

سنتر کتن ایمن‌های عامل دار با استفاده از هیدرازون‌ها، استرهای استیلنی و ایزو سیانیدها

محمد بیات*⁺، سمیه زینلی نیکو، منیره رضایی

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران

چکیده: واکنش سه جزئی تک ظرفی، آسان و کارآمد آلکیل ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی و ترکیب‌های هیدرازون در حلال دی کلرومتان و در دمای اتاق منجر به سنتر کتن ایمن‌های پر استخلاف جدید می‌شود. مشتق‌های هیدرازون از واکنش آلدهیدهای آروماتیک با ایساتین و مشتق‌های آن و یا ترکیب‌های بنزهیدرازید با بازده بالا تهیه شدند. حدواسط ۳،۱-دوقطبی به دست آمده از افزایش آلکیل ایزوسیانید به استرهای استیلنی در مجاورت ترکیب‌های دارای پروتون اسیدی مانند هیدرازون‌ها تولید کتن ایمن می‌کند. کتن ایمن‌های پر استخلاف می‌توانند به عنوان پیش ماده مناسب برای سنتر ترکیب‌های آلی استفاده شوند. از برتری‌های این واکنش انجام شدن آن در شرایط خنثی و بدون نیاز به فعال سازی و کاتالیزگر است.

واژه‌های کلیدی: واکنش سه جزئی؛ آلکیل ایزوسیانیدها؛ بنزهیدرازید؛ کتن ایمن؛ استرهای استیلنی.

KEYWORDS: Three-component reaction; Alkyl isocyanides; Benzhydrazide; Ketenimines; Acetylenic esters

مقدمه

زوج یون به دست آمده از واکنش DMAD و ایزوسیانید

زوج یون، یک حدواسط ناپایدار است که از واکنش هسته دوست‌های خنثی با پذیرنده‌های الکترون دوست تشکیل می‌شود و یک حدواسط مهم در سنتزهای آلی برای تشکیل گستره وسیعی از هتروسیکل‌هاست. این حدواسط فعال، پس از مجموعه‌ای از انتقال‌ها، به وسیله هسته دوست‌ها به دام می‌افتد.

در حقیقت استیلن دی کربوکسیلات، سه مسیر (الف)، (ب) و (پ) را پیش روی دارد. در مسیر (الف) و (پ) افزایش هسته دوست واکنش چند جزئی را ایجاد می‌کند. در مسیر (ب) هسته دوست حذف می‌شود و نقش کاتالیزوری بازی می‌کند و یک واکنش دوجزئی خواهیم داشت. در مسیر (ب) به طور معمول

هسته دوست‌هایی مثل فسفین‌ها و آمین‌های نوع سوم مانند پیریدین‌ها و کینولین‌ها وجود دارند، درحالی که در مسیر (الف) و (پ) هسته دوست‌ها، کاربن‌های هتروسیکل (NHCs) و ایزوسیانیدها هستند (شمای ۱) [۱].

طی سال‌های بسیاری، صدها واکنش چند جزئی توصیف شده‌اند که مهم‌ترین دسته‌ی آن‌ها واکنش‌های چند جزئی بر مبنای ایزوسیانیدها است. امروزه برخی از ایزوسیانیدها به‌عنوان آنتی‌بیوتیک، برخی برای سنتر ترکیبات دارویی گوناگون، و برخی نیز در عرصه‌های گوناگون شیمی به‌منظور روش‌های جدید سنتزی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

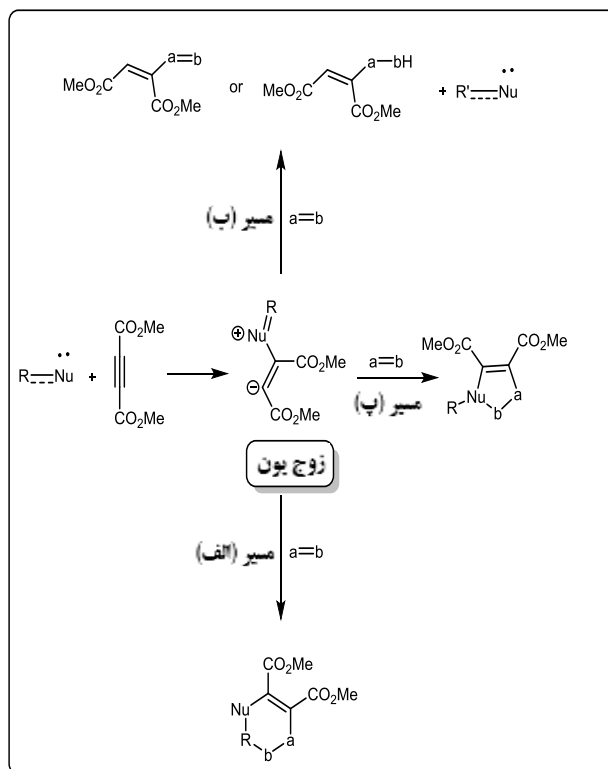
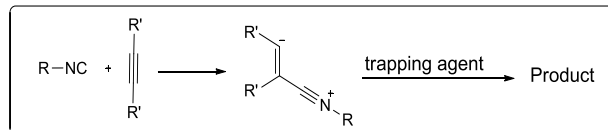
*E-mail: bayat_mo@yahoo.com

*عهده دار مکاتبات

واکنش‌های چند جزئی بر پایه ایزوسیانیدها^۱ (IMCRs) متنوع‌تر از واکنش‌های چند جزئی دیگر هستند. ظرفیت بالای ایزوسیانیدها سبب توسعه واکنش‌های چند جزئی و مشاهده فرایندهای متنوع تشکیل پیوند شده است همچنین سبب گستره وسیعی از گروه‌های عاملی و سطح بالای شیمی‌گرایی و فضاگرایی در فرآورده‌ها شده است. شیمی فضایی ترکیب‌های خالص، مهم‌ترین ویژگی در سنتز ترکیب‌های دارویی است. واکنش‌های چند جزئی بر پایه ایزوسیانیدها، مسئله کنترل فضایی نیز وجود دارد. در واکنش‌های یوگی و پسرینی یک مرکز فضایی جدید و در نتیجه فرآورده‌های راسمیک ایجاد می‌شود [۳، ۴]. تاکنون، بیش‌ترین کاربرد فرآورده‌های به دست آمده از IMCRs، تهیه ترکیب‌های دارویی بوده است. سادگی عملکرد، صرفه‌جویی در زمان، فرآورده‌های متنوع و همچنین گستره وسیعی از ترکیبات شیمیایی سبب علاقه مندی شرکت‌های دارویی به انجام طرح‌های پژوهشی با استفاده از واکنش‌های چند جزئی بر مبنای ایزوسیانیدها شده است [۵]. شرایط ویژه‌ی واکنش‌های چند جزئی IMCRs سبب فعالیت ویژه‌ی گروه عاملی ایزوسیانیدها شده است. هیچ گروه عاملی دیگری توانایی واکنش با هر دوی هسته دوست‌ها و الکترون دوست‌ها را در یک اتم مشابه، ندارد که به اصطلاح افزایش آلفا^۲ بیان می‌شود. گروه‌های عاملی دیگر از اتم‌های متفاوت با الکترون دوست‌ها و هسته دوست‌ها واکنش می‌دهد.

