



سنتز ۳-(۴-کلروفنیل)-۴-بارمو-هیدروکسی متیل آیساکسازول*

احمد علی اقدمی

دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، اهر- ایران

a-aliaghdami@iau-ahar.ac.ir

لادن اجلالی

دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز- ایران

ladan_ejlali@yahoo.com

اسماعیل علی پور

دانشکده شیمی، دانشگاه تبریز، تبریز- ایران

چکیده

ترکیبات آیساکسازول دارای خواص دارویی، کشاورزی و صنعتی فراوانی می‌باشند. از جمله خواص و کاربردهای دارویی آیساکسازول‌ها می‌توان، ضد تومور، کاهنده فشار خون، ضد پارکینسون، ضد آلزایمر و ... را نام برد. در کار پژوهشی حاضر ترکیب جدیدی از خانواده آیساکسازول‌ها سنتز شد. ابتدا ۴-کلروبنزآلدئید توسط هیدروکسیل آمین هیدرو کلرید و حلال پیریدین، به ۴-کلروبنزآلدوکسیم (ترکیب ۱) تبدیل شد. سپس اکسیم حاصل (ترکیب ۱) با افزایش سدیم هیپو کلریت به نیتریل اکسید تبدیل شد و همزمان با این فرایند، حلقه زایی [۲+۳] با استفاده از پروپارژیل الکل انجام گرفت و ۳-(۴-کلروفنیل)-۴-برمو-هیدروکسی متیل آیساکسازول (ترکیب ۲) تهیه شد. از تاثیر برم مایع در حلال دی‌کلرومتان بر روی ترکیب (۲)، حلقه آیساکسازول، بروم دار شده و ترکیب ۳-(۴-کلروفنیل)-۴-برمو-هیدروکسی متیل آیساکسازول (ترکیب ۳) حاصل شد. ساختمان ترکیبات سنتز شده توسط طیف سنجی FT-IR، ¹H NMR به اثبات رسیده است.

کلمات کلیدی: آیساکسازول، پارکینسون، آلزایمر، ۴-کلروبنزآلدئید، هیدروکسیل آمین هیدرو کلرید

مقدمه

هیدروکسیل آمین با کتونیتریل است [۵]. Prashanthi و همکاران، نشان دادند که از واکنش ۴- اتوکسی او او ۱- تری فلوئور-۳- بوتن-۲- اون با نیتریل اکسیدهای مختلف طی واکنش حلقه زایی ۱ و ۳ دو قطبی می توان مشتقاتی از ترکیبات آیساکسازول را سنتز کرد. که امکان تشکیل آیساکسازول بستگی به انتخاب باز و حلال مورد استفاده در واکنش دارد [۶]. Sebastian Stecko و همکاران، مشتقات مختلفی از جمله آیساکسازولها را از طریق حلقه-زایی [۱+۳] با استفاده از لاکتونها و نیتروهای حلقه‌ای سنتز کردند [۷]. Sergey و همکاران، آیساکسازولها و پیرازولها را با یک روش بروم دار کردن سریع و موثر با استفاده از تابش ریز موجها مورد سنتز قرار دادند [۸]. تعدادی از آیساکسازولهای دارای استخلاف در موقعیت ۳و ۵ با استفاده از روش حلقه زایی [۲+۳] توسط نویسندگان سنتز شد [۹].

با توجه به اهمیت زیاد آیساکسازولها در این کار پژوهشی ترکیب جدیدی از این خانواده سنتز شد.

مشخصات مواد و حلالهای بکار رفته:

مواد و حلالهای بکار رفته در این پروژه تولید شرکت مرک بودند. جهت اطمینان از خلوص، نقطه ذوب نمونهها با استفاده از دستگاه اندازه گیری نقطه ذوب تعیین گردید و در مورد حلالها، به روش تعیین نقطه جوش از دستگاه رفاکتومتری و تعیین ضریب شکست نمونهها از خلوص آنها اطمینان حاصل گردید.

