

سنتز آسان، تک ظرف و با راندمان بالای مشتقات جدید ایزوبنزوفوران-۱-(۳H)-اون از طریق اکسایش ۳a، ۸a-دی هیدروکسی ایندنو[۱،۲-d] ایمیدازول-۸-(۳H)-اون ها

نسیم محمدی^۱، محمد رضا محمدی زاده^{۱*}، داریوش صابری^۲، محمد عباسی^۱

^۱ گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران

^۲ گروه شیلات، دانشکده کشاورزی، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۲/۱۲

تاریخ تصحیح: ۹۵/۱۱/۰۸

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۷/۰۸

چکیده

ایزوبنزوفوران-۱-(۳H)-اون ها و ایمیدازول های استخلاف دار به دلیل اهمیت زیاد ساختارشان، پایداری شیمیایی و در دسترس بودن نسبی آنها، از جمله واحدهای ساختاری سودمند در سنتز مواد آلی محسوب می شوند. علاوه، این ترکیبات از جمله ناجور هسته های مهم و فعال از لحاظ بیولوژیکی به شمار رفته و به طور گسترده ای در ساختار تعداد قابل توجهی از ترکیبات فعال بیولوژیکی و داروهای مصنوعی مهم وجود دارند. در این مقاله روشی نو، تک ظرف و مؤثر برای سنتز مشتقات جدیدی از این ترکیبات ارایه شده است. در ابتدا از واکنش تری کلرو استونیتریل، آمین ها و نین هیدرین در حلال اتانول ترکیبات ۳a، ۸a-دی هیدروکسی ایندنو[۱،۲-d] ایمیدازولی سنتز گردیدند. در ادامه از اکسایش تک- ظرف دی ال های سنتز شده با استفاده از تتراسات سرب در حلال استیک اسید مشتقات ایزوبنزوفوران-۱-(۳H)-اون های مربوطه تهیه گردیدند. واکنش برای انواع آمین های آروماتیک و آلیفاتیک به خوبی انجام شد و محصولات نهایی به کمک اطلاعات طیفی ¹H-NMR، ¹³C-NMR و IR شناسایی شدند.

کلمات کلیدی: تری کلرواستونیتریل، آمین ها، نین هیدرین، ایزوبنزوفوران-۱-(۳H)-اون، ۳a، ۸a-دی هیدروکسی ایندنو[۱،۲-d] ایمیدازول.

۱- مقدمه

مشتقات ایزوبنزوفوران-۱-(۳H)-اون ها (فتالیدها) (شکل ۱) نماینده ی دسته ی بزرگی از مواد طبیعی اند که خواص بیولوژیکی متنوع و مهمی دارند [۱]. فتالیدهای استخلاف شده در موقعیت ۳، واحدهای ناجور حلقه ی حیاتی در بسیاری از ترکیبات فعال زیستی مانند ایزوکومارین ها، آنتراکینون ها، آنتراسایکلین ها و آلكالوئیدهای متعدد دیگر هستند [۲ و ۳]. ویژگی های برجسته آن ها شامل: فعالیت های ضد باکتری،^۱ ضد تشنج،^۲ ضد HIV، ضد تنگی نفس (ضد آسم)،^۳ ضد تومور^۴ [۴]، ضد پلاکت،^۵ و خاصیت طولانی کننده ی بیهوشی و بازدارندگی PGF2a می باشد [۵ و ۶].

mrmohamadizadeh@pgu.ac.ir

*نویسنده مسئول: دانشیار شیمی آلی، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه خلیج فارس بوشهر، ایران

¹Antibacterial

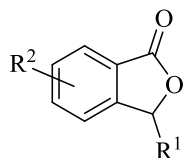
²Anti convulsant

³Anti asthmatic

⁴Anti tumor

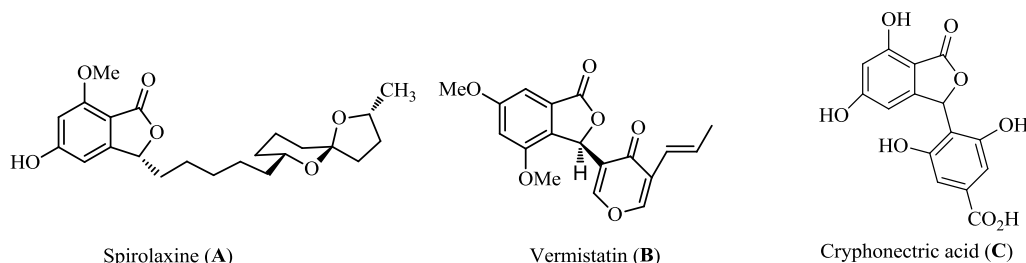
⁵Anti platelet

مشتقات ۳-آلکیلیدین فتالید به خاطر خواص ضد انقباضی،^۱ گیاه‌کشی^۲ [۷] و حشره‌کشی^۳ [۸] معروف و مورد توجه قرار دارند. دارند. چارچوب‌های فتالیدی نه تنها در ساختار ترکیبات فعال بیولوژیکی وجود دارند بلکه واسطه‌های مفیدی برای سنتز محصولات طبیعی چند حلقه‌ای نیز به شمار می‌روند [۹ و ۱۰].



