

## سنتر کارآمد کینولین به وسیله ترکیبات $\beta$ -سیانو کربونیل با استفاده از $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ به عنوان کاتالیست و بررسی ویژگی ضد باکتری آن

محسن سرگردان آرانی<sup>۱\*</sup>، ربابه مهدی زاده<sup>۲</sup> و بهروز میرزا<sup>۳</sup>

۱- استادیار شیمی آلی، گروه شیمی، واحد یادگار امام خمینی (ره) شهرری، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- کارشناس ارشد شیمی آلی، واحد یادگار امام خمینی (ره) شهرری، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳- دانشیار شیمی آلی، گروه شیمی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

دریافت: آبان ۱۳۹۵، بازنگری: آذر ۱۳۹۵، پذیرش: آذر ۱۳۹۵

**چکیده:** کاربردپذیری کینولین در زمینه‌های پزشکی، غذایی، کاتالیستی، رنگ، پالایش و تجهیزات الکترونیکی به خوبی اثبات شده است. در نتیجه سنتر کینولین‌ها به یک هدف جذاب برای شیمیدان‌های سنتزی آلی تبدیل شده است. در این کار مشتقات آمینو و سیانو کینولین، در یک روش کارآمد به وسیله واکنش اورتو آمینو آریل کتون‌ها با ترکیبات بتاسیانو کربونیل با استفاده از  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  به عنوان کاتالیست در دسترس و ارزان از طریق واکنش فریدلندر سنتز شده است. با این روش کینولین‌های مربوط با بازده و خلوص بالا تهیه و شناسایی شده‌اند. همچنین نقش اساسی کاتالیست در بازده‌ها و نوع فراورده‌ها مشخص و بحث شده است. در نهایت نتیجه‌ها آزمون‌های ضد میکروبی این ترکیبات اثرات قابل توجهی در ویژگی ضد میکروبی در برابر باکتری‌های گرم مثبت استافیلوکوکوس ارئوس و گرم منفی اش‌ریشیا کولی را نشان می‌دهد.

**واژه‌های کلیدی:** کینولین، واکنش فریدلندر، ترکیبات سیانو کربونیل، استافیلوکوکوس ارئوس، اش‌ریشیا کولی

### مقدمه

استفاده می‌شود [۱۳]. برای سنتر کینولین‌ها، روش‌های متعددی شامل روش اسکراب [۱۴ و ۱۵]، کنراد-لیمپاچ-نور [۱۶ و ۱۷]، پیترینگر [۱۸] و کمبس [۱۹] می‌توان اشاره کرد، که بسیاری از آن‌ها متحمل شرایط سخت واکنش، بازده ضعیف و یا استفاده از کاتالیست گران می‌شوند. بنابراین، برخی از روش‌های به‌طور کلی، ساده و کارآمد برای سنتر این هتروسیکل مهم هنوز هم در تقاضا هستند. به عنوان یکی از مسیرهای که اغلب برای آماده‌سازی مشتقات کینولین استفاده می‌شود، سنتر فریدلندر که شامل تراکم یک ۲-آمینوبنزالدهید با یک آلدید، کتون یا ترکیب دارای

سودمندی مشتقات کینولین در زمینه پزشکی، غذایی، کاتالیستی، رنگ و تجهیزات الکترونیکی به خوبی ثابت شده است [۱]. همچنین، مشتقات کینولین در سنتر ضد قارچ‌ها، ضد ویروس‌ها، حشره‌کش‌ها، لاستیک‌های سنتزی و مواد معطره استفاده می‌شود [۲]. افزون بر آن کینولین‌ها در حوزه زیستی [۱ و ۳ تا ۵] ضد آمیبی، ضد باکتری [۶]، ضد مالاریا [۷ و ۸] و ضد تومورهای سرطانی [۹ و ۱۰]، همچنین به عنوان داروی ایدز و آلزایمر [۱۱ و ۱۲] میدان وسیعی پیدا کرده‌اند و به طور گسترده به عنوان مهارکننده‌های سامانه‌های زیستی

آروس و گرم منفی اشریشیاکلی مورد ارزیابی قرار گرفت که نتیجه‌ها مشخص کرد ترکیبات سنتز شده از ویژگی‌های ضد میکروبی به نسبت خوبی برخوردار هستند.

