

سنتز آسان و سبز ایزوکسازول های ۵،۳-دواستخلافی با استفاده از نانوذرات اکسید مس (I) دوپ شده روی رزین ملامین - فرمالدهید به عنوان نانوکاتالیزور کارآمد تحت

امواج مافوق صوت

سمیه بهروز*

دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۲/۰۶

تاریخ تصحیح: ۹۶/۱۱/۱۴

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۶/۲۸

چکیده

در این تحقیق، نانوذرات اکسید مس (I) دوپ شده روی رزین ملامین - فرمالدهید به عنوان نانوکاتالیزور ناهمگن و کارآمد برای سنتز سبز و ملایم ایزوکسازول های ۵،۳-دواستخلافی تحت امواج مافوق صوت به کار گرفته شد. در این روش، از واکنش حلقه افزایشی ۱،۳-دوقطبی بین انواع مختلفی از آلکین های انتهایی و نیتریل اکسیدها (که در محیط از ایمیدویل کلرید ایجاد می شود) در حضور این نانوکاتالیزور ناهمگن و تحت تابش امواج مافوق صوت در آب به عنوان حلال سبز، مشتقات ایزوکسازول های ۵،۳-دواستخلافی با بازده بالا به دست آمد. استفاده از حلال سبز، شرایط ملایم واکنش، زمان واکنش کوتاه، قابلیت بازیافت و استفاده مجدد از کاتالیزور و آسانی روش جداسازی از مهمترین مزایای روش ارائه شده می باشد.

کلمات کلیدی: آلکین، امواج مافوق صوت، ایزوکسازول، نانو کاتالیزور ناهمگن، نیتریل اکسید.

۱- مقدمه

ترکیبات هتروسیکل بصورت گسترده در محصولات طبیعی و سنتزی وجود دارند و کاربردهای فراوانی در جنبه های مختلف علوم بویژه در شیمی دارویی، شیمی آلی و علم مواد دارند [۱-۳]. در میان ترکیبات هتروسیکل، ایزوکسازولها در ساختار تعداد زیادی از ترکیبات فعال بیولوژیکی وجود دارند که فعالیت های متنوعی از جمله ضد باکتری [۴]، ضد التهاب [۵]، کاهنده قند خون [۶]، ضد ویروس [۷]، ضد سرطان [۸]، ضد ایدز [۹]، ضد درد [۱۰]، قارچ کش [۱۱]، علف کش [۱۲] و حشره کش [۱۳] را دارا هستند. مشتقات ایزوکسازول در ساختار برخی داروهای مشهور مانند کلوکساسیلین، دی کلوکساسیلین، اکسازولین، کوتریموکسازول، گلی سوکسپید، والدوکسیب، لفلونامید و ایزوکربوکسازید وجود دارند [۱۴].

همچنین، ایزوکسازول ها در ساختار تعدادی از ترکیبات طبیعی مانند موسیمول (muscimol) و ایبوتنیک اسید یافت می شوند [۱۶،۱۵]. از آنجا که پیوند بین اتم‌های اکسیژن و نیتروژن در ایزوکسازول به آسانی شکسته می شود [۱۷]، این ترکیبات اغلب برای سنتز برخی از واحدهای سنتزی مهم مانند اکسیم‌های آلفا و بتا- غیر اشباع [۱۸]، بتا- هیدروکسی کتون‌ها [۱۹]، بتا- هیدروکسی نیتریل‌ها [۲۰] و گاما- آمینو الکل‌ها [۲۱] به کار گرفته می‌شوند.

با توجه به کاربردهای گسترده ایزوکسازول‌ها در شیمی آلی و دارویی، سنتز این ترکیبات مورد توجه بسیاری از شیمیدانان قرار گرفته و تا کنون روش‌های مختلفی برای سنتز آن‌ها ارائه شده است [۲۲-۲۴]. متداول ترین روش استفاده شده برای سنتز ایزوکسازول‌ها، واکنش حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی بین آلکین‌ها و نیتریل‌ها است که در گذشته با استفاده از حرارت و در غیاب کاتالیزور انجام می گرفته است. اما انجام واکنش در این شرایط معایب زیادی دارد که از جمله می توان به نیاز به حرارت بالا، تولید محصولات جانبی، راندمان پایین محصول مورد نظر و ایجاد مخلوطی از ایزومرهای مکانی ۴،۳-دواستخلافی و ۵،۳-دواستخلافی ایزوکسازول‌ها اشاره کرد. علاوه بر این، ناپایداری نیتریل‌ها منجر به دایمر شدن و یا به دام افتادن هسته دوستی آن‌ها می شود که این مشکل از طریق تولید درون محیطی^۱ نیتریل‌ها و واکنش برطرف می‌شود. برای این کار می توان از دهیدروهالوژناسیون ایمیدویل کلرید [۲۵]، دهیدراسیون نیتروآلکان‌ها [۲۶] و اکسیداسیون آلدوکسیم‌ها [۲۷] استفاده کرد. انجام واکنش حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی بین آلکین‌ها و نیتریل‌ها در حضور کاتالیزورهای مس منجر به تولید مشتقات ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی می شود در حالی که ایزوکسازول‌های ۴،۳-دواستخلافی با استفاده از کاتالیزور روتنیوم در واکنش فوق به دست می آیند [۲۲-۲۴].

