

فصل اول

کلیات



هتروسیکلها ترکیباتی هستند که دارای اهمیت صنعتی، شیمیایی و بیولوژیکی زیادی می‌باشند. از مهمترین ترکیبات هتروسیکل آیساکسازولها هستند که از مفیدترین ترکیبات هتروسیکل به عنوان یک واحد مهم در بیشتر ترکیبات فعال بیولوژیکی یافت می‌شوند و بیشتر آنها به عنوان داروهای مهم هستند. آیساکسازولها و مشتقات آنها واسطه‌های کلیدی مهم برای تهیه ترکیبات طبیعی و ساختمانهای مشابه هستند. ترکیبات آیساکسازول دارای خواص دارویی، کشاورزی و صنعتی فراوانی می‌باشند. کاربردهای زیاد این ترکیبات آنها را در زمره یکی از مهمترین مشتقات هتروسیکل قرار داده است. از جمله خواص و کاربردهای دارویی و کشاورزی آیساکسازولها می‌توان :

ضد ویروس، ضد تومور، کاهنده فشار خون، ضد پارکینسون، ضد آلزایمر، بلوکه کننده گیرنده های α, β موثر بر اعصاب سمپاتیک، علف کش و قارچ کش و... را نام برد.

از کاربردهای صنعتی آیساکسازولها در صنایع مختلف می‌توان به استفاده در نیمه هادیها، به عنوان مواد حدواسط در سنتز برخی رنگها در صنایع رنگسازی، کاربردهای فتوگرافی، به عنوان مواد مقاوم در پلیمرهای حرارتی و استفاده در نرم کننده ها و... اشاره کرد.

همچنین آیساکسازولها دارای خواص زیستی زیادی نیز می‌باشند بدین صورت که در سنتز بسیاری از ترکیبات زیستی طبیعی مانند پپتیدها، استروئیدها، ترپنها و کورینها به عنوان مواد حدواسط عمل می‌کنند. از گشایش احیایی حلقه آیساکسازولها ترکیباتی چون: 1 و 3-دی کتون، β -انامینوکتون، β -آمینوکتون و در مرحله های بعدی انونهای ایزومری β -کتونیتریل و β -کتول حاصل می‌شود.

آیساكسازول ها به عنوان حلقه های هتروسىكل محافظت شده از قبيل 2H-پىرول، پىرىمىدين، پىرازول و فوران به عنوان حلقه های آروماتىك حفاظت شده، به عنوان حلقه های جوش خورده محافظت شده و به عنوان آلدول های حفاظت شده عمل مى كنند (Barco,1979) و (Baraldi,1987).

1-2-هدف

طى 30 سال اخىر، ورود صدها داروى جدىد در بسىارى از گروه هاى داروىى ناشناخته قبلى و نىز اصطلاحات اساسى در گروه هاى داروىى سنتى درمان بسىارى از بىمارىهاى را كه زمانى غير قابل علاج و تهىدىد كنده زندگى و يا مهلك بودند، به روشهاى درمانى فعلى تبىدل كرده است.

اىن روند عمدتاً توسط تكنولوژىهاى پىشرفته جدىد تسرىع شده است. امروزه در بىشتر كشورها، آزمائش داروها توسط قوانين جدىد تنظىم شده و توسط بخشهاى دولتى كنترل مى گردد. هزىنه سنگىنى در حدود 90مىلىون دلار براى كشف يك داروى جدىد صرف مى شود. اىن هزىنه ها در آزمائشگاه صرف جستجو براى مولكولهاى مفىد شده و قسمتى دىگر صرف مطالعات مفصل پاىه و بالىنى معرفى مولكول نهاىى مى گردد.

اكثر داروهاى جدىد از طرىق يكى از سه روش زىر شناساىى مى گردند:

- اىجاد تغىيرات شىمىاىى در يك مولكول شناخته شده
- غربال كردن محصولات طبقىى يا مواد شىمىاىى كشف شده قبلى از نظر فعالىت بىولوژىكى
- كشف منطقى دارو بر اساس فهم مكانىسم هاى بىولوژىك

عموماً برای تعیین اثر داروها روی اعضاء و انواع بیماریها ضروری است مطالعات بر روی حیوانات انجام پذیرد.

مطالعه عمل قلب و عروق و کلیه، بایستی ابتدا بر روی حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته و در نهایت شواهدی مبنی بر تاثیر دارو از راه خوراکی و تزریقی و دوام اثر آن بایستی جمع آوری شود. اگر دارو تاثیر مفیدی داشته باشد، بعداً باید عوارض احتمالی آن روی اعضاء اصلی بدن نظیر دستگاه گوارش، غدد مترشحه درون ریز و سیستم اعصاب مورد مطالعه قرار گیرد.

این مطالعات ممکن است لزوم تعدیل شیمیایی دارو برای رسیدن به خواص فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک مناسب دارو را نشان دهند چون جامعه انتظار دارد که داروهای تجویز شده بی خطر و موثر باشند.

دولت ها، تولید و عرضه داروهای جدید را تحت کنترل قرار داده اند.¹ FDA (اداره غذا و دارو) موسسه ای در ایالات متحده آمریکا است که این قوانین را وضع و اجرا می کند. FDA قبل از صدور مجوز برای آزمایش دارو بر روی انسان به شواهدی در مورد بی خطر بودن نسبی دارو (حاصل از آزمایش سمیت حاد در حیوانات) و عملکرد درمانی احتمالی با توجه به اثرات فارماکولوژیک دارو در حیوانات، نیازمند است. با توجه به اینکه ترکیبات آیساکسازول خواص دارویی و زیستی و صنعتی زیادی را دارا می باشند و به خاطر کاربرد زیادشان در زمره یکی از مهمترین ترکیبات هتروسیکل قرار داده می شود تصمیم بر این گرفته شد که

¹Food and Drug Administration

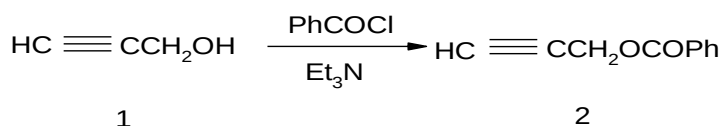
ترکیبات جدیدی از آیساکسازولها در این کار تحقیقاتی سنتز شود.

1-3-3- پیشینه تحقیق

1-3-1- سنتز حلقه آیساکسازول

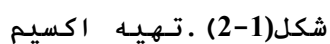
برای سنتز حلقه آیساکسازولها چندین روش وجود دارد، مهمترین و پرکاربردترین روش واکنش [3+2] می باشد.

در این روش حلقه آیساکسازول با استفاده از یک آلکیل و نیتریل اکسید به دست می آیند که خود از طریق اکسیداسیون اکسیم ها تولید شده اند. در این روش حلقه آیساکسازول ها با توجه به مشخصه خاص منطقه ای بدست می آیند. برای سنتز حلقه آیساکسازولها از طریق کاربرد کلرید بنزوئیل به عنوان گروه مناسب محافظت کننده از پروپارژیل الکل تا بتواند پروپارژیل فنیل کربوکسیلات با نسبت بالایی تولید کند. شکل (1-1).



شکل (1-1). تهیه پروپارژیل فنیل کربوکسیلات

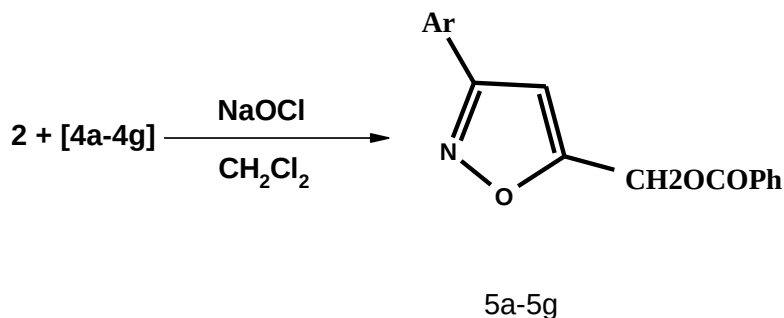
اگر گروه هیدروکسیل پروپارژیل الکل محافظت نشود در مرحله بعدی اکسیده می گردد. پس آلدهیدها (3a-3g) با نسبت بالایی در HCl و NH₂OH و پیریدین به عنوان یک حلال به اکسیم ها تبدیل می شوند. شکل (2-1).



جدول (1-1)

Entry	Ar	Yield (%)	m.p (°C)	FT-IR (cm ⁻¹)
4b	4-methylphenyl	87	74	3600-3000,2950,1650,1550,1200,1100,950,865,810,700.
4e	phenyl	80	liquid	3500-2500,1600,1575,1490,1410,1270,1170,1150,920.
4d	3-nitrophenyl	90	122	3500-3200,1615-1530,1300,1100,935,835,800,750,700.
4e	4-nitrophenyl	96	130	3500-3200,1600,1530,1345,1100,840,745.
4f	3-bromophenyl	91.5	80	3100-2300,1620,1585,1535,1475,1415,1310,1200,106,900.
4g	2-phenyl ethyl	89	74	3400-2400,1600,1490,1420,1300,1065,900,750,690.

در مرحله بعد اکسیم های بدست آمده (4a-4g)، به نیتریل اکسید های مربوطه تبدیل میشوند که این تبدیل در حضور NaOCl انجام میگردد. پس واکنش نیتریل اکسیدها با پروپارژیل فنیل کربوکسیلات از طریق واکنش [3+2] میتواند آیساکسازول های مربوطه را (5a-5g) در مقادیر بالایی ارائه بکند. شکل (1-3) (احلامی، 2008).



شکل (3-1). واکنش نیتریل اکسدها با پروپارژیل فنیل کربوکسیدات

1-3-2- سنتز و مطالعات ضد میکروبی و پتانسیومتری بر روی کمپلکس های فلزی باز های آبساکسازول شیف

1-2-3-1- کمپلکس های فلزی

3-2) با بازهای شیف Co (II) و Ni(II)، Cu(II) هیدروکسی-3- اتوکسی بنزیدلن آمینو) -5آیساکسازول متیل [HEBMI] و 3-2- هیدروکسی-5-نیترو بنزیدلن آمینو) -5-متیل آیساکسازول [HNBMi] که از طریق تقطیر 3-آمینو-5- متیل آیساکسازول با سالیسیلادهید جایگزین شده بدست آمده بود، سنتز گردید. بازهای شیف و ترکیبات آنها بر مطالعات طیفی، تحلیل گرمایی، ممان مغناطیسی و رسانایی مولی مبتنی گردیده است. داده های طیفی نشان میدهد که این لینگد ها به یک حالت و دندانه ای تک والانسی عمل میکنند که البته این کار از طریق همکاری اتم های نیتروژن آزو متین و اکسیژن فنولیک انجام میگردد کی لیت های Ni(II)، Cu(II) و Co (II) به صورت هشت وجهی تفکیک شده بوده اند. به منظور تحقیق در مورد رابطه بین ثبات شکلی مجموعه های دو تایی و فعالیت ضد میکروبی، ثبات موقت بازهای شیف و ثبات دایمی مجموعه های فلزی دو تایی آنها به صورت پتانسیومتری در محلول آبی در $30 \pm 1^\circ\text{C}$ و در مقاومت یونی M 0.1 KNO_3 تعیین گردیده و مورد بحث و بررسی قرار گرفته اند. فعالیت های ضد میکروبی بازهای شیف و مجموعه های آنها هم بررسی گردیده اند. مشاهده شده است که فعالیت

تقویت کننده ی ساختار و نظم فعالیت با نظم ثابت یونهای فلزی در ارتباط می باشد (Prashanthi,2008) .

1-3-2-2- خواص دارویی شیفته بازهای آیساکسازول ها

گستره ی وسیعی از فعالیتهای بیولوژیکی مشتقات آیساکسازول شامل مشخصه های دارو شناختی هیپوگلیسمیک، ضد التهاب، ضد باکتری، ضدسرطان، قارچ کشی خاک و گیاه کش و دارای کاربردهایی همچون حشره کشی می باشد. (Pinho,2005) . مطالعات یک نوع جدید از بازهای شیفته شیمی درمانی در حال حاضر توجه بپوشش های داه را به خود جلب کرده است (katia,1996) . بازهای شیفته مشتق شده از یک آمین و هر نوع آلدئید یک طبقه ای را از ترکیبات تشکیل می دهند که از طریق نیتروژن آزمون آزمون به یونهای فلزی کمک می کنند (Anora,2000) . مجموعه های فلزی بازهای شیفته مشتق شده از انواع مختلف آمین ها و سالیسیلدهید جایگزین شده به دلیل کاربرد گسترده ای که دارند مورد تحقیق و بررسی قرار گرفته اند. لیگاند حاوی اتمهای N و O نشان دهنده فعالیت بسیار گسترده ی بیولوژیکی میباشند و به دلیل تنوع شیوه هایی که در آن به یونهای فلزی متصل میشوند مورد توجه قرار گرفته اند (Maurya,2003) . این مطلب به خوبی شناخته شده است که چندین مجموعه بازشیفته دارای فعالیت ضد التهابی، ضد تب، ضد دیابت، ضد باکتری، ضد سرطان میباشند (Mishra,2004) .

فعالیت ضد میکروبی شیفته باز 3-آمینو-5-متیل آیساکسازول با سالیسیلدهید و مجموعه فلزی آن قبل از گزارش شده اند و دیده شده است که این ترکیبات فعالیت زیادی از خود نشان میدهند آن هم زمانی که به عنوان مجموعه های

فلزی و نه ترکیبات آلی مورد استفاده قرار می گیرند (Sudarshan, 1999) .

1-3-2-3- سنتز باز های شیف

محلول متانولی سالیسیلادهید جایگزین شده (0.1 mol) حل شده در متانول اضافه می شود. به مدت دو ساعت این مخلوط را بر روی آب رفلکس میکنند و سپس آن را در حد درجه حرارت اتاق خنک و از صافی عبور میدهند. از طریق TLC واکنش انجام یافته کنترل می شود. در صد خلوص در حدود 85-80 درصد می باشد.

1-3-2-4- محلولها و معرفهای پتانسیو متری

تمامی مواد شیمیایی و حلال های بکار گرفته شده از درجه Analar بوده اند. آب تقطیر شده از طریق فرایند تقطیر مجدد و بیشتر خالص می گردند. آب دو بار تقطیر شده ی بدست آمده خنک می گردد و برای تهیه ی محلولها مورد استفاده قرار می گیرد. و محلولهای تهیه شده از طریق روشهای شناخته شده استاندارد میشوند. یک محلول استاندارد $0.04\text{HNO}_3\text{M}$ و 0.01M KOH تهیه شده و از طریق روشهای شناخته شده استاندارد گردید. محلولها ی تهیه شده تحت شرایط اتمسفر نیتروژن ذخیره می شود.

1-3-2-5- آزمایش بیولوژیکی

الف-آزمایش ضد باکتری

باکتری زیر کشت *Pseudomonas aeruginosa* , *Escherichia coli* از بخش Botany بدست آمده اند. عملکرد ضد باکتریایی لیگاند

HEBMI, HNBMI و ترکیبات آنها از Cu(II) ، Ni(II) و Co(II) از طریق روش دیسک کاغذی مورد بررسی قرار گرفته اند. ترکیبات در استون (1.0mgml^{-1}) و دیسک های کاغذ فیلتری واتمن به شماره 41 که دارای 4mm قطر بودند تهیه شده و در داخل آنها قرار داده شدند. دیسک های مذکور بر روی صفحه ی آگار مغذی تلقیح شده با باکتری قرار داده شدند. این صفحات به مدت 36 ساعت در 30°C تلقیح شدند. بعد از ساعت منطقه باز دارنده مشاهده شد. استون به عنوان یک عامل کنترل و جنتامایسن به عنوان یک داروی استاندارد مورد استفاده قرار گرفتند.

ب- آزمایش ضد باکتری

برای آزمایش قارچی *Aspergillus niger* و *Rhizoptonia solani* مورد استفاده قرار گرفته اند. فعالیت ضد قارچی لیگاندها و ترکیبات آنها از طریق روش دیسک کاغذی مورد مطالعه قرار گرفته اند. گونه های قارچها به صورت مستقیم ترکیب شده و در صفحات توزیع گردیده اند و دیسک های صفحه فیلتری با قطر 4mm را قبل از انجام آزمایش تهیه کرده ایم. این دیسک ها در داخل ستونی قرار داده میشوند که در آن ترکیبات آزمایشی حل می شوند و استون به عنوان یک عامل کنترل عمل دیسک های صفحه فیلتری بر روی محیط نیتروژن ترکیب شده با گونه های قارچی قرار داده میشود. رشد قارچ از طریق ثبت قطر قارچ اندازه گیری میشود.

1-3-2-6- نتایج بیولوژیکی

لیگاندهای ارایه شده و مجموعه های فلزی انتقالی آنها یک سری نتایج بهتری را در برابر رشد باکتری و قارچ بدست می دهند. که ترتیب ثبات با توجه به یونها فلزی به صورت Cu(II) ، Ni(II) و Co(II) می باشد. فعالیت افزایش

یافته‌ی کی لیت فلزی را می‌توان بر مبنای نظریه‌ی کی لیت شدن شرح داد (Raman,2001). حالت مداری هر یون فلزی به وجود آمده است به طوری که بتواند با حالت مداری لیگاند هم پوشانی داشته باشد. فعالیت افزایش یافته باعث تقویت لیپو پرلستی ترکیبات می‌شود (Srivastava,1981). در بعضی موارد این لیپو پرلستی افزایش یافته به شکست مانع نفوذی در سلول می‌انجامد (Gupta,1997). نتایج آزمایش‌های ضد قارچی و ضد باکتری نشان می‌دهد که ترکیبات $Cu(II)$ در مقابله با سایرین فعالیت زیادی را از خود نشان می‌دهد. این نتایج به علت ساختار با ثبات بیشتر ترکیبات $Cu(II)$ در مقایسه با سایر مجموعه‌ها بوده باشند (Prashanthi,2008).

1-3-3- خصوصیات فیزیکی و اسپکتروسکوپی

با وجود تغییر پذیری حلقه در محل پیوند N-O تحت شرایط مختلف، آیساکسازول‌ها از خود خصلت آروماتیکی نشان می‌دهند. حلقه آیساکسازول‌ها نسبت به بنزن الکترون دهنده ضعیف‌تری است (Koehetkov, 1963). این خصوصیت در اتم‌های کربن به ترتیب $C-3 > C-4 > C-5$ کاهش می‌یابد. آیساکسازول‌ها همانند پیرازول‌ها خصلت بازی ضعیفی دارند. (PK_a آیساکسازول در حدود 12، پیرازول 11.5 و پیرول 13.6 میباشد). در اسیدهای رقیق حل نمی‌شوند با این وجود بخارات HCl در دیگر موارد یک نمک کریستالی خواهد داد (Quilico,1963).

در طیف u.v. انتقالات آروماتیکی در جذب ماکسیمم مشاهده می‌شود که این انتقالات به شماره بالای کربن در محل استخلاف‌ها مربوط می‌شود بطوریکه استخلاف متیل در کربن شماره 4 یک پیک برجسته‌ای را نشان می‌دهد، در حالی که همین استخلاف در کربن شماره 3 کمتر تاثیر گذار می‌باشد.

طیف IR آیساکسازول ها در مراجع مختلف مورد بررسی قرار گرفتند (Veissbbrger,1962) .

1-3-4- تبدیل مستقیم آیساکسازول به پیرازول پیشرفته و احیا شده

تهیه مستقیم آیساکسازول هل از پیرازول ها مناسب با نگهداری از الگوی جایگزینی آنهم با کمک گرفتن از هیدرازین ها یک عملکرد بسیار کمیاب و تقریباً فراموش شده می باشد (Musante,1982) . ظاهراً این فرایند به دلیل عدم گزارش بازدهی و وابستگی شدید که سیستم گذاری آن مشکل بوده است کاربرد کمتری دارد. آیساکسازول حامل گروه های کربونیل یا نیترو در موقعیت 4 ، به هنگام نبود کاتالیزور ها بایستی موقع گرما دادن با هیدرازین ها ، پیرازول بدست دهند. تاثیر کاتالیزور مس در مورد اسید های کربوکسیلی -3- آیساکسازول گزارش شده است (Cusmano, 1940) . یک پروتکل 2 مرحله ای با توجه به تحقیقات گسترده ی انجام گرفته پیشنهاد گردیده است که این مورد به دنبال هترو حلقه زایی، البته با کمک هیدرازین، بوجود آمده است (Alcontres 1950).

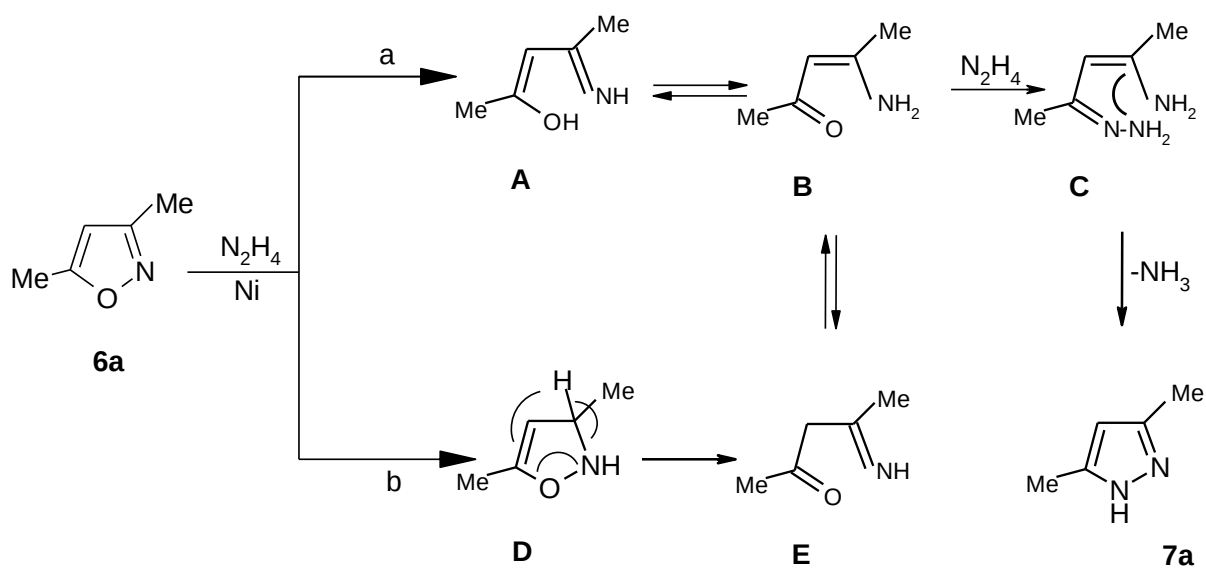
با کمک فرآیند تغییر مشتقات نیتروبنزن پیچیده ی حاوی یک بخش آیساکسازول دورتر به آنیلن، منطبق با آن ما در جوشاندن متانول در حضور نیکل Raney از کاهش استاندارد هیدرازین استفاده کردیم و از این مطلب هم شگفت زده شدیم که کاهش گروه نیترو با تغییر کامل مقادیر آیساکسازول به پیرازول همراه بوده است با مد نظر قرار دادن داده های موجود، یافته ها ما را بر آن داشته تا احتمالات تبدیل آیساکسازول - پیرازول و آزمایش مشخصه ها و

محدودیت های آنرا دنبال کنیم. در این تحقیق ما یک رویکرد ساده و موثر از تهیه پیرازول را از آیساکسازول های خاص آنهم به کمک چرخاندن ساده آنها در متانول و در حضور هیدارزین و نیکل Raney نشان می‌دهیم (Sergey,2007).

