



سنتز ۳- (فوران-۲-ایل) آیساکسازول-۵-کربوکسیلیک اسید به عنوان یک ترکیب جدید

لادن اجلالی

دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز- ایران

Ladan_ejlali@yahoo.com

غلامحسین شاهوردیزاده

آزمایشگاه پژوهشی شیمی آلی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز- ایران.

شهرام آستانی

آزمایشگاه پژوهشی شیمی آلی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز- ایران.

چکیده:

آیساکسازول‌ها یک سری از ترکیبات ایزومری هتروسیکلی می‌باشند که ویژگی‌های جالب دارویی و نوری و الکترونیکی دارند. به‌علاوه به عنوان بلوک‌های ساختمانی در سنتز ترکیبات آلی ارزشمند هستند. در کار پژوهشی حاضر یک نوع جدید آیساکسازول و نیز یک ترکیب جدید اکسیم سنتز شده است. در آغاز فوران ۲- کربالدهید توسط هیدروکسیل آمین هیدروکلراید و آب و الکل به عنوان حلال به فوران ۲- کربالدهید تبدیل شد (ترکیب ۱) و سپس ترکیب ۱ به نیتریل اکسید تبدیل شد و حلقه‌زایی [۲+۳] با استفاده از پروپاژیل‌الکل انجام گرفت و ۳- (فوران-۲-ایل) آیساکسازول-۵-کربوکسیلیک اسید (ترکیب ۲) تهیه شد.

کلمات کلیدی: آیساکسازول، فوران، واکنش حلقه‌زایی [۲+۳]

۱-۱ مقدمه:

استروئیدی ضد التهاب راکدبه طور گسترده در درمان علائم التهاب مورد استفاده قرار می‌گیرند [۶].

مواد و حلال‌های بکار رفته در این پروژه تولید شرکت Merck بودند جهت اطمینان، به نقطه ذوب نمونه‌ها با استفاده از دستگاه اندازه‌گیری نقطه ذوب تعیین گردید نقطه ذوب در لوله‌های موین سرباز با استفاده از اندازه‌گیری نقطه ذوب Electro thermal 4100 تعیین شده است، طیف های HNMR از دستگاه‌های زیر تهیه گردیدند

FT-NMR Bruker Spextrospin Avan Ce 400, Ultra shield
FT-NMR Bruker 300 MH و طیف‌های Ft-IR با

استفاده از دستگاه تهیه گردیدند

FT-TR Termonicolet Mod: Nexus 670

۲-۱ تهیه فوران -۲- کربالدهیداکسیم (ترکیب ۱):

دریک ارلن مقادیر ۱۴ ml فوران ۲- کربالدهید و حدود ۲۰ gr هیدروکسیل آمین- هیدروکلراید به همراه ۲۰ میلی لیتر اتانول و ۱۰ میلی لیتر آب ریخته شده و ارلن حاوی مخلوط فوق درون ظرف آب و یخ قرار داده می‌شود و با استفاده از همزن مغناطیسی به مدت ۴۸ ساعت بهم زده می‌شود و بعد از اتمام این زمان به ارلن حاوی مخلوط فوق مقداری آب مقطر اضافه شد و ماده به صورت جامد تشکیل شد، این رسوب با کاغذ صافی صاف شد و برای خالص سازی، رسوب با آب مقطر شستشو داده شد و بعد از خشک شدن رسوب ماده مورد نظر ما به مقدار ۸/۹ gr با نقطه ذوب ۸۳°C به دست آمد

FT-IR(KBr)cm⁻¹:3600-

2600,3183,3030,2875,1643,1571,1317,465

,1373,1316,1234,1188,1146,1086,1017,968,587,

¹H-NMR(CDCl₃, ppm) 6/55 (t,1H),7/35 (d,1H),7/5

(d,1H),8-8/25 (s,2H)

سنتز ۳- (فوران-۲-ایل) آیساکسازول-۵-کربو کسلیک

اسید (ترکیب ۲)

در یک بالون در دهانه ۲۵۰ میلی لیتر مجهز به قیف افزایشنده و همزن مغناطیسی مقدار (۱۳/۵ میلی مول، ۱/۵ میلی لیتر) حدود ۱۰ میلی لیتر دی کلر و متان اضافه شد و توسط قیف افزایشنده ۱۸/۶ میلی لیتر سدیم هیپو کلریت ۵/۵٪ قطره

ترکیبات آلی که حلقه‌های هتروسیکل دارند بسیار متداول اند در واقع اکثر مولکول‌های آلی حلقه‌های هتروسیکلی دارند هتروسیکل‌ها دارای کاربردهای شیمیایی و صنعتی و داروسازی زیادی هستند یکی از مهم‌ترین ترکیبات هتروسیکل، آیساکسازول‌ها می‌باشند که علاوه بر این که به عنوان واحدهای ساختمانی در سنتز ترکیبات آلی مهم ارزشمند هستند، خواص دارویی و کشاورزی و صنعتی فراوانی دارند [۱،۲] که از جمله آنها می‌توان به خواص ضد میکروبی و ضد ویروسی و کاهنده فشار خون و ضد تومور و درمان آلزایمر و بیماری پارکینسون اشاره کرد [۳]. با توجه به این که خواص مفید آیساکسازول‌ها و کاربرد آن در زمینه‌های مختلف طی مطالعات و تحقیقات اخیر کاملاً به اثبات رسیده است بطوریکه آیساکسازول‌ها را در زمره یکی از مهم‌ترین ترکیبات هتروسیکل قرار داده است به همین دلیل ما بر آن شدیم تا سنتز ترکیب جدیدی از آیساکسازول‌ها را بررسی کنیم.