اولین IMCR توسط پسرینی^۳ ارائه شده است و اولین گزارش واکنش ایزوسیانیدها و DMAD توسط وینترفلد^۴ در سال ۱۹۶۹ میلادی بیان شده است [۶]. این واکنش اولیه پایه‌ای برای سنتز دسته‌ی بزرگی از فرآورده‌های مورد نیاز شد که در آن زوج یون^۵ به دست آمده از واکنش ایزوسیانیدها و استرهای استیلنی در مجاورت گروه‌های کربونیل در واکنش‌های افزایش حلقوی شرکت می‌کنند و فرآورده‌های اسپرو حلقوی را منجر می‌شوند [۷].

اغلب در اثر افزایش حد واسط‌های یون دوقطبی به CH و NH و یا OH اسیدها، هتروسیکل‌های ۵ و ۶ عضوی تشکیل می‌شود [۸-۱۲]. واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلنی در مجاورت ترکیب‌های NH - اسید منجر به تشکیل کتن ایمین‌ها می‌شود. کتن ایمین‌ها $(R^1R^2C=C=NR^3)$ با آلن‌ها و کتن‌ها هم‌الکترون هستند و از نظر ترمودینامیکی از کتن‌ها پایدارترند. کتن ایمین‌ها در زمره خانواده کیومولن‌ها هستند و به دلیل استفاده‌های متنوع، بسیار مورد توجه هستند [۱۳، ۱۴]. از آن‌ها به عنوان آغازگرهای بسیار فعال واکنش برای



شمای ۱- مسیرهای واکنش زوج یون استیلنی دی کربوکسیلات

ایزوسیانیدها به آسانی تهیه می‌شوند و واسطه مؤثری برای سنتز انواع ترکیب‌ها هستند و تنها دسته‌ای از ترکیب‌های آلی پایدارند که در آن‌ها کربن دو ظرفیتی وجود دارد. وجود کربن دو ظرفیتی منجر به واکنش‌های گوناگونی به ویژه واکنش‌های حلقه‌زایی و واکنش‌های چند جزئی می‌شود. مسیر واکنش‌های ایزوسیانیدها چنان است که کربن دو ظرفیتی به کربن چهار ظرفیتی تبدیل می‌شود و افزایش هسته دوست و الکترون دوست هر دو به روی کربن دو ظرفیتی کاربنی صورت می‌گیرد.

برخی از ویژگی‌های مهم واکنش‌های چند جزئی بر مبنای ایزوسیانیدها (IMCRs) عبارت‌اند از: انجام واکنش در حلال‌های سبز مانند آب یا اتانول، بازده بالای واکنش، شرایط ملایم واکنش، انجام واکنش در شرایط بدون کاتالیزگر و همچنین دستیابی به گستره وسیعی از ترکیبات هتروسیکل با فعالیت‌های دارویی و زیست شناختی بالا است [۲].

(۱) Isocyanide-based multicomponent reactions

(۳) Passerini

(۵) Zwitterion

(۲) α -adduct hydrazones

(۴) Winterfeldt

آنالیز و شناسایی فرآورده‌ها

Dimethyl 2-((tert-butylimino)methylene)-3-(1-(4-methylenebenzoyl)-2-(2-oxoindolin-3-ylidene)hydrazinyl)succinate (4a): Yield: 0.403 g (80%); Yellow solid; mp 180-182 °C; IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3359 (NH), 2971, 2864 (CH), 2069 (C=C=N), 1747, 1696 (C=O, C=N), 1258, 1158 (C-N, C-O); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46$ (9H, s, CMe_3), 2.42 (3H, s, CH_3), 3.71, 3.76 (6H, 2s, 2OMe), 5.95 (1H, s, CH), 7.03-7.91 (8H, m, ArH), 13.89 (1H, s, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.7$ (CH_3), 30.1, 30.7 and 32.3 (3CMe_3), 51.3 (CH), 51.9, 53.4 (2OCH_3), 59.4 (CMe_3), 62.7 (C=C=N), 110.6, 119.1, 122.0, 123.7, 124.3, 127.9, 129.6 and 129.2 (CH of Ar), 129.6, 131.4 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-CO}$), 131.7 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-CH}$), 136.5 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-NH}$), 140.6 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-CH}_3$), 143.6 (C=C=N), 161.5, 163.9, 165.9, 167.7 and 169.7 (C=N, 4C=O).

Dimethyl 2-(1-benzoyl-2-(2-oxoindolin-3-ylidene)hydrazinyl)-3-((tert-butylimino)methylene)succinate (4b): Yield: 0.308 g (63%); Yellow solid; mp 207-209 °C; IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3375 (NH), 2070 (C=C=N), 1692, 1609 (C=O, C=N), 1259, 1156 (C-N, C-O); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (9H, s, CMe_3), 3.77, 3.84 (6H, 2s, 2OMe), 5.96 (1H, s, CH), 7.39-8.01 (9H, m, ArH), 13.95 (1H, s, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.1$ (3CMe_3), 51.3 (CH), 52.0 and 53.4 (2OCH_3), 59.4 (CMe_3), 62.7 (C=C=N), 110.6, 115.7, 119.9, 122.1, 123.7, 127.9, 128.9, 129.1 and 131.4 (CH of ArH), 131.6 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-CO}$), 132.1 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-CH}$), 132.9 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-NH}$), 141.7 (C=C=N), 161.5, 162.7, 167.6, 168.5 and 169.7 (C=N, 4C=O).

Dimethyl 2-((cyclohexylimino)methylene)-3-(1-(4-methylenebenzoyl)-2-(2-oxoindolin-3-ylidene)hydrazinyl)succinate (4c): Yield: 0.307 g (61%); Yellow solid; mp 198-200 °C; IR (KBr) ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3375 (NH), 2938, 2857 (CH), 2077 (C=C=N), 1694, 1610 (C=O, C=N), 1260, 1111 (C-N, C-O); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ -2.11 (10H, m, 5CH_2), 2.38 (3H, s, CH_3), 3.57-3.86 (1H, m, CH-N), 3.64, 3.73 (6H, 2s, 2OCH_3), 5.92 (1H, s, CH), 7.04-7.86 (8H, m, ArH), 13.83 (1H, s, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.7$ (CH_3), 23.9, 25.2 and 33.2 (cy), 51.5 (CH), 51.9, 53.4 (2OCH_3), 58.0 (HC-N), 60.1 (C=C=N), 110.5, 115.6, 120.7, 122.0, 123.6, 124.6, 127.9 and

سنتر هتروسیکل‌های ۴، ۵ و ۶ عضوی استفاده می‌شود. به تازگی مطالعه‌های گسترده‌ای جهت سنتز کتن ایمین‌ها صورت گرفته است [۲۴-۱۵].