اگرچه هر دوی آیساکسازول ها و پیرازول ها در حلت کلی از پیشگامان یکسان بدست می آید، اما بایستی یادآور شویم که در بعضی موارد تنوع آیساکسازول می تواند بیشتر باشد که خود برای شیمی ترکیبی از اهمیت زیادی برخوردار میباشد . برای مثال اسیدیته CH- موثر و کافی گروه آلکیل در موقعیت 5 امکان تهیه محصولات جفت را از آنیون های کربونیل مناسب با انواعی از الکتروفیل ها فراهم می سازد.

1-4-3-1- نتایج بحث و بررسی:

3و5 دی فنیل آیساکسازول (6a) به عنوان یک ترکیب مدل برگزیده شده است تا بتواند شرایط را برای تبدیل آن به (7a) 3و5-دی فنیل پیرازول هماهنگ با آن جستجو کند (جدول 1-2) (شکل 1-4).



شكل (4-1)

جدول (2-1)

In unce of the nature of the catalyst on hydrazinolysis of the 3.5-dimethylisoxazole

Entry	catalyst	Time	GLC composition, %	
			1a	2a
1	None	24	100	Traces
2	Ni(Ra)	1	37	63
3	Ni(Ra)	4	10	90
4	Ni(Ra)	24	0	100
5	Ni(Ra)	4 ^b	0	100
6	Ni(Ra)recyclrd ^c	24	0	100
7	Ni(Ra)recyclrd ^d	24	87	13

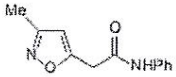
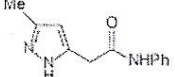
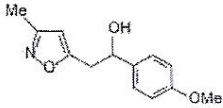
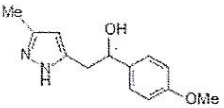
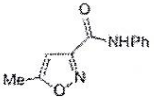
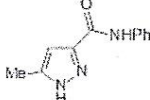
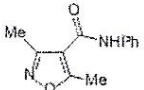
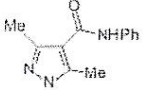
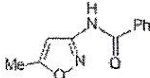
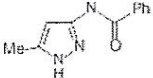
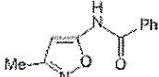
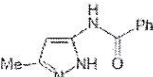
8	10% pdc	5	27	73
9	10% pdc	24	15	85
10	0.89% pdc	24	94	4
11	Lindlar catalyst	24	95	5
12	Ni/SiO ₂	24	98	2
13	CuCr ₂ O ₃	24	94	6
14	Ni(acac) ₂	24	100	-

ذخیره سازی 6a در حضور هیدرازین در متانول به هنگام نبود کاتالیزور تنها نشانه هایی از محصول 7a را بدست می‌دهد، و این در حالی است که هم زدن این ترکیب یا مخلوط در نیکل Raney نهایتاً به تبدیل کامل آن به پیرازول 7a منتهی می‌شود. کاربرد درجه حرارت افزایش یافته منجر به شتاب بخشیدن به فرایند می‌شود. نیکل Raney ممکن دوباره باز یابی گردد (مورد 6) اما زمانیکه عمل پایان گرفت، در این شرایط کاتالیزور را نبایستی در تماس اجزا واکنش قرار داد چرا که در غیر اینصورت آن فعالیت خود را از دست می‌دهد (مورد 7) پالادیم فعال واقع بر روی کربن (10%) نشان دهنده ی نتایج رضایت بخش میباشد (موارد 8 و 10) و این در حالیست که کاتالیزور لیندلار (مورد 11) و پالادیم کمتر فعال روی کربن 0.08% (مورد 10) اغلب غیر فعال می‌باشند.

کاتالیزور Ni/SiO₄ و CuCr₂O₃ طراحی شده برای هیدروژناسیون در درجه حرارت و فشار بالا کمکی به تبدیل آیساکسازول 6a نمی‌کند (موارد 12 و 13) نهایتاً اینکه Ni(acac)₂ هم فرایند را کاهش نمی‌دهد (مورد 14). ظاهراً، سیستم Ni(Ra) - N₂H₄ که به عنوان جایگزین Ni - H₂ می‌باشد باعث هیدروژنولیز پیوند N-O در آیساکسازول 6a می‌گردد (شکل 1-4، مسیر

(a). واکنش انون آمینو B با هیدرازین مضاعف باعث تولید هیدرازین C می شود که ترکیبات ناجور حلقه ی آن در نهایت توانایی ایجاد پیرازول 7a را دارد. لازم به یادآوری است افزودن یک مولکول هیدروژن را در پیوند هترو سیکلیک C=N که در نهایت به مشتقات آیساکسازول D (مسیر b) منهی می شود (Alcontres,1950) این فرایند باعث باز شدن حلقه و در نهایت ارائه کتون آمینو E می شود. مورد دوم توتومرانون آمینو B می باشد. روشی که در بالا شرح داده شد در یک سری از آیساکسازول های کاربردی f-6b مورد استفاده قرار گرفت (جدول 3-1 و موارد 1-5).

Yields of pyrazole derivatives derived from the corresponding isoxazoles^a

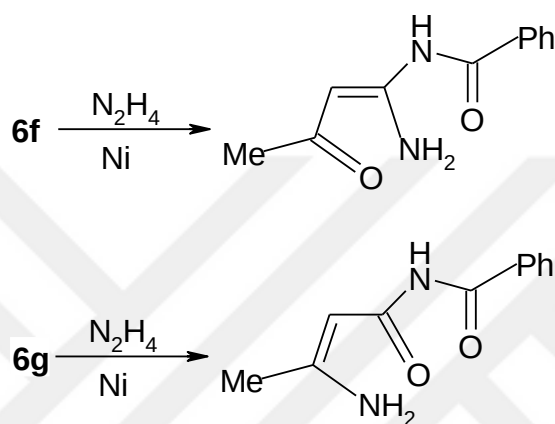
Entry	Starting isoxazole		Product		Yield ^b %
1		7b		Yb	92
2		7c		Yc	86
3		7d		Yd	75
4		7e		Ye	82
5		7f		Yf=Yg	22
			PhC(O)NH ₂		65
6		7g		Yg=Yf	Traces

^a Reaction conditions: N₂H₄·H₂O, Ni(Ra), MeOH, 20 °C, 24 h.

^b Yield of isolated products.

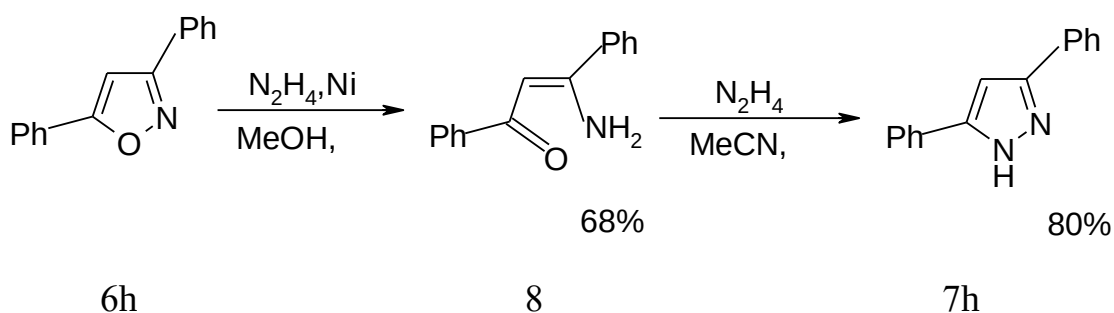
در بسیاری از موارد، پیرازولهای مناسب-7eb در مقادیر بالا بدست می آیند. روش مذکور در واقع بسیار ساده است. همزدن آیساکسازول ها 1 با هیدرازین در متیل الکل و در حضور نیکل Raney در درجه حرارت محیطی به مدت یک روز در نهایت به تولید پیرازول ها منفرد 2 می انجامد. جدایی آنها هیچ نوع مشکلی را بوجود نمی آورد و بیشتر از طریق قابلیت انحلال پذیری در متانول مشخص می شوند. پیرازول های -7eb از طریق پروتوتروپی مشخص می شوند که در طیف 13C-NMR نشان داده می شوند: سیگنال های اتمهای کربن قرار گرفته در موقعیت های 3 و 5 معمولا غیر قابل مشاهده هستند و این در حالی است که کربن های جایگزین در این موقعیت ها به عنوان سیگنال های ضعیفگسترده عمل می کنند تبدیل کامل 6g و 6f نیاز به ترکیبات پیچیده تری با چند جزء دارد در مورد

ایزومر 6f ، پیرازول متناسب با آن به عنوان یک ترکیب جدا ناشدنی با بنز آمید بدست می آید. (جدول 3-1 ، مورد 6) در حالیکه در مورد ایزومر 6g ، پیرازول هدف تنها در مقادیر خاصی ایجاد می شوند. این پدیده ممکن است که از طریق توجه به ساختار های محصولات اولیه ی هیدروژنولیز (شکل 5-1) .



شکل (5-1) . هیدروژنولیز آیساکسازول ها

آمین ها جایگزین نشده ی مطابق و هماهنگ با بنز آمید های 1f و 1g که به 3- آمینو 5- متیل و 5- آمینو 3- متیل معروف هستند در تماس با هیدرازین و در حضور نیکل Raney بدون تغییر باقی می مانند. در همین شرایط 3و5 دی فنیل آیساکسازول (1h) را میتوان به پیرازول هدف 2h تبدیل کرد که واکنش در 3-amino-1,3-diphenylprop-2-en-1-one متوقف می شود (شکل 6-1) .



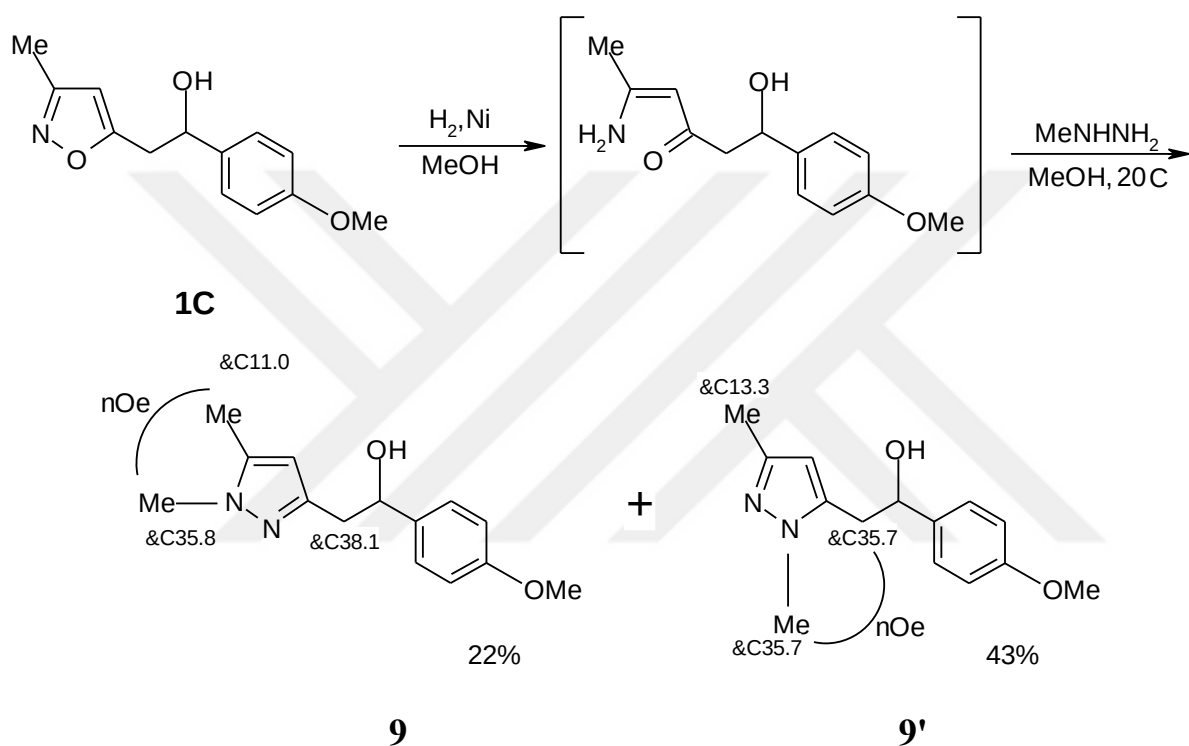
شکل (6-1)

که مسیر کلی فرایند از طریق واسطه های انون آمینو تایید می شود. انون آمینو (3) با هیدرازین حتی در حضور جریان طولانی مدت در متانول واکنش نشان نمی دهد. ظاهراً، دو گروه فنیل در ترکیب (8) در ارتباط با بخش انون آمینو در گیر شده اند و در نهایت به کاهش در الکتروفیلیسیتی آن منجر گردیده اند. اما در تهیه پیرازول 2h از ترکیب 8 موفقیت حاصل شد که این کار از طریق جایگزین کردن متانول با استو نیتریل انجام می گیرد. این شرایط برای افزودن نئو کلئو فیلک مناسب می باشد.

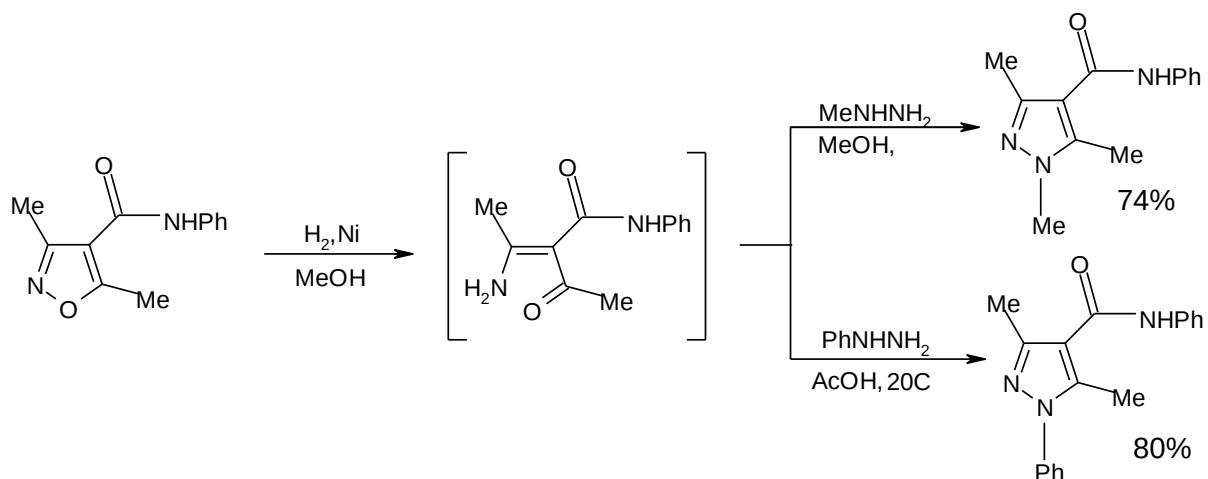
بر خلاف آیساکسازول 6h ، آیساکسازول (6i) 5- متیل - 3- فنیل-4-(N- فنیل کربومیل) زمانیکه در معرض پروتکل دو مرحله ای ارائه شده در بالا قرار می گیرد ، یک مخلوط با ترکیب پیچیده ای را ارائه می کند که در آن پیرازول 5- متیل-3- فنیل-4- (N- فنیل کربومیل) از طریق HPLC-MS فقط در کمیت های فرعی و نه اصلی شناسایی می شوند. اما ما نتوانستیم این محصول را به صورت خالص مجزا بکنیم که این به درصد خلوص پایین آن بر میگردد. بهتر است یاد آور شویم که آیساکسازول 6i از نمونه مشابه 6e خودش متفاوت می باشد که این تفاوت از طریق وجود گروه فنیل در موقعیت 3 به جای متیل بوجود می آید. استفاده از قنیل هیدرازین یا متیل در یک رویکرد تک مرحله ای نمی تواند پیرازول های جایگزین شده N را بدست بدهد چون این هیدرازین ها در حضور نیکل Raney تشکیل هیدروژن نمی دهند.

افزودن آرام هیدرات هیدرازین به محصول متانولیک آیساکسازول 6a و متیل هیدرازین بیشتر در حضور نیکل Raney به ایجاد یک ترکیبی از پیرازول های NH و NME می انجامد. بنابراین برای تهیه پیرازول های جایگزین شده

ی N به نظر منطقی میرسد تا از یک پروتکل دو مرحله ای d'Alcontres استفاده شود. در واقع هیدروژناسیون آیساکسازول ها (MeOH ، Raney Ni، 2-3h 1atomH_2) به دنبال آزمایش مواد بدست آمده با RNHNH_2 محصول نهایی را بدست می دهد (شکل 7-1).



10



شکل (1-7). تهیه انواع ایساکسازول

متیل هیدرازین نوکلئوفیلیک یا انون های آمینو میانی در متانول و درجه حرارت محیط (سنتز 9 و 9') و در اثر گرما (سنتز 10) واکنش بسیار مناسبی را میدهد . در مورد هترو حلقه زایی فنیل هیدرازین با خاصیت نوکلئوفیلی کمتر که در متانول اتفاق نمی افتد ، لازم است از اسید استیک به عنوان یک حلال در این مرحله استفاده شود (سنتز 11) .

زمانیکه ایساکسازول آغازین برای مثال جایگزین های مشابه را در موقعیت های 3 و 5 بوجود می آورند ، این پروتکل دو مرحله ای پیرازول ها را بدست میدهد که تنها در جایگزین های آنها در نیتروژن برای مثال 6 یا 5 متفاوت از هم هستند . در مورد یک مورد اصلی یا بنیادین (6c) با جایگزین های متفاوت 1:2a ترکیبی از ایزومر های (سنتز 9 و 9') بدست می آیند. ایزومر ها از طریق کروماتوگرافی از هم تفکیک می شوند.

1-3-4-2- تبدیل مستقیم ایساکسازول به پیرازولها (رویکرد کلی)

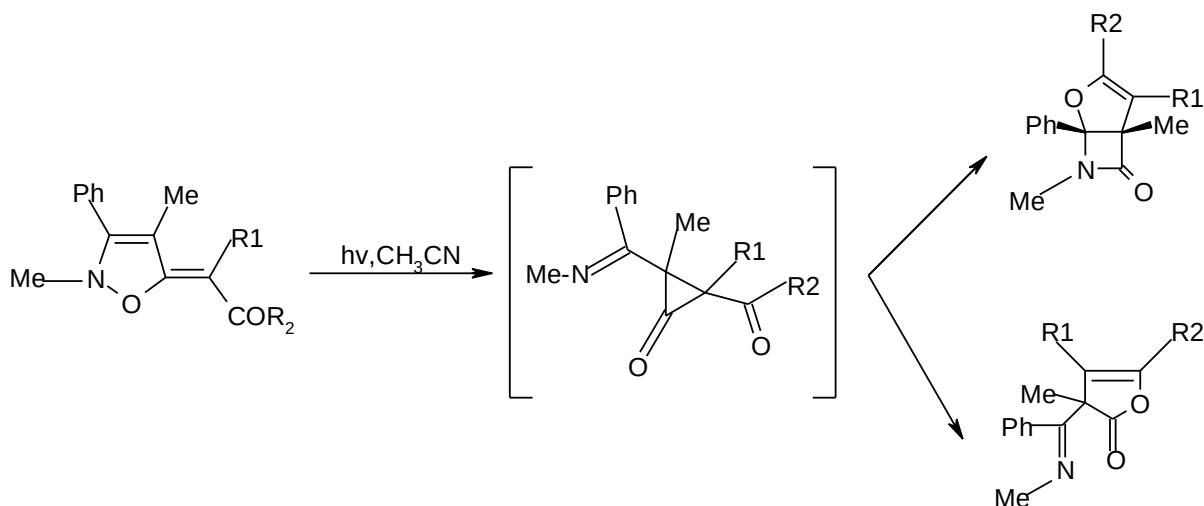
ایساکسازول ها ی حاوی گروه های آلکیل سا کربامویل را به پیرازول های هماهنگ یا مطابق تبدیل کرد که این فرایند با بازدهی بالا و از طریق آزمایش با هیدرازین در متانول و با حضور یک کاتالیزور و

هیدروژناسیون برای مثال نیکل Raney در درجه حرارت انجام می گیرد.

اگر چه این روش مستقیم به انواع خاصی از جایگزین هایی در حلقه ی نا همگون محدود شده است. اما محصول نهایی را میتوان در موارد خاص و با استفاده از یک رویکرد و تغییر داده شده تهیه نمود. این یافته کاربرد وسیع پیرازولها را در رشته های مختلف شیمی آلی گسترش و وسعت خواهد داد.

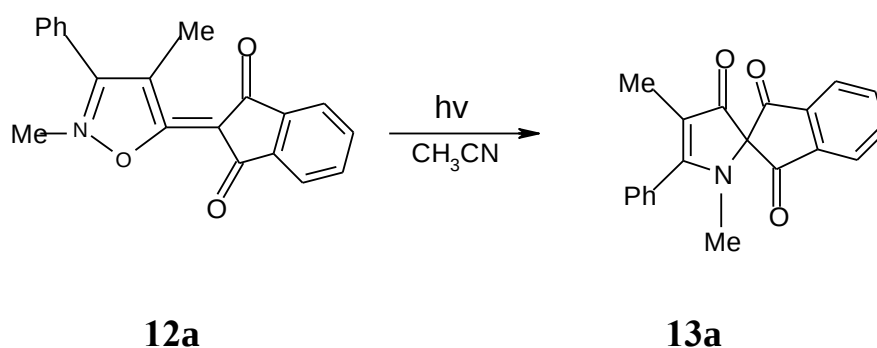
1-3-5- سنتز و فتو رادیو اکتیویته تعدادی از 5- الکیلیدین و 5- الکیلید نامین-2، 5- دی هیدرو آیساکسازول ها

ایزومراسیون چرخه ای نامشابه یک سطحی از فتو شیمی آلی و در میان چرخه های نا مشابه سیستم آیساکسازول یکی از مواردی است که به صورت گسترده وسیع مورد مطالعه قرار می گیرد. (Grunanger,1991) این فتو مریزاسیون شامل واسطه های مختلفی می باشد که نشان دهنده ی یک سری از واکنش های جالبی می باشد. سیستم 5-2H- الکیلیدین یک حلقه با چرخه ی نا مشابه شبیه به آیساکسازول ها می باشد اما به ندرت مورد توجه قرار می گیرد. در این اواخر یک نمونه از فعالیت سیستم های 2و5- دی هیدرو آیساکسازول گزارش شده است (King Ang , 1992). در سال 2008 توسط دوناتی و همکارانش یک روش مناسبی برای سنتز 5- الکیلیدین-2، 5- دی هیدرو آیساکسازول ها پیدا شد و همچنین رفتار فتو شیمیایی ترکیبات سنتز شده مورد مطالعه قرار گرفت. این ترکیب های فتو ایزو مریزه شده به سیستم های B- لاکتام و یا γ دی هیدرو لاکتون بر جایگزین ها در پیوند دو تایی در بیرون حلقه بستگی دارند. یک حد واسط سیکلو پروپانون تا به حال در مورد محصولات بدست آمده است. (شکل 1-8).



