سنتز سبز و سه‌جزیی ۲-سیکلوهگزیل‌آمینو-۲-اکسو-۱-آریل‌اتیل/آلکیل تیوفن-۳-کربوکسیلات‌ها در محیط آبی

سیما موسوی نیارکی[۱]، عباس عظیمی روشن*[۱،]، اعظم منفرد[۱]، حمزه کیانی[۲،۳]

[۱]گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

[۲]دانشکده شیمی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

[۳]گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۵/۱۴ تاریخ تصحیح: ۹۹/۰۸/۱۰ تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۸/۱۳

چکیده

از واکنش پاسرینی سه‌جزیی بین سیکلوهگزیل ایزوسیانید، تیوفن-۲-کربوکسیلیک اسید و آریل/آلکیل آلدهیدها، برخی از ترکیبات جدیدی از ۲-سیکلوهگزیل‌آمینو-۲-اکسو-۱-آریل‌اتیل/آلکیل تیوفن-۳-کربوکسیلات‌ها در مدت زمان‌های ۳۰-۴۵ دقیقه و با بهره‌هایی در گستره ۸۵٪ تا ۹۰ ٪ سنتز شدند. واکنش‌ها در حلال آب و دمای اتاق انجام شدند. ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از طیف‌های فروسرخ و رزونانس مغناطیسی هسته‌ای شناسایی شد. استفاده از آب به‌عنوان حلال سبز، انجام واکنش بدون صرف انرژی در دمای اتاق، استفاده نکردن از کاتالیزگر، جداسازی فرآورده‌های α-آسیلوکسی‌کربوکسامیدها بدون استفاده از فنون کروماتوگرافی و بهره بالای واکنش از مزایای قابل توجه این واکنش پاسرینی به شمار می‌رود. همچنین ویژگی ضدباکتریایی ترکیبات سنتز شده مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج آزمایش‌ها نشان داد که ترکیبات مزبور خواص ضد باکتریایی خوبی از خود بروز می‌دهند.

کلمات کلیدی: تیوفن-۳-کربوکسیلیک اسید، سنتز سبز، سیکلوهگزیل ایزوسیانید، واکنش پاسرینی، واکنش چندجزیی، α-آسیلوکسی‌کربوکسامید.

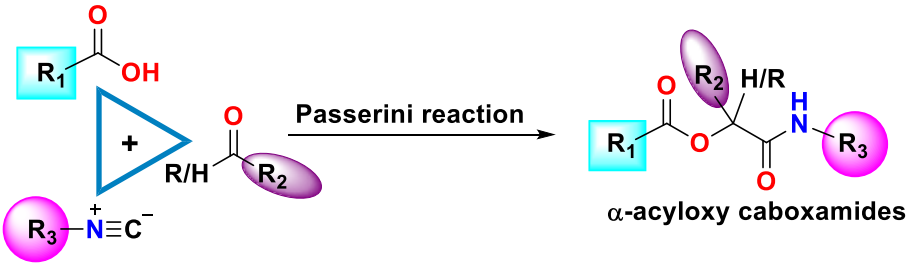
۱- مقدمه

واکنش‌های چند جزیی[۱] (MCRs)، مانند واکنش‌هایی که به نام کاشف‌شان شناخته می‌شوند، مثل واکنش‌های بیجینلی[۲]، هانش[۳]، مانیخ[۴]، پاسرینی[۵]، پواروف[۶]، استرکر[۷]، یوگی[۸] و کاباچنیک-فیلدز[۹] به‌عنوان ابزارهایی قدرتمند و مفید جهت سنتز مولکول‌های کوچک، پیچیده و ترکیبات فعال زیستی گوناگون به‌وفور استفاده می‌شوند [۱].

* **.نویسنده مسئول:** استادیار شیمی آلی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران azimi.chem@gmail.comr

[1] Multicomponent reactions
[2] Biginelli
[3] Hantzsch
[4] Mannich
[5] Passerini
[6] Povarov
[7] Strecker
[8] Ugi
[9] Kabachnik-Fields

در این دسته از واکنش‌ها سه یا شمار بیشتری از واکنشگرهای عمدتاً ساده و اغلب دارای یک گروه عاملی[1] به یک شیوه تک-ظرفی[2] با یکدیگر واکنش داده و به فرآورده‌هایی با ارزش که دربردارنده بخش‌هایی از هر یک از ترکیبات آغازین[3] هستند، تبدیل می‌شوند. در MCRs سطح بالایی از اقتصاد اتمی[4]، کارآیی انرژی[5]، تنوع مولکولی[6] و سنتز مولکول‌های آلی اغلب مفید، در مدت زمان کمتری و بدون جداسازی حدواسط‌ها[7] حاصل می‌شود [۲-۸]. با توجه به ارزش و سودمندی این فرآیندهای دوستدار محیط زیست، تلاش زیادی در جهت توسعه MCRs صورت گرفته است [۹-۱۳]. با در نظر گرفتن افزایش روزافزون نگرانی‌های زیست محیطی، واکنش‌های چندجزیی به‌دلیل مراحل کمتر انجام واکنش، تولید زباله کمتر، سبز بودن، صرفه‌جویی در انرژی و وقت در این سال‌ها و همچنین در دهه‌های گذشته به‌طور گسترده مورد کنکاش قرار گرفته‌اند. در میان این واکنش-ها، واکنش‌های چندجزیی مبتنی بر ایزوسیانید (IMCRs)[8] به‌دلیل واکنش‌پذیری کاربنی ایزوسیانیدها محبوبیت خاصی دارند. حدود صد سال پیش (سال ۱۹۲۱ میلادی) اولین IMCR یعنی واکنش بین یک آلدهید، ایزوسیانید و یک کربوکسیلیک اسید برای تشکیل α-آسیلوکسی‌آمید[9] بدون هر گونه فرآورده جانبی توسط ماریو پاسرینی[10] در فلورانس ایتالیا کشف شد [۱۴-۱۹]. واکنش سه‌جزیی پاسرینی[11] (Passerini-3CR, P-3CR) از جمله شناخته‌شده‌ترین و قدیمی‌ترین MCR هاست که در آن ایزوسیانیدها به‌عنوان یکی از واکنشگرها با موفقیت استفاده شده‌اند [۲۰،۲۱]. شایان ذکر است که اقتصاد اتمی P-3CR، ۱۰۰٪ است [۱۳]. در P-3CR، واکنش بین یک کربوکسیلیک اسید، یک ترکیب اکسو (آلدهید یا کتون) و یک ایزوسیانید (ایزونیتریل) به‌منظور تشکیل یک استر α-آسیلوکسی‌کربوکسامید[12] انجام می‌شود (طرح ۱) [۲۱].



