

سنتز تک مرحله‌ای هتروسیکل‌های نوین دی‌هیدروکینولون-کومارین در حضور کاتالیست $ZnBr_2$

مصطفی کیامهر*⁺، لیلا محمدخانی، رضا صفری

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه قم، قم، ایران

بهزاد جعفری، پیتزلانگر*

انستیتو شیمی، دانشگاه روستوک، روستوک، آلمان

چکیده: ترکیب‌های دارای بخش کومارینی و ۴،۳-دی‌هیدروکینولونی، ویژگی‌های زیستی و دارویی متنوعی دارند. از جمله ویژگی‌های ضد سرطان، ضد بسته شدن رگ‌های خونی و ضد HIV برای آن‌ها گزارش شده است. تهیه مولکول‌های هیبریدی با ترکیب کردن فارماکوفورهای شناخته شده برای توسعه طیف گسترده‌ای از اسکلت‌های دارویی نوین که به صورت بالقوه می‌توانند داروهای با ویژگی‌های بهتری باشند، از اهمیت بالایی برخوردار است. در این پژوهش تعدادی از هتروسیکل‌های نوین چهار و پنج حلقه‌ای ۴،۳-دی‌هیدروکینولون‌های متصل به تتراهیدروپیرانو کومارین و تتراهیدروپیرانوآلفا - پیرون با واکنش پیاپی ناونانگل هترو دیلز - آلدِر مشتق‌های N-آکریل آنترانیل آلدئید با ۴-هیدروکسی کومارین و آلفا-پیرون (۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲-پیران-۲-اون) در حضور ۵۰ درصد مولی $ZnBr_2$ به‌عنوان کاتالیستی ارزان و ملایم در دمای بازروانی حلال استیک اسید در یک مرحله سنتز شدند. همه فراورده‌ها با بازده بسیار خوب و همچنین ناحیه‌گزینی و فضاگزینی درخشان به‌دست آمدند.

واژه‌های کلیدی: کاتالیست $ZnBr_2$ ؛ کومارین؛ ۴،۳-دی‌هیدروکینولون؛ واکنش هترو دیلز-آلدِر.

KEYWORDS: $ZnBr_2$ catalyst; Coumarin; 3,4-Dihydroquinolone; Hetero Diels-Alder reaction.

مقدمه

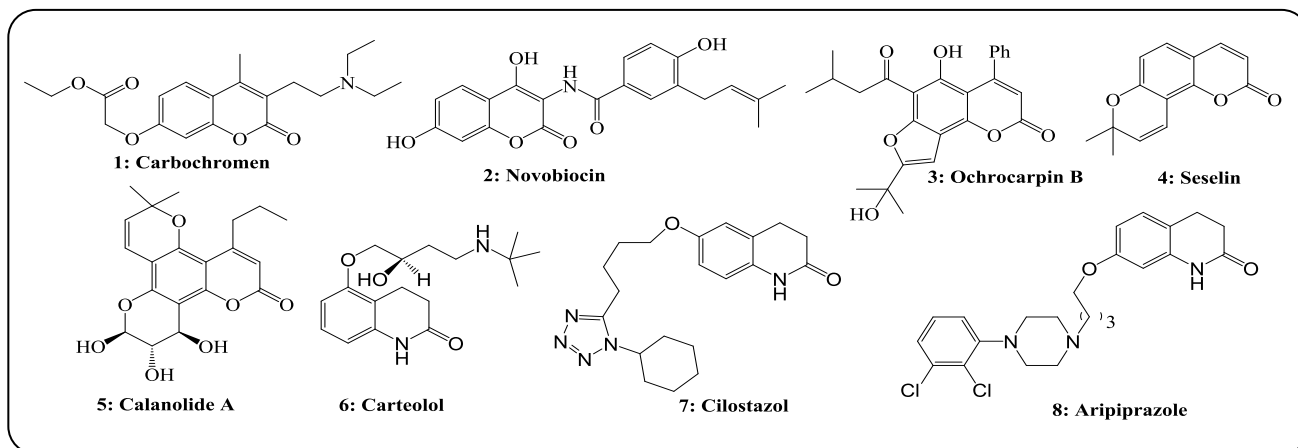
کومارین و مشتق‌های آن به طور گسترده در ترکیب‌های دارویی و زیستی وجود دارند و به این دلیل اسکلت‌های هتروسیکلی مهمی به حساب می‌آیند [۱-۳]. این ترکیب‌ها به‌عنوان خوشبوکننده، دارو، افزودنی مجاز خوراکی و آرایشی، مواد شیمیایی مورد نیاز در کشاورزی، عامل شفاف‌کننده نوری، منتشرکننده فلورسانس و لیزر رنگی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۴]. مشتق‌های کومارین دارای ویژگی‌های زیستی از جمله ضد خواب، ضد ویروس و قارچ،

ضد تومور و سرطان، ضد التهاب، ضد جهش‌های ژنی و DNA، ضد تجمع پلاکت‌های خونی، ضد رشد باکتری، حشره‌کش‌ها و ویژگی‌های ضد لختگی می‌باشند [۵]. برای نمونه، کربوکرومن ۱ سال‌ها برای جلوگیری از بسته شدن رگ‌های خونی به کار می‌رفت. ترکیب نووایوسین ۲ خاصیت آنتی بیوتیک [۶] و ترکیب آکروکارپین B (۳) فعالیت ضد سرطانی از خود نشان می‌دهند [۷]. ترکیب سسلین ۴ و برخی کومارین‌های چند حلقه‌ای مانند

*عهده دار مکاتبات

+E-mail: mkiamehr@yahoo.com , m.kiamehr@qom.ac.ir

● نشانی دیگر: انستیتو کاتالیست لا پیریک، دانشگاه روستوک، روستوک، آلمان



شکل ۱- ساختار برخی از ترکیب‌های دارای فعالیت بیولوژیکی و دارویی که اسکلت کومارین یا ۳،۴-دی‌هیدروکینولون دارند.