بخش تجربی**مواد شیمیایی و دستگاه‌های به کار برده شده**

حلال‌ها و مواد شیمیایی به صورت تجاری خریداری شده و بدون نیاز به خالص‌سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفتند. نقطه ذوب ترکیب‌ها با دستگاه Gallenkamp electrothermal-9100 اندازه‌گیری شده است. طیف‌های IR با دستگاه Bruker-Tensor-27 به صورت قرص KBr ثبت شده است. طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته‌های هیدروژن و کربن با دستگاه‌های طیف‌سنج Bruker-Avance DRX-300 به ترتیب 300 MHz و 75.4 MHz در حلال کلروفرم ثبت شده‌اند. پیشرفت واکنش به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک^۱ (TLC)، و با استفاده از صفحات آلومینیومی سیلیکاژل ۶۰ شرکت Merck بررسی شد و آشکارسازی به وسیله لامپ فرابنفش انجام شد.

روش عمومی تهیه مشتقات هیدرازون

مقدار ۱ میلی‌مول ایساتین (۰/۱۴۷ گرم) یا مشتقات بنزآلدئید (۰/۱۰۱ گرم)، ۱ میلی‌مول بنزهیدرازید (۰/۱۳۶) یا پارا تولوئیک بنزهیدرازید (۰/۱۵۰ گرم)، در ۸ میلی‌لیتر اتانول و چند قطره استیک اسید در شرایط بازروانی گرما داده شد و پس از سه ساعت مخلوط واکنش بر روی یخ خردشده ریخته و پس از تشکیل رسوب صاف شد. برای خالص‌سازی در اتانول نو بلور شد. فرآورده خالص به دست آمده به عنوان ماده‌ی اولیه واکنش (مشتق‌های هیدرازون) استفاده شد.

روش کار عمومی برای تهیه مشتقات دی‌آلکیل کتن ایمین

نخست مقدار یک میلی‌مول از مشتق‌های هیدرازون سنتز شده (طبق روش پیش) در سه میلی‌لیتر حلال دی‌کلرومتان حل شد و سپس یک میلی‌مول دی‌آلکیل استیلن دی‌کربوکسیلات به آن افزوده شد. پس از مدتی مقدار ۱/۲ میلی‌مول آلکیل ایزوسیانیدها رقیق شده در حلال دی‌کلرومتان، با سرنگ و به آرامی به محلول واکنش افزوده شد. این محلول به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق بر روی همزن مغناطیسی هم زده شد و فرآورده‌ها با استفاده از ستون کروماتوگرافی خالص شدند.

(۱) Thin Layer Chromatography

and 170.7 (C=N, 3C=O); MS: m/z (%) = 503.4 (M⁺, 1), 399 (10), 317 (7), 280 (50), 198 (100), 170 (40), 142 (34), 124 (22), 105 (94), 77 (37), 55 (44).

Dimethyl 2-(1-benzoyl-2-(4-chlorobenzylidene)hydrazinyl)-3-((cyclohexylimino) methylene)succinate (6b): Yield: 0.382 g (75%); White crystals; mp 153-163 °C; IR (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3044 (=CH), 2937, 2856 (CH), 2072 (C=C=N), 1749, 1670 (C=O, C=N), 1147 (C-O), 825 (C=C-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.32-2.05 (10H, m, 5CH₂), 3.75, 3.78 (6H, 2s, 2OMe), 3.87-3.94 (1H, m, CH-N), 5.80 (1H, s, CH), 7.27-7.74 (9H, m, arom.), 8.15 (1H, s, HC=N); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.8, 25.4 and 32.9 (cy), 51.7 (CH), 53.1 (HC-N), 54.3 and 58.3 (2OCH₃), 60.5 (C=C=N), 127.4, 128.6, 128.8, 129.7, 129.8 and 130.7 (arom. CH), 133.1 and 134.4 (2C_{ipso}), 135.5 (C=C=N), 161.6, 167.9, 170.7 and 170.7 (C=N, 3C=O); MS: m/z (%) = 510.1 (M⁺, 2), 404 (4), 371 (4), 289 (4), 252 (52), 170 (100), 138 (32), 105 (97), 77 (57), 55 (61), 41 (32).

Diethyl 2-(1-benzoyl-2-(4-chlorobenzylidene)hydrazinyl)-3-((cyclohexylimino) methylene)succinate (6c): Yield: 0.322 g (60%); Yellow paste; mp 151-156 °C; IR (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3047 (=CH), 2936, 2860 (CH), 2078 (C=C=N), 1738, 1666 (C=O, C=N), 1101 (C-O), 825 (C=C-H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (H, t, ³J_{HH} = 7.12 Hz, CH₃), 1.26 (3H, t, ³J_{HH} = 7.12 Hz, CH₃), 1.31-2.05 (10H, m, 5CH₂), 3.90-3.97 (1H, m, CH-N), 4.11-4.32 (4H, m, 2OCH₂), 5.77 (1H, s, CH), 7.27-7.72 (9H, m, arom.), 8.16 (1H, s, HC=N); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 and 14.4 (2CH₃), 23.7, 25.3 and 32.9 (cy), 54.3 (CH), 58.8 (HC-N), 60.4 and 62.0 (2OCH₂), 60.4 (C=C=N), 127.4, 127.5, 128.6, 129.7, 129.7 and 130.4 (arom. CH), 134.6 and 134.8 (2C_{ipso}), 142.1 (C=C=N), 163.1, 167.5, 170.3 and 170.7 (C=N, 3C=O).

Diethyl 2-(1-benzoyl-2-(3-chlorobenzylidene)hydrazinyl)-3-((cyclohexylimino) methylene) succinate (6d): Yield: 0.366 g (68%); Green oil; IR (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3046 (=CH), 2936, 2860 (CH), 2078 (C=C=N), 1738, 1666 (C=O, C=N), 1110 (C-O), 825 (C=C-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (H, t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, CH₃), 1.26 (3H, t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, CH₃), 1.30-1.97 (10H, m, 5CH₂), 3.89-3.90 (1H, m, CH-N), 4.05-4.35 (4H, m, 2OCH₂), 5.78

129.1 (CH of ArH), 129.5 (C_{ipso}-CO), 131.4 (C_{ipso}-CH), 138.3 (C_{ipso}-NH), 141.6 (C_{ipso}-CH₃), 143.6 (C=C=N), 161.5, 163.4, 164.1, 167.7 and 169.7 (C=N, 4C=O).