شکل (8-1). واکنش فتوشیمیایی

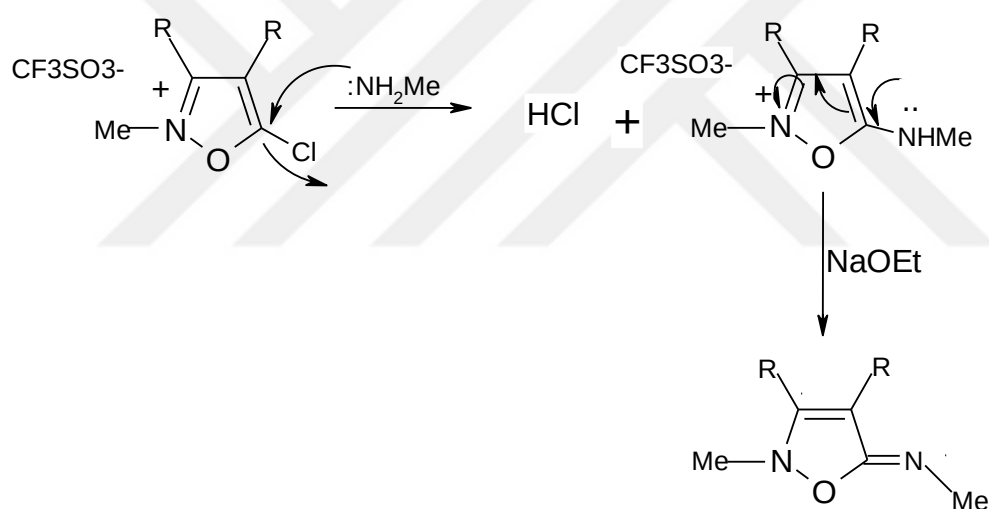
اخیرا ما ترکیب 12a را سنتز نمودیم که به صورت کاملاً غیر منتظره یک فعالیت فتوراکتیویته ی متفاوت را نشان میداد. که این فعالیت متفاوت از آن چیزی بود که تا به حال شناخته شده بود (Donati, 2003). تابش دهی زیر شرایط آزمایش معمولی فقط به اسپیرفتوایزومر 13a می انجامد (شکل 9-1) که با توجه به وجود یک میانجی سیکلو پروپانون به ندرت قابل توجیه است.



شکل (9-1)

ساختار 13a از طریق تحلیل اشعه ی ایکس ، پراش سنجی مشخص شد. این نتیجه به ما کمک را کرد که بتوانیم بر

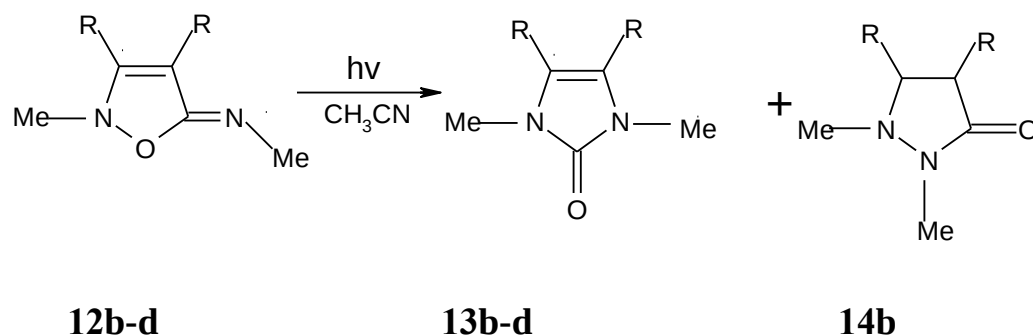
روی فتو ایزومریزاسیون این نوع سیستم ها تحقیقات گسترده ای را انجام دهیم. ما برآنیم تا مطالعات خود را در مورد سیستم های 2H- آیساکسازول - 5 - ایلیدن حاوی یک اتصال دو تایی برون حلقه ای C=N گسترش دهیم. اول از همه ، ما یک روش کلی را برای سنتز در مشتقات 2H- آیساکسازول - 5 - ایلدنامین انجام داده ایم. بررسی تری فلات - 5-کلرو-2- متیل آیساکسازول با آمین ها به محصولات جایگزین منتهی شد که در عوض در حضور آلکوکسید حاوی (2H- آیساکسازول - 5 - ایلیدن) به آلکیلامین (1b-d) تبدیل شدند. (شکل 1-10).



	R	R'
12b	Ph	Me
12c	Me	Ph
12d	Me	CO ₂ Et

شکل (1-10)

تابش دهی 12b-d در CH₃CN به شکل گیری مواد گزارش شده در شکل (11-1) منتهی می شود.



شکل (11-1)

تابش دهی یک محلول 12b در CNH_3CN شامل هر دو مشتقات پیرازولونی 13b و 14b می باشد (Adembri, 1981). و این در حالی است که تحت همین شرایط آزمایش 12c و 12d تنها شامل ایمیدازولونهای مناسب 13c و 13d می باشد (Holtz, 1979).

در ادامه تابش دهی 12b در CD_3CN توسط HNMR ما به این مطلب توجه کرده ایم که نسبت 13b/14b در طول زمان تغییر پیدا می کند و بویژه مقدار 14b بعد از یک دوره ی طولانی القائی افزایش می یابد و زمانی شروع به افزایش پیدا میکند که مقدار یا تعداد 13b در نزدیکی حداکثر میزان خود می باشد و در پایان یک واکنش به نسبت 1/1 میرسد.

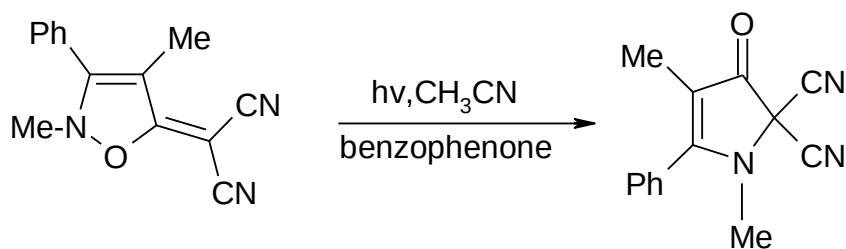
فرضیه اینکه 14b می تواند از 13b مشتق شود رد شده است. در واقع تابش دهی مشتقات ایمیدازولونی به 14b منتهی نمی شود بلکه فقط به یک ترکیب نامشخص از محصولات تنزل یافته منجر میشود.

آزمایش های حساسیت زایی کثرت حالت های موجود را روشن تر ساخته اند و برای نسبت های وابسته به زمان ، غلظت های 13b/ 14b یک توصیف و تشریحی را ارائه کردند . تابش دهی 12b در حضور استوفنون ، یک سنتز کننده ی با حالت

سه تایی تنها یک پیرازونون 14b را بدست می دهد و این در حالی است که تابش دهی در حضور پیرلین، یک سه تایی معمولی تنها ایمیدازولون 13b را بدست می دهد. دو روی القائی شرح داده شده فرضی را بر این میگذارد که 13b، در وهله ی اول از طریق حالت یکتایی بوجود آمده است و برای 14b به عنوان سنتز کننده ی سه تایی عمل می کند. آزمایش ها نشان می دهند که افزایش در میزان شکل گیری 14b زمانی مشاهده می شود که تابش دهی 12b در حضور 13b انجام بگیرد.

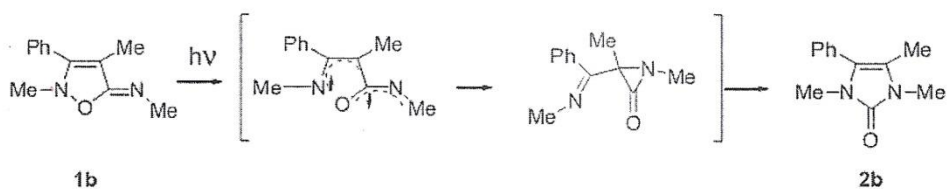
که این کار بایستی از هان اول انجام بگیرد اما همچنین حضور یک سیستم پیرازولونی خودش می تواند واکنشی به سمت شکل گیری 14b را سنتز بکند.

تشخیص آزمایش های مشابه سنتزی بر روی سیستم آیساکسازول آلکیلیدن که به همپوشانی در پیوندهای جذب مدیون است کاری بسیار دشوار می باشد. اما از طریق تابش دهی مشتقات 1e یک مکانیزم مشابه در حال اجرا مشاهده شده است. تابش دهی 12e در CH_3CN هیچ نوع محصول قابل شناسایی را ایجاد نمی کند اما در حضور بنزوفنون به عنوان سنتز کننده، پیرولیدن 13e به اندازه ی مناسبی بدست آمده است. (شکل 1-12).

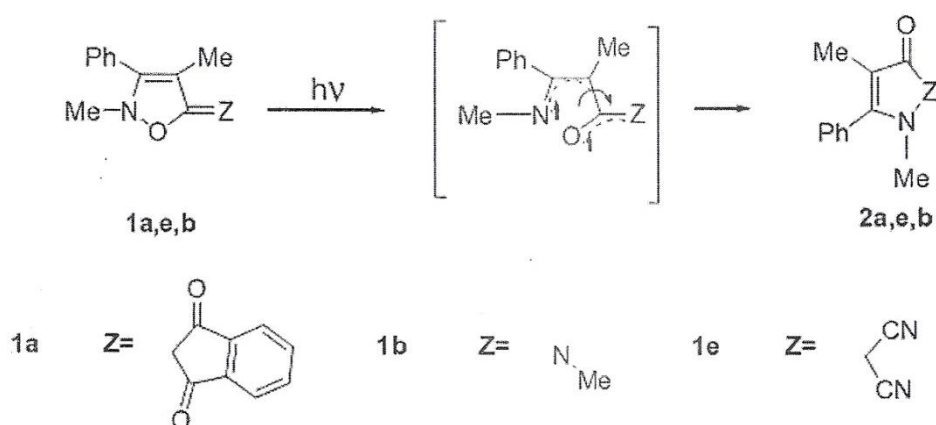


شکل (1-12)

ساختار 13e از طریق تحلیل اشعه ی ایکس پراش سنجی مشخص شده بود داده های بدست آمده به ما کمک را کرده اند که بتوانیم مسیر های فتو ایزومیزاسیون را هم برای 5-آلکیدن و هم 5-آلکیدنامین 2و5-دی هیدرو آیساکسازول مشخص بکنیم که همگی آنها در طرح های (13-1) مسیر کلی و (14-1) مسیر سه تایی به صورت خلاصه ارائه شده اند. (D.donati,2007).



شکل (1-13)

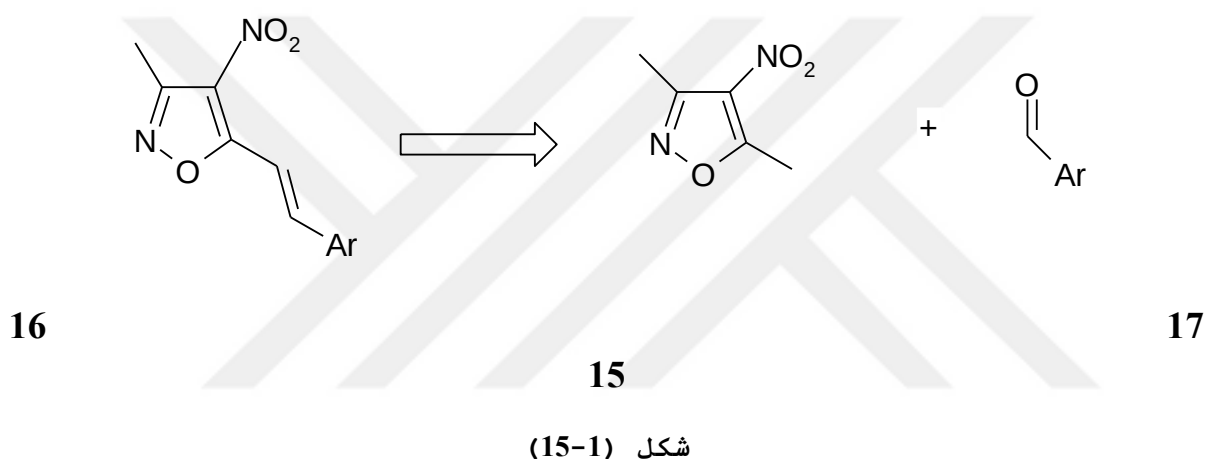


شکل (14-1)

خلاصه اینکه، D.Donati و همکارانش یک روش ساده و کلی را برای سنتز یک سری از 5,2 دی هیدرو آيساکسازول های حامل یک پیوند دو تایی بیرون حلقوی C=N یا C=C در موقعیت 5 را شرح دادند و واکنش فتو شیمیایی آنها را هم مورد مطالعه قرار داده اند. از نقطه نظر مکانیسمی، از حالت های با کثرت مختلف وقوع مسیر های متفاوت ممکن می باشد. از طریق تغییر حالت جایگزین ها بر روی پیوند دو تایی بیرون حلقوی و یا از طریق کاربرد حساسیت زها می توان حالتها را تغییر داد. به این شیوه هدایت واکنش هابه سمت محصولات مورد نیاز جهت کسب چرخه های نا متجانس جدید از مواردی که می توان به آنها به سهولت دسترسی یافت، امکانپذیر می شود.

1-3-6- مسیر علمی برای مبادله هترو اتم های O,N در 4- نیترو آيساکسازولها

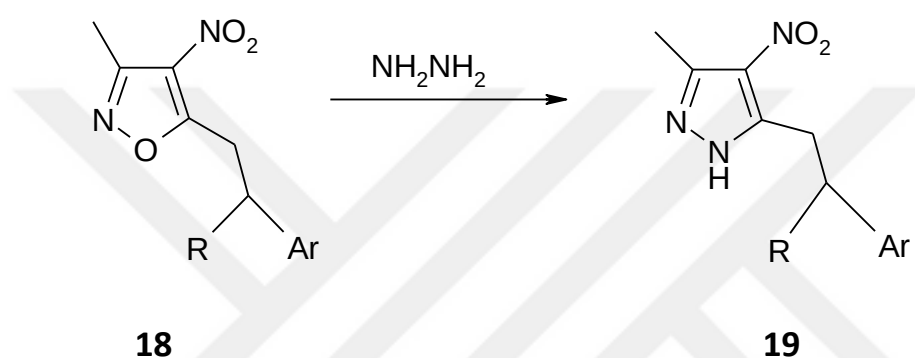
3-متیل-4-نیترو-5-استریل آیساکسازول یک دسته ای از سینتونها را نشان می دهد که برای تهیه چند گروه از ترکیبات مورد استفاده قرار گرفته اند. (Admon,2002). برای مثال ماده 15 می تواند برای تهیه ی اسپرو آیساکسازولین ها ، هترو آریل پروپیونیک اسید، 3-ایندول پروپیونیک اسید و 3- آریل گلوتاریک اسید مورد استفاده قرار می گیرد. (Admon,2007) شکل (15-1).



ترکیب 15 را براحتی می توان از تراکم آیساکسازول 16 و آلدهید آرو ماتیک 17 بدست آورد که به لحاظ تجارتي از جمله موادی هستند که براحتی در دسترس قرار می گیرند.

یکی از کاربرد های ترکیب 1 در شکل (16-1) نشان داده شده است که در این روش علمی و قابل اجرا ماده 18 (4-نیترئ آیساکسازول) به ماده 19 (4-نیترو پیرازول) تبدیل می شود. در این واکنش هیدرازین به C-5 آیساکسازول حمله می کند که از طریق اتصال به گروه نیترو در C-4 الکتروفنیلی می شود. این رویکرد شامل ترکیب یا همراه کردن 4-نیترو

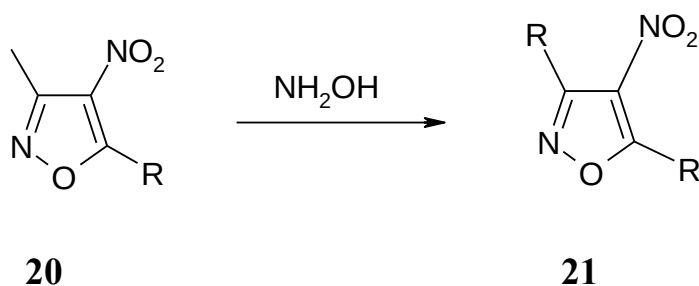
آیساكسازول های (18) با يك مجموعه ی كوچكى از هیدرازینها میباشد . با توجه به اینکه هیدروكسیلامین در وهله ی اول به عنوان يك نوكلئوفیل N- عمل می کنند، ما فكر می كنیم كه واكنش آن با 3- متیل-4-نیترو آیساكسازولها (20) به شكل گیری آیساكسازولهای جدید منجر می شود. این عملیات از يك نوع جابجایی جایگزینی C-3وC-5 تشكيل شده اند. شكل(1-17).



R=-COOH,-CH₂COOH

Ar=Ph,p-(OCH₃)C₆H₄,p-Cl-C₆H₄

شكل (16-1) . 4-نیترو آیساكسازول ها



شكل(17-1) . واكنش هیدروكسیل آمین با آیساكسازول

1-3-7-روش سریع و موثر برای برومیناسیون آیساكسازولها و پیرازولها از طریق اشعه میکروویو

در این مقاله (Guo,2007) یک روش سریع و متفاوت برای برمیناسیون آیساکسازولها و پیرازولها از طریق اشعه میکرو ویو گزارش کردند. آیساکسازولها و پیرازولهای برومینه شده واسطه های سنتزی سودمند توانا برای تحمل عبور از واکنش های جفت شدن-کراس کاتالیز شده با فلز و همچنین واکنش های جفت شدن هک واستیل و سوزوکی و سونوگاشیرا ونگیشی، میباشند. تقاضای آشکار برای برومینه کردن آیساکسازولها و پیرازولها بعلة اهمیت هر دوی آنها بعنوان واسطه های سنتزی و موضوعات دارو شناختی وجود دارد. تعدادی از روشها قبلا برای هالوژناسیون آیساکسازولها و پیرازولها توضیح داده شده اند. Stephens و همکارانش یک روش برای برومیناسیون 3و5-دی آریل آیساکسازولها را با استفاده از N-برومو سوکسیمید در استیک اسید توضیح داده اند. اما برای آیساکسازولهای غیر فعالی نظیر 5-فنیل - آیساکسازولها-3-کربوکسیلات، به ویژه با استخلاف های الکترون کشنده بر روی حلقه 5- فنیلو روشهای برومیناسیون شناخته شده رضایت بخش نبود که فقط جزئی محصول بروم تولید شده تولید می شند.

بررسی مطالب و مقالات نشان میدهد سابقه ای برای هدایت و برومیناسیون 5-فنیل-آیساکسازول-3-کربوکسیلات وجود ندارد یعنی در این زمینه قبلا کاری انجام نشده است. این نوع 4-هالو آیساکسازول به کمک تجزیه شیمیایی در اثر حرارت از 2-هالو-2H - آیرین ها یا هالو آزیدوآلکن ها سنتز شده بود، که سنتز شده بود، که سنتز چند مرحله ای لازم است تا محصول 4-هالو بدست آید.

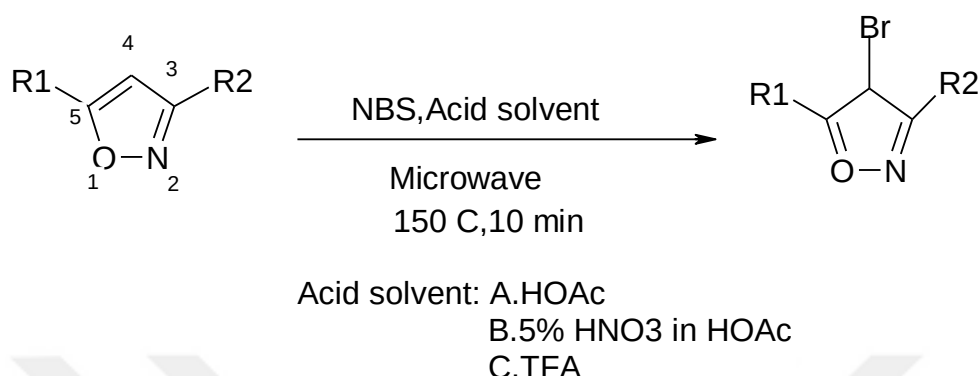
گرمایش میکروویو کاربرد گسترده ای برای تعداد زیادی از واکنش های آلی از جمله واکنشهای دیلز آلدو،

استری کردن، اتری کردن، اکسیداسیون، هیدرولیز، حلقه زایی کلایزن، رفورماتسکی، ناوناگل و جفت شدن های کاتالیز شده با فلز دارد. اگر چه میکروویو باعث برم دار شدن میشود اما تا به حال برای برومیناسیون هروسیکل های فعال از جمله برای آلفا برومیناسیون ترکیبات کربونیل و برومیناسیون زنجیر جانبی ترکیبات متیل آروماتیک استفاده شده است. هیچ گزارشی مبنی بر برم دار کردن توسط میکروویو برای هترو آروماتیک های غیر فعال موجود ندارد. در این مقاله Guo Li و همکارانش یک روش سریع و متفاوت برای برومیناسیون آیساکسازولها و پیرازولها از طریق اشعه میکروویو گزارش دادند. با این روش موقعیت کربن 4 آیساکسازولها و پیرازولها بطور انتخابی با بازده خوب برومین می شود علاوه بر این بدار کردن آیساکسازولها و پیرازولها را به کمک N-یدو سوسکیمید تحت همان شرایط توضیح داده شده است.

1-7-3-1- برومیناسیون آیساکسازولها

فعالیت کربن (4) آیساکسازولها به ویژگی های الکترونی سابستریتهای همسایه حساس است گروه های کشنده الکترون در موقعیت (3و5) آیساکسازولها، الکتروفیلی را روی کربن (4) بی اثر میکند و روشهای برومیناسیون حاضر برای آیساکسازولهای غیر فعال جواب نمیدهد با توجه به اینکه N-برومو سوسکیمید در حلال های اسیدی فعالیت زیادی را نشان میدهد در این کار در مورد آیساکسازولها غیر فعال از N-برومو سوسکیمید در حلال های اسیدی متفاوت، از طریق اشعه میکروویو استفاده شده است. برای آیساکسازولها که برای هر کدام از سه حلال متفاوت، به ترتیب استیک اسید، نیتریک اسید و 5% در استیک اسید و تری فلوئورو استیک اسید استفاده شد و واکنش در میکروویو با دمای 150°C به مدت

10 دقیقه قرار گرفت که بازده و محصول خوبی در این روش بدست آمد که خود واکنش و نتایج آن در زیر آورده شده است. (شکل 1-18)



شکل (1-18). برومیناسیون آیساکسازول ها

شرایط بروماسیونی که بهترین بازده را برای هر آیساکسازول را دارد در جدول (1-1) نشان داده شده است واکنشها با بکار گیری 50-100 میلی گرم از آیساکسازولها ی اولیه و 1/2 اکی والان N-برومو سوکسیمید انجام شدند. ماده آغازی 5-فنیل آیساکسازول-3- کربوکسیلات از واکنش حلقه زایی 2و4-دی اکسید-فنیل بوتانوات با هیدروکسیل آمین هیدروکلرید بدست آمد. N,N-دی متیل-5-فنیل آیساکسازول-3- کربوکسامید با مخلوطی از N-برومو سوکسیمید در استیک اسید منو برومو شده بود (جدول 1-1 و مدخل 1) آیساکسازولها غیر فعال (جدول 1-1 و مدخل های 2-5) به شرایط اسیدی قویتری نیاز دارد. برومیناسیون 5-(2-کلرو فنیل) آیساکسازول-3- کربوکسیلات (جدول 1-1 و مدخل 5) نسبتا آهسته و نیاز به زمان بیشتری دارد. تری فلوئورو استیک اسید حلال مخصوص برای ترکیبات خیلی غیر فعال می باشد (جدول 1-4 و مدخلهای 6 و 7) ترکیباتی که گروه های نیترو در موقعیت متا یا پارا

دارند. اکثر این واکنش ها در 10 دقیقه زیر اشعه میکروویو کامل شده بودند و بازده برومیناسیون از 80% تا 90% متفاوت بود (جدول 1-4).

a. شرایط واکنش: گرما دادن در میکروویو در 15°C برای 10 دقیقه یا حالت های دیگر.