بوده است [۳۰-۲۷]. این واکنش‌ها اجزای تشکیل‌دهنده دو یا چند حلقه را در یک مرحله می‌دهند. در این میان، واکنش‌های پی‌ای ناوناگل هترو دیلز-آلدر یک فرایند بسیار کارآمد، به‌خصوص در زمینه سنتز هتروسیکل‌ها و فراورده‌های طبیعی است [۳۳-۳۱]. تیتزه و همکاران به‌طور گسترده از این واکنش‌ها برای سنتز ترکیب‌های چندحلقه‌ای شامل حلقه پیران با استفاده از آلدهیدهای آلیفاتیک و آروماتیک غیر اشباع با ترکیب‌های ۱،۳-دی‌کربونیل‌های گوناگون استفاده کرده‌اند [۳۴-۳۶]. خوشحلق و همکاران نیز توسط واکنش پی‌ای ناوناگل هترو دیلز-آلدر از مشتق‌های *O*-پروپاژیل سالیسیل آلدهید، ترکیب‌های چندحلقه‌ای دارای پیران را سنتز نموده‌اند [۳۹-۳۷]. مقدم و همکاران، از واکنش پی‌ای ناوناگل هترو دیلز-آلدر مشتق‌های *O*-آکریل سالیسیل آلدهید برای سنتز ترکیب‌های چندحلقه‌ای دارای بخش کومارینی استفاده نموده‌اند [۴۱، ۴۰]. همچنین قندی و همکاران از واکنش پی‌ای ناوناگل هترو دیلز-آلدر برای سنتز ترکیب‌های چندحلقه‌ای دارای بخش بنزوسولتون و بنزوسولتام استفاده کرده‌اند [۴۴-۴۲]. همچنین به تازگی واکنش ناوناگل هترو دیلز-آلدر برای سنتز ترکیب‌های چندحلقه‌ای دارای بخش ۳،۴-دی‌هیدروکینولونی در آزمایشگاه ما مورد استفاده قرار گرفته است [۴۵]. با توجه به اهمیت زیستی ساختار کومارین و ۳،۴-دی‌هیدروکینولون، در این پژوهش از واکنش پی‌ای ناوناگل هترو دیلز-آلدر برای سنتز هتروسیکل‌های نوینی از کومارین-دی-هیدروکینولون با روشی تک مرحله‌ای و مستقیم ارایه شده است. ترکیب‌های نوین ساخته شده بسیار مورد توجه بوده و می‌تواند عامل تغییرهای مهمی در ویژگی‌های دارویی اسکلت‌های کومارینی

کالانولید A (۵) که از گونه‌های گیاهی جداسازی شده‌اند، دارای فعالیت ضد HIV هستند (شکل ۱) [۸]. از سوی دیگر اسکلت ۳،۴-دی‌هیدروکینولون در ساختار تعداد زیادی از داروهای طبیعی و سنتزی یافت می‌شود [۹-۱۱]. آکوکی‌دی‌هیدروکینولون‌های ساده، هسته اصلی داروهای تجاری از جمله کارتولول ۶ [۱۲]، سیلواستازول ۷ [۱۳] و آریپیپرازول ۸ [۱۴] را تشکیل می‌دهند. تعداد زیادی از دی‌هیدروکینولون‌های استخلاف شده در موقعیت ۳ و ۴ دارای فعالیت مهارکنندگی فسفودی‌استراز، بیماری‌های قلبی و ضد التهاب هستند [۱۸-۱۵]. روش‌های گوناگونی برای سنتز دی‌هیدروکینولون‌های استخلاف شده در موقعیت ۳ و ۴ وجود دارد. روش‌هایی مانند: حلقه زایی فریدلندر/فریدل - کرافتس [۱۹]، واکنش اسکراب - دوبنر - فان میلر [۲۰]، حلقه زایی همراه با اکسایش [۲۱]، واکنش‌های رادیکالی [۲۲]، حلقه زایی نوری [۲۳] و واکنش کاتالیز شده با رودیوم [۲۴] تاکنون گزارش شده‌اند. با وجود کارایی، بیش‌تر واکنش‌های گزارش شده چند مرحله‌ای بوده و مناسب سنتز ترکیب‌های چندحلقه‌ای دی‌هیدروکینولون‌های متصل در موقعیت ۳ و ۴ با هتروسیکل‌های مهم دیگر نیستند.

از دو دهه گذشته اهمیت سنتز مولکول‌های هیبریدی با ترکیب کردن فارماکوفورهای شناخته شده برای توسعه طیف متنوعی از اسکلت‌های دارویی که به صورت بالقوه می‌توانند داروهای با ویژگی‌های بالاتری باشند، مورد توجه قرار گرفته است [۲۵، ۲۶]. همچنین در دهه گذشته به‌طور گسترده واکنش‌های درون مولکولی هترو دیلز-آلدر به دلیل صرفه اقتصادی و کنترل فضایی برای سنتز ترکیب‌های هتروسیکل، به‌خصوص فراورده‌های طبیعی مورد استفاده

داده‌های طیفی برخی از فرآورده‌ها*(6bS*, 14aS*)-2-methyl-14,14-dihydrochromeno**[3',4':5,6]pyrano[3,4-c]quinolone-1,7(2H,6bH)-*

Yellow solid, mp 191–193 °C, yield *dione (11a)*: 92%. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.20-3.29 (1H, m, H_b), 3.42 (3H, s, NCH₃), 4.13 (1H, m, H_a), 4.55 (1H, d, *J* = 4.3 Hz, H_c), 4.54-4.60 (1H, m, H_R²), 7.01-7.04 (1H, m, Ar-H), 7.09 (1H, dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, Ar-H), 7.16-7.39 (4H, m, Ar-H), 7.58 (1H, td, *J* = 8.5, 1.5 Hz, Ar-H), 7.79 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, Ar-H); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ 30.1 (NCH₃), 30.9 (CH), 40.2 (CH), 63.8 (OCH₂), 99.8 (C), 114.4 (C), 115.1 (CH), 116.7 (CH), 122.8 (CH), 122.9 (CH), 124.1 (CH), 125.3 (C), 128.2 (CH), 129.6 (CH), 132.4 (CH), 137.0 (C), 152.8 (C), 160.5 (C), 163.0 (COO), 166.9 (CON). HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₁₅NO₄ (M⁺) 333.0996, found 333.0992.

(6bS, 14R*, 14aS*)-2,14-dimethyl-14,14a-*

dihydrochromeno [3',4':5,6]pyrano[3,4-c]quinoline-1,7(2H,6bH)-dione (11b): Yellow solid, mp 199–201 °C, yield 95%. ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1.57 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 2.87 (1H, dd, *J* = 10.4, 4.9 Hz, H_b), 3.44 (3H, s, NCH₃), 4.31 (1H, qd, *J* = 10.6, 6.3 Hz, H_a), 4.57 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, H_c), 7.00-7.13 (2H, m, Ar-H), 7.21-7.36 (4H, m, Ar-H), 7.58 (1H, td, *J* = 8.5, 1.5 Hz, Ar-H), 7.80 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, Ar-H); ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 19.0 (CH₃), 30.1 (NCH₃), 31.7 (CH), 46.2 (CH), 70.6 (OCH), 99.6 (C), 115.2 (CH), 115.9 (C), 116.7 (CH), 122.8 (CH), 124.0 (CH), 124.1 (CH), 126.4 (C), 128.1 (CH), 129.0 (CH), 132.3 (CH), 138.1 (C), 153.0 (C), 160.4 (C), 163.0 (COO), 166.8 (CON). HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₁₇NO₄ (M⁺) 347.1152, found 347.1151.

(6bS, 14aS*)-2-ethyl-14,14a-dihydrochromeno*

[3',4':5,6]pyrano[3,4-c]quinoline-1,7(2H,6bH)-dione (11c): Yellow solid, mp 198–200 °C, yield 90%. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 3.22 (1H, ddd, *J* = 11.6, 4.9, 4.3 Hz, H_b), 3.97-4.15 (3H, m, NCH₂, H_a), 4.53-4.59 (2H, m, H_c, H_R²), 7.02-7.19 (3H, m, Ar-H), 7.26-7.32 (2H, m, Ar-H), 7.38 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar-H), 7.58 (1H, td,

و ۳، ۴-دی‌هیدروکینولونی شده و باعث به وجود آمدن دسته نوینی از ترکیب‌های فعال دارویی شوند.