Diethyl 2-(1-benzoyl-2-(2-oxoindolin-3-ylidene)hydrazinyl)-3-((tert-butylimino)methylene)succinate (4d): Yield: 0.319 g (60%); Yellow paste; mp 202-204 °C; IR (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3273 (NH), 2076 (C=C=N), 1691, 1619 (C=O, C=N), 1249, 1136 (C-N, C-O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.19, 1.30 (6H, m, 2CH₃), 1.45 (9H, s, CMe₃), 4.23-4.28 (4H, 2s, 2OCH₂), 5.93 (1H, s, CH), 7.06-7.99 (10H, m, ArH), 13.97 (1H, s, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 14.3 (2CH₃), 30.1, 30.7 and 31.6 (3CMe₃), 51.4 (CH), 59.8 (CMe₃), 60.6 and 61.6 (2OCH₂), 63.0 (C=C=N), 110.7, 119.8, 120.6, 123.6, 124.4, 127.8, 128.8, 129.4 and 130.9 (CH of ArH), 131.5 (C_{ipso}-CO), 132.0 (C_{ipso}-CH), 132.8 (C_{ipso}-NH), 141.8 (C=C=N), 161.5, 163.6, 164.0, 167.1 and 169.3 (C=N, 4C=O).

Diethyl 2-(1-benzoyl-2-(2-oxoindolin-3-ylidene)hydrazinyl)-3-((cyclohexylimino)methylene)succinate (4e): Yield: 0.315 g (58%); Yellow oil; mp 198-200 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.09, 1.41 (6H, m, 2CH₃), 1.20-2.11 (10H, m, 5CH₂), 3.99-4.20 (4H, m, 2OCH₂), 5.85 (1H, s, CH), 7.00-7.87 (8H, m, ArH), 13.85 (1H, s, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 14.3 (2CH₃), 23.8, 25.6 and 33.2 (cy), 51.5 (CH), 59.9 (HC-N), 60.6 and 61.6 (2OCH₂), 63.0 (C=C=N), 110.6, 115.8, 120.5, 122.5, 123.6, 124.6, 127.9 and 129.1 (CH of ArH), 129.7 (C_{ipso}-C), 131.4 (C_{ipso}-CH), 139.3 (C_{ipso}-NH), 141.6 (C_{ipso}-CH₃), 143.6 (C=C=N), 161.5, 163.4, 164.1, 168.7 and 169.7 (C=N, 4C=O).

Diethyl 2-(1-benzoyl-2-benzylidenehydrazinyl)-3-((cyclohexylimino) methylene) succinate (6a): Yield: 0.352 g (70%); White crystals; mp 136-140 °C; IR (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3046 (=CH), 2936, 2860 (CH), 2078 (C=C=N), 1738, 1666 (C=O, C=N), 1110 (C-O), 825 (C=C-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, CH₃), 1.26 (3H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, CH₃), 1.30-2.10 (10H, m, 5CH₂), 3.85-3.99 (1H, m, CH-N), 4.10-4.40 (4H, m, 2OCH₂), 5.81 (1H, s, CH), 7.27-7.74 (10H, m, arom.), 8.17 (1H, s, HC=N); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.5 and 14.4 (2CH₃), 23.7, 25.3 and 32.9 (cy), 54.3 (CH), 58.8 (HC-N), 60.4 and 62.1 (2OCH₂), 60.4 (C=C=N), 127.4, 127.5, 128.6, 129.7, 129.7 and 130.4 (arom. CH), 134.6 and 134.8 (2C_{ipso}), 142.1 (C=C=N), 163.1, 167.5, 170.3

134.6 and 134.8 ($2C_{\text{ipso}}$), 142.1 ($C=C=N$), 163.1, 167.5, 170.3 and 170.7 ($C=N$, $3C=O$).

Dimethyl 2-(1-benzoyl-2-(4-methoxybenzylidene)hydrazinyl)-3-((cyclohexylimino) methylene)succinate (6h): Yield: 0.450 g (94%); Yellow powder; mp 97-102 °C; IR (KBr) ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 3044 (=CH), 2937, 2856 (CH), 2072 ($C=C=N$), 1749, 1670 ($C=O$, $C=N$), 1147 ($C-O$), 825 ($C=C-H$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30-1.77$ (10H, m, 5CH_2), 3.75, 3.79 (6H, 2s, 2OMe), 3.84-3.89 (1H, m, CH-N), 5.79 (1H, s, CH), 6.84-7.75 (9H, m, arom.), 8.13 (1H, s, HC=N); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.8$, 25.1 and 32.9 (cy), 51.6 (CH), 52.9 (HC-N), 55.3 and 58.6 (2OCH_3), 60.5 ($C=C=N$), 127.0, 127.2, 127.4, 129.0, 129.8 and 130.5 (arom. CH), 129.8 and 130.5 ($2C_{\text{ipso}}$), 134.6 ($C=C=N$), 160.9, 168.2, 170.4 and 170.6 ($C=N$, $3C=O$).

Dimethyl 2-(1-benzoyl-2-(4-nitrobenzylidene)hydrazinyl)-3-((cyclohexylimino) methylene)succinate (6i): Yield: 0.371 g (75%); Brown oil; IR (KBr) ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 3044 (=CH), 2937, 2856 (CH), 2072 ($C=C=N$), 1749, 1670 ($C=O$, $C=N$), 1147 ($C-O$), 825 ($C=C-H$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28-2.07$ (10H, m, 5CH_2), 3.67, 3.92 (6H, 2s, 2OMe), 3.85-3.92 (1H, m, CH-N), 5.81 (1H, s, CH), 7.27-8.06 (9H, m, arom.), 8.17 (1H, s, HC=N); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.5$, 31.9 and 32.9 (cy), 51.6 (CH), 53.5 (HC-N), 54.4 and 57.9 (2OCH_3), 60.4 ($C=C=N$), 126.3, 127.5, 127.8, 128.4, 129.7 and 130.9 (arom. CH), 134.1 and 134.5 ($2C_{\text{ipso}}$), 136.7 ($C=C=N$), 161.4, 165.2, 167.6 and 170.6 ($C=N$, $3C=O$).