طرح ۱: واکنش پاسرینی. یک کربوکسیلیک اسید، یک ایزوسیانید و یک ترکیب اکسو (آلدهید یا کتون) جهت تشکیل یک α-آسیلوکسی‌کربوکسامید

[1] Monofunctional
[2] One-pot
[3] Starting materials
[4] Atom economy
[5] Energy efficiency
[6] Molecular diversity
[7] Intermediates
[8] Isocyanide-based multicomponent reactions
[9] α-Acyloxyamide
[10] Mario Passerini
[11] Passerini three-component
[12] α-Acyloxycarboxamide

α-آسیلوکسی‌کربوکسامیدها در ترکیبات فعال زیست‌شناختی و فرآورده‌های طبیعی یافت می‌شوند [۲۲-۲۵]. P-3CRs برای سنتز مولکول‌های شبه-پپتیدی[1] [۲۶]، بسپارها[2] [۲۷]، درخت‌سان‌ها[3] [۲۸،۲۹]، سنتز بی‌تقارن[4] [۳۰]، سنتز تری‌آزول‌های درشت حلقه[5] [۳۱]، سنتز دهیدروآمینو اسیدها [۳۲]، اکسازول‌های پراستخلاف [۳۳]، اکستان‌ها [۳۴] و ۱،۳،۴-اکسادی‌آزول-ها [۳۵] استفاده می‌شوند. به‌طور کلی P-3CR در حلال‌های آلی مانند دی‌کلرومتان، تولوئن یا متانول با بازده کم و زمان طولانی واکنش انجام می‌شود. اخیراً، P-3CR بین آلدهیدها یا کتون‌ها، ایزوسیانیدها و مشتقات بنزوییک اسید در حلال‌ها با نقطه اوتکتیک پایین[6] (DESs) گزارش شده است [۳۶]. این واکنش در آب و محیط‌های آبی [۳۷]، شرایط بدون حلال [۳۸،۳۹] و سایشی [۴۰] نیز انجام شده است. سه عامل اصلی اسیدیته محیط واکنش، غلظت واکنشگر(ها) و قطبیت حلال بر سرعت P-3CR تأثیر گذارند. در اسیدهای معدنی قوی واکنش کلاسیک پاسرینی حدود ۱ دقیقه کامل می‌شود [۴۱]. در حلال‌های قطبی نیز واکنش تسریع می‌شود [۴۱]. آب یک تسریع‌کننده شناخته شده در واکنش پاسرینی است [۴۲]. تیوفن-۳-کربوکسیلیک اسید به عنوان ماده اولیه برای سنتز ترکیبات مفید زیست‌شناختی [۴۳،۴۴] و ترکیبات آلی دیگری مثل مشتقات اوره [۴۵]، ترکیبات فسفردار [۴۶] و تیوفن سوکسین‌ایمیدها [۴۷] استفاده شده است. همچنین تیوفن و مشتقاتش در زیست‌شناسی، شیمی، صنعت و طب از اهمیت شایان توجهی برخوردارند [۴۸،۴۹]. با در نظر گرفتن شیمی سبز، مزایای واکنش‌های چندجزیی و ویژگی‌های زیست‌شناختی فرآورده‌های افزایشی حاصل از P-3CR تصمیم بر این شد که مشتقاتی از ۲-سیکلوهگزیل‌آمینو-۲-اکسو-۱-آریل‌اتیل/آلکیل‌تیوفن-۳-کربوکسیلات سنتز شده و فعالیت ضدباکتریایی آنها بررسی شود.

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

تمامی مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این تحقیق از شرکت مرک و آلدریچ خریداری شده و بدون خالص‌سازی مجدد مورد استفاده قرار گرفته‌اند. شمار کمی از حلال ها نیز از شرکت های شیمیایی لب اسکن، پارسا و دکتر مجللی تهیه شدند و قبل از استفاده دو بار تقطیر شدند. به منظور بررسی پیشرفت واکنش از روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با صفحه آلومینیومی و سیلیکاژل 60 F_{254} مرک (Art No: 7730) و لامپ فرابنفش استفاده شده است. از حلال‌های پترولیوم اتر و اتیل استات با نسبت ۷ به ۳ برای TLC استفاده شد. دمای ذوب فرآورده‌های سنتز شده با دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ تعیین و تصحیح نشده ارائه شده‌اند. طیف‌های فروسرخ تبدیل فوریه (FT-IR) به وسیله دستگاه اسپکتروفتومتر شیمادزو مدل ۴۱۰۰

[1] Peptide like
[2] Polymers
[3] Dendrimers
[4] Asymmetric synthesis
[5] Macrocycles
[6] Deep eutectic solvents

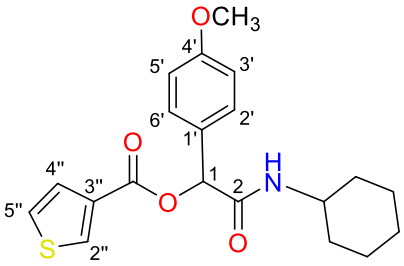
و با استفاده از قرص‌های KBr ثبت شدند. طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته‌ای پروتون و کربن (^{1}H NMR و ^{13}C NMR) توسط دستگاه بروکر AVANCE ۵۰۰ ثبت شدند. حلال ثبت طیف‌های NMR و روش خالص‌سازی فرآورده‌ها در روش سنتز ذکر شده است. آنالیز عنصری با استفاده از دستگاه Elementar Vario EL III analyzer انجام شد.

۲-۲- روش عمومی سنتز مشتقات ۲-سیکلوهگزیل‌آمینو-۲-اکسو-۱-آریل‌اتیل/آلکیل تیوفن-۳-کربوکسیلات-ها (۴a-g)

مخلوطی تیوفن-۳-کربوکسیلک اسید ۱ (۱ mmol، ۰/۱۲۸ g)، سیکلوهگزیل ایزوسیانید ۲ (۱ mmol، ۰/۱۰۹ g) و آلدهید (۱ mmol) و آب (۳ mL) در یک بالون به مدت زمان ۳۰-۴۵ دقیقه و در دمای اتاق با همزن مغناطیسی همزده شد. پیشرفت واکنش با TLC (اتیل استات:پترولیوم اتر، ۳: ۷) دنبال شد. پس از تکمیل واکنش، مخلوط حاصل صاف شد. رسوب به‌دست آمده قبل از خشک شدن با سدیم کربنات ۵٪ و آب به‌خوبی شستشو داده شد. رسوب حاصل خشک و سپس با اتانول آبی ۵۰٪ نوبلور شد و ترکیبات نهایی (۴a-f) با بهره‌های بسیار خوبی به‌دست آمدند. در سنتز ترکیب ۴g از همین روش استفاده شد، فقط ۰/۵ میلی‌مول آلدهید بکار گرفته شد.

