



## سنتز ۳- (۳-برمو-۴-هیدروکسی فنیل)-۴-برمو-۵-هیدروکسی متیل آیساکسازول

لادن اجلالی\*

ایران، تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

پریرا اشرافی

ایران، تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

\*Ladan\_ejlali@yahoo.com

### چکیده:

ترکیبات آیساکسازول کاربردهای زیادی در داروسازی، زیست‌شناسی و صنعت دارند. به طور ویژه این ترکیبات فعالیت ضدویروسی از خود نشان می‌دهند. همچنین تاثیر بعضی از این ترکیبات در درمان بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر به اثبات رسیده است. در کار پژوهشی حاضر ۴ نوع ترکیب آیساکسازول و یک ترکیب اکسیم سنتز شده است. در ابتدا ۴-متوکسی بنزآلدئید توسط هیدروکسیل آمین هیدروکلرید و پیریدین به عنوان حلال به ۴-متوکسی بنزآلدئید اکسیم (ترکیب ۱) تبدیل شد. سپس ترکیب ۱ به نیتریل اکسید تبدیل شده و حلقه‌زایی [۳+۲] با استفاده از پروپاژیل الکل انجام گرفت و (۳-۴-متوکسی فنیل) آیساکسازول-۵-ایل) متانول (ترکیب ۲) تهیه شد. در ادامه تحقیق ترکیب ۴-۵- (هیدروکسی متیل) آیساکسازول-۳-ایل) فنول (ترکیب ۳) طی واکنش متیل‌زدایی ترکیب ۲ توسط اسید استیک و هیدروژن برمید تهیه گردید. همچنین با اضافه کردن  $Br_2$  و حلال دی‌کلرومتان به ترکیب ۳، ترکیب ۲-برمو-۴-۵- (هیدروکسی متیل) آیساکسازول-۳-ایل) فنول (ترکیب ۴) تهیه گردید، در مرحله نهایی با افزودن مجدد  $Br_2$  و دی‌کلرومتان به ترکیب ۴، ترکیب ۳-۳-برمو-۴-۵- (هیدروکسی فنیل) -۴-برمو-۵- هیدروکسی متیل آیساکسازول (ترکیب ۵) تهیه گردید. ساختمان ترکیبات سنتز شده به وسیله طیف‌سنجی FT-IR و  $^1H$  NMR به اثبات رسیده است.