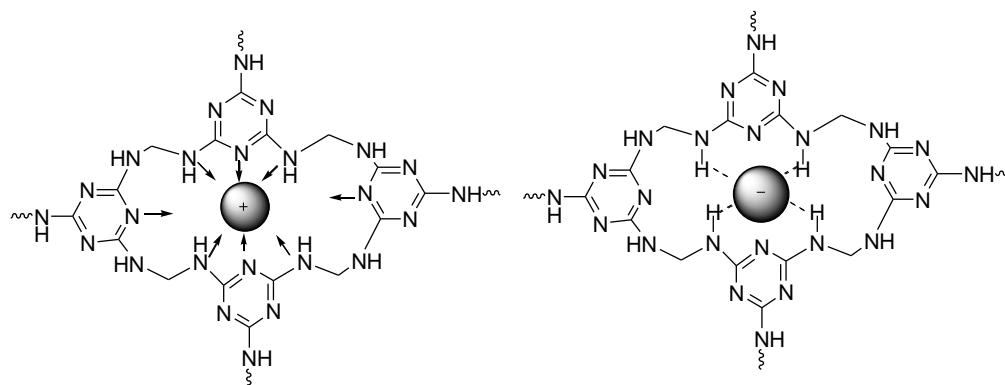
در دهه اخیر استفاده از کاتالیزورهای ناهمگن در واکنش‌های شیمی آلی گسترش عمده ای یافته است زیرا استفاده از این کاتالیزورها از لحاظ محیط زیست و اقتصاد ارزش فراوانی دارد. استفاده از کاتالیزورهای ناهمگن نسبت به کاتالیزورهای همگن ارجحیت دارد زیرا استقرار گونه فعال بر بستر ناهمگن باعث افزایش پایداری کاتالیزور، کاهش ضایعات، سادگی مراحل آزمایش، شرایط آرام واکنش، استخراج و بازیافت آسان کاتالیزور می شود [۲۸-۳۳]. اگرچه کاتالیزورهای ناهمگن به صورت گسترده در طیف وسیعی از واکنش‌های آلی مورد استفاده قرار گرفته اند اما گزارش‌های کمی از کاربرد کاتالیزورهای مس ناهمگن برای سنتز مشتقات ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی از طریق واکنش حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی بین آلکین‌ها و نیتریل‌ها ارائه گردیده است [۳۴-۳۷].

استفاده از امواج مافوق صوت (اولتراسونیک) در سنتز ترکیبات آلی یک روش بسیار سودمند است که کارایی آن به ویژه در زمینه سنتز ترکیبات هتروسیکل به اثبات رسیده است [۳۸]. امواج مافوق صوت باعث ایجاد فشار محلی بسیار بالا، افزایش انتقال جرم

¹ In Situ

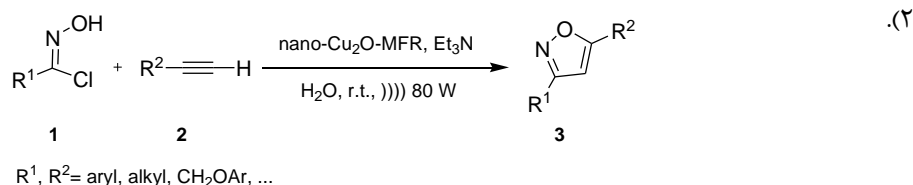
و ایجاد جریان آشفستگی شدید در مایع می شود [۳۹]. استفاده از امواج مافوق صوت در واکنش های آلی مزایای بسیاری دارد که می توان به افزایش قابل ملاحظه سرعت واکنش، کاهش زمان واکنش، بهبود بازده، به حداقل رساندن تشکیل محصول جانبی با ایجاد انرژی فعال سازی در محیط میکرو، شرایط آسان تر، افزایش انتخابگری، استفاده اندک از حلال، شرایط واکنش آرام و سازگاری با محیط زیست اشاره کرد [۴۰].

رزین ملامین-فرمالدهید دارای حلقه های تری آزین است. با توجه به فضای بین این حلقه ها و حضور اتمهای نیتروژن، رزین ملامین-فرمالدهید می تواند در حفره های ایجاد شده با واکنشگرها پیوند هیدروژنی تشکیل دهد [۴۱]. همچنین این حلقه ها می توانند با واکنشگرها برهمکنش $\pi-\pi^*$ بدهند. این امر می تواند کارایی کاتالیزورهای بر پایه رزین ملامین-فرمالدهید را نسبت به دیگر کاتالیزورها بهبود بخشد. در شکل ۱ شمایی از توانایی میزبانی کاتیون و آنیون توسط رزین ملامین-فرمالدهید نشان داده شده است.



شکل ۱- توانایی میزبانی آنیون (سمت راست) و کاتیون (سمت چپ) توسط رزین ملامین-فرمالدهید

در سال ۲۰۱۳ میلادی گروه تحقیقاتی سلطانی راد کاتالیزور نانوذرات اکسید مس (I) دوپ شده روی رزین ملامین-فرمالدهید (nano-Cu₂O-MFR) را به عنوان نانوکاتالیزور ناهمگن طراحی و شناسایی کرده اند و از آن در سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول ۴،۱-دو استخلافی دارای فعالیت ضدباکتری با موفقیت استفاده کرده اند [۴۲]. در این مقاله روشی سبز، ساده و کارآمد برای سنتز مشتقات ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی از طریق واکنش حلقه افزایی ۳،۱-دوقطبی بین انواع مختلفی از آلکین های انتهایی و نیتریل اکسیدها (که در محیط از ایمیدویل کلرید ایجاد می شود) با استفاده از کاتالیزور ناهمگن نانوذرات اکسید مس (I) دوپ شده روی رزین ملامین-فرمالدهید در غیاب لیگاند و تحت تابش امواج مافوق صوت در حلال آب ارائه شده است (شکل



شکل ۲- سنتز مشتقات ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی با استفاده از کاتالیزور nano-Cu₂O-MFR تحت امواج مافوق صوت