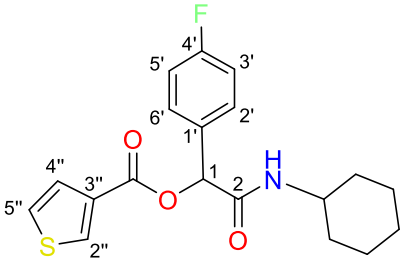
۲-۳- داده‌های مربوط به ترکیبات سنتز شده به شرح زیر است:

۲-(سیکلوهگزیل‌آمینو)-۱-(۴-متوکسی‌فنیل)-۲-اکسواتیل تیوفن-۳-کربوکسیلات (**۴a**)



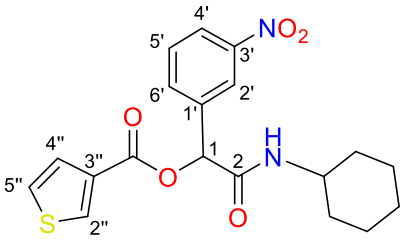
2-(Cyclohexylamino)-1-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl thiophene-3-carboxylate (**4a**) Yield: 90%; reaction time = 30 min; R_f = 0.74; M.p. 179-183 ºC; IR (KBr): ν 3319 (N-H stretch), 3109 (C-H_{Ar}), 2933, 2893 (C-$H_{aliphatic}$), 1728 (C=O, ester), 1693 (C=O, amide), 1514, 1452, 1404 (thiophene), 1250 (C-O ester) cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 1.07-1.22 (m, 5H, cyclohexyl ring), 1.50-1.75 (m, 5H, cyclohexyl ring), 3.49 (s, 1H, CH-N of cyclohexyl ring), 3.75 (s, 3H, OCH_3) 5.94 (s. 1H, H-1), 6.94 (dd, J = 7.9 , 1.6 Hz, 2H, H-3',5'), 7.48 (J = 7.9 , 1.6 Hz, 2H, H-2',6'), 7.49 (dd, J = 5.3, 1.2 Hz, 1H, H-5''), 7.65 (dd, J = 4.97, 2.9 Hz, 1H, H-4''), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH), 8.41 (t, J = 1.5, 1.1 Hz, 1H, H-2''); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz): δ 24.4, 25.1, 32.0, 32.2, 47.6, 55.1 (CH-N of cyclohexyl ring), 69.8 (OCH_3), 74.9 (C-1), 113.8, 127.5, 127.6, 128.0, 128.7, 132.4, 134.4, 159.4 (C-4'), 161.1 (C=O ester), 167.0 (C=O amide); Anal. Calcd. for $C_{20}H_{23}NO_4S$ (%): C, 64.32; H, 6.21; N, 3.75; S, 8.58. Found: C, 64.34; H, 6.23; N, 3.72; S. 8.56.

۲-(سیکلوهگزیل‌آمینو)-۱-(۴-فلوئوروفنیل)-۲-اکسواتیل تیوفن-۳-کربوکسیلات (**۴b**)



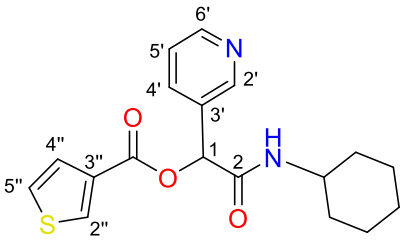
2-(Cyclohexylamino)-1-(4-fluoropheny)-2-oxoethyl thiophene-3-carboxylate (**4b**) Yield: 85%; reaction time = 40 min; R_f = 0.64; M.p. 186-188 ºC; IR (KBr): ν 3269 (N-H stretch), 3091 (C-H_{Ar}), 2933 , 2852 (C-$H_{aliphatic}$), 1714 (C=O, ester), 1654 (C=O, amide), 1510, 1448, 1363 (thiophene), 1251 (C-O, ester), 1107 (C-F) cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 1.10-1.23 (m, 5H, cyclohexyl ring), 1.49-1.75 (m, 5H, cyclohexyl ring), 3.51 (s, 1H, CH-N of cyclohexyl ring), 6.03 (s. 1H, H-1), 7.22 (s, 2H, H-3’,5’), 7.51 (s, 1H, NH), 7.63 (s, 3H, H-2’, 6’, 5’’), 8.14 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H-4’’), 8.45 (s, 1H, H-2”); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz): δ 24.3, 24.4, 25.1, 32.0, 32.2, 47.6 (CH-N of cyclohexyl), 74.9 (C-1), 115.1, 115.3, 127.5, 127.6, 129.2, 129.3, 132.2, 132.3, 132.3, 134.5 (C-4’), 163.1 (C=O ester), 166.7 (C=O amide). Anal. Calcd. for $C_{19}H_{20}FNO_3S$ (%): C, 63.14; H, 5.58; N, 3.88; S, 8.87. Found: C, 63.16; H, 5.61; N, 3.92; S. 8.89.

۲-(سیکلوهگزیل‌آمینو)-۱-(۳-نیتروفنیل)-۲-اکسواتیل تیوفن-۳-کربوکسیلات (**۴c**)



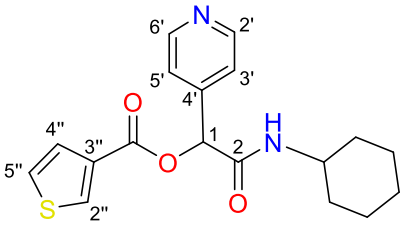
2-(Cyclohexylamino)-1-(3-nitropheny)-2-oxoethyl thiophene-3-carboxylate (**4c**) Yield: 85%; reaction time = 30 min; R_f = 0.71; M.p. 182-185 ºC; IR (KBr): ν 3277 (N-H stretch), 3097 (C-H_{Ar}), 2906 , 2854 (C-$H_{aliphatic}$), 1718 (C=O, ester), 1654 (C=O, amide), 1564 asymmetric, 1348 symmetric (NO2 stretch) 1536, 1448, 1406 (thiophene), 1249 (C-O, ester) cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 1.09-1.23 (m, 6H, cyclohexyl ring), 1.48-1.75 (m, 4H, cyclohexyl ring), 3.50 (s, 1H, CH-N of cyclohexyl ring), 6.18 (s. 1H, H-1), 7.54 (s, 1H, NH), 7.66 (s, *1H*, H-5”), 7.72 (dd, J = 7.7, 7.8 Hz, 1H, H-4’’), 8.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-5’), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-6’), 8.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-2”), 8.43 (s, 1H, H-2’), 8.50 (s, 1H, H-4’),; ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz): δ 24.3, 24.4, 25.0, 32.0, 32.1, 47.8 (CH-N of cyclohexyl), 74.1 (C-1), 121.7, 123.4, 127.5, 128.8, 130.1, 132.0, 133.6, 134.8, 138.1, 147.7, 160.8 (C=O ester), 166.1 (C=O amide); Anal. Calcd. for $C_{19}H_{20}N_2O_5S$ (%): C, 58.75; H, 5.19; N, 7.21; S, 8.25. Found: C, 58.71; H, 5.22; N, 7.24; S. 8.27.