**کلید واژه‌ها:** آیساکسازول، پارکینسون، ۴-متوکسی بنزآلدئید اکسیم، پروپاژیل الکل

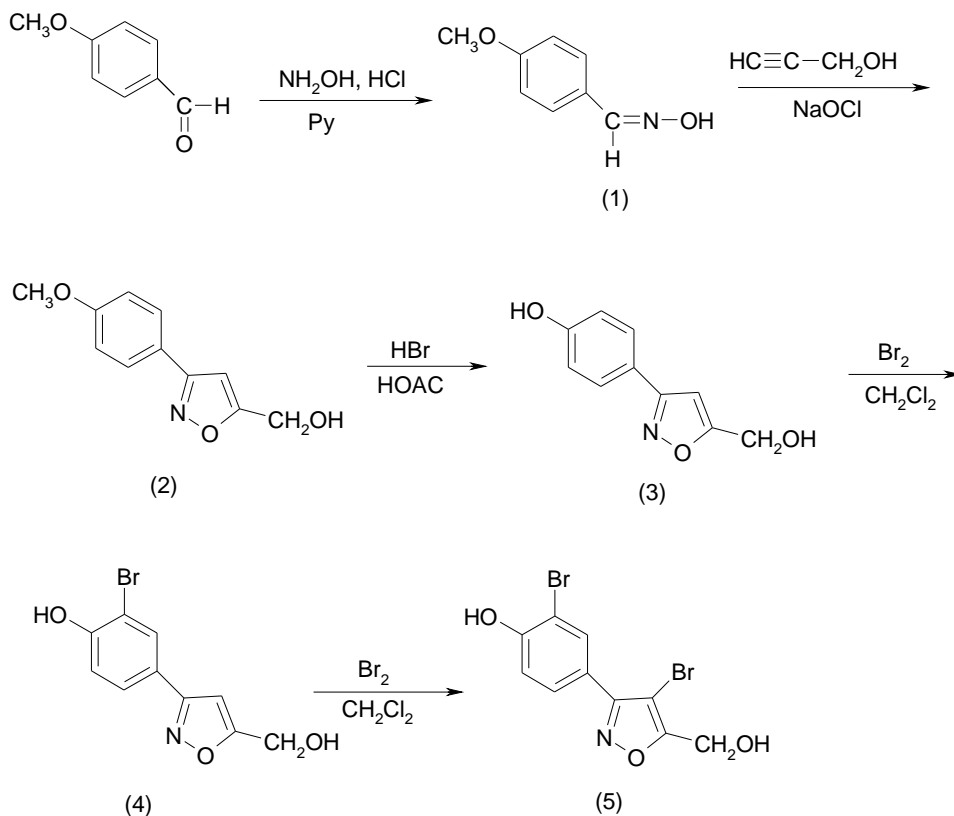
وجود حلقه‌های آيساکسازول در ترکیبات دی جی توکسین، کاردیاگک اوکساید که در واقع نوعی استروئیدهای گلوکوساید هستند آنها را به موادی مبارز بر علیه کلسترول، میکروب، قارچ و تومور تبدیل کرده است. آيساکسازول در تنظیم عملکرد سیستم عصبی نیز عمل می‌کند بطوریکه مشتقات آيساکسازول در درمان بیماری اسکیزوفرنی که حدود ۱٪ از جمعیت جهان را مبتلا می‌کند بکار رفته است. همچنین تاثیر بعضی از ترکیبات در درمان بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر به اثبات رسیده است. مشتقی از آيساکسازول‌ها موسکیمول نام دارد و در روان‌درمانی مؤثر است. همچنین مشتقات آيساکسازول بعنوان ضداسهال، ضد التهاب، ضد مالاریا، ضد حساسیت، ضد انگل و نیز بعنوان گیرنده‌های  $\alpha$  و  $\beta$  موثر بر اعصاب سمپاتیک بکار می‌رود. روش‌های سنتزی مختلفی برای رسیدن به آيساکسازول‌ها وجود دارد که از جمله واکنش‌های مشهور واکنش هیدروکسیل آمین با یک جزء سه کربنی می‌باشد [۴-۷].

ترکیبات آيساکسازول دارای خواص دارویی، کشاورزی و صنعتی فراوانی می‌باشند. از جمله خواص و کاربردهای دارویی و کشاورزی آيساکسازول‌ها می‌توان، ضد ویروس، ضد تومور، کاهنده فشار خون، ضد پارکینسون، ضد آلزایمر، بلوکه کننده‌های  $\alpha$  و  $\beta$  موثر بر اعصاب سمپاتیک، علف کش، و قارچ کش و ... را نام برد.

از کاربردهای صنعتی آيساکسازول‌ها در صنایع مختلف می‌توان به استفاده در نیمه هادی‌ها، به عنوان مواد حد واسط در سنتز برخی رنگ‌ها در صنایع رنگ‌سازی، استفاده در نرم کننده‌ها، به عنوان مواد مقاوم در پلیمرهای حرارتی و ... اشاره کرد. همچنین آيساکسازول‌ها دارای خواص زیستی زیادی نیز می‌باشند بدین صورت که در سنتز بسیاری از ترکیبات زیستی طبیعی مانند پپتیدها، استروئیدها، ترپن‌ها و کورین‌ها به عنوان حدواسط عمل می‌کنند. از گشایش احيایی حلقه آيساکسازول‌ها ترکیباتی چون ۱ و ۳-دی کتون‌ها،  $\beta$ -آمینو کتون‌ها،  $\beta$ -انامینو کتون‌ها و در مرحله‌های بعد انون‌های ایزومری،  $\beta$ -کتونیتریل و  $\beta$ -کتول حاصل می‌شود. آيساکسازول‌ها به عنوان حلقه‌های هتروسیکل محافظت شده از قبیل ۲H-پیرول، پیریمیدین، پیرازول و فوران به عنوان حلقه‌های آروماتیک حفاظت شده، به عنوان حلقه‌های جوش خورده محافظت شده و به عنوان آلدول‌های محافظت شده عمل می‌کنند [۱] و [۲].