۲-بخش تجربی

۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

مواد شیمیایی با خلوص بالا از شرکت های سیگما-آلدریج، مرک و فلوکا خریداری گردیده است. کاتالیزور نانوذرات اکسید مس (I) دوپ شده روی رزین ملامین-فرمالدهید با روش گزارش شده پیشین [۴۲] تهیه شده است. حلال های استفاده شده به روش های استاندارد خالص سازی گردیده است. پیشرفت واکنش ها با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک از جنس صفحات سیلیکاژلی SILG/UV 254 و لامپ فرابنفش دنبال می شد. کروماتوگرافی ستونی با استفاده از سیلیکاژل ۶۰ (۲۰۰/۰/۰۶۳-۰/۰ میلی متر، اندازه ذره ۲۳۰-۷۰، ASTM) انجام گرفت. نقطه ذوب با استفاده از دستگاه الکتروترمال مدل IA 9000 در لوله های موین سرباز و بدون تصحیح انجام شده است. طیف های مادون قرمز با استفاده از دستگاه شیمادزو مدل FT-IR-8300 گرفته شده است. تولید امواج مافوق صوت در محیط واکنش با استفاده از دستگاه میسونیکس مدل S-4000 مجهز به نوک از جنس تیتانیم با قطر ۵/۰ اینچی با توان ۲۰ کیلو هرتز که مستقیماً در درون محلول قرار می گیرد، انجام شد. طیف های رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن و کربن بوسیله دستگاه بروکر مدل Avance-DPX-250 اندازه گیری گردیده است. طیف های جرم مولکولی با استفاده از طیف نگار جرمی مدل شیمادزو GC/MS-QP 1000-EX ثبت گردیده است. تجزیه عنصری ترکیبات با استفاده از دستگاه تجزیه عنصری پرکین-المر مدل میکروآنالایزر B-۲۴۰ اندازه گیری شده است.

۲-۲- روش عمومی سنتز مشتقات ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی

در یک ظرف سر باز استوانه ای شکل (۵۰ میلی لیتری) مخلوطی از مواد شیمیایی شامل ایمیدویل کلرید (۱۰ میلی مول)، آلکین (۱۲ میلی مول)، تری اتیل آمین (۱۲ میلی مول) و کاتالیزور نانوذرات اکسید مس (I) دوپ شده روی رزین ملامین-فرمالدهید (۳/۰ گرم، ۰/۰۷۲ مول درصد) در حلال آب (۱۰ میلی لیتر) به یکدیگر اضافه گردید. سپس مخلوط واکنش در دمای اتاق تحت امواج مافوق صوت به شدت ۸۰ وات قرار داده شد. پیشرفت واکنش به طور پیوسته توسط کروماتوگرافی لایه نازک ارزیابی گردید. پس از اتمام واکنش (مشاهده کروماتوگرافی لایه نازک)، مخلوط واکنش از کاغذ صافی عبور داده شد تا کاتالیزور جدا گردد. محلول زیر صافی با آب مقطر (۱۰۰ میلی لیتر) رقیق شده و سپس ترکیبات آلی موجود با کلروفرم (۲×۱۰۰ میلی لیتر) جدا گردید. لایه آلی استخراج شده (کلروفرم) به وسیله نمک سولفات سدیم بدون آب، خشک شده و تحت خلاء در دستگاه روتاری تقطیر گردید. سپس ماده ناخالص به دست آمده با استفاده از کروماتوگرافی ستونی پر شده از سیلیکاژل به عنوان فاز ساکن و محلولی از هگزان-اتیل استات به عنوان شویشگر خالص سازی گردید.

۳- نتایج و بحث

به منظور دست یابی به شرایط بهینه، واکنش حلقه افزایی ۳،۱-دوقطبی بین *N*-هیدروکسی پنتان ایمیدویل کلرید و فنیل استیلن در مدت زمان سی دقیقه برای تولید ۳-بوتیل-۵-فنیل ایزوکسازول (3n) به عنوان واکنش نمونه انتخاب گردید و در این راستا، تاثیر عوامل مختلف بر روند پیشرفت واکنش بررسی گردید.

در اولین مرحله از بهینه سازی شرایط واکنش تاثیر حلال های مختلف بر روند پیشرفت واکنش نمونه مطالعه گردید (جدول ۱). با استفاده از حلال های قطبی غیرپروتون دهنده، پس از سی دقیقه ترکیب 3n با بازده بین ۴۹-۶۵ درصد به دست آمد (ردیف های ۱-۵). استفاده از حلال های غیرقطبی منتج به بازده کمی از ترکیب ایزوکسازول شد (ردیف های ۶ و ۷). همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است در حضور حلال های قطبی پروتون دهنده مانند اتانول و پلی اتیلن گلیکول (۴۰۰ (PEG 400)) بازده بالایی از ایزوکسازول 3n به دست آمد (ردیف های ۸ و ۱۰). بالاترین بازده ایزوکسازول 3n زمانی به دست آمد که از آب به عنوان حلال واکنش استفاده گردید (ردیف ۹). بنابراین، از آب به عنوان یک حلال ایمن و سبز برای سنتز دیگر مشتقات ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی استفاده گردید.