۲-(سیکلوهگزیل‌آمینو)-۲-اکسواتیل-۱-(پیریدین-۳-ییل)اتیل تیوفن-۳-کربوکسیلات (**۴d**)



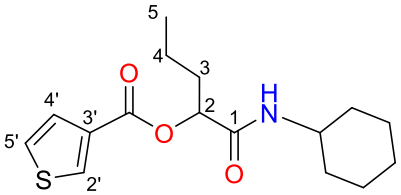
2-(Cyclohexylamino)-2-oxo-1-(pyridine-3-yl)ethyl thiophene-3-carboxylate (**4d**) Yield: 85%; reaction time = 45 min; R_f = 0.69; M.p. 159-162 ºC; IR (KBr): ν 3224 (N-H stretch), 3039 (C-H_{Ar}), 2933 , 2852 (C-$H_{aliphatic}$), 1712 (C=O, ester), 1685 (C=O, amide), 1548, 1404, 1350 (thiophene), 1261 (C-O, ester) cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 1.08-1.27 (m, 5H, cyclohexyl ring), 1.49-1.75 (m, 5H, cyclohexyl ring), 3.50 (s, 1H, CH-N of cyclohexyl ring), 6.08 (s. 1H, H-1), 7.44 (dd, J = 4.7 , 7.7 Hz, 2H, H-5'), 7.52 (d, J = 4.85 Hz, 1H, H-5"), 7.66 (dd, J = 3.1, 4.6 Hz, 1H, H-4''), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-4'), 8.26 (s, 1H, NH), 8.49 (s, 1H, H-2''), 8.57 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H-6'); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz): δ 24.3, 24.4, 25.1, 31.9, 32.1, 47.7 (CH-N of cyclohexyl), 73.2 (C-1), 123.6, 127.7, 131.9, 132.0, 134.6, 134.8, 148.3, 149.7, 161.0 (C=O ester), 166.3 (C=O amide); Anal. Calcd. for $C_{18}H_{20}N_2O_3S$ (%): C, 62.77; H, 5.85; N, 8.13; S, 9.31. Found: C, 62.73; H, 5.87; N, 8.11; S. 9.33.

۲-(سیکلوهگزیل‌آمینو)-۲-اکسواتیل-۱-(پیریدین-۴-ییل)اتیل تیوفن-۳-کربوکسیلات (**۴e**)



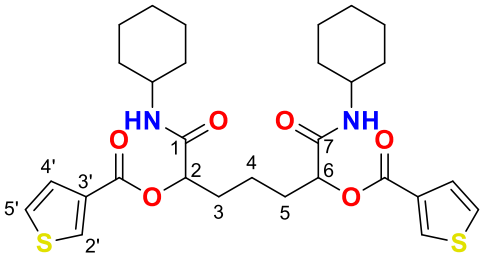
2-(Cyclohexylamino)-2-oxo-1-(pyridine-4-yl)ethyl thiophene-3-carboxylate (**4e**) Yield: 85%; reaction time = 45 min; R_f = 0.67; M.p. 169-171ºC; IR (KBr): ν 3284 (N-H stretch), 3086 (C-H_{Ar}), 2929 , 2852 (C-$H_{aliphatic}$), 1737(C=O, ester), 1658 (C=O, amide), 1598, 1558, 779 (pyridine), 1510, 1448, 1363 (thiophene), 1251 (C-O, ester) cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 1.11-1.25 (m, 5H, cyclohexyl ring), 1.50-1.74 (m, 5H, cyclohexyl ring), 3.49 (s, 1H, CH-N of cyclohexyl ring), 6.05 (s. 1H, H-1), 7.56 (dd, J = 6.6 , 2.7 Hz, 1H, H-5"), 7.57 (d, J = 5.45 Hz, 2H, H-3',5'), 7.68 (dd, J = 4.85, 3.05 Hz, 1H, H-4''), 8.37 (d, J = 7075 Hz, 1H, NH), 8.54 (d, J = 2.27 Hz, 1H, H-2"), 8.60 (d, J = 5.45, 1.1 Hz, 2H, H-2', 6'); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz): δ 24.3, 24.4, 25.1, 31.9, 32.1, 47.8 (CH-N of cyclohexyl), 73.9 (C-1), 121.4, 127.6, 127.8, 131.9, 134.9, 144.5, 149.8, 160.9 (C=O ester), 165.8 (C=O amide); Anal. Calcd. for $C_{18}H_{20}N_2O_3S$ (%): C, 62.77; H, 5.85; N, 8.13; S, 9.31. Found: C, 62.75; H, 5.89; N, 8.15; S. 9.34.

۱-(سیکلوهگزیل‌آمینو)-اکسوپنتان-۲-ییل تیوفن-۳-کربوکسیلات (**۴f**)



1-(Cyclohexylamino)-1-oxopentan-2-yl thiophene-3-carboxylate (**4f**) Yield: 85%; reaction time = 30 min; R_f = 0.78; M.p. 123-126 ºC; IR (KBr): ν 3261 (N-H stretch), 3085 (C-H_{Ar}), 2933 , 2852 (C-$H_{aliphatic}$), 1718 (C=O, ester), 1651 (C=O, amide), 1523, 1452, 1411 (thiophene), 1249 (C-O, ester) cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 1.25-1.79 (m, 17 H, cyclohexyl ring, H-3, 4, 5), 3.51 (m, 1H, CH-N of cyclohexyl ring), 4.97 (dd, J = 4.9, 7.8 Hz, 1H, H-1), 7.46 (t, J = 4.7 , 4.5 Hz, 1H, NH), 7.65 (m, 1H, H-4'), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-5'), 8.37 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H-2'); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz): δ 13.6, 18.0, 24.46, 24.5, 25.1, 32.17, 32.2, 33.7, 47.4 (CH-N of cyclohexyl), 73.4 (C-1), 127.5, 127.53, 132.7, 134.1, 161.1 (C=O ester), 167.0 (C=O amide); Anal. Calcd. for $C_{16}H_{23}NO_3S$ (%): C, 62.11; H, 7.49; N, 4.53; S, 10.36. Found: C, 62.14; H, 7.52; N, 4.55; S. 10.33.