بخش تجربی

ترکیبات آیساکسازول رفتار ویژه‌ای از خود نشان می دهند زیرا نه تنها در طبقه بندی هتروسیکلها قرار می گیرند بلکه خواص آزلها را نیز دارا می باشند. برای اولین بار در سال ۱۳۸۸ میلادی Claisen ساختمان ترکیب آیساکسازول حاصل از واکنش بین ۳،۱- دی کتون با هیدروکسیل آمین را پیش بینی کرد و بعدها Quilico در سال ۱۹۶۴ به بررسی شیمی آیساکسازولها پرداخت. در سالهای اخیر شیمیدان-های مختلف به سنتز و بررسی خواص مشتقات مختلف از آیساکسازولها اقدام کردند و به دلیل کاربردهای زیادی که این ترکیبات داشتند تحقیق در این زمینه گسترش پیدا کرد. سنتز ترکیبات ۳-R-۵ آیساکسازول کاربنول از واکنش اکسیم با پروپارژیل الکل تهیه شد [۱]. یک روش مناسب برای سنتز ۴- ید و ۳- اتوکسی ۵- متیل آیساکسازول توسط واکنشهای جفت شدن در حضور کاتالیزر پالادیم و نیکل نیز ارائه گردیده است [۲]. ترکیبات سیس کرومانو ۳،۴- آیساکسازولها توسط Yadaw و همکاران، سنتز شد. در این روش از محلولهای استونیتریل حاوی لیتیم پرکلرات یا لیتیم تریفلات برای تسریع در واکنشهای حلقه زایی او ۳ دو قطبی بین مولکولی استفاده شده است [۳]. Samelson و همکاران، (۲- بنزیل اکسی فنیل) آیساکسازولها و آیساکسازولینها را با استفاده از روش حلقه زایی او ۳ دو قطبی سنتز کردند. سنتز این ترکیبات به این گونه صورت گرفت که نیتریل اکسیدها با آلکنها و آلکیل‌های مختلف وارد واکنش می شود [۴]. Sobenina و همکاران، ۳- ۵- آمینو- ۵- (۳)- (پیرو-۲- ایل) آیساکسازولها را با استفاده از واکنش ۲- (۲و ۲- دی سیانو-۱- اتیل اتینیل) پیرولها با هیدروکسیل آمین در حضور متانول سنتز کردند. عمومی ترین روش برای سنتز آمینو آیساکسازولها واکنش

گردید. سپس مخلوط واکنش به مدت ۴۸ ساعت در 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، ماده خالص به صورت ماده جامد قهوه‌ای به مقدار ۱۴/۴۳ گرم (بهره ۹۲٪) و نقطه ذوب ۹۷°C بدست آمد. اطلاعات طیف $^1\text{H NMR}$, IR ترکیب بدست آمده به صورت روبرو می‌باشد.

IR (KBr) cm^{-1}
829, 1161, 1372, 1432, 1571, 1607, 2942,
2997, 3146, 3300

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) ppm
۴/۸۲ (s, ۲H), ۶/۵۴ (s, ۱H), ۷/۳۷-۷/۶۸ (m, ۴H), ۸/۱۰ (s, ۱H)

سنتز ۳-(۴-کلروفنیل)-۴-برمو- هیدروکسی متیل آیساکسازول (ترکیب ۳):

در یک بالن ۱۰۰ میلی‌لیتری مجهز به همزن مغناطیسی، به محلولی از ۱۷ میلی مول (۳/۵۶ گرم) ترکیب ۳-(۴-کلروفنیل)-۵-هیدروکسی متیل آیساکسازول، ۴۰ میلی‌لیتر دی‌کلرو متان، مقدار ۱۷ میلی مول (۱/۶ میلی‌لیتر) برم مایع به صورت قطره قطره اضافه گردید. آنگاه مخلوط به مدت ۶ ساعت در دمای صفر درجه سانتی‌گراد هم زده شد سپس واکنش تا کامل شدن و رسیدن دمای واکنش به دمای اتاق ادامه یافت. (۲۴ ساعت) بعد از خارج شدن حلال و عمل تبلور، جسم جامد زرد مایلی به نارنجی به مقدار ۳/۷۶ گرم (بهره ۵۵٪) و نقطه ذوب ۷۵ درجه سانتی‌گراد حاصل شد.

