

سنتر فضاگزین ۲، ۲-آزان دی ایل دی فوماراتها و ۲-بنزوئیل فوماراتها با کاتالیست تری فنیل-فسفین: تهیه مشتق‌های داروی تکفیدرا

سید جواد حسینی* و صفا علی عسگری

استادیار گروه شیمی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.

دریافت: بهمن ۱۴۰۱ بازنگری: اسفند ۱۴۰۱ پذیرش: اسفند ۱۴۰۱



10.30495/JACR.2023.1979025.2095



20.1001.1.27835324.1402.17.2.8.4

چکیده

واکنش بین تری فنیل فسفین، دی‌آکیل استیلن‌دی‌کربوکسیلات و آمونیم استات در استونیتریل، در دمای اتاق و شرایط ملایم، منجر به تولید ۲، ۲-آزان دی ایل دی فوماراتها با بازده خوب شد. همچنین، واکنش بین تری فنیل فسفین، دی‌متیل استیلن‌دی‌کربوکسیلات و بنزالدهیدها در دی‌کلرومتان در شرایط ملایم منجر به تولید مشتق‌های ۲-بنزوئیل فومارات با بازده مناسب شد. در هر دو واکنش، تری فنیل فسفین در نقش کاتالیست با حمله هسته‌دوستی به کربن استیلنی، حدواسط ۱، ۳-دوقطبی را تولید می‌کند و در مرحله پایانی واکنش به‌عنوان گروه ترک‌کننده خارج شد. هر دو واکنش به‌صورت فضاگزین بودند. از بین همپارهای فضایی ممکن تنها یک همپار جداسازی شد. ترکیب‌های سنتز شده که به‌عنوان مشتق‌های داروی تکفیدرا (دی‌متیل فومارات) که در درمان بیماری ام‌اس استفاده می‌شوند، با اهمیت هستند. ساختار فرآورده‌ها با داده‌های طیف‌سنجی‌های تشدید مغناطیسی هسته ^1H (NMR) و ^{13}C (NMR)، فرورسرخ تبدیل فوریه (FTIR)، تجزیه عنصری و پراش پرتو ایکس تک بلور مشخص شدند.

واژه‌های کلیدی: تری فنیل فسفین، دی‌آکیل استیلن‌دی‌کربوکسیلات، تتراآکیل ۲، ۲-آزان دی ایل دی فومارات، ۲-بنزوئیل فوماراتها

مقدمه

بسیار واکنش‌پذیری را ایجاد می‌کند که ممکن است با الکترون دوست‌های متفاوت به دام انداخته شوند. واکنش تری فنیل فسفین با دی‌متیل استیلن‌دی‌کربوکسیلات^۳ در کنار ترکیب‌های اسیدی آلی (X=C, O, N, S, XH)، برای به دام انداختن حدواسط

افزایش تری فنیل فسفین^۱ به‌عنوان هسته‌دوست به پیوندهای سه‌گانه دارای کمبود الکترون، حدواسط زویتریونی^۲

1. Triphenylphosphine (TPP)

2. Zwitterionic intermediate

3. Dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD)

روش عمومی سنتز ۳،۲-آزان دی ایل دی فومارات های ۹a-b
 به محلولی در حال هم‌زدن از ۲ میلی‌مول
 تری‌فنیل فسفین و ۲ میلی‌مول آمونیم استات در ۵
 میلی‌لیتر حلال استونیتریل که تا 10°C سرد شده بود،
 محلول رقیق شده دی‌آکیل استیلن دی‌کربوکسیلات (۴
 میلی‌مول در ۲ میلی‌لیتر استونیتریل) به صورت قطره
 افزوده شد. دمای مخلوط واکنش به آرامی تا دمای محیط
 افزایش یافت و هم‌زدن تا ۴ ساعت ادامه داشت. حلال
 تحت فشار کاهش یافته حذف و اجزای باقی‌مانده
 چسبناک با ستون سوانگاری پر شده با سیلیکاژل و
 مخلوط ۳:۷ هگزان-اتیل استات به‌عنوان فاز متحرک،
 جداسازی شد. فراورده خالص با تبلور دوباره در دی‌اتیل
 اتر به دست آمد.