شکل ۱- ساختار کلی ایزوبنزوفوران-(۳H)-اون‌ها (فتالید)

ساختار چند فتالید دارای خواص بیولوژیکی در شکل ۲ نشان داده شده است. هلیکوباکترپیلوری^۴ یک پاتوژن انسانی است که منجر به از بین رفتن مخاط معده، زخم اثنی‌عشر و در نهایت عامل سرطان‌زای معده شناخته شده است. ترکیب اسپیرولاکسین (ساختار A، شکل ۲) که دارای ساختار فتالیدی است، به عنوان دارویی برای درمان این بیماری توسط یاداو^۵ و همکارانش معرفی شد [۱۱]. ورمیستاتین (ساختار B، شکل ۲) نیز یک متابولیت از انواع پنی‌سیلیوم با اسکلت فتالیدی است که به عنوان یک آنتی‌بیوتیک با تاثیرات بازدارندگی از پیشرفت سرطان طبقه‌بندی می‌شود [۱۲]. از فراورده‌های طبیعی فتالیدی دیگر می‌توان به کریفونکتریک اسید (ساختار C، شکل ۲)، جداسازی شده توسط آرنون^۶ و همکارانش از محیط کشت آزمایشگاهی یک نژاد سمی از موجود ذره بینی به نام کریفونکتریک، اشاره کرد [۱۳].



شکل ۲- ترکیبات فعال بیولوژیکی دارای چارچوب ایزوبنزوفوران-(۳H)-اون (فتالیدی)

با توجه به اهمیت بسیار بالای ترکیبات دارای اسکلت ایزوبنزوفورانی (فتالیدی)، که به بخش کوچکی از آن اشاره شد، و علی‌رغم ارایه روش‌های گوناگون برای سنتز این دسته از ترکیبات [۱۴-۲۳]، طراحی و معرفی روش‌های کارآمد و آسان جدید که به ویژه همراه با رعایت الزامات زیست محیطی نیز باشند امری بسیار مهم و از نظر تحقیقاتی از حوزه‌های فعال شیمی آلی

^۱Anti spasmodic

^۲Herbicida

^۳Insecticida

^۴Helicobacter pylori

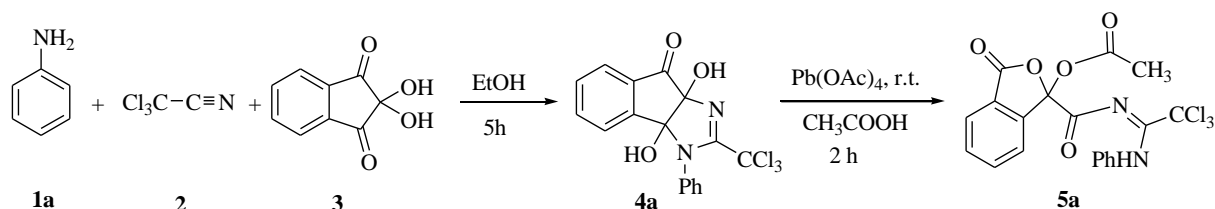
^۵Yadav

^۶Arnone

می‌باشد [۲۴-۲۶]. در ادامه ی علاقه‌مندی ما به توسعه فرایندهای مؤثر برای سنتز ناجورهسته‌های بالقوه فعال بیولوژیکی [۲۷-۳۲]، در این مقاله روشی نو، تک ظرف و مؤثر برای سنتز مشتقات جدیدی از ایزوبنزوفوران‌ها ارائه می‌شود.

