

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده شیمی

رشته شیمی گرایش آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد

آمینواسیدهای طبیعی کاتالیزگری کارامد برای سنتز چند جزئی ۴-آریل
متیلیدن ایزوکسازول-۵- (۴H)-اون های استخلاف شده در موقعیت ۳

نگارنده: سیدعلی ظمّانی

استاد راهنما

دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور

دکتر حسین نصر اصفهانی

مهر ۱۴۰۰

شماره: ۸۰/۲۰۰۰

تاریخ: ۶/۷/۹۰

ویرایش:

باسمه تعالی

فره‌های ارزشیابی پایان نامه کارشناسی ارشد

مربوط به ورودی‌های ۹۴ به بعد

مدیریت تحصیلات تکمیلی



دانشگاه گیلان

تاریخ و امضاء و مهر دانشکده

نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده: دکتر مهدی میرزایی

فرم شماره (۳) صورتجلسه نهایی دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد

با نام و یاد خداوند متعال، ارزیابی جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم / آقای.....سیدعلی ظلمانی..... با شماره دانشجویی ۹۷۱۱۱۰۴..... رشته.....شیخی.....گرایش.....آلی..... تحت عنوان ..آمینواسیدهای طبیعی کانالیزگری کارآمد برای سنتر چند جزئی ۴-آریل متیلیدن ایزوکسازول-۵-(H⁴)-اون های استخلاف شده در موقعیت ۳.....که در تاریخ۱۴۰۰/۰۷/۲۵..... با حضور هیأت محترم داوران در دانشگاه صنعتی شاهرود برگزار شد به شرح ذیل اعلام می‌گردد:

☒ الف) درجه عالی: نمره ۱۹-۲۰ ☐ ب) درجه خیلی خوب: نمره ۱۸/۹۹ - ۱۸ ☒			
☐ ج) درجه خوب: نمره ۱۷/۹۹ - ۱۶ ☐ د) درجه متوسط: نمره ۱۵/۹۹ - ۱۴ ☐			
☐ ه) کمتر از ۱۴ غیر قابل قبول و نیاز به دفاع مجدد دارد ☒ نوع تحقیق: نظری ☒ عملی			
عضو هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	امضاء
۱- استاد راهنمای اول	دکتر علی کیوانلو	استاد	
۲- استاد راهنمای دوم			
۳- استاد مشاور	دکتر حسین نصرافهانی	دانشیار	
۴- استاد داور اول	دکتر محمد یاخرد	استاد	
۵- استاد داور دوم	دکتر مهدی میرزایی	دانشیار	
۶- نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر قدمعلی باقریان دهقی	دانشیار	

نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده:



تقدیم بہ:

پدر و مادر عزیزم کہ از نگاہشان صلابت، از رفتارشان محبت و از صبرشان ایستادگی را آموختم. مہربان فرشتگانی کہ بخطات ناب بودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و تمام تجربہ ہای یکتا و زیبای زندگی ام، مدیون حضور سبز آنہاست.

برادران عزیزم کہ ہموارہ تکیہ گاہ من بودہ اند و وجودشان مایہ می دلگرمی من است.

ہمسرمہربانم کہ وجودش شادی، بخش و صفایش مایہ می آرامش من است.

شکر و قدردانی

شکر و سپاس خدا را که بزرگترین امید و یاور در لحظه بحالی زندگیست و هر چه دارم از اوست.

تخت از پدر و مادر گرامی ام به پاس عاطفہی سرشار و گرمای امید بخش وجودشان که بهترین پشتیبان است، به پاس قلب بزرگشان که فریاد رس است و به پاس محبت های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی کند؛ شکر و قدردانی می کنم. بودنشان تاج افتخاری است بر سرم و نشان دلیلی است بر بودنم.

از همسر عزیزم که مهربانی هایش، پناحگاه همیشگی من است و برادران مهربانم که همیشه و همه جا کنارم بودند و محبتشان بی دریغ و بی ریاست صمیمانه تقدیر می کنم.

از استاد راهنمای بزرگوارم، جناب آقای دکتر علی کیوانلو برای تمام حمایت ها و زحمات بی دریغشان سپاسگزاری می کنم که بدون شک انجام این پروژه بدون کمک و راهنمایی های ارزنده ایشان امکان پذیر نبوده است و برای ایشان سلامتی و سربلندی آرزو مندم و از استاد گرامی، جناب آقای دکتر حسین نصر اصفهانی که مشاوره پایان نامه اینجانب را به عهده داشتند، شکر و قدردانی می نمایم.

از اساتید داور کرامتقدر، جناب آقای دکتر محمد باخرد و جناب آقای دکتر مهدی میرزایی که زحمت داوری پایان نامه اینجانب را بر عهده داشتند؛ شکر می کنم. از یارانه محترم تحصیلات تکمیلی جناب آقای دکتر قدوسی باقریان دهمتی که مدیریت جلسه ی دفاع اینجانب را بر عهده داشتند کمال شکر را دارم.

از دوستان و بھگلای های گرامیم که ایام خوشی را در کنار آنها سپری کردم و مراد رسیدن به اهدافم یاری نمودند، صمیمانه تقدیر می کنم.

تعهد نامه

اینجانب سیدعلی ظمانی دانشجوی دوره ارشد رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه آمینواسیدهای طبیعی کاتالیزگری کارآمد برای سنتر چندجزئی ۴-آریل متیلیدن ایزوکسازول-۵- (۴H)-اون های استخلاف شده در موقعیت ۳ تحت راهنمایی دکتر علی کیوانلو متعهد می‌شوم:

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد و مقالات مستخرج با نام «دانشگاه صنعتی شاهرود» و یا «Shahrood University of Technology» به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده‌اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می‌گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت‌های آن‌ها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه شاهرود می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده

در این پژوهش، ترکیبات ایزوکسازول دارای استخلاف با استفاده از واکنش‌های چندجزیی از مواد اولیه اتیل-استوئات، هیدروکسیل‌آمین‌هیدروکلرید و آلدهیدهای آروماتیک در شرایط بدون حلال و دمای اتاق در حضور متیونین به عنوان کاتالیزگر کارآمد و سازگار با محیط‌زیست سنتز گردید. در ادامه از واکنش ایزوکسازول-های دارای استخلاف پروپاژیل‌اوکسی با آزیدهای آروماتیک با استفاده از شیمی کلیک، ترکیبات جدید ۱،۲،۳-تری‌آزول متصل به حلقه‌ی تری‌آزول سنتز گردید. ساختار تمامی ترکیبات به وسیله $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ و IR آنالیز شد.

کلمات کلیدی: ایزوکسازول، ۱،۲،۳-تری‌آزول‌ها، واکنش کلیک، واکنش چندجزیی، متیونین

مقاله مستخرج از پایان نامه:

Natural amino acid: an efficient catalyst for multi-component synthesis of 3-substituted-4-arylmethylideneisoxazol-5(4 <i>H</i>)ones	هفتمین کنفرانس بین المللی شیمی و مهندسی شیمی با مجوز ISC	تهران تیر ۱۳۹۹
---	---	-------------------

فهرست

۱	۱- فصل اول
۲	۱- مقدمه.....
۲	۱-۱- واکنش‌های چندجزئی.....
۴	۱-۲- ترکیبات هتروسیکل.....
۴	۱-۲-۱- کاربردها و خواص دارویی و بیولوژیکی هتروسیکل‌ها.....
۵	۱-۳- تاریخچه و معرفی ایزوکسازول‌ها.....
۵	۱-۳-۱- خواص زیست‌شناختی و کاربرد ایزوکسازول‌ها.....
۷	۱-۴- شیمی کلیک.....
۸	۱-۴-۱- انواع واکنش‌ها در شیمی کلیک.....
۱۰	۱-۴-۲- حلقه‌افزایی هویزگن.....
۱۰	۱-۴-۳- واکنش حلقه‌افزایی آزید-آلکین کاتالیز شده به وسیله‌ی مس (CuAAC).....
۱۱	۱-۴-۴- مکانیسم واکنش حلقه‌افزایی آزید-آلکین کاتالیز شده به وسیله‌ی مس (CuAAC).....
۱۲	۱-۵- ترکیبات ۱،۲،۳-تری‌آزول‌ها.....
۱۳	۱-۵-۱- سنتز ترکیبات ۱،۲،۳-تری‌آزول.....
۱۵	۱-۵-۲- کاربردها و خواص بیولوژیکی ۱،۲،۳-تری‌آزول‌ها.....

۲- فصل دوم

۱۷

۲- بحث و بررسی نتایج..... ۱۸

۲-۱- بهینه کردن شرایط واکنش سنتز ایزوکسازول ها با استفاده آمینواسیدها به عنوان کاتالیزگر..... ۱۹

۲-۱- سنتز مشتقات ۳-متیل-۴-بنزیلیدن ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون ۲۱

۲-۲- شواهد طیفی مشتقات جدید سنتز شده ۳-متیل-۴-بنزیلیدن ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون..... ۲۳

۲-۲-۱- ترکیب ۴-(۴-متوکسی-۳-(پروپ-۲-این-۱-ایلوکسی)-۳-متیل ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون

۲۳..... (۵۹j)

۲-۲-۲- ترکیب ۳-متیل-۴-(۲-(پروپ-۲-این-۱-ایلوکسی) بنزیلیدن) ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون

۲۴..... (۵۹k)

۲-۲-۳- ترکیب ۳-متیل-۴-(۴-(پروپ-۲-این-۱-ایلوکسی) بنزیلیدن) ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون

۲۵..... (۵۹L)

۲-۳- مکانیسم واکنش سنتز ۳-متیل-۴-بنزیلیدن ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون با استفاده از کاتالیزگر

متیونین ۲۶

۲-۴- بازیابی کاتالیزگر متیونین و استفاده مجدد از آن ۲۷

۲-۵- سنتز ۳،۲،۱-تری آزول های متصل شده به سیستم ایزوکسازول ۲۷

۲-۶- بهینه کردن شرایط واکنش سنتز ۳،۲،۱-تری آزول های متصل شده به سیستم ایزوکسازول..... ۲۸

۲-۷- سنتز ترکیبات جدید ۳،۲،۱-تری آزول متصل به سیستم ایزوکسازول ۳۰

۲-۸- شواهد طیفی ترکیبات ۳،۲،۱-تری آزول متصل به سیستم ایزوکسازول ۳۱

۲-۸-۱ ترکیب ۴-۴-متوکسی-۳-((۱-۳-نیتروفنیل)-H۱-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) متوکسی

۳۱ (بنزیدین)-۳-متیل ایزوکسازول-۵(H۴)-اون (۶۱a)

۲-۸-۲ ترکیب ۳-متیل-۴-۴-((۱-۴-نیتروفنیل)-H۱-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) متوکسی

۳۲ بنزیدین) ایزوکسازول-۵(H۴)-اون (۶۱b)

۳۳ ۲-۹ نتیجه گیری

۳۳ ۲-۱۰ آینده نگری

۳- فصل سوم

۳۵

۳۶ ۳- بخش تجربی

۳۶ ۳-۱ دستگاه ها

۳۶ ۳-۲ مواد اولیه

۳۶ ۳-۳ سنتز آلدهیدهای پروپارژیل دار

۳۷ ۳-۴ سنتز مشتقات ایزوکسازول-۵(H۴)-اون با استفاده از متیونین به عنوان کاتالیزگر

۳۸ ۳-۵ تهیه آزیدهای آروماتیک

۳۹ ۳-۶ سنتز ۳،۲،۱-تری آزول های متصل شده به سیستم ایزوکسازول

۴۲ ۴- مراجع

۴۶ ۵- پیوست ها

فهرست اشکال

- شکل ۱-۱: سنتز دی‌هیدرو پیریمیدین‌ها با استفاده از واکنش بیگینیلی ۲
- شکل ۲-۱: سنتز دی‌هیدرو پیریدین‌ها با استفاده از واکنش هانش ۳
- شکل ۳-۱: سنتز α -آسیلوکسی کربوکسامید با استفاده از واکنش پاسیرینی ۳
- شکل ۴-۱: سنتز α -آمینونیتریل با استفاده از واکنش چند جزئی ۴
- شکل ۵-۱: ساختار برخی هتروسیکل‌ها ۴
- شکل ۶-۱: ساختار برخی از ترکیبات هتروسیکل ۵
- شکل ۷-۱: ساختار برخی از ایزوکسازول‌های موجود در طبیعت ۶
- شکل ۸-۱: ساختار برخی از ترکیبات دارای حلقه‌ی ایزوکسازول با کاربردهای دارویی و تجاری ۷
- شکل ۹-۱: حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی آزید و آلکین انتهایی ۸
- شکل ۱۰-۱: باز شدن حلقه‌ی هتروسیکلی با حمله‌ی هسته‌دوست‌ها ۸
- شکل ۱۱-۱: واکنش‌های شیمی کربونیل از نوع غیر آلدولی ۹
- شکل ۱۲-۱: تشکیل حلقه‌های سه‌عضوی در افزایش به پیوند دوگانه کربن-کربن ۹
- شکل ۱۳-۱: واکنش افزایشی مایکل به پیوندهای دوگانه کربن-کربن ۹
- شکل ۱۴-۱: حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی هویزگن ۱۰
- شکل ۱۵-۱: مقایسه‌ی واکنش هویزگن و CuAAC ۱۱
- شکل ۱۶-۱: مکانیسم حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی آزید و آلکین ۱۲
- شکل ۱۷-۱: سنتز ترکیبات پلی‌آزا هتروسیکلی ۱۳
- شکل ۱۸-۱: سنتز مشتقات N -(۱-آریل-۲،۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-یل)متیل)کینوکسالین-۶-آمین ۱۴
- شکل ۱۹-۱: مشتقات جدیدی از ۲-کلرو-۳-(۱H-۲،۳،۱-تری‌آزول-۴-یل متوکسی)کینوکسالین و ۳،۲-بیس[۱-(۱-آریل-۲،۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-یل متوکسی)]کینوکسالین ۱۵
- شکل ۲۰-۱: ترکیبات ۳،۲،۱-تری‌آزول دارای خواص بیولوژیکی ۱۶
- شکل ۱-۲: سنتز ایزوکسازول با کاتالیزگری آمینواسید ۱۸
- شکل ۲-۲: سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های متصل شده به سیستم ایزوکسازول ۱۸
- شکل ۳-۲: بهینه کردن شرایط واکنش سنتز ایزوکسازول‌ها با استفاده آمینواسیدها به عنوان کاتالیزگر ۱۹
- شکل ۴-۲: ساختار آمینو سیدهای استفاده شده به عنوان کاتالیزگر جهت بهینه کردن شرایط واکنش سنتز ایزوکسازول‌ها ۱۹
- شکل ۵-۲: سنتز مشتقات ۳-متیل-۴-بنزیلیدن ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون ۲۱

شکل ۲-۶: مکانیسم واکنش سنتز ۳-متیل-۴-بنزیلیدن ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون با استفاده از کاتالیزگر متیونین
 ۲۶
 شکل ۲-۷: سنتز ۳،۲،۱-تری آزول های متصل شده به سیستم ایزوکسازول ۲۸
 شکل ۲-۸: واکنش مدل جهت بهینه کردن شرایط واکنش سنتز ۳،۲،۱-تری آزول های متصل شده به سیستم
 ایزوکسازول ۲۸
 شکل ۲-۹: واکنش سنتز پلی هیدروکینولین ها در حضور کاتالیزگر متیونین ۳۳

فهرست جداول

جدول ۲-۱: بهینه سازی کاتالیزگر، مقدار کاتالیزگر، حلال و دما در واکنش سنتز ۳-متیل-۴-بنزیلیدن-
 ایزوکسازول-۵-(۴H)اون ۲۰
 جدول ۲-۲: سنتز مشتقات ۳-متیل-۴-(۴-هیدروکسی-۳-متوکسی بنزیلیدن) ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون ۲۱
 جدول ۲-۳: بهره ی واکنش و زمان انجام واکنش پس از بازیافت کاتالیزگر ۲۷
 جدول ۲-۴: بهینه کردن شرایط واکنش سنتز ۳،۲،۱-تری آزول های متصل شده به سیستم ایزوکسازول ۲۹
 جدول ۲-۵: سنتز ترکیبات جدید ۳،۲،۱-تری آزول متصل به سیستم ایزوکسازول ۳۰

فصل اول

مقدمه

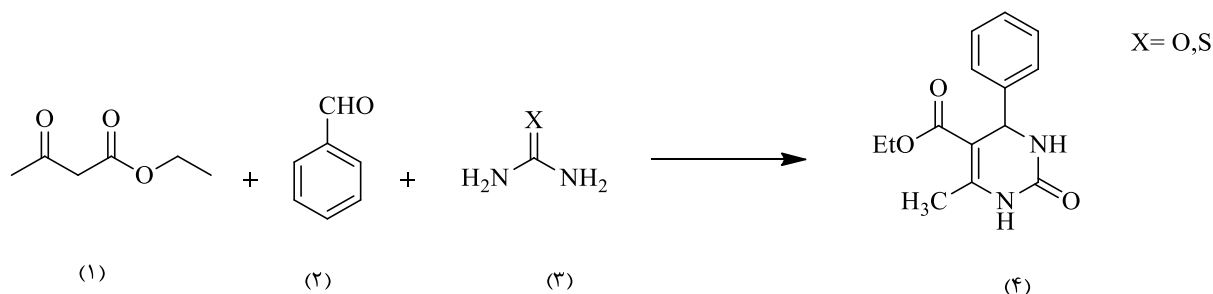
۱- مقدمه

سنتز مواد شیمیایی مفید معمولاً همراه با فراورده‌های جانبی و مضر زیادی هستند که برای محیط‌زیست خطرناک بوده و صدمه‌های جبران‌ناپذیری به آن وارد می‌کند، از این‌رو پیدا کردن روشی که بتواند در عین سادگی از منابع طبیعی و محیط‌زیست حفاظت کند حائز اهمیت است، نتایج چنین روش‌هایی از نظر اقتصادی نیز سودمند است؛ زیرا از به هدر رفتن زمان و مواد اولیه جلوگیری می‌کند.

۱-۱- واکنش‌های چندجزئی^۱

مهم‌ترین معیار برای کارایی و قابلیت اجرای یک فرایند این است که تا حد امکان تعداد مراحل سنتزی و مراحل خالص‌سازی کم باشد. به همین جهت واکنش‌های چندجزئی در این زمینه موفقیتی بزرگ در علم شیمی محسوب می‌شود. یک واکنش چندجزئی فرآیندی است که در آن سه یا بیش از سه ماده اولیه، به‌طور هم‌زمان و در یک ظرف واکنش داده و ساختارهای پیچیده‌ی صحیح و با ارزش و همچنین با بازدهی بالا، به‌صورت بسیار سریع، مؤثر و بدون ایجاد حدواسط سنتز می‌شوند؛ بنابراین با کاهش دادن مراحل سنتز نسبت به روش‌های سنتی، واکنش با سرعت بالاتر و بازدهی بیشتر همراه خواهد بود. امروزه توسعه واکنش‌های چندجزئی برای سنتز ترکیبات هتروسیکلی، درحوزه‌ی داروسازی و صنعت توجه زیادی را به خود جلب کرده‌است [۱]. از جمله واکنش‌های چندجزئی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱. واکنش بیگینیلی^۲: سنتز دی‌هیدروپیریمیدین‌های استخلاف شده (۴) که با اسید کاتالیز می‌شود و شامل حلقه‌زایی β -کتواسترها مانند اتیل‌استواتات (۱) با آلدهیدهای آروماتیک (۲) و اوره یا تیواوره (۳) است (شکل ۱-۱).

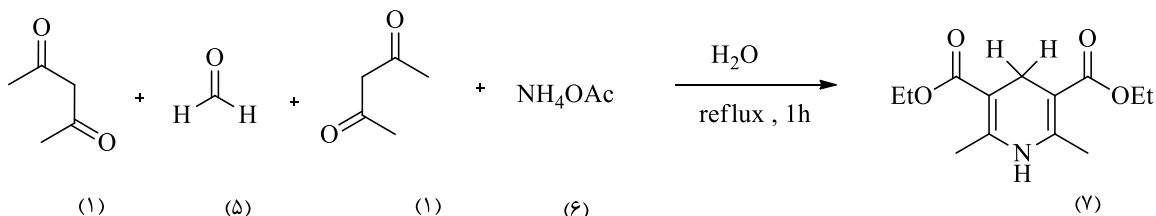


شکل ۱-۱: سنتز دی‌هیدرو پیریمیدین‌ها با استفاده از واکنش بیگینیلی

^۱ Multi-component Reaction

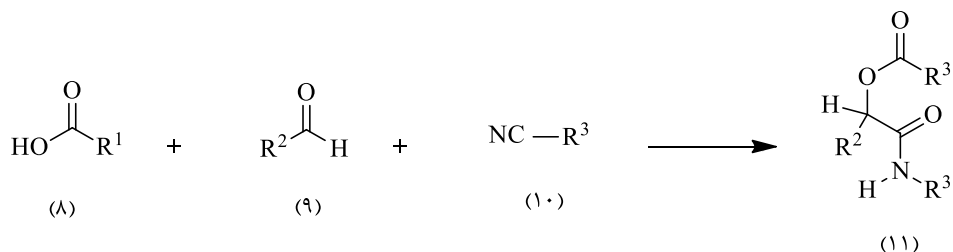
^۲ Biginelli

۲. واکنش هانش^۱: سنتز دی‌هیدروپیریدین‌ها (۷) با استفاده از آمونیاک یا آمونیوم‌استات (۶)، آلدهید (۵) و دو اکی‌والان β -کتواسترها مانند اتیل‌استواستات (۱) انجام می‌شود (شکل ۱-۲).