بخش تجربی**مواد شیمیایی و دستگاه‌ها**

مواد اولیه مورد نیاز و حلال‌های به‌کار رفته برای انجام واکنش‌ها از شرکت‌های Aldrich، Fluka، Merck و Sigma تهیه شده و بدون خالص سازی مورد استفاده قرار گرفتند. ترکیب *N*-آکریل آنترانیل آلدهید ۱۰ از روش گزارش شده، طی سه مرحله از کینولین سنتز شده است [۴۵، ۴۶]. برای پیگیری روند واکنش از روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با صفحه‌های آلومینیومی و سیلیکاژل F254 60 و همچنین لامپ فرابنفش استفاده شده است. دمای ذوب فرآورده‌ها با استفاده از دستگاه Electrothermal 9200 در لوله موین اندازه‌گیری شد. طیف ¹HNMR و ¹³CNMR DEPT 135 به ترتیب با دستگاه‌هایی با فرکانس (250, 300 MHz) و (62/5, 75 MHz) ثبت شده است. طیف NMR در حلال CDCl₃ و در حضور TMS به‌عنوان استاندارد داخلی ثبت شد. خالص سازی فرآورده‌ها به وسیله صفحه‌های کروماتوگرافی لایه ضخیم (plate) پوشیده شده توسط سیلیکاژل PF254 60 صورت گرفت. اطلاعات طیف‌سنجی جرمی (MS) به وسیله‌ی دستگاه یونیزاسیون الکترونی (EI, 70 ev) به دست آمد.

روش عمومی سنتز هتروسیکل‌های چهار و پنج حلقه‌ای ۳، ۴-دی‌هیدروکینولون‌های متصل به تراهایدروپیرانو کومارین و آلفا-بیرون

۰/۵ میلی‌مول ترکیب ۴-هیدروکسی کومارین ۹a یا آلفا-بیرون (۴-هیدروکسی-۶-متیل-۲-پیران-۲-اون) ۹b، *N*-آکریل آنترانیل آلدهید ۱۰ (۰/۵ میلی‌مول) و ۰/۲۵ میلی‌مول کاتالیست ZnBr₂ در ۵ میلی‌لیتر حلال استیک اسید به مدت ۴ ساعت در شرایط بازروانی با همزن مغناطیسی هم‌زده شد. پس از کامل شدن واکنش که با TLC قابل بررسی است، مخلوط واکنش تا دمای اتاق سرد شده و با افزودن ۲۰ میلی‌لیتر آب یخ، رسوب تشکیل شد. رسوب جامد به دست آمده صاف و با آب مقطر شستشو و در هوای آزاد خشک شد. سپس بر روی صفحه کروماتوگرافی لایه ضخیم با استفاده از حلال پترولیوم اتر - اتیل استات (۱:۲) فرآورده‌های موردنظر با بازده خوب تخلیص شدند.

(6*R**,6*aS**,12*bS**) -3,6,8- trimethyl -6,6*a*-dihydropyrano [3',4':5,6]pyrano[3,4-*c*]quinoline-1,7(8*H*,12*bH*)-dione (**11f**): Yellow solid, mp 150–152 °C, yield 95%. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 2.26 (3H, s, CH₃), 2.74 (1H, dd, *J* = 10.3, 5.0 Hz, H_b), 3.40 (3H, s, NCH₃), 4.12 (1H, qd, *J* = 10.8, 6.3 Hz, H_a), 4.38 (1H, d, *J* = 4.9 Hz, H_c), 5.81 (1H, s, Ar-H), 6.97-7.11 (3H, m, Ar-H), 7.23-7.29 (1H, m, Ar-H); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ 18.9 (CH₃), 19.9 (CH₃), 30.1 (NCH₃), 31.1 (CH), 46.2 (CH), 70.1 (OCH), 96.9 (C), 100.1 (CH), 115.2 (CH), 124.0 (CH), 126.4 (C), 128.0 (CH), 129.0 (CH), 138.1 (C), 161.9 (C), 164.9 (C), 165.2 (COO), 167.0 (CON). HRMS (ESI): calcd for C₁₈H₁₇NO₄ (M⁺) 311.1152, found 311.1153.

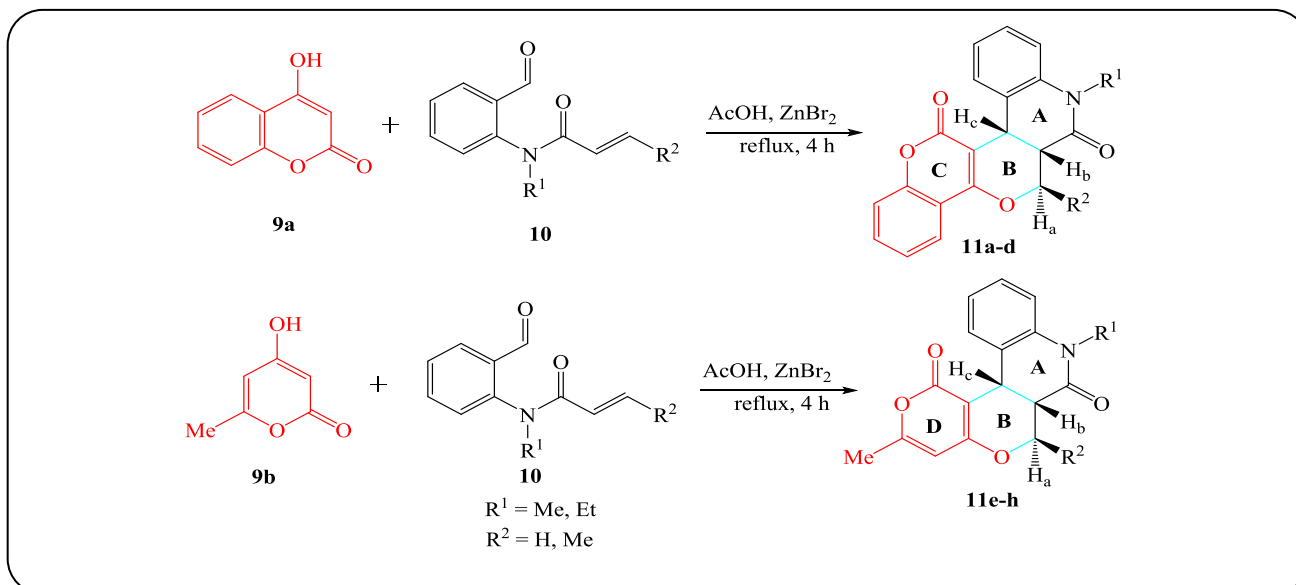
(6*aS**,12*bS**) -8- ethyl -3- methyl -6,6*a*-dihydropyrano [3',4':5,6]pyrano[3,4-*c*]quinoline-1,7(8*H*,12*bH*)-dione (**11g**): Yellow solid, mp 147–179 °C, yield 85%. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 2.17 (3H, s, CH₃), 3.22 (1H, m, H_b), 3.97-4.15 (3H, m, NCH₂, H_a), 4.53-4.59 (2H, m, H_c, H_R²), 5.18 (1H, s, Ar-H), 7.02-7.29 (4H, m, Ar-H); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ 12.7 (CH₃), 19.8 (CH₃), 30.3 (CH), 37.5 (NCH₂), 40.2 (CH), 63.3 (OCH₂), 97.2 (C), 100.2 (CH), 115.0 (CH), 123.9 (CH), 126.8 (C), 128.1 (CH), 129.3 (CH), 136.9 (C), 161.9 (C), 165.0 (C), 165.2 (COO), 166.4 (CON). HRMS (ESI): calcd for C₁₈H₁₇NO₄ (M⁺) 311.1152, found 311.1150.