جدول ۱. مطالعه اثر حلال بر سنتز مشتقات ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی^۱

بازده (%) ^ب	حلال	ردیف
۶۵	DMSO	۱
۶۳	DMF	۲
۵۶	NMP	۳
۵۴	THF	۴
۴۹	MeCN	۵
۱۰	Toluene	۶
۱۲	p-Xylene	۷
۸۱	EtOH	۸
۸۸	H ₂ O	۹
۷۸	PEG 400	۱۰

آ- شرایط واکنش: *N*-هیدروکسی پنتان ایمیدویل کلرید (۱۰ میلی مول)، فنیل استیلن (۱۲ میلی مول)، تری اتیل آمین (۱۲ میلی مول)، کاتالیزور (۳/۰ گرم، ۰/۰۷۲ مول درصد)، حلال (۱۰ میلی لیتر)، زمان (سی دقیقه)

ب- بازده جداسازی شده

در مرحله بعد، تاثیر تعدادی از بازهای آلی و معدنی بر پیشرفت واکنش نمونه مورد مطالعه قرار گرفت (جدول ۲). حضور یک باز مناسب و کارآمد برای تولید نیتریل اکسید از ایمیدویل کلرید در محیط واکنش بسیار حیاتی و حائز اهمیت است. با توجه به اینکه واکنش نمونه در غیاب باز انجام نشد، اهمیت نقش باز به خوبی آشکار می گردد (ردیف ۱). بهترین نتیجه زمانی به دست آمد که از تری اتیل آمین به عنوان باز واکنش استفاده شد (ردیف ۵). در حضور ۸،۱-دی آزا بی سیکلو [۵،۴،۰] اوندک-۷-ان

(DBU) نیز بازده بالایی از ایزوکسازول 3n به دست آمد (ردیف ۷) ولی به دلیل قیمت بالا نسبت به تری اتیل آمین، از آن صرف نظر شد و در تمامی واکنش ها از تری اتیل آمین استفاده گردید. در حضور دی متیل آمینو پیریدین (DMAP) و ۴،۱-دی آزابی سیکلو [۲،۲،۲] اکتان (DABCO) به ترتیب بازده ۶۷ درصد و ۶۴ درصد از محصول مورد نظر پس از گذشت سی دقیقه به دست آمد (ردیف های ۶ و ۸). در حضور بازهای معدنی استفاده شده در این آزمایش، ۳-بوتیل-۵-فنیل ایزوکسازول با بازده بین ۶۰-۱۹ درصد به دست آمد (ردیف های ۴-۲).

جدول ۲. مطالعه اثر باز بر سنتر مشتقات ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی^۱

بازده (%) ^۲	باز	ردیف
۰	-	۱
۲۷	NaH	۲
۶۰	K ₂ CO ₃	۳
۱۹	MgO	۴
۸۸	Et ₃ N	۵
۶۷	DMAP	۶
۸۶	DBU	۷
۶۴	DABCO	۸

آ- شرایط واکنش: *N*-هیدروکسی پنتان ایمیدویل کلرید (۱۰ میلی مول)، فنیل استیلن (۱۲ میلی مول)، باز (۱۲ میلی مول)، کاتالیزور (۳/۰ گرم، ۰/۰۷۲ مول درصد)، آب (۱۰ میلی لیتر)، زمان (سی دقیقه)

ب- بازده جداسازی شده

ج- بدون انجام واکنش

در مطالعه ای دیگر، تاثیر شدت امواج مافوق صوت بر بازده و زمان انجام واکنش نمونه مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۳). هنگامی که واکنش در دمای اتاق و در غیاب امواج مافوق صوت انجام گردد ۳-بوتیل-۵-فنیل ایزوکسازول پس از سی دقیقه با بازده بسیار کم به دست می آید (ردیف ۱).

جدول ۳. مطالعه اثر شدت امواج مافوق صوت بر سنتر مشتقات ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی^۱

بازده (%) ^۲	شدت (وات)	ردیف
ناچیز	۰	۱
۱۵	۲۰	۲
۲۷	۳۰	۳
۳۶	۴۰	۴
۵۸	۵۰	۵
۷۳	۶۰	۶
۷۹	۷۰	۷
۸۸	۸۰	۸
۸۸	۹۰	۹
۸۷	۱۰۰	۱۰

آ- شرایط واکنش: N -هیدروکسی پنتان ایمیدویل کلرید (۱۰ میلی مول)، فنیل استیلن (۱۲ میلی مول)، تری اتیل آمین (۱۲ میلی مول)، کاتالیزور (۳/۰ گرم، ۰/۰۷۲ مول درصد)، آب (۱۰ میلی لیتر)، زمان (سی دقیقه)

ب- بازده جداسازی شده

اما با استفاده از امواج مافوق صوت و همچنین افزایش تدریجی شدت آن، بازده محصول افزایش می یابد. هنگامی که واکنش نمونه به مدت سی دقیقه در دمای اتاق تحت تابش امواج مافوق صوت به شدت ۸۰ وات قرار گیرد، محصول واکنش با بالاترین بازده به دست می آید (ردیف ۸). با تابش امواج مافوق صوت به شدت بیش از ۸۰ وات بر واکنش نمونه، تاثیر محسوسی در روند پیشرفت واکنش مشاهده نگردید (ردیف های ۹ و ۱۰).

در یک سری دیگر از آزمایش های تکمیلی، رابطه بین میزان کاتالیزور مصرفی و پیشرفت واکنش بررسی گردید (جدول ۴). همانطور که در جدول ۴ نشان داده شده است، با استفاده از مقادیر کم کاتالیزور پیشرفت واکنش کند است و بازده بسیار کم تا متوسطی از ایزوکسازول $3n$ به دست آمد (ردیف های ۱-۳). با توجه به نتایج جدول ۴ بالاترین بازده در زمان واکنش سی دقیقه هنگامی به دست آمد که از ۳/۰ گرم کاتالیزور (معادل با ۰/۰۷۲ مول درصد) استفاده شد (ردیف ۴). با استفاده از مقادیر بیشتر از ۰/۰۷۲ مول درصد کاتالیزور تاثیر محسوسی در روند پیشرفت واکنش مشاهده نگردید (ردیف های ۵ و ۶).