شکل ۱-۲: سنتز دی‌هیدرو پیریدین‌ها با استفاده از واکنش هانش

۴. واکنش پاسیرینی^۲: سنتز α -آسیلوکسی کربوکسامیدها (۱۱) طی فرایند تک ظرفی از مخلوط کربوکسیلیک اسید (۸)، آلدهید (۹) و ایزوسیانیید (۱۰) انجام می‌شود (شکل ۱-۳).



شکل ۱-۳: سنتز α -آسیلوکسی کربوکسامید با استفاده از واکنش پاسیرینی

واکنش‌های چندجزئی برای نخستین بار در سال ۱۸۳۷ توسط لورنت^۳ و گرهارت^۴ انجام شد. آن‌ها از روغن بادام تلخ و آمونیاک به همراه بنزالدهید و هیدروژن سیانید، فراورده‌ی بنزوییل‌آزوتید را به دست آوردند. اما شیمی واکنش‌های چندجزئی به‌طور رسمی در سال ۱۸۵۰ توسط استرکر^۵ پایه‌گذاری شد [۲]. در این واکنش یون سیانید (۱۴) به‌عنوان هسته‌دوست با استالدهید (۱۳) و آمین (۱۲) واکنش داده و منجر به تشکیل α -آمینونیتریل (۱۵) می‌شود (شکل ۱-۴).

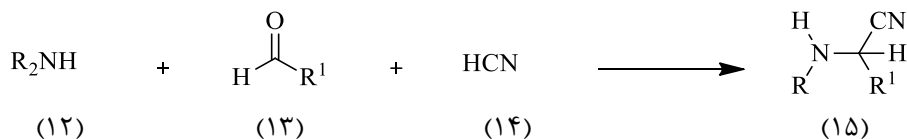
^۱ Hantzsch

^۲ Passerini

^۳ Laurent

^۴ Gerhart

^۵ Strecker

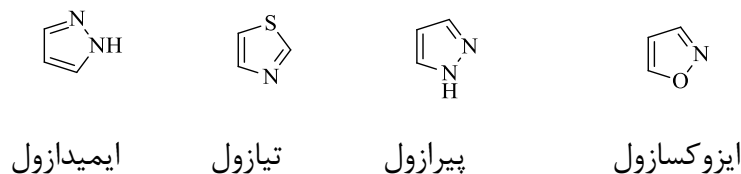


شکل ۱-۴: سنتز α -آمینونیتрил با استفاده از واکنش چندجزئی

توجه و علاقه‌مندی شیمیدان‌های آلی به واکنش‌های چندجزئی باعث توسعه این واکنش‌ها شد. به همین علت واکنش‌های چندجزئی از روش‌های جذاب و مهم در شیمی سبز محسوب می‌شوند. این واکنش‌ها دارای اهمیت بالایی در شیمی آلی و شیمی دارویی بوده و به یکی از مؤثرترین و اقتصادی‌ترین ابزارها برای سنتز ترکیبات تبدیل شده است.

۱-۲- ترکیبات هتروسیکل

ترکیبات آلی شناخته‌شده، ساختارهای گوناگونی دارند که بسیاری از این ساختارها دارای بخش حلقوی هستند. هتروسیکل یا ناجور حلقه‌ها، به ترکیبات حلقوی گفته می‌شود که در آن‌ها یک یا چند اتم غیر از کربن و هیدروژن مانند اکسیژن، نیتروژن و گوگرد جایگزین اتم کربن شده است. رایج‌ترین ترکیبات هتروسیکل دارای نیتروژن و یا اکسیژن یا هر دو آن‌ها در حلقه هستند. تعدادی از ترکیبات هتروسیکل با حلقه‌ی پنج عضوی در زیر آمده است (شکل ۱-۵):

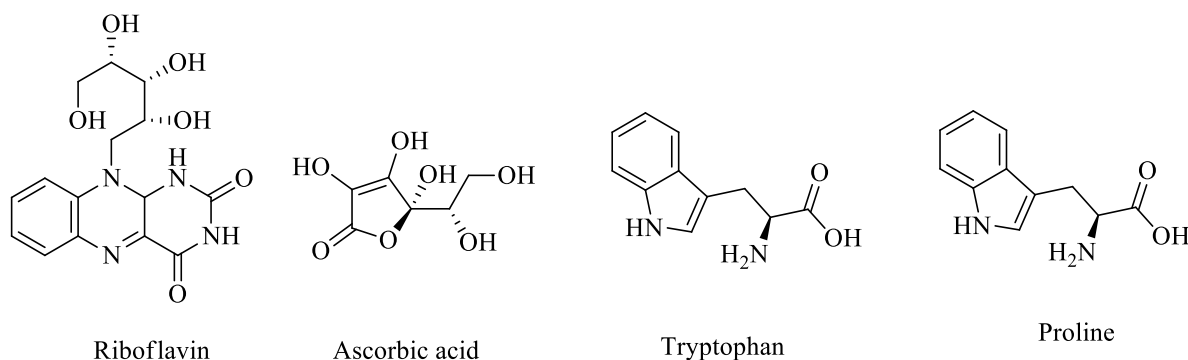


شکل ۱-۵: ساختار برخی هتروسیکل‌ها

۱-۲-۱- کاربردها و خواص دارویی و بیولوژیکی هتروسیکل‌ها

بسیاری از ترکیبات طبیعی دارای حلقه‌های هتروسیکلی می‌باشند، مثل انواع آلکالوئیدهای موجود در گیاهان و انواع ترکیبات دارویی مانند پنیسیلین که جز آنتی‌بیوتیک‌ها به شمار می‌روند. کینین به‌عنوان داروی ضد مالاریا و فولیک اسید که در درمان بیماری کم‌خونی کاربرد دارد، دارای ساختار هتروسیکلی نیتروژن‌دار می‌باشند. سولفایسوکسازول‌ها، ساختار انواع ویتامین‌ها مانند: ویتامین B-1 (تیامین)، ویتامین B-2 (ریبوفلاوین)، ویتامین B-3 (نیکوتینامید)، ویتامین B-6 (پیریدوکسال)، ویتامین B-12 (کوبالامین)، ویتامین ث (آسکوربیک اسید)، آمینواسیدهایی مانند: تریپتوفان، پرولین همچنین نوکلئیک اسیدها، مشتقات پورین و پیریمیدین هستند که دارای حلقه‌های هتروسیکل می‌باشند. بنابراین بخش عمده‌ای از کارهای سنتزی و تحقیقاتی جاری به تحقیقات

هتروسیکلی تخصص یافته است. به طور کلی ترکیبات هتروسیکل سهم عمده‌ای در میان انواعی از ترکیبات دارویی، دامپزشکی و شیمیایی دارند که به عنوان عوامل شفاف کننده نوری، ضد اکسایش، ضد خوردگی، افزودنی‌ها و بسیاری از عوامل دیگر به کار می‌روند (شکل ۱-۶) [۳].



شکل ۱-۶: ساختار برخی از ترکیبات هتروسیکل

۱-۳-۲ تاریخچه و معرفی ایزوکسازول‌ها

از جمله مرسوم‌ترین و پرکاربردترین ترکیبات هتروسیکل، ایزوکسازول‌ها هستند که دارای ساختار حلقوی پنج عضوی می‌باشند و از دو هترواتم اکسیژن و نیتروژن مجاور هم تشکیل شده‌اند. ایزوکسازول‌های طبیعی متعددی با فعالیت‌های دارویی مهم وجود دارند.

۱-۳-۱-۱ خواص زیست‌شناختی و کاربرد ایزوکسازول‌ها

از جمله ساختارهای ایزواکسازول موجود در انواع قارچ‌ها می‌توان به ایبوتنیک‌اسید^۱ و موسکیمول که از قارچ آمانیتا موسکاریا جدا سازی شده و اثر تقویت روانی و آرامش‌بخش دارند، اشاره کرد. موسکیمول اثر خود را در یاخته‌های اعصاب مغز نشان می‌دهد و از ۷-آمینو-بوتیریک اسید^۲ به عنوان ناقل عصبی استفاده می‌شود. ساختار موسکیمول^۳ به عنوان پایه‌ای برای طراحی تعدادی از ایزوکسازول‌ها کاربرد دارد که به عنوان ضد درد به کار می‌روند. لفلونوماید یا لفونامید^۴ از اعضای خانواده داروهای ضد روماتیسم، در درمان روماتیسم مفصلی و آرتریت پسوریاتیک به کار گرفته می‌شود. سیکلوسرین آنتی‌بیوتیک ضد سل طبیعی است. ۴-هیدروکسی ایزوکسازول نیز یکی از مهارکنندگان جوانه‌زدن دانه است که در طبیعت یافت می‌شود. از دیگر ترکیبات طبیعی دارای این

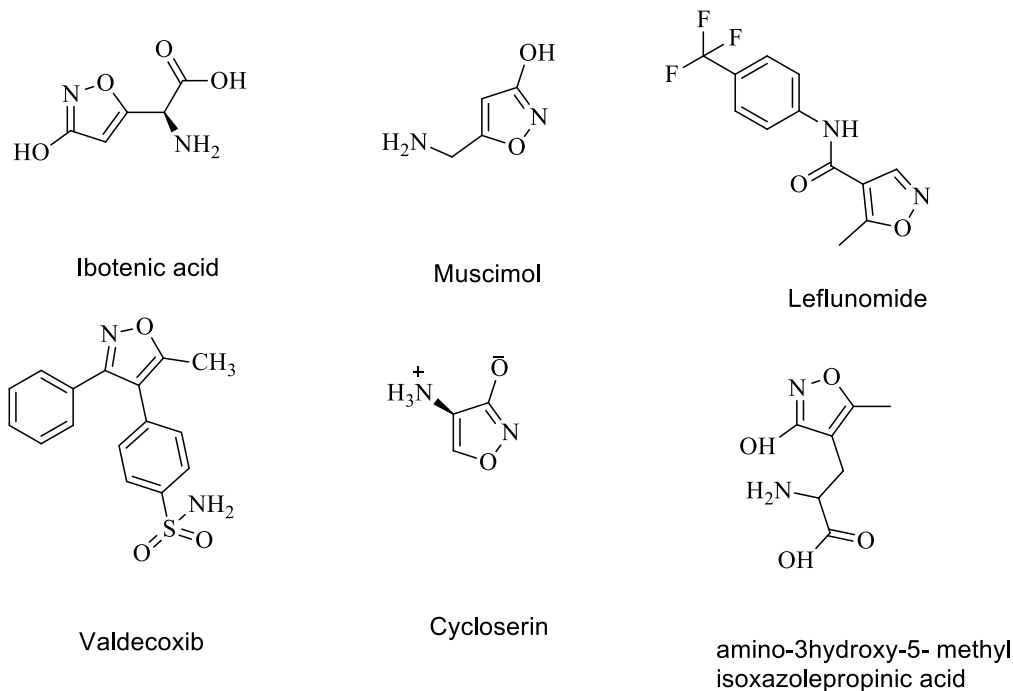
^۱ Ibotenic acid

^۲ (GABA)

^۳ Muscimol

^۴ Leflunomide

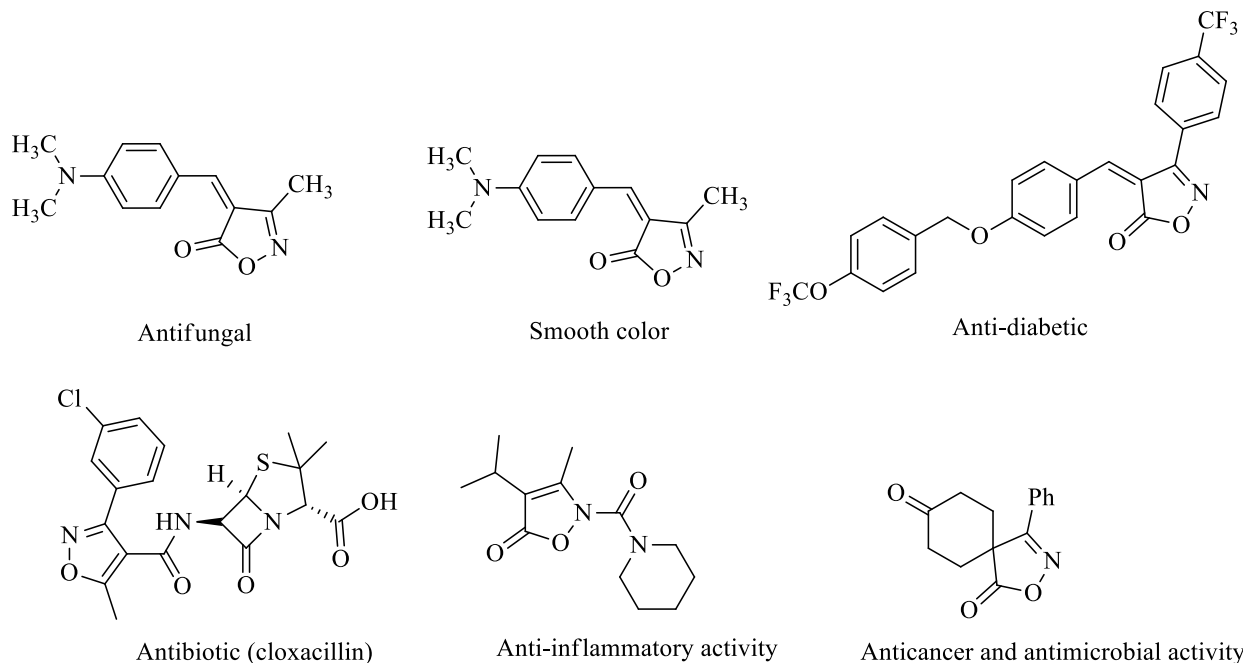
ساختارها می‌توان به والدکوکسیب^۱ و AMPA^۲ (α -آمینو-۳-هیدروکسی-۵-متیل-۴-ایزوکسازول پروپینیک اسید) اشاره کرد. والدکوکسیب به‌عنوان داروی ضد التهاب غیرا ستروئیدی و در درمان آرتروز به‌کار می‌رود و AMPA به‌عنوان گیرنده گلوتامات نوروترانسمیتر عمل می‌کند. ایزوکسازولها خواص قابل توجهی از خود نشان می‌دهند به‌عنوان مثال می‌توان به خواص ضد قارچ، حشره‌کش، ضد چاقی [۴]، ضد تومور، آنتی‌اکسیدان [۵]، درمان ورم مفاصل، ضد درد [۶]، ضد باکتری [۷]، ضد التهاب [۸]، ضد ویروسی [۹]، درمان بیماری سل، ضد انعقاد، درمان دیابت [۱۰]، ضد روماتیسم، مهارکننده آنزیم و به‌عنوان رنگ‌های لایه‌ای در فیلم‌های عکاسی اشاره کرد (شکل ۷-۱ و ۸-۱):



شکل ۷-۱: ساختار برخی از ایزوکسازول‌های موجود در طبیعت

^۱ Valdecoxib

^۲ α -amino-3hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropinic acid



شکل ۱-۸: ساختار برخی از ترکیبات دارای حلقه‌ی ایزوکسازول با کاربردهای دارویی و تجاری

۴-۱- شیمی کلیک

مولکول‌هایی که به وسیله‌ی سیستم‌های پویا در طبیعت تولید می‌شوند، همیشه برای شیمیدانان آلی جذاب بوده‌اند. این فراآورده‌های طبیعی دارای تعداد زیادی پیوندهای کربن-کربن و کربن-هترواتم در ساختار خود هستند. آزمایش‌های انجام شده بر روی یک سری از مولکول‌های طبیعی، یک برتری خاص را برای تشکیل پیوندهای کربن-هترواتم نسبت به پیوندهای کربن-کربن آشکار می‌کنند.

شیمی کلیک به دلیل متصل کردن واحدهای کوچک به هم، به یک واکنش مهمی تبدیل شده است. شیمی کلیک کاربردهای بسیار زیادی در داروسازی [۱۱]، سنتز مولکول‌های کاربردی در شیمی آلی [۱۲]، اتصال به DNA و پروتئین [۱۳] و در واکنش‌های اتصال دهنده‌ی ساختارهای زیستی [۱۴] دارد. شارپلس^۱ و همکارانش مجموعه‌ای از واکنش‌های خاص و ویژه را با هدف تسریع در سنتز مواد دارویی با عنوان واکنش کلیک معرفی کردند. ویژگی‌های واکنش کلیک به صورت زیر می‌باشد [۱۵]:

- ۱- شرایط انجام واکنش کاملاً ساده می‌باشد و مراحل انجام واکنش حساس به اکسیژن و آب نمی‌باشد.
- ۲- برای انجام واکنش از حلالی استفاده نمی‌شود و اگر وجود حلال لازم باشد از یک حلال سبز (مانند آب و اتانول) استفاده شود.
- ۳- مواد اولیه و معرف‌ها باید در دسترس و ارزان باشند.

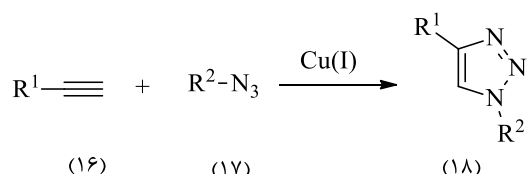
^۱ Sharpless

- ۴- واکنش باید مکان‌گزین^۱ و فضاویژه^۲ باشد و همچنین دارای سرعت بالایی باشد.
- ۵- در حین انجام واکنش، محصول‌های فرعی و جانبی تولید نشود و اگر محصول جانبی در واکنش ایجاد شود، باید بتوان آن را به وسیله‌ی روش‌های غیرکروماتوگرافی حذف کرد.
- ۶- واکنش دارای گزینش‌پذیری برای تولید یک محصول مشخص و معین باشد.

۱-۴-۱- انواع واکنش‌ها در شیمی کلیک

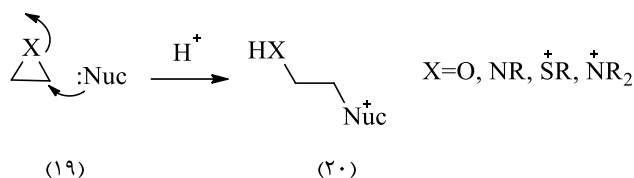
به طور کلی واکنش‌های کلیک به چهار دسته تقسیم می‌شوند:

- ۱- واکنش‌های حلقه‌افزایی^۳: این واکنش‌ها شامل حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی^۴ و حلقه‌افزایی دیلز-آلدر^۵ است. در واکنش حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی، از واکنش آلکین‌های انتهایی (۱۶) با آزیدهای (۱۷) در حضور کاتالیزگر مس(I)، ترکیبات ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های دو استخلافی در موقعیت‌های ۱ و ۴ (۱۸) سنتز می‌شوند (شکل ۱-۹) [۱۶].



شکل ۱-۹: حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی آزید و آلکین انتهایی

- ۲- واکنش‌های باز شدن حلقه‌های هتروسیکلی به وسیله‌ی حمله‌ی هسته دوست‌ها: حلقه‌های هتروسیکلی تحت فشار الکترون دوست، مانند اپوکسیدها، یون‌های آزیریدینیوم و یون‌های اپی‌سولفونیوم (۱۹) در واکنش با هسته دوست‌ها فرآیند باز شدن حلقه را انجام می‌دهند (شکل ۱-۱۰) [۱۷].



شکل ۱-۱۰: باز شدن حلقه‌ی هتروسیکلی با حمله‌ی هسته دوست‌ها

^۱ Regioselective

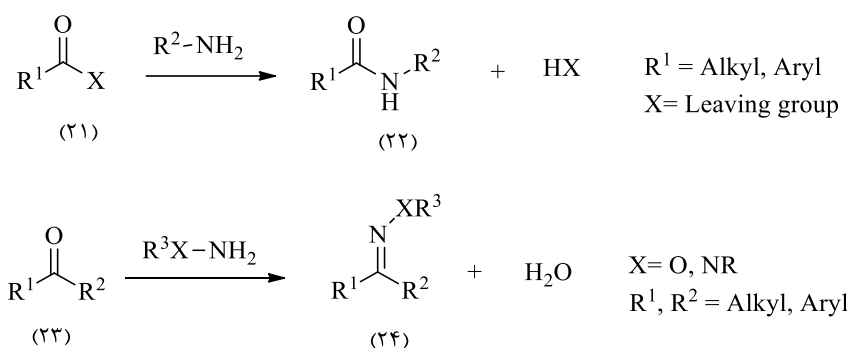
^۲ Stereospecific

Cycloadditions

^۴ 1,3-Dipolar Cycloadditions

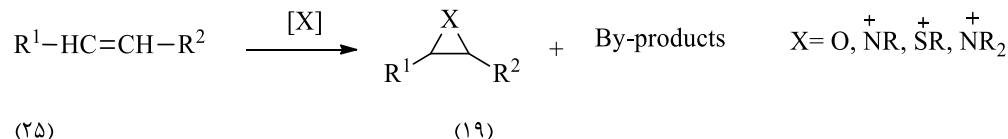
^۵ Diels-Alder Cycloadditions

۳- واکنش‌های شیمی کربونیل از نوع غیر آلدولی^۱: این واکنش‌ها شامل تشکیل اوره‌ها، تیواوره‌ها، آمیدها (۲۲)، اکسیم اترها و هیدرازون‌ها (۲۴) و هتروسیکل‌های آروماتیک است (شکل ۱-۱۱) [۱۸].