روش عمومی سنتز ۲-بنزوئیل فومارات های ۱۳a-c
 به محلولی در حال هم‌زدن از ۲ میلی‌مول تری
 فنیل فسفین و ۲ میلی‌مول مشتق بنزالدهیدی در ۵ میلی‌لیتر
 حلال دی‌کلرومتان که تا 10°C سرد شده بود، محلول
 رقیق شده دی‌متیل استیلن دی‌کربوکسیلات (۴ میلی‌مول در
 ۲ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان) به صورت قطره‌قطره افزوده شد.
 دمای مخلوط واکنش به آرامی تا دمای محیط افزایش
 یافت و هم‌زدن تا ۱۲ ساعت ادامه داشت. حلال تحت
 فشار کاهش یافته حذف و اجزای باقی‌مانده چسبناک با
 ستون سوانگاری پر شده با سیلیکاژل و مخلوط ۲:۸
 هگزان-اتیل استات به‌عنوان فاز متحرک، جداسازی شد.
 فراورده خالص با تبلور دوباره در دی‌اتیل اتر به دست آمد.

زوبتریونی به‌طور گسترده بررسی شده است [۱ تا ۶]. در بیشتر این
 واکنش‌ها، ایلیدهای فسفر به‌عنوان فراورده اولیه یا فراورده
 نهایی گزارش شده‌اند (شکل ۱، مسیر a). همچنین، گزارش‌های
 زیادی نیز در مورد واکنش بین تری‌فنیل فسفین و استرهای
 استیلنی در کنار یک مرکز الکترون‌دوست وجود دارد که در آن
 تری‌فنیل فسفین به‌عنوان کاتالیست عمل می‌کند (شکل ۱،
 مسیر b) [۷ تا ۱۳]. پژوهش حاضر واکنش حدواسط زوبتریونی
 با برخی مراکز الکترون‌دوست متفاوت را بررسی و فراورده‌هایی
 را معرفی کرده است که مشتق‌های داروی تکفیدرا^۱ (دی‌متیل
 فومارات) هستند. از این دارو برای درمان بیماری ام‌اس^۲ استفاده
 می‌شود [۱۴ تا ۱۷].

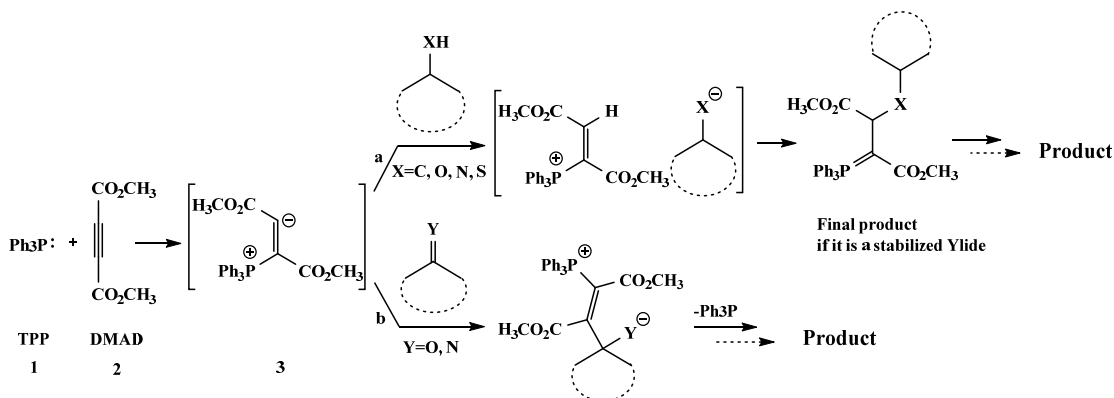
بخش تجربی

مواد و دستگاه‌ها

دی‌متیل استیلن دی‌کربوکسیلات، دی‌اتیل استیلن
 دی‌کربوکسیلات، تری‌فنیل فسفین، آمونیم استات، استونیتریل و
 مشتق‌های بنزالدهید از شرکت مرک خریداری و بدون هیچ‌گونه
 خالص‌سازی استفاده شدند. دی‌کلرومتان (حلال) با فسفر
 پنتاکلرید رطوبت‌زدایی شد. تعیین نقطه ذوب و تجزیه عنصری
 فراورده، به ترتیب، با دستگاه Electrothermal 9100 و دستگاه
 Heraeus CHN-O-Rapid analyzer انجام شد. طیف‌های
 ^{13}C NMR و ^1H NMR فراورده با دستگاه BRUKER
 AVANCE Spectrometer DRX-300 و به ترتیب، در
 فرکانس‌های ۳۰۰ MHz و ۷۵ MHz به دست آمد. طیف FTIR
 فراورده‌ها با دستگاه Perkin Elmer FT-IR Spectrometer
 RX1 ثبت شد. ستون سوانگاری پر شده با سیلیکاژل (Merck
 silica gel 60, 230-400) برای جداسازی فراورده‌ها
 به کار گرفته شد.