IR (KBr) cm^{-1} :
۸۲۹, ۹۲۹, ۱۰۰۷, ۱۰۸۶, ۱۲۸۲, ۱۳۷۹, ۱۴۵۶, ۱۶۴۳, ۲۹۲۵, ۳۱۳۴
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) ppm
۴/۵ (s, ۲H), ۶/۶ (s, ۱H), ۷/۴-۷/۷۲ (m, ۴H)

تهیه ۴-کلرو بنز آلدوکسیم (ترکیب ۱):

در یک بالن دو دهانه ۲۵۰ میلی‌لیتری مجهز به ستون بازروانی (رفلاکس) و همزن مغناطیسی مقدار ۱۱/۵۲ گرم (۸۲ میلی‌مول)، ۴-کلرو بنز آلدئید، مقدار ۲۵/۲۵ گرم (۳۶۵ میلی‌مول) 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، جسم جامد سبز رنگی بدست آمد و برای خالص سازی محصول بدست آمده از ماده مورد نظر به مقدار ۱۴/۲۱ گرم (بهره ۹۵/۷٪) و نقطه ذوب ۸۲°C بدست آمد. اطلاعات طیف IR و $^1\text{HNMR}$ این ترکیب به صورت زیر است:

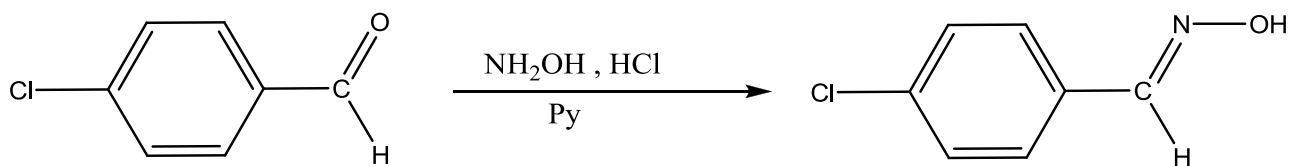
IR (KBr) cm^{-1}
۱۶۰۵, ۱۶۶۰, ۱۹۰۶, ۲۹۱۴, ۲۹۸۵, ۳۰۲۶, ۳۱۱۰, ۳۲۷۸

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): ppm
(m, 4H), 7/47_7/18, (S, 1H) 8/13, (S, 1H) 8/8

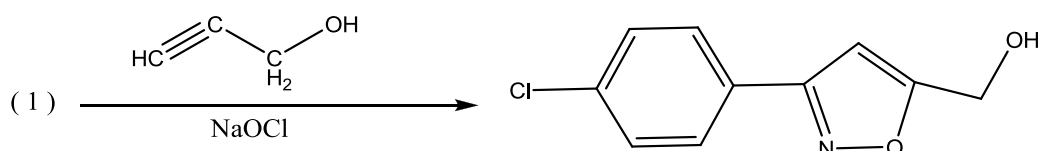
سنتز ۳-(۴-کلروفنیل)-۵-هیدروکسی متیل آیساکسازول (ترکیب ۲)

در یک بالن دو دهانه ۲۵۰ میلی‌لیتری مجهز به قیمت افزاینده و همزن مغناطیسی ۱۳/۵۴ گرم (۸۷ میلی‌مول) از ترکیب ۴- کلروبنز آلدوکسیم (ترکیب ۱) و ۱۰ میلی‌لیتر (۱۷۹ میلی‌مول) پروپارژیل الکل و ۵۰ میلی‌لیتری دی‌کلرومتان وارد شد. سپس توسط قیف افزاینده ۱۲۰ میلی‌لیتر سدیم هیپوکلریت ۵/۵٪ به صورت قطره قطره به آن اضافه