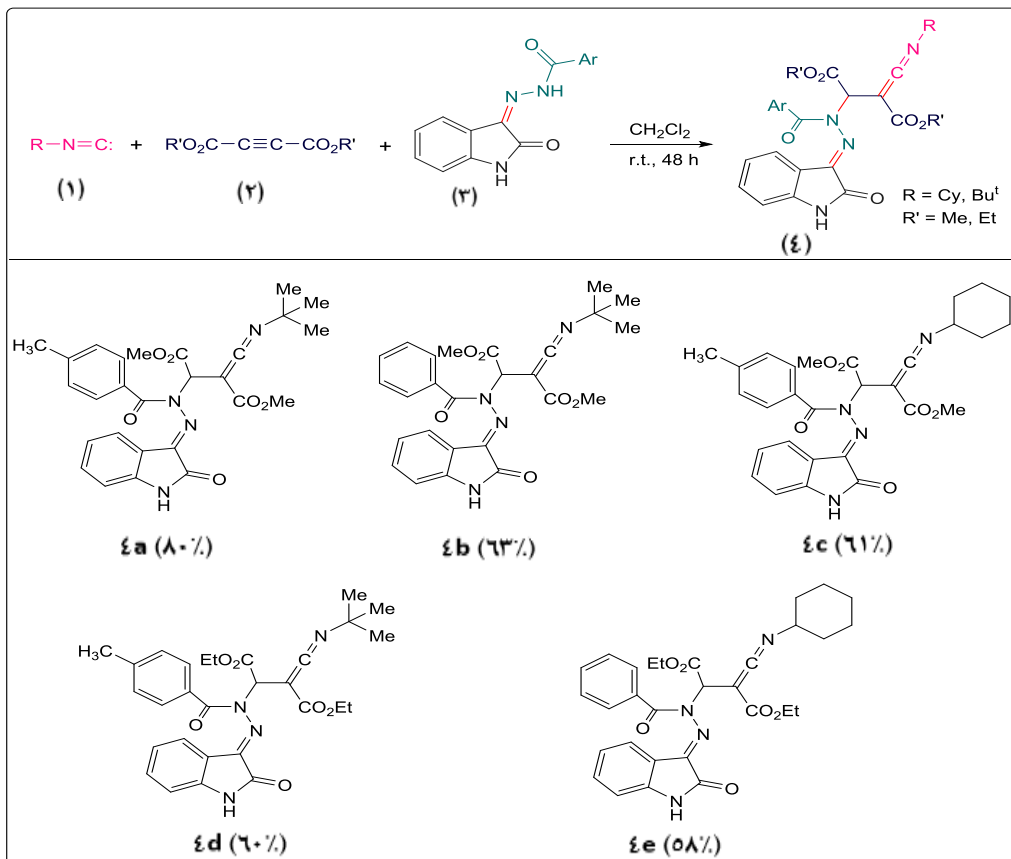
Dimethyl 2-(1-benzoyl-2-(4-fluorobenzylidene)hydrazinyl)-3-((cyclohexylimino) methylene)succinate (6j): Yield: 0.330 g (67%); Dark yellow solid; mp 93-95 °C; IR (KBr) ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 3044 (=CH), 2937, 2856 (CH), 2072 ($C=C=N$), 1749, 1670 ($C=O$, $C=N$), 1147 ($C-O$), 825 ($C=C-H$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.62-1.99$ (10H, m, 5CH_2), 3.71, 3.81 (6H, 2s, 2OMe), 3.84-3.91 (1H, m, CH-N), 5.80 (1H, s, CH), 6.94-7.71 (9H, m, arom.), 8.15 (1H, s, HC=N). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.8$, 25.7 and 32.9 (cy), 51.6 (CH), 52.9 (HC-N), 54.4 and 58.4 (2OCH_3), 60.4 ($C=C=N$), 127.4, 128.2, 128.9, 129.7, 130.7 and 131.6 (arom. CH), 133.2 and 134.5 ($2C_{\text{ipso}}$), 141.0 ($C=C=N$), 162.0, 165.6, 168.0 and 170.6 ($C=N$, $3C=O$).

(1H, s, CH), 7.25-7.70 (9H, m, arom.), 8.15 (1H, s, HC=N); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ and 14.4 (2CH_3), 23.6, 25.7 and 32.9 (cy), 54.5 (CH), 59.4 (HC-N), 60.4 ($C=C=N$), 61.5 and 62.0 (2OCH_2), 126.6, 127.1, 127.5, 128.4, 128.9, 129.6, 129.8 and 130.6 (arom. CH), 134.6 and 136.5 ($2C_{\text{ipso}}$), 140.3 ($C=C=N$), 162.5, 167.4, 170.3 and 170.7 ($C=N$, $3C=O$).

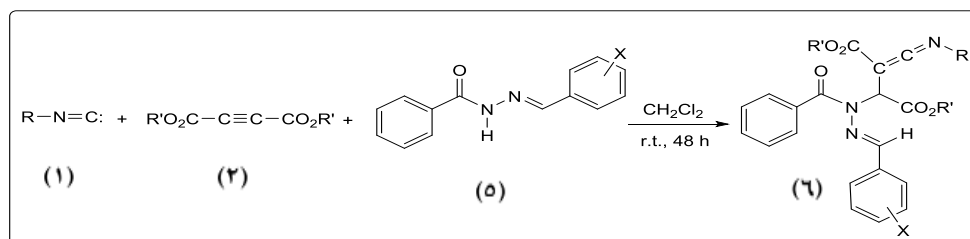
Dimethyl 2-(1-benzoyl-2-(4-bromobenzylidene)hydrazinyl)-3-((cyclohexylimino) methylene)succinate (6e): Yield: 0.370 g (67%); Yellow paste; mp 153-160 °C; IR (KBr) ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 3044 (=CH), 2937, 2856 (CH), 2072 ($C=C=N$), 1749, 1670 ($C=O$, $C=N$), 1147 ($C-O$), 825 ($C=C-H$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.58-1.78$ (10H, m, 5CH_2), 3.79, 3.81 (6H, 2s, 2OMe), 3.81-3.85 (1H, m, CH-N), 5.78 (1H, s, CH), 7.39-7.73 (9H, m, arom.), 8.12 (1H, s, HC=N); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.8$, 25.1 and 32.9 (cy), 51.7 (CH), 53.1 (HC-N), 54.3 and 58.3 (2OCH_3), 60.5 ($C=C=N$), 127.4, 128.6, 128.8, 129.7, 129.8 and 130.7 (arom. CH), 133.1 and 134.4 ($2C_{\text{ipso}}$), 135.5 ($C=C=N$), 161.6, 167.9, 170.6 and 170.7 ($C=N$, $3C=O$).