1. Tecfidera

2. Multiple sclerosis (MS)



شکل ۱ طرحواره واکنش تری فیل فسفین با DMAD و به دام انداختن حدواسط زویتیونی به دست آمده با ترکیب های اسیدی آلی (مسیر a) یا یک الکترون دوست (مسیر b)

(ppm): 14.2, 14.6 (4CH₃), 60.9 and 62.6 (4OCH₂), 100.7 (C-C=C), 143.6 (C=C), 164.2 and 168.0 (C=O); Anal. Calc. for C₁₆H₂₃NO₈: C, 54.08; H, 5.96; N, 3.94, Found: C, 54.15; H, 6.05; N, 3.98.

دی متیل ۲-(۴-نیتروبنزوئیل) فومارات (13a)

این ترکیب بلوری زرد رنگ با نقطه ذوب ۱۱۴ تا ۱۱۶ °C و بازده ۷۰ درصد سنتز شد که تجزیه عنصری و داده های طیفی آن به صورت زیر است:

FTIR (KBr, ν_{max} , cm⁻¹): 1742 (C=O ketone), 1632, 1685 (C=O ester); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm)): 3.68, 3.81 (6H, 2s, OCH₃), 7.15 (1H, s, CH olefin), 8.04 (2H, d, ³J_{HH}=4.3 Hz, Ar-H), 8.33 (2H, d, ³J_{HH}=4.3 Hz, Ar-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ_{C} (ppm)): 52.7 and 53.4 (2OCH₃), 124, 129, 133, 139 (arom), 131 (C=CH), 150 (CO-C=CH), 162.9 and 164.1 (C=O ester), 190.7 (C=O ketone); Anal. Calc. for C₁₃H₁₁NO₇: C, 53.25; H, 3.78; N, 4.78, Found: C, 52.99; H, 3.71; N, 4.66.

دی اتیل ۲-(۴-کلروبنزوئیل) فومارات (13b)

این ترکیب زرد رنگ با نقطه ذوب ۱۰۰ تا ۱۰۵ °C و بازده ۶۵ درصد سنتز شد که تجزیه عنصری و داده های طیفی آن به صورت زیر است:

نتیجه ها و بحث

مشخصه های فرآورده های سنتز شده

تترا متیل ۲،۲-آزان دی ایل دی فومارات (9a)

این ترکیب بی رنگ با نقطه ذوب ۱۲۱ تا ۱۲۲ °C و بازده ۷۰ درصد سنتز شد که داده های طیفی آن به صورت زیر است:

FTIR (KBr, ν_{max} , cm⁻¹): 1742, 1685 (C=O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm)): 3.79, 3.81 (12H, 2s, OCH₃), 5.82 (2H, s, CH), 11.66 (1H, br s, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ_{C} (ppm)): 52.2 and 53.2 (4OCH₃), 100.5 (C-C=C), 143.4 (C=C), 164.4 and 168.3 (C=O); Anal. Calc. for C₁₂H₁₅NO₈: C, 48.17; H, 4.38; N, 4.68, Found: C, 47.99; H, 4.42; N, 4.85.

تترا اتیل ۲،۲-آزان دی ایل دی فومارات (9b)

این ترکیب بی رنگ با نقطه ذوب ۹۴ تا ۹۶ °C و بازده ۵۸ درصد سنتز شد که تجزیه عنصری و داده های طیفی آن به صورت زیر است:

FTIR (KBr, ν_{max} , cm⁻¹): 1737, 1689 (C=O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm)): 1.29 and 1.33 (12H, 2t, ³J_{HH}=7.1 Hz 4CH₃), 4.21 and 4.27 (8H, 2q, ³J_{HH}=7.1 Hz 4OCH₂), 5.81 (2H, s, CH) 11.57 (1H, br s, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ_{C}

δ_C (ppm): 52.7 and 53.4 (2OCH₃), 130, 132, 134, 145 (arom), 133 (C=CH), 149 (CO-C=CH), 163.3 and 164.2 (C=O ester), 190.2 (C=O ketone); Anal. Calc. for C₁₃H₁₁BrO₅: C, 47.73; H, 3.39; Br, 24.43, Found: C, 47.56; H, 3.31.