۲- بحث و نتیجه گیری

در این پروژه سنتز مشتقاتی از ایزوبنزوفوران-۱(۳H)-اون-۵ از طریق واکنش بین آمین‌های آروماتیک ۱، تری‌کلرو استونیتریل ۲ و نین هیدرین ۳ و به دنبال آن شکست اکسایشی حدواسط‌های دی‌هیدروکسی ایندنو[۲،۱-d]ایمیدازولی ۴ مربوطه مورد بررسی قرار گرفت (شمای ۱). در ابتدا از واکنش بین آنیلین ۱a، تری‌کلرو استونیتریل ۲ و نین هیدرین، دی‌هیدروکسی ایندنو[۲،۱-d]ایمیدازول ۴a سنتز گردید. واکنش در حلال اتانول، دمای اتاق و در مدت زمان ۵ ساعت انجام گرفت. با توجه به شناخته بودن روش سنتز و ساختار حدواسط‌های ۴ [۳۳] تصمیم گرفته شد مرحله بعدی واکنش یعنی شکست اکسایشی بدون جداسازی ۴a و به صورت تک ظرف صورت گیرد. عموماً دو واکنشگر برای انجام واکنش شکست اکسایشی دی‌ال‌های مجاور مانند مشتق دی‌هیدروکسی ایندنو[۲،۱-d]ایمیدازول ۴a مورد استفاده قرار می‌گیرند: تتراستات سرب در محیط استیک اسید و پریدیک اسید در آب یا مخلوط حلال‌هایی مانند آب و اتانول و... [۳۴] از این دو واکنشگر تنها تتراستات سرب در استیک اسید توانست به نحو مؤثری واکنش شکست اکسایشی دی‌ال ۴a به ایزوبنزوفوران ۵a را به انجام برساند. پس از اتمام واکنش مشخص شد با افزودن آب به محیط واکنش محصول سریعتر و با بهره بیشتری بدست می‌آید تا تبخیر حلال در دمای نسبتاً بالا.



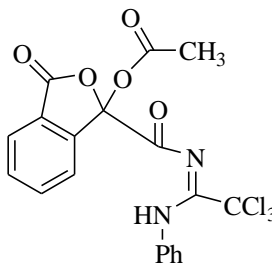
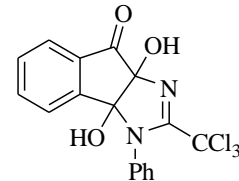
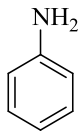
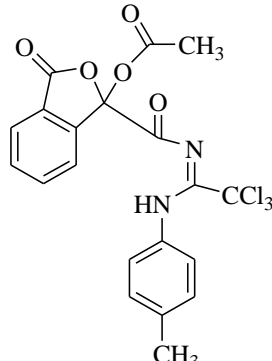
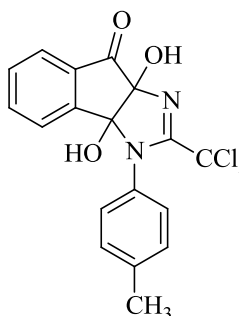
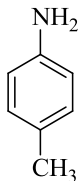
طرح ۱- سنتز تک ظرف ایزوبنزوفوران ۵a از طریق شکست اکسایشی دی‌هیدروکسی ایندنو[۲،۱-d]ایمیدازول ۴a

شناسایی ایزوبنزوفوران ۵a براساس بررسی داده‌های طیف‌های IR، $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ آن صورت گرفت. به عنوان مثال در طیف IR ترکیب پیک تک شاخه موجود در 3352 cm^{-1} مربوط به ارتعاش پیوند NH آمین نوع دوم است، ضمن اینکه پیک‌های ظاهر شده در 1767 و 1735 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی گروه‌های کربونیل می‌باشند. در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب پروتون‌های متیل به صورت پیک تک شاخه در $\delta = 1/87$ ظاهر شده‌اند در حالیکه پروتون‌های آروماتیک به صورت چهار دسته پیک چندتایی در گستره $\delta = 7/15-7/81$ رزونانس داده‌اند. پیک نمایان شده در جابجایی شیمیایی $8/07\text{ ppm}$ مربوط به پروتون گروه آمین می‌باشد.