ساختمان ترکیب آیساکسازول برای اولین بار در سال ۱۸۸۸م توسط claisen برای محصول واکنش ۱،۳ دی کتون با هیدروکسیل آمین پیش بینی شد.

بررسی‌های نوین انجام گرفته در زمینه سنتز و کاربرد ترکیبات آیساکسازول : Yook-suk در سال 2009 ترکیب ۵- آیساکسازول-۵- این-۲- دی اکسی ریدین‌ها را سنتز کردند که این ترکیبات به عنوان ضد ویروس‌ها بر علیه ویروس‌های HSV،RNA مورد استفاده قرار گرفتند. این ویروس‌ها از جمله مهم‌ترین ویروس‌ها بر روی زمین هستند [۴].

Xiaochun و همکارانش در سال ۲۰۰۹ دسته جدیدی از آیساکسازول‌ها را به عنوان داروی ضد سرطان، طراحی و سنتز کردند و آن‌ها را مورد ارزیابی بیولوژیکی قرار دادند [۵].

Tamer و همکارانش در سال 2009 دسته جدیدی از آیساکسازول‌ها را سنتز کردند که به عنوان داروهای غیر

قطره به آن اضافه می‌شود. سپس مخلوط به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق به هم زده می‌شود و توسط قیف جدا کننده ۲۵۰ میلی لیتری با استفاده از آبی مقطر فاز آلی از فاز آبی جدا گردید فاز آلی جدا شده صاف گردید و ماده خالص به صورت قهوه‌ای تیره با نقطه ذوب 72°C بدست می‌آید

FT-IR(KBr) cm^{-1} :3400-2400,3165,2862,1637,1464,1374,1232,1183,1144,1082,1019,968,914,820,748,587
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$,ppm):4/83(s,1H),6/36(d,1H),7/35(d,1H),7/49(d,1H),8/04(s,1H)

۳-۱-۱- روش اوربیتال جبهه ای:

واکنش‌های زایی زایی تنها وقتی انجام می‌شود که هم-پوشانی مابین بالاترین اوربیتال مولکولی پر شده (HOMO) از یک واکنش دهنده و پایین‌ترین اوربیتال مولکولی خالی از یک واکنش دهنده دیگر (LUMO) هم علامت باشند با بیان دیگر لوب مثبت تنها با لوب مثبت دیگری و لوب منفی بالوب منفی ترکیب دیگر هم‌پوشانی می‌کند، این نوع حلقه زایی لوب‌های هم فاز را در کنار هم قرار می‌دهد و الکترون‌ها از (HOMO) به (LUMO) رفته و پیوند تشکیل می‌دهد.

۳-۱-۲- حلقه زایی ۳،۱- دی پلار:

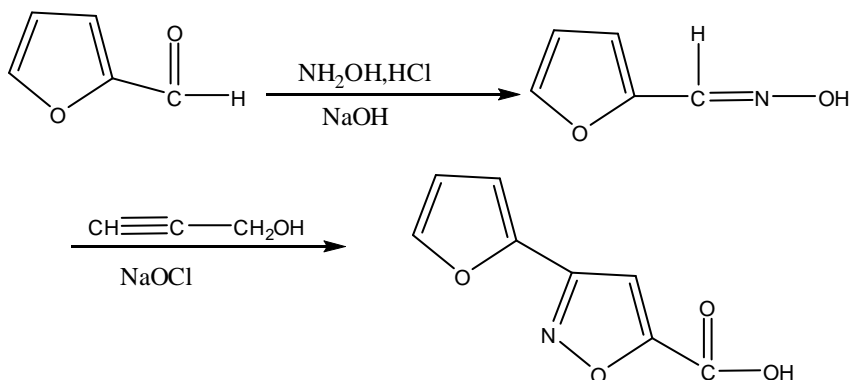
این نوع واکنش افزایش حلقوی نیز یک فرایند [۲+۴] است و نظیر آن یک واکنش دیلز آلدردر نسبی است ولی جزء ۴p الکترون یک دی‌ان نمی‌باشد بلکه یک ۳،۱- دی پل است که در آن ۴ الکترون p روی سه اتم توزیع شده است. مثل آزیدها که برای عوامل یک شکل رسمی می‌توان نوشت که اتم های ۳،۱ در آن شکل بارهای مخالف دارند.