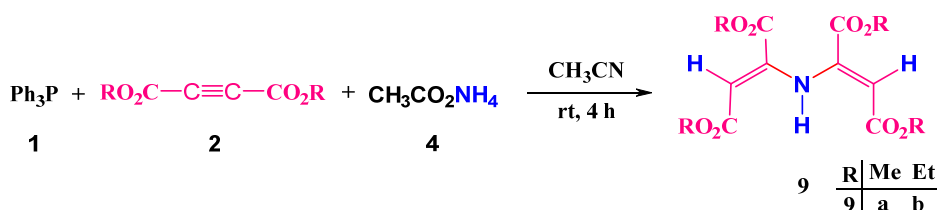
در ادامه پژوهش‌های پیشین در مورد واکنش فسفر سه‌ظرفیتی با استرهای استیلنی در کنار ترکیب‌های اسیدی آلی [۱۸-۲۰]، در این پژوهش واکنش حدواسط ۳،۱-دوقطبی ۳ به‌دست آمده از حمله هسته‌دوستی تری‌فنیل‌فسفین به استرهای استیلنی با آمونیم استات به‌عنوان یک NH اسید بررسی شد. واکنش در حلال استونیتریل و در دمای اتاق انجام شد و ۲،۲-آزان‌دی‌ایل‌دی‌فومارات‌ها (۹a-b) با بازده بسیار مناسب جداسازی شدند (شکل ۲).

FTIR (KBr, ν_{\max} , cm⁻¹): 1759 (C=O ketone), 1680 (C=O ester); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm)): 3.67, 3.80 (6H, 2s, OCH₃), 7.11 (1H, s, CH Olefin), 7.48 (2H, d, ³J_{HH}=4.3 Hz, Ar-H), 7.83 (2H, d, ³J_{HH}=4.3 Hz, Ar-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ_C (ppm)): 52.6 and 53.3 (2OCH₃), 129, 132, 133, 144 (arom), 130 (C=CH), 151 (CO-C=CH), 163.3 and 164.1 (C=O ester), 190.1 (C=O ketone); Anal. Calc. for C₁₃H₁₁ClO₅: C, 55.24; H, 3.92; Cl, 12.34, Found: C, 54.99; H, 3.79.

دی‌متیل ۲-(۴-بروموبنزوئیل)فومارات (13c)

این بلورهای زردکم‌رنگ با نقطه ذوب ۷۶ تا ۷۷ °C و بازده ۶۰ درصد سنتز شد که تجزیه عنصری و داده‌های طیفی آن به صورت زیر است:

FTIR (KBr, ν_{\max} , cm⁻¹): 1719 (C=O ketone), 1630, 1685 (C=O ester); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm)): 3.66, 3.79 (6H, 2s, OCH₃), 7.11 (1H, s, CH Olefin), 7.62 (2H, d, ³J_{HH}=4.3 Hz, Ar-H), 7.75 (2H, d, ³J_{HH}=4.3 Hz, Ar-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃,



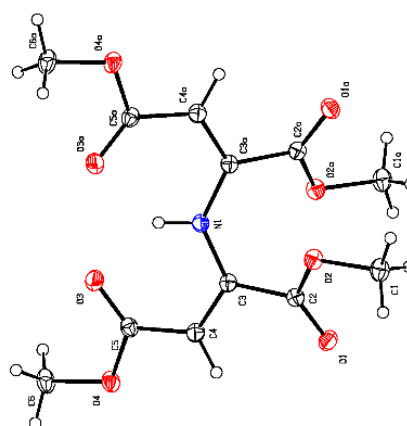
شکل ۲ طرحواره سنتز تتراآلکیل ۲،۲-آزان‌دی‌ایل‌دی‌فومارات با واکنش تری‌فنیل‌فسفین با استرهای استیلنی در کنار آمونیم استات

نشانه در ۱۰۰/۵ و ۱۴۳/۴ ppm مربوط به کربن‌های وینیلی است. دو نشانه در ۱۶۴/۴ و ۱۶۸/۳ ppm برای چهار گروه کربنیل استری مشاهده می‌شود. در طیف IR دو جذب قوی در ۱۷۴۲cm⁻¹ و ۱۶۸۵ وجود گروه‌های کربنیل استری را تأیید می‌کند. ساختار و شیمی فضایی ترکیب ۹a با پراش پرتو ایکس تک بلور مشخص شد (شکل ۳). جداسازی فقط همپار Z,Z به طور روشن نشان می‌دهد که واکنش به‌صورت فضاگزين پیشرفت کرده است.