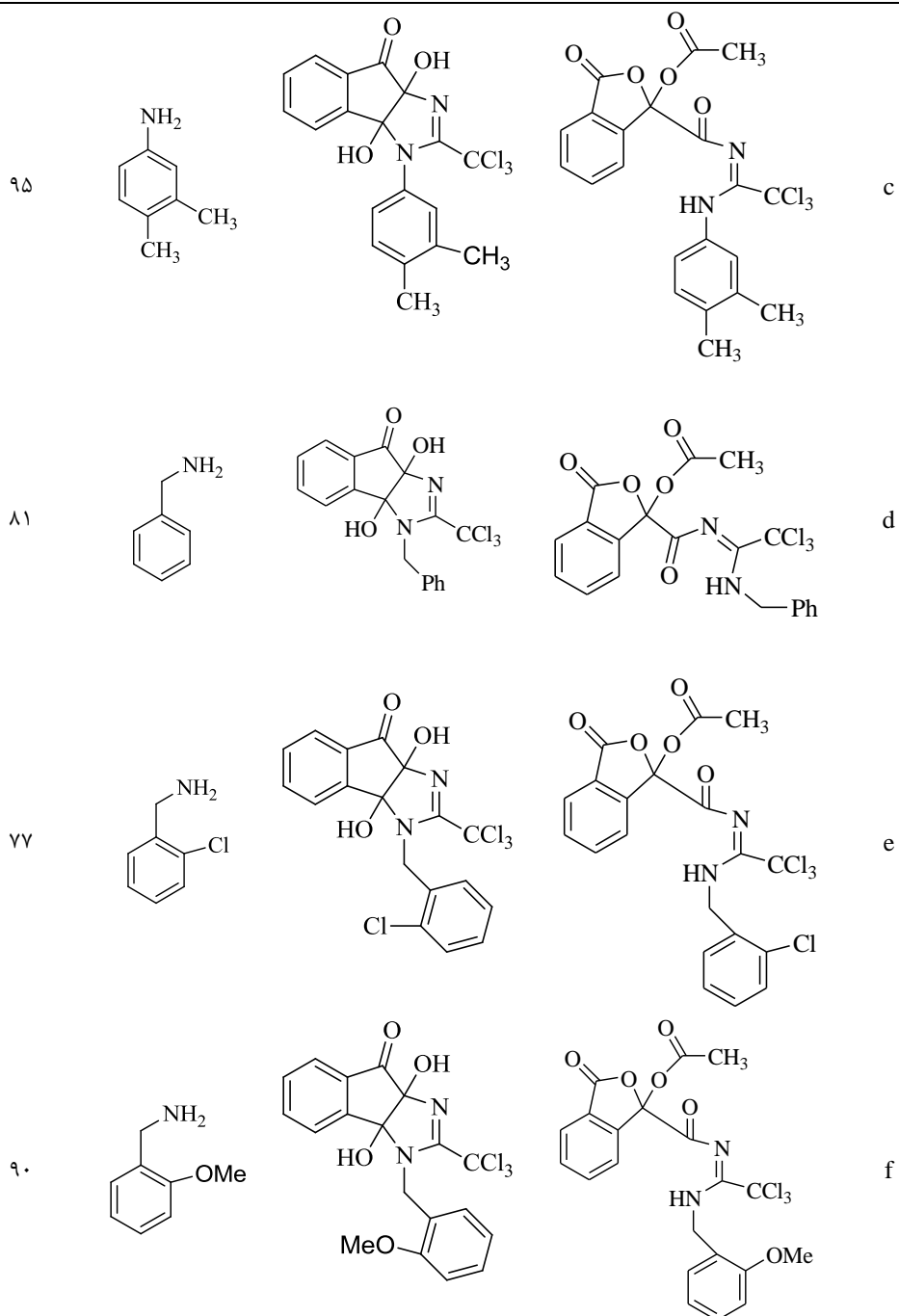
در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ایزوبنزوفوران 5a وجود هفده پیک مجزا در جابجایی‌های شیمیایی مناسب، با ساختار ترکیب سازگار است. سیگنال موجود در $\delta = 23/3$ مربوط به کربن CH_3 و سیگنال‌های موجود در $\delta = 91/6$ ، $101/7$ ، $103/3$ به ترتیب مربوط به کربن‌های CCl_3 ، C-O و C=N هستند. کربن‌های حلقه آروماتیک در گستره‌ی جابجایی‌های شیمیایی ppm $125/7-144/6$ رزونانس داده‌اند. در نهایت پیک‌های موجود در $\delta = 171/0$ و $\delta = 170/0$ و $\delta = 169/0$ به کربن‌های گروه‌های کربونیلی اطلاق داده می‌شوند.

به منظور بررسی توانمندی روش کار ارایه شده برای تهیه انواع ایزوبنزوفوران‌های با ساختار کلی مشابه ترکیب 5a، تعدادی از مشتقات آنیلین و همینطور بنزیل آمین تحت شرایط این آزمایش قرار گرفتند. نتایج حاصله در جدول ۱ گردآوری شده است. همانطوری که ملاحظه می‌شود واکنش برای انواع مشتقات آمینی، در شرایط استفاده از تتراستات سرب، به خوبی انجام گرفت و محصولات ایزوبنزوفورانی 5a-f با بهره‌های بسیار خوبی جداسازی شدند. با توجه به پیشرفت صددرصدی واکنش‌ها و محلول بودن عمده ناخالصی‌ها در آب، محصولات پس از شست و شو با آب گرم دارای خلوص بالایی بودند و غالباً بدون نیاز به خالص‌سازی بیشتر برای اخذ داده‌های طیف‌سنجی مورد استفاده قرار گرفتند. برای آمین‌های آروماتیک و بنزیلی که دارای گروه‌های الکترون‌کشنده قوی مانند NO_2 ، CO_2R و CN بودند واکنش در مرحله تولید حواسط‌های دی‌هیدروکسی ایندنو[۲،۱-d] ایمیدازولی ۴ مربوطه ناموفق بود و لذا محصولات نهایی ۵ آنها تشکیل نشدند.