### بخش تجربی

مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

همه مواد شیمیایی مورد استفاده در این پژوهش شامل اورتو-آمینوبنزوفنون، اورتو-آمینواستوفنون، متیل سیانواستات، اتیل سیانواستات و سیانو استون و نیز حلال‌ها با درجه خلوص تجزیه‌ای، از شرکت مرک آلمان تهیه شدند و بدون آماده‌سازی قبلی مورد استفاده قرار گرفتند.

برای اندازه‌گیری نقطه ذوب از دستگاه نقطه ذوب الکتریکی مدل B4300 Bamstead استفاده شد. طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته پروتون و کربن با استفاده از دستگاه Bruker-Ac80 300 مگاهرتز در حلال دی‌متیل سولفوکسید دوتره، طیف‌های فرسرخ با استفاده از قرص KBr و دستگاه THERMO ICO TNEXUS 870-FT-IR و طیف‌های جرمی با استفاده از دستگاه NETWORK MASS SELECTIVE DETECTOR 5973 در 70 الکترون‌ولت به دست آمد.

آزمون‌های ضد میکروبی با باکتری‌های گرم مثبت، استافیلوکوکوس ارئوس و گرم منفی، اشریشیاکولی با روش AATCC 100-1993 انجام شد. در این آزمون‌ها 1 میلی‌لیتر از محلول کشت باکتری با غلظت  $10^5$  cfu/ml روی نمونه موردنظر در یک لوله آزمایش منتقل و سپس نمونه در دستگاه انکوباتور قرار داده شد. همچنین، رطوبت و دمای آن کنترل شد. پس از گذشت 24 ساعت، رقیق‌سازی صورت گرفت و 1 میلی‌لیتر از این محلول را به پلیت حاوی 25 ml نوتریت آگار استریل افزوده شد و پس از همگن کردن، به مدت 18 تا 24 ساعت در دمای  $37^\circ\text{C}$  در انکوباتور قرار داده شد. پس از آن پلیت‌ها را از انکوباتور خارج و شمارش باکتری‌های زنده انجام شد. محاسبه درصد سرعت کاهش باکتری با استفاده از معادله 1 صورت گرفت.

$$R(\%) = [(A-B)/A] \times 100 \quad (1)$$

چند گروه کربونیل که دارای گروه آلفا متیلن فعال است انجام می‌شود [20]. این فرایندی کلاسیک است که به‌طور معمول یا با بازروانی یک محلول آبی یا الکلی از واکنشگرها در حضور باز یا با حرارت دادن مخلوطی از مواد معدنی و آلی در دمای بین 150 تا 220 درجه سانتی‌گراد در غیاب حلال و کاتالیست برای تولید کینولین‌های 2 و 3 استخلافی با بازده‌های متوسط اجرا می‌شود. برای مثال، گزارش شده است که قطراتی از سولفوریک اسید غلیظ و یا کلریدریک اسید 6 مولار به‌عنوان یک کاتالیست کارآمد در یک روش تراکمی فرید لندر استفاده شده [21]. با این روش، ترکیبات ساختاری متنوعی از جمله اورتو-آمینوبنزوفنون، می‌توانند کینولین‌های مربوطه در بازده‌های متوسط به بالا را به دست دهند. با این حال، این روش هنوز هم دارای برخی از اشکالاتی است، به‌ویژه، با استفاده از اسیدهای بسیار قوی به‌عنوان کاتالیست، برای مثال، استفاده بیش‌ازحد از استیک اسید به‌عنوان حلال، یا حتی نیاز به استفاده از یک حمام فلزی که می‌تواند دمای واکنش را به بالای 200 درجه برساند. بنابراین، این روش‌ها در اندازه‌های بالاتر از نظر سازگاری با محیط‌زیست و مقرون‌به‌صرفه بودن نامناسب است. متأسفانه، تلاش برای گسترش این روش خیلی موفقیت‌آمیز نیست، به‌ویژه برای اورتو-آمینوبنزوفنون هم موفق نیست. برای برداشتن این محدودیت‌ها، در این پژوهش بر آن شدیم تا واکنش تراکمی بین ترکیبات اورتو-آمینو بنزو (یا استو) فنون 1 (a-b) را با ترکیبات آلکیل سیانو استات 2 (b-c) یا سیانو استون در حضور آهن (III) کلرید شش آبه ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) به‌عنوان کاتالیست در حلال تولوئن برای تهیه مشتقات کینولین از طریق واکنش فریدلندر انجام دهیم. نتیجه‌ها مشخص کرد افزون بر شرکت اورتو-آمینو استو فنون با بازده بالا در تراکم، اورتو-آمینو بنزو فنون غیرفعال نیز در چنین تراکم‌هایی به‌واسطه حضور کاتالیست انتخابی با بازده خوبی شرکت می‌کند. نکته قابل توجه در این تراکم‌ها استفاده از ترکیبات سیانو کربونیل در واکنش‌های فرید لندر مورد استفاده واقع نشده بود است. همچنین با توجه به ویژگی زیستی و ضد باکتری ترکیبات کینولینی مقاومت این ترکیبات در برابر باکتری‌های گرم مثبتی مانند استافیلوکوکوس