Dimethyl 2-(1-benzoyl-2-(4-bromobenzylidene)hydrazinyl)-3-((tert-butylimino) methylene)succinate (6f): Yield: 0.380 g (72%); Yellow solid; mp 156-163 °C; IR (KBr) ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 3050 (=CH), 2937, 2850 (CH), 2074 ($C=C=N$), 1748, 1673 ($C=O$, $C=N$), 1018 ($C-O$), 826 ($C=C-H$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46$ (9H, s, CMe_3), 3.74, 3.77 (6H, 2s, 2OMe), 5.76 (1H, s, CH), 7.38-7.73 (9H, m, arom.), 8.06 (1H, s, HC=N); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.3$, 29.6 and 30.0 (CMe_3), 51.7 (CH), 53.4 (CMe_3), 54.1 and 59.6 (2OCH_3), 62.4 ($C=C=N$), 127.4, 128.8, 129.7, 130.1, 130.7 and 131.7 (arom. CH), 133.4 and 134.2 ($2C_{\text{ipso}}$), 140.5 ($C=C=N$), 162.9, 167.8, 170.6 and 170.6 ($C=N$, $3C=O$).

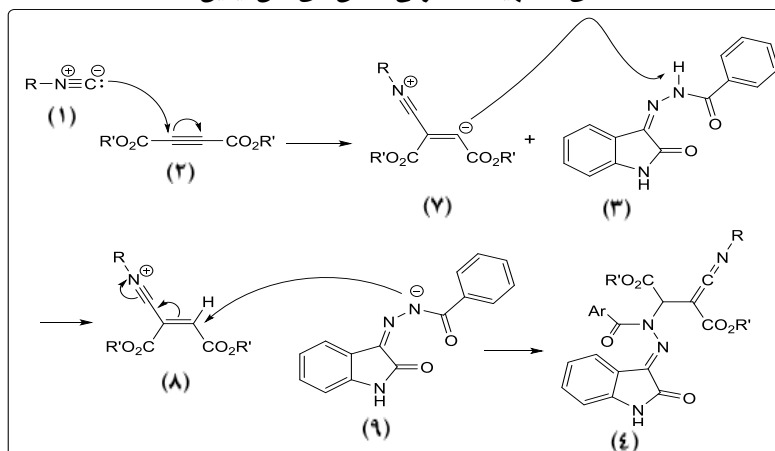
Diethyl 2-(1-benzoyl-2-(4-bromobenzylidene)hydrazinyl)-3-((tert-butylimino) methylene)succinate (6g): Yield: 0.251 g (50%); White paste; IR (KBr) ($\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$): 3050 (=CH), 2937, 2850 (CH), 2074 ($C=C=N$), 1748, 1673 ($C=O$, $C=N$), 1018 ($C-O$), 826 ($C=C-H$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.14$ Hz, CH_3), 1.26 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.14$ Hz, CH_3), 1.48 (9H, s, CMe_3), 4.17-4.26 (4H, m, 2OCH_2), 5.74 (1H, s, CH), 7.27-7.72 (9H, m, arom.), 8.08 (1H, s, HC=N); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ and 14.4 (2CH_3), 28.3, 29.6 and 30.0 (CMe_3), 51.7 (CH), 53.4 (CMe_3), 60.4 and 62.0 (2OCH_2), 60.4 ($C=C=N$), 127.4, 127.5, 128.6, 129.7, 129.7 and 130.4 (arom. CH),



شمای ۲ - سنتز تک ظرفی مشتق‌های کتن ایمین ۴.

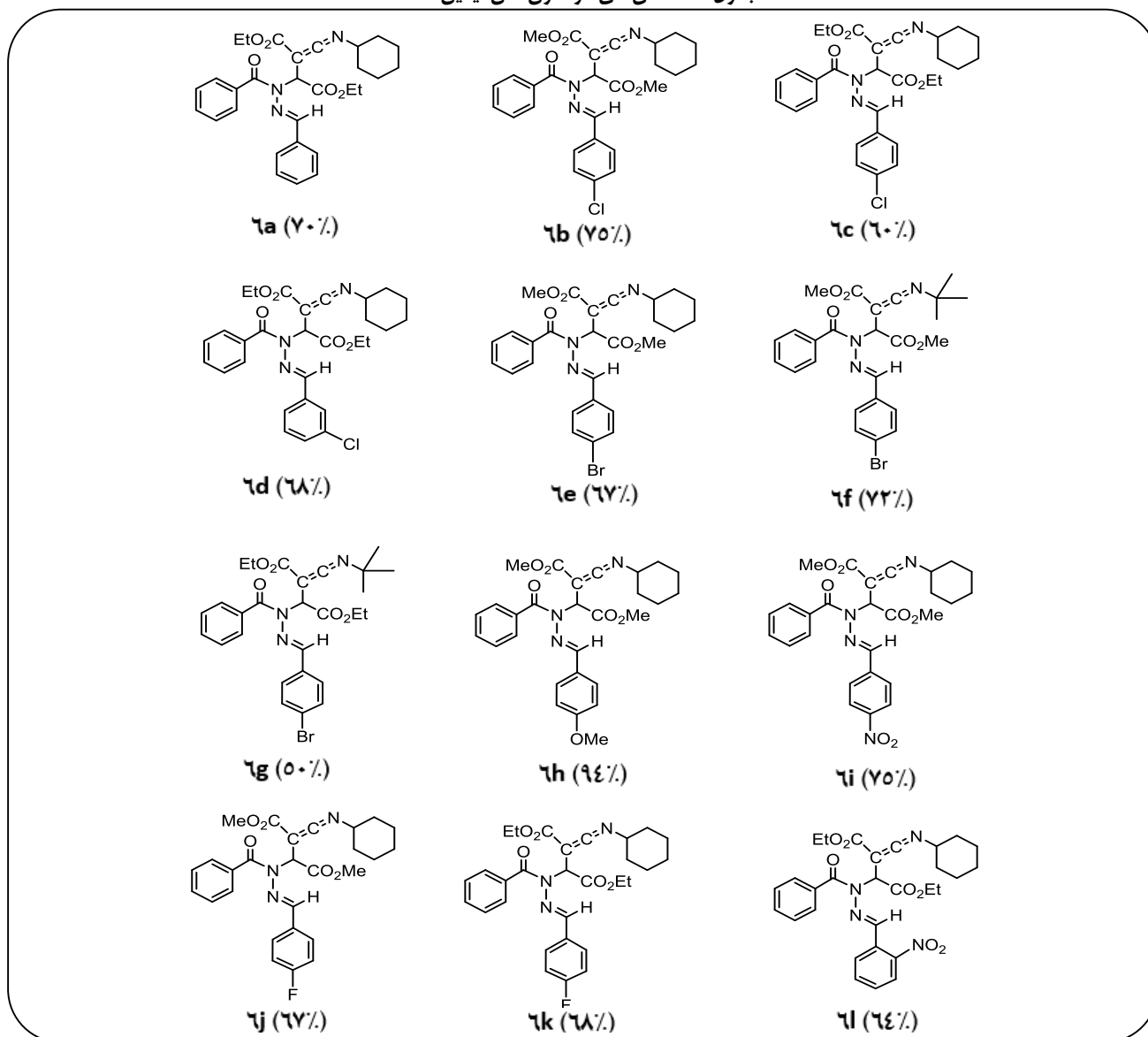


شمای ۳ - تهیه تک ظرفی مشتق‌های کتن ایمین ۶.