جدول ۱- تهیه مشتقات ایزوبنزوفوران-(۳H)-اون-5a-f از طریق اکسیداسیون ترکیبات 3a، 3b-دی‌هیدروکسی-3a، 3b-دی‌هیدروایندنو[۲،۱-d] ایمیدازولی 4a-f (۱ میلی مول) توسط تتراستات سرب (۱ میلی مول) در استیک اسید (۳ میلی لیتر)

ردیف	محصول ۵	دی‌ال ۴	آمین ۱	بهره (%) ^ا
۹۱				
۸۹				

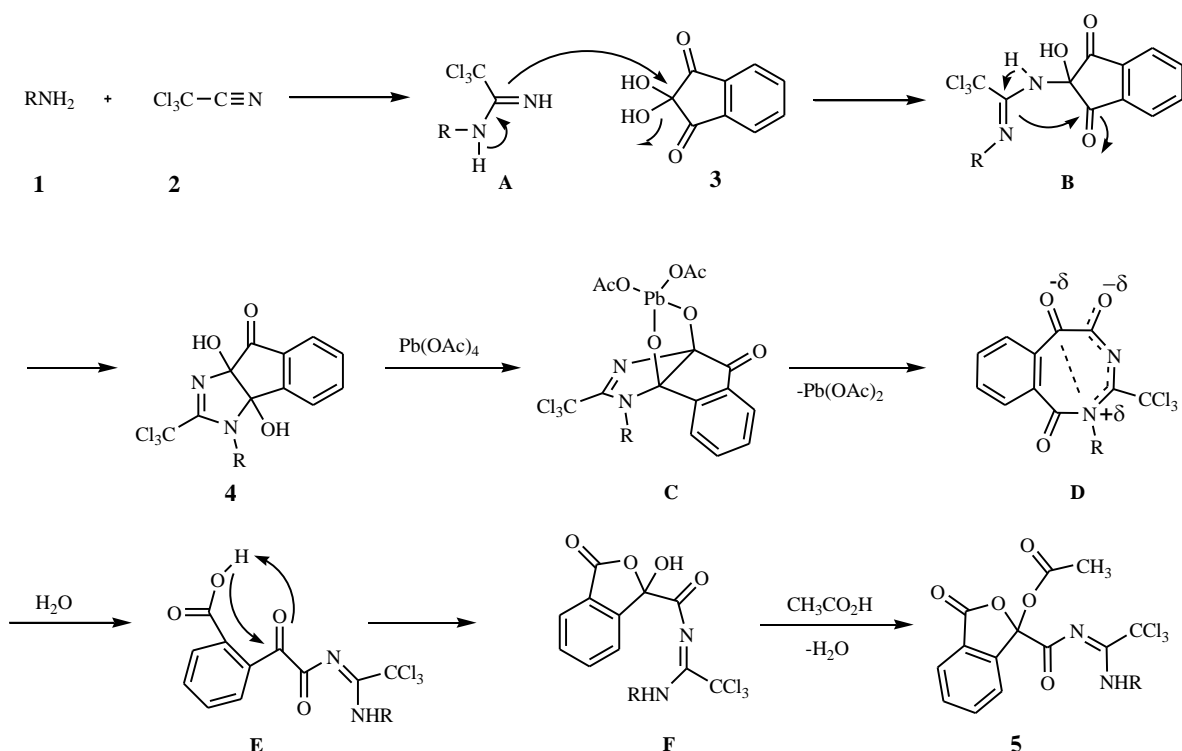
ادامه جدول ۱



آ- تمامی بهره ها مربوط به محصولات جداسازی و خالص سازی شده می‌باشند.

گرچه مطالعات سینتیکی و یا اسپکتروسکوپی خاصی به منظور بررسی دقیق مکانیسم واکنش صورت نگرفت، لیکن با توجه به ایجاد حدواسط های دی هیدروکسی ایندینو [۱،۲-d] ایمیدازول ۴ در محیط واکنش [۳۳] و همچنین با توجه به شیمی شناخته شده اکسایش دی ال های مجاور در حضور تتر استات سرب [۳۴]، مکانیسم زیر برای تهیه محصولات ایزوبنزوفوران ۵ پیشنهاد شده است (طرح ۲). در ابتدا از واکنش تری کلرواستونیتریل ۲ با مشتقات آمین ۱ حدواسط ایمیدوآمیدی A تشکیل می-

شود که طی دو مرحله، حمله هسته دوستی و واکنش حلقه زایی درون مولکولی، از طریق حدواسط **B** ترکیبات دی‌هیدروکسی ایندنو[۱،۲-d] ایمیدازول ۲ را تولید می‌نماید. سپس شکست اکسایشی این دی‌ال‌های حلقوی در مجاورت اکسندسته تتراستات سرب از طریق حدواسط **C** [۳۴] تولید حدواسط بنزودی‌آزوسینی **D** می‌نماید. وجود رزناس و برهمکنش درون مولکولی بین نیتروژن الکترون دهنده موقعیت ۲ و گروه‌های الکترون پذیرنده کربونیل موقعیت‌های ۵ و ۶، منجر به تمرکز بار مثبت قابل توجهی بر روی این نیتروژن و در نتیجه سهولت هیدرولیز حدواسط بنزودی‌آزوسین **D** می‌شود. بنابراین هیدرولیز حدواسط **D** در محیط واکنش حدواسط **E** را تولید می‌نماید که این حدواسط با انجام واکنش حلقه زایی درون مولکولی و تولید مشتق ایزوبنزوفورانی **F** و سپس استری شدن با استیک اسید، محصولات نهایی ایزوبنزوفوران ۵ را تولید می‌نماید.