(6*R**,6*aS**,12*bS**) -8- ethyl -3,6- dimethyl-6,6*a*-dihydropyrano [3',4':5,6]pyrano[3,4-*c*]quinolone-1,7(8*H*,12*bH*)-dione (**11h**): Yellow solid, mp 159–161 °C, yield 90%. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 1.42 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 2.26 (3H, s, CH₃), 2.71 (1H, dd, *J* = 10.4, 4.9 Hz, H_b), 3.91-4.16 (3H, m, NCH₂, H_a), 4.37 (1H, d, *J* = 4.7 Hz, H_c), 5.81 (1H, s, Ar-H), 7.00-7.10 (3H, m, Ar-H), 7.22-7.27 (1H, m, Ar-H); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ 12.8 (CH₃), 18.8 (CH₃), 19.9 (CH₃), 31.2 (CH), 37.7 (NCH₂), 46.2 (CH), 70.1 (OCH), 97.1 (C), 100.1 (CH), 115.0 (CH), 123.9 (CH), 126.8 (C), 128.0 (CH), 129.3 (CH), 136.9 (C), 161.9 (C), 165.0 (C),

J = 8.8, 1.6 Hz, Ar-H), 7.79 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, Ar-H); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ 12.7 (CH₃), 30.9 (CH), 37.5 (NCH₂), 40.2 (CH), 63.8 (OCH₂), 99.9 (C), 115.1 (C), 115.2 (CH), 116.7 (CH), 122.9 (CH), 124.0 (CH), 124.1 (CH), 125.7 (C), 128.2 (CH), 129.8 (CH), 132.4 (CH), 136.9 (C), 152.8 (C), 160.5 (C), 163.1 (COO), 166.2 (CON). HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₁₇NO₄ (M⁺) 347.1152, found 347.1152.

(6*bS**,14*R**,14*aS**) -2- ethyl -14- methyl-14,14*a*-dihydrochromeno [3',4':5,6]pyrano[3,4-*c*]quinoline-1,7(2*H*,6*bH*)-dione (**11d**): Yellow solid, mp 206–208 °C, yield 88%. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 1.56 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 2.83 (1H, dd, *J* = 10.5, 4.8 Hz, H_b), 3.94-4.17 (2H, m, NCH₂), 4.30 (1H, qd, *J* = 10.3, 6.3 Hz, H_a), 4.55 (1H, d, *J* = 4.5 Hz, H_c), 6.99-7.39 (6H, m, Ar-H), 7.58 (1H, td, *J* = 8.5, 1.3 Hz, Ar-H), 7.80 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, Ar-H); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ 12.8 (CH₃), 18.9 (CH₃), 31.8 (CH), 37.7 (NCH₂), 46.2 (CH), 70.6 (OCH), 99.8 (C), 115.1 (C), 115.2 (CH), 116.8 (CH), 122.8 (CH), 123.9 (CH), 124.1 (CH), 126.8 (C), 128.2 (CH), 129.3 (CH), 132.3 (CH), 137.0 (C), 153.0 (C), 160.5 (C), 163.2 (COO), 166.3 (CON). HRMS (ESI): calcd for C₂₂H₁₉NO₄ (M+H) 362.1387, found 362.1387.

(6*aS**,12*bS**)-3,8-dimethyl-6,6*a*-dihydropyrano [3',4':5,6]pyrano[3,4-*c*]quinoline-1,7(8*H*,12*bH*)-dione (**11e**): Yellow solid, mp 144–146 °C, yield 93%. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.26 (3H, s, CH₃), 3.12 (1H, ddd, *J* = 11.4, 5.1, 4.2 Hz, H_b), 3.33 (3H, s, NCH₃), 3.95 (1H, m, H_a), 4.29-4.33 (2H, m, H_c, H_R²), 5.82 (1H, s, Ar-H), 6.98 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.6 Hz, Ar-H), 7.07 (1H, dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, Ar-H), 7.15-7.18 (1H, m, Ar-H), 7.26-7.30 (1H, m, Ar-H); ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ 30.0 (CH₃), 30.3 (NCH₃), 38.0 (CH), 40.2 (CH), 60.5 (OCH₂), 97.1 (C), 100.1 (CH), 115.0 (CH), 124.1 (CH), 125.3 (C), 128.1 (CH), 129.3 (CH), 135.8 (C), 161.9 (C), 163.8 (C), 164.8 (COO), 169.2 (CON). HRMS (ESI): calcd for C₁₇H₁₅NO₄ (M⁺) 297.0996, found 297.0993.



شکل ۲- هتروسیکل‌های چهار و پنج حلقه‌ای ۴،۳-دی‌هیدروکینولون‌های متصل به تتراهیدروپیرانو کومارین و آلفا-پیرون.

و به مقدار ۵۴٪ به دست آمد (شماره ۷). تکرار واکنش شماره ۱، در حضور کاتالیست ZnBr_2 ، بازده واکنش را به ۲۸٪ افزایش داد (شماره ۹). استفاده از حلال استیک اسید در حضور کاتالیست ZnBr_2 ، زمان واکنش را به مقدار چشمگیری کاهش (۴ ساعت)، و بازده فرآورده را به ۹۲٪ افزایش داد (شماره ۱۰). شایان ذکر است، بازده واکنش با کاهش مقدار کاتالیست ZnBr_2 به ۵۰٪ مولی تغییری نکرد، ولی با کاهش آن به ۳۰٪ مولی، بازده واکنش به ۶۸٪ کاهش یافت (شماره ۱۲ - ۱۰، جدول ۱). همچنین واکنش در شرایط بازروانی استیک اسید و در عدم حضور کاتالیست ZnBr_2 و در حضور ۱۰۰٪ مولی سولفوریک اسید نیز بررسی شد که بازده بسیار کم‌تر از زمانی است که از کاتالیست اسید لوئیس ZnBr_2 استفاده شده است (شماره ۱۴ - ۱۳، جدول ۱). شایان ذکر است که در همه واکنش‌ها، تنها فرآورده نشان داده شده به صورت به طور کامل ناحیه گزین و با فضاگزینی سپس تولید می‌شود.