ساختار فراورده‌های ۹a-b با تجزیه و تحلیل داده‌های ¹H NMR، ¹³C NMR، IR و تجزیه عنصری بررسی شد. در طیف ¹H NMR ترکیب ۹a دو نشانه تک‌شاخه در ۳/۷۹ و ۳/۸۱ ppm برای پروتون‌های چهار گروه متوکسی، یک نشانه تک‌شاخه تیز در ۵/۸۲ ppm برای دو پروتون وینیلی و یک نشانه تک‌شاخه در ۱۱/۶۶ ppm برای پروتون آمینی مشاهده می‌شود. در طیف ¹³C NMR ترکیب ۹a دو نشانه در ۵۲/۲ و ۵۳/۲ ppm مربوط به کربن‌های گروه‌های متوکسی و دو

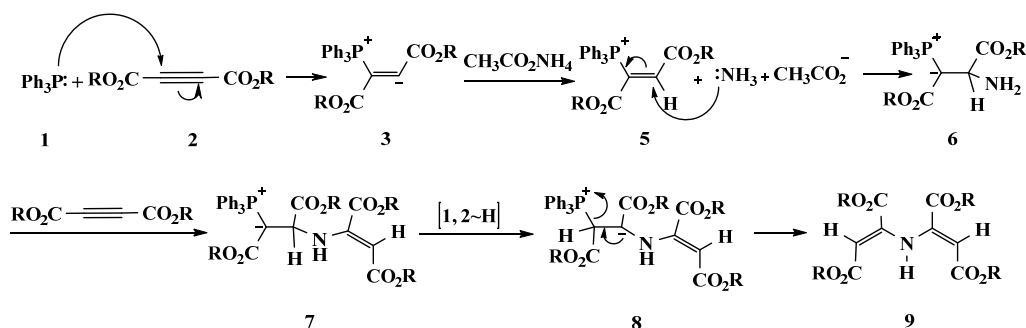
نشانه در ۶۰/۶ و ۶۲/۶ ppm مربوط به کربن‌های گروه‌های متیلن و دو نشانه در ۱۰۰/۷ و ۱۴۳/۶ ppm مربوط به کربن‌های وینیلی است. دو نشانه در ۱۶۴/۲ و ۱۶۸/۰ ppm برای چهار گروه کربنیل استری مشاهده می‌شود. طیف IR با دو جذب قوی در ۱۶۸۹ و ۱۷۳۷ cm^{-1} وجود گروه‌های کربنیل استری را تأیید می‌کند.

سازوکار پیشنهادی برای تشکیل فراورده‌های ۹a-b در شکل ۴ نشان داده شده است. واکنش با افزایش هسته‌دوستی فسفر سه‌ظرفیتی به استر استیلنی و تشکیل حدواسط ۳، ۱-۳-دوقطبی آغاز می‌شود که پس از دریافت پروتون از یون آمونیم و سپس حمله هسته‌دوستی آمونیاک حدواسط ۶ را تشکیل می‌دهد. در ادامه، در پی حمله هسته‌دوستی عامل آمینی به دومین مولکول استر استیلنی و سپس جابه‌جایی هیدروژن حدواسط ۸ به وجود می‌آید. در نهایت، پس از جابه‌جایی الکترون و خروج تری‌فنیل فسفین، تتراآلکیل ۲، ۲-آزان دی ایل-دی فومارات ۹ تشکیل می‌شود.



شکل ۳ ساختار پروتو ایکس تک بلور ترکیب ۹a

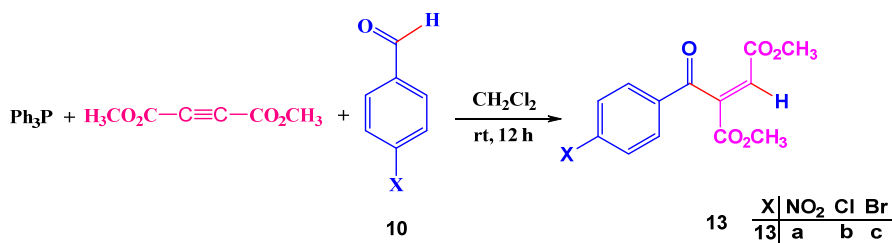
طیف ^1H NMR ترکیب ۹b، دو نشانه سه‌شاخه با شکافتگی ۷/۱ Hz در ۱/۲۹ و ۱/۳۳ ppm برای پروتون‌های چهار گروه متیل، دو نشانه چهارشاخه با شکافتگی ۷/۱ Hz در ۴/۲۱ و ۴/۲۷ ppm برای پروتون‌های چهار گروه متیلن، یک نشانه تک‌شاخه تیز در ۵/۸۱ ppm برای دو پروتون وینیلی و یک نشانه تک‌شاخه در ۱۱/۵۷ ppm برای پروتون آمینی نشان می‌دهد. در طیف ^{13}C NMR ترکیب ۹b دو نشانه در ۱۴/۲ و ۱۴/۶ ppm مربوط به کربن‌های گروه‌های متیل، دو



شکل ۴ طرحواره سازوکار پیشنهادی برای تشکیل ۲، ۲-آزان دی ایل دی فومارات های ۹a-b

در دمای اتاق انجام شد و ۲-بنزوئیل فومارات ها، از حمله هسته‌دوستی حد واسط زوپتریونی ۳ به گروه کربنیل آلدئیدی، با بازده مناسب تشکیل شدند (شکل ۵).

