



## سنتز (۳-۳-نیتروفنیل) آیساکسازول-۵-ایل) متانول

لادن اجلالی

دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

[Ladan-ejlali@yahoo.com](mailto:Ladan-ejlali@yahoo.com)

میرزا آقا بابازاده

دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

فرید رحمتی

دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

### چکیده

ترکیبات آیساکسازول یکی از مهم‌ترین مشتقات هتروسیکل بوده و دارای خواص و کاربردهای فراوانی از جمله کاربردهای دارویی، کشاورزی، صنعتی و همچنین خواص زیستی می‌باشند. آیساکسازول‌ها در داروسازی توجه زیادی را به خود جلب نموده‌اند و تاثیر بسیاری از این ترکیبات در درمان بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر به اثبات رسیده است.

در کار تحقیقاتی حاضر ۳ ترکیب سنتز شده است.

در ابتدا بنزآلدهید توسط هیدروکسیل آمین هیدروکلرید در حضور باز و حلال پیریدین به بنزآلدوکسیم به صورت مایع ویسکوز (- ترکیب ۱) تبدیل شد. سپس اکسیم حاصل با افزایش سدیم هیپو کلریت به نیتریل اکسید تبدیل شده و همزمان با این فرآیند، حلقه زایی [۳+۲] با استفاده از پروپارژیل الکل انجام گرفت و مایعی متشکل از مخلوطی از ایزومرهای ۳- فنیل آیساکسازول ۵-ایل متانول و ۴- فنیل آیساکسازول ۵- ایل متانول حاصل شد. با گذشت زمان دو ایزومر از هم جدا شدند بدین صورت که ایزومر اصلی ۳- فنیل آیساکسازول ۵-ایل متانول (ترکیب ۲) به صورت جامد از ایزومر دیگر که همچنان به صورت مایع باقی مانده بود، جدا شد. در ادامه از افزودن اسید نیتریک و اسید سولفوریک در دمای صفر درجه سانتی‌گراد بر روی ترکیب (۲)، (۳-۳) نیتروفنیل آیساکسازول ۵-ایل) متانول (ترکیب ۳) به دست آمد.

ساختمان ترکیبات سنتز شده به وسیله طیف سنجی FT-IR و <sup>1</sup>HNMR تایید شده است.

**کلمات کلیدی:** آیساکسازول، هتروسیکل، هیدروکسیل آمین هیدروکلرید

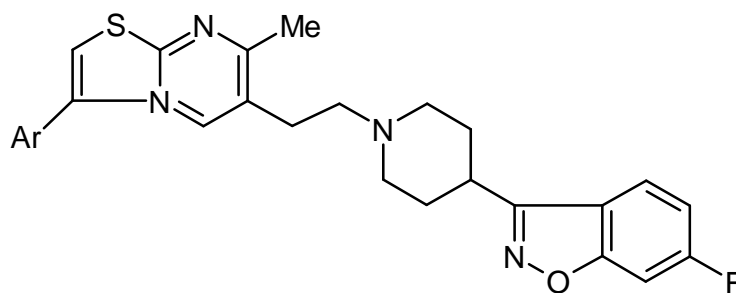
## مقدمه

در سال‌های اخیر تحقیقات در زمینه‌ی سنتز و کاربردهای ترکیبات هتروسیکل شتاب فزاینده‌ای یافته است. یکی از مهم‌ترین این ترکیبات هتروسیکل آيساکسازول‌ها هستند که بیشتر آن‌ها به عنوان واحد ساختمانی به سنتز داروهای مهم مورد استفاده قرار می‌گیرند و به عنوان واسطه‌های کلیدی مهمی برای تهیه ترکیبات طبیعی و ساختمان‌های مشابه هستند.