جدول ۴. مطالعه اثر میزان کاتالیزور مصرفی بر سنتز مشتقات ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی^۱

بازده (%) ^۲	میزان کاتالیزور (مول/%)	ردیف
ناچیز	۰/۰۱۲	۱
۱۲	۰/۰۲۴	۲
۵۴	۰/۰۴۸	۳
۸۸	۰/۰۷۲	۴
۸۸	۰/۰۹۶	۵
۸۷	۰/۱۲۰	۶

آ- شرایط واکنش: N -هیدروکسی پنتان ایمیدویل کلرید (۱۰ میلی مول)، فنیل استیلن (۱۲ میلی مول)، تری اتیل آمین (۱۲ میلی مول)، کاتالیزور (X مول درصد)، آب (۱۰ میلی لیتر)، زمان (سی دقیقه)

ب- بازده جداسازی شده

به منظور پی بردن به میزان توانمندی کاتالیزوری nano-Cu₂O-MFR در واکنش حلقه افزایی ۳،۱-دوقطبی بین آلکین های انتهایی و نیتریل اکسیدها، واکنش نمونه تحت شرایط بهینه شده با تعدادی از کاتالیزورهای مس دیگر انجام شد و با عملکرد کاتالیزوری nano-Cu₂O-MFR مقایسه گردید (جدول ۵). همانطور که در جدول ۵ نشان داده شده است، کاتالیزور nano-Cu₂O-MFR در مقایسه با دیگر کاتالیزورهای بررسی شده در این مطالعات، تحت تاثیر امواج مافوق صوت دارای عملکرد قوی

تری است و در حضور آن ترکیب 3n با بیشترین بازده به دست آمده است (ردیف ۷). سایر کاتالیزورهای مورد مطالعه، ۳-بوتیل-۵-فنیل ایزوکسازول را با بازده بین ۷۴-۵۷ درصد ایجاد کردند.

برای اثبات قابلیت اجرا و تنوع پذیری این روش برای سنتز مشتقات ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی، واکنش انواعی از آلکین ها و نیتریل اکسیدها (که در محیط از ایمیدویل کلرید ایجاد می شوند) در حضور کاتالیزور nano-Cu₂O-MFR و تحت تاثیر امواج مافوق صوت در شرایط بهینه انجام شد و محصولات مورد نظر با بازده های بسیار خوبی به دست آمدند (جدول ۶).

جدول ۵. مقایسه کارایی کاتالیزور نانوذرات اکسید مس (I) دوپ شده روی رزین ملامین-فرمالدهید با سایر نمک های مس

بازده (%)	کاتالیست	ردیف
۵۷	CuCl ₂ / sodium ascorbate	۱
۶۰	CuO/ sodium ascorbate	۲
۷۴	Cu(OAc) ₂ / sodium ascorbate	۳
۷۰	CuSO ₄ .5H ₂ O/ sodium ascorbate	۴
۶۳	CuI	۵
۸۸	nano-Cu ₂ O-MFR	۶
۶۱	Cu ₂ O	۷

آ- شرایط واکنش: N-هیدروکسی پنتان ایمیدویل کلرید (۱۰ میلی مول)، فنیل استیلن (۱۲ میلی مول)، تری اتیل آمین (۱۲ میلی مول)، کاتالیزور (۰/۰۷۲ مول درصد)، آب (۱۰ میلی لیتر)، زمان (سی دقیقه)

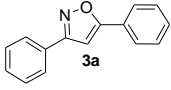
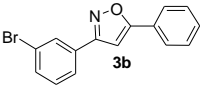
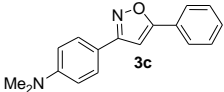
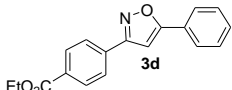
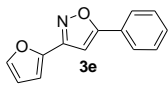
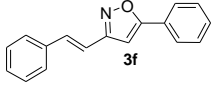
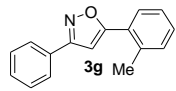
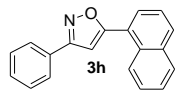
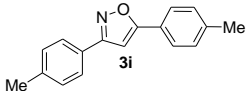
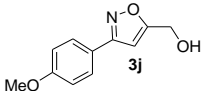
ب- بازده جداسازی شده

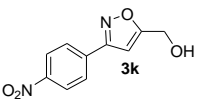
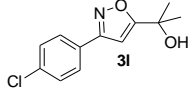
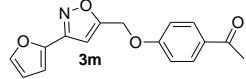
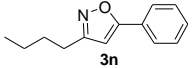
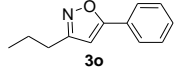
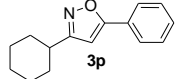
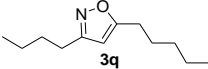
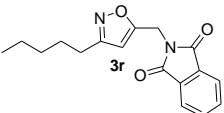
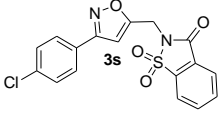
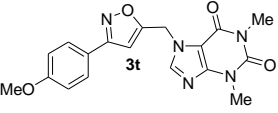
در جدول ۶ علاوه بر اطلاعات مربوط به بازده و زمان واکنش های انجام شده در حضور امواج مافوق صوت، نتایج مربوط به انجام واکنش در غیاب امواج مافوق صوت نیز نشان داده شده است. با مقایسه نتایج نشان داده در جدول ۶ این نکته آشکار است که امواج مافوق صوت نقش چشمگیری در پیشرفت واکنش ها دارد به نحوی که استفاده از امواج مافوق صوت بازده محصول و سرعت واکنش را به طور قابل ملاحظه ای افزایش می دهد. همچنین، کاتالیزور نانوذرات اکسید مس (I) دوپ شده روی رزین ملامین-فرمالدهید به عنوان یک نانوکاتالیزور ناهمگن عملکرد موثری در پیشرفت واکنش و سنتز مشتقات ایزوکسازول مورد نظر دارد. همانطور که در جدول ۶ نشان داده شده است، انواعی از ایمیدویل کلریدها و آلکین های انتهایی آلیفاتیک و آروماتیک با گروه های عاملی الکترون دهنده و الکترون کشنده به خوبی با یکدیگر واکنش داده و مشتقات ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی را با بازده بالا تولید کرده اند. تشکیل گونه مس استیلید یک مرحله مهم در پیشرفت سنتز ایزوکسازول های ۵،۳-دواستخلافی از طریق واکنش حلقه افزایشی ۳،۱-دوقطبی آلکین ها و نیتریل اکسیدها است. بنابراین، دور از انتظار نیست که آلکین های دو استخلافی (درونی) مانند دی فنیل استیلن در واکنش فوق شرکت نکنند.