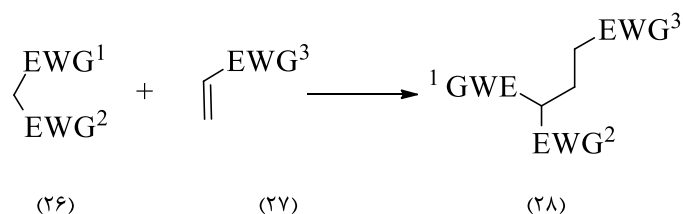


شکل ۱-۱۱: واکنش‌های شیمی کربونیل از نوع غیر آلدولی

۴- واکنش‌های افزایشی به پیوندهای چندگانه‌ی کربن-کربن: این دسته از واکنش‌های افزایشی شامل واکنش‌های اکسایشی نظیر اپوکسیددار شدن^۲، آزیردین‌دار کردن^۳، افزایش سولفونیل هالیدها و نیتروزیل هالیدها بوده و همچنین تعدادی از افزایش‌های مایکل^۴ را در بر می‌گیرد (شکل ۱-۱۲ و شکل ۱-۱۳) [۱۷ و ۱۸].



شکل ۱-۱۲: تشکیل حلقه‌های سه عضوی در افزایش به پیوند دوگانه کربن-کربن



شکل ۱-۱۳: واکنش افزایشی مایکل به پیوندهای دوگانه کربن-کربن

^۱ Non-aldol

^۲ Epoxidation

^۳ Aziridination

^۴ Michael addition

۱-۴-۲- حلقه‌افزایی هویزگن^۱

واکنش حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی که به حلقه‌افزایی هویزگن نیز شهرت دارد [۱۹]، از واکنش‌های مهم در شیمی آلی به شمار می‌آید. این واکنش شامل برهم‌کنش‌های یک دوقطبی دوست، با یک ترکیب ۳،۱-دوقطبی است و منجر به تشکیل حلقه‌ی پنج عضوی می‌شود. در سال ۱۹۶۰ میلادی هویزگن متوجه شد که بسیاری از واکنش‌ها می‌توانند تحت یک الگو معین انجام شوند. اولین الگو را حلقه‌افزایی ۳،۱-دو قطبی نامید. سهولت تشکیل دو-قطبی‌ها، تنوع و گستردگی دوقطبی‌دوست‌ها و راحتی انجام واکنش‌های حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی‌ها از جمله دلایل اهمیت این واکنش می‌باشد. هر ترکیب ۳،۱-دوقطبی شامل یک سیستم الکترونی با چهار الکترون π است که روی سه اتم به‌طور غیرمستقر قرار گرفته است. طی واکنش حلقه‌افزایی، این سیستم به یک پیوند دوگانه یا سه‌گانه (دوقطبی‌دوست) افزوده می‌شود و یک حلقه‌ی پنج عضوی را به وجود می‌آورد (شکل ۱-۱۴).



شکل ۱-۱۴: حلقه‌افزایی ۳،۱-دوقطبی هویزگن

۱-۴-۳- واکنش حلقه‌افزایی آزید-آلکین کاتالیز شده به وسیله‌ی مس (CuAAC)

برترین روش برای سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها، واکنش حلقه‌افزایی آزید-آلکین کاتالیز شده به وسیله‌ی نمک‌های مس (I)، موسوم به حلقه‌افزایی آزید-آلکین کاتالیز شده با مس (CuAAC) می‌باشد [۲۰ و ۲۱]. این واکنش به‌طور همزمان و مستقل توسط گروه‌های ملدال^۲ در دانمارک [۲۲] و فوکین^۳ و شارپلس^۴ در ایالات متحده آمریکا گزارش شد [۲۳]. در این واکنش نمک مس (I) مورد نیاز به صورت درجا^۵ به وسیله‌ی کاهش نمک مس (II)، اکسایش فلز مس و یا تسهیم نامتناسب مس (0) و مس (II) تولید می‌شود. نمک‌های مس (I) به دلیل ناپایداری ترمودینامیکی خود و ایجاد محصولات جانبی ناشی از جفت شدن آلکین-آلکین، کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند

^۱ Huisgen Cycloaddition

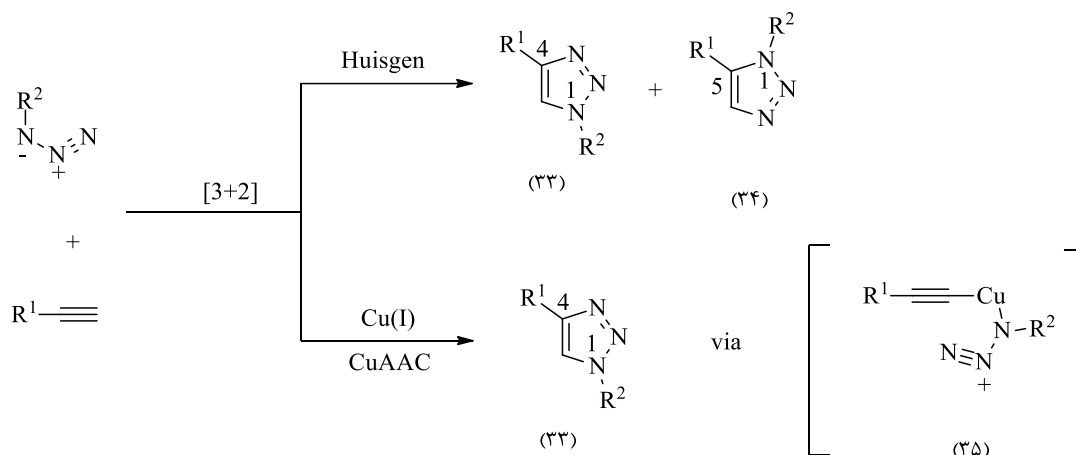
^۲ Meldal

^۳ Fukin

^۴ Sharpless

^۵ In-situ

[۲۴]. این واکنش‌ها در ابتدا برای سنتز پلیمرهای زیست سازگار استفاده می‌شد؛ اما به سرعت به درشت مولکول‌های غیر زیستی گسترش پیدا کرده و باعث دگرگونی در شیمی پلیمر [۲۵] و در حال حاضر علم مواد، به ویژه علم شیمی شده است [۲۶].

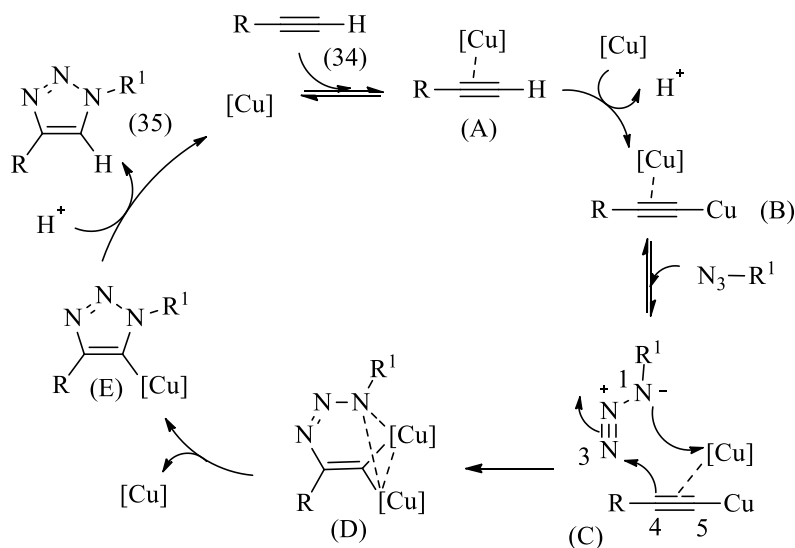


شکل ۱-۱۵: مقایسه‌ی واکنش هویزگن و CuAAC

۱-۴-۴- مکانیسم واکنش حلقه‌افزایی آزید-آلکین کاتالیز شده به وسیله‌ی مس (CuAAC)

در مکانیسم پیشنهاد شده برای حلقه‌افزایی بین آزید و آلکین، ابتدا کاتیون مس (I) با الکترون‌های π -آلکین انتهایی (۳۴)، کمپلکس تشکیل می‌دهد و کمپلکس π (A) به وجود می‌آید. سپس پروتون‌زدایی از این واسطه منجر به تشکیل ساختار مس-استیلید (B) می‌گردد [۲۷]. در حالی که ترکیب استیلنی به یکی از اتم‌های مس کئوردینه شده است، اتم نیتروژن شماره ۱ آزید، جایگزین یکی از لیگاندهای مس دوم در کمپلکس مس-استیلید شده و منجر به تشکیل ساختار (C) می‌گردد [۲۸]. این ساختار باعث فعال‌سازی آزید برای حمله‌ی هسته دوستی به اتم کربن می‌شود [۲۹ و ۳۰]. در ادامه، اتم نیتروژن شماره ۳ به راحتی به اتم کربن ۴ آلکین حمله کرده و منجر به تشکیل متالوسیکل^۱ (حلقه‌ی دارای فلز) (D) می‌گردد. در این متالوسیکل جفت الکترون اتم نیتروژن شماره ۱ به اتم کربن شماره ۵ حمله کرده و ساختار ۳،۲،۱-تری‌آزول (E) تولید می‌شود. پروتون‌دار شدن این ساختار (E)، منجر به رهاسازی کاتالیزگر مس (I) و ایجاد محصول ۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۵) می‌گردد (شکل ۱-۱۶) [۳۱].

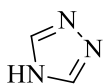
¹ Metallocycle



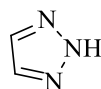
شکل ۱-۱۶: مکانیسم حلقه‌افزایی ۳،۱-دو قطبی آزید و آلکین

۵-۱- ترکیبات ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها

تری‌آزول‌ها^۱ ترکیبات هتروسیکلی پنج عضوی هستند که دارای سه اتم نیتروژن می‌باشند. این ترکیبات به دو دسته‌ی ۴H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۶) و ۲H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۷) تقسیم می‌شوند.



(۳۶)



(۳۷)

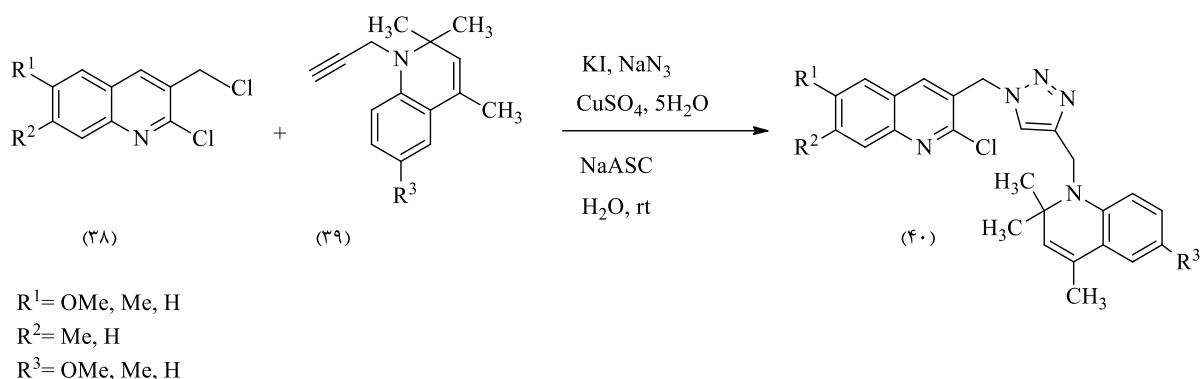
۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها شاخه‌ی مهمی از ترکیبات هتروسیکل هستند که طیف‌های بسیار گسترده‌ای از کاربردهای صنعتی و خواص جالب بیولوژیکی را دارند. نام تری‌آزول‌ها برای نخستین بار توسط بلادین^۲ برای ساختار حلقوی با فرمول مولکولی $C_2H_3N_3$ استفاده شد. مهم‌ترین و برترین روش سنتز ترکیبات ۳،۲،۱-تری‌آزول، واکنش حلقه‌افزایی ۳،۱-دو قطبی آزیدها و آلکین‌های انتهایی در حضور کاتالیزگر مس(I) می‌باشد. در این روش، برای تشکیل حلقه‌ی ۳،۲،۱-تری‌آزول از گستره‌ی بسیار وسیعی از استخلاف‌ها بر روی ترکیبات آزید و آلکین استفاده شده است [۳۲].

^۱ Triazole

^۲ Bladin

۱-۵-۱- سنتز ترکیبات ۳،۲،۱-تری آزول

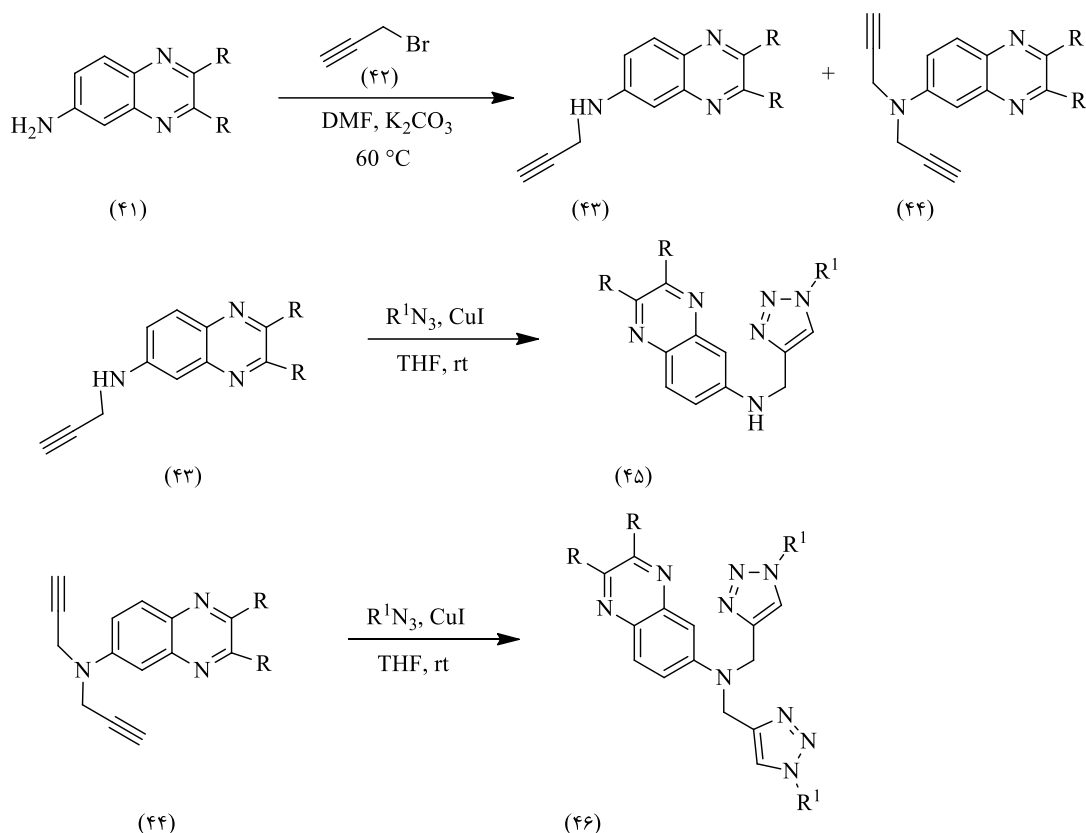
در سال ۲۰۱۴، پراونا^۱ و همکاران، ترکیبات پلی آزا هتروسیکلی را از اتصال سیستم‌های کینولین، تری آزول و دی‌هیدروکینولین به یکدیگر سنتز کردند که دارای خواص بیولوژیکی ضد سرطان ریه می‌باشند. در این روش از طریق واکنش کلیک در حلال آب و در حضور سدیم آسکوربات و کاتالیزگر مس، مشتقات ۴،۱-دو استخلافی-۳،۲،۱-تری آزول (۴۰) تهیه گردید (شکل ۱-۱۷) [۳۳ و ۳۴].



شکل ۱-۱۷: سنتز ترکیبات پلی آزا هتروسیکلی

در سال ۲۰۱۵ مشتقات جدیدی از *N*-(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری آزول-۴-یل)متیل)کینوکسالین-۶-آمین (۴۵) با استفاده از *N*-(پروپ-۲-این-۱-یل)کینوکسالین-۶-آمین (۴۳) و آزیدهای آروماتیک مختلف گزارش شد. همچنین مشتقات جدیدی از ۳،۲-*N,N*-بیس[۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری آزول-۴-یل متیل)] کینوکسالین-۶-آمین (۴۶) با استفاده از *N,N*-دی (پروپ-۲-این-۱-یل)کینوکسالین-۶-آمین (۴۴) و آزیدهای آروماتیک مختلف گزارش گردید (شکل ۱-۱۸) [۳۵].

¹ praveena

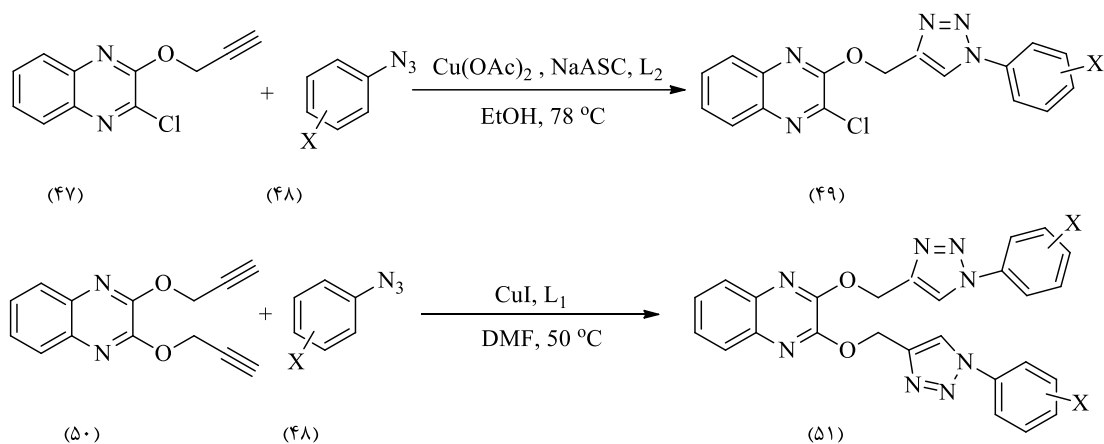


R = C₆H₅, 4-FC₆H₄

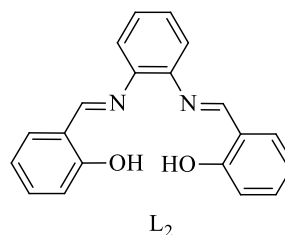
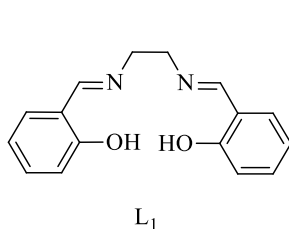
R¹ = C₆H₅, 4-FC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄

شکل ۱۸-۱: سنتز مشتقات *N*-(۱-آریل-۱ H -۳,۲,۱-تری آزول-۴-یل)متیل کینوکسالیین-۶-آمین

در سال ۲۰۱۶ کیوانلو و همکاران مشتقات جدیدی از ۲-کلرو-۳-(۱ H -۳,۲,۱-تری آزول-۴-یل)متوکسی کینوکسالیین (۴۹) را با استفاده از ۲-کلرو-۳-(پروپ-۲-این-۱-یل)متوکسی کینوکسالیین و آزیدهای آروماتیک متنوع (۴۸) در حضور لیگاند سالوفن، در حلال اتانول و دمای ۷۸ درجه‌ی سانتی‌گراد گزارش کردند. این گروه همچنین مشتقات جدیدی از ترکیب ۳,۲-بیس [(۱-آریل-۱ H -۳,۲,۱-تری آزول-۴-یل)متوکسی] کینوکسالیین (۵۱) را با استفاده از ۳,۲-بیس (پروپ-۲-اینیل)متوکسی کینوکسالیین (۵۰) و آزیدهای آروماتیک مختلف (۴۸) در حضور لیگاند سالن، در حلال دی‌متیل‌فرماید و دمای ۵۰ درجه‌ی سانتی‌گراد سنتز کردند (شکل ۲۰-۱) [۳۶].