خواص دارویی و کشاورزی و صنعتی ترکیبات آيساکسازول شناخته شده هستند. از کاربردهای صنعتی آيساکسازول‌ها در صنایع مختلف می‌توان به استفاده‌ی آن‌ها در صنایع رنگ‌سازی، استفاده در نرم‌کننده‌ها و به عنوان مواد مقاوم در پلیمرهای حرارتی و ... اشاره کرد. آيساکسازول‌ها با توجه به خواص زیستی خود در سنتز بسیاری از ترکیبات زیستی طبیعی مانند پپتیدها استروئیدها، ترپن‌ها و کورین‌ها به عنوان حد واسط عمل می‌کنند. آيساکسازول‌ها به عنوان حلقه‌های آروماتیک حفاظت شده، به عنوان حلقه‌های جوش خورده محافظت شده و به عنوان

آلدول‌های محافظت شده عمل می‌کنند [۱،۲]. حلقه‌ی آيساکسازول در ساختار بسیاری دارو‌ها از جمله سولفونامیدها، آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای ضد جزامی، روان‌درمانی وجود دارند [۳].

ترکیبات آيساکسازول رفتار ویژه‌ای از خود نشان می‌دهند زیرا نه تنها در طبقه‌بندی هتروسیکل‌ها قرار می‌گیرند بلکه خواص آزل‌ها را نیز دارا می‌باشند. برای اولین بار در سال ۱۸۸۸ میلادی Claisen ساختمان ترکیب آيساکسازول حاصل از واکنش بین ۱ و ۳ دی‌کتون با هیدروکسیل آمین را پیش‌بینی کرد و بعدها Quilico در سال 1964 به بررسی شیمی آيساکسازول پرداخت مطالعات وی براساس تشکیل آيساکسازول از نیتربیل اکسید و ترکیبات غیراشباع بود. ترکیب آيساکسازول آمیدی که باعث کاهش کلاسترول خون می‌شوند در سال ۱۹۹۶ سنتز شدند [۴]. مشتقاتی از ترکیبات آيساکسازولی که دارای خاصیت علف‌کشی می‌باشند نیز سنتز شدند [۵]. ترکیب زیر به عنوان ضد اضطراب و ضدافسردگی گزارش شده است [۶].



کریستالی مایع کاربردهای وسیعی در تکنولوژی و علم دارند به ویژه به عنوان صفحات پهن نمایشگرها و دیودهای پخش نور مورد استفاده قرار می‌گیرند [۸]. همچنین آيساکسازول‌ها و آيساکسازولین‌ها از آلدوکسیم‌ها و در مجاورت  $\text{CrO}_2$  به طور موثری سنتز شدند [۹].

نخستین پلیمرهای محافظت شده محلول از آيساکسازول‌ها را از طریق حلقه‌زایی ۱ و ۳ دو قطبی تهیه کردند. این پلیمرها اهمیت بسیار زیادی در شیمی دارویی دارند [۷]. ترکیبات کریستالی مایع براساس ترکیبات ۳ و ۵- دو استخلافی آيساکسازول‌ها تهیه شدند که این ترکیبات

**مشخصات مواد و حلال‌های بکار رفته :**

مواد و حلال‌های بکار رفته در این پروژه تولید شرکت Merck بودند. جهت اطمینان، نقطه ذوب استفاده از دستگاه اندازه گیری نقطه ذوب تعیین گردید و در مورد حلال ها، به روش تعیین نقطه جوش

نمونه از دستگاه رفاکتومتری و تعیین ضریب شکست نمونه‌ها از خلوص آن‌ها اطمینان حاصل گردید.

**اطلاعات عمومی در مورد دستگاه‌های به کار گرفته شده در قسمت تجربی**

نقطه ذوب در لوله‌های موین سرباز با استفاده از دستگاه اندازه گیری نقطه ذوب Electrothermal 9100 تعیین شده است. طیف‌های <sup>1</sup>HNMR در دانشگاه تبریز، دانشکده‌ی شیمی با استفاده از دستگاه‌های زیر تهیه شد. دانشگاه تبریز :

Avance 400  
Ultra Shield

طیف‌های IR در دانشگاه تبریز دانشکده شیمی با استفاده از دستگاه‌های زیر تهیه شد. دانشگاه تبریز