روش A استیک اسید بعنوان حلال

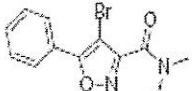
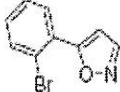
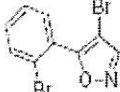
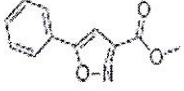
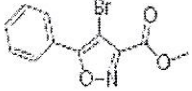
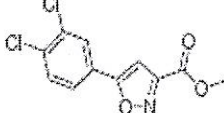
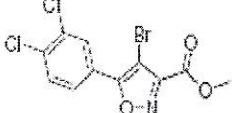
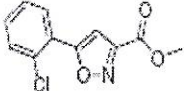
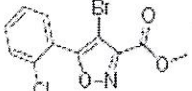
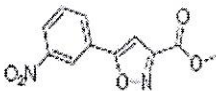
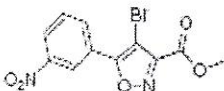
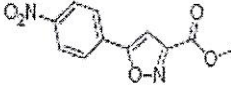
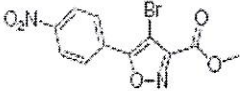
روش B. نیتریک اسید 5% در استیک اسید بعنوان حلال

روش C. تری فلوئورو بعنوان حلال

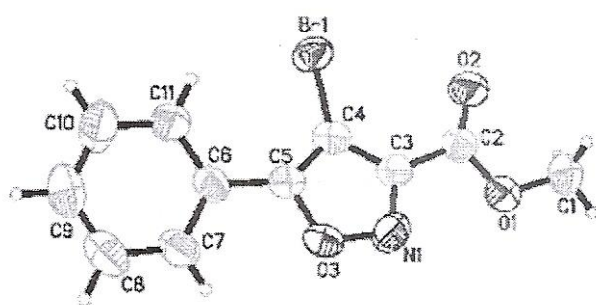
b. بازده محصولات جدا شده

گرما دادن در میکروویو در 15°C بمدت 45 دقیقه

جدول (1-4). برومیناسیون آیساکسازولها با استفاده از N-برومو سوکسیمید در زیر اشعه میکروویو

Entry	Substrate	Product	Method ^a	Yield ^b (%)
1			A	87
2			B	84
3			B	84
4			B	88
5			B ^c	80
6			C	90
7			C	81

البته این واکنش ها به طریق گرما دادن سنتی در حمام روغن با بکار بردن همان حلالهای اسیدی بازده رضایت بخشی میدهد اما به زمان بیشتری نیاز دارد برای مثال 5-(3-نیترو فنیل)آیساکسازول-3-کربوکسیلات در رفلکس با N-برومو سوکسیمید در تری فلئورو استیک اسید به 24 ساعت زمان دارد تا محصول منو برومو با بازده 82% بدهد. ساختار متیل -4-برومو-5-فنیل آیساکسازول -3-کربوکسیلات موجود در مدخل 3 جدول به کمک بلور نگاری اشعه X تایید شده که در شکل (1-19) آورده شده است و حلقه های فنیل و آیساکسازول نسبت به هم زاویه متقاطع $20/8^0$ دارند.

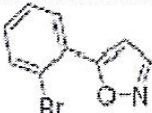
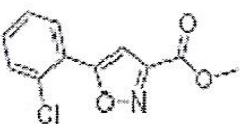
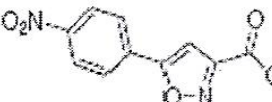


شکل (19-1). بلور نگاری با اشعه x ساختار متیل-4-برومو-5-فنیل آیساکسازول-3-کربوکسیلات.

به منظور مقایسه واکنش پذیری شرایط برومیناسیون، به آیساکسازول مورد آزمایش قرار گرفتند که در جدول (5-1) آورده شده اند. همه واکنشها تحت اشعه میکروویو در 150°C به مدت 10 دقیقه گرم شده اند. نسبت مولی ماده آغازی به محصول منو برومو به محصول دی برومو بعد از جداسازی مخلوط واکنش مشخص شده اند. با توجه به نتایج موجود در جدول (5-1) که در زیر نشان داده شده است زمانی که گرما دادن در استیک اسید 66% به همراه نیتریک اسید دود کننده 5% صورت میگیرد، واکنش بعد از گرما دادن به مدت 10 دقیقه به سوی محصول منو برومو بطور کامل پیش میرود. اما وقتی تری فلئورو استیک اسید بعنوان حلال استفاده می شود به همراه محصول اصلی 15% محصول فرعی دی برئمی ایجاد میشود که برم دوم بر اساس داده های NMR به حلقه فنیل اضافه شده است برای 5- (4- نیترو فنیل)-آیساکسازول-3-کربوکسیلیک اسید متیل استر (جدول 5-1، مدخل 3)، گرما دادن در استیک اسید هیچ محصول برم داری را تولید نمی کند. در حالی که تری فلئورو استیک اسید بعنوان حلال برومیناسیون را بعد از 10 دقیقه کامل کرد و هیچ محصول دی برومو در این واکنش مشاهده

نشد. در صورتیکه تری فلوئورو استیک اسید به عنوتن حلال به مقدار زیاد فعالیت آیساکسازولها را افزایش دهد استیک اسید یا نیتریک اسید 5% دود کننده در استیک اسید برای منوبرومیناسیون گزینش پذیری بهتری را فراهم کرد.

جدول (5-1): مقایسه حلالهای اسیدی متفاوت برای برومیناسیون آیساکسازولها

Entry	Substrate	Method ^a	SM/Br-product/ bis-Br-product
1		A	34/66/0
		B	0/100/0
		C	0/85/15
2		A	100/0/0
		B	52/48/0
		C	0/87/13
3		A	100/0/0
		B	44/56/0
		C	0/100/0

a. شرایط واکنش: حرارت دادن با 1/5 اکی والان N-برومو کسیمید در 15C⁰ به مدت 10 دقیقه.

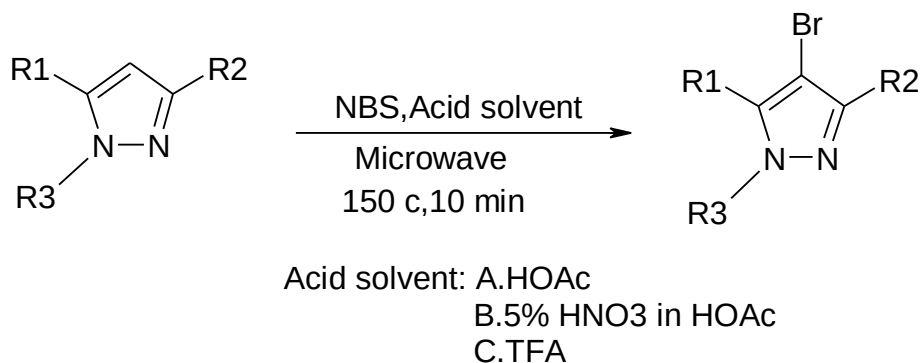
A: استیک اسید به عنوان حلال

B: نیتریک اسید 5% در استیک اسید به عنوان حلال

C: تری فلوئورو استیک اسید به عنوان حلال

1-3-7-2- برومیناسیون پیرازولها

میکروویو کمک کرد که روش برومیناسیون همچنین برای پیرازولها نیز بکار برده شود (شکل 20-1)



شکل (1-20) برمیناسیون پیرازولها

همچنین در چنین در جدول (1-6)، پیرازولها با بکار بردن N-برومو سوکسیمید در حلالهای اسیدی متفاوت با محدوده بازدهی از 78% تا 91% برومینه شدند. همچنان که در مورد آیساکسازولها مشاهده شد، برای پیرازولهای غیر فعال یک اسید قویتری استفاده شد. بدنبال نمایش موفق از برومیناسیون آیساکسازولها و پیرازولها، این دانشمندان شرایط واکنش را به عنوان اصلی برای ید دار کردن تعمیم دادند و با بکار بردن N-یدو سوکسیمید در دو مثال نشان داده شده در شکل (1-21) ید دار کردن آیساکسازولها و پیرازولها را انجام دادند که محصولات منو یدو با بازده خوب بدست آمد.

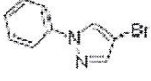
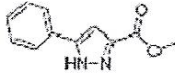
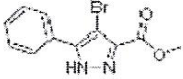
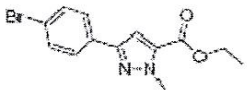
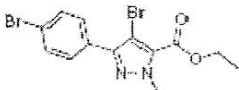
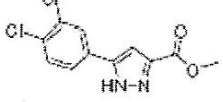
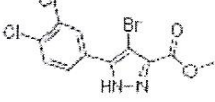
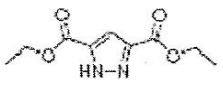
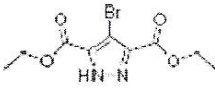
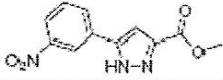
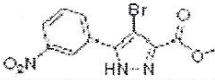
روش A: استیک اسید به عنوان حلال

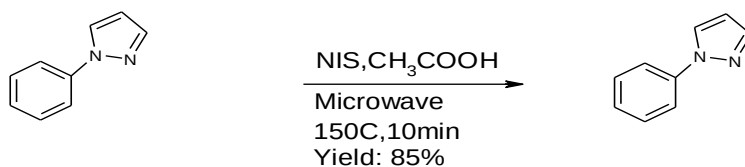
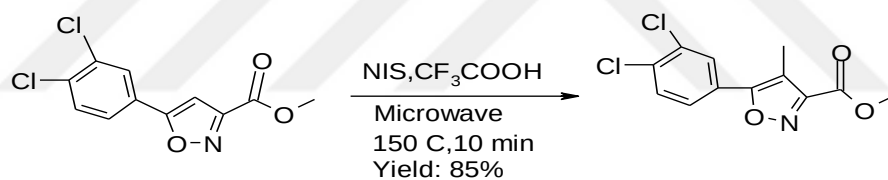
روش B: نیتریک اسید 5% دود کننده در استیک اسید

روش C: تری فلوئورو استیک اسید به عنوان حلال

- a. شرایط واکنش: گرما دادن در میکروویو در 15C⁰ به مدت 10 دقیقه.
- b. بازده محصولات جدا شده
- c. گرما دادن در میکروویو در 13C⁰ به مدت 10 دقیقه.

جدول (1-6): برومیناسیون پیرازولها با به کاربردن N-برومو سوکسیمید
تحت اشعه میکروویو

Entry	Substrate	Product	Method ^a	Yield ^b (%)
1			A	84
2			A	89
3			A	91
4			B	83
5			B	88
6			C ^c	73



شکل (1-21). ید دار کردن

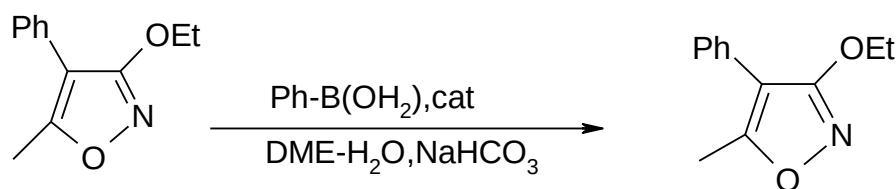
3-7-3-1- نتیجه گیری

در مجموع این دانشمندان یک روش کارا و موثر برای برومیناسیون آیساکسازولها و پیرازولها با بکار گیری N-برومو سوکسیمید در حلالهای اسیدی تحت اشعه میکروویو

توسعه دادند. تری فلوئورو استیک اسید به عنوان یک حلال نشان داد که حلال مفید و موثری برای برومیناسیون خیلی از هترو آروماتیک های غیر فعال است. این رویه چندین فایده دارد از جمله اینکه بازده واکنش زیاد است، زمان واکنش کوتاهتر و عملکرد آن ساده است. این روش مسیر را برای ساخت واسطه های برم داری که میتوانند در مرحله بعدی به آیساکسازولها و پیرازولها ی استخلاف دار شده با آریل و وینیل و آلکینیل از طریق واکنش های جفت شدن سوزوکی، استیل و هک تبدیل شوند ساده و راحت میکند. این روش برومیناسیون می تواند برای ترکیبات هترو آروماتیک یا آروماتیک دیگر تحت بررسی و تحقیق قرار بگیرد.

1-3-8- بررسی ها و تحقیقات نوین انجام شده در زمینه سنتز ترکیبات آیساکسازول

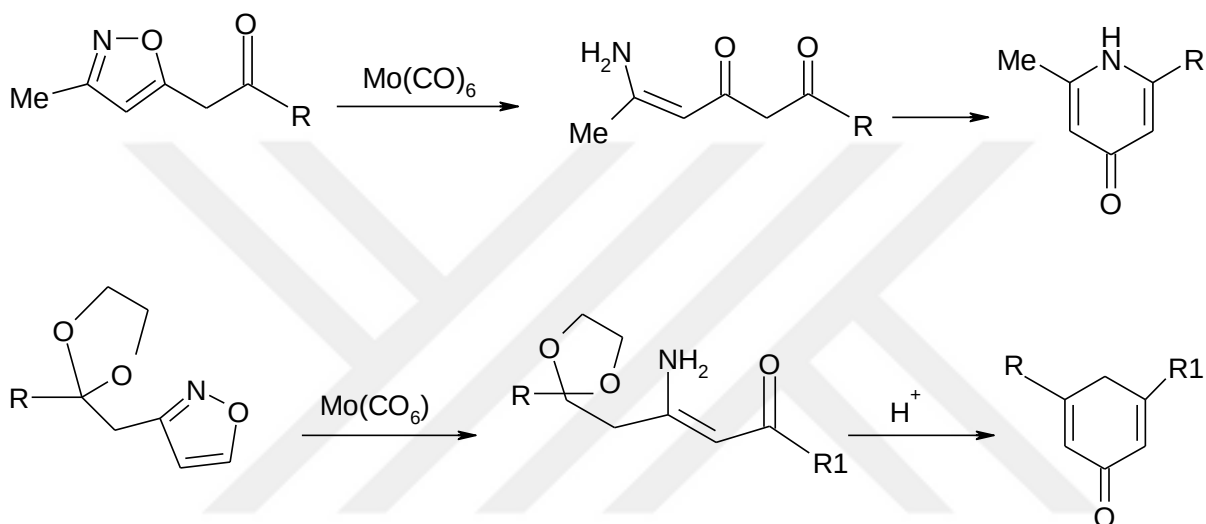
کراگس گارد و همکارانش در سال 2001 یک روش مناسب برای تهیه 3-اتوکسی-5-متیل-4-فنیل آیساکسازول بوسیله واکنش های جفت شده کاتالیز شده توسط ترکیبات پالادیوم ارائه کردند (Krogsgard,2001).



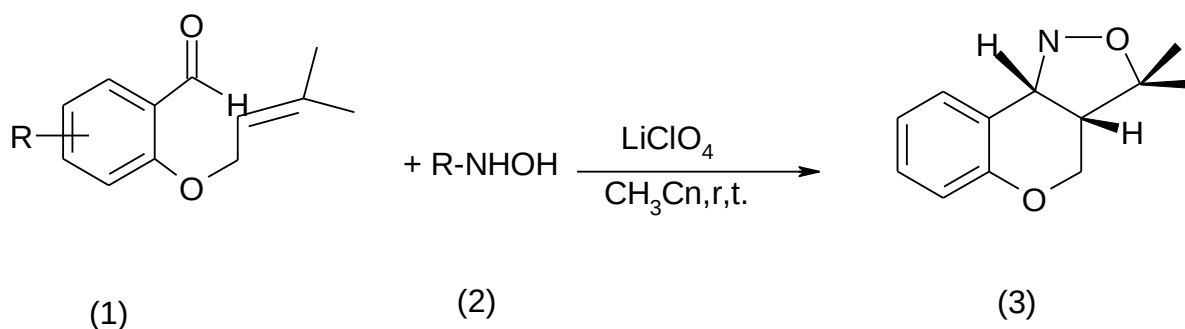
x=1
x=Br

لی و همکارانش در سال 2002 ترکیبات یک، دو و سه استخلافی پیران 4- اونها را از آیساکسازولها تهیه کردند. در این روش تهیه برای شکستن حلقه آیساکسازول از

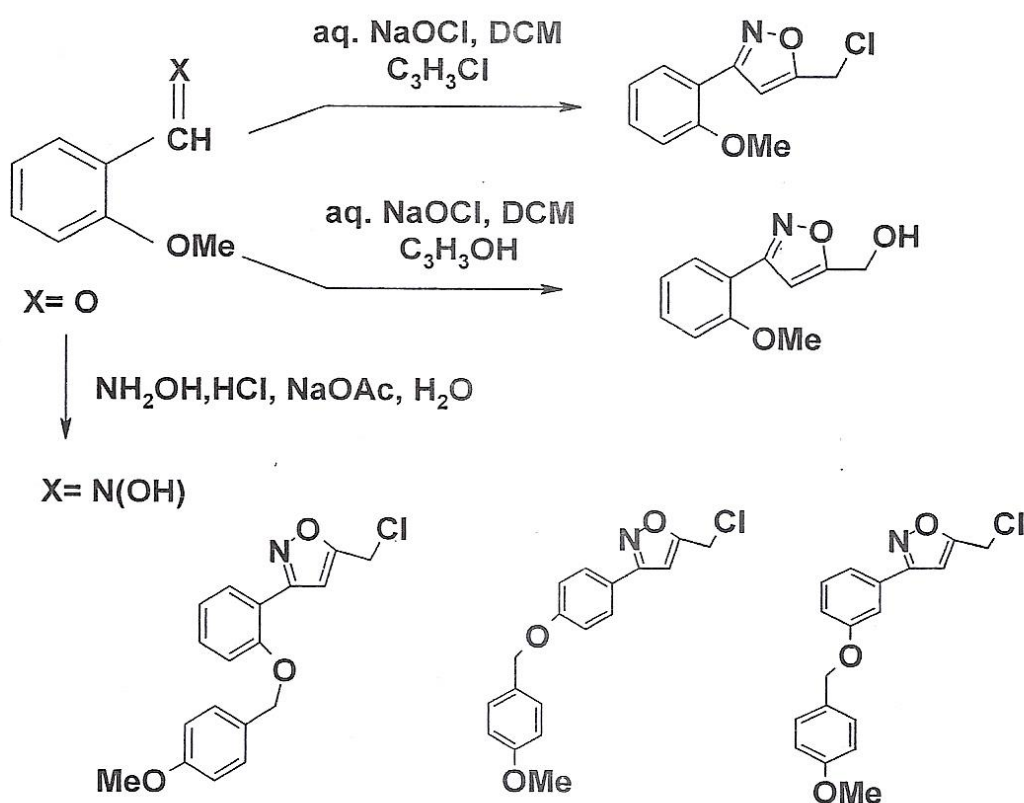
هگزا کربونیل مولیبدن استفاده شده است. به نحوی که $\text{Mo}(\text{CO})_6$ باعث شکستن پیوند N-O در حلقه آیساکسازول می شود و در ابتدا انامینو کتون به عنوان حد واسط تولید میشود و سپس تحت شرایط اسیدی حلقه بسته میشوند و در نهایت ترکیبات پیران 4- اونها تهیه می شود (Lacasse,2002).



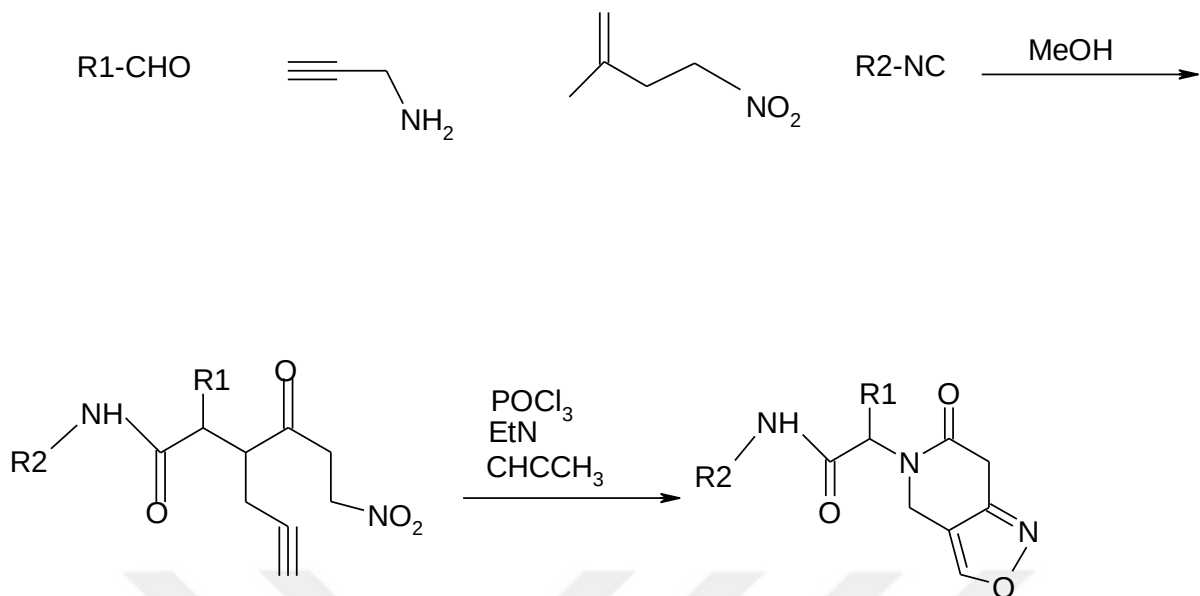
ترکیبات سیس کرومانو 3،4-آیساکسازولها در سال 2003 توسط یادیو و همکارانش تهیه شد. در این روش از محلولهای حاوی لیتیم پر کلرات یا لیتیم تریفلات برای تسریع در واکنش های حلقه زایی 1و3 دو قطبی بین مولکولی استفاده شده است (Yadav,2003).



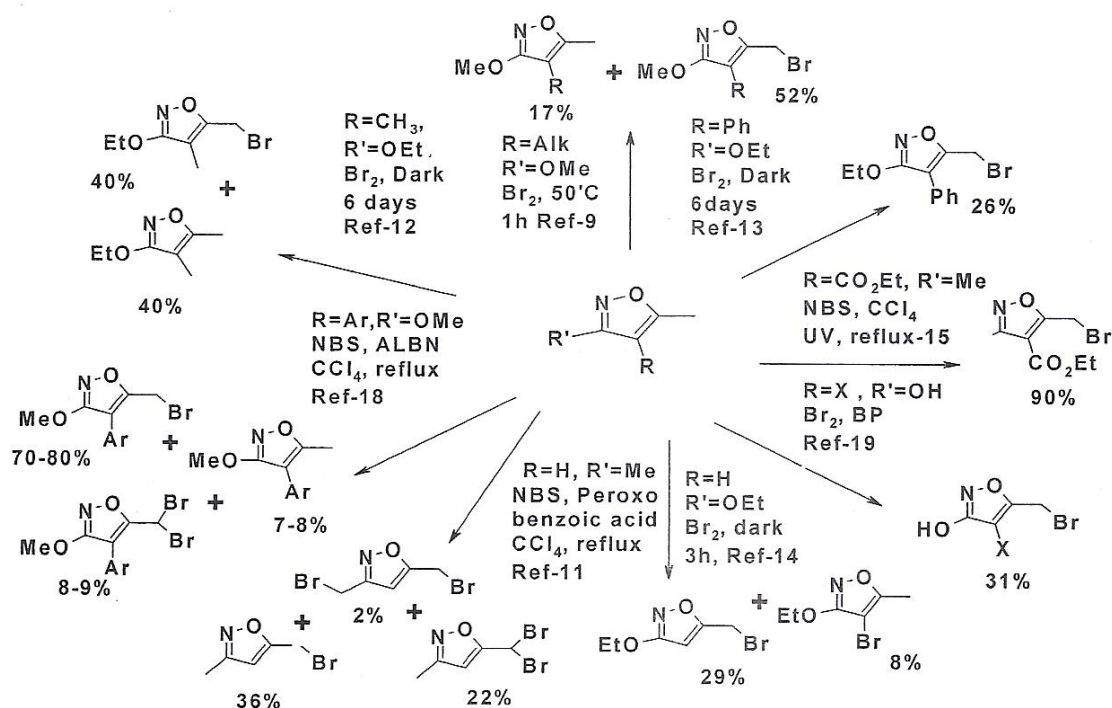
ایزومر سیس ساملسنو همکارانش در سال 2003 ، (2-
 بنزیل اکسی فنیل) آیساکسازولها و آیساکسازولینها را با
 استفاده از روش حلقه زایی 1 و 3 دو قطبی تهیه کردند. تهیه
 کردن این ترکیبات به این گونه صورت گرفت که نیتریل
 اکسیدها با آلکنها و آلکینهای مختلف وارد واکنش می
 شوند (Sammelson, 2003).