(KBr)  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3061(CH<sub>3</sub>), 2925, 2225 (C≡N), 1611(C=N), 1565(C=N), 1487, 1388, 1025, 793, 699; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  8.072 (d, 1H Ar), 7.92 (t, 1H Ar), 7.62 (m, 4H Ar), 7.55 (m, 3H Ar) 2.86(s, 3H CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz) DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  158, 154, 148, 132, 130, 129, 128, 127, 126, 125, 123, 116, 106, 26; MS: m/z%: 244 [M+, 70], 218(60), 179(90), 168(60), 167(50), 165(60), 127(40), 117(80), 79(70), 77(85), 76(44), 65(50), 26(60).

1,2-dihydro-4-methyl-2-oxoquinoline-3-carbonitrile (3c C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O); m.p. 337 °C (dec). IR (KBr)  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3126, 3093, 3012(CH<sub>3</sub>), 2890, 2220 (C≡N), 1658(C=N), 1565(C=N), 1312, 1240, 1164, 1120, 845, 763; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  12.31 (s br, H, NH), 7.90 (d, J=8 Hz, 1H Ar), 7.66 (t, J=7.7, 1H, Ar), 7.33 (m, 2H, Ar), 2.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz) DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  159, 139, 134, 127, 122, 118, 116.09, 116.01, 115.5, 106, 18; MS: m/z%: 184 [M+, 40], 142(75), 120(65), 118(35), 44(70), 40(85).

1,2-dihydro-2-oxo-4-phenylquinoline-3-carbonitrile (3d, C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O); m.p. 393-396 °C(dec). IR (KBr)  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3152, 3012 (CH<sub>3</sub>), 2934, 2221(C≡N), 1660(C=N), 1474, 1429, 1337, 1273, 1243, 843, 754; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  12.30 (s br, H, NH), 7.63 (d, J=6 Hz, 2H Ar), 7.49(m, 4H, Ar), 7.05 (m, 3H, Ar); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz) DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  168, 151, 140, 137, 131, 130, 129, 128.5, 128, 127.55, 127, 1, 126, 125, 116, 98; MS: m/z%: 246 [M+, 40], 203(55), 180(60),

در آن A تعداد کلونی باکتری روی نمونه عمل نشده، B تعداد کلونی باکتری روی نمونه عمل شده و R درصد سرعت کاهش رشد باکتری است. نتیجه‌های به دست آمده، نتیجه ۵ بار تکرار بوده است.

#### روش تهیه عمومی ترکیبات

درون یک بالون ته گرد ۲۰ میلی لیتر تولوئن، ۱ میلی مول o-آمینو استوفنون یا o-آمینو بنزو فنون (1a یا 1b) و همچنین یک میلی مول متیل سیانو استون یا متیل سیانو استات یا اتیل سیانو استات (2a or 2b or 2c) ریخته شد. مخلوط در مدت زمانی که در جدول ۱ مشخص شده است تا تکمیل واکنش تحت رصد TLC هم زده و بازروانی شد. در انتها، مخلوط واکنش با آب رقیق (۵ میلی لیتر) و با اتیل اتر استخراج شد (۳×۱۰). پس از خشک کردن، لایه اتری تحت فشار کاهش یافته تغلیظ شد و باقیمانده به دست آمده با استفاده از ستون سیلیکاژل و با سامانه حلال اتیل استات / هگزان (۸:۱) جداسازی و خالص شد. فرآورده به دست آمده به وسیله طیف‌های MS، <sup>13</sup>CNMR، <sup>1</sup>HNMR، IR شناسایی شد.