طرح ۳- مکانیسم پیشنهادی برای تهیه مشتقات ایزوبنزوفوران‌های ۵ از طریق اکسایش مشتقات دی‌هیدروکسی ایندنو[۱،۲-d] ایمیدازول ۴ حاصل از واکنش آمین‌های ۱، تری کلرواستونیتریل ۲ و نین هیدرین ۳

۳- روش تجربی

۳-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

دمای ذوب ترکیبات جدید با استفاده از دستگاه Electrothermal 9200 اندازه‌گیری شد. میزان پیشرفت واکنش‌ها به کمک کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) بررسی گردید. دستگاه TLC مورد استفاده مدل G/Uv 256 nm بوده و کروماتوگرافی‌ها با استفاده از فاز ساکن TLC-Cardsilicagel انجام شد. طیف‌های IR محصولات با استفاده از دستگاه

¹Thin Layer Chromatography

اسپکتروفتومتری IR مدل FT-IR 460 Plus، شرکت Jasco ثبت شده است، که به منظور طیف‌گیری از تکنیک قرص KBr استفاده شد. همچنین طیف‌های $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ با دستگاه Bruker مدل DRX-Avance 400 در حلال‌های $\text{DMSO}-d_6$ و CDCl_3 نسبت به TMS به عنوان استاندارد داخلی ثبت شده است. مواد اولیه و حلال‌های مورد نیاز از شرکت‌های مرک^۱، فلوکا^۲ و آلدریچ^۳ تهیه و بدون خالص‌سازی اضافی مصرف شده‌اند.

۳-۲- روش عمومی برای تهیه مشتقات اکسوایزوبنزوفوران‌ها ۵a-f در محیط استیک اسید

به مخلوطی از تری‌کلرواستونیتریل ۲ (۰/۲ میلی‌لیتر، ۱ میلی‌مول) در اتانول (۵ میلی‌لیتر)، مشتقات آمین ۱ (۱ میلی‌مول) اضافه گردید. مخلوط واکنش به مدت ۵ ساعت توسط همزن مغناطیسی هم خورد. سپس نین‌هیدرین ۳ (۰/۱۷۸ گرم، ۱ میلی‌مول) اضافه گردید و اجازه داده شد مخلوط حاصل به مدت ۱ ساعت دیگر در دمای اتاق بچرخد. تولید رسوب سفید رنگ بیانگر اتمام این مرحله از واکنش بود. در ادامه تتراستات‌سرب (۰/۴۴۳ گرم، ۱ میلی‌مول) در حلال استیک‌اسید (۳ میلی‌لیتر) به ظرف واکنش اضافه شد و مخلوط حاصل به مدت ۲ ساعت در دمای محیط چرخید. پس از اتمام واکنش که با شفاف شدن مخلوط واکنش همراه بود و TLC نیز مؤید آن بود، به مخلوط آب (۵ میلی‌لیتر) اضافه شد که رسوب کرم رنگی حاصل گردید. محصولات خالص ۵ پس از صاف کردن مخلوط واکنش و شستشوی رسوب روی صافی با آب (۳×۵ میلی‌لیتر) به دست آمدند. در صورت نیاز، به منظور خالص‌سازی بیشتر رسوب حاصل از اتیل استات تبلور مجدد می‌شد.

۳-۳- داده‌های طیفی برخی محصولات به دست آمده

1-(1-(Phenylamino)-2,2,2-trichloroethylidene-carbamoyl)-1,3-dihydro-3-oxoisobenzofuran-1-yl acetate (5a):

Orange Powder (91%); m.p. 235-239 °C; IR (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3533, 1768, 1735, 1637; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 1.87 (s, 3H, CH_3), 7.15-7.23 (m, 2H, arom), 7.46-7.50 (m, 3H, arom), 7.62-7.65 (m, 1H, arom), 7.72-7.81 (m, 3H, arom), 8.07 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 23.3, 91.6, 101.7, 103.3, 125.7, 125.8, 130.6, 131.2, 132.2, 132.5, 134.9, 136.4, 140.3, 144.6, 169.0, 170.0, 171.0

1-(1-(*p*-Toluidino)-2,2,2-trichloroethylidene-carbamoyl)-1,3-dihydro-3-oxoisobenzofuran-1-yl acetate (5b):