برای بررسی کاربردی بودن روش ارائه شده در مقادیر بالا، واکنش نمونه در شرایط بهینه شده و در مقیاس صد میلی مول انجام شد. نتایج حاصل نشان داد که روش ارائه شده در مقادیر بالا هم می تواند به آسانی مورد استفاده قرار گیرد و مشتقات ایزوکسازول-۵،۳-دواستخلافی را با بازده بالا و در زمان کوتاهی تولید کند. به عنوان مثال، با انجام واکنش نمونه در شرایط بهینه ترکیب ۳-بوتیل-۵-فنیل ایزوکسازول پس از گذشت نیم ساعت با بازده ۸۴ درصد به دست آمد.

ساختار ترکیبات سنتز شده به وسیله روش های مختلف شامل تجزیه عنصری، طیف های ^1H و ^{13}C ، طیف سنج جرمی و IR شناسایی و تایید شد. واکنش با مکان گزینی و بازده بالا انجام شد. ایمیدویل کلریدهای استفاده شده در این روش، از واکنش آلدوکسیم ها با *N*-کلرو سوکسین ایمید (NCS) [۴۳] تهیه شده اند.

جدول ۶. سنتز مشتقات ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی با استفاده از کاتالیزور نانوذرات اکسید مس (I) دوپ شده روی رزین ملامین-فرمالدهید

ردیف [ارجع]	محصول	زمان (ساعت)		بازده (%) ^ا	
		مافوق صوت ^ب	گرمایی ^ج	مافوق صوت ^ب	گرمایی ^ج
۱ [۴۴]		۰/۴	۴/۵	۹۵	۶۹
۲ [۴۴]		۰/۴	۴/۷۵	۹۲	۶۷
۳ [۳۴]		۰/۵	۴/۷۵	۹۱	۶۵
۴ [۳۴]		۰/۴	۴/۵	۹۴	۶۷
۵ [۳۶]		۰/۴	۴/۷۵	۸۹	۶۴
۶ [۳۶]		۰/۴	۴/۵	۹۰	۶۳
۷ [۴۵]		۰/۶	۵	۸۶	۵۸
۸ [۴۵]		۰/۵	۴/۷۵	۹۰	۶۴
۹ [۴۵]		۰/۵	۴/۵	۸۷	۶۰
۱۰ [۴۴]		۰/۵	۴/۷۵	۹۱	۶۳

ردیف [مرجع]	محصول	زمان (ساعت)		بازده (%) ^۱	
		مافوق صوت ^ب	گرمایی ^ج	مافوق صوت ^ب	گرمایی ^ج
[۳۶] ۱۱		۰/۴	۴/۵	۹۲	۶۶
[۳۴] ۱۲		۰/۴	۴/۵	۹۳	۶۵
[۳۴] ۱۳		۰/۴	۴/۷۵	۸۵	۵۳
[۴۴] ۱۴		۰/۵	۶	۸۸	۵۰
[۴۶] ۱۵		۰/۵	۶	۸۷	۴۸
[۴۴] ۱۶		۰/۶	۶/۵	۸۹	۵۲
[۴۴] ۱۷		۰/۷۵	۶/۵	۸۴	۴۵
[۳۴] ۱۸		۱	۶	۸۶	۴۸
[۳۴] ۱۹		۱	۵	۸۷	۵۰
[۳۴] ۲۰		۱	۵	۸۵	۴۷

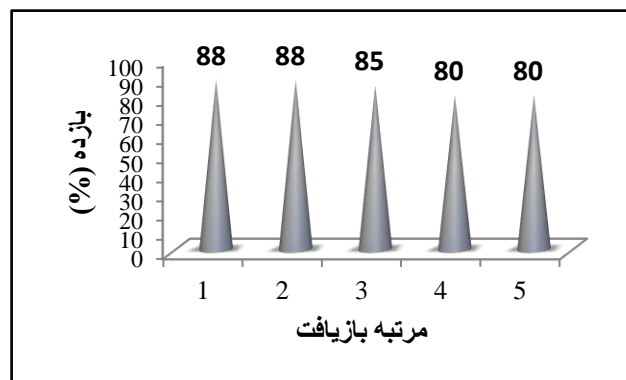
آ - بازده جداسازی شده

ب - شرایط واکنش: ایمیدویل کلرید (۱۰ میلی مول)، آلکین (۱۲ میلی مول)، تری اتیل آمین (۱۲ میلی مول)، کاتالیزور (۳/۰ گرم، ۰/۰۷۲ مول درصد)، آب (۱۰ میلی لیتر)، امواج مافوق صوت ۸۰ وات

ج - شرایط واکنش: ایمیدویل کلرید (۱۰ میلی مول)، آلکین (۱۲ میلی مول)، تری اتیل آمین (۱۲ میلی مول)، کاتالیزور (۳/۰ گرم، ۰/۰۷۲ مول درصد)، آب (۱۰ میلی لیتر)، دمای اتاق

در این روش علاوه بر آلکین های تجاری، از تعدادی آلکین غیر تجاری نیز استفاده شد. برای سنتز این آلکین ها، از واکنش جانشیننی هسته دوستی بین پروپارژیل برمید و هسته دوست های مورد نظر در حضور باز کربنات پتاسیم و در حلال دی متیل فرمامید در دمای اتاق استفاده گردیده است.