#### داده‌های طیفی

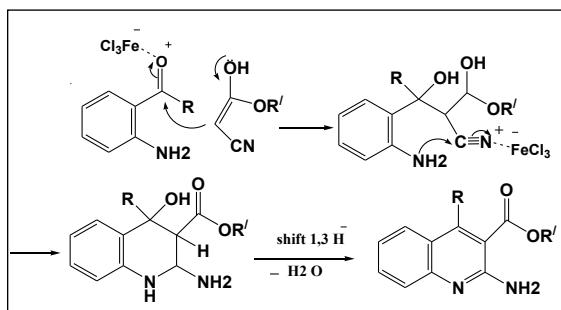
2,4-dimethylquinoline-3-carbonitrile (3a, C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>); light yellow; m.p. 320-324 °C (dec). IR (KBr)  $\bar{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3050(CH<sub>3</sub>), 2930, 2220(C≡N), 1630(C=N), 1569(C=N), 1424, 1383; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7.90 (q, J=3 Hz, 1H Ar), 7.66 (q, J=2.5 Hz, 1H Ar), 7.30 (m, 2H Ar), 2.84(s, 3H CH<sub>3</sub>), 2.34(s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz) DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  159, 158, 139, 133, 126, 122, 118, 116, 115, 105, 28, 18; MS: m/z%: 182 [M+, 60], 124(45), 116 (60), 92(80), 101(70), 76(35), 51(65), 40(90).

2-methyl-4-phenylquinoline-3-carbonitrile (3b, C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>); light yellow; m.p. 350-353 °C(dec). IR

### نتیجه‌ها و بحث

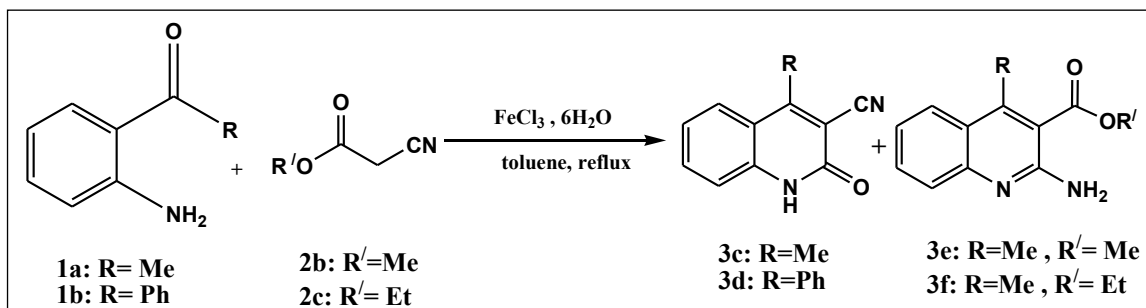
در این کار نخست واکنش متیل سیانو استات (2b) با اورتو آمینو استوفنون (1a) در حلال تولوئن در حضور کاتالیست آهن (III) کلرید ۶ آبه و در شرایط بازروانی انجام شد. در نتیجه فرآورده کینولینی مربوطه با بازده بالا به دست آمد (جدول ۱ ردیف ۷ و شکل ۱). در ادامه جایگزینی اتیل با متیل در سیانو استات (2c) با موفقیت انجام شد (جدول ۱ ردیف‌های ۹ و شکل ۱).

با شناسایی فرآورده‌ها، مشخص شد یکی از فرآورده از طریق تبدیل گروه سیانو به آمین در جریان حلقوی شدن و تبدیل به کینولین پیش می‌رود (شکل ۲). فرآورده دوم نیز از طریق خروج متوکسی یا اتوکسی پیش می‌رود (شکل ۳).



شکل ۲ سازوکار پیشنهادی برای تشکیل مشتقات ۲-آمینو کینولین

با جایگزینی اورتو آمینو بنزو فنون (1b) با اورتو آمینو استوفنون در همان شرایط ذکر شده بالا فرآورده فقط ترکیب سیانو بود (جدول ۱ ردیف‌های ۱۱ و ۱۳). همچنین با جایگزینی سیانو استون (2a) با متیل سیانو استات، فرآورده فقط سیانو به دست آمد (جدول ۱ ردیف‌های ۱ و ۴ و شکل ۴).