Cream Powder (89%); m.p. 192-195 °C; IR (KBr), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3532, 1769, 1735, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.30 (s, 3H, CH_3), 7.00-7.10 (m, 2H, arom), 7.22-7.30 (m, 2H, arom), 7.60-7.68 (m,

^۱Merck

^۲Fluka

^۳Aldrich

1H, arom), 7.70-7.80 (m, 3H, arom), 8.03 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 22.4, 23.1, 91.5, 101.7, 103.2, 125.7, 125.8, 130.4, 131.7, 132.1, 132.2, 132.5, 136.3, 140.9, 144.6, 169.0, 170.2, 171.0

1-(1-(3,4-Dimethylphenylamino)-2,2,2-trichloroethylidene)carbamoyl)-1,3-dihydro-3-oxoisobenzofuran-1-yl acetate (5c):

Cream Powder (95%); m.p. 233-225 °C; IR (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3350, 1763, 1728; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.24 (s, 3H, CH₃), 6.88-6.94 (m, 2H, arom), 7.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, arom), 7.65-7.69 (m, 1H, arom), 7.76-7.84 (m, 3H, arom), 8.06 (s, 1H, NH), ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 19.1, 19.5, 21.6, 89.9, 101.5, 103.2, 124.0, 124.1, 126.0, 129.6, 130.3, 130.5, 130.8, 130.9, 134.7, 137.5, 138.1, 143.0, 167.3, 168.8, 169.3

1-((1-(Benzylamino)-2,2,2-trichloroethylidene)carbamoyl)-1,3-dihydro-3-oxoisobenzofuran-1-yl acetate (5d)

Cream Powder (89%); m.p. 215-217 °C; IR (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3532, 1768, 1737, ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2.22 (s, 3H, CH₃), 4.54 (t, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂), 7.29-7.31 (m, 5H, arom), 7.36-7.39 (m, 3H, arom), 7.80 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, arom), 8.89 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 21.4, 42.6, 89.6, 102.0, 120.9, 125.8, 126.7, 129.9, 131.9, 132.4, 133.5, 137.1, 141.3, 143.0, 154.0, 169.1, 170.2, 170.9.

1-((1-((2-Chlorobenzyl)amino)-2,2,2-trichloroethylidene)carbamoyl)-1,3-dihydro-3-oxoisobenzofuran-1-yl acetate (5e)

Cream Powder (89%); m.p. 204-206 °C; IR (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3528, 1765, 1735, ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2.15 (s, 3H, CH₃), 4.50 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, CH₂), 4.66 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, CH₂), 7.40-7.55 (m, 2H, arom), 7.62-7.66 (m, 2H, arom), 7.69-7.80 (m, 4H, arom), 8.03 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 21.8, 48.0, 92.2, 104.6, 120.2, 125.4, 126.9, 127.4, 128.3, 128.6, 129.8, 132.2, 135.1, 135.3, 139.5, 141.6, 154.8, 168.0, 169.2, 171.6.

1-((1-((2-Methoxybenzyl)amino)-2,2,2-trichloroethylidene)carbamoyl)-1,3-dihydro-3-oxoisobenzofuran-1-yl acetate (5f)

Cream Powder (89%); m.p. 192-194 °C; IR (KBr), $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3381, 1765, 1728, ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2.15 (s, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.62-4.69 (m, 2H, CH₂), 7.00 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, arom), 7.18-7.29 (m, 2H, arom), 7.36-7.43 (m, 2H, arom), 7.60-7.68 (m, 1H, arom), 7.81-7.8 (m, 2H, arom), 7.98 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 21.5, 47.3, 56.0, 94.1, 104.3, 111.0, 120.7, 120.9, 125.6, 126.6, 127.1, 127.9, 129.8, 131.0, 135.6, 140.6, 154.8, 157.7, 167.8, 168.8, 170.5.

۴- نتیجه گیری

در این گزارش یک روش تک ظرف شبه چهارجزیی جدید برای تهیه مشتقات ایزوبنزوفورانی بر اساس واکنش بین آمین ها، تری کلرواستونیتریل، نین هیدرین و تتراستات سرب ارایه شده است. واکنشها در دمای محیط و در مجاورت اتانول و استیک

اسید طی زمان های کلی قابل قبولی به اتمام رسیدند و محصولات با بهره های خوب تا عالی جداسازی شدند. این روش ضمن برخورداری از مزایای واکنش های تک ظرف و سادگی روش، کارایی بسیار خوبی برای تهیه انواع مشتقات ایزوبنزو فورانی از خود نشان داد. اگرچه می توان مراحل تهیه، جداسازی و خالص سازی مشتقات دی هیدروکسی ایندینو[۲،۱-d] ایمیدازولی ۴ را جداگانه انجام داد و این موضوع حتی منجر به بهبود راندمان مرحله اکسیداسیون هم می شود لیکن انجام تک ظرف واکنش ضمن کوتاهتر نمودن زمان کلی واکنش ها راندمان کلی آنها را هم افزایش می دهد.