همان‌گونه که در جدول ۲ قابل دیدن است، با استفاده از شرایط بهینه واکنش (جدول ۱، شماره ۱۱)، ترکیب‌های ۹a-b با مشتق‌های گوناگون *N*-آکریل آنترانیل آلدهیدهای ۱۰a-d وارد واکنش شده و فرآورده‌ی مورد نظر با بازده بسیار خوب تا درخشان تولید شده‌اند.

مکانیسم پیشنهادی برای سنتز فرآورده‌های ناحیه‌گزین و فضاگزین ۱۱ در شکل ۳ آمده است. ابتدا آلدهید ۱۰ که با کاتالیزگر ZnBr_2 فعال شده است با ترکیب ۹ وارد واکنش نوناگل شده

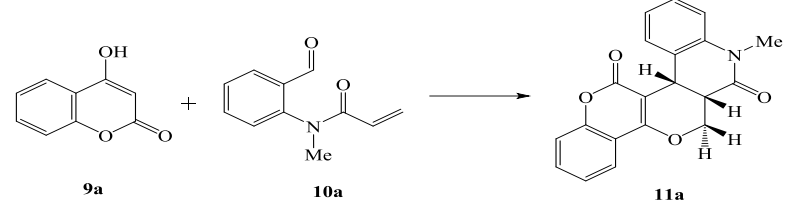
165.2 (COO), 166.4 (CON). HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (M+H) 326.1387, found 326.1385.

نتیجه‌ها و بحث

به دلیل طیف گسترده از کاربردهای بیولوژیکی و دارویی ترکیب‌های دارای کومارین و ۴،۳-دی‌هیدروکینولون، در این مقاله تلاش شد از واکنش نوناگل هترو دیلز - آلدرد - *N*-آکریل آنترانیل آلدهیدهای ۱۰ با ۴-هیدروکسی کومارین ۹a یا آلفا - پیرون (۴-هیدروکسی - ۶-متیل - *H*۲ - پیران - ۲-اون) ۹b برای تهیه هتروسیکل‌های جدید چهار و پنج حلقه‌ای دارای حلقه‌های ۴،۳-دی‌هیدروکینول-۲-اون (A)، تتراهیدروپیران (B) و کومارین (C) یا آلفا-پیرون (D) استفاده شود (شکل ۲).

نخست به منظور بهینه سازی شرایط واکنش پی‌پی نوناگل هترو دیلز - آلدرد، ترکیب‌های ۹a و ۱۰a به عنوان مدل انتخاب شدند. اثر حلال، کاتالیست و دما بر بازده واکنش مورد بررسی قرار گرفت، نتیجه‌های این آزمایش‌ها در جدول ۱ خلاصه شده است. نخست آب، استونیتریل، متانول و اتانول به عنوان حلال مورد استفاده قرار گرفتند. در شرایط بازروانی و بدون کاتالیست برای مدت ۲۴ ساعت، فرآورده با بازده‌های ۱۲ تا ۲۸ درصد تولید شد (شماره ۴ - ۱). سپس اثر کاتالیست‌های گوناگون اسید لوئیس و باز لوئیس در حلال اتانول و شرایط بازروانی در مدت ۲۴ ساعت، مورد بررسی قرار گرفتند (شماره ۸-۵). بالاترین بازده واکنش، در حضور کاتالیست ZnBr_2

جدول ۱- بررسی اثر کاتالیست، حلال و دما بر روی واکنش پیایی ناوناگل هترو دیلز-آلدر ترکیب‌های ۹a با ۱۰a.



شماره	کاتالیست (مول-درصد)	حلال	دما (°C)	زمان (h)	بازده (%) [*]
۱	-	آب	۱۰۰	۲۴	۱۵
۲	-	استونیتریل	۸۲	۲۴	۲۰
۳	-	متانول	۶۵	۲۴	۱۲
۴	-	اتانول	۷۹	۲۴	۲۸
۵	ZnO (100)	اتانول	۷۹	۲۴	۳۴
۶	ZnCl ₂ (100)	اتانول	۷۹	۲۴	۴۷
۷	ZnBr ₂ (100)	اتانول	۷۹	۲۴	۵۴
۸	N(Et) ₃	اتانول	۷۹	۲۴	-
۹	ZnBr ₂ (100)	آب	۱۰۰	۲۴	۲۸
۱۰	ZnBr ₂ (100)	استیک اسید	۱۱۸	۴	۹۲
۱۱	ZnBr ₂ (50)	استیک اسید	۱۱۸	۴	۹۲
۱۲	ZnBr ₂ (30)	استیک اسید	۱۱۸	۴	۶۸
۱۳	-	استیک اسید	۱۱۸	۴	۳۰
۱۴	H ₂ SO ₄ (100)	استیک اسید	۱۱۸	۴	۳۷

* بازده جداسازی شده

در حالی که فراورده‌ی سیس ۱۱ از حدواسط اندو عبور می‌کند (مسیر b، حدواسط ۱۶).