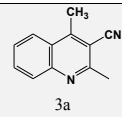
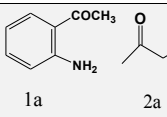
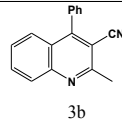
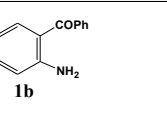
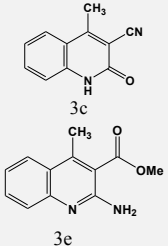
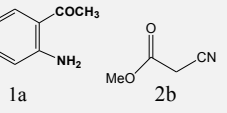
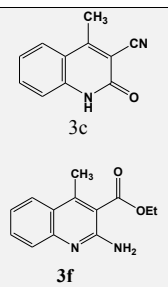
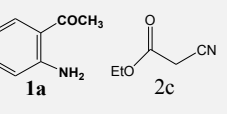
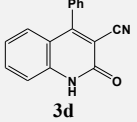
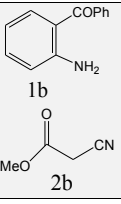
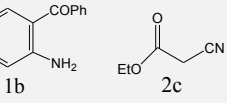
شکل ۱ نمای کلی از واکنش آلکیل آمینو بنزو فنون با آلکیل سیانو استات در حضور FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O به عنوان کاتالیست

169(70), 155(70), 91(80), 77(36), 65(66).

methyl 2-amino-4-methylquinoline-3-carboxylate (3e, C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); m.p. 310 °C (dec). IR (KBr)  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>: 3100-3500(br, NH<sub>2</sub>), 3150, 3008 (CH<sub>3</sub>), 2934, 1661, 1474, 1430, 1014; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7.91 (d, J=8 Hz, 1H Ar), 7.67(t, J=8 Hz, 1H, Ar), 7.33 (m, 2H Ar), 5.66(br s, 2H NH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz) DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  159., 158, 139, 133, 126, 122, 118, 116, 115, 105, 78, 18;; MS: m/z%: 216 [M<sup>+</sup>, 15], 184 (95), 155(72), 102(30), 77(25), 63(26), 43(24).

ethyl 2-amino-4-methylquinoline-3-carboxylate (3f, C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); m.p. 345 °C (dec). IR (KBr)  $\bar{\nu}$  cm<sup>-1</sup>: 3100-3500(br, NH<sub>2</sub>), 3148, 30020 (CH<sub>3</sub>), 2937, 1662, 1479, 1430,; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz), DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  7.91 (d, J=8 Hz, 1H Ar), 7.65(t, J=8 Hz, 1H, Ar), 7.30 (m, 2H Ar), 4.99(br s, 2H NH<sub>2</sub>), 4.30(q, J=7.1 Hz, 2H), 1.36(t, J = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz) DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  159, 158, 139, 134, 126, 122, 118, 116, 115, 105, 77, 18, 15. MS: m/z%: 230 [M<sup>+</sup>, 46], 201(60), 189(60), 157(50), 141(70), 103(60), 91(40), 79(35), 73(65), 55(50), 42(90), 40(75), 29(80).

جدول ۱ بازده، زمان واکنش و تأثیر کاتالیست بر روی نوع فراورده

بازده % و (نسبت فراورده‌ها)	زمان واکنش ساعت	شرایط کاتالیست/حلال	فراورده	واکنشگرها	ردیف
۷۵	۳	FeCl <sub>3</sub> /PhCH <sub>3</sub>			۱
۶۰	۶	Et <sub>3</sub> N/ EtOH	3a	1a 2a	۲
۶۰	۶	NaOH/E tOH	3a	1a 2a	۳
۷۸	۳	FeCl <sub>3</sub> /PhCH <sub>3</sub>			۴
—	۲۴	Et <sub>3</sub> N/ EtOH	بدون انجام واکنش	1b 2a	۵
—	۲۴	NaOH/EtOH	بدون انجام واکنش	1b 2a	۶
۸۰ (3c:3e=۳:۲)*	۳	FeCl <sub>3</sub> /PhCH <sub>3</sub>			۷
۵۶ (3c:3e= ۱:۱)	۱۳	Et <sub>3</sub> N/ EtOH	3c, 3e	1a 2b	۸
۷۸ (3c:3f=۳:۲)	۳	FeCl <sub>3</sub> /PhCH <sub>3</sub>			۹
۵۰ (3c:3f=۱:۱)	۱۳	Et <sub>3</sub> N/ EtOH	3c, 3f	1a 2c	۱۰
۸۵	۳	FeCl <sub>3</sub> /PhCH <sub>3</sub>			۱۱
—	۲۴	Et <sub>3</sub> N/ EtOH	بدون انجام واکنش	1b 2b	۱۲
۷۸	۴	FeCl <sub>3</sub> /PhCH <sub>3</sub>	3d		۱۳
—	۲۴	Et <sub>3</sub> N/ EtOH	بدون انجام واکنش	1b 2b	۱۴