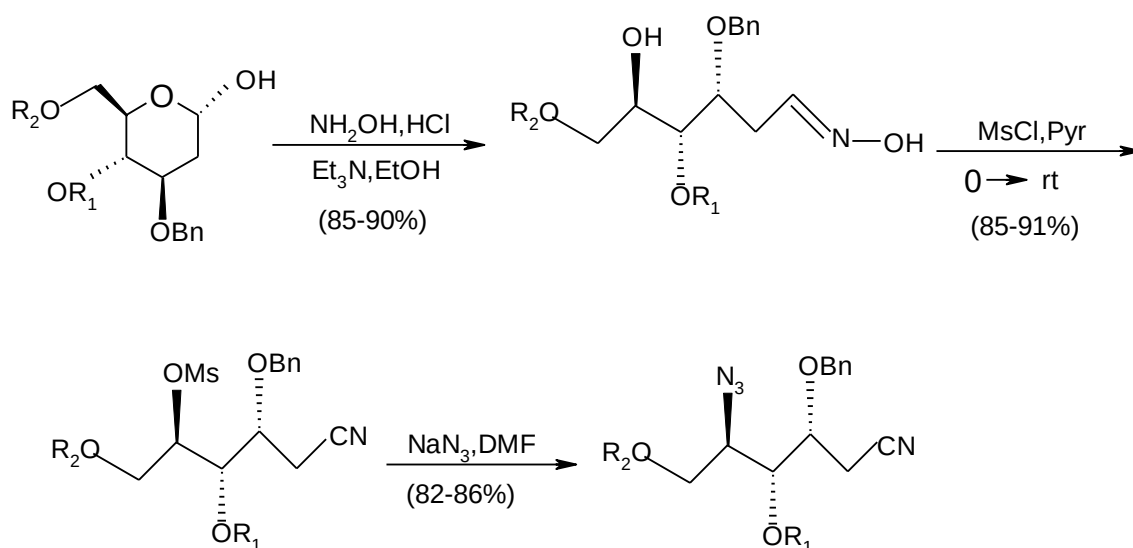
در سال 2004 ، آکریتویولو و همکارانش
 آیساکسازول ها و آیساکسازولینهای جدیدی را به وسیله به
 کار بردن واکنش های پی در پی Ugi/INOC سنتز
 کردند . (Akritopoulou, 2004).



برتا و همکارانش در سال 2004 به دانش
 برومیناسیون 3-آریل 5-متیل آیساکسازول 4- کربوکسیلات دست
 یافتند و در نهایت 3-آریل 5- برومو متیل آیساکسازول 4-
 کربوکسیلات را به 3-آریل 5- فرمیل آیساکسازول 4-
 کربوکسیلات تبدیل کردند. (Barta, 2005).



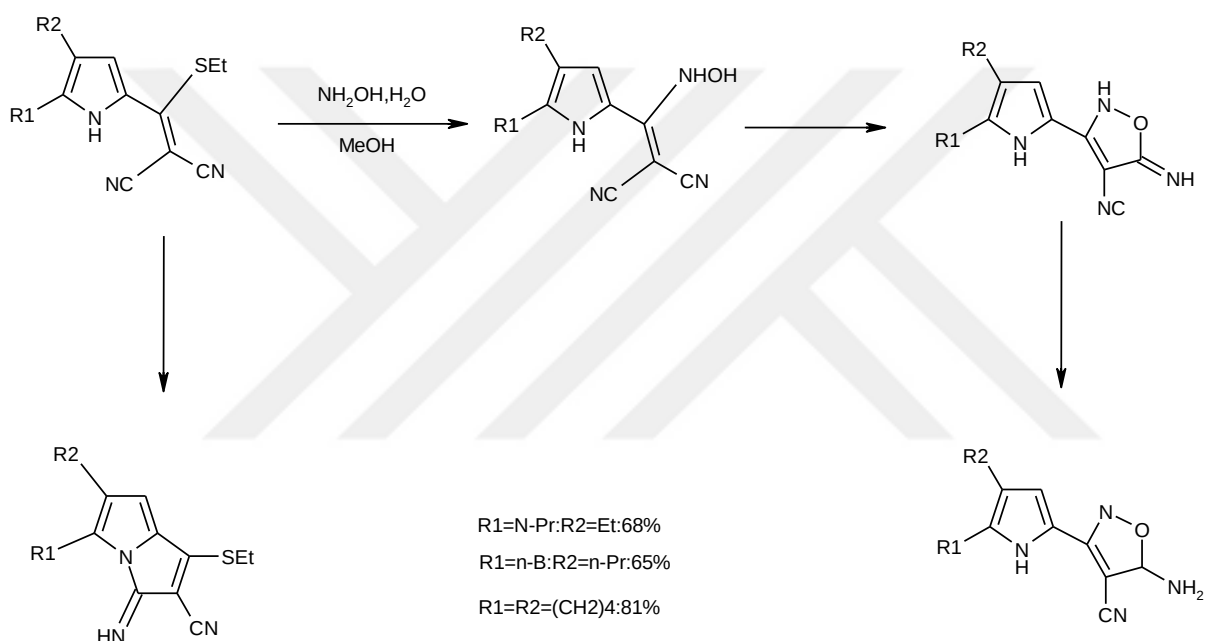
سنتز مولکولهای زنجیری و بدون حلقه فضایی محدود شده δ آزیدو- نیتریلها و آيساکازولهای که در ناحیه کربن 5 استخلاف دارند، توسط پاساکانتیلی و همکارانش در سال 2004 انجام گرفت. این ترکیبات از مشتقات کربو هیدرات تهیه شدند. (Passacantilli, 2004)



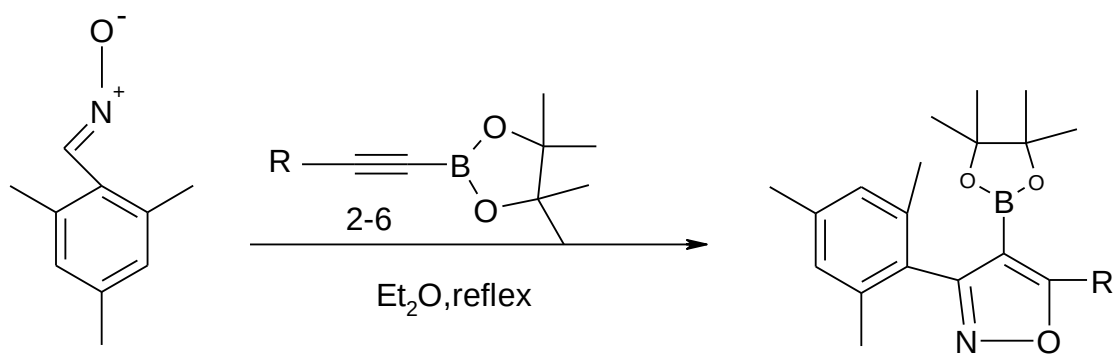
R1=Bn; R2=2',3',4',6',-tetra-o-benzyl- α -galactopyranosyl

همانطور که دیده میشود در این سنتز از روشهایی بر پایه اکسیم استفاده شده است.

سابینا و همکارانش در سال 2005 ، 3 و 5- آمینو 5- (3) - (پیرول-2- ایل) آيساکسازولها را تهیه کردند. این ترکیبات از واکنش 2- (2 و 2 دی سیانو-1- اتیل تیو اتینیل) پیرولها با هیدروکسیل آمین در حضور متانول بدست می آیند (Sobenina, 2005) .



بررسی و تحقیق در مورد روش حلقه زایی [3+2] در آيساکسازول بورنیک استرها در سال 2005 توسط هریتی و همکارانش انجام گرفت. از واکنش بین نیتریل اکسید ها و آلکیل بوراناتها در این روش ، طیف وسیعی از آيساکسازولها بدست می آید (Harry, 2005) .

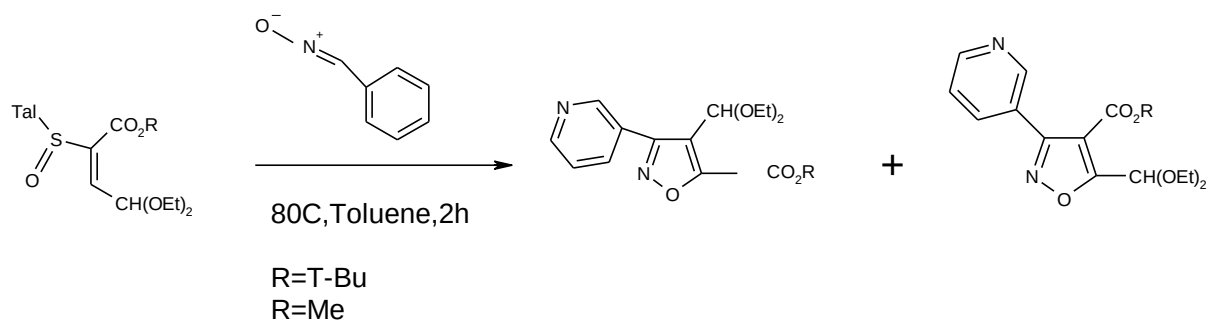


1

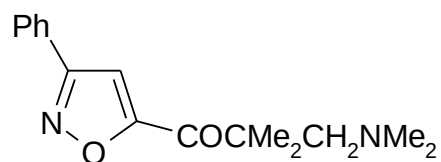
7-11

Entry	R	Yield
1	Bu:2	7.73%
2	Ph:3	8.64%
3	Me ₃ Si:4	9.65%
4	BnOCH ₂	10.61%
5	PhSCH ₂	11.60%

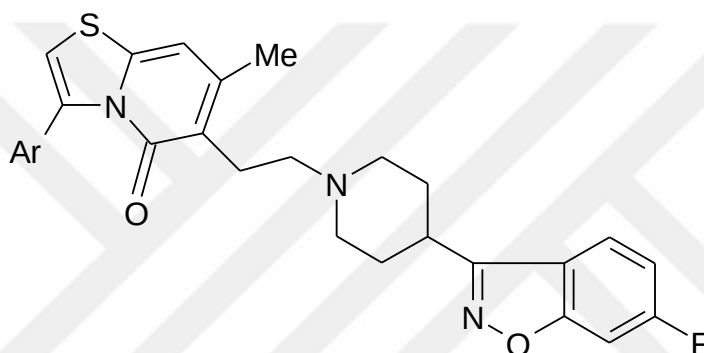
روئانو و همکارانش در سال 2005 ، آلکیل 4- (دی اکسی متیل) -3- پیریدین-3- ایل آیساکسازول-5-کربوکسیلاتها را سنتز کردند (Ruano,2005) .



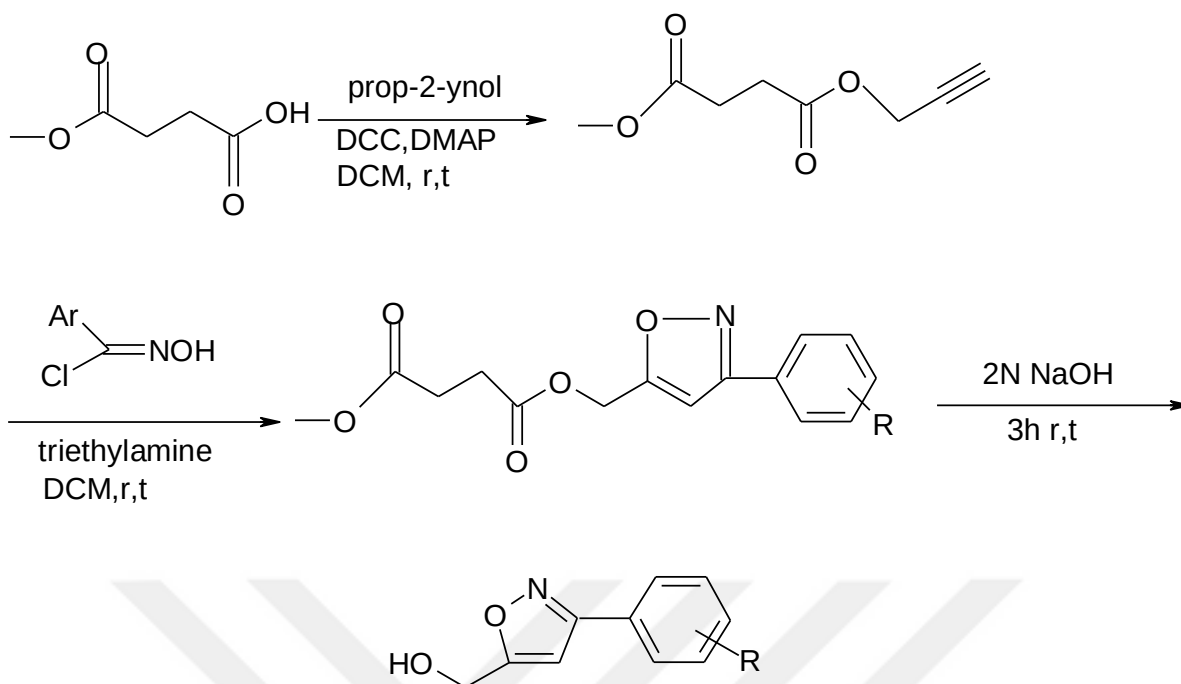
ترکیب زیر در سال 1996 توسط ماتسویی به عنوان
 شل کننده عضلات معرفی شد (Matsui,1996) .



رافائلو همکارانش در سال 1997 ترکیب زیر را به عنوان ضد اضطراب و ضد افسردگی گزارش کردند (Foguet,1997) .



وَنگ و همکارانش در سال 2002 نخستین پلیمرهای محافظت شده محلول از آیساکسازولها را از طریق حلقه زایی 1و3 دو قطبی تهیه کردند. این پلیمرها اهمیت بسیار زیادی در شیمی دارویی دارند (Wang,2002) .



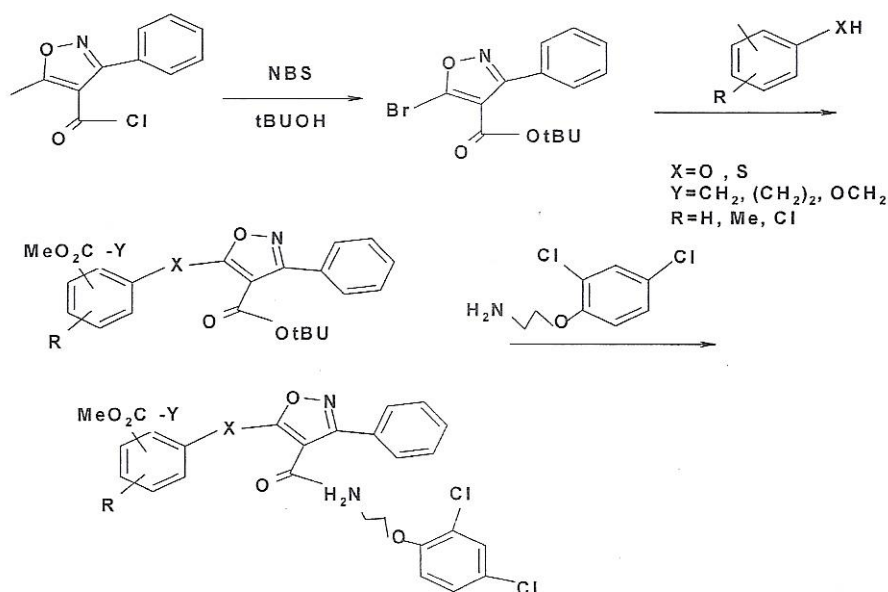
لوکاو و همکارانش در سال 2003 نیز از آساکسازولها برای سنتز بیوپلمرها استفاده کردند (Luca,2003).

در سال 2004 سنتز آساکسازول کربوکسامیدها و ارتباط ساختمان با فعالیتشان به عنوان گیرنده های هورمون رشد توسط ایکسین مورد بررسی قرار گرفت (Xin,2004).

در سال 2006، لیو همکارانش ترکیب 7-3-3-2- بنزیل اکسی فنیل) آساکسازول و آساکسازولین به عنوان فعال ساز CFTR برای جلوگیری از رشد سلول های سرطانی سنتز کردند (Li,2006).

کافی و همکارانش در سال 2006، رابطه بین ترکیبات CA₄ مثل 8062 AVE را برای هدف گیری تومورهای سرطانی کشف کردند (Kaffy,2006).

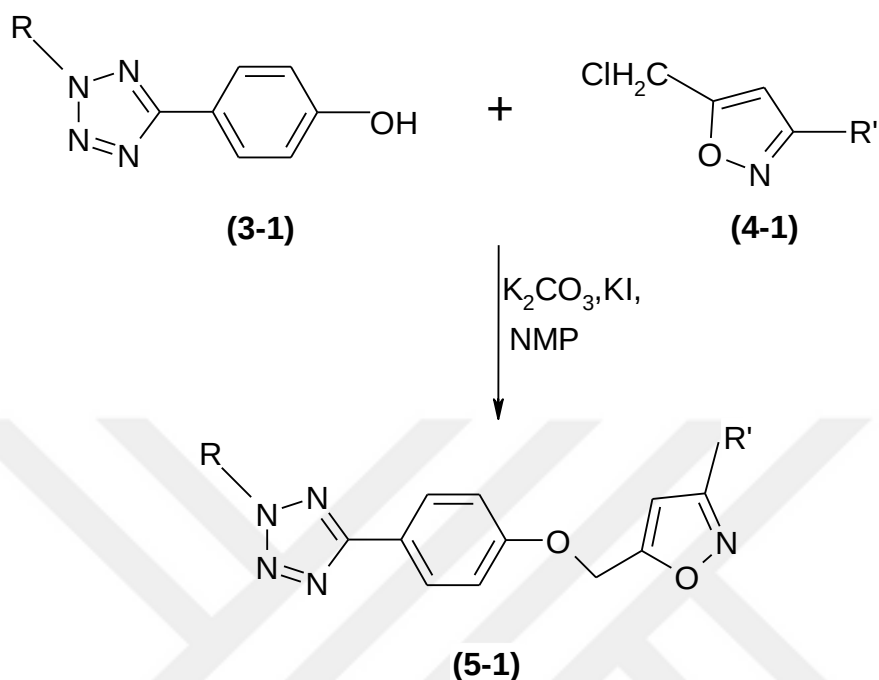
در همین سال ایپل و همکارانش انواعی از مشتقات آيساکسازول ها بنام $PPAR\delta$ را تهیه کردند که نقش مهمی در هموستازی انرژی دارد (Epple,2006).



در سال 2007 ، آگریباس و همکارانش رابطه بین ساختار با فعالیت آنتی باکتریایی ایزومرهای 2و3و5پرهیدرو پیرولو [d-4و3] آيساکسازول-4، دی اون را کشف و گزارش نمودند (Agirbas,2006) ، (Rastgar Mirzaei,2008) ، ترکیباتی از تترازول ها را سنتز کردند که در ساختار آنها از آيساکسازولها استفاده شده بود واکنش (1-33).

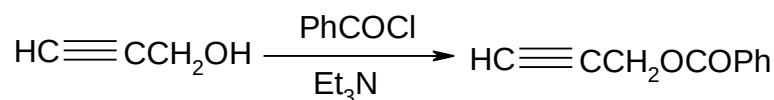
ابتدا ترکیباتی از تترازولها به نام 4-2) آلکیل-2H-تترازول-5-ایل) فنول ها (ترکیب 1-3) را سنتز کردند و سپس از واکنش تترازول های بدست آمده با آيساکسازول هایی به نام 3-آلکیل-5-(کلرو متیل) آيساکسازول-5-ایل) متانول با تیونیل کلرید بود، ترکیبات جدیدی از تترازولها با استخلاف آيساکسازولی به

نام 2-آلکیل-5-((3-آلکیل آیساکسازول-5-یل) متوکسی فنیل)-2H تترازول ها (ترکیب 1-5) را سنتز کردند.



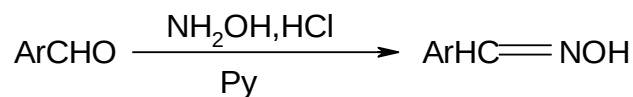
واکنش (1-33): سنتز ترکیباتی از تترازول ها با استخلاف آیساکسازولی

(Edjlali, 2008)، تعدادی از آیساکسازولهای دارای استخلاف در موقعیت 3 و 5 را سنتز کردند. برای سنتز حلقه آیساکسازول، از روش حلقه زایی [3+2] استفاده کردند. ابتدا مطابق واکنش زیر، پروپاژیل الکل با بنزوئیل کلرید تولید پروپاژیل فنیل کربوکسیلات میکند: واکنش (1-34).



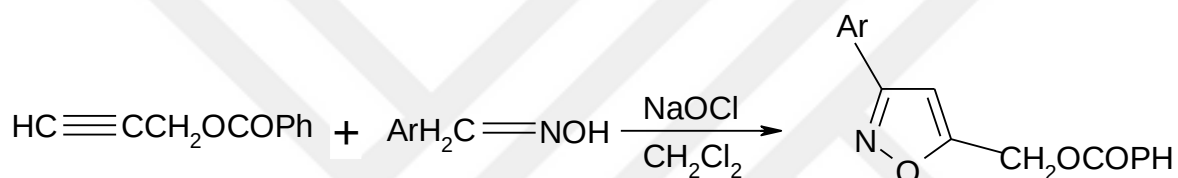
واکنش (1-34): تولید پروپاژیل فنیل کربوکسیلات

سپس طبق واکنش زیر آلدهید ها را به اکسیم تبدیل کردند: (واکنش 1-35).



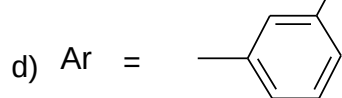
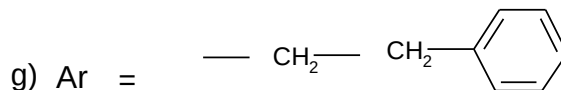
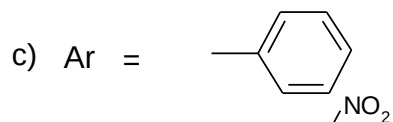
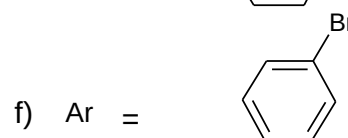
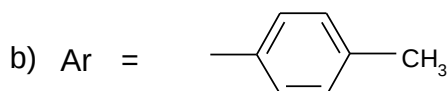
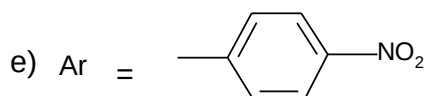
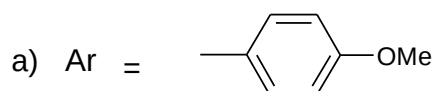
واکنش (1-35) : تبدیل آلدهیدها به اکسیم

و در نهایت از واکنش اکسیم حاصل شده با پروپازیل فنیل کربوکسیلات، آیساکسازول مورد نظر را سنتز کردند: واکنش (1-36).