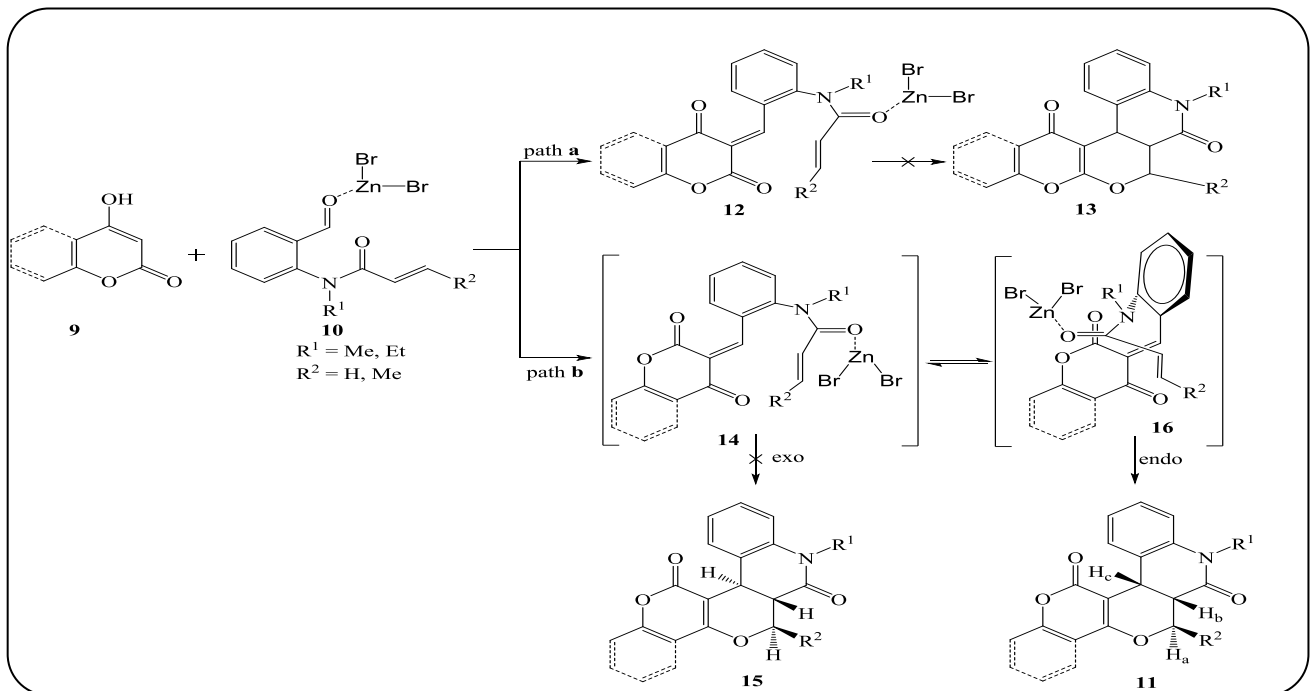
ساختار فراورده‌های ۱۱a-h بر پایه داده‌های طیفی (¹HNMR، ¹³CNMR و DEPT 135) و همچنین آنالیز طیف جرمی (HRMS) به دست آمده است. کربونیل کتون (بخش کرومن) فراورده ۱۳ (مسیر a) در ¹³CNMR می‌بایست در بازه‌ی ۱۷۰-۱۸۰ ppm ظاهر شود، ولی کربونیل فراورده‌ی ۱۱ (مسیر b) در بازه‌ی ۱۶۵/۵-۱۶۳ قابل دیدن است که با محل ظاهر شدن کربونیل لاکتون (۱۶۰-۱۷۰) مطابقت بسیار خوبی دارد. بنابراین وجود کربونیل در فراورده‌ی نهایی در بازه‌ی ۱۶۵-۱۶۳/۵ نشان‌دهنده‌ی عبور واکنش از مسیر b است. همچنین پیکربندی این ترکیب‌ها

و آلکن‌های حدواسط را می‌سازد که غیر قابل جداسازی می‌باشند. حدواسط آلکنی دو اسکلت هترو دی‌انی را به وجود می‌آورد، بنابراین دو مسیر برای انجام واکنش هترو دیلز-آلدر امکانپذیر است: مسیر a: گروه کربونیل لاکتون (حدواسط ۱۲) جزئی از هترو دی‌ان بوده و پس از واکنش هترو دیلز-آلدر منجر به تولید فراورده‌ی ۱۳ شود. فراورده‌ی ۱۳ در این واکنش‌ها مشاهده نشد. مسیر b: در این حالت گروه کربونیل کتون جزئی از هترو دی‌ان بوده و وارد واکنش هترو دیلز-آلدر با پیوند دوگانه مزدوج با آمید که خود با کاتالیزگر ZnBr₂ فعال شده است، شود. فضاگرینی فراورده پایانی وابسته به جهت دهی اندو و اگزوی دی‌ان دوست در حالت گذار می‌باشد. فراورده‌ی ترانس ۱۵ از یک حالت گذار اگزو عبور می‌کند (مسیر b، حدواسط ۱۴)،

جدول ۲ - واکنش بیابی ناوانگل هترو دیلز-آلدر ترکیب‌های ۹ با ۱۰ برای سنتز فرآورده ۱۱.*

شماره	ترکیب ۱۱	R ¹	R ²	فرآورده	بازده (%)**
۱	۹a	Me	H	۱۱a	۹۲
۲	۹a	Me	Me	۱۱b	۹۵
۳	۹a	Et	H	۱۱c	۹۰
۴	۹a	Et	Me	۱۱d	۸۸
۵	۹b	Me	H	۱۱e	۹۳
۶	۹b	Me	Me	۱۱f	۹۵
۷	۹b	Et	H	۱۱g	۸۵
۸	۹b	Et	Me	۱۱h	۹۰

* شرایط واکنش: ترکیب ۹ (۰/۵ میلی مول)، آلدهید ۱۰ (۰/۵ میلی مول)، کاتالیست ZnBr₂ (۰/۲۵ میلی مول)، استیک اسید (۵ میلی لیتر) به مدت ۴ ساعت در دمای ۱۱۸ درجه سلسیوس
** بازده جداسازی شده



شکل ۳- مکانیسم پیشنهادی برای سنتز فرآورده‌های ۱۱.

H_a و یک پیک دابلت در ناحیه ۴/۵۷ ppm با ثابت کوپلاژ ۴/۸ هرتز برای H_c است. این داده‌ها نشان می‌دهد که H_b و H_c نسبت به هم دارای حالت سیس، و H_a با H_b دارای حالت ترانس می‌باشند. در همه ترکیب‌های سنتز شده، رابطه فضائی هیدروژن‌ها همانند، و واکنش‌ها از مسیر b به صورت کامل ناحیه‌گزین و فضاگزین منجر به تولید فرآورده‌های ۱۱ می‌شوند (شکل ۳).

با ثابت کوپلاژ اتم‌های هیدروژن مربوط و مقایسه مستقیم با اطلاعات موجود در متون علمی شیمی به دست آمده است [۳۱-۴۵]. برای نمونه پیک‌های شاخص در ¹H NMR برای ترکیب ۱۱b شامل یک پیک دابلت دابلت در ناحیه ۲/۸۷ ppm با ثابت‌های کوپلاژ ۴/۹ و ۱۰/۴ هرتز برای H_b، یک پیک دابلت کوارتت در ناحیه ۴/۳۱ ppm با ثابت‌های کوپلاژ ۱۰/۶ و ۶/۳ هرتز برای

نتیجه‌گیری

بسیار مورد توجه بوده و می‌توانند عامل تغییرهای مهمی در ویژگی‌های دارویی اسکلت‌های کومارینی و ۴،۳-دی‌هیدروکینولونی شده و باعث به وجود آمدن دسته نوینی از ترکیب‌های فعال زیستی و دارویی شوند.

در این مقاله با استفاده از کاتالیست $ZnBr_2$ ، هتروسیکل‌های جدید چند حلقه‌ای دارای اسکلت‌های ۴،۳-دی‌هیدروکینولون متصل به کومارین یا آلفا-پیرون با واکنش پیاپی ناوناگل هترو دیلز-آلدر در حلال استیک اسید با بازده بسیار خوب در یک مرحله سنتز شدند. تمامی فرآورده‌ها به‌صورت به‌طور کامل ناحیه‌گزین و با فضاگزینی سپس در زمان ۴ ساعت تولید شدند که نشان می‌دهد واکنش پیاپی ناوناگل هترو دیلز-آلدر روشی بسیار کارآمد برای سنتز هتروسیکل‌های چند حلقه‌ای دارای اسکلت‌های مهم دارویی است. ترکیب‌های نوین ساخته شده

قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت‌های گروه شیمی دانشگاه قم صمیمانه تشکر می‌نمایند.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۸/۲۱؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۰/۳