یکی از مزیت های مهم کاتالیزور ناهمگن در مقایسه با کاتالیزور همگن قابلیت بازیافت و استفاده مجدد از کاتالیزور می باشد. این مزیت از دیدگاه اقتصادی و محیط زیست دارای اهمیت بسیار زیادی است. در این راستا، قابلیت بازیافت و امکان دوباره به کارگیری کاتالیزور nano-Cu₂O-MFR در واکنش نمونه و برای ۵ بار استفاده متوالی مورد بررسی قرار گرفت (نمودار ۱). برای این منظور، پس از سی دقیقه مخلوط واکنش از روی کاغذ صافی عبور داده شده و کاتالیزور جدا شد. سپس جامد باقی مانده بر سطح کاغذ صافی به صورت پی در پی با آب مقطر (۵۰ × ۲ میلی لیتر) و بعد از آن با استون (۵۰ × ۳ میلی لیتر) شسته شد. کاتالیزور شسته شده در دمای ۱۰۰°C به مدت نیم ساعت در آون خلاء خشک گردید. همانطور که در نمودار ۱ نشان داده شده است، این کاتالیزور پس از ۵ بار استفاده متوالی همچنان فعالیت موثری دارد و کاهش محسوسی در قدرت کاتالیزوری آن مشاهده نمی شود. میزان مس جدا شده از سطح کاتالیزور بر اساس اندازه گیری با روش تجزیه ای طیف سنجی پلاسمای جفت شده القایی (ICP Analysis) ۰/۰۱۵٪ بعد از ۵ بار بازیافت تخمین زده شده است که این مقدار قابل اغماض است.



۴- نتیجه گیری

در این تحقیق یک روش آسان و سبز برای سنتز مشتقات ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی با استفاده از کاتالیزور نانوذرات اکسید مس (I) دوپ شده روی رزین ملامین- فرمالدهید (nano-Cu₂O-MFR) به عنوان یک نانو کاتالیزور ناهمگن و کارآمد تحت امواج مافوق صوت شرح داده شده است. با استفاده از این روش جدید سنتزی، مشتقات متنوع ایزوکسازول ۵،۳-دواستخلافی از طریق واکنش حلقه افزایی ۳،۱-دوقطبی بین انواع مختلفی از آلکین های انتهایی و نیتریل اکسیدها در حضور نانو کاتالیزور ذکر شده و تحت شرایط امواج مافوق صوت در آب با بازده بالا به دست آمدند. از مزایای روش ارائه شده می توان به زمان کوتاه

واکنش، بازده بالای محصولات، استفاده از آب به عنوان حلال سبز، کاربردی بودن این روش در مقادیر بالا، بازیافت آسان و به کارگیری کاتالیزور برای چندین واکنش اشاره نمود.

۵- تقدیر و تشکر

نویسنده مقاله از حمایت های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه صنعتی شیراز صمیمانه تشکر می نماید.

۶- مراجع

- [۱] کوکبی، نادیا؛ اتوکش، سمیه؛ عموزاده، علی؛ کلوری، اسکندر، مجله شیمی کاربردی، شماره ۳۱ (۱۳۹۳) ص ۳۱.
- [۲] حسن پور، اکبر؛ حسین زاده خانمیری، رحیم؛ قربانپور، خاطره؛ ابوالحسنی، جعفر؛ موسائی اسکوئی، یونس، مجله شیمی کاربردی، شماره ۳۳ (۱۳۹۳) ص ۵۱.
- [۳] ملکی، بهروز؛ بقایری، مهدی؛ باعدی، جواد؛ صدیق اشرفی، سمانه، مجله شیمی کاربردی، شماره ۴۰ (۱۳۹۵)، ص ۱۰۷.
- [4] T. H. Al-Tel, R. A. Al-Qawasmeh, R. Zaarour, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46** (2011) 1874.
- [5] S. Kankala, R. K. Kankala, P. Gundepaka, N. Thota, S. Nerella, M. R. Gangula, H. Guguloth, M. Kagga, R. Vadde, C. S. Vasam, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **23** (2013) 1306.
- [6] A. Kumar, R. A. Maurya, S. Sharma, P. Ahmad, A. B. Singh, A. K. Tamrakar, A. K. Srivastav, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **17** (2009) 5285.
- [7] Y.-S. Lee, B. H. Kim, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **12** (2002) 1395.
- [8] R. M. Kumbhare, U. B. Kosurkar, M. J. Ramaiah, T. L. Dadmal, S. N. Pushpavalli, M. Pal-Bhadra, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **22** (2012) 5424.
- [9] B. L. Deng, M. D. Cullen, Z. Zhou, T. L. Hartman, R. W. Buckheit Jr, C. Pannecouque, E. Declescq, P. E. Fanwick, M. Cushman, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14** (2006) 2366.
- [10] T. Karabasanagouda, A. V. Adhikari, and M. Girisha, *Indian Journal of Chemistry-Section B Organic and Medicinal Chemistry*, **48** (2009) 430.
- [11] M. M. M. Santos, N. Faria, J. Iley, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, M. L. Martins, R. Moreira, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20** (2010) 193.
- [12] K. E. Pallet, S. M. Cramp, J. P. Little, P. Veerasekaran, A. J. Crudace, A. E. Slater, *Pest Management Science*, **57** (2001) 133.
- [13] D. C. da Silva-Alves, J. V. dos Anjos, N. N. Cavalcante, G. K. Santos, D. M. Navarro, R. M. Srivastava, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **21** (2013) 940.
- [14] A. Kleeman, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical substances*, 3rd edn. Thieme, Stuttgart, 1999.