واکنش (1-36) : سنتز آیساکسازول های دارای استخلاف در موقعیت 3 و 5

استخلاف هایی که در موقعیت آروماتیک در آیساکسازولها سنتز شده قرار داشتند در زیر آمده است:



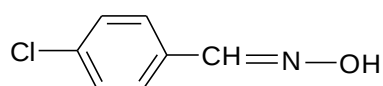
فصل دوم

روش تحقیق

2-1- روش کار و تحقیق

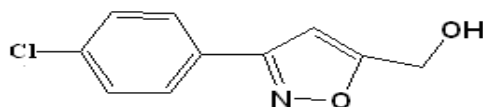
2-1-1- خلاصه ای از کار عملی انجام شده در پایان نامه

آزمایش های انجام شده در این پایان نامه به صورت تجربی بودند و در آزمایشگاه کارشناسی ارشد شیمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهرانجام گرفتند. در این کار پژوهشی سه ترکیب سنتز شدند. ابتدا از واکنش پارا کلرو بنز آلدهید و هیدروکسیل آمین هیدروکلرید در حلال پیریدین ترکیب 4-کلرو بنزآلدوکسیم (ترکیب 1) تهیه شد.



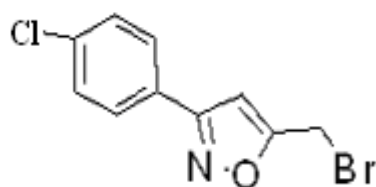
ترکیب (1): 4-کلرو بنزآلدوکسیم

پروپاژیل الکل طی واکنش حلقه زایی، 3- (4-کلرو فنیل) 5-هیدروکسی متیل آیساکسازول بدست آمد. (ترکیب 2).



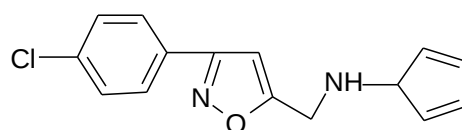
ترکیب (2): 3- (4-کلرو فنیل) 5-هیدروکسی متیل آیساکسازول

در ادامه کار 3- (4-کلرو فنیل) آیساکسازول-5- ایل) متیل استات، (ترکیب 3) از افزودن استیک اسید و سولفوریک اسید به ترکیب (2) تهیه شد.



ترکیب (3): 3- (4-کلرو فنیل) آیساکسازول-5- ایل) متیل استات

ترکیب (4) نیز از تاثیر سیکلو پنتیل آمین و تري اتیل آمین در حلال بنزن به ترکیب (3) حاصل شد.



ترکیب (4) : N- (3- (4-کلرو فنیل) آیساکسازول-5-یل) متیل) سیکلوپنتیل آمین

2-1-2- مشخصات مواد وحلال های به کار رفته در پایان نامه

مواد و حلال های بکار رفته در این پژوهش تولید شرکت Merck بودند. جهت اطمینان، نقطه ذوب نمونه ها با استفاده از دستگاه اندازه گیری نقطه ذوب تعیین کردیم و در مورد حلال ها، با روش تعیین نقطه جوش و استفاده از دستگاه رفراکتو متر و تعیین ضریب شکست آنها از خلوص آنها اطمینان حاصل گردید. در این روش از مواد وحلال های زیر استفاده شد.

پیریدین

اتیل استات

بنزن

دی کلرو متان

اتر نفت

سدیم سولفات بدون آب

سدیم هیپو کلریت

پروپاژیل الکل

هیدروکسیل آمین هیدروکلرید

4-کلرو بنز آلدهید

نیتریک اسید

سولفوریک اسید

استون

سدیم هیدروژن کربنات

2-1-3- اطلاعات عمومی در مورد دستگاه های به کار گرفته شده در قسمت تجربی

نقطه ذوب ذر لوله های موین سرباز با استفاده از دستگاه اندازه گیری نقطه ذوب Electrothermal 9100 تعیین شده است. طیف ^1H NMR و ^{13}C NMR در دانشگاه تبریز، دانشکده شیمی و دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم با استفاده از دستگاه های زیر تعیین گردیدند.

دانشگاه تبریز:

FT-NMR, Bruker SpextroSpin

Avance 400

دانشگاه ارومیه:

Ultra Shield

FT-NMR, Bruker, 300MHz

طیف های IR در دانشگاه تبریز و دانشگاه ارومیه با استفاده از دستگاه های زیر تهیه شدند.

دانشگاه تبریز:

FT-IR Spectrometer Shimad

Mod:IR-408

دانشگاه ارومیه:

FT-IR Termonicolet

Mod:Nexus 670

2-1-4- مشخصات صفحات TLC و پلیت های کروماتوگرافی

برای اطمینان از خلوص مواد از روش TLC استفاده شد. در این کار از صفحات TLC Plastic Sheets به ابعاد 20×20 استفاده شد.

در تهیه پلیت های کروماتوگرافی از 100 گرم سیلیکاژل (245+366) ، Merck HF در 300 میلی لیتر آب مقطر استفاده گردید. معمولا از حلال اتر نفت در دمای $40-60^{\circ}\text{C}$ و اتیل استات در پلیت های کروماتوگرافی استفاده شد.

2-2- بخش تجربی

2-2-1- تهیه 4- کلرو بنز آلدوکسیم (ترکیب 1)

در یک بالن دو دهانه 250 میلی لیتر مجهز به ستون باز روانی (رفلاکس) و همزن مغناطیسی مقدار 11/52 گرم (82 میلی مول)، 4-کلرو بنز آلدهید، مقدار 25/25 گرم (365 میلی مول) هیدروکسیل آمین هیدرو کلرید و 25 میلی لیتر پیریدین ریخته شد. مخلوط وانش به مدت 4 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 14/21 گرم (بهره 95/7 %) و نقطه ذوب 82°C

بدست آمد. اطلاعات طیف ^1H NMR و IR این ترکیب به صورت زیر است.

IR(KBr)cm^{-1}

^{1} :3278,3110,3026,2985,2914,1906,1660,1605,1511,1436,1290,1207,1111,959, 871,815,776,719,575,514,461.

$^1\text{HNMR(CDCl}_3,\delta)$ ppm:8/8(s,1H),8/13(s,1H),7/18-7/47(m,4H).

2-2-2- سنتز 3-(4-کلرو فنیل)-5-هیدروکسی متیل آیساکسازول(ترکیب 2)

در یک بالن دو دهانه 250 میلی لیتری مجهز به قیف افزاینده و همزن مغناطیسی 13/54 گرم (87 میلی مول) از ترکیب 4-کلرو بنز آلد اکسیم (ترکیب 1) و 10 میلی لیتر (179 میلی مول) پروپاژیل الکل و 50 میلی لیتر دی کلرو متان وارد شد. سپس توسط قیف افزاینده 120 میلی لیتر سدیم هیپو کلریت 5/5 % به صورت قطره قطره به آن اضافه گردید. سپس مخلوط واکنش به مدت 48 ساعت در دمای اتاق به هم زده شد. بعد از گذشت این زمان محتویات بالن را در قیف جدا کننده 250 میلی لیتری ریخته و فاز آلی از فاز آبی جدا گردید. فاز آلی جدا شده بوسیله سدیم سولفات بدون آب خشک گردید و بعد از صاف کردن و خارج ساختن حلال، ماده خالص به صورت ماده جامد قهوه ای رنگ به مقدار 14/43 گرم (بهره 92%) و نقطه ذوب 97°C بدست آمد. اطلاعات طیف ^1H NMR و IR ترکیب بدست آمده به صورت زیر است.

IR(KBr)cm^{-1} :3300,3146,2997,2942,1607,1571,1432,1372,1161,829,802,684.

$^1\text{HNMR(CDCl}_3,\delta)$ ppm:8/10(s,1H),7/37-7/68(m,4H),6/54(s,1H), 4/82(s,2H).

2-2-3- سنتز 3-(4-کلرو فنیل)-5-برموفنیل آیساکسازول (ترکیب 3)

در يك بالن دو دهانه 500 ميلي ليتري مجهز به قيف افزاينده و همزن مغناطيسي، و در صفر درجه سانتی گراد (مخلوط آب و یخ) ، (8.51 ميلي مول ، 2 گرم) از ترکیب 2 به همراه 10 ميلي ليتر دي كلرو فرم ریخته شد و در قیف افزاينده نیز (8.51 ميلي مول ، 8/ . ميلي ليتر) PBr_3 و 10 ميلي ليتر دي كلرو فرم وارد شد سپس محتویات درون قیف افزاينده قطره به قطره به مواد داخل بالن اضافه گردید آنگاه مخلوط به مدت 24 ساعت در دمای صفر درجه سانتی گراد به هم زده شد در نهایت محتویات داخل بالن را در قیف جدا کننده ریخته و فاز آلي جدا گردید و با استفاده از سولفات سدیم بدون آب خشک شد و بعد از صاف کردن ، حلال آن توسط عمل تقطیر خارج گردید و بالاخره خالص سازی با استفاده از پلیت و سیستم حلال (اتیل استات _ اتر نفت 6:1) انجام گرفت و ماده خالص به صورت بلورنی شکل زرد رنگی به مقدار 2/3 گرم (بهره 91/7% و نقطه ذوب 110) بدست آمد.

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3134, 3036, 2975, 2925, 1602, 1506, 1282, 829, 661.

$^1\text{HNMR (CDCl}_3\text{)}$ δ ppm: 7/43(d, 2H), 7/45(d, 2H), 6/5(s, 1H), 4/5 (s, 2H).

4-2-2- سنتز-N ((3- (4-کلروفنیل) آيساکسازول-5-ايل) متیل پنتانامید (ترکیب 4)

در يك بالن ته صاف 100 ميلي ليتري مجهز به همزن مغناطیس و مبرد رفلاکس به محلولی از (1 ميلي مول ، 0/3 گرم) ترکیب 3 (1/81 ميلي مول ، 0/3 ميلي ليتر) تري اتیل آمین و 5 ميلي ليتر بنزن و 0/2 ميلي ليتر سيكلو پنتیل آمین اضافه شد . مخلوط به مدت 6 ساعت در دمای 80 هم زده شد سپس واکنش تا کامل شدن در دمای اتاق ادامه

یافت (36 ساعت) بعد از مدت زمان یاد شده 3 میلی لیتر آب مقطر به آن اضافه گردید و عمل استخراج با اتیل استات انجام شد آنگاه فاز آلی از فاز آبی جدا گردید و توسط سولفات سدیم بدون آب خشک شد بعد از صاف کردن و خارج نمودن حلال، خالص سازی با استفاده از پلیت و سیستم حلال (اتیل استات - اتر نفت 1:1) انجام گرفت ماده خالص به صورت جامد به مقدار 0/24 گرم (بهره 92/3% و نقطه ذوب 65 (بدست آمد .

IR(KBr)cm⁻¹:3309,3779,3126,3064,2853,2292,1605,1568,1508,1272,834,.640

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm:7/66 (d, 2H),7/32 (d,2H),6/42 (s, 1H),3/07 (s, 1H),1/32-1/8 (m,8H)

فصل سوم

بحث و نتایج



3-1- بررسی مکانیسم و روش انتخابی به کار رفته در سنتز

حلقه آیساکسازول از طریق واکنش حلقه زایی [3+2] تشکیل می گردد. به همین دلیل توضیحاتی در مورد مکانیسم واکنش های حلقه زایی [3+2] آورده شده است.

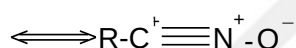
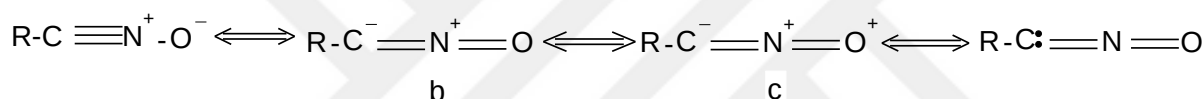
3-1-1- روش اوربیتال-جبهه ای

واکنشهای حلقه زایی تنها وقتی انجام می شود که همپوشانی ما بین بالاترین اوربیتال مولکولی پر شده یعنی

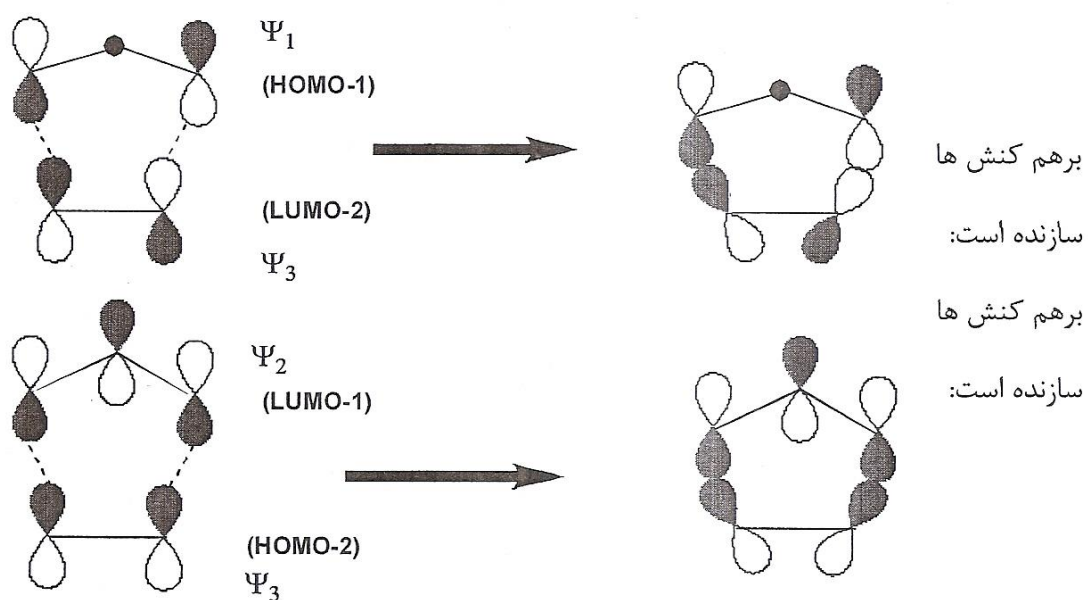
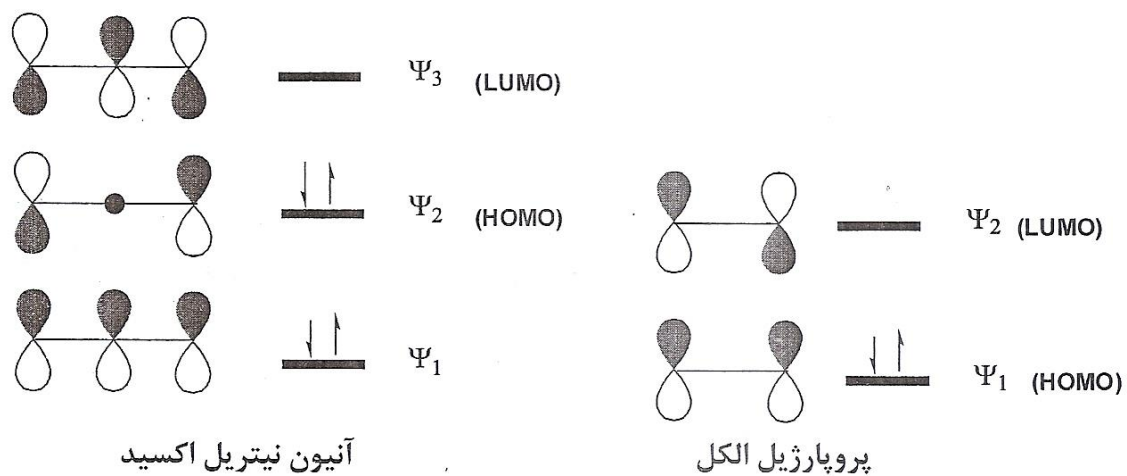
اوربیتال HOMO از یک واکنش دهنده و پایین ترین اوربیتال مولکولی خالی از واکنش دهنده دیگر یعنی اوربیتال LUMO هم علامت باشد. به بیان دیگر لوب مثبت تنها با لوب های دیگری و لوب منفی با لوب منفی دیگری همپوشانی میکند. این نوع حلقه زایی لوب های هم فاز را در کنار هم قرار میدهد و الکترون ها از HOMO به LUMO رفته و پیوند تشکیل می شود.

3-1-2- حلقه زایی 1 و 3-دو قطبی

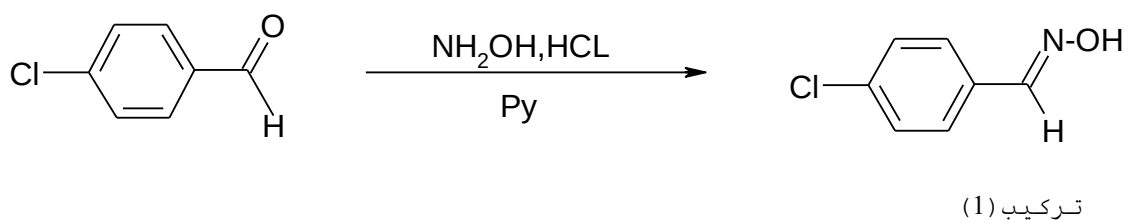
این نوع واکنش افزایش حلقوی نیز یک فرآیند $[4\pi+2\pi]$ است، بنابراین یک همبسته واکنش دیلز-آلدر است، ولی جزء 4π -الکترون یک دی آن نمی باشد. بلکه یک 1 و 3 -دو قطبی است، که در آن چهار الکترون π روی سه اتم توزیع شده است. مثل آزیدها که برای آن عوامل، یک فرم رسمی می توان نوشت، که اتم های 1 و 3 در آن فرم، بارهای مخالف دارند.

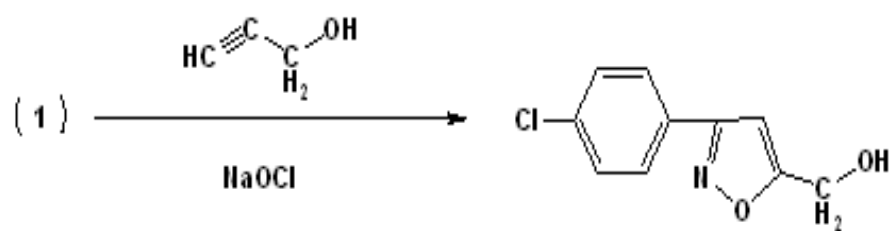


HOMO و LUMO چنین سیستم هایی، با HOMO و LUMO یک مونوان به همان طریق واکنش دیلز-آلدر میتوانند بر هم کنش دهند. واکنش حلقه زایی به کار رفته در پایان نامه ، میان اوربیتال های HOMO و LUMO در آنیون نیتریل اکسید و پروپاژیل الکل در شکل زیر نشان داده شده است.

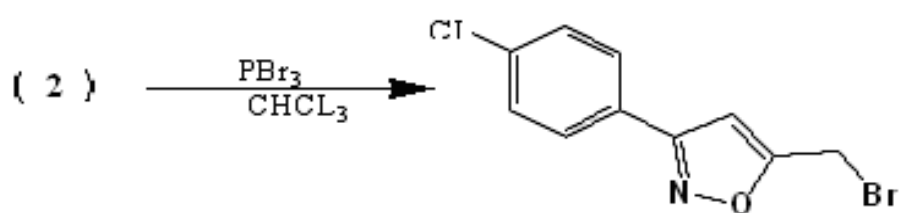


3-1-3- واکنش های انجام یافته

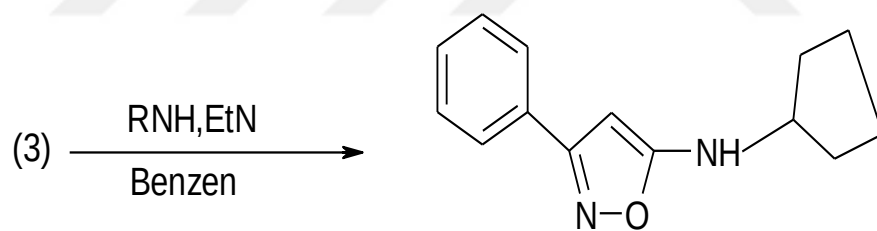




ترکیب (2)

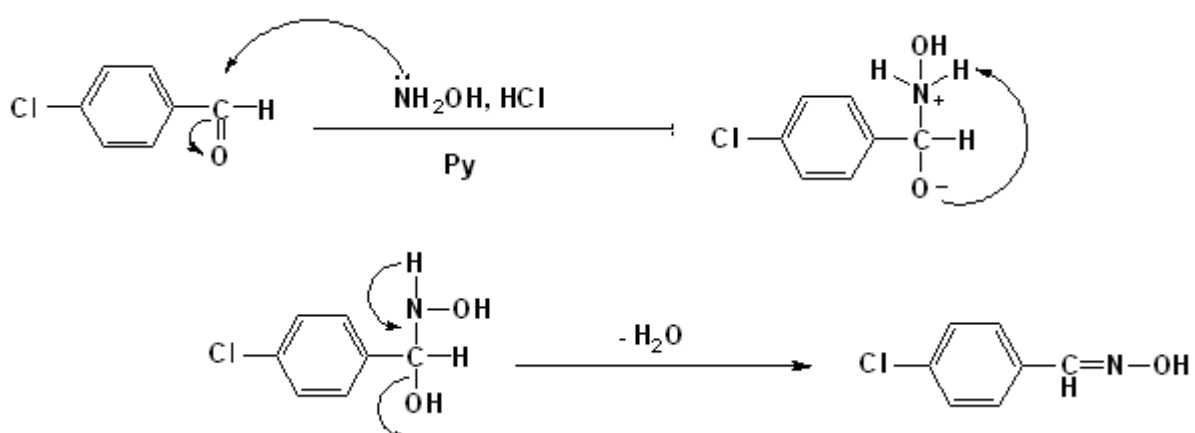


ترکیب (3)

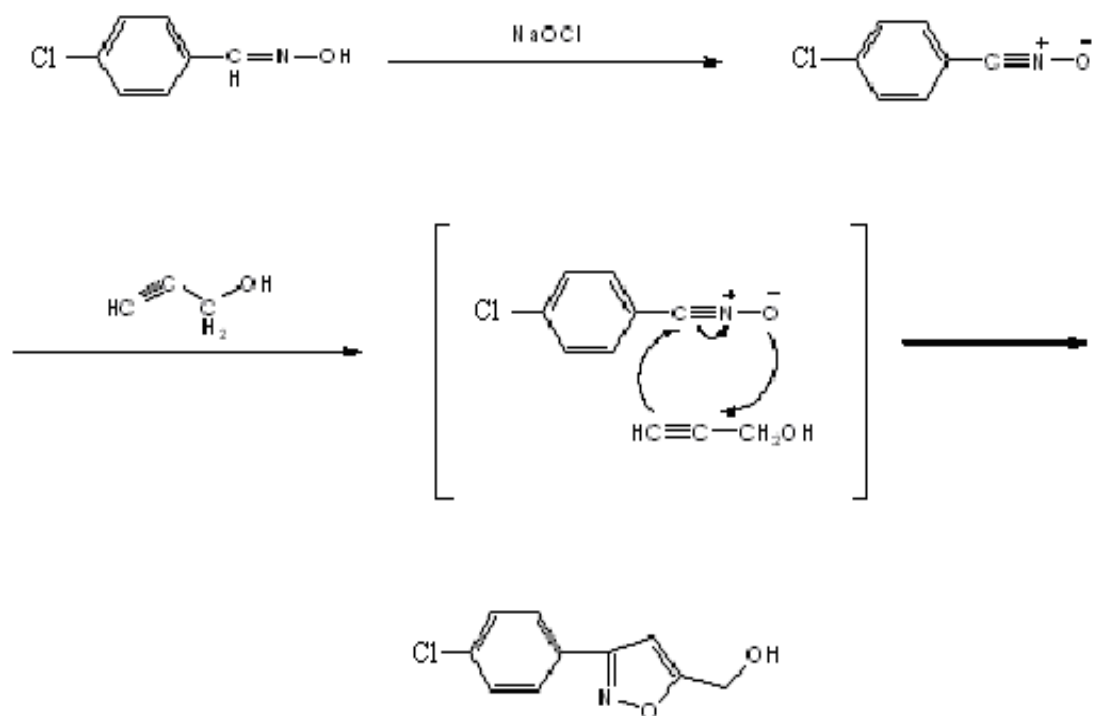


ترکیب (4)