۵- تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از حمایت های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه خلیج فارس-بوشهر صمیمانه تشکر می نمایند.

۶- مراجع

- [1] S. M. Landge, M. Berryman and B. Torok, *Tetrahedron Letters*, **49** (2008) 4505.
- [2] A. O. Patil, A. J. Heeger and F. Wudl, *Chemical Reviews*, **88** (1988) 183.
- [3] J. Roncali, *Chemical Reviews*, **97** (1997) 173.
- [4] J. Fуска, A. Fuskova and B. Proksa, *Chemical Abstract*, **106** (1987) 95582.
- [5] S. Mor, S. N. Dhavan, M. Kapoor and D. Kumar, *Tetrahedron*, **63** (2007) 594.
- [6] O. Yoshimitsu, H. Kunio, K. Kiyoshi and C. Masao, *Chemical Abstract*, **117** (1992) 6972.
- [7] M. Lacova, *Chemical Abstract*, **111** (1989) 115015m.
- [8] W. C. Ko, L. C. Lin, S. H. Lin, P. Y. Hwang, C. Y. Hsu, G. Y. Wang and C. W. Chang, *Chemical Abstract*, **101** (1984) 48511.
- [9] L. Jie, W. Haifei, Z. Fangrui, K. Jacek, X. Li-Wen and L. Yixin, *Chemical Communications*, **48** (2012) 4707.
- [10] B. L. Xu, S. H. Pang, Z. R. Guo and X. T. Liang, *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **20** (2000) 773.
- [11] J. S. Yadav, M. Sreenivas, A. S. Reddy and B. V. S. Reddy, *Journal of Organic Chemistry*, **75** (2010) 8307.
- [12] N. H. S. A. Murtaza, T. B. Sarfaraz, B. Tahira, N. Sultana and S. Faizi, *Planta Medica*, **63** (1997) 191.
- [13] H. Schutz, "Benzodiazepines", Springer, Heidelberg (1982).
- [14] R. Weiss, *Organic Syntheses*, **2** (1943) 61.
- [15] Z. J. Vejdek, O. Newmecek, V. Musil and A. Simek, *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, **29** (1964) 776.
- [16] R. Karmakar, P. Pahari and D. Mal, *Chemical Reviews*, **114** (2014) 6213.
- [17] R. L. Shriner and L. S. Keyser, *Journal of Organic Chemistry*, **5** (1940) 200.
- [18] E. D. Bergmann, *Journal of Organic Chemistry*, **21** (1956) 461.

- [19] H. Zimmer and R. D. Barry, *Journal of Organic Chemistry*, **27** (1962) 3710.
- [20] A. Yamaguchi and M. Okazaki, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1973** (1973) 110.
- [21] A. Yamaguchi and M. Okazaki, *Chemical Abstract*, **78** (1973) 84494.
- [22] E. Napolitano, G. Spinelli, R. Fiaschi and A. Marsili, *Synthesis*, (1985) 38.
- [23] C. E. Castro, E. G. Gaughan and D. C. Owsley, *Journal of Organic Chemistry*, **31** (1966) 4071.
- [24] D. Á. Mayela, N. Antonio, R. A. Teresa and D. Guillermo, *European Journal of Pharmacology*, **752** (2015) 40.
- [25] B. Ye and N. Cramer, *Synlett*, **26** (2015) 1490.
- [26] Z. Hong, Z. Tinli, Y. Tao and C. Mingzhong, *Journal of Organic Chemistry*, **80** (2015) 8849.
- [27] M. R. Mohammadizadeh, M. Bahramzadeh and S. Z. Taghavi, *Tetrahedron Letters*, **51** (2010) 5807.
- [28] M. R. Mohammadizadeh and N. Firoozi, *Tetrahedron Letters*, **51** (2010) 2467.
- [29] G. H. Mahdavinia, M. R. Mohammadizadeh, N. Ariapour and M. Alborz, *Tetrahedron Letters*, **55** (2014) 1967.
- [30] M. R. Mohammadizadeh, N. Firoozi and R. Aradeh, *Helvetica Chimica Acta*, **94** (2011) 410.
- [31] D. Saberi, M. R. Mohammadizadeh and R. Esmaeili, *Helvetica Chimica Acta*, **98** (2015) 1411.
- [32] M. R. Mohammadizadeh and M. Alborz, *Tetrahedron Letters*, **55** (2014) 6808.
- [33] S. Seyfi, Z. Hossaini and F. Rostami-Charati, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **16** (2013) 788.
- [34] F. A. Carey and R. J. Sundberg, "Advanced Organic Chemistry", Part B, springer, New York (2007).