X = 3-Cl, 4-NO₂, 3-NO₂, 2-NO₂, 4-Cl-3-NO₂

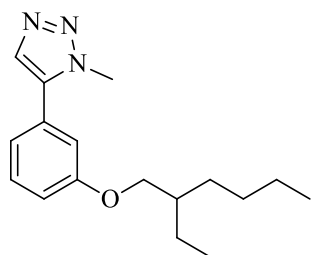


شکل ۱-۱۹: مشتقات جدیدی از ۲-کلرو-۳-(۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-یل متوکسی) کینوکسالیین و ۳،۲-بیس [(۱-آریل-H-۱) کینوکسالیین (۳،۲،۱-تری آزول-۴-یل متوکسی)] کینوکسالیین

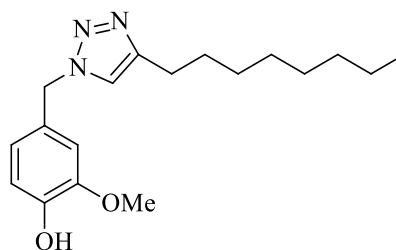
۱-۵-۲- کاربردها و خواص بیولوژیکی ۳،۲،۱-تری آزولها

۳،۲،۱-تری آزولها ترکیبات مهم هتروسیکلی پنج عضوی نیتروژن دار می باشند که کاربردهای گسترده ای در صنایع مختلف مانند داروسازی، صنعت و کشاورزی دارند [۳۷]. از جمله کاربردهای ۳،۲،۱-تری آزولها در صنعت می توان به سفیدکننده های فلئورسنت، شفاف کننده های نوری، پایدار کننده های نوری برای الیاف، پلاستیک ها، مواد عکاسی و رنگ اشاره کرد [۳۸ و ۳۹]. ۳،۲،۱-تری آزولها به علت پایداری در شرایط اکسایش-کاهش و هیدرولیز اسیدی-بازی و همچنین پایداری آروماتیسسته، در زمینه ی شیمی دارویی بسیار با اهمیت می باشند. قطبیت بالای ۳،۲،۱-تری آزولها موجب می گردد که این ترکیبات به عنوان پذیرنده پیوند هیدروژنی رفتار کنند، که برای اتصال به مولکول هدف بیولوژیکی و افزایش انحلال پذیری مفید می باشند [۴۰]. بر اساس تحقیقات انجام شده، اتصال ترکیبات گوناگون هتروسیکلی به یکدیگر باعث ارتقای قدرت درمانی و دارویی ترکیب حاصل می شود؛ بنابراین متصل کردن سیستم ۳،۲،۱-تری آزول به یک ترکیب هتروسیکلی، یک روش مهم در طراحی دارو است. از خواص بیولوژیکی ۳،۲،۱-تری آزولها می توان به فعالیت ضد باکتریایی، ضد قارچ، ضد مالاریا، ضد افسردگی، ضد HIV و ضد سرطان اشاره نمود [۴۱]. ۳،۲،۱-تری آزولها می توانند به عنوان عوامل ضد باکتری

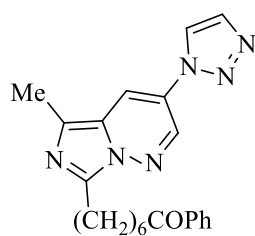
ترکیبات (۵۲) و (۵۳) [۴۲] ضد HIV ترکیب (۵۴)، ضد قارچ ترکیب (۵۵) [۴۳] و ضد سرطان ترکیبات (۵۶) و (۵۷) [۴۴ و ۴۵] عمل کنند (شکل ۱-۲۰).



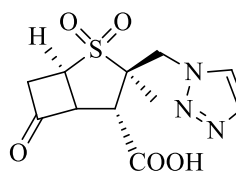
(۵۲)



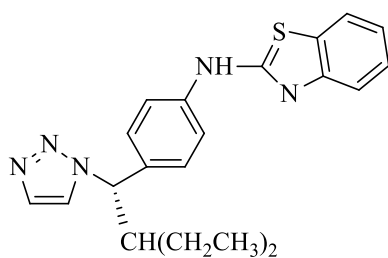
(۵۳)



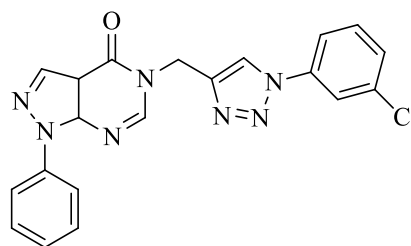
(۵۴)



(۵۵)



(۵۶)



(۵۷)

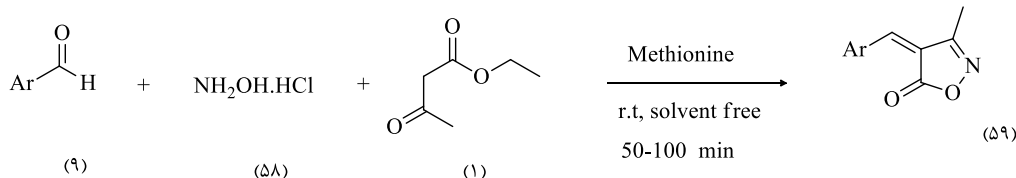
شکل ۱-۲۰: ترکیبات ۳،۲،۱-تری آزول دارای خواص بیولوژیکی

فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

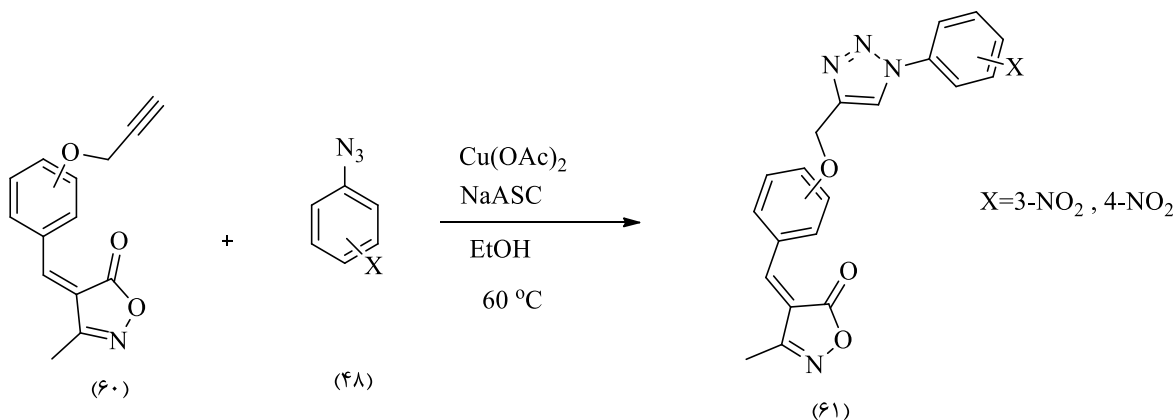
۲- بحث و بررسی نتایج

واکنش‌های چندجزئی مزایایی شامل زمان کوتاه واکنش، سرعت بالا، محصولات جانبی کمتر، مصرف انرژی پایین‌تر و همچنین تولید زباله کمتر می‌باشند. بنابراین این فناوری ساده منجر به فرآیندهایی سازگار با محیط زیست می‌شود. روش‌های کلاسیک در سنتز هتروسیکل‌ها معایبی مانند درجه حرارت بالا، زمان واکنش طولانی، شرایط سخت و بازده پایین‌تر دارد. بنابراین شیمی‌دانان در تلاش هستند روش‌های کارآمدتری را برای سنتز این هتروسیکل‌های ارزشمند معرفی کنند. در این پروژه ابتدا، مشتقات مختلفی از ۳-متیل-۴-بنزیلیدن ایزوکسازول-۵-ن (۴H)-اون (۵۹) از واکنش تک‌طرفی سه‌جزئی آلدهیدهای آروماتیک (۹)، هیدروکسیل آمین هیدروکلرید (۵۸) و اتیل استواستات (۱) در حضور کاتالیزگر آمینواسید متیونین در شرایط بدون حلال در دمای اتاق با بهره‌ی بالا سنتز گردید (شکل ۱-۲).



شکل ۱-۲: سنتز ایزوکسازول با کاتالیزگری آمینواسید

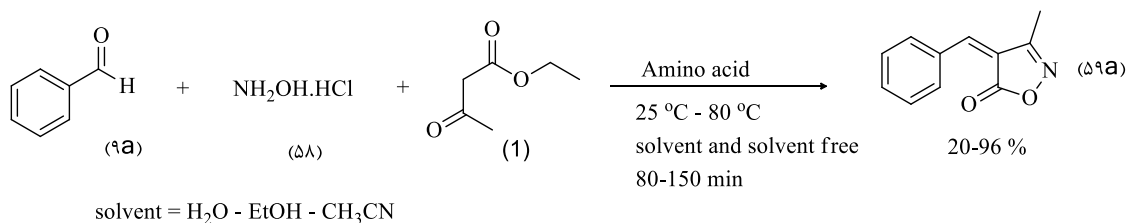
سپس از واکنش مشتقات ایزوکسازول سنتز شده حاصل از آلدهیدهای دارای گروه پروپارژیل اوکسی (۶۰) با آزید های آروماتیک (۴۸) در حضور مس (II) استات و سدیم آسکوربات، در حلال اتانول مشتقات جدید ۱، ۲، ۳-تری-آزول‌های متصل به سیستم ایزوکسازول (۶۱) با بهره‌ی بالا سنتز گردید (شکل ۲-۲).



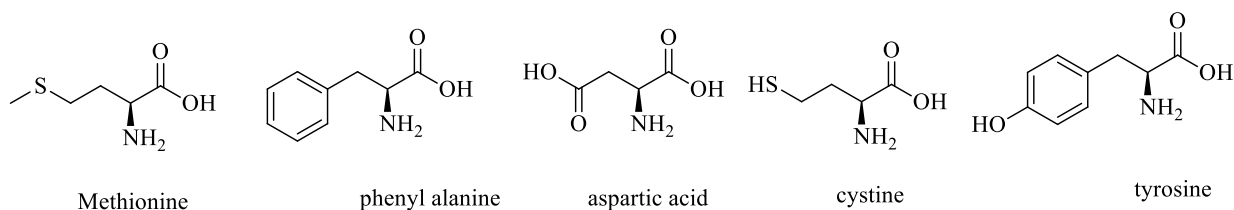
شکل ۲-۲: سنتز ۱، ۲، ۳-تری‌آزول‌های متصل شده به سیستم ایزوکسازول

۱-۲- بهینه کردن شرایط واکنش سنتز ایزوکسازولها با استفاده آمینواسیدها به عنوان کاتالیزگر

در این پژوهش برای بهینه سازی شرایط واکنش، از اتیل استواسات و بنزالدهید و هیدروکسیل آمین هیدروکلرید به عنوان واکنش مینا استفاده شد (شکل ۲-۳). در این واکنش از آمینواسیدهای متیونین، فنیل آلانین، تیروزین، آسپارتیک اسید و سیستئین استفاده شد (شکل ۲-۴). واکنش در حضور مقادیر متفاوتی از کاتالیزگر، در حلال-های مختلف و در دماهای مختلف انجام شد. نتایج در جدول جدول ۱-۲ نشان داده شده است. با بررسی اثر حلال مشخص گردید که شرایط بدون حلال بازدهی بالاتری را ایجاد می کند. همچنین با بررسی اثر کاتالیزگرهای مختلف مشخص گردید که بهترین بازدهی واکنش مربوط شرایطی بود که از آمینواسید متیونین استفاده شد. با افزایش و کاهش مقدار کاتالیزگر، مقدار بهینه ی کاتالیزگر متیونین، ۱۵ درصد مولی تعیین شد. در مرحله بعد به دنبال یافتن دمای مناسب، ابتدا واکنش در دمای اتاق انجام شد. پیشرفت واکنش در این دما بسیار خوب بود و بازدهی بالایی از فرآورده به دست آمد. برای اطمینان از رسیدن به بالاترین بازده و کوتاه ترین زمان، انجام واکنش در چندین دما بررسی شد. با بررسی نتایج، بهترین دما حدود 25°C (دمای اتاق) تعیین گردید (جدول ۱-۲).



شکل ۲-۳: بهینه کردن شرایط واکنش سنتز ایزوکسازولها با استفاده آمینواسیدها به عنوان کاتالیزگر



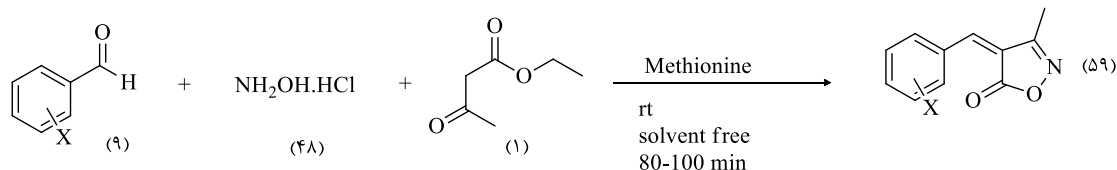
شکل ۲-۴: ساختار آمینواسیدهای استفاده شده به عنوان کاتالیزگر جهت بهینه کردن شرایط واکنش سنتز ایزوکسازولها

جدول ۱-۲: بهینه سازی کاتالیزگر، مقدار کاتالیزگر، حلال و دما در واکنش سنتز ۳-متیل-۴-بنزیلیدن ایزوکسازول-۵(۴H)اون

ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (mol%)	حلال	دما (°C)	زمان (min)	بهره واکنش (%)
۱	فنیل آلانین	۱۵	-	r.t	۹۰	۸۰
۲	فنیل آلانین	۱۵	-	۵۰	۹۰	۸۵
۳	تیروزین	۱۵	-	r.t	۱۲۰	۶۵
۴	تیروزین	۱۵	-	۵۰	۱۰۰	۷۰
۵	آسپارتیک اسید	۱۵	-	r.t	۱۵۰	۲۰
۶	آسپارتیک اسید	۱۵	-	۵۰	۱۲۰	۳۵
۷	سیستئین	۱۵	-	r.t	۱۵۰	۳۰
۸	سیستئین	۱۵	-	۵۰	۱۲۰	۴۵
۹	سیستئین	۱۵	-	۸۰	۱۲۰	۵۳
۱۰	متیونین	۱۵	-	r.t	۸۰	۹۶
۱۱	متیونین	۱۵	-	۵۰	۸۰	۹۶
۱۲	متیونین	۱۰	-	r.t	۸۰	۸۰
۱۳	متیونین	۲۰	-	r.t	۸۰	۹۶
۱۴	متیونین	۱۵	H ₂ O	r.t	۱۲۰	۶۰
۱۵	متیونین	۱۵	EtOH	r.t	۱۰۰	۷۰
۱۶	متیونین	۱۵	CH ₃ CN	r.t	۱۵۰	۴۵
۱۷	متیونین	۱۵	EtOH/ H ₂ O (1:1)	r.t	۱۲۰	۶۰

۱-۲- سنتز مشتقات ۳-متیل-۴-بنزیلیدن ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون

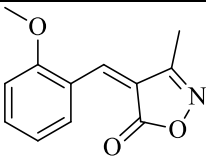
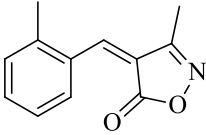
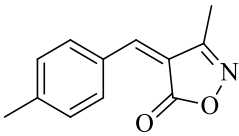
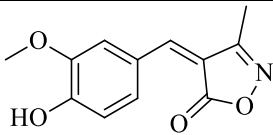
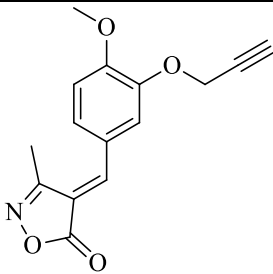
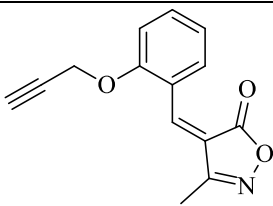
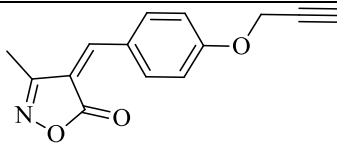
بعد از یافتن شرایط بهینه، واکنش را با استفاده از مشتقات دیگری از آلدهیدهای آروماتیک، اتیل استواسنات و هیدروکسیل آمین هیدروکلرید گسترش دادیم. پیشرفت واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک پیگیری شد: فرآورده‌ها جداسازی، خالص‌سازی و شناسایی شدند. نتایج در جدول ۲-۲ نشان داده شده است.



شکل ۲-۵: سنتز مشتقات ۳-متیل-۴-بنزیلیدن ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون

جدول ۲-۲: سنتز مشتقات ۳-متیل-۴-(۴-هیدروکسی-۳-متوکسی-بنزیلیدن) ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون

شماره ترکیب	محصول واکنش	زمان (دقیقه)	بهره واکنش (%)	نقطه‌ی ذوب (°C)	نقطه‌ی ذوب مرجع (°C)
۵۹a		۸۰	۹۶	۱۴۱-۱۴۳	۱۴۱-۱۴۳ [۴۶]
۵۹b		۷۰	۹۰	۲۰۰-۲۰۴	۲۰۰-۲۰۲ [۴۷]
۵۹c		۵۰	۹۶	۲۰۹-۲۱۱	۲۱۱-۲۱۳ [۴۷]
۵۹d		۹۰	۸۶	۲۰۰-۲۰۲	۱۹۸-۲۰۰ [۴۷]
۵۹e		۷۰	۹۵	۱۷۳-۱۷۵	۱۷۴-۱۷۶ [۴۶]

۱۷۰-۱۷۲ [۴۶]	۱۷۰-۱۷۲	۹۰	۶۰		۵۹f
۱۳۴-۱۳۵ [۴۷]	۱۳۳-۱۳۵	۸۵	۷۰		۵۹g
۱۳۶-۱۳۷ [۴۶]	۱۳۷-۱۳۹	۹۵	۶۰		۵۹h
۱۸۸-۱۹۰ [۴۶]	۱۸۶-۱۸۸	۸۶	۱۰۰		۵۹i
جدید	۱۴۵-۱۴۷	۸۵	۹۰		۵۹j
جدید	۱۵۸-۱۶۱	۹۰	۷۰		۵۹k
جدید	۱۶۵-۱۶۷	۹۲	۸۰		۵۹l

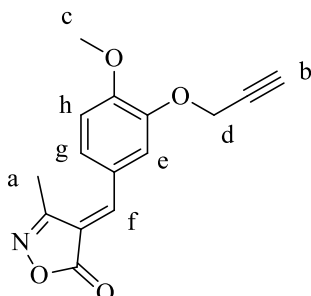
استفاده از آلدهیدهای آروماتیک دارای گروه الکترون دهنده بر روی حلقه، منجر به تشکیل فرآورده با بازدهی بسیار بالایی می‌شود. در حالیکه آلدهیدهای آروماتیک دارای گروه الکترون کشنده بر روی حلقه به کندی واکنش می‌دهند و فرآورده با بازدهی کمتر ایجاد می‌کنند. هنگام استفاده از مشتقات نیترو بنزآلدهید در زمان طولانی، فرآورده قابل ملاحظه‌ای تولید نکرد.

۲-۲- شواهد طیفی مشتقات جدید سنتز شده ۳-متیل-۴-بنزیلیدن ایزوکسازول-

۵-(۴H)-اون

۲-۲-۱- ترکیب ۴-(۴-متوکسی-۲-این-۱-یلوکسی)-۳-متیل ایزوکسازول-۵-(۴H)-

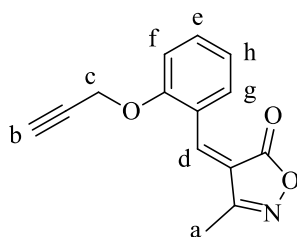
اون (۵۹j)



در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف شماره ۱)، پروتون های گروه متیل موقعیت a به صورت یک قله یکتایی در ۲/۲۹ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می گردند. پروتون استیلنی موقعیت b به شکل یک قله سه تایی با ثابت جفت شدگی ۲/۲ Hz در ۳/۶۰ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود. پروتون های گروه متیل موقعیت c به صورت یک قله یکتایی در ۳/۹۴ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می شوند. پروتون های گروه متیلن موقعیت d به صورت یک قله دوتایی در ۴/۸۵ ppm با ثابت جفت شدگی ۲/۱ Hz و سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. پروتون آروماتیک موقعیت h به صورت یک قله دوتایی با ثابت جفت شدگی ۸/۷ Hz در ۷/۲۶ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می شود. پروتون الکینی موقعیت f به صورت یک قله یکتایی در ۷/۸۷ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. پروتون آروماتیک موقعیت g به صورت یک قله دوتایی در ۸/۱۵ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون با ثابت جفت شدگی های ۸/۷ و ۱/۸ Hz مشاهده می گردند. پروتون آروماتیک e به صورت یک قله دوتایی در ۸/۴۸ ppm با جفت شدگی ۱/۸ Hz با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. در طیف- ^{13}C این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف شماره ۲)، پیک های مربوط به کربن های آلیفاتیک در ۱۱/۷ و ۵۶/۶ و ۵۵/۵ ppm مشاهده می شوند. پیک های مربوط به کربن های آلکینی در ۷۹/۱ و ۷۹/۱ ppm و پیک های مربوط به کربن های آروماتیک در ۱۱۲/۶، ۱۱۵/۹، ۱۱۸/۶، ۱۲۶/۲، ۱۳۱/۹، ۱۴۶/۵، ۱۵۱/۳ و ۱۵۵/۲ ppm ظاهر شده اند. پیک ۱۶۹/۱ ppm مربوط به گروه کربونیل می باشد. در مجموع ۱۵ پیک مشاهده می شود برابر تعداد انواع کربن است.

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است (طیف شماره ۳)، جذب‌های کششی مربوط به حلقه‌ی بنزن در ۱۴۴۶ و ۱۵۶۶ cm^{-1} ، جذب کششی مربوط به پیوند C-H استیلنی در ۳۲۴۶ cm^{-1} ، جذب کششی پیوند C=O در ۱۷۲۴ cm^{-1} و جذب کششی پیوند سه‌گانه کربن-کربن در حدود ۲۱۰۰ cm^{-1} مشاهده می‌گردند.