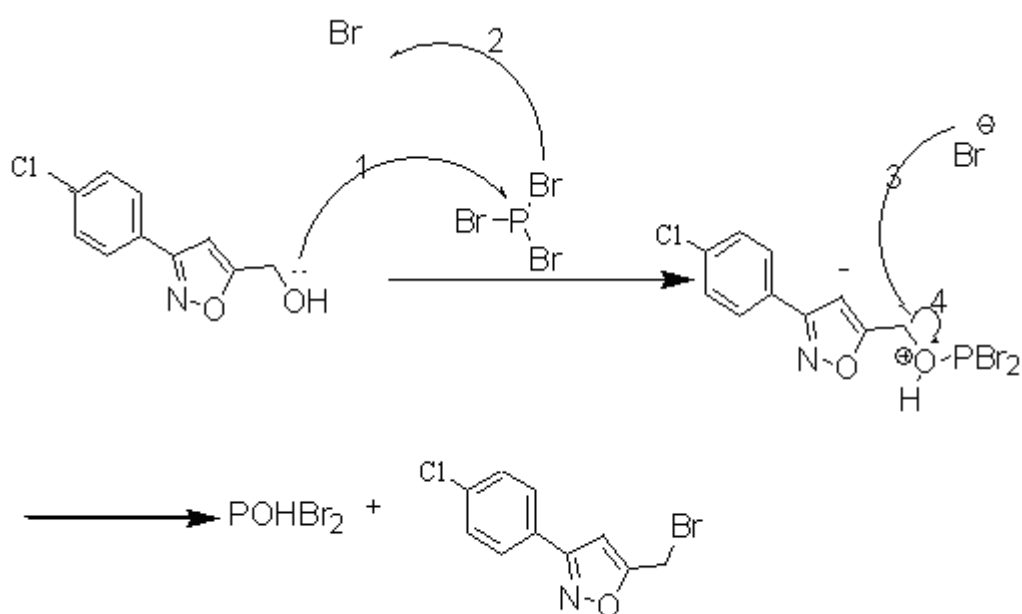
1-3-1-3- مکانیسم پیشنهادی تهیه اکسیم از آلدهید (ترکیب 1)



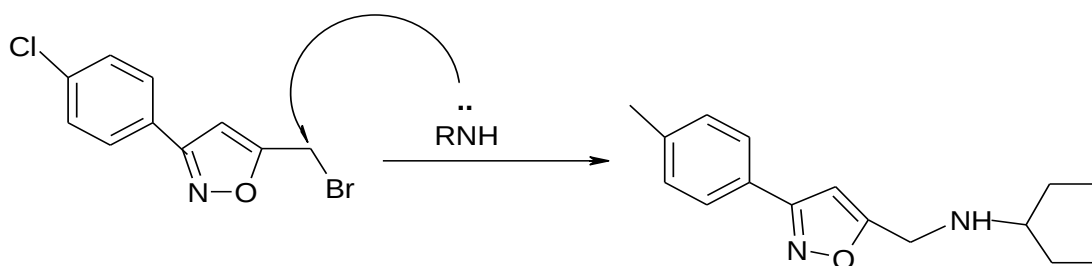
2-3-1-3 مکانیسم پیشنهادی تهیه ترکیب (2)



3-3-1-3 مکانیسم پیشنهادی تهیه ترکیب (3)



4-3-1-3 مکانیسم پیشنهادی ترکیب (4)

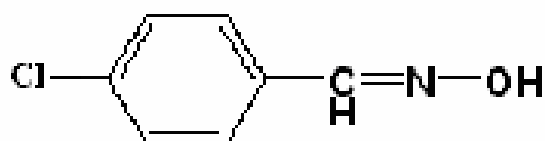


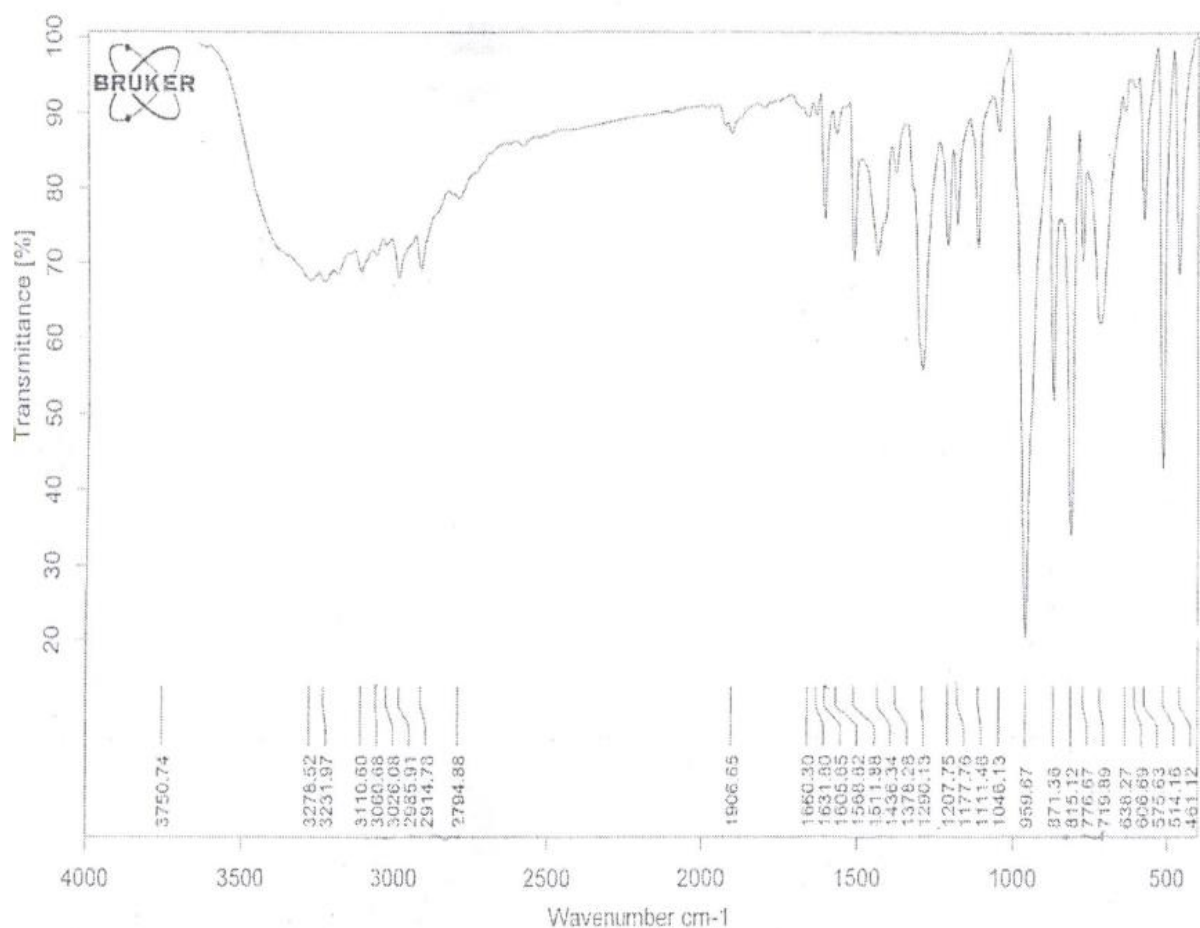
2-3 بررسی طیف ها برای اثبات ساختار ترکیب سنتز شده

1-2-3 مشخصات طیفی ترکیب (1): 4- کلروبنزآلدهید

1-1-2-3 طیف IR ترکیب (1)

باند جذبی پهن مشاهده شده در ناحیه 3500 cm^{-1} تا 2850 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی O-H می باشد که تشکیل پیوند هیدروژنی باعث پهن شدن این باند جذبی شده و آن به اعداد موجی پایینتر انتقال می دهد. باندهای جذبی مشاهده شده 3100 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی C-H های آروماتیک می-باشد. پیکهای مشاهده شده در 2920 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی متقارن و نامتقارن C-H های آلیفاتیک می باشد. ارتعاشات کششی $\text{C}=\text{C}$ حلقه آروماتیک به صورت نوار جذبی ها در 1454 cm^{-1} و 1612 cm^{-1} مشاهده می شود. ارتعاشات کششی $\text{C}=\text{N}$ در ناحیه 1660 cm^{-1} مشاهده می شود. ارتعاشات کششی O-N جذب متوسطی در 1080 cm^{-1} بدست می دهد. ارتعاشات خمشی خارج از صفحه C-H های آروماتیک ایجاد باندهای جذبی در ناحیه $843-600\text{ cm}^{-1}$ کرده است. شکل (3-1).





C:\OPUS\WEAS\WORK.935

Mrs DSERAKHSHAN

12-13 OXIM

03/03/2009

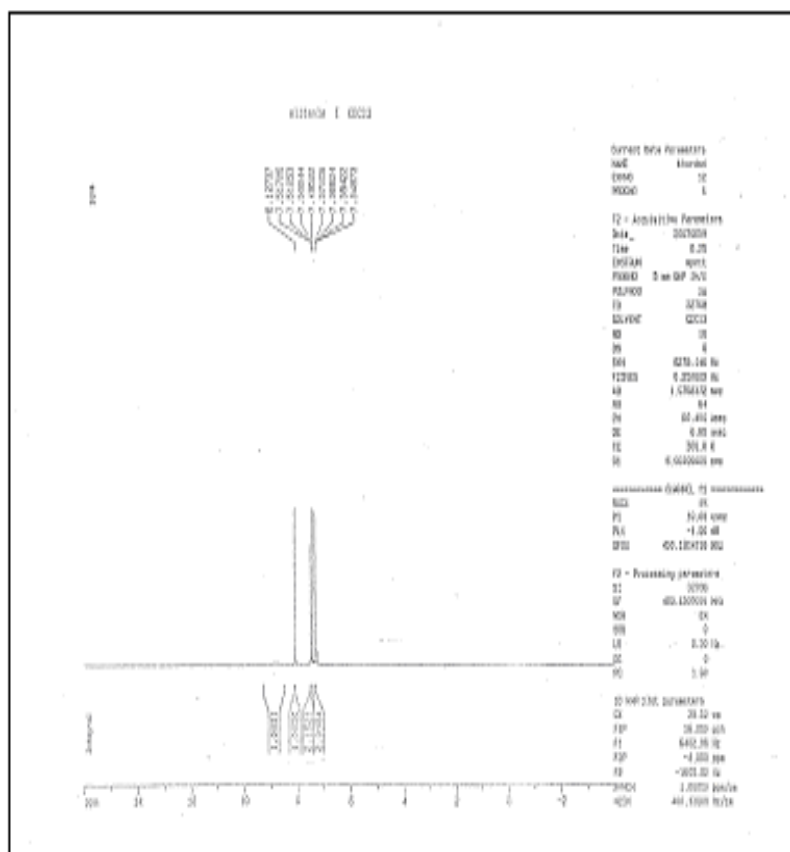
Page 1/1

created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

شکل (1-3). طیف IR ترکیب 1

3-2-1-2- طیف $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) ترکیب (1)

چندتایی مشاهده شده در 7/55 - 7/35 ppm مربوط به چهار پروتون حلقه فنیل می‌باشد. یکتایی مشاهده شده در 8/1 ppm مربوط به پروتون گروه OH می‌باشد. شکل (2-3).



شکل (2-3). طیف ¹H NMR ترکیب 1

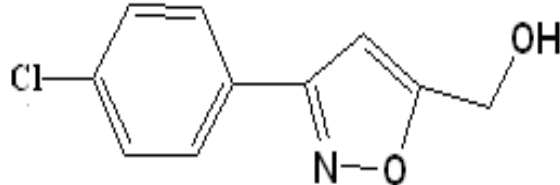
3-2-2-2- مشخصات طیفی ترکیب (2) : 3- (4-کلروفنیل)-5- هیدروکسی متیل آیساکسازول

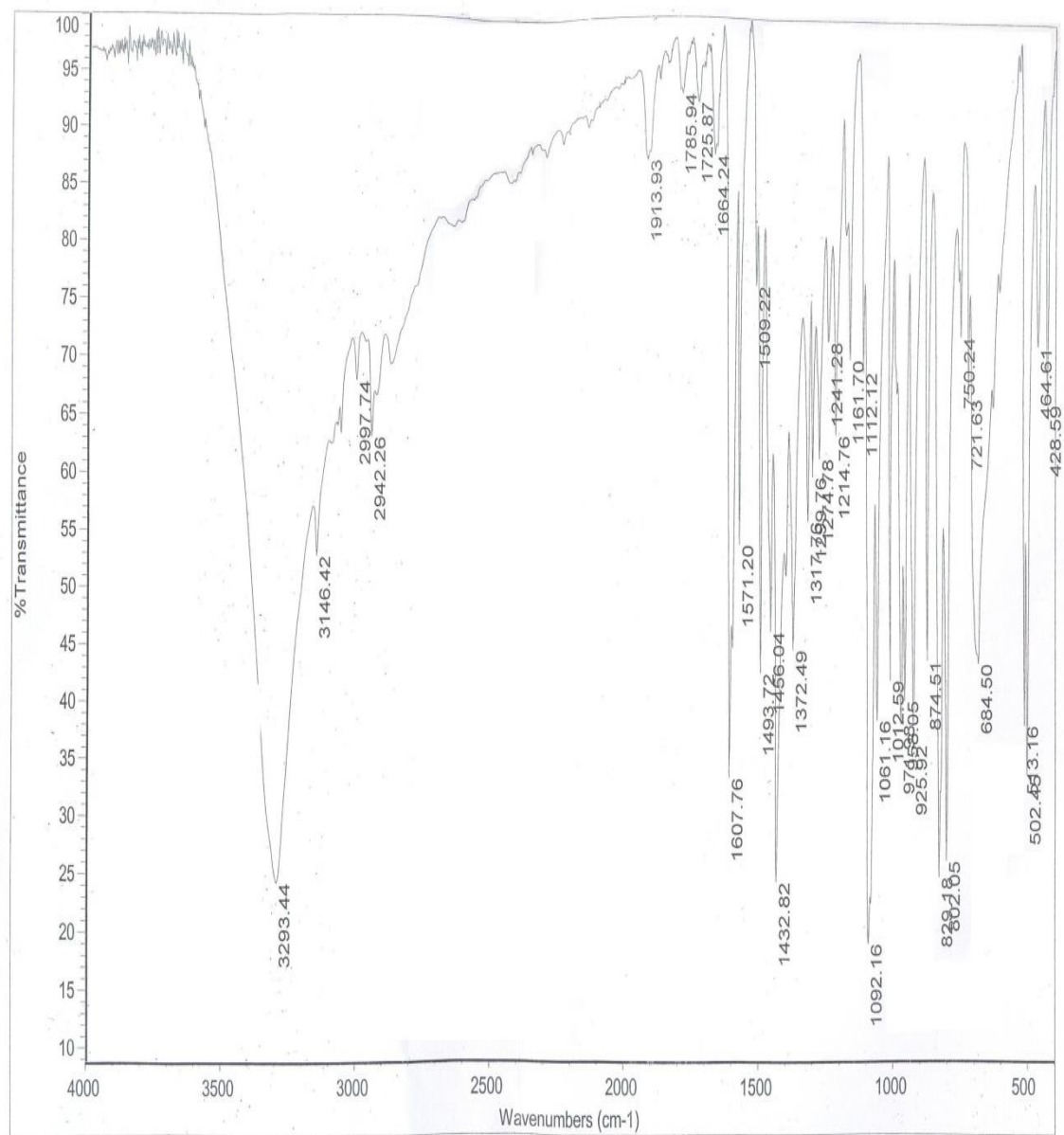
3-2-2-1- طیف IR ترکیب (2)

نوار جذبی پهن در ناحیه $3500-3200\text{ cm}^{-1}$ مربوط به

ارتعاش کششی O-H می باشد. باند جذبی در ناحیه 3146 cm^{-1}

مربوط به ارتعاشات کششی C-H های آروماتیک می‌باشد. پیکه‌های ناحیه 2997 cm^{-1} و 2946 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی C-H های آلیفاتیک می‌باشد ارتعاش کششی حلقه‌ها در 1600 cm^{-1} و $1545, 1575, 1460$ مشاهده می‌شود. ارتعاشات خمشی خارج از صفحه C-H های آلیفاتیک ایجاد باند جذبی در ناحیه $684-750$ کرده است شکل (3-3).

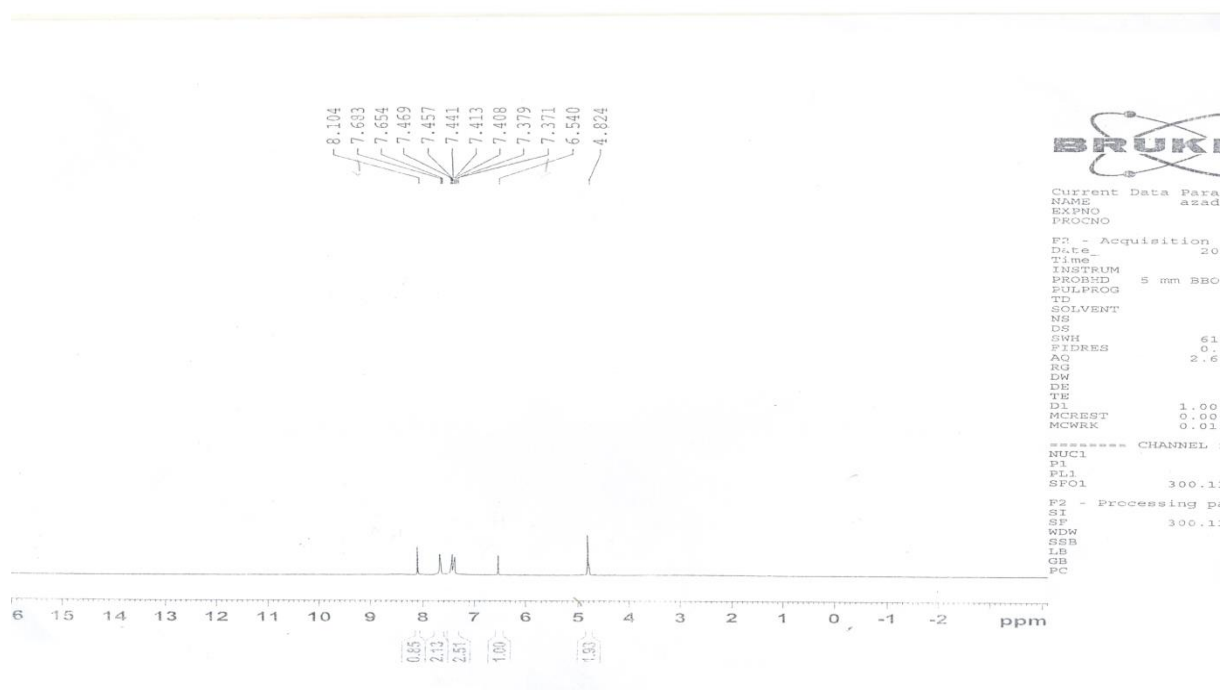




شکل (3-3) . طیف IR ترکیب (2)

3-2-2-2- طیف $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) ترکیب (2)

یکتایی مشاهده شده در 8/1 ppm مربوط به رزونانس پروتون الکلی می‌باشد، که پیوند هیدروژنی موجب پهن شدن این پیک شده است. یکتایی مشاهده شده در 4/8 ppm مربوط به رزونانس دو پروتون متیلن می‌باشد. پروتون حلقه آیساکسازول در 6/54 ppm به صورت یکتایی نشان داده شده است و چند تایی مشاهده شده در 7/68 ppm - 7-37 مربوط به 4 پروتون حلقه فنیل می‌باشد. شکل (3-4)

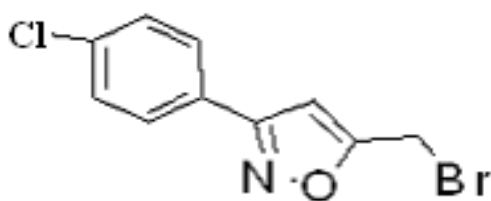


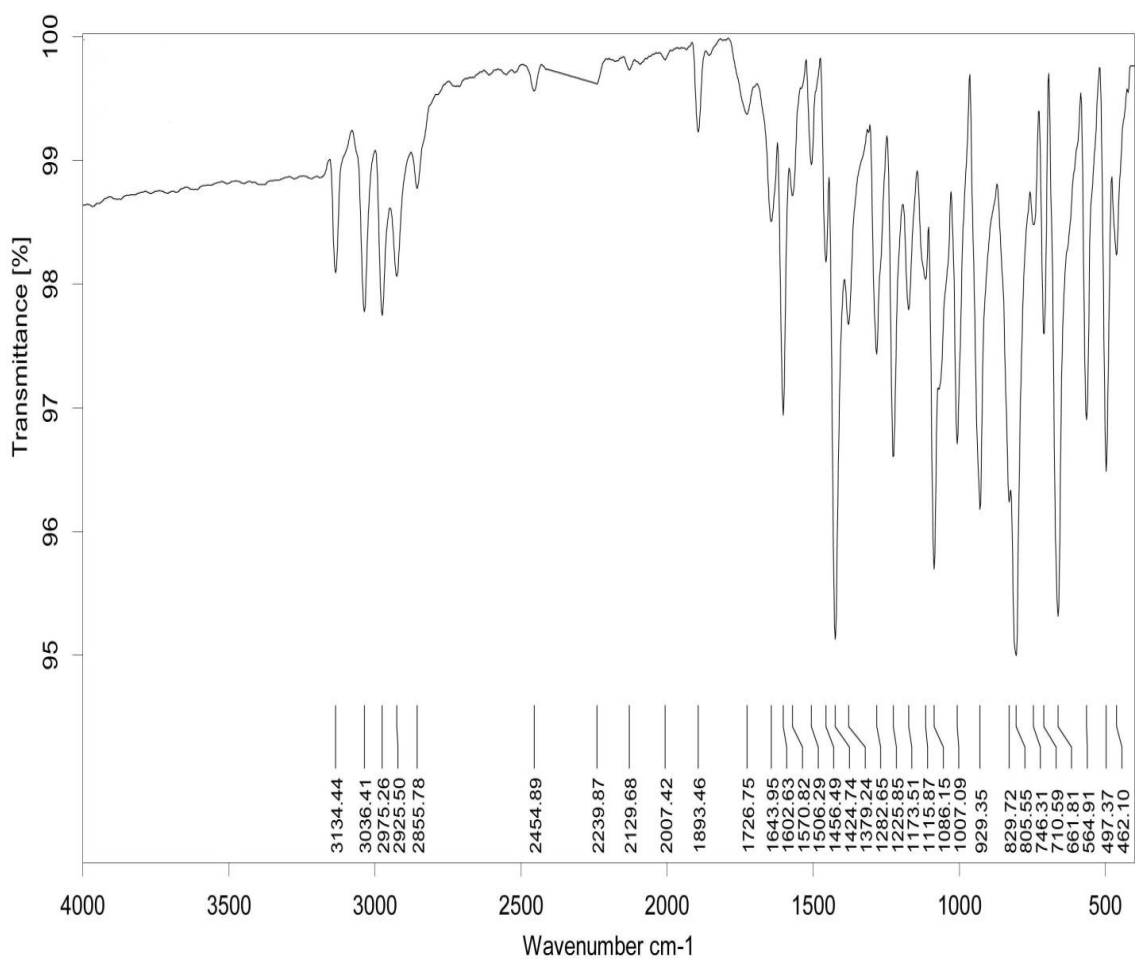
شکل (3-4). طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب 2

3-2-3- مشخصات طیفی ترکیب (3) : 3- (4 - کلروفنیل) -5- برموفنیل آیساکسازول

1-3-2-3- طیف IR ترکیب (3)

باند جذبی پهن مشاهده شده در ناحیه 3134 cm^{-1} تا 3036 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی C-H می‌باشد. باند های جذبی در ناحیه 2975 cm^{-1} و 2925 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی C-H های آلیفاتیک است. ارتعاشات کششی حلقه های فذیل و آیساکسازول در 1424 cm^{-1} و 1456 cm^{-1} و 1506 cm^{-1} و 1570 cm^{-1} مشاهده می شود ارتعاش خمشی کربن _ برم Br-CH_2 در 1282 cm^{-1} و ارتعاش کششی آن در 564 cm^{-1} مشاهده می شود. ارتعاشات خمشی خارج از صفحه حلقه ها ایجا باند جذبی در ناحیه 661 cm^{-1} - 829 cm^{-1} کرده است شکل (3-5).