FT – IR Spectrometer Shimadzu-  
Mode:IR-408

**بخش تجربی****تهیه بنزآلدوکسیم (ترکیب ۱):**

در یک بالن دو دهانه ۲۵۰ میلی لیتری مجهز به ستون بازروانی (رفلاکس) و همزن مغناطیسی مقدار (۹/۸۵ گرم، ۹۲ میلی مول) بنز آلدهید، مقدار (۲۵/۲۵ گرم، ۳۶۵ میلی مول) هیدروکسیل آمین هیدروکلرید و ۲۵ میلی لیتر پیریدین ریخته شد. مخلوط واکنش به مدت ۴ ساعت رفلاکس شد. بعد از پایان این زمان، مخلوط تا دمای اتاق سرد شد و حلال از آن جدا شد، 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، بنزآلدوکسیم به صورت مایع غلیظ زرد رنگ به مقدار ۱۰/۵ گرم و راندمان ۹۳٪ به دست آمد. برای خالص سازی محصول بدست آمده از کروماتوگرافی ستونی و سیستم حلال (اتیل استات - اترنفت ، ۵: ۱) استفاده شد.

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1495,1632,3279.  
<sup>1</sup>HNMR(CDCI<sub>3</sub>):7/4-7/6(m,4H)ppm,7/4-7/6(s,1H)ppm,8/1(s,1H)ppm.

**FT- NMR, Bruker SpextroSpin**

سنتر ۳- فنیل آیساکسازول-۵-ایل متانول (ترکیب ۲):

در یک بالن دو دهانه ۲۵۰ میلی لیتری مجهز به قیف افزایشنده و همزن مغناطیسی (۵/۲۵ گرم، ۴۳/۳۸ میلی مول) از ترکیب بنزآلدوکسیم (ترکیب ۱) و (۱۰ میلی لیتر ، ۱۷۹ میلی مول) پروپارژیل الکل و ۵۰ میلی لیتر دی کلرومتان وارد شد. سپس توسط قیف افزایشنده ۱۲۰ میلی لیتر هیپوکلریت سدیم ۵/۵٪ به صورت قطره قطره به آن اضافه گردید.

سپس مخلوط واکنش به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق به هم زده شد. بعد از گذشت این زمان محتویات بالن را در قیف جدا کننده ۲۵۰ میلی لیتری ریخته و فاز آلی از فاز آبی جدا گردید. مشاهده شد که فاز آلی مخلوطی از دو ایزومر ۳-فنیل آیساکسازول-۵-ایل متانول و ۴-فنیل آیساکسازول-۵-ایل متانول به مقدار ۷/۵۹ گرم می‌باشد که دو ایزومر با گذشت چند روز از هم جدا شدند بدین صورت که ایزومر اصلی ۳-فنیل آیساکسازول-۵-ایل متانول بصورت بلورهای زرد رنگ به مقدار ۶/۳

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 4/7(s,2H)ppm, 6/48(s,1H), 7/3-7/7(m,4H)ppm, 8/1(s,1H)ppm.

مخلوط واکنش بعد از گذشت مدت زمان ذکر شده بر روی ۲۰۰ میلی‌لیتر یخ خورد شده ریخته شد و رسوب جامدی تشکیل گردید و با صافی این رسوب جدا سازی شد. رسوب توسط آب مقطر و محلول ۵٪ سدیم هیدروژن کربنات تا خنثی شدن کامل اسید شسته شد. بعد رسوب در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد خشک گردید و بعد از عمل تبلور ماده جامد بدست آمده به رنگ زرد کم‌رنگ به مقدار ۲/۳۱ گرم (با بهره ۷۵٪) و نقطه ذوب ۹۵ درجه سانتیگراد بدست آمد.

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3420,3093,2921,1650,1524,1433.1351  
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 5/60(s,2H)ppm, 6/56(s,1H)ppm, 7/6-5-8/57(m,4H)ppm

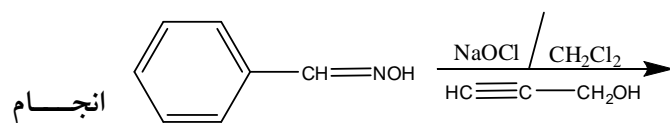
گرم و راندمان ۸۲٪ (با توجه به طیف  $^1\text{H NMR}$  مخلوط دو ایزومر) و نقطه ذوب ۴۷ درجه سانتیگراد از ایزومر دیگر که همچنان به صورت مایع باقی مانده بود جدا شد.