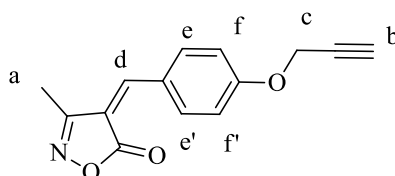
۲-۲-۲- ترکیب ۳-متیل-۴-(۲-پروپ-۲-این-۱-ایلوکسی) بنزیدین (ایزوکسازول-۵(۴H)-اون (۵۹k)



در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف شماره ۴)، پروتون‌های گروه متیل موقعیت a به صورت یک قله یکتایی در ۱/۸۱ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌گردند. پروتون استیلنی موقعیت b به شکل یک قله سه تایی با جفت شدگی ۲/۲ Hz در ۳/۵۲ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. پروتون‌های گروه متیلن موقعیت c به صورت یک قله دوتایی با جفت شدگی ۲/۴ Hz در ۴/۸۱ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون موقعیت d به صورت یک قله یکتایی در ۴/۹۰ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. پروتون آروماتیک موقعیت h به صورت یک قله سه تایی در ۶/۹۶ ppm با جفت شدگی ۷/۳ Hz با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود. پروتون آروماتیک موقعیت f به صورت یک قله دوتایی با جفت شدگی ۷/۵ Hz در ۷/۰۸ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. پروتون آروماتیک موقعیت g به صورت یک قله دوتایی دوتایی با جفت شدگی‌های ۷/۵ و ۱/۲ Hz در ۷/۱۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌گردد. پروتون آروماتیک e به صورت یک قله چندتایی در ۷/۲۸ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف شماره ۵)، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۱/۱ و ۲۸/۲ و ۵۶/۱ ppm مشاهده می‌شود. پیک‌های مربوط به کربن‌های آلکینی در ۷۸/۴ و ۷۹/۶ ppm مشاهده می‌شود. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک ۱۱۲/۹، ۱۱۲/۲، ۱۲۸/۴، ۱۲۸/۶، ۱۲۸/۸، ۱۲۹/۲، ۱۵۴/۹ و ۱۶۱/۵ ppm ظاهر شده اند. پیک ۱۷۲/۰ مربوط به گروه کربونیل می‌باشد. در مجموع ۱۴ پیک مشاهده می‌شود برابر تعداد انواع کربن است.

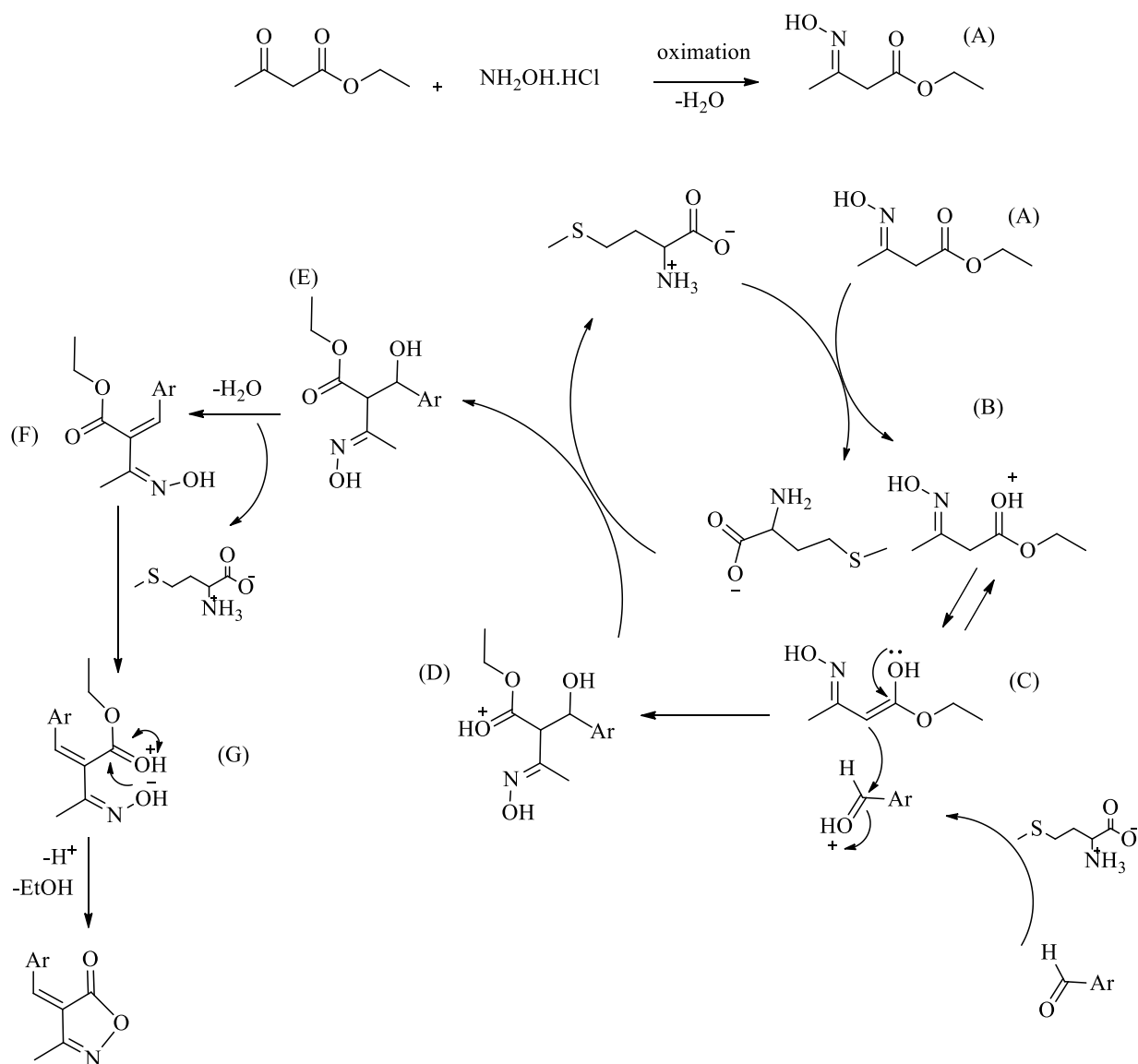
در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است (طیف شماره ۶)، جذب‌های کششی مربوط به حلقه‌ی بنزن در ۱۴۴۱ و ۱۵۶۶ cm^{-1} جذب کششی مربوط به پیوند C-H استیلنی در ۳۴۴۶ cm^{-1} جذب کششی پیوند C=O در ۱۷۳۰ cm^{-1} و جذب کششی پیوند سه‌گانه کربن-کربن در حدود ۲۱۲۳ cm^{-1} مشاهده می‌گردند.

۲-۲-۳- ترکیب ۳-متیل-۴-۴- (پروپ-۲-این-۱-ایلوکسی) بنزیلیدن (ایزوکسازول-۵-۴H)-ا-ون (۵۹۱)



در طی $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف شماره ۷)، پروتون‌های گروه متیل a به صورت یک قله یکتایی در ۲/۲۹ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌گردند. پروتون استیلنی موقعیت b به شکل یک قله سه تایی در ۳/۶۹ ppm با جفت شدگی ۲/۴ Hz و سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. پروتون متیلنی موقعیت c به صورت یک قله دوتایی با جفت شدگی ۲/۴ Hz در ۴/۹۹ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون‌های آروماتیک موقعیت f و f' به صورت یک قله دوتایی در ۷/۲۳ ppm با جفت شدگی ۸/۷ Hz و سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شوند. پروتون موقعیت d به صورت یک قله یکتایی در ۷/۹۱ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های آروماتیک موقعیت e و e' به صورت یک قله دوتایی با جفت شدگی ۹/۰ Hz در ۸/۵۵ ppm و سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌گردند. در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف شماره ۸)، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۱/۷ و ۳۱/۱ و ۵۶/۴ ppm مشاهده می‌شود. پیک‌های مربوط به کربن‌های آلکینی در ۷۸/۹ و ۷۹/۴ ppm مشاهده می‌شود. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک ۱۱۵/۸، ۱۱۶/۰، ۱۱۶/۲، ۱۲۶/۷، ۱۳۷/۱، ۱۵۱/۵، ۱۶۲/۴ و ۱۶۲/۷ ppm ظاهر شده‌اند. پیک ۱۶۹/۰ ppm مربوط به گروه کربونیل می‌باشد. در مجموع ۱۴ پیک مشاهده می‌شود برابر تعداد انواع کربن است. در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است (طیف شماره ۹)، جذب‌های کششی مربوط به حلقه‌ی بنزن در ۱۴۳۳ و ۱۵۵۴ cm^{-1} جذب کششی مربوط به پیوند C-H استیلنی در ۳۲۶۹ cm^{-1} جذب کششی پیوند C=O در ۱۷۳۹ cm^{-1} و جذب کششی پیوند سه‌گانه کربن-کربن در حدود ۲۱۱۰ cm^{-1} مشاهده می‌گردند.

۳-۲- مکانیسم واکنش سنتز ۳-متیل-۴-بنزیلیدن ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون
با استفاده از کاتالیز گر متیونین



شکل ۲-۶: مکانیسم واکنش سنتز ۳-متیل-۴-بنزیلیدن ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون با استفاده از کاتالیز گر متیونین

اتیل استواسات طی فرایند اکسیمی شدن و با حذف آب به ترکیب اکسیم A تبدیل می شود. اکسیم با پروتونه شدن توسط متیونین به ترکیب B تبدیل می شود. ترکیب B با ترکیب C در تعادل می باشد. ترکیب C با آلدهید فعال شده به وسیله متیونین، ترکیب D را ایجاد می کند. ترکیب D با از دست دادن H به ترکیب E تبدیل می شود. ترکیب E با از دست آب، به ترکیب F تبدیل می شود. در ادامه ترکیب F با پروتونه شدن به ترکیب G تبدیل می شود. در نهایت ترکیب G با یک حمله درون مولکولی، محصول را ایجاد می کند.

۲-۴- بازیابی کاتالیزگر متیونین و استفاده مجدد از آن

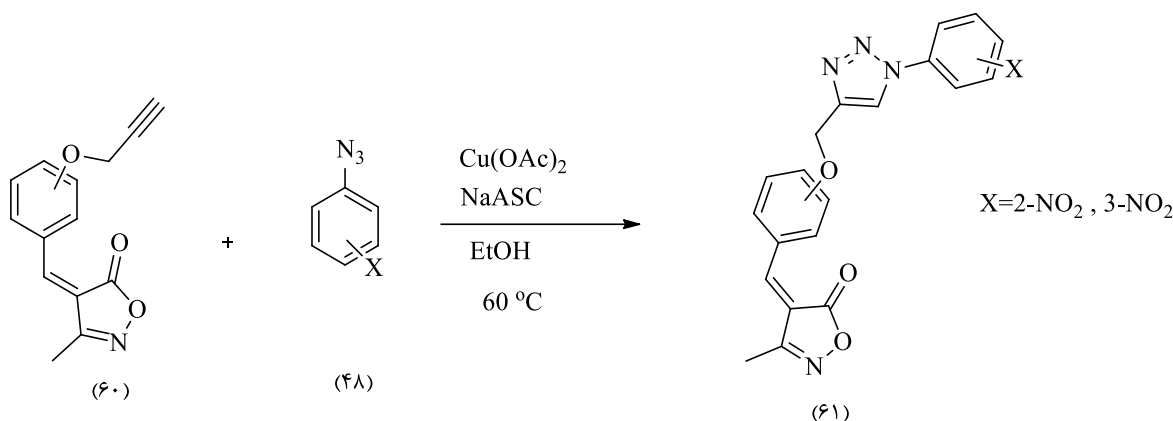
یکی از مزیت‌های این کاتالیزگر قابل بازیافت بودن آن است. این کاتالیزگر را به راحتی می‌توان بازیابی کرد و پس از خشک کردن مجدداً در واکنش دیگری مورد استفاده قرار داد. پس از پایان واکنش به مخلوط آب اضافه کرده و با صاف کردن، رسوب فراورده جداسازی شده و با تبخیر حلال از محلول زیر صافی، کاتالیزگر به دست آمد. کاتالیزگر به دست آمده با اتانول سرد شستشو داده شده و مجدداً مورد استفاده قرار گرفت. جدول ۲-۳ نتایج سه بازیافت متوالی را نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود پس از سه بازیافت، بهره واکنش به ۶۳ درصد کاهش می‌یابد.

جدول ۲-۳: بهره واکنش و زمان انجام واکنش پس از بازیافت کاتالیزگر

تعداد دفعات بازیافت	اول	دوم	سوم
زمان (دقیقه)	۸۰	۱۰۰	۱۲۰
بازده (%)	۸۳	۷۶	۶۳

۲-۵- سنتز ۱،۲،۳-تری‌آزول‌های متصل شده به سیستم ایزوکسازول

با توجه به خواص متعدد و گوناگون ایزوکسازول و ۱،۲،۳-تری‌آزول‌ها در صنعت، داروسازی و کشاورزی و همچنین افزایش خاصیت دارویی بر اثر اتصال حلقه‌های هتروسیکل به یک دیگر، در این بخش از پژوهش سنتز ترکیبات جدید ۱،۲،۳-تری‌آزول‌های متصل شده به سیستم ایزوکسازول مورد بررسی قرار می‌گیرد. برای این منظور از ایزوکسازول‌های سنتز شده در مرحله قبل، دارای گروه پروپارژیل‌اوکسی استفاده شد. این ترکیبات با آزیدهای آروماتیک تحت شرایط واکنش کلیک و در حضور مس (II) استات و سدیم آسکوربات در حلال اتانول وارد واکنش شد و ۱،۲،۳-تری‌آزول‌های متصل شده به سیستم ایزوکسازول سنتز گردید (شکل ۲-۷).

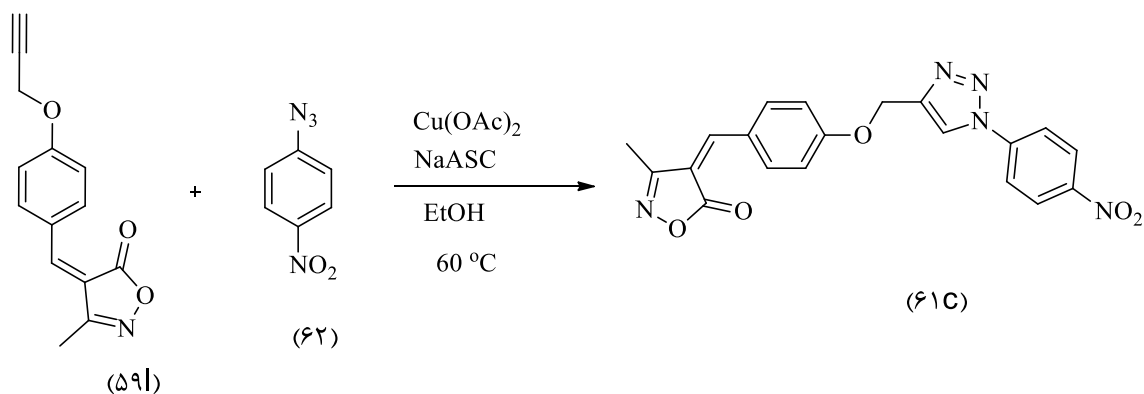


شکل ۷-۲: سنتز ۱،۲،۳-تری‌آزول‌های متصل شده به سیستم ایزوکسازول

۶-۲- بهینه کردن شرایط واکنش سنتز ۱،۲،۳-تری‌آزول‌های متصل شده به

سیستم ایزوکسازول

به منظور بهینه کردن شرایط واکنش، واکنش ترکیب ۳-متیل-۴-(۴-پروپ-۲-ین-۱-یلوکسی) بنزیلیدن - ایزوکسازول-۵ (۴H) -اون (۵۹۱) با ۴-آزیدونیتروبنزن به عنوان مدل انتخاب شد (شکل ۷-۲). نمک‌های مس (II) سولفات و مس (II) استات به عنوان کاتالیزگر انتخاب شد تا اثر هریک بررسی شود. از آب، DMF، اتانول و استونیتریل به عنوان حلال استفاده شد. همچنین اثر دما نیز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج در جدول ۴-۲ نشان داده شده است. بهترین بازده واکنش (۹۶ درصد) و کوتاه ترین زمان مربوط به شرایط کاتالیزگری مس (II) استات (۱۰ درصد مولی) و حلال اتانول و دمای اتاق می‌باشد. این شرایط به عنوان شرایط بهینه انتخاب شد.



شکل ۸-۲: واکنش مدل جهت بهینه کردن شرایط واکنش سنتز ۱،۲،۳-تری‌آزول‌های متصل شده به سیستم ایزوکسازول

جدول ۲-۴: بهینه کردن شرایط واکنش سنتز ۳،۲،۱-تری آزول‌های متصل شده به سیستم ایزوکسازول

ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (mol%)	حلال	دما (°C)	زمان	بهره واکنش (%)
۱	CuSO ₄	۱۰	H ₂ O	r.t	۷ ساعت	۶۰
۲	CuSO ₄	۱۰	H ₂ O	۵۰	۶ ساعت	۶۵
۳	CuSO ₄	۱۰	DMF	r.t	۵ ساعت	۶۸
۴	CuSO ₄	۱۰	DMF	r.t	۵ ساعت	۷۰
۵	CuSO ₄	۱۰	EtOH	r.t	۲ ساعت	۸۰
۶	CuSO ₄	۱۰	EtOH	۵۰	۱ ساعت	۸۵
۷	CuSO ₄	۱۰	CH ₃ CN	r.t	۳ ساعت	۷۰
۸	CuSO ₄	۱۰	CH ₃ CN	۵۰	۳ ساعت	۷۵
۹	Cu(OAc)₂	۱۰	EtOH	r.t	۱ ساعت	۹۵
۱۰	Cu(OAc) ₂	۱۰	EtOH	۵۰	۱ ساعت	۹۵
۱۱	Cu(OAc) ₂	۱۰	EtOH	۶۰	۵۰ دقیقه	۹۶
۱۲	Cu(OAc) ₂	۱۰	EtOH	reflux	۳۰ دقیقه	۹۶
۱۳	Cu(OAc) ₂	۵	EtOH	۶۰	۴۰ دقیقه	۹۵
۱۴	Cu(OAc) ₂	۱۰	EtOH/H ₂ O	۶۰	۱ ساعت	۸۰

۷-۲- سنتز ترکیبات جدید ۳،۲،۱-تری آزول متصل به سیستم ایزوکسازول

از واکنش ایزوکسازول‌های پروپارژیل و آزیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر مس (II) استات و سدیم آسکورات در حلال اتانول و دمای اتاق، ترکیبات جدید ۳،۲،۱-تری آزول متصل به سیستم ایزوکسازول سنتز گردید. نتایج در جدول ۵-۲ نشان داده شده است.

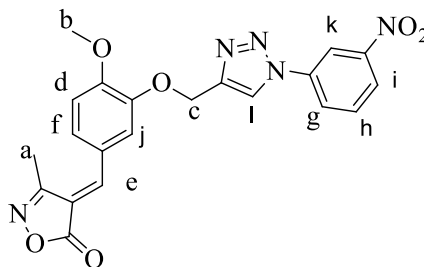
جدول ۵-۲ : سنتز ترکیبات جدید ۳،۲،۱-تری آزول متصل به سیستم ایزوکسازول

ردیف	ماده‌ی اولیه	محصول واکنش	نقطه‌ی ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش (%)
۶۱a			۱۴۴-۱۴۶	۷۹
۶۱b			۱۵۵-۱۵۸	۷۴

۸-۲- شواهد طیفی ترکیبات ۱،۲،۳-تری آزول متصل به سیستم ایزوکسازول

۸-۲-۱- ترکیب ۴-متوکسی-۳-((۱-((۳-نیتروفنیل)-H۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)متوکسی)

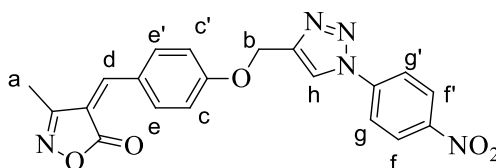
بنزیلیدین)-۳-متیل ایزوکسازول-۵(H۴)-اون (۶۱a)



در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف شماره ۱۰)، پروتون‌های گروه متیل موقعیت a به صورت یک قله یکتایی در ۲/۳۰ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌گردند. پروتون‌های گروه متیل موقعیت b به صورت یک قله یکتایی در ۳/۹۳ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشخص شده‌اند. پروتون‌های متیلن موقعیت c به صورت یک قله یکتایی در ۵/۳۲ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون آروماتیک موقعیت d به صورت یک قله دوتایی با جفت شدگی ۸/۴ Hz در ۷/۲۸ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌است. پروتون‌های موقعیت e و f به صورت یک قله چندتایی در ناحیه ppm ۷/۹۶ - ۷/۹۱ با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شوند. پروتون آروماتیک موقعیت h به صورت یک قله دوتایی دوتایی با جفت شدگی‌های ۸/۴ و ۱/۵ Hz در ۸/۱۳ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. پروتون آروماتیک موقعیت g به صورت یک قله دوتایی دوتایی با جفت‌شدگی‌های ۸/۱ و ۱/۵ Hz در ۸/۳۷ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌گردد. پروتون آروماتیک i به صورت یک قله دوتایی با جفت‌شدگی ۸/۱ Hz در ۸/۴۵ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌است. پروتون آروماتیک j به صورت یک قله دوتایی در ۸/۶۴ با جفت شدگی ۱/۵ Hz و سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌است. پروتون آروماتیک k به صورت یک قله سه‌تایی در ۸/۷۷ ppm با جفت شدگی ۱/۹ Hz و سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. در نهایت پروتون CH حلقه‌ی تری‌آزول (موقعیت l) به صورت یک قله یکتایی با ۹/۲۲ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده‌است. در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده‌است (طیف شماره ۱۱)، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۱/۷ و ۵۶/۵ ppm و ۶۲/۰ ppm مشاهده می‌شوند. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک ۱۱۲/۵، ۱۱۵/۴، ۱۱۵/۸، ۱۱۸/۰، ۱۲۳/۷، ۱۲۴/۲، ۱۲۶/۳، ۱۲۶/۷، ۱۳۱/۸، ۱۳۲/۰، ۱۳۷/۶، ۱۴۴/۱، ۱۴۷/۳، ۱۴۹/۰، ۱۵۲/۰، ۱۵۵/۱، ۱۶۲/۷ ppm ظاهر شده‌اند. پیک ۱۶۹/۲ ppm مربوط به گروه کربونیل می‌باشد. در مجموع ۲۱ پیک مشاهده می‌شود برابر تعداد انواع کربن است. در طیف IR این

ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است (طیف شماره ۱۲)، جذب کششی مربوط به حلقه‌ی آروماتیک در ۱۴۴۱ و ۱۵۳۹ cm^{-1} می‌باشد، جذب کششی مربوط به پیوند C-H استیلنی در ۳۴۵۸ cm^{-1} جذب کششی پیوند C=O در ۱۷۳۰ cm^{-1} ، جذب‌های کششی NO_2 در ۱۳۵۰ و ۱۵۸۷ cm^{-1} مشاهده می‌گردند.