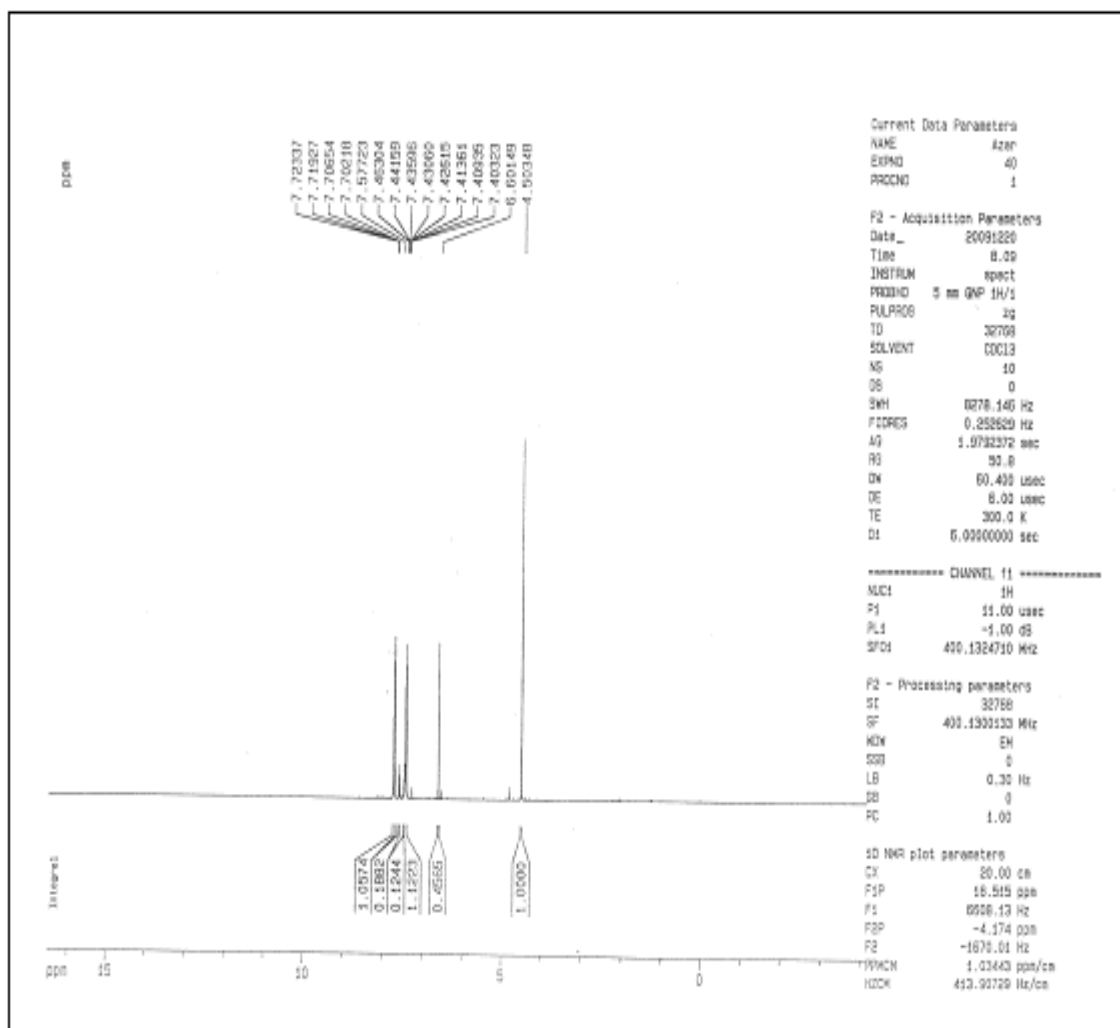


شکل (3-5) . طیف IR ترکیب (3)

3-2-3-2-1H NMR (CDCl₃) طیف ترکیب (3)

یکتایی مشاهده شده در 4/5ppm مربوط به رزونانس دو پروتون گروه متیلن متصل به حلقه آیساکسازول می‌باشد. پروتون حلقه آیساکسازول در 6/5 به رزونانس در

آمده است. سه پروتون موجود روی حلقه فنیل ایجاد دو جذب دوتایی در 7/45ppm - 7/43 کرده است. شکل (3-6).



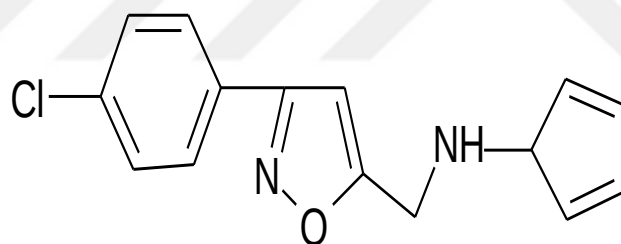
شکل (3-6) . طیف ¹H NMR ترکیب 3

4-2-3- مشخصات طیفی ترکیب (4) : N - (3-4-
کلروفنیل) آیساکسازول-5-یل (متیل) پنتانامید

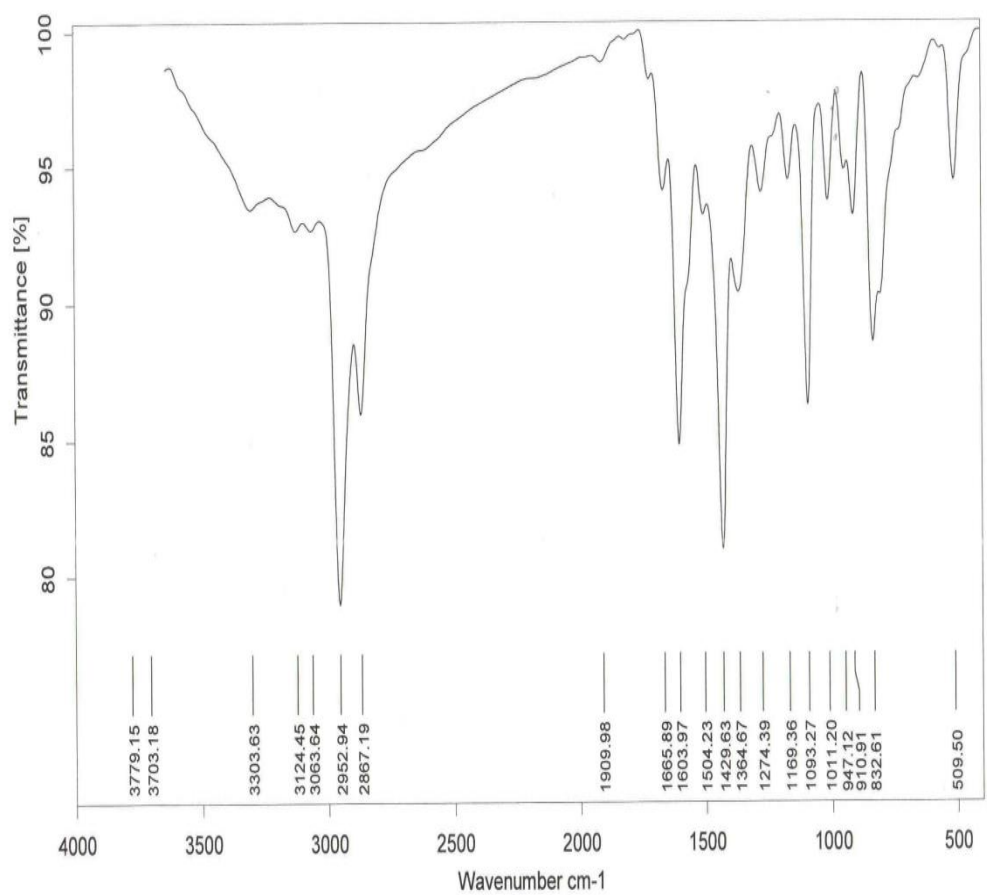
3-4-2-1- طیف IR ترکیب (4)

پیک مشاهده شده در 3303 cm^{-1} به ارتعاش کششی NH باشد نوارهای جذبی مشاهده شده در

3063 cm^{-1} و 3124 مربوط به ارتعاش کششی C-H آروماتیک می باشد پیکهای مشاهده شده در 2867 cm^{-1} و 2952 مربوط به ارتعاش کششی متقارن و نامتقارن های آلیفاتیک می باشد. ارتعاشات کششی حلقه ها در 1665 cm^{-1} و 1603 و 1504 و 1429 مشاهده می شوند. نوار جذبی مشاهده شده در 1274 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی C-N می باشد. شکل (3-7).



شکل (3-7)



10-30 SYCLOPANTIL	20/01/2010
-------------------	------------

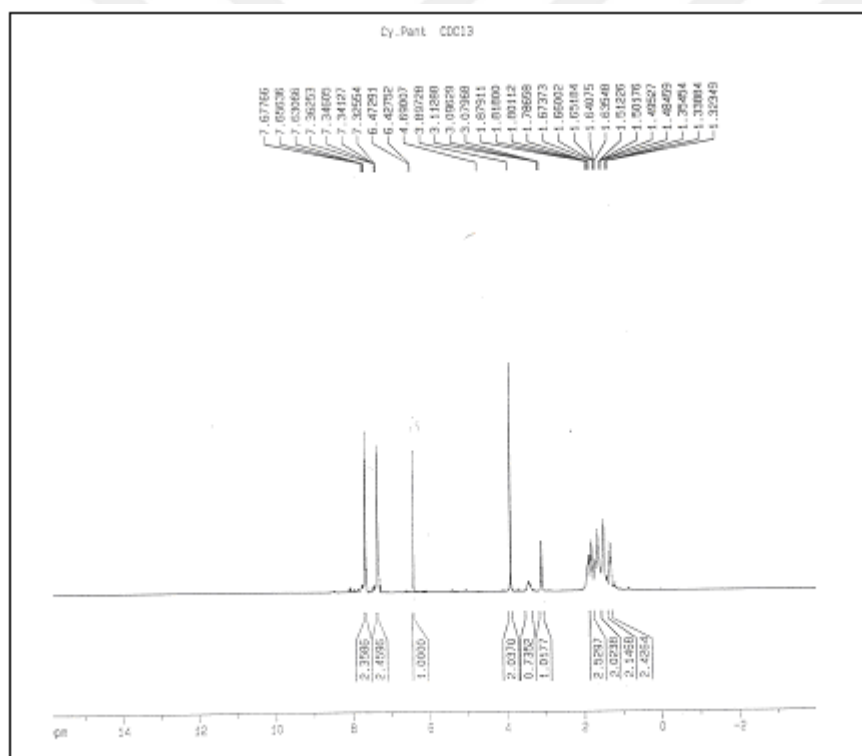
Page 1/1

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

شكل (7-3). طيف IR اتركيب 4

2-4-2-3 - طيف ^1H NMR (CDCl_3) اتركيب (4)

پیک پهن مشاهده شده در 3/07 مربوط به گروه NH می باشد دو پروتون متیلن متصل به حلقه آیساکسازول و گروه آمین به صورت یکتایی در 3/89 ppm به رزونانس در آمده است و 8 پروتون روی فنیل ایجاد چند خطی در ناحیه 1/8-1/32 ppm کرده است و پروتون متصل به سیکلو پنتیل و گروه آمین یکتایی در 1/87 ppm ایجاد کرده است و پروتون حلقه آیساکسازول در 6/42 ppm به رزونانس در آمده است و 4 پروتون روی حلقه فنیل در 7/32 و 7/66 ppm ایجاد دو جذب 2 تایی نموده است شکل (3-8) .



شکل (3-8) . طیف ¹H NMR ترکیب 4

3-3- نتیجه گیری

موارد زیر را می توان بعنوان نتایج حاصل از این کار پژوهشی ذکر کرد:

1- باتوجه به اهمیت فراوان آیساکسازولها و کاربرد فراوان آنها در سنتز داروها و صنایع کشاورزی و غیره در این کار پژوهشی سعی براین شد که ترکیبات جدیدی از این خانواده سنتز شوند.

2- با به کار بردن 4- کلروبنزآلدهید در حلال پیریدین ترکیب جدیدی از خانواده اکسیم ها سنتز شد.

3- ترکیب 1 با افزایش هیپوکلرید سدیم به نیتریل اکسید تبدیل و همزمان با فرایند حلقه زایی [2+3] با استفاده با پروپارژیل الکل ترکیب 2 حاصل شد.

4- با افزودن PBr_3 به ترکیب 2 در حلال کلروفرم به عنوان حلال ترکیب 3 تهیه شد.

5- با اضافه کردن تري اتیل آمین و سیکلو هگزیل آمین به ترکیب 3 در حلال بنزن ترکیب 4 تهیه گردید.

6- با اضافه کردن تري اتیل آمین و سیکلو پنتیل آمین به ترکیب 3 در حلال بنزن ترکیب 5 تهیه شد.

3-4-پیشنهادات

- 1- استفاده از سایر هالوژنها و ترکیباتشان در هالوژناسیون آیساکسازولهای سنتز شده برای سنتز آیساکسازولهای هالوژن دار جدید.
- 2- جانشین کردن گروههای نیترو بر روی حلقه فنیل متصل به حلقه آیساکسازول جهت سنتز مشتقات دیگر آیساکسازولها.
- 3- استفاده از آیساکسازولهای سنتز شده جدید به عنوان ماده اولیه برای سنتز ترکیبات دیگر.
- 4- استفاده از آلدهیدهای جدید برای سنتز آیساکسازولهای جدید.
- 5 - استفاده از ترکیبات سیانیدي در سنتز آیساکسازولها برای تهیه ترکیباتي که در آنها حلقه آیساکسازول به تترازول متصل باشد.



فهرست منابع انگلیسی :

Agirbas, R., Guner, S., Budak, F., Keceli, S., Kandemirli, F., Shvets, N., Dimoglo, A., 2007, ***Synthesis and structure- antibacterial activity relationship vestigation of isomeric 2,3,5-substituted perhydropyrrolo [3,4-d] isoxazole-4,6-diones***, Biorganic & Medicinal Chemistry, Vol.50 , pp.2322-2333.

Akritopoulou-Zanze, I., Moore, Joeld., Gracias, V., Djuric, Stevan, W., 2004, ***Synthesis of novel fused isoxazoles and isoxazolines by sequential Ugi/INOC reactions***, Tetrahedron, Vol.45, pp. 3421-3423.

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., Vol.39(20), pp.3908-3919.

Baraldi, P.G., Barco, A., Benetti, S., Manfredini, S., Simoni, D., 1987, ***Ring cleavage of 3,5-disubstituted 2-isoxazolines by molybdenum carbonyl and water to α -hydroxy ketones***, Synthesis, Vol.3, pp.276-278.

Barco, A., Benetti, S., Pollini, G.P., Baraldi, P.G., Guarneri, M., Vicentini, C.B., 1979, ***1,4-Diketones via isoxazole intermediates***, J. Org. Chem., Vol.44(1), pp.105-106.

Barta, S., Amrendra, K., Rajaraman, B., 2004, ***Insights into the bromination of 3-aryl-5-methyl-isoxazola-4-carboxylate Synthesis of 3-aryl-5-bromomethyl-isoxazola-4-carboxylate as precursor to 3-aryl-5-formyl-isoxazola-4-carboxylate***, Tetrahedron, Vol.60, pp.2301-2310.

Donati, D., 2008, ***Synthesis and photoreactivity of some 5-alkylidene and 5-alkylidenamine-2,5-dihydroisoxazoles***, Tetrahedron, Vol.49, pp.764-767.

Edjlali Ladan, 2008, ***The Regiospecific Synthesis of Some New 3,5-Disubstituted Isoxazoles***, J. Chin. Chem. Soc., Vol.14, pp.1322-1325.

Epple, R., Azimioara, M., Russo, R., Xie, Y., Wang, X., Cow, C., Wityak, J., Bursulaya, B., Kreusch, A., Gerkan, A., Iskandar, M., Saez, E., Seidel, H.M., Tian, S., 2006, ***3,4,5-Trisubstituted isoxazoles as novel PP ARB agonists***, Biorganic & Medicinal Chemistry, Vol.16, pp.5488-5492.

Foguet, Rafael, Anglada, Luis, Aurelio, Castello, Josep, M., Ortiz, 1997, ***5H-Thiazolo [3,2-a] pyrimidin-5-one derivatives useful as antipsychotics***, Chem. Abs., Vol.126, pp.2122-2127.

Guo, Li., Ramesh, K., 2007, ***A fast and efficient bromination of isoxazoles and pyrazoles by microwave irradiation***, Tetrahedron, Vol.48, pp.4595-4599.

Harrity, P.A., Jahnson, Christopher. N., Wybrow, Robert, A.J., Goodenough, Katharine, M., Davies, Mark, W., Moore, Jane, E., 2005, ***Investigation of the scope of a[3+2] cycloaddition approach to isoxazole boronic ester***, Tetrahedron, Vol.61, pp.6707-6714.

Kaffy, J., Pontikis, R., canez., D., Croisy, A., Moneret, C., Florent, J.C., ***Isoxazol-type derivative related to combretastatin A-4***, Bioorganic and Medicinal Chemistry, Vol.14, pp.4067-4077.

Kleinman, Edward, F., Cohan, Victria, L., 1996, ***Isoxazoline compounds as inhibitors of TNF release***, Chem. Abs., Vol 124, pp.1132-1136.

Krogsgaard, L., Povl, Kromann, H., Johansen, N., 2001, ***A convenient synthesis of 4-substituted 3-ethoxy-5-methylisoxzles by palladium-catalyzed coupling reaction***, Tetrahedran, Vol.57, pp.2195-2201.

Li, C., Lacasse, E., 2002, ***Synthesis of pyran-4-ones from isoxazoles***, Tetrahedron, Vol.43, pp.3565-3568.

Li, Y., Fevig, J., Buriak, J., Joana, J., Knabb, R.M., Luetngen, J.M., Wong, P.C., Bai, S.A., Wexler, R., Larn, P, Y, S., 2006, ***Preparation of 1-(3-aminobenzol[d]isoxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7(6H)-ones as potent, selective, and efficacios inhibitors of coagulation factor Xa***, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol.6, pp.251-262.

Luca, D., Giampaolo, G., Lidia, L., 2003, ***Preparation of pyrazole and isoxazole libraries on cellulose beads, comptes, rendus***, Chem., Vol.6(5), pp.607-611.

Matsui, Takeaki, Yamazaki, Hirofumi, Hashinaga, Masako, Tanaka, Kimura, Yuichiro, Kazuo, Toga, Tetsuo, 1996, ***Preparation of heteroarylamino ketone derivatives as central muscle relaxants***, Chem.Abs., Vol.125, pp.596-611.

Maurya, R.C., Patel, P., Rajput, S., 2003, ***Synth. React. Inorg. Met***, Org.Chem, pp.33-817.

Passacantilli, P., Piancatelli, G., Pigini, D., Pepe, S., Squarcia, A., 2004, ***Oxime-based methods for synthesis of stereodefined acyclic polyfancionalized 8-azido-nitrilrs and 5-substituted isoxazoles from carbohydrate derivatives***, Tetrahedron, Vol.60, pp.6453-6459.

Prashanthi, Y., Kiranmai, K., N.J.P. Subhashini, Shivaraj, 2008, ***Department of Chemistry, Osmania University, Hyderabad, Andhra Pradesh 500 700***, India, Vol.70, pp.30-35.

Quilico, A., 1963, ***Chemistry of hetrocyclic compounds***, Academic Press, New yourk, pp.1-12.

Raman, N., Kulandaisamy, A., Shanmugasundaram, A., Jeyasubramavian, K., 2001, ***Oxidative aromatization of 3,5-disubstituted 2-isoxazolines***, Trans.Met.Chem, Vol.18, pp.126-131.

Rastgar, M., Bavili, S., Edjlali, L., 2008, ***Synthesis of Novel 2-Alkyl-5-{4-[(3-alkylisoxazol-5-yl)methoxy]phenyl}-2H-tetrazoles***, Acta Chim.Slov., pp.554-561.

Ruano, J.L., Garcia, Fajardo, Cristina, Martin, Rosario, M., 2005, ***Synthesis of alkyl 4-(diethoxy methyl)-3-pyridine-3-lisoxazole-5-carboxylates: useful scaffold for highly functionalized 3-(pyridine-3-yl)isoxazoles***, Tetrahedron, Vol.61, pp.4363-4371.

Sammelton, R., Verkman, A.S., Galietta, J.V., Luis, T.M., Kurth, M.J., 2003, ***3-(2-Benzylloxy phenyl)isoxazoles and Isoxazolines: Synthesis and Evaluation as CFTR Activators***, Bioorganic Medicinal Chem, Vol.13, pp.2509-2512.

Sato, Susumu, Sakai, Junichi, Ohkawa, Nobuyuki, Kozuka, Masao, Iwata, Nobuyoshi, Nagano, Mitsuo, 1995, ***Preparation of 3-(3-isoxazolyloxy)-1-azabicyclo [2.2.1] heptanes derivatives as selective muscarine (M₁) receptor agorists***, Chem.Abs, Vol.122, pp.155-176.

Sergey, I.S., Andrei, A.V., Sergey, V.S., 2007, ***Raight forward transformation of isoxazoles into pyrazoles: renewed and improved***, Tetrahedron, Vol.63, pp.12195-12201.

Sobenina, L.N., Trofimov, B.A., Ushakov, I.A., Petrova, O.V., Mokhaleva, A.I., 2005, ***Synthesis of 3 and 5-amino-5-(3)-(pyrol-2-yl)isoxazoles***, Tetrahedron, Vol.61, pp.4841-4849.

Wang, Yan-guang, Shang, Yong-jia, 2002, ***Soluble polymer- Supportyed Synthesis of isoxazoles***, Tetrahedron, Vol.43, pp.2247-2249.

Weissberger, A., 1962, ***Five and six-membered compounds with nitrogen and oxygen***, Chemistry of Heterocyclic Compounds, New York, pp.221-230.

Xin, Z., Zhao, H., Liu, G., Sham, Hing, L., Colins, C.A., Kaszubska, W., Serby, M.D., Schaefer, V.G., 2004, ***Synthesis and structure-activity relationships of isoxazole carboxamides as growth hormone secretagogue receptor antagonists***, Bioorganic & Medicinal Chem, Vol.15, pp.1201-1204.

Yadav, J.S., Reddy, B.V.S., Narsimhaswamy, D., Narsimulu, K., Kunwar, A.C., 2003, ***LiClO₄⁻ or LiOTf-accelerated 1,3-dipolar cycloaddition reactions: a facile synthesis of cis-fused chromano [4,3-c]isoxazoles***, Tetrahedron, Vol.44, pp.3697-3700.

Zierke, Thomas, Kuekenhoehner, Eberhard, Lorenz, Ammermann, 1996, ***Preparation of 5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)isoxazolines as agrochemical fungicides and plant growth regulators***, Chem.Abs, Vol.125, pp.353-364.