واکنش تری‌فنیل فسفین با دی‌متیل استیلن دی‌کربوکسیلات در کنار برخی مشتق‌های بنزالدهید (۱۰) به‌عنوان مرکز الکترون دوست نیز بررسی شد. واکنش در حلال دی‌کلرومتان و

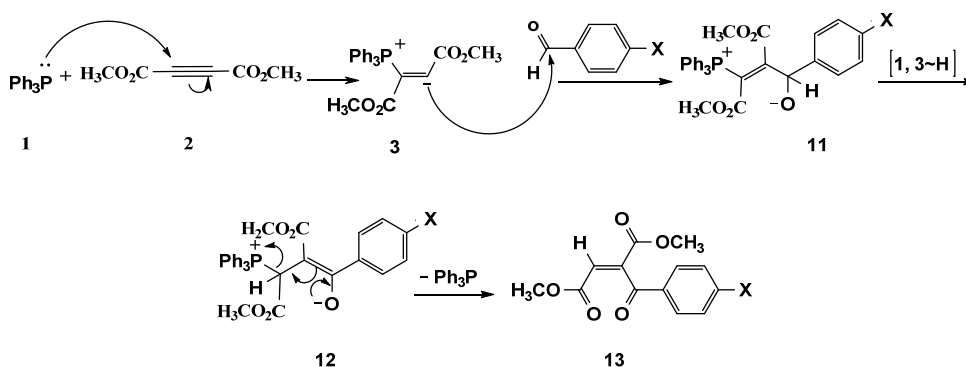


شکل ۵ طرحواره سنتز ۲-بنزوئیل فوماراتها از واکنش DMAD با بنزالدهیدها در کنار تری فنیل فسفین

کربنیل کتون نشان می‌دهد. طیف FTIR با سه جذب قوی در ۱۶۲۵، ۱۶۸۵ و ۱۷۴۲ ppm وجود گروه‌های کربنیل را تأیید می‌کند. طیف‌های ¹H NMR، ¹³C NMR و FTIR ترکیب‌های ۱۳b-c مشابه طیف‌های ترکیب ۱۳a هستند و ساختارهای مرتبط را تأیید می‌کنند.

سازوکار پیشنهادی برای تشکیل فراورده‌های ۱۳a-c در شکل ۶ نشان داده شده است. واکنش با افزایش هسته‌دوستی فسفر سه‌ظرفیتی به استر استیلنی و تشکیل حدواسط ۳، ۱-۳-دوقطبی آغاز می‌شود. سپس با حمله هسته‌دوستی به گروه کربنیل آلدئید ابتدا به حدواسط ۱۱ و بعد با جابه‌جایی هیدروژن به حدواسط ۱۲ تبدیل می‌شود. در نهایت، پس از جابه‌جایی الکترون و خروج تری فنیل فسفین فراورده ۱۳ تشکیل می‌شود.

ساختار فراورده‌های ۱۳a-c با تجزیه و تحلیل داده‌های ¹H NMR، ¹³C NMR، IR و تجزیه عنصری بررسی شد. در طیف ¹H NMR ترکیب ۱۳a دو نشانک تک‌شاخه در ۳/۶۸ ppm و ۳/۸۱ ppm برای پروتون‌های دو گروه متوکسی، یک نشانک تک‌شاخه تیز در ۷/۲۵ ppm برای پروتون وینیلی و دو نشانک دو شاخه در ۸/۳۳ و ۸/۰۴ ppm برای پروتون‌های آروماتیک مشاهده می‌شود. طیف ¹³C NMR ترکیب ۱۳a، دو نشانک در ۵۲/۷ و ۵۳/۴ ppm برای کربن‌های دو گروه متوکسی، چهار نشانک در ۱۲۴، ۱۲۹، ۱۳۳ و ۱۳۹ ppm برای کربن‌های آروماتیک، دو نشانک در ۱۳۱ و ۱۵۰ ppm برای کربن‌های وینیلی، دو نشانک در ۱۶۲/۹ و ۱۶۴/۱ ppm برای دو گروه کربنیل استری و یک نشانک در ۱۹۰/۷ ppm برای گروه



شکل ۶ طرحواره سازوکار پیشنهادی برای تشکیل بنزوئیل فومارات‌های ۱۳a-c

کاربردهای دارویی دی متیل فومارات

بررسی مسیر b در شکل ۱ یعنی واکنش حدواسط زوبتریونی با برخی مراکز الکتروندوست متفاوت (موضوع این پژوهش) فراورده‌هایی را تولید کرد که مشتقات داروی تکفیدرا هستند. از سال ۲۰۱۳، دی متیل فومارات با نام تجاری تکفیدرا به عنوان گزینه درمانی برای افراد بزرگسال مبتلا به ام.اس. عودکننده مورد تأیید سازمان غذا و داروی ایالات متحده قرار گرفته است [۱۴].