\* نسبت دو فراورده به دست آمده

یا NaOH در حالت آمینو بنزو فنون این کاتالیست نمی تواند گروه کربونیل را برای حمله هسته دوستی فعال کند و بنابراین، واکنشی انجام نمی شود (جدول ۱ ردیف های ۵، ۶، ۱۲ و ۱۴).

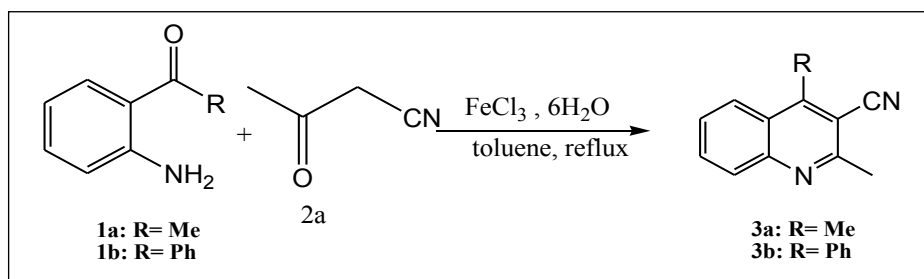
#### آزمون ضد میکروبی

با توجه به کاربردهای دارویی کینولین ها و مواردی که در مقدمه آورده شد [۱ تا ۶]، و همچنین به دلیل وجود گروه های جانمایی آمینو و سیانو بر روی ترکیبات سنتزی بر آن شدیم ویژگی ضد میکروبی ترکیبات سنتز شده را بررسی کنیم.

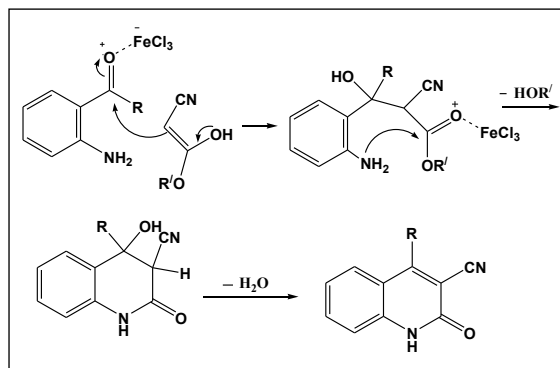
با توجه به نتیجه ها آزمون های ضد میکروبی که در جدول ۲ آورده شده می توان نتیجه گرفت که ترکیبات سنتز شده روی باکتری های گرم مثبت مانند استافیلوکوکوس ارئوس که دارای غشاء سیتوپلاسمی تک لایه ای و از گروه های پپتیدی گلیکوژنی هستند راحت تر عبور کرده و اثر تخریبی بیشتری دارد یعنی اثرات ضد میکروبی بیشتری دارند. در صورتی که باکتری های گرم منفی مانند اشریشیاکولی در برابر ترکیبات ضد میکروب مقاوم تر هستند (جدول ۲).