- [15] K. Frydenvang, D. S. Pickering, J. R. Greenwood, N. Krogsgaard-Larsen, L. Brehm, B. Nielsen, S. B. Vogensen, H. Hald, J. S. Kastrup, P. Krogsgaard-Larsen, R. P. Clausen, *Journal of Medicinal Chemistry*, **53** (2010) 8354.
- [16] L. Rahbak and C. Christophersen, *The isoxazole alkaloids, In the alkaloids: chemistry and biology*, E. C. Taylor, ed.; Wiley, New York, 2001, Vol. 57, pp 185.
- [17] T. M. Kaiser, J. Huang, J. Yang, *Journal of Organic Chemistry*, **78** (2013) 6297.
- [18] S. Y. Lee, B. S. Lee, C. W. Lee, D. Y. Oh, *Journal of Organic Chemistry*, **65** (2000) 256.
- [19] J. W. Bode, E. M. Carreira, *Organic Letters*, **3** (2001) 1587.
- [20] A. Yashiro, Y. Nishida, K. Kobayashi, M. Ohno, *Synlett*, **3** (2000) 361.
- [21] I. Muller, V. Jager, *Tetrahedron Letters*, **23** (1982) 4777.
- [22] A. V. Galenko, A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, V. V. Pakalnis, N. V. Rostovskii, *Russian Chemical Reviews*, **84** (2015) 335.
- [23] F. Hu, M. Szostak, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **357** (2015) 2583.
- [24] F. Heaney, *European Journal of Organic Chemistry*, **2012** (2012) 3043.
- [25] S. E. Lopez, A. Mitani, P. Pena, I. Ghiviriga, W. R. Dolbier Jr, *Journal of Fluorine Chemistry*, **176** (2015) 121.
- [26] W.-C. Chen, V. Kavala, Y.-H. Shih, Y.-H. Wang, C.-W. Kuo, T.-H. Yang, C.-Y. Huang, H.-H. Chiu, C.-F. Yao, *Molecules*, **20** (2015) 10910.
- [27] D. K. Miller, C. A. Bailey, R. E. Sammelson, *Synthesis*, **47** (2015) 2791.
- [28] R. Schlögl, *Angewandte Chemie International Edition*, **54** (2015) 3465.
- [29] E. Kolvari, A. Amoozadeh, S. Azhari, S. Otokesh, *Journal of Applied Chemistry*, **9** (2014) 79.
- [30] N. Koukabi, S. Otokesh, A. Amoozadeh, E. Kolvari, *Journal of Applied Chemistry*, **9** (2014) 31.
- [31] M. Bakherada, A. Keivanlooa, A. H. Amina, R. Doostia, Z. Aghayan, *Journal of Applied Chemistry*, **11** (2017) 31.
- [32] M. M. Hosseini, E. Kolvari, M. Vahidian, R. Bagheri, *Journal of Applied Chemistry*, **11** (2017) 109.
- [33] M. Basooti, N. Saadatjoo, *Journal of Applied Chemistry*, **11** (2017) 21.
- [34] S. Behrouz, M. N. Soltani Rad, *Journal of Chemical Research*, **39** (2015) 683.
- [35] M.N. Soltani Rad, S. Behrouz and M.A. Faghihi, *Journal of the Iranian Chemical Society*, **11** (2014) 361.
- [36] T. M. Vishwanatha, V. V. Sureshbabu, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **52** (2015) 1823.
- [37] S. B. Bharate, A. K. Padala, B. A. Dar, R. R. Yadav, B. Singh, R. A. Vishwakarma, *Tetrahedron Letters*, **54** (2013) 3558.
- [38] G. Cravotto, P. Cintas, *Chemical Society Reviews*, **18** (2006) 180.
- [39] D. Ensminger, *Ultrasonics: fundamentals, technology, applications, revised and expanded*, Marcel Dekker, New York, 1988.

- [40] D. Chen, S. K. Sharma, A. Mudhoo, *Handbook on Applications of ultrasound sonochemistry for sustainability*, first edn, CRC Press, Taylor & Francis Group, New York, 2012.
- [41] A. Baraka, P. J. Hall, M. J. Heslop, *Journal of Hazardous Materials*, **140** (2007) 86.
- [42] M. N. Soltani Rad, S. Behrouz, A. Movahedian, M. M. Doroodmand, Y. Ghasemi, S. Rasoul-Amini, A.-R. Ahmadi Gandomani, R. Rezaiee, *Helvetica Chimica Acta*, **96** (2013) 688.
- [43] M. Tanaka, T. Haino, K. Ideta, K. Kubo, A. Mori, Y. Fukazawa, *Tetrahedron*, **63** (2007) 652.
- [44] T. V. Hansen, P. Wu, V. V. Fokin, *Journal of Organic Chemistry*, **70** (2005) 7761.
- [45] R. Harigae, K. Moriyama, H. Togo, *Journal of Organic Chemistry*, **29** (2014) 2049.
- [46] A. M. Jawalekar, E. Reubsæet, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Chemical Communications*, **47** (2011) 3198.