۲-۸-۲- ترکیب ۳-متیل-۴-((۴-نیتروفنیل)-(۱-۲،۱- H)-تری آزول-۴-ایل)متوکسی)
بنزیلیدین)ایزوکسازول-۵(H۴)-اون (۶۱b)



در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف شماره ۱۳)، پروتون‌های گروه متیل موقعیت a به صورت یک قله یکتایی در ۲/۲۹ ppm با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌گردند. پروتون‌های گروه متیلن موقعیت b به شکل یک قله یکتایی در ۵/۴۷ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشخص شده‌اند. پروتون‌های آروماتیک موقعیت c و c' به صورت یک قله دوتایی در ۷/۳۳ ppm با جفت شدگی ۸/۷ Hz سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌شوند. پروتون موقعیت d به صورت یک قله یکتایی در ۷/۹ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های آروماتیک موقعیت g به صورت یک قله دوتایی در ۸/۲۶ ppm با جفت شدگی ۹/۰ Hz با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شوند. پروتون‌های آروماتیک موقعیت f و f' به صورت یک قله دوتایی با جفت شدگی ۹/۰ Hz در ۸/۴۸ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون ظاهر شده است. پروتون‌های آروماتیک موقعیت e و e' به صورت یک قله دوتایی با جفت شدگی ۸/۷ Hz در ۸/۵۶ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون مشاهده می‌گردند. پروتون CH حلقه‌ی تری آزول h به صورت یک قله یکتایی در ۹/۲۴ ppm با سطح زیر پیک یک پروتون ظاهر شده است. در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است (طیف شماره ۱۴)، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۱/۷ و ۶۱/۸ ppm مشاهده می‌شوند. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک ۱۱۶/۱، ۱۲۱/۲، ۱۲۴/۱، ۱۲۶/۰، ۱۳۷/۳، ۱۴۱/۲، ۱۴۷/۳، ۱۵۱/۶ و ۱۵۱/۶ ppm ظاهر شده‌اند. پیک ۱۶۹/۰ ppm مربوط به گروه کربونیل می‌باشد. در مجموع ۱۵ پیک مشاهده می‌شود برابر تعداد انواع کربن است. در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است (طیف شماره ۱۵)، جذب کششی مربوط به حلقه‌ی آروماتیک در ۱۴۶۰ cm^{-1} و جذب کششی مربوط به پیوند C-H استیلنی در ۳۱۹۷ cm^{-1} جذب کششی پیوند C=O در ۱۷۵۱ cm^{-1} و جذب کششی NO_2 در حدود ۱۳۵۰ و ۱۵۷۶ cm^{-1} مشاهده می‌گردند.

۲-۹- نتیجه گیری

روش‌های سنتز متعددی برای تهیه ایزوکسازول‌های دارای استخلاف گزارش شده است. در این پژوهش ترکیبات مختلفی از ایزوکسازول‌های دارای استخلاف را به وسیله واکنش‌های چندجزیی در حضور کاتالیزگر متیونین سنتز شد. از امتیازات این روش می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

۱- گزینش‌پذیری بالا محصولات

۲- سازگاری با محیط‌زیست به دلیل انجام واکنش در شرایط دمای اتاق و شرایط بدون حلال

۳- استفاده از آمینواسید به‌عنوان کاتالیزگر

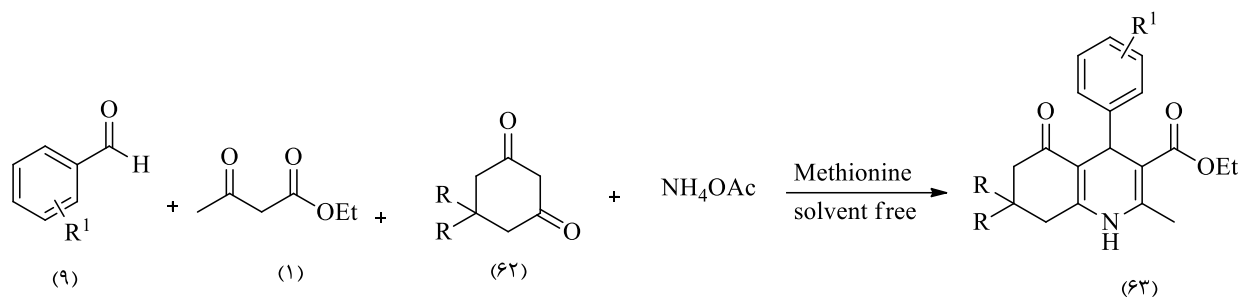
۴- تک مرحله ای و تک ظرف بودن واکنش

۵- عدم نیاز به جداسازی فرآورده از طریق روش‌های کروماتوگرافی.

در بخش دوم این پژوهش ترکیبات جدید ۱،۲،۳-تری‌آزول متصل شده به حلقه‌ی ایزوکسازول از واکنش ایزوکسازول‌های با استخلاف پروپارژیل‌اوکسی با آزیده‌های آروماتیک در شرایط واکنش کلیک سنتز شد. ساختار تمامی ترکیبات به وسیله $^1\text{H-NMR}$ و $^{13}\text{C-NMR}$ و IR آنالیز شد.

۲-۱۰- آینده نگری

می‌توان از آمینواسیدها به خصوص متیونین به عنوان کاتالیزگر در سایر واکنش چند جزئی شناخته شده استفاده کرد. یکی از این واکنش‌هایی که می‌توان به آن اشاره کرد در زیر آمده است :



شکل ۲-۹ : واکنش سنتز پلی‌هیدروکینولین‌ها در حضور کاتالیزگر متیونین

فصل سوم

بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۳-۱- دستگاه‌ها

طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته ای ^1H NMR با میدان ۳۰۰ MHz و ^{13}C NMR با میدان ۷۵MHz به‌وسیله-ی بخش آنالیز دستگاهی پژوهشکده بوعلی سینا مشهد انجام شده است. چندگانگی رزونانس مغناطیس هسته به‌صورت یکتایی (S)، دوتایی (d)، سه‌تایی (t) و چندتایی (m) مشخص شده‌اند. از (TMS) به‌عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است. طیف‌های مادون قرمز (IR) با استفاده از دستگاه IR Spectrometer 470 Shimadzo بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام شد. طیف‌های ترکیبات به‌صورت قرص‌های KBr گرفته شده است. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند. نقطه ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead Electrothermal / اندازه‌گیری شده است.

۳-۲- مواد اولیه

مواد اولیه‌ی شیمیایی از شرکت‌های تجاری اکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ تهیه شده و بدون خالص‌سازی استفاده شد. حلال‌ها از برخی شرکت‌های داخلی تهیه شدند. پیشرفت واکنش‌ها توسط کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با استفاده از صفحه‌های سیلیکاژل ۶۰ کنترل شد و ترکیبات با تابش‌دهی نور فرابنفش (UV) با طول موج‌های ۲۵۴ nm – ۳۶۶ nm بررسی شدند. فرآورده‌های واکنش به‌وسیله روش‌های صاف کردن و متبلور کردن جداسازی و خالص‌سازی شدند.

۳-۳- سنتز آلدهیدهای پروپارژیل‌دار

مشتق هیدروکسی‌بنزآلدهید (۲ mmol) در استون (۵ mL) و در بالن ۲۵mL ضمن هم‌زدن حل شد. پروپارژیل برمید (۲/۵mmol) و پتاسیم کربنات (۲mmol) به بالن اضافه شد. مخلوط واکنش در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶ ساعت در شرایط رفلاکس هم‌زده شد. بعد از پایان واکنش (کروماتوگرافی لایه نازک) حلال تبخیر شد و رسوب به دست آمده با آب شستشو داده شد و در پایان در حلال اتانول متبلور شد.

^۱ Across

^۲ Fluka

^۳ Merck

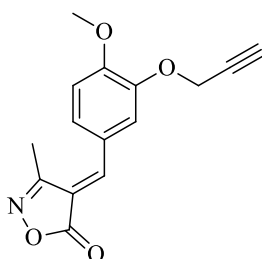
۳-۴- سنتز مشتقات ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون با استفاده از متیونین به عنوان

کاتالیزگر

به یک لوله آزمایش مجهز به همزن مغناطیسی اتیل استواسات (۱/۲ میلی مول) و هیدروکسیل آمین هیدروکلرید (۱/۲ میلی مول) اضافه شد. این واکنش در شرایط بدون حلال و در دمای اتاق انجام گرفت. بعد از حدود ۱۵ دقیقه از به هم خوردن محتویات لوله آزمایش، آلدئیدهای آروماتیک که پروپارژیل شده بود (۱ میلی مول)، به لوله آزمایش اضافه شد. در این واکنش از متیونین (۱۵ درصد مولی) به عنوان کاتالیزگر استفاده شد. مخلوط واکنش در دمای اتاق به هم زده شد تا اینکه به وسیله ی کروماتوگرافی لایه نازک پایان واکنش را نشان داده شد. رسوب تشکیل شده، صاف (صاف کردن ساده) و با آب مقطر شستشو داده شد. فرآورده به شکل رسوب روی صافی باقی ماند. برای اطمینان از خلوص فرآورده ها و جداسازی کامل کاتالیزور، جامد تشکیل شده در اتانول متبلور شد. در این پژوهش، کاتالیزگر بازیابی گردید و مجدداً در واکنش جدا مورد استفاده قرار گرفت.

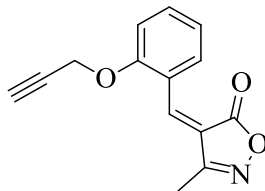
۵۹J: ترکیب ۴-(۴-متوکسی سی-۳-(پروپ-۲-این-۱-ایلوکسی) بنزیلیدن)-۳-متیل ایزوکسازول-

۵-(۴H)-اون



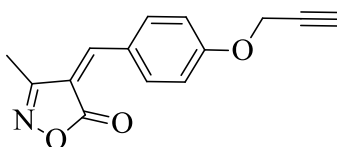
Yellow powder solid (85% yield): mp, (145-147); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.29 (s, 3H, CH_3), 3.60 (t, , $J = 2.2$ Hz 1H, CH), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, CH_2), 7.26 (d, $J = 8.70$ Hz, 1H, Ar-H), 7.87 (s, 1H, CH), 8.15 (d-d, $J = 8.7$, 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 8.48 (d, $J = 1.80$ Hz , 1H, Ar-H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz DMSO-d_6): δ 11.7, 56.6, 79.1, 112.6, 115.9, 118.6, 126.2, 131.9, 146.5, 151.9, 155.2, 162.7, 169.1 ppm; IR (KBr): 3246, 2110, 1724, 1618, 1589, 1566, 1510, 1446, 1279, 1146, 1119, 1018, 922, 879, 775, 729, 671, 569 cm^{-1} .

۵۹K: ترکیب ۳-متیل-۴- (۲- (پروپ-۲-این-۱-ایلوکسی) بنزیلیدن) ایزوکسازول-۵- (۴H)-اون



Yellow powder solid (90% yield): mp, (158-161); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.81 (s, 3H, CH_3), 3.52 (t, 2.2 Hz, 1H, CH), 4.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2), 4.90 (s, 1H, CH), 6.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, ArH), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.19 (d-d, $J = 7.5$, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.82 (m, 1H, ArH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6): δ 11.1, 28.2, 56.1, 79.6, 112.9, 121.2, 129.2, 154.9, 161.5, 172.0 ppm; IR (KBr): 3446, 2123, 1730, 1587, 1566, 1529, 1510, 1441, 1350, 1277, 1146, 1120, 1018, 879, 820, 773, 741, 569 cm^{-1} .

۵۹I: ترکیب ۳-متیل-۴- (۴- (پروپ-۲-این-۱-ایلوکسی) بنزیلیدن) ایزوکسازول-۵- (۴H)-اون



Yellow powder solid (92% yield): mp, (165-167); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.29 (s, 3H, CH_3), 3.69 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH), 4.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, CH_2), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.91 (s, 1H, CH), 8.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6): δ 11.7, 31.1, 56.4, 79.4, 116.0, 126.7, 137.1, 151.5, 162.7, 169.0 ppm; IR (KBr): 3269, 2922, 2110, 1739, 1587, 1554, 1506, 1433, 1377, 1313, 1255, 1178, 1119, 1016, 982, 877, 850, 777, 698, 660, 571 cm^{-1} .

۵-۳- تهیهی آزیدهای آروماتیک

اب مقطر (۵mL) و هیدروکلریک اسید (۱۲M، ۱۵ mL) در یک بالن ۱۰۰ mL تا دمای صفر درجه سانتی گراد سرد شد. مشتق آنیلین (۱۱mmol)، به بالن اضافه شد و با همزن مغناطیسی به مدت ۴۵ دقیقه هم زده شد. سدیم نیتريت (۱۱mmol) در آب (۵mL) به طور کامل حل شد و طی ۳۰ دقیقه به صورت قطره قطره به بالن اضافه شد. دمای مخلوط واکنش در زمان افزایش باید زیر صفر درجه سانتی گراد باشد. در ادامه سدیم آزید (۱۱mmol) در آب (۵mL) حل شد و به صورت قطره قطره در مدت زمان ۱۰ دقیقه به مخلوط

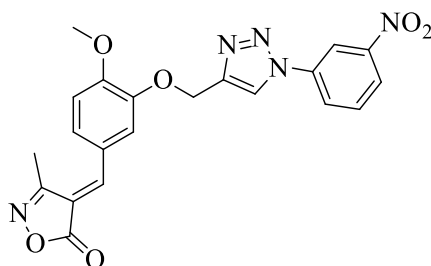
واکنش اضافه شد. هم‌زدن به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق ادامه پیدا کرد. رسوب تشکیل شده صاف و با آب مقطر شستشو داده شد تا زمانی که آب حاصل از شستشو به pH خنثی برسد. در انتها رسوب به دست آمده در اتانول متبلور گردید.

۳-۶- سنتز ۱،۲،۳-تری‌آزول‌های متصل شده به سیستم ایزوکسازول

به مخلوطی از پروپارژیل‌اوکسی ایزوکسازول‌های سنتز شده در مرحله قبل (۱ mmol) و آزیدهای آروماتیک (۱ mmol) در حلال اتانول (۳ mL)، به ترتیب کاتالیزگر مس استات (۱۰ mmol%) و سدیم-آسکوربات (۲۰ mmol%) اضافه شد. مخلوط واکنش در در دمای رفلکس اتانول تا کامل شدن واکنش (بررسی به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک) هم زده شد. پس از پایان واکنش رسوب به دست آمده صاف و با مخلوط (۱:۱) آب / آمونیاک (۵ mL) شستشو داده شد. محصول خالص از طریق شستشوی رسوب با آب به دست آمد. نقطه ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر است :

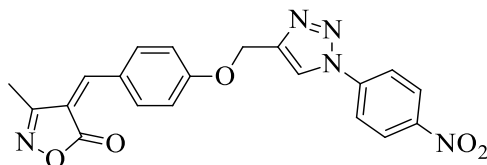
۶۱a : ترکیب ۴-(۴-متوکسی-۳-((۱-((۳-نیترو فنیل)-H-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)متوکسی

بنزیدین)-۳-متیل ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون



Brown powder solid (90% yield): mp, (158-161); ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 5.32 (s, 2H, CH₂), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.91-7.96 (m, 2H, CH, ArH), 8.13 (d-d, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, ArH), 8.37 (d-d, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, ArH), 8.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 8.64 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, ArH), 8.77 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, ArH), 9.22 (s, 1H, CH of triazole) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 11.7, 56.5, 62.0, 112.5, 115.4, 115.8, 118.0, 123.7, 124.2, 126.3, 126.7, 131.8, 132.0, 137.6, 144.1, 147.3, 149.0, 152.0, 155.1, 162.7, 169.2 ppm; IR (KBr): 3485, 1730, 1587, 1566, 1539, 1510, 1441, 1350, 1277, 1147, 1120, 1018, 879, 773, 741, 569 cm⁻¹.

۶b: ترکیب ۳-متیل-۴-((۱-((۴-نیتروفنیل)-H۱-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متوکسی) بنزیدین)ایزوکسازول-۵(H۴)-اون



Brown powder solid (90% yield): mp, (158-161); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 2.29 (s, 3H, CH_3), 5.47 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.91 (s, 1H, CH), 8.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 8.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, ArH), 8.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 9.24 (s, 1H, CH) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ 11.7, 61.8, 116.1, 121.2, 124.1, 126.0, 137.3, 141.2, 147.3, 151.6, 163.2, 169.0 ppm; IR (KBr): 3197, 1751, 1603, 1576, 1460, 1369, 1350, 1267, 1159, 1120, 1092, 989, 899, 876, 769, 613, 579 cm^{-1} .

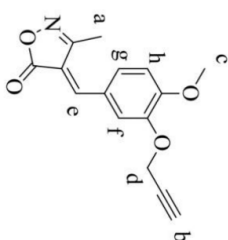
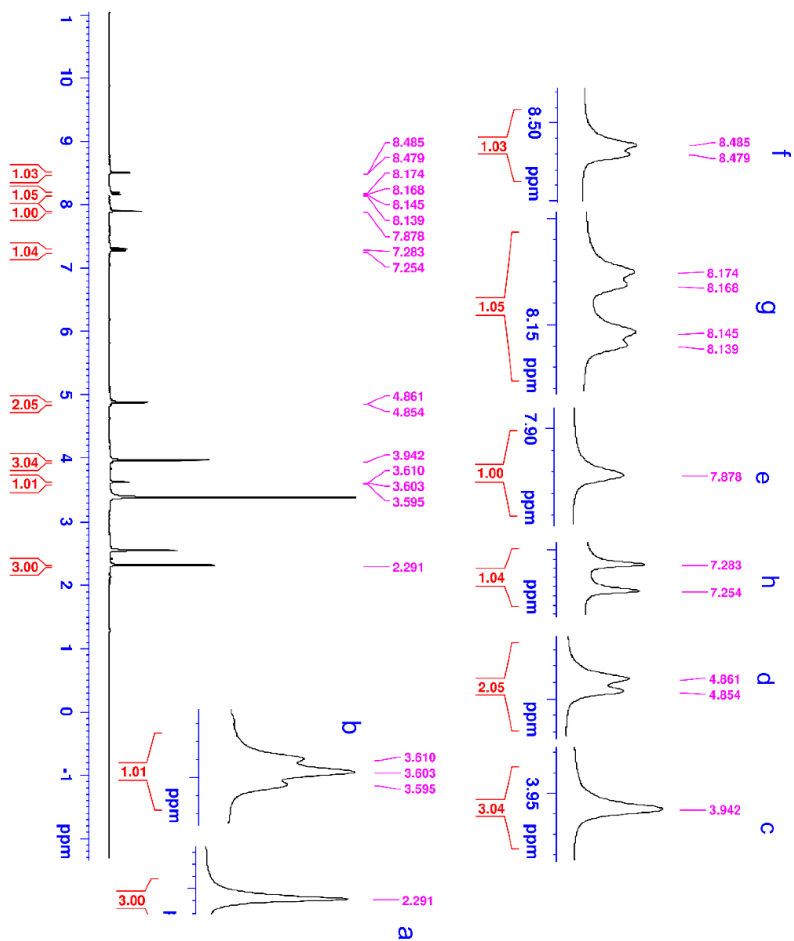
مراج

- [1] Khazdooz, L .; Zarei, A. *Iranian Journal of Catalysis*. **2016**, 6, 69-74.
- [2] Lu, H. Li ,C. *Tetrahedron letters*. **2005**, 46, 5983-5985.
- [3] Carson, C.; Kerr, M. *Chemical Society Reviews*. **2009**, 38, 3051-3060.
- [4] Santos, M.M.; Faria, M.M. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. **2010**, 20, 193-195.
- [5] Kano, H. *Journal of medicinal chemistry*. **1967**, 10, 411-418.
- [6] Diana, P.; Carbone, A. *Bioorganic & medicinal chemistry*. **2010**, 18 ,4524-4529.
- [7] Padmaja, A.; Rajasekhar, C.; *European journal of medical chemistry*. **2011**, 46, 5034-5038.
- [8] Prashanthi, Y.; Kiranmai, K.; Subhashini, N. J. P. *Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. **2008** , 70, 30-35.
- [9] Karabasanagouda, T.; Adhikari, A.V.; Girisha, M. *Indian Journal of Chemistry*. **2009**, 48 ,430-437
- [10] Lee, Y.S.; Park, S.M.; Kim, B. H . *Bioorg. ACS Medicinal Chemistry Letters*. **2009** , 19, 1126-1128.
- [11] Schramm, H.; Saak, W.; Hoenke, C.; Christoffers, J. *European Journal of Organic Chemistry*. **2010**,100, 1745-1753.
- [12] Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R. Fokin. *Journal of the American Chemical Society*. **2003**, 125, 3192-3193.
- [13] Hong, V.; Presolski, S. I.; Ma, C.; Finn, M. *Angewandte Chemie*. **2009**, 121, 10063-10067.
- [14] Niwano, Y.; Seo, A.; Kanai, K.; Hamaguchi, H.; Uchida, K.; Yamaguchi, H. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **1994**, 38, 2204-2206.
- [15] Liang, L.; Astruc, D. *Coordination Chemistry Reviews*. **2011**, 255, 2933-2945.
- [16] Nandivada, H.; Jiang, X.; Lahann, J. *Advanced Materials*. **2007**, 19, 2197-2208.
- [17] Coura, J. R.; De Castro, S. L. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. **2002**, 97, 3-24.
- [18] Blum, C. A.; Zheng, X.; De Lombaert, S. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2004**, 47, 2318-2325.
- [19] Huisgen, R.; Szeimies, G.; Möbius, L. *Chemische Berichte*. **1967**, 100, 2494-2507.
- [20] Houk, K. N. *Helvetica Chimica Acta*. **2010**, 93, 1241-1260.
- [21] Cai, Z.; Li, B. T.; Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Anderson, C. J. *Dalton Transactions*. **2015**, 44, 3945-3948.
- [22] Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *The Journal of Organic Chemistry*. **2002**, 67, 3057-3064.
- [23] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie*. **2002**, 114, 2708-2711.
- [24] Wu, Y. M.; Deng, J.; Fang, X.; Chen, Q. Y. *Journal of Fluorine Chemistry*. **2004**, 125, 1415-1423.
- [25] Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chemical Reviews*. **2008**, 108, 2952-3015.