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 1170,1402,1448,1607,3388.

سنتز (۳-۳- نیتروفنیل) آساکسازول (۵-ايل)  
 متانول (ترکیب ۳):

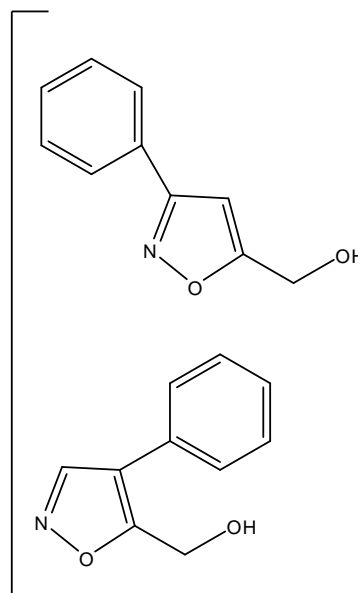
در یک بشر ۱۰۰ میلی‌لیتری مجهز به همزن مغناطیسی ۵ میلی‌لیتر آب مقطر و ۱/۲۵ میلی‌لیتر نیتریک اسید ۶۳٪ و ۱۵ میلی‌لیتر سولفوریک اسید ۹۶٪ ریخته شد. محلول در داخل مخلوط آب و یخ قرار گرفت تا دمای آن به ۱۰ تا ۱۵ درجه سانتیگراد برسد. سپس ۲/۴۵ گرم (ترکیب ۲) ۳- فنیل آساکسازول ۵-ايل متانول (۱۴ میلی‌مول) بصورت پودر در آمده و به آرامی به مخلوط واکنش اضافه شد. واکنش تا ۳۰ دقیقه در دمای ۱۰ تا ۱۵ درجه

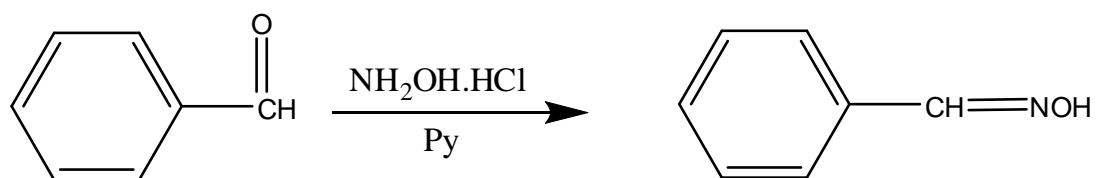
سانتی‌گراد بهم زده شد.