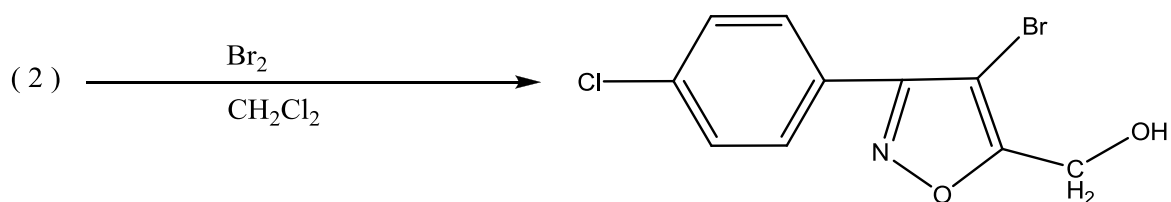
واکنش‌های انجام یافته



ترکیب (۱)



ترکیب (۲)



ترکیب (۳)

منابع:

- [1] Barco, Benetti, S., Oollini, G. P., Guarneri, M., Vicentini, C.B., , 1, 4- Diketones via isoxazole intermediates, *J.Org. Chem.*, 1979 44(1), pp. 105-106.
- [2] Krogsgaard – Larsen, Povl, Kromann, Johansen, N., , A convenient synthesis of 4- substituted 3-ethoxy -5- methylisoxazoles by palladium- catalyzed coupling reactions, *Tetrahedron*, 2001, 57, pp. 2195-2201.
- [3] Yadav, J.S., Reddy, B.V.S., Narsimhaswamy, D., Narsimulu, K., kunwar, A.C., LiCO₄⁻ or LiOTf- accelerated 1,3-dipolar cycloaddition reactions: a facile synthesis of cis-fused chromano [4,3-c] isoxazoles, *Tetrahedron Lett.*, 2003, (44), pp.32697-3700
- [4] Sammelson, R., Verkman, A.S., Galietta, J.V., Luis, T. Ma, Kurth, M.J., 3-(Benzyloxy phenyl) isoxazoles and Isoxazolines: Synthesis and Evaluation as CFTR Activators, *Bioorganic Medicinal Chem. Lett.*, 2003 (13), pp.2509-2512.
- [5] Sobenina, L.N., Trofimov, B.A., Ushakov, I.A., Petrova, O.V. Mokhaleva, A.I., Synthesis of 3-and 5-amino-5-(3) – (pyrol -2-yL) isoxazoles, *Tetrahedron*, 2005, (61), pp.4841-4849.
- [6] Prashanthi, Y., Kiranmai, K., N.J.P. Subhashini, Shivaraj, 2008, Department of Chemistry, Osmania Universtiy, Hyderabad, audhra Pradesh 500 007, India, 2008, 70, pp.30-35.
- [7] Sergey I. S., Andrei A. V., Sergey, V. S., Raight forward transformation of isoxazoles into pyrazoles: renewed and improved, *Tetrahedron* 2007, 63, pp.12195-12201
- [8] Guo Li, Ramesh Kakarla, A fast and efficient bromination of isoxazoles and pyrazoles by microwave irradiation, *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, pp. 4595- 4599.
- [9] Edjlali Ladan, The Regiospecific Synthesis of Some New 3,5-Disubstituted Isoxazoles, *J. Chin.Chem. Soc.*, 2008, pp. 1322-1325.

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 تهیه داروها، رنگ‌ها، پلاستیک‌ها و غیره در این پایان‌نامه سعی بر این بود که ترکیب تازه‌ای از این خانواده سنتز شود. بعد از تهیه آیساکسازول سعی بر بروم-دار کردن این ترکیب شده است.

۲. با به کار بردن ۴-کلرو بنز آلدهید و هیدروکسیل آمین هیدروکلرید در حلال پیردین ترکیب جدیدی از خانواده اکسیم‌ها سنتز شد.

۳. با به کار بردن سدیم هیپو کلریت، طی واکنش حلقه زایی [۳+۲] در حضور پروپارژیل الکل ترکیب ۴-کلرو بنز آلدوکسیم به ترکیب آیساکسازول مربوطه تبدیل شد.

۴. با افزودن برم مایع در حلال دی‌کلرومتان بر روی آیساکسازول تولید شده، این ترکیب بروم دار شد.