شمای ۴ - مکانیسم پیشنهادی برای تهیه مشتق‌های کتن ایمین (۴).

جدول ۱- مشتق‌های گوناگون کتن ایمین ۶.



130.8 (arom. CH), 131.8 and 134.8 ($2C_{\text{ipso}}$), 140.8 (C=C=N), 162.7, 167.5, 170.3 and 170.6 (C=N, 3C=O).

Diethyl 2-(1-benzoyl-2-(2-nitrobenzylidene)hydrazinyl)-3-((cyclohexylimino) methylene)succinate (6l): Yield: 0.351 g (64%); Yellow paste; IR (KBr) ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3046 (=CH), 2936, 2860 (CH), 2078 (C=C=N), 1738, 1666 (C=O, C=N), 1110 (C-O), 825 (C=C-H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, CH_3), 1.27 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, CH_3), 1.34-2.16 (10H, m, 5 CH_2), 3.74-3.91 (1H, m, CH-N), 4.18-4.34 (4H, m, 2 OCH_2), 5.99 (1H, s, CH), 7.44-7.98 (9H, m, arom.), 8.06 (1H, s, HC=N); ^{13}C

Diethyl 2-(1-benzoyl-2-(4-fluorobenzylidene)hydrazinyl)-3-((cyclohexylimino) methylene)succinate (6k): Yield: 0.354 g (68%); Dark yellow solid; mp 94-98 °C; IR (KBr) ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3046 (=CH), 2936, 2860 (CH), 2078 (C=C=N), 1738, 1666 (C=O, C=N), 1110 (C-O), 825 (C=C-H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, CH_3), 1.27 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, CH_3), 1.34-1.99 (10H, m, 5 CH_2), 3.85-3.99 (1H, m, CH-N), 4.16-4.28 (4H, m, 2 OCH_2), 5.77 (1H, s, CH), 6.97-7.70 (9H, m, arom.), 8.16 (1H, s, HC=N); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.2 and 14.4 (2 CH_3), 23.7, 25.2 and 32.9 (cy), 54.5 (CH), 58.7 (HC-N), 60.4 and 62.0 (2 OCH_2), 60.4 (C=C=N), 127.4, 129.2, 129.3, 129.5, 130.5 and

فراورده است. همچنین در طیف ^{13}C NMR پیام مربوط به کربن متین در جابه‌جایی شیمیایی ۵۱/۳ و پیام کربن گروه $\text{C}=\text{C}=\text{N}$ در ناحیه ۶۲/۷ و کربن کتن ایمن $\text{C}=\text{C}=\text{N}$ در ناحیه ۱۴۳/۶ به‌عنوان پیام‌های کلیدی ساختار محصول ظاهر شده‌اند.

مکانیسم پیشنهادی واکنش برای تهیه فراورده‌ها در شمای ۴ آورده شده است. در اثر افزایش آلکیل ایزوسیانیدها (۱) به استر استیلنی (۲) حدواسط (۷) تشکیل می‌شود که هیدروژن اسیدی موجود در ساختار ماده اولیه (۳) را جذب می‌کند، آنیون تشکیل شده در ساختار ماده اولیه (۹) به کربن کم الکترون (۸) حمله می‌کند و سرانجام طی انتقال‌های الکترونی کیتین ایمن (۴) به‌دست آمد (مکانیسم تشکیل کتن ایمن (۶) نیز همانند است).

نتیجه‌گیری

حدواسط یون دوقطبی حاصل از افزایش ۱:۱ ایزوسیانیدها به دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات در شرایط ملایم و درجه ۳ سنتز و واکنش با ترکیب‌های هیدرازون منجر به سنتز فراورده‌های کتن - ایمن می‌شود. از برتری‌های این واکنش انجام آن در دمای اتاق و عدم نیاز به کاتالیست است. هر کدام از این ساختارها با توجه به ساختارهای همانندی که پیش‌تر سنتز شده‌اند می‌توانند کاربردهای زیست‌شناختی و دارویی داشته باشند.

قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت‌های دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره) صمیمانه تشکر می‌نمایند.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۳؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱/۲۰

NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ and 14.4 (2CH_3), 23.7, 25.2 and 32.9 (cy), 54.5 (CH), 58.7 (HC-N), 60.4 and 62.0 (2OCH_2), 60.4 ($\text{C}=\text{C}=\text{N}$), 127.4, 129.2, 129.3, 129.5, 130.5 and 130.8 (arom. CH), 131.8 and 134.8 (2C_{ipso}), 140.8 ($\text{C}=\text{C}=\text{N}$), 162.7, 167.5, 170.3 and 170.6 ($\text{C}=\text{N}$, $3\text{C}=\text{O}$).

نتیجه‌ها و بحث

با در نظر گرفتن اهمیت سنتز کتن ایمن‌ها و همچنین توجه ما به شیمی حدواسط یون دوقطبی حاصل از افزایش ۱:۱ ایزوسیانیدها به دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات، روشی آسان و کارآمد برای سنتز کتن ایمن‌ها از طریق به دام اندازی حدواسط یاد شده با NH -اسیدها سنتز شده در آزمایشگاه گزارش شده است.

در نخست ایزوسیانیید (۱) و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات (۲) به صورت تک ظرف^۱ با مشتق‌های هیدرازون (۳) (به دست آمده از واکنش ایساتین و بنزهیدرازید) در دمای اتاق و حلال دی کلرومتان به مدت دو روز منجر به سنتز کتن ایمن (۴) شد (شمای ۲). همچنین از واکنش (۱)، (۲) و ترکیب بنزوئیل هیدرازون^۲ (۵) (به دست آمده از واکنش بنزالدهید و بنزهیدرازید)، کتن ایمن (۶) با بازده متوسط تا درخشان تهیه شدند (شمای ۳-جدول ۱). همانگونه که در جدول ۱ نشان داده شده، آلدهیدهای الکترون دهنده با بازده بالاتری نسبت به آلدهیدهای الکترون کشنده وارد واکنش شده‌اند.