۱،۷-بیس(سیکلوهگزیل‌آمینو)-۱،۷-دی‌اکسوهپتان-۲،۶-دی‌ییل بیس(تیوفن-۳-کربوکسیلات) (**۴g**)

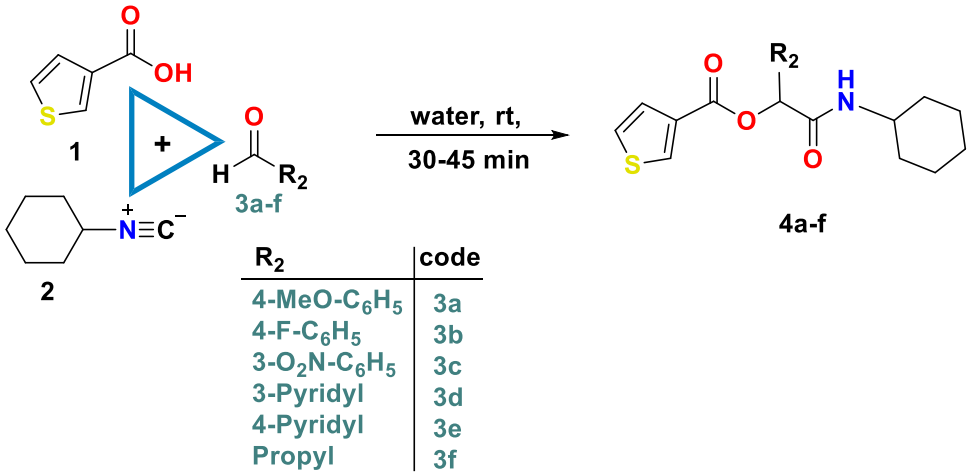


1,7-Bis(cyclohexylamino)-1,7-dioxoheptane-2,6-diyl bis(thiophene-3-carboxylate) (**4g**) Yield: 85%; reaction time = 45 min; R_f = 0.64; M.p. 118-121 ºC; IR (KBr): ν 3282 (N-H stretch), 3091 (C-H_{Ar}), 2929 , 2852 (C-$H_{aliphatic}$), 1724 (C=O, ester), 1654 (C=O, amide), 1510, 1445, 1408 (thiophene), 1249 (C-O, ester) cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 1.07-1.20 (m, 6H, cyclohexyl ring), 1.49-1.90 (m, 10H, cyclohexyl ring, H-3,4,5), 3.50 (s, 1H, CH-N of cyclohexyl ring), 4.97 (t, 1H, J = 5.6, 5.3 Hz, H-2), 7.43 (t, J = 6.3 , 6.0 Hz, 1H, H-5'), 7.63 (s, 1H, H-4'), 7.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-2'), 8.32 (d_{br}, J = 14.9 Hz, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz): δ 20.2, 20.3, 24.45, 24.50, 25.1, 31.1, 31.2, 32.1, 32.15, 33.2, 47.5 (CH-N of cyclohexyl), 73.2, 127.4, 127.42, 127.5, 132.6, 133.9, 134.0, 161.3, 161.31 (C=O ester), 167.94, 167.95 (C=O amide); Anal. Calcd. for $C_{29}H_{38}N_2O_6S_2$ (%): C, 60.60; H, 6.66; N, 4.87; S, 11.16. Found: C, 60.62; H, 6.68; N, 4.89; S. 11.19.

۳- بحث و نتیجه‌گیری

ترکیبات ۲-(سیکلوهگزیل‌آمینو)-۲-اکسواتیل تیوفن-۳-کربوکسیلات استخلافدار (**۴a-f**) از واکنش پاسرینی سه‌جزیی بین تیوفن-۳-کربوکسیلک اسید (۱)، سیکلوهگزیل ایزوسیانید (۲) و آریل یا آلکیل آلدهید (۳) در آب به‌عنوان حلالی مقرون به-

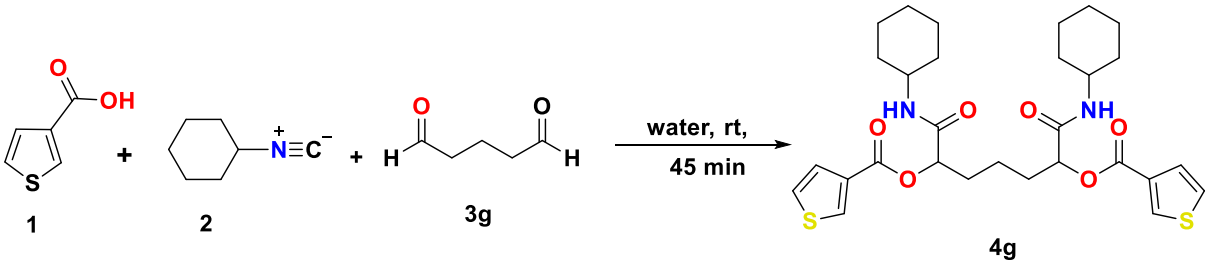
صرفه، سبز و بی‌خطر سنتز شدند (طرح ۲). از واکنش پیش‌ماده‌ها در در دمای اتاق بدون استفاده از کاتالیزگر و یا حرارت یا هر منبع انرژی دیگری فرآورده‌های افزایشی پاسرینی در مدت زمان نیم ساعت تا چهل و پنج دقیقه و با بهره‌های ۸۵ تا ۹۰ درصدی سنتز شدند. پس از تکمیل واکنش با استفاده از تجزیه و تحلیل کروماتوگرافی لایه نازک (TLC)، جداسازی انجام شد. در طی انجام واکنش تشکیل رسوب فرآورده با چشم غیر مسلح دیده می‌شود. به‌منظور حذف ناخالصی‌های احتمالی اندکی مثل ایزوسیانید و کربوکسیلیک اسید، رسوب با سدیم کربنات ۵٪ و آب به‌خوبی شستشو داده شد. جهت شناسایی فرآورده‌ها از طیف‌های فروسرخ (IR) و رزونانس مغناطیسی هسته‌ای پروتون (NMR) استفاده شد. به‌عنوان نمونه ترکیب **۴a** بررسی می‌شود. در طیف IR نوارهای مربوط به ارتعاشات کششی N-H در ۳۳۱۹ cm^{-1}، ارتعاشات کششی C-H آروماتیکی در ۳۱۰۹ cm^{-1}، ارتعاشات کششی C-H آلیفاتیکی در ۲۹۳۳ و ۲۸۹۳ cm^{-1}، ارتعاشات کششی گروه کربونیل استری در ۱۷۲۸ cm^{-1}، ارتعاشات کششی گروه کربونیل آمیدی در ۱۶۹۳ cm^{-1}، ارتعاشات حلقه تیوفن در ۱۵۱۴، ۱۴۵۲ و ۱۴۰۴ cm^{-1} و ارتعاش کششی گروه C-O استری در ۱۲۴۷ cm^{-1} ظاهر شده‌اند. همچنین اثری از پیک‌های مربوط به گروه کربوکسیلیک اسید، گروه کربونیل آلدهیدی و C-H آلدهیدی دیده نمی‌شود.