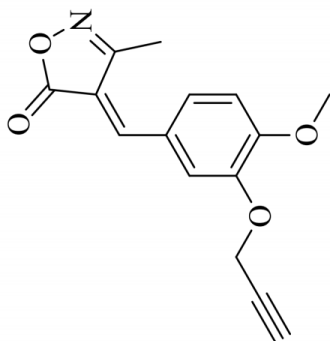
- [26] Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *European Journal of Organic Chemistry*. **2006**, *1*, 51-68.
- [27] Díez-González, S. *Catalysis Science & Technology*. **2011**, *1*, 166-178.
- [28] Barsoum, D. N.; Okashah, N.; Zhang, X.; Zhu, L. *The Journal of Organic Chemistry*. **2015**, *80*, 9542-9551.
- [29] Astruc, D.; Liang, L.; Rapakousiou, A.; Ruiz, J. *Accounts of Chemical Research*. **2011**, *45*, 630-640.
- [30] Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chemical Society Reviews*. **2010**, *39*, 1302-1315.
- [31] Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. *Angewandte Chemie*. **2005**, *117*, 2250-2255.
- [32] Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L. *Journal of the American Chemical Society*. **2005**, *127*, 210-216.
- [33] Pericherla, K.; Jha, A.; Khungar, B.; Kumar, A. *Organic Letters*. **2013**, *15*, 4304-4307.
- [34] Praveena, K. S. S.; Ramarao, E. V. V. S.; Murthy, N. Y. S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2015**, *25*, 1057-1063.
- [35] Chandra Shekhar, A.; Pedda Venkat Lingaiah, B.; Shanthan Rao, P.; Narsaiah, B.; Devi Allanki, A.; Singh Sijwali, P. *Letters in Drug Design & Discovery*. **2015**, *12*, 393-407.
- [36] Keivanloo, A.; Bakherad, M.; Abbasi, F.; Besharati-Seidani, T.; Amin, A. H. *RSC Advances*. **2016**, *6*, 105433-105441.
- [37] Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Organic Letters*. **2004**, *6*, 4223-4225.
- [38] Wamhoff, H. *Heterocyclic Chemistry*. **1984**, *5*, 669-672.
- [39] Wu, Y. M.; Deng, J.; Fang, X.; Chen, Q. Y. *Journal of Fluorine Chemistry*. **2004**, *125*, 1415-1423.
- [40] Lv, J. S.; Peng, X. M.; Kishore, B.; Zhou, C. H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2014**, *24*, 308-313.
- [41] Chandrika, P. M.; Yakaiah, T. Gayatri, G.; Kumar, K. P.; Narsaiah, B.; Murthy, U.; Rao, A. R. R. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2010**, *45*, 78-84.
- [42] Bi, F.; Ji, S.; Venter, H.; Liu, J.; Semple, S. J.; Ma, S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2018**, *28*, 884-891.
- [43] Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chemistry—An Asian Journal*. **2011**, *6*, 2696-2718.
- [44] Yan, S. J.; Liu, Y. J.; Chen, Y. L.; Liu, L.; Lin, J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2010**, *20*, 5225-5228.
- [45] Allam, M.; Bhavani, A.; Mudiraj, A.; Ranjan, N.; Thippa, M.; Babu, P. P. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2018**, *156*, 43-52.
- [46] Kiyani, H.; Ghorbani, F. *Research on Chemical Intermediates*. **2015**, *41*, 2653-2664.
- [47] Kiyani, H.; Ghorbani, F. *Journal of Saudi Chemical Society*. **2017**, *21*, S112-S119.

- [48] Liverton, N. J.; Butcher, J. W.; Claiborne, C. F.; Claremon, D. A. *Journal of Medicinal Chemistry* .**1999**, 42, 2180-2190.
- [49] Dal Santo, V.; Liguori, F.; Pirovano, C.; Guidotti, M. G. *ACS Chemical Biology*. **2010**, 15, 3829-3856.
- [50] Kamiya, M.; Sonoda, M.; Tanimori, S. *Tetrahedron*. **2017**, 73, 1247-1254.
- [51] McKay, C. S.; Finn, M. G. *ACS Chemical Biology*. **2014**, 21, 1075-1101.
- [52] Kivrak, A.; Ylmaz, C .; Konuş, M.; Koca, H.; Aydemir, S.; Oagaz, J. A. *Turkish Journal of Chemistry* . **2018**,42 (2) , 306-316.
- [53] El-Hamshary, H.; Selim, A.I.; Salahuddin, N.A. *Clays Clay Miner.* **2015**,63, 328–336.

پوست



طیف شماره ۱: طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب ۱ در DMSO-d_6

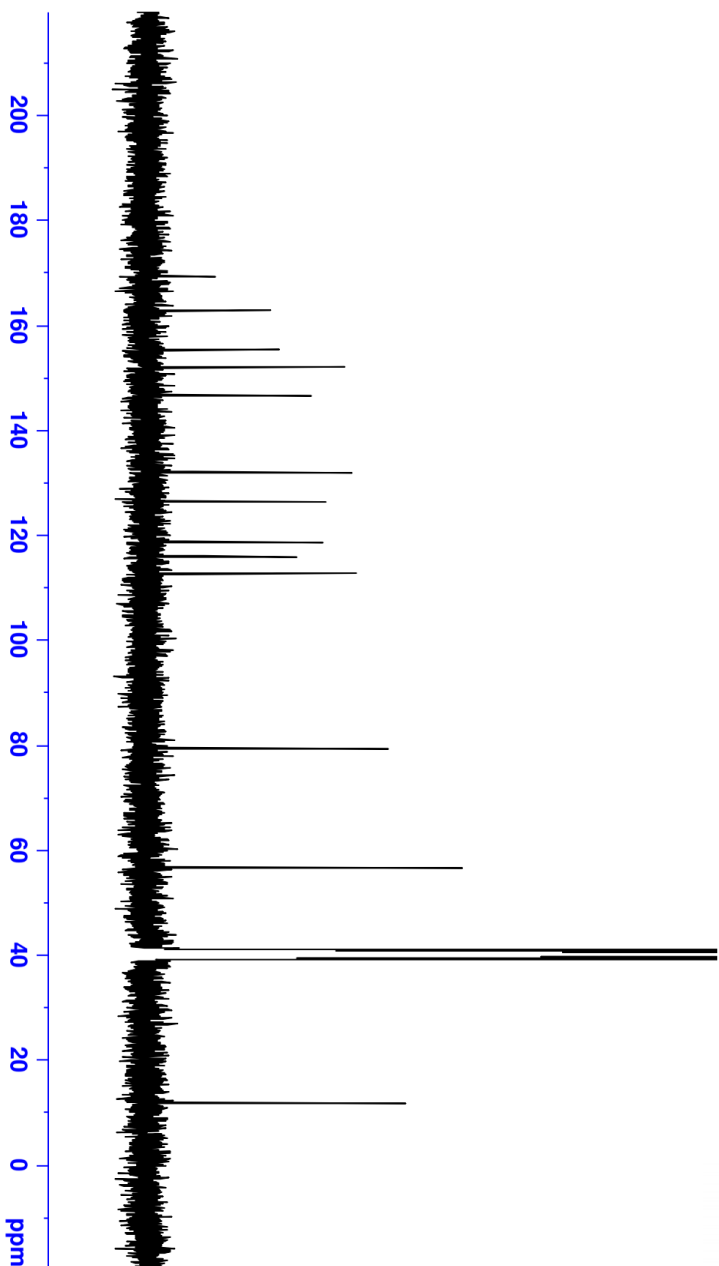


169.13
162.75
155.24
151.93
146.51
131.94
126.23
118.64
115.90
112.61

79.18
79.15

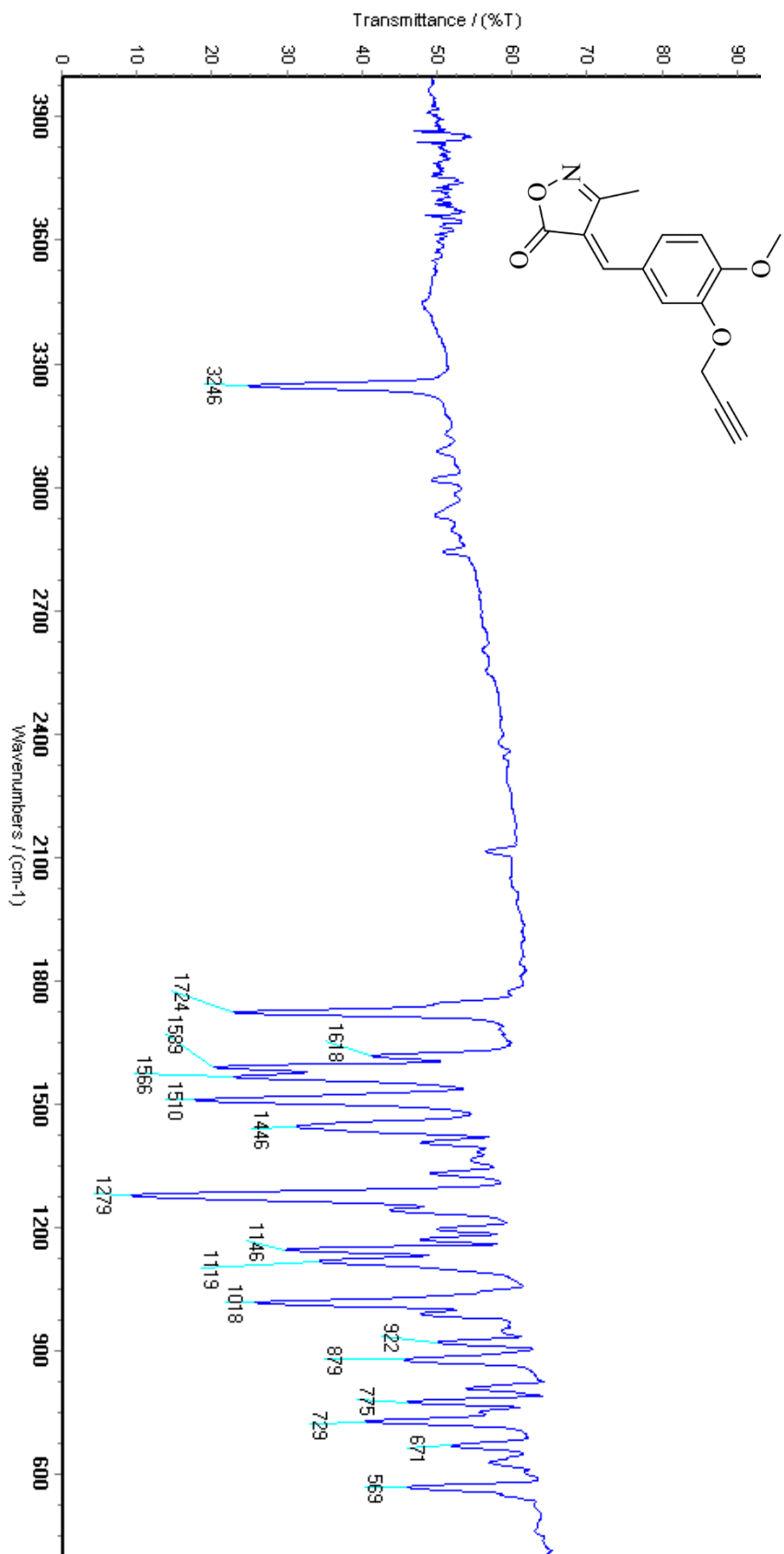
56.60
56.59

11.78



Current Data Parameters
NAME T1r
EXNO 708
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20210722
Time 11.56
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 12500
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.0274627 Hz
AQ 1.8067935 sec
RG 202
DE 27.600 usec
TE 297.4 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
===== CHANNEL f1 =====
SF01 75.6462982 MHz
NUC1 13
P 10.00 usec
PLW1 30.000000000 W
===== CHANNEL f2 =====
SF02 300.8112032 MHz
NUC2 13
PCPD2 90.00 usec
PLW2 6.400000010 W
PLM12 0.17778000 W
PLM13 0.14399999 W
F2 - Processing parameters
SI 32766
SF 75.6387350 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

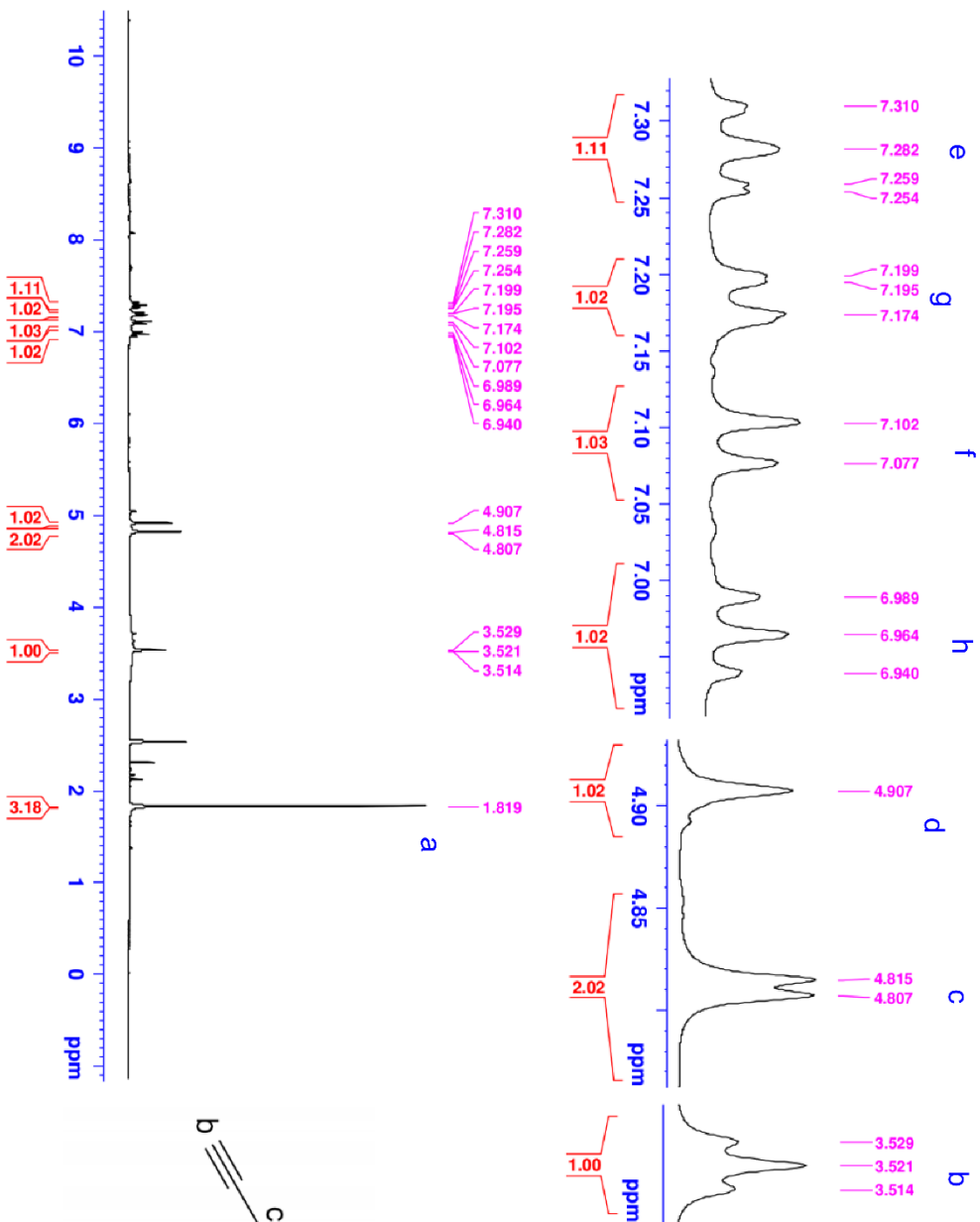
طیف شماره ۲: طیف ^{13}C -NMR ترکیب ۵۹ در DMSO-d_6



طیف شماره ۲: طیف IR ترکیب ۵۹



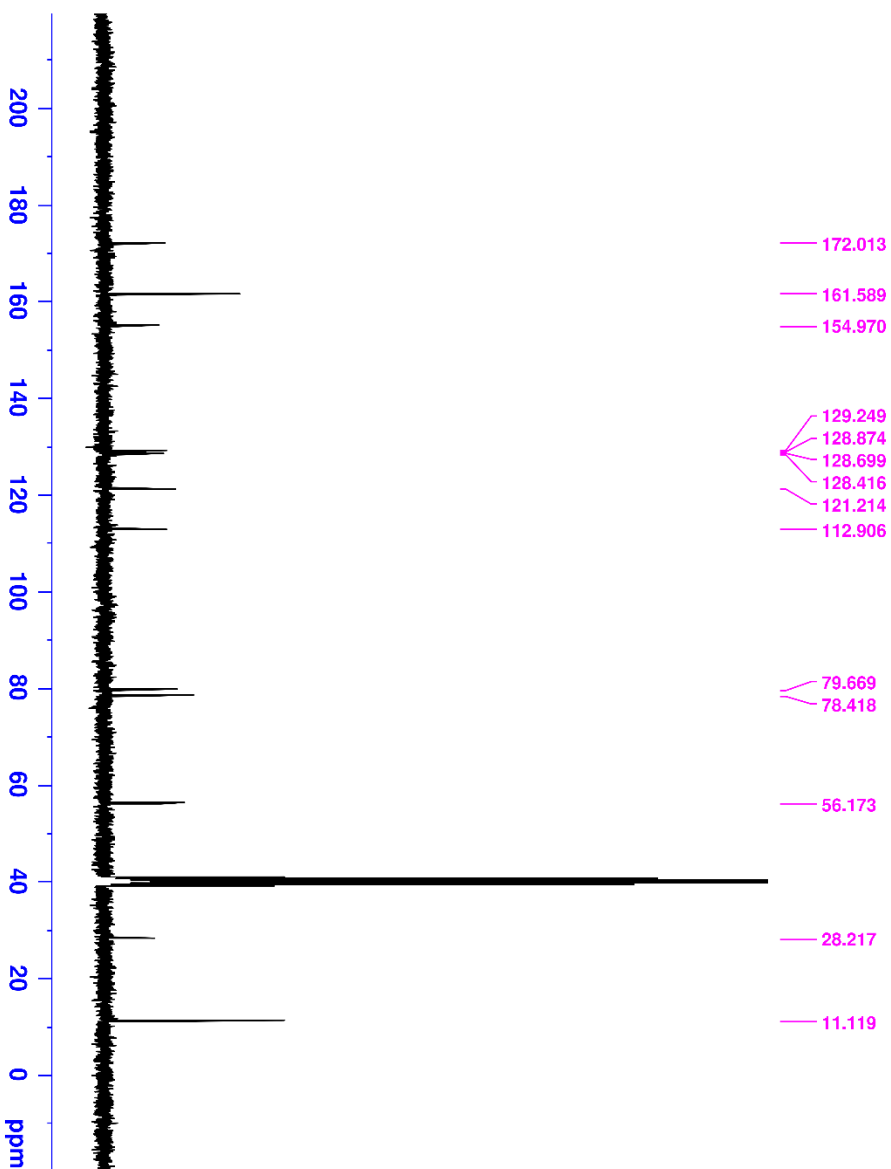
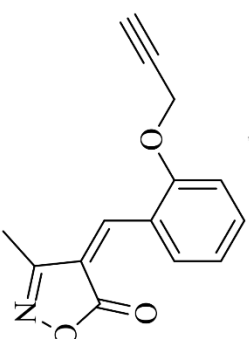
Current data summary
 Name: 1
 Date: 1397/01/11
 Time: 11:11
 File: 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Name: 1
 Date: 1397/01/11
 Time: 11:11
 File: 1
 F2 - Processing parameters
 Name: 1
 Date: 1397/01/11
 Time: 11:11
 File: 1
 F2 - Results
 Name: 1
 Date: 1397/01/11
 Time: 11:11
 File: 1
 F2 - Results
 Name: 1
 Date: 1397/01/11
 Time: 11:11
 File: 1



