. Fu, G.H. Zhai, Z.Y. Wen, *J. Mol. Struct.* 994 (2011) 371.
- 30) X.H. Zhang, Y.H. Zhan, D. Chen, F. Wang, L.Y.