طرح ۲- سنتز سه‌جزیی پاسرینی ترکیبات ۲-سیکلوهگزیل‌آمینو-۲-اکسو-۱-آریل‌اتیل/آلکیل تیوفن-۳-کربوکسیلات‌ها (**۴a-f**).

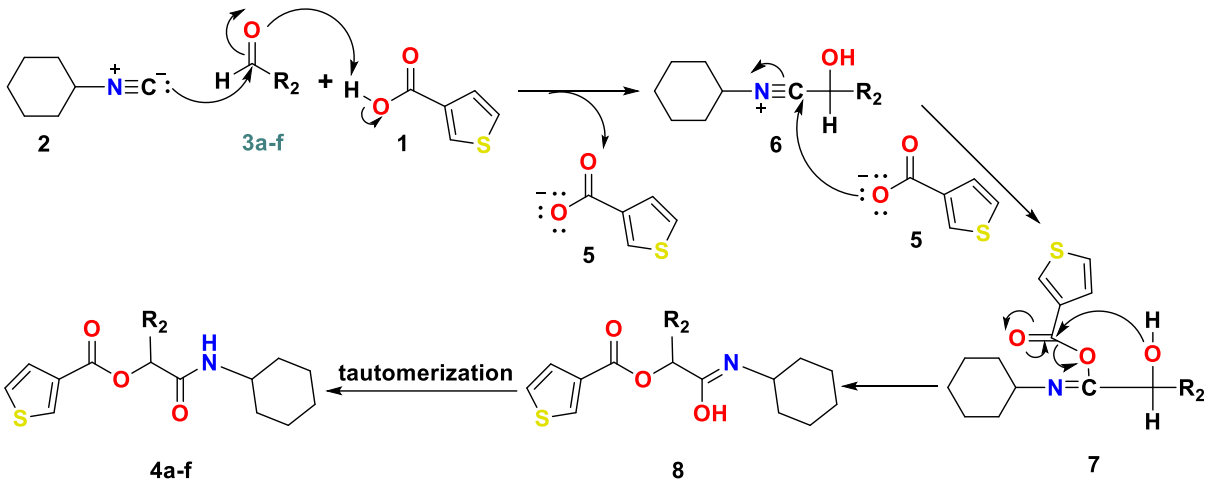
در طیف ^{1}H NMR ترکیب **۴a** ده پروتون حلقه سیکلوهگزیل به صورت پیک‌های چندتایی در گستره ۱/۱-۲۲/۰۷ ppm و ۱/۱-۷۵/۵۰ ppm ظاهر شده‌اند. وجود مرکز دستواره باعث دیاستریوتاپیک شدن متیلن حلقه سیکلوهگزیل شده و در نتیجه سیگنال پروتون‌های حلقه در نواحی متفاوتی و به‌صورت چندتایی دیده می‌شوند. سیگنال تک پروتون حلقه سیکلوهگزیل (CH-N) و سیگنال پروتون‌های گروه متوکسی (OCH_3) به‌ترتیب در جابه‌جایی شیمیایی ۳/۴۹ ppm و ۳/۷۵ ppm به‌صورت یکتایی مشاهده می‌شوند. سیگنال پروتون بنزیلی به‌صورت یکتایی در ۵/۹۴ ppm دیده می‌شود. سیگنال پروتون‌های موقعیت *اورتو* نسبت به گروه متوکسی و پروتون‌های موقعیت *متا* در حلقه فنیل به‌صورت دو دسته پیک دوتایی-دوتایی به ترتیب در

ppm ۶/۹۴ و ppm ۷/۴۸ با ثابت جفت‌شدن ۷/۹ و Hz ۱/۶ ظاهر شده‌اند. سیگنال پروتون‌های حلقه هتروآروماتیک (تیوفن) هر یک با سطح زیر پیک معادل یک پروتون در ppm ۷/۴۹ (H-5'') و ppm ۷/۶۵ (H-4'') به‌صورت پیک‌های دوتایی-دوتایی و در ۸/۴۱ (H-2'') به‌صورت سه‌تایی ظاهر شده‌اند. سیگنال مشاهده شده در ppm ۸/۱۰ به پروتون NH آمید نوع دوم نسبت داده می‌شود. در طیف ^{13}C NMR جابه‌جایی شیمیایی کربن‌های گروه‌های کربونیل استری و آمیدی به‌ترتیب در ppm ۱۶۱/۱ و ppm ۱۶۷/۰ ظاهر شده‌اند و سیگنال ظاهر شده در ppm ۵۵/۱ مربوط به کربن حلقه سیکلوهگزیل متصل به نیتروژن است. سیگنال سایر کربن‌های حلقه سیکلوهگزیل در گستره ۲۴/۴ تا ۴۷/۶ دیده می‌شوند. سیگنال گروه متوکسی در ppm ۶۹/۸ و سیگنال کربن بنزیلی در جابه‌جایی شیمیایی ppm ۷۴/۹ قابل مشاهده است. سیگنال کربن موقعیت ۴ حلقه فنیل که به گروه متوکسی متصل شده است در ppm ۱۵۹/۴دیده می‌شود. سیگنال کربن‌های آروماتیک حلقه فنیل و حلقه تیوفن در نواحی مورد انتظار و در گستره ۱۳۴/۴-۱۱۳/۸ ظاهر شده‌اند. در سایر ترکیبات سیگنال پروتون‌های حلقه سیکلوهگزیل در نواحی مربوطه همانند ترکیب **۴a** ظاهر شده‌اند به استثنای مواردی که حلقه آریل تغییر کرده است. مثلاً در ترکیب **۴e** که گروه پروپیل به جای بنزن استخلاف‌دار در ساختار وجود دارد، در میدان ضعیف طیف ^{1}H NMR فقط سیگنال پروتون‌های حلقه تیوفن و NH آمید دیده می‌شوند و در میدان قوی پیک‌های مربوط به حلقه سیکلوهگزیل و گروه پروپیل ظاهر شده‌اند. با توجه به موجود بودن گلوتارآلدهید در آزمایشگاه تحقیقاتی‌مان تصمیم گرفتیم که از آن به‌عنوان پیش‌ماده آلدهیدی بهره ببریم و آزمایش پاسرینی مربوطه را انجام دهیم. این آزمایش انجام شد و ترکیب ۱،۷-بیس(سیکلوهگزیل‌آمینو)-۱،۷-دی‌اکسوهگزان-۲،۶-دی‌ییل بیس(تیوفن-۳-کربوکسیلات) (**۴g**) با بهره ۸۵٪ به مدت ۴۵ دقیقه حاصل شد (طرح ۳).