این دارو از طریق یک اثر ضدالتهابی و محافظ سلولی برای درمان بیماری ام اس (Multiple sclerosis) استفاده می‌شود [۱۵]. در ۲۰۱۷، استفاده پزشکی از دی متیل فومارات با نام تجاری اسکیلارنس (Skilarence) برای درمان پسوریازیس پلاکی توسط اتحادیه اروپا تأیید شد [۱۶]. در ادامه پژوهش‌ها در مورد دی متیل فومارات، در ۲۰۲۱، این ترکیب برای درمان کووید-۱۹ در بریتانیا مورد ارزیابی قرار گرفت [۱۷].

نتیجه گیری

از واکنش تری فنیل فسفین با دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات در کنار آمونیم استات به عنوان NH اسید در حلال استونیتریل و در دمای اتاق، تترا آلکیل ۲، ۲-آزان دی ایل دی فومارات با بازده خوب تولید شد. همچنین، واکنش تری فنیل فسفین با دی متیل استیلن دی کربوکسیلات در کنار مشتق‌های بنزالدهید در حلال دی کلرومتان و در دمای اتاق منجر به تولید مشتق‌های ۲-بنزوئیل فومارات با بازده مناسب شد. تشکیل این اولفین‌های پراستخلاف نتیجه عمل کاتالیستی تری فنیل فسفین در حمله هسته دوستی به پیوندهای سه گانه دارای کمبود الکترون، فعال کردن کربن استیلنی به عنوان هسته دوست و خارج شدن به عنوان گروه ترک کننده است. سنتر این ترکیب‌ها به عنوان مشتق‌های داروی تکفیدرا که در درمان بیماری ام اس استفاده می‌شود، دارای اهمیت است.

مراجع

- [1] Corbridge DE. Applications of phosphorous compounds. Phosphorus. an outline of its chemistry, biochemistry and technology. 5th ed. Amsterdam: Elsevier Science; 1995.
- [2] Yavari I, Adib M, Hojabri L. Vinyltriphenylphosphonium salt mediated serendipitous synthesis of aryliminophosphoranes. Tetrahedron. 2002;58(36):7213-9. doi: 10.1016/S0040-4020(02)00788-3
- [3] Engel R. Synthesis of carbon-phosphorus bonds. London: CRC press; 2003.
- [4] Trost BM, Dake GR. Nucleophilic α -addition to alkynoates: A synthesis of dehydroamino acids. Journal of the American Chemical Society. 1997;119(32):7595-6. doi: 10.1021/ja971238z
- [5] Mosslemin MH, Anary-Abbassinejad M, Hassanabadi A, Mohebat M, Nateghi MR. Reaction between triphenylphosphine and acetylenic esters or acetylenic ketones in the presence of mercaptoesters. Synthetic Communications. 2009;39(19):3482-92. doi: 10.1080/00397910902778027
- [6] Salehitabar L, Yavari I. One-pot synthesis of phosphorylsuccinates and triphenylphosphanylidenesuccinates containing a thioamido group. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2018;193(11):731-9. doi: 10.1080/10426507.2018.1506784
- [7] Nair V, Vinod AU, Nair JS, Sreekanth AR, Rath NP. The reaction of cyclohexyl isocyanide and dimethyl acetylenedicarboxylate with o-and p-quinones: A novel synthesis of iminolactones. Tetrahedron Letters. 2000;41(34):6675-9. doi: 10.1016/S0040-4039(00)01114-X