مشتقات آمینو آيساکسازول‌ها به عنوان ضد میکروب‌ها، قارچ کش‌ها و علف کش‌ها مورد استفاده هستند. به هر حال خانواده آيساکسازول‌ها در داروشناسی توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. بطوریکه حلقه آيساکسازول در ساختار بسیاری داروها از جمله داروهای ذکر شده وجود دارند: سولفونامیدها (سولفایساکسازول‌ها)، آنتی‌بیوتیک‌ها (اکسالیلین، کلوکساسیلین، دی‌کلوکساسیلین)، داروهای ضد جزامی، مونو آمینو اکسیداز بازدارنده مورد استفاده در روان‌درمانی، ایزوکربوکسیدازید که بر روی سیستم اعصاب مرکزی عمل می‌کند [۳].

۲- واکنش‌های انجام یافته:



۳- بخش تجربی

۳-۱- تهیه ۴- متوکسی بنز آلدئید اکسیم (ترکیب ۱):

در یک بالن دو دهانه ۲۵۰ میلی لیتری مجهز به ستون باز روانی و همزن مغناطیسی مقدار (۸۲ میلی مول یا ۱۱/۵۲ گرم) ۴- متوکسی بنز آلدئید (۱)، (۳۶۵ میلی مول، ۲۵/۲۵ گرم) هیدروکسیل آمین هیدروکلرید و (۳۱۰ میلی مول، ۲۵ میلی لیتر) پیریدین ریخته شد. و به مدت ۴ ساعت بازروانی شد. بعد از اتمام این زمان و سرد شدن مخلوط تا دمای اتاق،

حلال آن خارج شد و باقیمانده توسط اتیل استات و آب مقطر استخراج شد. فاز آلی توسط سدیم سولفات بی آب خشک گردید. بعد از صاف کردن و خارج نمودن حلال جسم جامد سبز رنگی به دست آمد. برای خالص سازی محصول به دست آمده از کروماتوگرافی ستونی با استفاده از سیستم حلال (اتیل استات- اتر نفت: ۵: ۱) استفاده شد و ماده مورد نظر به مقدار ۱۴/۲۱ گرم (بهره ۹۵/۷٪) و نقطه ذوب  $82^{\circ}\text{C}$  به دست آمد.

FT-IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : ۳۵۰۰-۳۲۰۰، ۳۱۰۰، ۳۰۳۰، ۲۸۵۰، ۱۶۲۰، ۱۵۸۰، ۱۴۶۰

$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): ۳/۶۵ (s, 3H), ۶/۶۸-۷/۴۲ (m, 4H), ۸ (s, 1H), ۹ (s, 1H).

گردید سپس مخلوط به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق به هم زده شد. آنگاه محتویات بالن را در قیف جداکننده ۲۵۰ میلی‌لیتری ریخته و فاز آلی از فاز آبی جدا گردید.

فاز آلی جدا شده به وسیله سدیم سولفات بدون آب خشک گردید و بعد از صاف کردن و خارج ساختن حلال سیستم، ماده خالص به صورت جامد قهوه‌ای به مقدار ۱۴ گرم (بهره ۷۱٪) و نقطه ذوب  $202^{\circ}\text{C}$  به دست آمد

FT – IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3500– 3220, 3120, 2920, 1600, 1575, 1530, 1470, 1430, 1360, 840– 600.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 2/ 25(s, 1H), 3/ 85(s, 3H), 4/ 6(s, 2H), 6/ 5(s, 1H), 6/ 9– 7/ 7(m, 4H).