طرح ۳- سنتز P-3CR، ۱،۷-بیس(سیکلوهگزیل‌آمینو)-۱،۷-دی‌اکسوهپتان-۲،۶-دی‌ییل بیس(تیوفن-۳-کربوکسیلات) (**۴g**).

مکانیسم احتمالی تشکیل فرآورده‌های پاسرینی سنتز شده در طرح ۴ ترسیم شده است. واکنش با حمله سیکلوهگزیل-ایزوسیانید (**۲**) به گروه کربونیل آلدهید و جذب پروتون از تیوفن-۳-کربوکسیلیک اسید (**۱**) شروع شده و حدواسط الکلی **۶** تشکیل می‌شود. با حمله هسته‌دوستی تیوفن-۳-کربوکسیلات (**۵**)، حدواسط ایمین استر الکل **۷** تشکیل شده که پس از نوآرایی به حدواسط **۸** تبدیل می‌شود. در نهایت، توتومری شدن منجر به ایجاد α-آسیلوکسی‌کربوکسامیدهای نهایی می‌شود.



طرح ۴- مکانیسم پیشنهادی مربوط به سنتز سه‌جزیی ۲-سیکلوهگزیل‌آمینو-۲-اکسو-۱-آریل‌اتیل/آلکیل تیوفن-۳-کربوکسیلات‌ها (**۴a-f**).

پس از سنتز و شناسایی فرآورده‌های پاسرینی **۴a-g** فعالیت ضدمیکروبی آنها روی باکتری گرم مثبت باسیلوس *سابتیلیس* (BS) و باکتری‌های گرم منفی اسنیتوباکترکالکواستیکوس (AC) و پزودوموناس آرئوژناز (PA) بررسی شد. برای تعیین فعالت ضدمیکربی باکتری‌های مختلف از نمونه‌هایی با غلظت ۱۰۰۰ µg/mL در حلال DMSO استفاده شد. برای مقایسه نتایج از جنتامایسین به‌عنوان ترکیب استاندارد استفاده شد. نتایج این بررسی در جدول ۱ آورده شده است. تمامی محیط‌های کشت طبق دستورالعمل شرکت سازنده ساخته شد. کلونی از هر یک از ارگانیسم‌ها از پلیت‌های نوترین آگار به نوترین براث کشت داده شد و در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۱۸ ساعت در انکوباتور قرار گرفت. پلیت‌های مولر هینتون تهیه شد و ده پلیت از باکتری در محیط نوترین براث انکوباتور شد. غلظت‌های ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از هر نمونه در حلال DMSO آماده-سازی شد. با استفاده از یک لوله شیشه‌ای استریل با قطر ۵ میلی‌متر حفره‌هایی در سطح پلیت ایجاد و مقدار ۵۰ میکرولیتر از محلول نمونه (۴/۳۸ میکروگرم) به حفره‌ها تزریق شد. پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوباتور شد. پس از این مدت قطر منطقه عدم رشد به‌صورت هاله اطراف دیسک برای هر یک از نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. برای مقایسه آنتی-بیوتیک جنتامایسین که به‌طور معمول استفاده می‌شود، به‌عنوان ترکیب استاندارد مورد استفاده قرار گرفت.

جدول ۱: فعالیت ضد میکروبی فرآورده‌های پاسرینی ۴a-g (اندازه هاله ایجاد شده بر حسب میلی‌متر است).

فرآورده	غلظت فرآورده µg/0.1 mL	باسیلوس سایتیلیس	پزودوموناس آرئوژناز	استیتوباکترکالکواستیکوس
۴a	۱۰۰	۶	۷	-
۴b	۱۰۰	۷	۱۰	۱۴
۴c	۱۰۰	۸	۸	-
۴d	۱۰۰	۷	۱۱	۴
۴e	۱۰۰	۶	۱۰	۹
۴f	۱۰۰	۸	۶	۳
۴g	۱۰۰	۱۳	۱۴	۱۲
جنتامایسین	۱۰۰	۱۶	۲۰	۱۹
DMSO	۱۰۰	-	-	-

۴- خلاصه

مشتقات جدیدی از فرآورده‌های پاسرینی ۲-سیکلوهگزیل‌آمینو-۲-اکسو-۱-آریل‌اتیل/آلکیل تیوفن-۳-کربوکسیلات‌ها و ۱،۷-بیس(سیکلوهگزیل‌آمینو)-۱،۷-دی‌اکسوهپتان-۲،۶-دی‌ییل بیس(تیوفن-۳-کربوکسیلات) در مدت زمان‌های معقول و با بهره-های بسیار خوبی سنتز شدند. واکنش پاسرینی سه‌جزیی در دمای اتاق و بدون بهره گرفتن از هر گونه کاتالیزگری در آب به-عنوان حلالی غیر مضر انجام شد. بررسی فعالیت ضدباکتریایی ترکیبات سنتزی نشان داد که برخی از آنها فعالیت ضد باکتریایی خوبی دارند.

۵- تقدیر و تشکر

از حمایت‌های گروه شیمی دانشگاه پیام نور به‌دلیل پشتیبانی‌های مالی و فنی این کار تشکر می‌کنیم.

۶- مراجع

[1] P. Wu, M. Givskov, T.E. Nielsen, *Chem. Rev*. **119** (2019) 11245.

[2] A. Zadło-Dobrowolska, D. Koszelewski, D. Paprocki, A. Madej, M. Wilk, R. Ostaszewski, *ChemCatChem* **9** (2017) 3047.

[3] M. Hasan, M. Zaman, A.A. Peshkov, N. Amire, A. Les, A.A. Nechaev, Y. Wang, S. Kashtanov, E.V. Van der Eycken, O.P. Pereshivko, V.A. Peshkov, *Eur. J. Org. Chem*. **2020** (2020) 3378.

[4] S. Maeda, S. Komagawa, M. Uchiyama, K. Morokuma, *Angew. Chem. Int. Ed*. **50** (2011) 644.