ساختار فراورده‌ها به وسیله طیف سنجی IR، ^1H NMR، ^{13}C NMR و آنالیزهای CHN تأیید شد. طیف IR برای همه فراورده‌ها جذب گروه عاملی کتن ایمن ($\text{C}=\text{C}=\text{N}$) را در حدود 2069 cm^{-1} نشان می‌دهد. در بیش‌تر فراورده‌ها در فرکانس‌های 1747 cm^{-1} ، 1696 cm^{-1} و 1158 cm^{-1} پیام‌های مربوط به گروه عاملی $\text{C}=\text{O}$ ، $\text{C}=\text{N}$ و $\text{C}-\text{O}$ دیده می‌شود. در طیف ^1H NMR ساختارها پیام یکتایی CH (متین) در ناحیه ۵/۹۵ ظاهر شده که نشان‌دهنده تشکیل

مراجع

- [1] Neochoritis C.G., Zarganes-Tzitzikas T., Stephanidou-Stephanatou J., *Dimethyl Acetylenedicarboxylate: A Versatile Tool in Organic Synthesis*, *Synthesis*, **46**: 537-585 (2014).
- [2] Shaabani A., Maleki A., Rezayan A.H., Sarvary, A., *Recent Progress of Isocyanide-Based Multicomponent Reactions in Iran*, *Mol. Divers.*, **15**: 41-68 (2011).

(۱) One-pot

(۲) Benzoyl hydrazones

(۳) In situ

- [3] Dömling A., Ugi I., [Multicomponent Reactions with Isocyanides](#), *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**: 3168-3210 (2000).
- [4] Ugi I., From Isocyanides via four-Component Condensations to Antibiotic Syntheses, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **21**: 810-819 (1982).
- [5] Dömling A., Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry, *Chem. Rev.*, **106**: 17-89 (2006).
- [6] Winterfeldt E., Schumann D., Dillinger H.J., Additionen an die Dreifachbindung, XI. Struktur und Reaktionen des 2: 1-Adduktes aus Acetylendicarbonester und Isonitrilen, *Chem. Ber.*, **102**: 1656-1664 (1969).
- [7] Janežič D., Hodošček M., Ugi I., The Simultaneous α -Addition of a Cation and an Anion onto an Isocyanide, *Internet Electron. J. Mol. Des.*, **1**: 293-299 (2002).
- [8] Nair V., Menon R.S., Sreekumar, V., Multicomponent Reactions Based on Nucleophilic Carbenes and their Applications in Organic Synthesis, *Pure Appl. Chem.*, **77**: 1191-1198 (2005).
- [9] Adib M., Sayahi M.H., An Efficient One-Pot Synthesis of 4Hpyrrolo [3, 2, 1-ij] Quinolines, *Monatsh. Chem.*, **137**: 207-211 (2006).
- [10] Anary-Abbasinejad M., Anaraky-Ardakani H., Rastegari F., Hassanabadi, A. One-Pot Synthesis of Functionalised Keteneimines by three Component Reaction of Isocyanides, Dialkyl Acetylenedicarboxylates, and 4-Phenylaminocoumarin, *J. Chem. Res.*, **2007**(10): 602-604 (2007).
- [11] Yavari I., Nasiri F., Djahaniani H., Synthesis and Dynamic NMR study of Ketenimines Derived from Tert-Butyl Isocyanide, alkyl 2-arylamino-2-oxo-acetates, and Dialkyl Acetylenedicarboxylates, *Mol. Divers.*, **8**: 431-435 (2004).
- [12] Yavari I., Zare H., Mohtat, B., Three-Component Synthesis of Dialkyl 2-(Alkylimino-Methylene) 3-(2, 5-Trimethyl-4, 6-Dioxo-1,3-Dioxan-5-Yl)-Succinates, *Mol. Divers.*, **10**(2): 247-250 (2006).
- [13] Lu P., Wang Y., The Thriving Chemistry of Ketenimines, *Chem. Soc. Rev.*, **41**: 5687-5705 (2012).
- [14] Krow G.R., Synthesis and Reactions of Ketenimines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **10**: 435-449 (1971).
- [15] Aumann R., Ketenimine Complexes from Carbene Complexes and Isocyanides: Versatile Building Blocks for Carbocycles and Nheterocycles [New Synthetic Methods (74)], *Angew. Chem. Int. Ed.*, **27**: 1456-1467 (1988).
- [16] Li M., Kong W., Wen L.R., Liu F.H., [Facile Isocyanide-Based One-Pot Three-Component Regioselective Synthesis of Highly Substituted Pyridin-2\(1H\)-one Derivatives at Ambient Temperature](#), *Tetrahedron*, **68**: 4838-4845 (2012).
- [17] Bayat M., Imanieh H., Hossieninejad E., Simple Synthesis of Highly Functionalized Ketenimines, *Synth. Commun.*, **38**: 2567-2574 (2008).
- [18] Yavari I., Sanaeishoar T., Azad L., Ghazvini M., Ketenimine N-Functionalization of Thiazolidine-2, 4-Diones with Acetylenes and Isocyanides, *Mendeleev Commun.*, **21**: 108-109 (2011).

- [19] Yavari I., Nematpour M.M., Synthesis of Functionalized Azet-2(1H)-imines through [2+2] Cycloaddition of Imines and Ketenimines, *Synlett*, **24**: 1420-1422 (2013).
- [20] Yavari I., Taheri Z., Nematpour M., Sheikhi, A., Sulfonyl Ketenimines as Key Intermediates in One-Pot Synthesis of *N*-Sulfonyl-2-alkaneimidoyl Selenocyanates, *Helv. Chim. Acta*, **98**: 343-346 (2015).
- [۲۱] تیموری، محمد باقر؛ باژرنگ، ریحانه، به دام اندازی حدواسط هویزگن حاصل از واکنش ایزوسیانیدها با آلکین‌های فعال: روشی کارآمد برای سنتز ترکیبات آلی نوین، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، (۳) ۲۹: ۱ تا ۳۸ (۱۳۸۹).
- [22] Shiri M., Heravi M., Zadsirjan V., Nejatinezhad-Arani A., Shintre S., Koorbanally N., Pseudo-Five-Component Condensation for the Diversity-Oriented Synthesis of Novel Indoles and Quinolines Containing Pseudo-Peptides (tricarboxamides), *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **37** (4): 101-115 (2018).
- [23] Khalafy, J., Eslamipour, P., Poursattar Marjani, A., Ahmadi Sabegh, M., Synthesis of a New Series of 4H-benzo[h]chromenes by a Multicomponent Reaction Under Solvent-Free Microwave Conditions, *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **38**(4): 51-57 (2019).
- [۲۲] محتاط بیات، سنتز دی آلکیل ۲-(۴-اکسو کینازولین - ۳(۴H-ایل) آکریلات ها با استفاده از واکنش دو جزیی ۴ - هیدروکسی کینازولین با دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات ها در مجاورت کاتالیزگر ایزوکینولین، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، (۱) ۳۸: ۱۷۷ تا ۱۸۳ (۱۳۹۸).