و ۰/۵ میلی‌لیتر استیک اسید بازروانی شد، واکنش تا کامل شدن ادامه یافت (حدود ۵ ساعت). سپس محلول سریعاً داخل آب یخ ریخته شد و رسوب سفید بدست آمده جمع‌آوری شد و ماده خالص به صورت جامد سفیدرنگ با نقطه ذوب  $267^{\circ}\text{C}$  و به مقدار ۱ گرم (بهره ۹۹٪) بدست آمد.

FT – IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3500– 3200, 3129, 2959, 2937, 1612– 1432.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 2/ 56(s, 1H), 4/ 80(s, 2H), 6/ 52(s, 1H), 6/ 93– 7/ 75(m, 4H), 9/ 57(s, 1H)

آنگاه مخلوط به مدت ۵ ساعت در دمای صفر درجه سانتی‌گراد هم زده شد. سپس واکنش تا کامل شدن و رسیدن به دمای اتاق ادامه یافت (۲۴ ساعت). بعد از خارج شدن حلال، جسم جامد زرد مایل به نارنجی به مقدار ۳/۱۳ گرم و (بهره ۷۹٪) نقطه ذوب  $340^{\circ}\text{C}$  حاصل شد.

FT – IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$  : 3500– 3300, 1614, 1519, 1436– 1353, 1253

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 4/ 75(s, 2H), 5/ 16(s, 1H), 5/ 33(s, 1H), 6/ 46(s, 1H), 6/ 84– 7/ 33(m, 3H).

### ۳-۱-۱-۳- سنتز ۳- (۴- متوکسی فنیل) آیساکسازول-۵- ایل) متانول (ترکیب ۲)

در یک بالن دو دهانه ۲۵۰ میلی‌لیتری مجهز به قیف افزایشنده و همزن مغناطیسی (۸۷ میلی‌مول، ۱۳/۱۳۷ گرم) از ترکیب ۴- متوکسی بنز آلدوکسیم (ترکیب ۱)، به مقدار (۱۷۹ میلی‌مول، ۱۰ میلی‌لیتر) از پروپاژیل الکل و ۵۰ میلی‌لیتر دی کلرومتان اضافه شد سپس توسط قیف افزایشنده ۱۲۰ میلی‌لیتر سدیم هیپو کلریت ۵/۵٪ قطره قطره به آن اضافه

### ۳-۱-۲- سنتز ۴- (۵- هیدروکسی متیل) آیساکسازول-۳- ایل) فنول (ترکیب ۳)

در یک بالن دو دهانه ۵۰ میلی‌لیتری مجهز به ستون بازروانی و همزن مغناطیسی مقدار (۵/۲۶ میلی‌مول، ۱/۰۸ گرم) از ترکیب ۳- (۴- متوکسی فنیل) -۵- هیدروکسی متیل آیساکسازول (ترکیب ۲) در هیدروژن برمید (۵ میلی‌لیتر)

### ۳-۱-۳- تهیه ۲- برم-۴- (۵- هیدروکسی متیل) آیساکسازول-۳- ایل) فنول (ترکیب ۴)

در یک بالن ۱۰۰ میلی‌لیتری مجهز به همزن مغناطیسی، به محلولی از (۱۴/۶۳ میلی‌مول، ۲/۷۹ گرم) ترکیب ۳ و ۴۰ میلی‌لیتر دی کلرومتان، مقدار (۱۶ میلی‌مول، ۲/۵۶ میلی‌لیتر) برم به صورت قطره قطره اضافه گردید.