۳-۱-۳ بررسی مکانیسم و روش انتخابی بکار رفته در

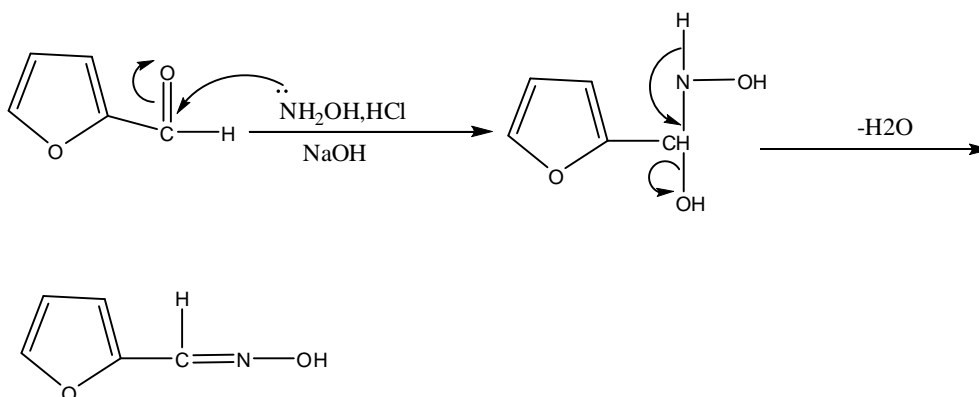
سنتز:

حلقه آیساکسازول از واکنش حلقه زایی (۲+۳) تشکیل می‌شود. به همین دلیل توضیحاتی در مورد مکانیسم واکنش-های زایی (۲+۳) آورده شده است.

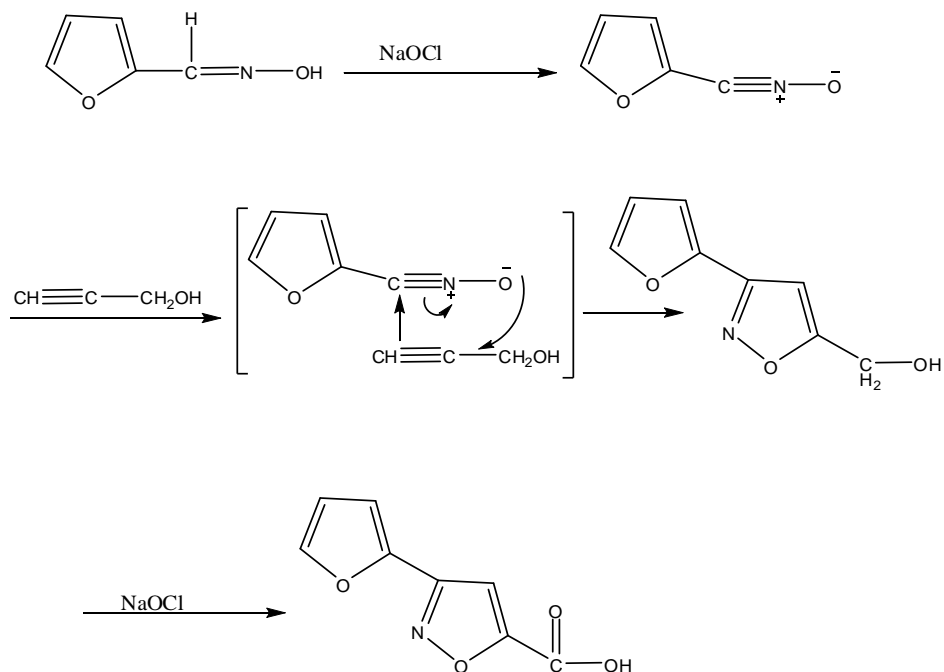
۳-۱-۳- واکنش های انجام یافته:



۳-۱-۳-۱-۳-۱-۳ مکانیسم پیشنهادی برای تهیه اکسیم از آلدهید ترکیب (۱):



۳-۱-۳-۲-۳-۱-۳ مکانیسم پیشنهادی برای تهیه ترکیب (۲):



منابع:

[4] Yoon-suk, L., 2009, 2-yl-5-isoxazole-deoxyridines exhibiting antiviral activity against HSV and several RNA viruse, Bioorg and Med.chem. Lett. 19, pp. 1126-1128

[5] Xiaochu, H., 2009, Design, synthesis and biological evaluation of a novel class of anticancer agents: Anthracenylisoxazole lexitropsin conjugates, Bioorg and Med.chem Lett., 17, pp.1671-1680.

[6] Tamer, S., Naglaa, M., Abdel, R., 2009, Ultra sound promoted synthesis of substituted pyrazoles and isoxazole containing sulphone moiety, ultrasonics sonochemistry, 16, pp. 237-242.

[1] Chiarino, D.; Napoletan, M.; Salazambor, A, 1986, One pot synthesis of 3-choloro-5-substituted Isoxazoles by 1,3-dipolar cyclo addition synthesis, commom, vol. 18, No. 10, pp. 1171-1176

[2] Clicen S.P; middlemiss, D, 1988, comprehensive Isoxazole chemistry pergamon press, Vol. 6, No. 62, pp. 792-836

[3] Ta-jung, L; Lig-jig-jig, S, 1996, Ultra sound promoted 1, 3-dipolar cyclo addition reaction of nitrile oxides with a unsaturated actal, Chem, Abs, 124:175908