- [8] Yavari I, Hekmat-Shoar R, Zonouzi A. A new and efficient route to 4-carboxymethylcoumarins mediated by vinyltriphenylphosphonium salt. *Tetrahedron Letters*. 1998;39(16):2391-2. doi: **10.1016/S0040-4039(98)00206-8**
- [9] Yavari I, Adib M, Hojabri L. Vinyltriphenylphosphonium salt mediated synthesis of functionalized coumarins. *Tetrahedron*. 2001;57(35):7537-40. doi: **10.1016/S0040-4020(01)00703-7**
- [10] Yavari I, Amiri R, Haghdadi M. Triphenylphosphine-mediated synthesis of 5-oxo-2, 5-dihydrofurans through the reaction of dialkyl acetylenedicarboxylates and butane-2, 3-dione. *Journal of Chemical Research*. 2004;2004(11):766-7. doi: **10.3184/0308234043431546**
- [11] Yavari I, Khajeh-Khezri A, Halvagar MR. A Synthesis of Novel Perinaphthenones from acetylenic esters and acenaphthoquinone-malononitrile adduct in the presence of triphenylphosphine. *Synlett*. 2018;29(15):2011-4. doi: **10.1055/s-0037-1610253**
- [12] Somarajan Nair J, Rath N. Triphenylphosphine promoted addition of dimethyl acetylenedicarboxylate to 1,2-benzoquinones: Facile synthesis of novel γ -spirolactones. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1997(21):3129-30. doi: **10.1039/A706272I**
- [13] Nair V, Sreekanth AR, Abhilash N, Biju AT, Devi BR, Menon RS, Rath NP, Srinivas R. Novel pyridine-catalyzed reaction of dimethyl acetylenedicarboxylate with aldehydes and N-Tosylimines: Efficient synthesis of 2-Benzoylfumarates and 1-Azadienes. *Synthesis*. 2003;2003(12):1895-902. doi: **10.1055/s-2003-41000**
- [14] Lategan TW, Wang L, Sprague TN, Rousseau FS. Pharmacokinetics and bioavailability of monomethyl fumarate following a single oral dose of Bafiertam™ (monomethyl fumarate) or Tecfidera® (dimethyl fumarate). *CNS drugs*. 2021;35:567-74. doi: **10.1007/s40263-021-00799-9**
- [15] Linker RA, Haghikia A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Latest developments, evidence and place in therapy. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2016;7(4):198-207. doi: **10.1177/2040622316653307**
- [16] Blair HA. Dimethyl fumarate: A review in moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs*. 2018;78:123-30. doi: **10.1007/s40265-017-0854-6**
- [17] RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Peto L, Staplin N, Campbell M, Pessoa-Amorim G, Mafham M, Emberson JR, Stewart R, Prudon B, Uriel A. Dimethyl fumarate in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2022:2022-09. doi: **10.1101/2022.09.23.22 0285**
- [18] Azizian J, Hosseini J, Mohammadi M, Sheikholeslami F. Efficient route for the synthesis of highly substituted pyrroles. *Synthetic Communications®*. 2010 Nov 3;40(23):3472-9. doi: **10.1080/003979109 03457266**
- [19] Ali-Asgari S, Hosseini SJ, Pourshamsian K, Bagheri M, Naghizadeh E. Diastereoselective synthesis of stable phosphorus yields by a three-component reaction between Ph₃P and acetylenic esters in the presence of hydrazine derivatives. *Journal of Applied Chemical Research*. 2014;8(4):65-73. doi: **20.1001.1.20083815.2014.8.4.7.3**
- [20] Baharfar R, Tajbakhsh M, Hamedaninejad A, Hosseini SJ. An efficient synthesis of substituted alkyl acrylates using α -keto amides. *Chinese Chemical Letters*. 2008;19(2):175-9. doi: **10.1016/j.ccl.2007.12.014**

Stereoselective and triphenylphosphine-catalyzed synthesis of 2,2'-azanediyldifumarate and 2-benzoylfumarate: Preparation of the Tekfidra drug derivatives

S. J. Hosseini*, S. Ali-Asgari

Assistant Prof. of Department of Chemistry, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

Abstract: The reaction between triphenylphosphine, dialkyl acetylenedicarboxylate and ammonium acetate in acetonitrile under mild conditions leads to the production of 2,2'-azanediyldifumarates with a good yield. Also the reaction between triphenylphosphine, dimethyl acetylenedicarboxylate and benzaldehydes in dichloromethane under mild condition and room temperature leads to the production of 2-benzoylfumarate derivatives with a suitable yield. In both reactions, triphenylphosphine, as a catalyst, produces a 1,3-dipolar intermediate by nucleophilic attack on acetylenic carbon, and it is removed as a leaving group in the final stage of the reaction. Both reactions are stereoselective, and only one isomer was isolated among the possible stereoisomers. Synthesized compounds are important as derivatives of the Tekfidra drug (dimethyl fumarate) which is used in the treatment of MS disease. The structures of the products were determined by ¹HNMR, ¹³CNMR, IR, elemental analysis and single crystal X-ray diffraction data.

Keywords: Triphenylphosphine, Dimethyl acetylenedicarboxylate, 2,2'-azanediyldifumarates, 2-benzoylfumarates