مراجع

- [1] Murray R.D.H., "Naturally Occurring Plant Coumarins, In Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", (pp. 83-316), Springer Vienna (1991).
- [2] Thornes R.D., O'Kennedy R., Thornes R.D., "Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action", Jone Wiley and Sons, Inc., (1997).
- [3] Shaabani A., Ghadari R., Rezayan A.H., [Synthesis of Functionalized Coumarins](#), *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **30(4)**: 19-22 (2011).
- [4] Maeda M., "Laser Dyes: Properties of Organic Compounds for Dye Lasers", Academic Press (1982).
- [5] Kotharkar S.A., Bahekar S.S., Shinde D.B., [Chlorosulfonic Acid-Catalysed One-Pot Synthesis of Coumarin](#), *Mendeleev Commun.*, **16**: 241-242 (2006).
- [6] Lanoot B., Vancanneyt M., Cleenwerck I., Wang L., Li W., Liu Z., Swings J., [The Search for Synonyms Among Streptomycetes by Using SDS-PAGE of Whole-Cell Proteins. Emendation of the Species Streptomyces aurantiacus, Streptomyces Cacaoi Subsp. Cacao, Streptomyces Caeruleus And Streptomyces Violaceus](#), *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **52**: 823-829 (2002).
- [7] Chaturvedula V.S.P., Schilling J.K., Kingston D.G.I., [New Cytotoxic Coumarins and Prenylated Benzophenone Derivatives from the Bark of Ochrocarpos Punctatus from the Madagascar Rainforest](#), *J. Nat. Prod.* **65**: 965-972 (2002).
- [8] Flavin M.T., Rizzo J.D., Khilevich A., Kucherenko A., Sheinkman A.K., Vilaychack V., Lin L., Chen W., Greenwood E.M., Pengsuparp T., Pezzuto J.M., [Synthesis, Chromatographic Resolution, and Anti-Human Immunodeficiency Virus Activity of \(±\)-Calanolide A and Its Enantiomers](#), *J. Med. Chem.*, **39**: 1303-1313 (1996).

- [9] Seitz W., Geneste H., Backfisch G., Delzer J., Graef C., Hornberger W., Kling A., Subkowski T., Zimmermann N., Design and Synthesis of Novel Potent and Selective Integrin $\alpha_v\beta_3$ Antagonists—Novel Synthetic Routes to Isoquinolinone, Benzoxazinone, and Quinazolinone Acetates, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**: 527-531 (2008).
- [10] Guthrie D.B., Geib S.J., Curran D.P., Synthesis of Highly Enantioenriched 3, 4-dihydroquinolin-2-ones by 6-exo-trig Radical Cyclizations of Axially Chiral α -halo-ortho-alkenyl Anilides, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**: 15492-15500 (2009).
- [11] Wang H., Sun B., Yang J., Wang J., Mao P., Yang L., Mai W., The synthesis of 3, 4-disubstituted Dihydroquinolin-2 (1H)-one under Metal-Free Conditions in Aqueous Solution, *J. Chem. Res.*, **38**: 542-545 (2014).
- [12] Morita S., Irie Y., Saitoh Y., Kohri H., Evaluation of a New Beta-Adrenergic Blocking Agent, Carteolol, Based on Metabolic Responses in rats—I: Blockade in vivo of Epinephrine- and Isoproterenol-Induced Alterations of Blood Concentrations of Carbohydrate and Lipid Intermediary Metabolites, *Biochem. Pharmacol.*, **25**: 1837-1842 (1976).
- [13] Nishi T., Tabusa F., Tanaka T., Shimizu T., Kanbe T., Kimura Y., Nakagawa K., Studies on 2-Oxoquinoline Derivatives as Blood Platelet Aggregation Inhibitors. II. 6-[3-(1-cyclohexyl-5-tetrazolyl) propoxy]-1, 2-dihydro-2-oxoquinoline and Related Compounds, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**: 1151-1157 (1983).
- [14] Semba J., Watanabe A., Kito S., Toru M., Behavioural and Neurochemical Effects of OPC-14597, A Novel Antipsychotic Drug, on Dopaminergic Mechanisms in Rat Brain, *Neuropharmacology*, **34**: 785-791 (1995).
- [15] Joseph B., Darro F., Béhard A., Lesur B., Collignon F., Decaestecker C., Frydman A., Guillaumet G., Kiss R., 3-Aryl-2-Quinolone Derivatives: Synthesis and Characterization of in *Vitro* and in *Vivo* Antitumor Effects with Emphasis on a New Therapeutic Target Connected with Cell Migration, *J. Med. Chem.*, **45**: 2543-2555 (2002).
- [16] Nishi T., Tabusa F., Tanaka T., Shimizu T., Nakagawa K., Studies on 2-Oxoquinoline Derivatives as Blood Platelet Aggregation Inhibitors. IV. Synthesis and Biological Activity of the Metabolites of 6-[4-(1-cyclohexyl-1H-5-tetrazolyl) butoxy]-2-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (OPC-13013), *Chem. Pharm. Bull.*, **33**: 1140-1147 (1985).
- [17] Huang L.J., Hsieh M.C., Teng C.M., Lee K.H., Kuo S.C., Synthesis and antiplatelet activity of phenyl quinolones, *Biorg. Med. Chem.*, **6**: 1657-1662 (1998).
- [18] Suzuki M., Ohuchi Y., Asanuma H., Kaneko T., Yokomori S., Ito C., Isobe Y., Muramatsu M., Synthesis and Evaluation of Novel 2-oxo-1, 2-dihydro-3-quinolinecarboxamide Derivatives as Serotonin 5-HT₄ Receptor Agonists, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**: 2003-2008 (2000).
- [19] Li K., Foresee L.N., Tunge J.A., Trifluoroacetic Acid-Mediated Hydroarylation: Synthesis of Dihydrocoumarins and Dihydroquinolones, *J. Org. Chem.*, **70**: 2881-2883 (2005).