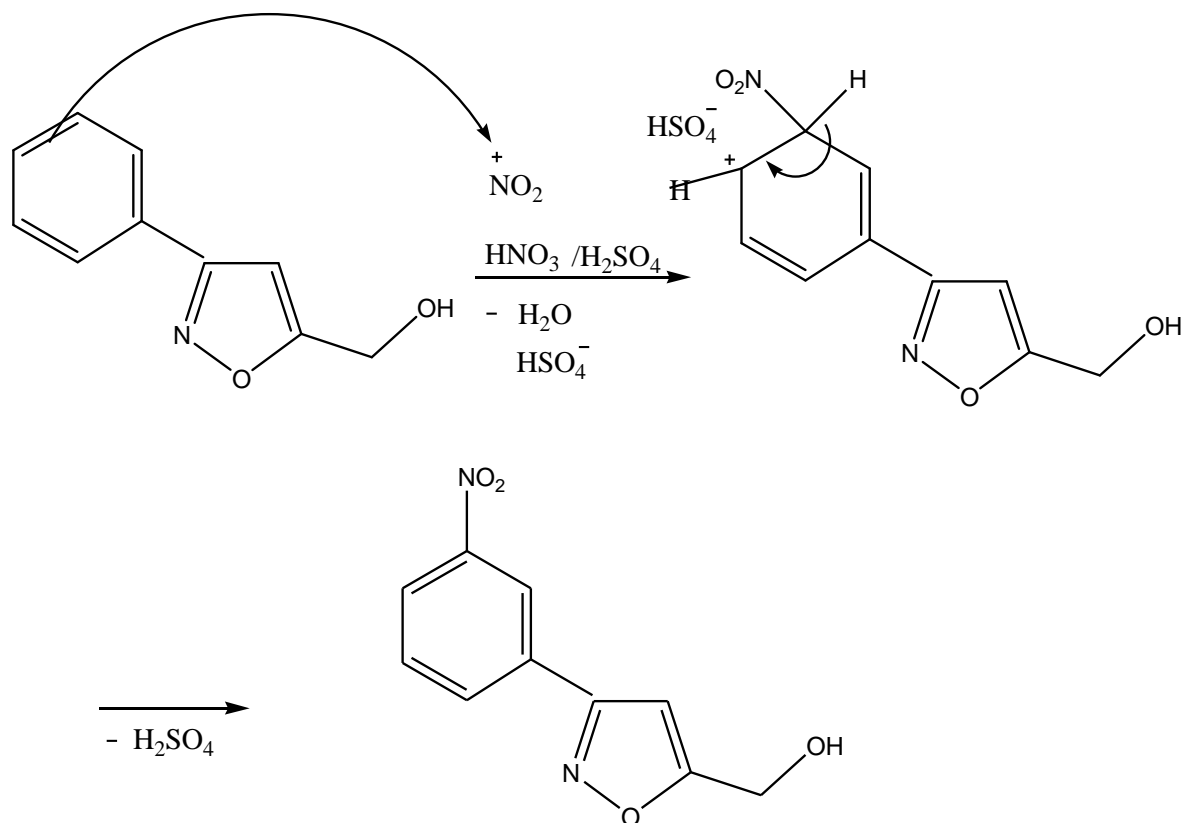


واکنش‌های

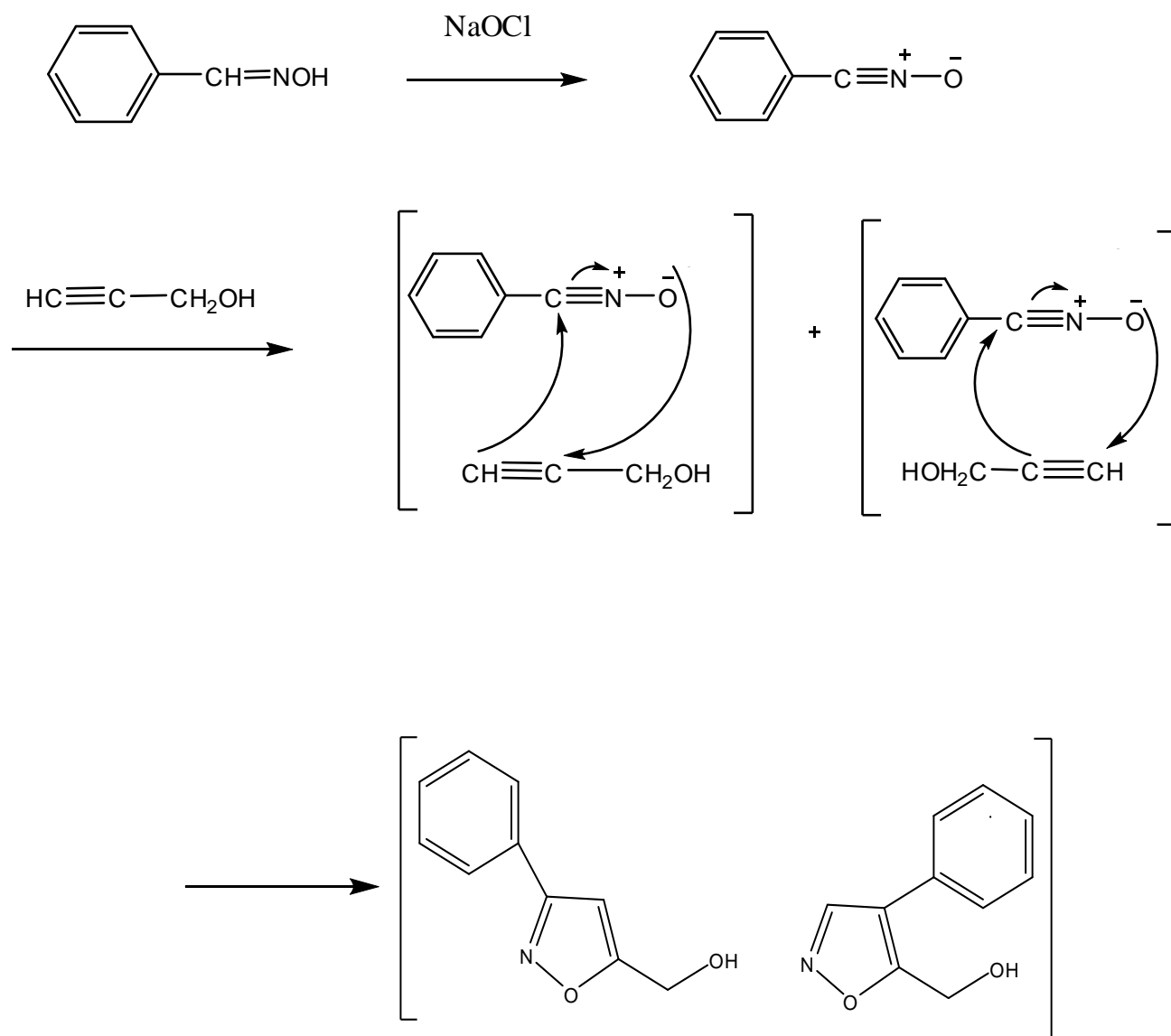
یافته







مکانیسم پیشنهادی تهیه ترکیب (۲):



### نتیجه گیری

با توجه به کارهای انجام شده و واکنش‌های صورت گرفته می‌توان موارد زیر را نتیجه گرفت:

۱. با توجه به اهمیت فراوان آیساکسازول‌ها و کاربرد فراوان این ترکیبات در صنایع داروسازی،

بنزآلدوکسیم به ۳- فنیل آیساکسازول ۵- ایل متانول تبدیل شد.

۴. با به کار بردن اسید نیتریک و اسید سولفوریک، نیتراسیون روی حلقه فنیل انجام شد و ترکیب مورد نظر (۳-۳-نیتروفنیل) آیساکسازول ۵- ایل) متانول (ترکیب ۳) سنتز شد.

صنایع کشاورزی و غیره در این کار تحقیقی سعی بر این شد که ترکیب جدیدی از این خانواده سنتز شود.

۲. با به کار بردن بنزآلدهید و هیدروکسیل آمین هیدرو کلراید در حلال پیریدین ترکیب جدیدی از خانواده اکسیم‌ها سنتز شد.

۳. با به کار بردن هیپوکلریت سدیم، طی واکنش حلقه زایی [۲+۳] در حضور پروپارژیل الکل ترکیب

## منابع

[5] 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.

[6] Rafael, F., Sacristan, L., Castello, J., Josef, M., 1997, 5HThiazolo [3, 2- a] Pyrimidin-5- one derivatives useful as antisy chotics and Anxiolytics. Chem. Abs.

[7] Wang, Y., Shang, Y., 2002, Soluble polymer- supported synthesis of isoxazoles, Tetrahedron, lett, 43, pp. 2247-2249.

[8] 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.

[9] Sandeep, B., 2009, Efficient synthesis of isoxazoles and isoxazolines from aldoximes using Magtrieve™ (CrO<sub>2</sub>), Tetrahedron Letters, pp. 1- 5.

[1] Baraldi, P.G., 1987, Ring cleavage of 3, 5-disubstituted 2-isoxazolines by molybdenum carbonyl and water to-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] Sobenina, L.N., 2005, Synthesis of 3-and 5-amino-5-(3)-(pyrrol-2-yl)isoxazoles, Tetrahedron, (61), pp. 4841-4849.

[4] Anderson, K., Krause, Brian. R., White, Andrew. D., Picard, Joseph. A., Bously, Richard. F., Purchase, C., 1996, Heterocyclic Amides: Inhibitors of acyl-CoA: Cholesterol O-acyl transferase with hypocholesterolemic activity in several species and antiatherosclerotic activity in the rabbit, J. Med. Chem., 39, pp. 3908-3919.