[5] C. Lambruschini, L. Moni, L. Banfi, *Eur. J. Org. Chem*. (2020) in press, DOI: 10.1002/ejoc.202000016.

[6] S. Kamalifar, H. Kiyani, *Res. Chem. Intermed*. **45** (2019) 5975.

[7] H. Kiyani, M. Bamdad, *Res. Chem. Intermed*. **44** (2018) 2761.

[8] M. Farahi, B. Karami, M. Davoodi, *J. Of Applied Chemistry*, **48** (1397) 111, in persian.

[9] M. Abasszadeh, A. Asadipour, *J. Of Applied Chemistry*, **48** (1397) 285, in persian.

[10] L. Moradi, M. Tadayon, *J. Of Applied Chemistry*, **46** (1397) 343, in persian.

[11] T. Shamsi, A. Amoozadeh, E. Tabrizian, *J. Of Applied Chemistry*, **43** (1396) 241, in persian.

[12] M. Darzidaroonkala, H. Kiyani, *J. Of Applied Chemistry*, **52** (1398) 307, in persian.

[13] H. Kiyani, *Curr. Org. Synth.* **15** (2018) 1043.

[14] R. Ramozzi, K. Morokuma, *J. Org. Chem*. **80** (2015) 5652.

[15] P.R. Andreana, C.C. Liu, S.L. Schreiber, *Org. Lett*. **6** (2004) 4231.

[16] K. Vlahovicek-Kahlina, M. Vazdar, A. Jakas, V. Smrecki, I. Jeric, *J. Org. Chem*. **83** (2018) 13146.

[17] J. Zhang, S.X. Lin, D.J. Cheng, X.Y. Liu, B. Tan, *J. Am. Chem. Soc*. **137** (2015) 14039.

[18] Y. Shen, B. Huang, L. Zeng, S. Cui, *Org. Lett.* **19**, (2017) 4616.

[19] M. Serafin, O.P. Priest, *J. Chem. Educ*. **92** (2015) 579.

[20] A. Llevot, A.C. Boukis, S. Oelmann, K. Wetzel, M.A.R. Meier, *Top Curr Chem (Z)* 375 (2017) 66.

[21] A. Jakas, A. Visnjevac, I. Jeric, *J. Org. Chem*. **85** (2020) 3766.

[22] M.S. Ayoup, Y. Wahby, H. Abdel-Hamid, E.S. Ramadan, M. Teleb, M.M. Abu-Serie, A. Noby, *Eur. J. Med. Chem*. **168** (2019) 340.

[23] J. Wiemann, L. Heller, R. Csuk, *Eur. J. Med. Chem*. **150** (2018) 176.

[24] R. Wang, Z.Q. Liu, *Tetrahedron Lett*. **56** (2015) 7028.

[25] C. Lamberth, A. Jeanguenat, F. Cederbaum, A. De Mesmaeker, M. Zeller, H.J. Kempf, R. Zeun, *Bioorg. Med. Chem*. **16** (2008) 1531.

[26] J. Suc, D. Baric, I. Jeric, *RSC Adv*. **6** (2016) 99664.

[27] J.J. Haven, E. Baeten, J. Claes, J. Vandenbergh, T. Junkers, *Polym. Chem*. **8** (2017) 2972.

[28] J.A. Jee, L.A. Spagnuolo, J.G. Rudick, *Org. Lett*. **14** (2012) 3292.

[29] Z. Du, Y. Lu, X. Dai, D. Zhang-Negrerie, Q. Gao, *J. Chem. Res*. **37** (2013) 181.

[30] A. Shaabani, R. Mohammadian, R. Afshari, S.E. Hooshmand, M.T. Nazeri, S. Javanbakht, *Mol. Diver*s. (2020) https://doi.org/10.1007/s11030-020-10049-7.

[31] I.V. Kutovaya, V.G. Nenajdenko, *Russ. J. Org. Chem*. **56** (2020) 559.

[32] B.O. Beasley, G.J. Clarkson, M. Shipman, *Tetrahedron Lett*. **53** (2012) 2951.

[33] S.W. Kim, l.S.M. Bauer, R.W. Armstrong, *Tetrahedron Lett*. **39** (1998) 7031.

[34] G. Cuny, R. Gamez-Montano, J. Zhu, *Tetrahedron* **60** (2004) 4879.

[35] A. Souldozi, *J. Chem. Res*. **39** (2015) 177.

[36] I. Yavari, A. Khajeh-Khezri, M. Ghorbanzadeh, M.R. Halvagar, *Monatsh. Chem*. **150** (2019) 1317.

[37] D. Paprocki, M. Wilk, A. Madej, P. Walde, R. Ostaszewski, *Environ. Chem. Lett*. **17** (2019) 1011.

[38] T. Bousquet, M. Jida, M. Soueidan, R. Deprez-Poulain, F. Agbossou-Niedercorn, L. Pelinski, *Tetrahedron Lett.* **53** (2012) 306.

[39] D. Koszelewski, W. Szymanski, J. Krysiak, R. Ostaszewski, *Synth. Commun*. **38** (2008) 38, 1120.

[40] K. Sato, T. Ozu, N. Takenaga, *Tetrahedron Lett*. **54** (2013) 661.

[41] M.A. Mironov, M.N. Ivantsova, M.I. Tokareva, V.S. Mokrushin, *Tetrahedron Lett*. **46** (2005) 3957.

[42] A.L. Chandgude, A. Dömling, *Org. Lett*. **18**, (2016) 6396.

[43] D.A. Heerding, G. Chan, W.E. DeWolf, Jr., A.P. Fosberry, C.A. Janson, D.D. Jaworski, E. McManus, W.H. Miller, T.D. Moore, D.J. Payne, X. Qiu, S.F. Rittenhouse, C. Slater-Radosti, W. Smith, D.T. Takata, K.S. Vaidya, C.C.K. Yuan, W.F. Huffman, *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **11** (2001) 2061.

[44] S. Kumari, A.V. Carmona, A.K. Tiwari, P.C. Trippier, *J. Med. Chem*. (2020) https://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00530.

[45] A. Kumar, N. Kumar, R. Sharma, G. Bhargava, D. Mahajan, *J. Org. Chem*. **84** (2019) 11323.

[46] M.B. Kurosawa, R. Isshiki, K. Muto, J. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc*. **142** (2020) 7386.

[47] A. Mandal, H. Sahoo, S. Dana, M. Baidya, *Org. Lett*. **19** (2017) 4138

[48] M. Temprado, M.V. Roux, P. Jimenez, J.Z. Davalos, R. Notario, *J. Phys. Chem. A* **106** (2002) 11173.

[49] R.C. So, A.C. Carreon-Asok, *Chem. Rev*. **119** (2019) 11442.