- [20] Denmark S.E., Venkatraman S., [On the Mechanism of the Skraup-Doebner-Von Miller Quinoline Synthesis](#), *J. Org. Chem.*, **71**: 1668-1676 (2006).
- [21] Fujita K.I., Takahashi Y., Owaki M., Yamamoto K., Yamaguchi R., [Synthesis of Five-, Six-, and Seven-Membered Ring Lactams by Cp* Rh Complex-Catalyzed Oxidative N-heterocyclization of Amino Alcohols](#), *Org. Lett.*, **6**: 2785-2788 (2004).
- [22] Binot G., Zard S.Z., [Access to 4-substituted 3, 4-dihydroquinolin-2 \(1H\)-ones by an Unusual Radical Cyclisation of a Secondary Amide](#), *Tetrahedron Lett.*, **46**: 7503-7506 (2005).
- [23] Akritopoulou-Zanze I., Whitehead A., Waters J.E., Henry R.F., Djuric S.W., [Synthesis of Substituted 3, 4-dihydroquinolin-2 \(1H\)-one Derivatives by Sequential Ugi/acrylanilide \[6 \$\pi\$ \]-Photocyclizations](#), *Tetrahedron Lett.*, **48**: 3549-3552 (2007).
- [24] Horn J., Li H.Y., Marsden S.P., Nelson A., Shearer R.J., Campbell A.J., House D., Weingarten G.G., [Convergent Synthesis of Dihydroquinolones from o-aminoarylboronates](#), *Tetrahedron*, **65**: 9002-9007 (2009).
- [25] Mishra S., Singh P., [Hybrid Molecules: The Privileged Scaffolds for Various Pharmaceuticals](#), *Eur. J. Med. Chem.*, **124**: 500-536 (2016).
- [26] Sangani C.B., Makawana J.A., Zhang X., Teraiya S.B., Lin L., Zhu H.L., [Design, Synthesis and Molecular Modeling of Pyrazole–Quinoline–Pyridine Hybrids as a New Class of Antimicrobial and Anticancer Agents](#), *Eur. J. Med. Chem.*, **76**: 549-557 (2014).
- [27] Wang H.K., Bastow K.F., Cosentino L.M., Lee K.H., [Antitumor Agents. 166. Synthesis and Biological Evaluation of 5, 6, 7, 8-substituted-2-phenylthiochromen-4-ones](#), *J. Med. Chem.*, **39**: 1975-1980 (1996).
- [28] Ho T.L., Kung L.R., Chein R.J., [Total Synthesis of \(\$\pm\$ \)-2-Isocyanallopupukeanane](#), *J. Org. Chem.*, **65**: 5774-5779 (2000).
- [29] Amos D.T., Renslo A.R., Danheiser R.L., [Intramolecular \[4+ 2\] Cycloadditions of Iminoacetonitriles: A New Class of Azadienophiles for Hetero Diels–Alder Reactions](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **125**: 4970-4971 (2003).
- [30] Tanaka N., Suzuki T., Hosoya Y., Nakada M., [Synthetic Studies on \(–\)-FR182877: Construction of the ABCD Ring System via the Intramolecular Cycloadditions \(2\)](#), *Tetrahedron Lett.*, **48**: 6488-6492 (2007).
- [31] Majumdar K.C., Taher A., Ray K., [Domino-Knoevenagel-hetero-Diels–Alder Reactions: An Efficient One-Step Synthesis of Indole-Annulated Thiopyranobenzopyran Derivatives](#), *Tetrahedron Lett.*, **50**: 3889-3891 (2009).
- [32] Devi I., Bhuyan P.J., [Stereoselective Intramolecular Hetero Diels–Alder reactions of 1-oxa-1, 3-Butadienes: A Novel Approach for the Synthesis of Complex Annulated Uracils](#), *Tetrahedron Lett.*, **45**: 7727-7728 (2004).
- [33] Snider B.B., Lu Q., [Total Synthesis of \(\$\pm\$ \)-leporin A](#), *J. Org. Chem.*, **61**: 2839-2844 (1996).

- [34] Tietze L.F., Rackelmann N., *Domino Reactions in the Synthesis of Heterocyclic Natural Products and Analogs*, *Pure Appl. Chem.*, **76**: 1967-1983 (2004).
- [35] Tietze L.F., Modi A., *Multicomponent Domino Reactions for the Synthesis of Biologically Active Natural Products and Drugs*, *Med. Res. Rev.*, **20**: 304-322 (2000).
- [36] Tietze L.F., Ott C., Gerke K., Buback M., *The First Example of an Increase in the Enantioselectivity of a Chemical Reaction in the Presence of a Chiral Lewis Acid Under High Pressure*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **32**: 1485-1486 (1993).
- [37] Khoshkholgh M.J., Balalaie S., Gleiter R., Rominger F., *Intramolecular Hetero-Diels–Alder Reaction of 1-oxa-1, 3-butadienes with Terminal Acetylenes in Aqueous Media Using CuI*, *Tetrahedron*, **64**: 10924-10929 (2008).
- [38] Khoshkholgh M.J., Balalaie S., Bijanzadeh H.R., Gross J.H., *Copper (I) Iodide Catalyzed Domino Knoevenagel Hetero-Diels-Alder Reaction of Terminal Acetylenes: Synthesis of Pyrano [2, 3-c] pyrazoles*, *Synlett*, 55-58 (2009).
- [39] Khoshkholgh M.J., Lotfi M., Balalaie S., Rominger F., *Efficient Synthesis of Pyrano [2, 3-c] Coumarins Via Intramolecular Domino Knoevenagel Hetero-Diels–Alder Reactions*, *Tetrahedron*, **65**: 4228-4234 (2009).
- [40] Moghaddam F.M., Kiamehr M., Khodabakhshi M.R., Mirjafary Z., Fathi S., Saeidian H., *A New Domino Knoevenagel-hetero-Diels–Alder Reaction: An Efficient Catalyst-Free Synthesis of Novel Thiochromone-Annulated Thiopyranocoumarin Derivatives in Aqueous Medium*, *Tetrahedron*, **66**: 8615-8622 (2010).
- [41] Moghaddam F.M., Kiamehr M., Taheri S., Mirjafary Z., *Synthesis of Novel Polycyclic Indole-Annulated Thiopyranocoumarin Derivatives via Domino Knoevenagel–Hetero- Diels–Alder Reaction in Aqueous Media*, *Helv. Chim. Acta.*, **93**: 964-973 (2010).
- [42] Ghandi M., Mohammadimehr E., Sadeghzadeh M., Bozcheloei A.H., *Efficient Access to Novel Hexahydro-chromene and Tetrahydro-pyrano [2, 3-d] Pyrimidine-annulated Benzo- δ -sultones Via a Domino Knöevenagel-hetero-Diels–Alder Reaction in Water*, *Tetrahedron*, **67**: 8484-8491 (2011).
- [43] Ghandi M., Nazeri M.T., Kubicki M., *An Efficient One-Pot, Regio-and Stereoselective Synthesis of Novel Pentacyclic-Fused Pyrano [3, 2, c] Chromenone or Quinolinone Benzosultone Derivatives in Water*, *Tetrahedron*, **69**: 4979-4989 (2013).
- [44] Ghandi M., Sheibani S., Sadeghzadeh M., Daha F.J., Kubicki M., *Synthesis of Novel Tetra-and Pentacyclic Benzosultam Scaffolds Via Domino Knoevenagel hetero-Diels–Alder Reactions in Water*, *J. Iran. Chem. Soc.*, **10**: 1057-1065 (2013).
- [45] Kiamehr M., Alipour B., Mohammadkhani L., Jafari B., Langer P., *ZnBr₂ Catalyzed Domino Knoevenagel-hetero-Diels–Alder reaction: An Efficient Route to Polycyclic Thiopyranoidol Annulated [3, 4-c] quinolone derivatives*, *Tetrahedron*, **73**: 3040-3047 (2017).
- [46] Apple I.A., Meth-Cohn O., *2-Aminobenzaldehydes from Quinolinium Salts and Alkaline Hydrogen Peroxide*, *Arkivoc*, **6**: 4-14 (2002).