جدول ۲ نتیجه های ضد میکروبی ترکیبات سنتز شده

نام ترکیب	درصد سرعت کاهش استافیلوکوکوس ارئوس (R%)	درصد سرعت کاهش اشریشیاکلی (R%)
3a	۴۵	۳۰
3b	۳۵	۳۳
3c	۴۸	۳۷
3e	۵۲	۳۶
3f	۶۴	۵۰
3d	۵۷	۴۷



شکل ۴ واکنش انجام شده با سیانو استون در حضور  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$



شکل ۳ سازوکار پیشنهادی برای تشکیل مشتقات ۳-سیانو کینولین

لازم به یادآوری است پیش از این که واکنش های یاد شده اجرا شود واکنش ها در حضور تری اتیل آمین و نیز سدیم هیدروکسید به عنوان باز در حلال های اتانول و استونیتریل انجام شد. نتیجه های به دست آمده در جدول ۱ فهرست شده است. مشخص شد در حالت اورتو آمینو استوفنون فراورده همانند حالت  $FeCl_3$  است ولی با بازده کمتر و زمان بیشتر (جدول ۱ ردیف های ۲، ۳، ۸ و ۱۰). همچنین، استفاده از اورتو آمینو بنزو فنون در حضور  $Et_3N$  هیچ گونه فراورده تولید نکرد (جدول ۱ ردیف های ۵، ۶، ۱۲ و ۱۴) در صورتی که استفاده از  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  به عنوان کاتالیست باعث انجام واکنش می شود (جدول ۱ ردیف های ۴، ۱۱ و ۱۳). بنابراین، در اینجا می توان به نقش حیاتی کاتالیست  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  پی برد. به نظر می رسد در حالت استفاده از اورتو آمینو بنزو فنون که گروه کربونیل برای حمله نوکلئوفیل به وسیله حلقه فنیل غیرفعال تر و کاتالیست ذکر شده در جهت فعال کردن گروه کربونیل وارد عمل می شود (شکل های ۲ و ۳) ولی در حالت کاتالیست های  $Et_3N$

## نتیجه گیری

چنین واکنش‌هایی می‌شود. استفاده از این کاتالیست باعث شده مشتقات غیرفعال در واکنش فرید لندر از قبیل اورتو آمینو بنزو فنون واکنش‌پذیر شوند. همچنین مشتقات  $\beta$ -سیانو کربونیل که پیش از این در واکنش فرید لندر به کار گرفته نشده بود، برای سنتز مشتقات کینولین با گروه‌های سیانو و یا آمینو مورد استفاده قرار گیرد. در نهایت این که مشخص شد این ترکیبات ویژگی ضد میکروبی قابل توجهی نیز دارند. مجموع موارد ذکر شده می‌تواند ما را در جهت سنتز طیف وسیعی از کینولین‌ها با استفاده از واکنش‌های متفاوت از گذشته و کاربردهای متنوع راهنمایی کند.

مشتقات جدید ۳-سیانو (یا ۲-آمینو) کینولین که دارای گروه‌های آلکیل و یا آریل هستند با ترکیبات  $\beta$ -سیانو کربونیل و  $\alpha$ -آمینو استوفنون (یا  $\alpha$ -آمینو بنزو فنون) با استفاده از  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  به‌عنوان یک کاتالیست با عملکرد بالا از طریق واکنش فریدلندر سنتز شده‌اند. شرایط واکنش مورد بحث قرار گرفته و سازوکار واکنش ممکن مطرح شده است.

با توجه نتیجه‌های آزمایش‌ها مشخص شد استفاده از کاتالیستی همچون  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  نسبت به کاتالیست‌های کلاسیکی همانند  $\text{Et}_3\text{N}$  یا  $\text{NaOH}$  باعث افزایش بازده در