برم به صورت قطره قطره اضافه گردید. آن گاه مخلوط به مدت ۵ ساعت در دمای صفر درجه سانتیگراد هم زده شد سپس واکنش تا کامل شدن و رسیدن به دمای اتاق ادامه یافت (۲۴ ساعت) بعد از خارج شدن حلال، جسم جامد زرد مایل به نارنجی به مقدار ۲/۰۲ گرم و (بهره ۵۷٪) نقطه ذوب ۳۹۰ °C حاصل شد.

FT – IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3500– 3300, 3132, 3010, 2926, 2841, 1605, 1563, 1517.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 4/47(s, 2H), 5/33(s, 1H), 5/53(s, 1H), 7/14– 7/53(m, 3H)

۳- با به کار بردن هیدروژن برمید در حضور کمی استیک اسید و یا روشهای دیگر متیل زدایی می توان در حلقه فنیل گروههای متوکسی را به گروههای هیدروکسی تبدیل کرد که این روشها کمک می کند روز به روز ترکیبات جدیدی از آیساکسازولها سنتز شود.

۴- با به کار بردن برم در حلال دی کلرو متان، ابتدا حلقه فنیل در موقعیت ارتو نسبت به گروه هیدروکسی برم دار شد سپس حلقه آیساکسازول با به کار بردن برم در حلال دی کلرو متان، برم دار شد.

- [4] Norio, Y., 1995, Amino Ketone derivatives of 1, 2-oxazole and their use as muscle relaxants., Chem. Abs., 123, 83354a.
- [5] Sobenina, L.N., 2005, Synthesis of 3-and 5-amino-5-(3)-(pyrrol-2-yl)isoxazoles, Tetrahedron, (61), pp. 4841-4849.
- [6] William, H., Neil, G., Pearson. Christopher, D., John. Smith, G., Whit. Nicolas , P. H. , 1996, Preparation of isoxazole derivatives as herbicides, chem. Abs., 124: 117307a.
- [7] Yadav, J.S., 2003, LiClO<sub>4</sub>- or LiOTf- accelerated 1, 3-dipolar cycloaddition reactions: a facile synthesis of cis – fused chromano [4, 3-c] isoxazoles, Tetrahedron Lett., (44), pp. 3697-3700.

۳-۱-۴- تهیه ۳- (۳- برم-۴- هیدروکسی فنیل)-  
۴- برم-۵- هیدروکسی متیل آیساکسازول  
(ترکیب ۵)

در یک بالن ۱۰۰ میلی لیتری مجهز به همزن مغناطیسی، به محلولی از (۱۴/۶۳ میلی مول، ۲/۷۹ گرم) ترکیب ۴ و ۴۰ میلی لیتر دی کلرو متان، مقدار (۱۶ میلی مول، ۲/۵۶ میلی لیتر)

#### ۴- نتیجه گیری

۱- با به کار بردن ۴- متوکسی بنز آلدئید و هیدروکسیل آمین هیدروکلرید در حلال پیریدین ترکیب جدیدی از خانواده اکسیمها (ترکیب ۱) سنتز شد.

۲- با به کار بردن سدیم هیپو کلریت، طی واکنش حلقه زایی [۳+۲] در حضور پروپاژیل الکل آیساکسازول مربوطه سنتز گردید.

#### ۵- منابع

- [1] Baraldi, P.G., 1987, Ring cleavage of 3, 5-disubstituted 2-isoxazolines by molybdenum carbonyl and water to  $\alpha$ -hydroxy ketones, Synthesis, 3, pp. 276-278.
- [2] Barco, A., 1979, 1, 4-Diketones via isoxazole intermediates, J.Org. Chem., 44(1), pp. 105-106.
- [3] Matsui, T., Yamazaki, H., Hashinaga, M., Tanaka, K., Yuichiro, K., Toga, 1996, Preparation of heteroarylamino ketone derivatives as central muscle relaxants, Chem. Abs., 125, 114588c.