## مراجع

- [1] Madapa, S.; Tusi, Z.; Batra, S.; Curr. Org. Chem. 20, 28, 12, 13, 1116-1183, 2016.
- [2] Shirame, S. P.; Jadhav, S. Y.; Bhosale, R. B.; Asian. J. Pharm. Clin. Res, 7, 1, 163-165, 2014.
- [3] Yang, H. K.; Tong, Yuan.Feng.; Wu, S.; Chin. Chem. Lett. 27, 3, 349-352, 2016.
- [4] Metwally, A.; Abdel-Aziz, M.; Lashine M.; Hussein, I.; Badawy H.; Bioorg. Med. Chem. 14, 8675-8682, 2006
- [5] Palluotto, F.; Sosic, A.; Pinato, O.; Zoidis, G.; Catto, M.; Sissi, C.; Gatto, B.; Carotti, A.; Eur. J. Med. Chem. 123, 10, 2016, 704-717, 2016.
- [6] Shiri, M.; Nejatinejhad-Arani, A.; Faghihi, Z.; Shintre, S.A.; Koorbanally, N.A.; Org. Chem. Res. 2, 2, 113-119, 2016.
- [7] Radini, A. M.; Elsheikh, M.Y.; El-Telbani, E.M.; Khidre, R. E.; Org. Chem. Res, 2, 2, 113-119, 2016.
- [8] Jain, M.; Khan, S.; Tekwani, B.; Jacob, M.; Singh, S.; Singh, P.; Jain, R.; Bioorg. Med. Chem. 13, 4458-4466, 2005.
- [9] Jhanwar, D.; Sharma, J.; IJPRBS. 4, 2, 130-148, 2015.
- [10] Watson, A.; Fleet, J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nugh, R.; J. Phytochem. 56, 265, 2001.
- [11] Gutiérrez, M.; Arévalo, B.; Martínez, G.; Valdés, F.; Vallejos, G.; Carmona, U.; San Martine, A.; J. Chem. Pharm. Res. 7, 3, 351-358, 2015.
- [12] Deady, W.; Desneres, J.; Kaye, A.J.; Bioorg. Med. Chem. 9, 445, 2001.
- [13] Holla, B.; Mahalinga, S.; Karthikeyan, M.; Kberalib, MS.; Shetty, PNS.; Bioorg Med. Chem. 14, 2040-2047, 2006.
- [14] Yadav G. D.; Kumbhar. R. P.; Helder, S.; IRECHE. 4, 6, 597-607, 2012.
- [15] Mendez, L. Y. V.; Gomez, C. M. M.; Curr. Org. Chem. 9, 141-16, 2005.
- [16] Fuchao, Yu.; Shengjiao, Yan.; Ling, Hu.; Yongchao, Wang.; Org. Lett. 13, 18, 4782-4785, 2011.
- [17] Cottet, F.; Marull, M.; Lefebvre, O.; Schlosser, M.; Eur. J. Org. Chem. 1559-1568, 2003.
- [18] Sangshetti, N.; Zambare, A.; Gonjari, I.; Shinde, B.; Mini. Rev. Org. Chem. 11, 1-24, 2014.
- [19] Alyamkina, E.A.; Yamashkin, S.A.; Artaye-

- va, N.N.; Yurovskaya, M.A.; Mosc. Univ. Chem Bull. 65, 335–340, 2010.
- [20] Ryabukhin, V.; Naumchik, S.; Plaskon S.; Grygorenko, O.; Tolmachev, A.; J. Org. Chem. 76, 14, 5774–5781, 2011.
- [21](a) Dupont, J.; de Souza, R.F.; Suarez, P.A.Z.; Chem. Rev. 102, 3667, 2002; (b) Zhao, D.B.; Wu, M.; Kou, Y.; Min E.Z.; Catal. Today, 74, 157, 2002; (c) Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; J. Mol. Catal. A, 182–183, 419, 2002.



## An efficient synthesis of quionolines by $\beta$ -cyanocarbonyl compounds via friedlander reaction using $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as catalyst

M. Sargordan-Arani<sup>1,\*</sup>, R. Mahdizadeh<sup>2</sup> and B. Mirza<sup>3</sup>

1. Assistant Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, Yadegar-e-Imam Khomeini, Shahre Rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. MSc in Organic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, Yadegar-e-Imam Khomeini, Shahre Rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

3. Associate Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

Received: July 2016, Revised: September 2016, Accepted: October 2016

**Abstract:** The utility of quinoline derivatives in the areas of medicine, food, catalyst, dye, refineries, and electronics is well established. As a result, the synthesis of quinolines have been an attractive goal for an organic chemist. In this work, amino and cyano quinolines derevatives have been synthesized in an efficient method by treatment of o-aminoaryl ketones and  $\beta$ -cyano carbonyl compounds using  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  as an available and inexpensive catalyst via Friedlander reaction. By this approach, the related Quinolines have been prepared in excellent yields and purity and well characterized. In addition, the basic contribution of the catalyst to the efficiencies and the products has been determined and discussed. Finally, the antibacterial tests on these compounds indicate considerable effects on the antibacterial properties against Staphylooccus positive gram and Escherichia Coli bacteria.

**Keywords:** Quinoline, Friedlander reaction, Condensation reactions, Cyano carbonyl compounds