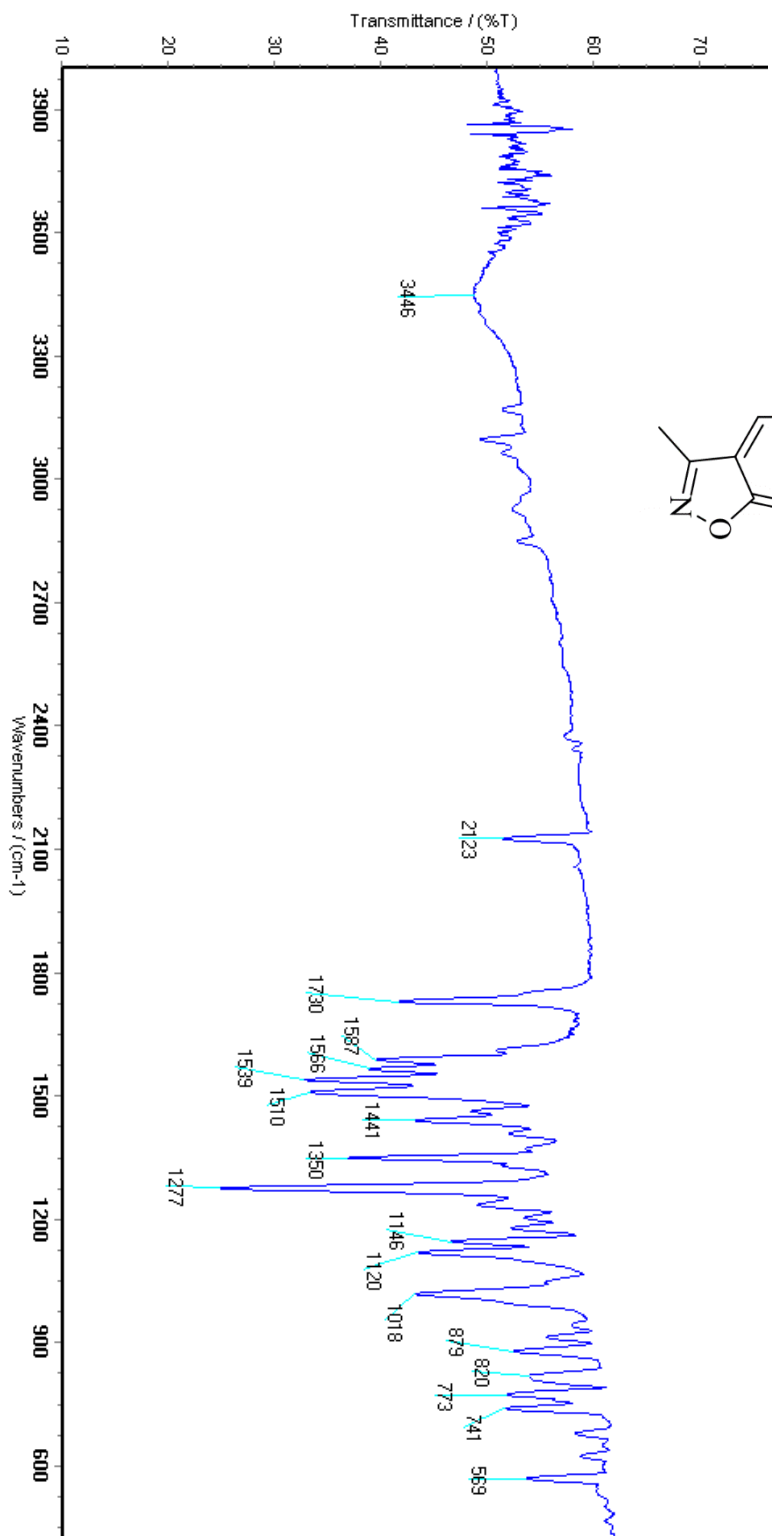
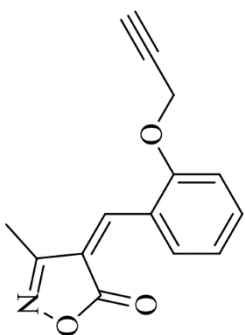
طیف شماره ۴ : طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب ۵ در DMSO-d_6



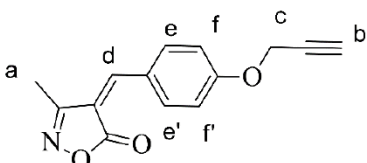
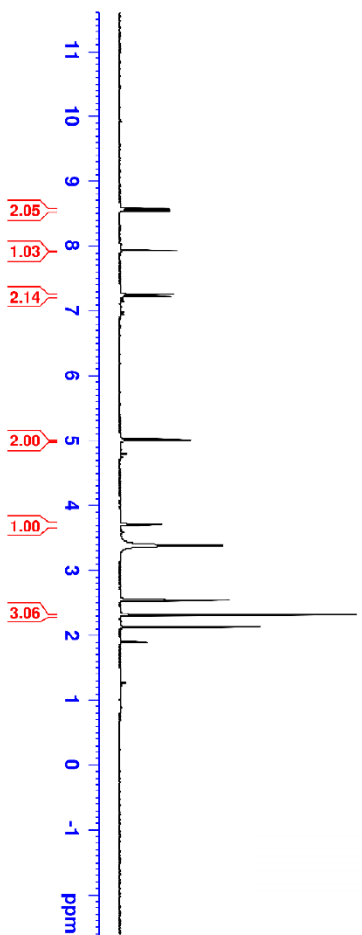
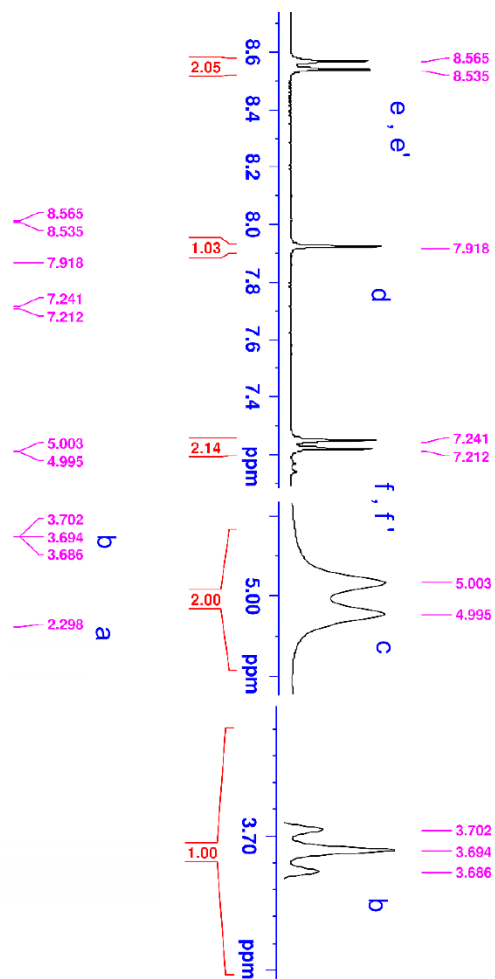
Current Data Parameters
NAME: 554
EXPNO: 327
PROCNO: 1
F2 Acquisition Parameters
Date_ : 20210118
Time: 01:35
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm BBO HD
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: DMSO
NS: 320
DS: 4
SWH: 18175.947 Hz
FIDRES: 0.276457 Hz
AQ: 1.8037935 sec
RG: 274.62
WZ: 27.460 usec
K: 6.50 usec
TL: 2.9873 K
C1: 2.0920000 sec
C2: 2.0320000 sec
TE: 300.2 K
SFO: 300.136 MHz
NUC: 13C
P1: 10.00 usec
PL1: 0.00 dB
PL2: 30.00 dB
SFO2: 300.125032 MHz
CHANN2: 2
NUC2: 13C
PULPROG2: zgpg30
TD2: 65536
SOLVENT2: DMSO
PLW2: 8.46030010 N
PLW2: 0.17748000 N
PLW2: 0.17748000 N
F2 Processing parameters
SI: 32768
SF: 300.136 MHz
WDW: EM
SSB: 0
GB: 0
PC: 1.40



طيف شماره 5 : طيف ^{13}C -NMR تركيب 59K DMSO- d_6



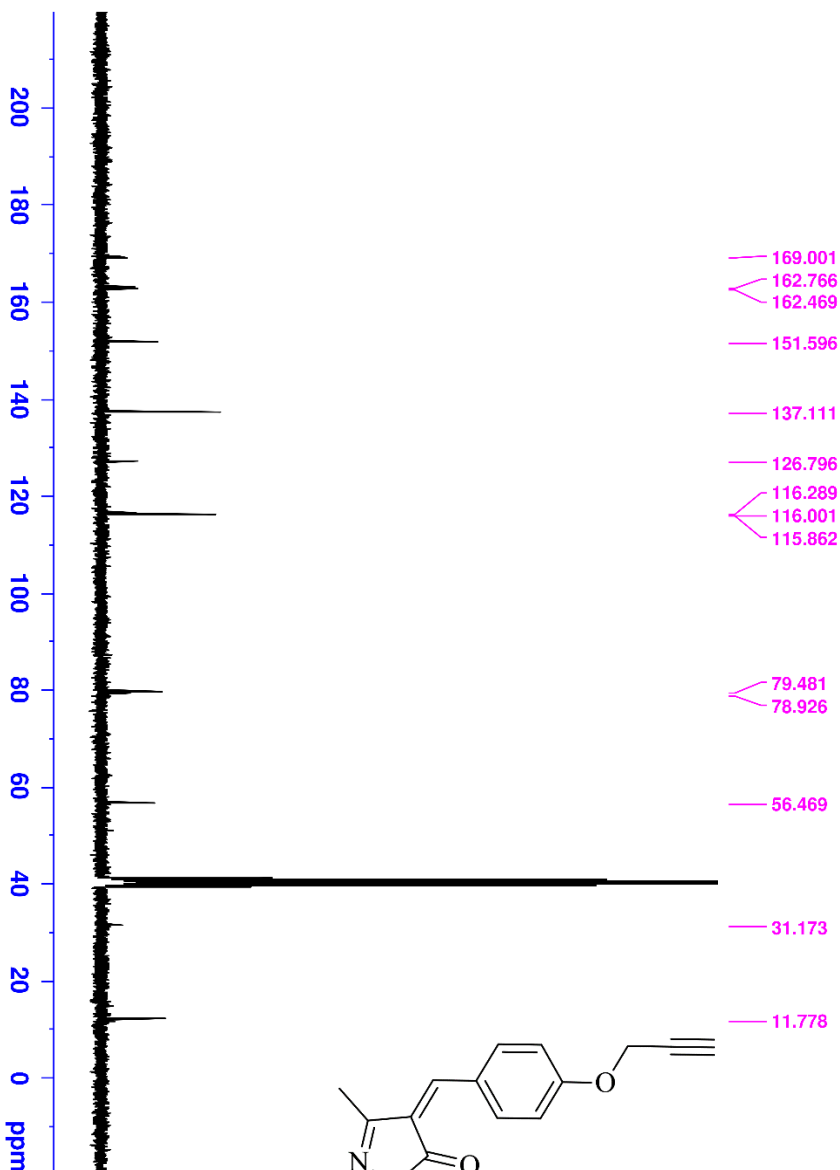
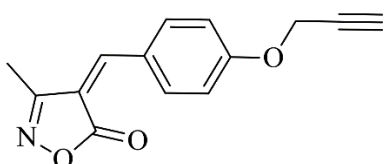
طیف شماره ۶: طیف IR ترکیب ۵۹K



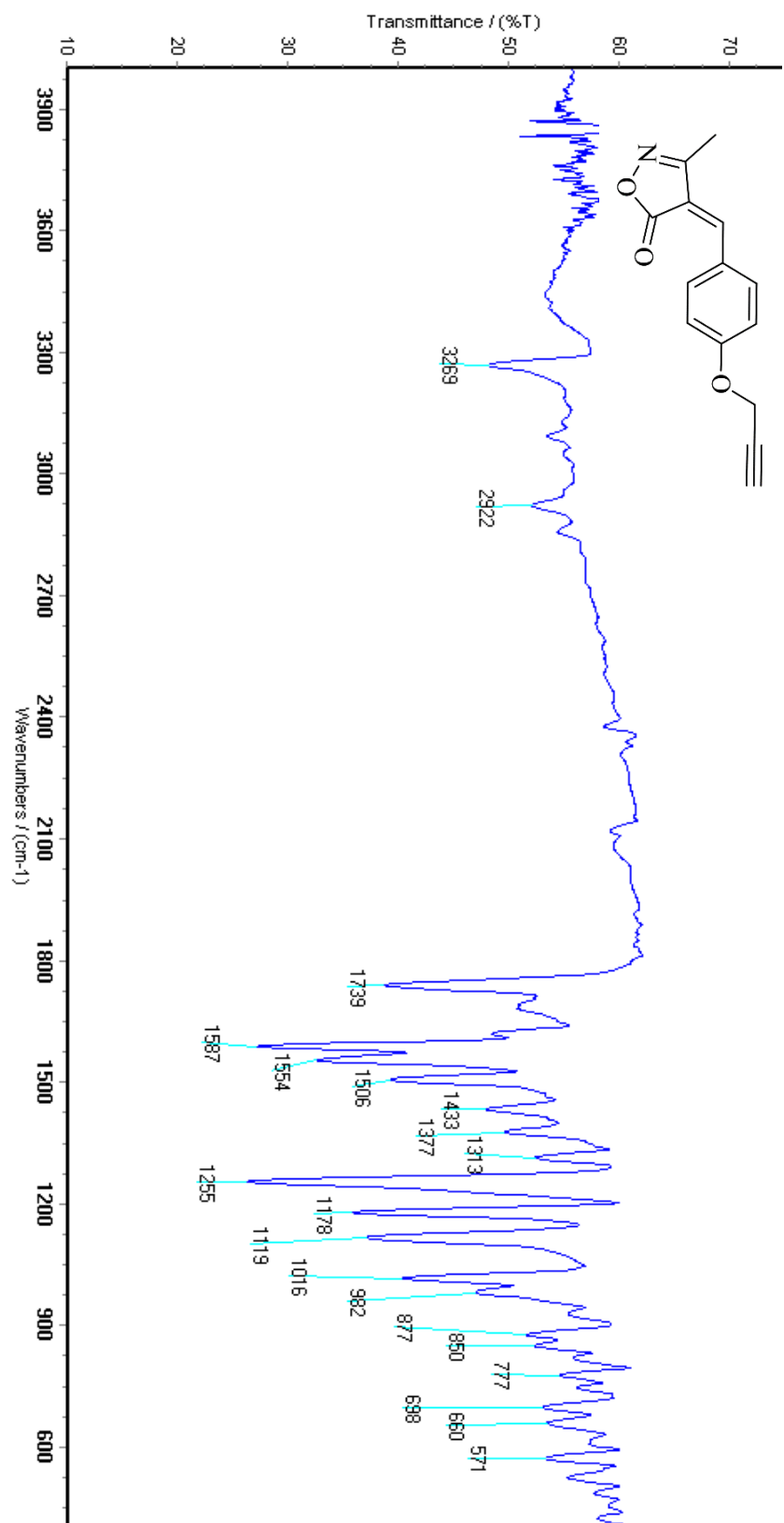
طیف شماره ۷ : طیف ¹H-NMR ترکیب ۵۹L DMSO-d₆



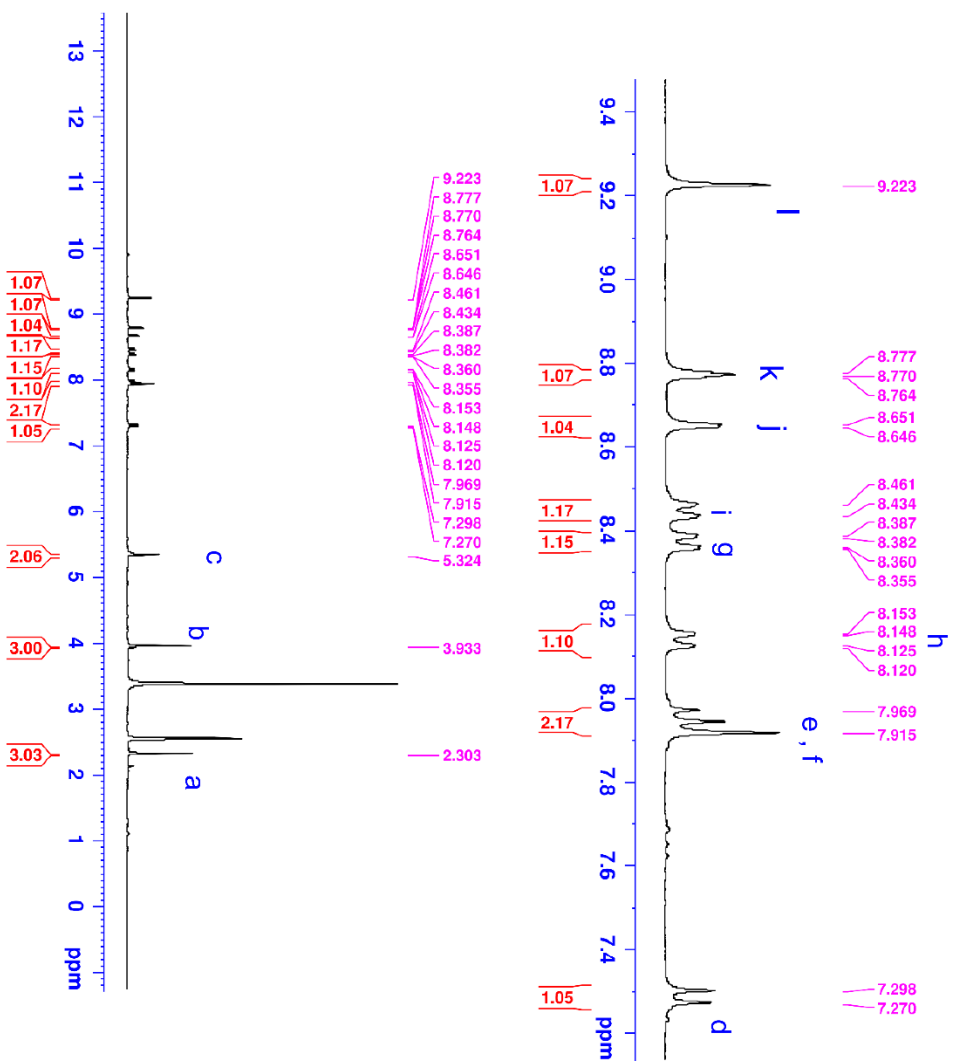
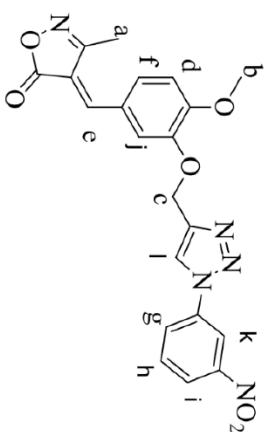
Current Data Parameters	
NAME	Alm
EXPNO	331
PROCNO	1
F2 - Acquisition Parameters	
Date_	20201115
Time	11:59
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm BBO-1H1
PULPROG	zgpg30
TD	65536
SOLVENT	DMSO
NUC1	13C
NUC2	13C
SR	18115.941 Hz
PTPRG5	0.276227 Hz
AQ	1.808795 sec
RG	320.000
RG2	27.600 sec
D2	6.50 sec
T2	298.5 K
T1	2.0000000 sec
T1R1	0.0000000 sec
TD0	1
===== CHANNEL f1 =====	
SFO-	75.662932 MHz
BOC-	10C
NUC1	13C
PLW-	30.00000000 N
===== CHANNEL f2 =====	
SFO2	301.812032 MHz
NUC2	13C
C2P0G12	WALT16
PCPD2	90.00 sec
PLW2	6.40000010 N
PLW23	0.1778006 N
PLW23	0.1439999 N
F2 - Processing parameters	
SF	32768
SF2	75.6387350 MHz
RG2	320.000
RG3	1.00 Hz
PC	3
PC	1.40



طیف شماره ۸ : طیف ^{13}C -NMR ترکیب ۵۹L DMSO-d₆



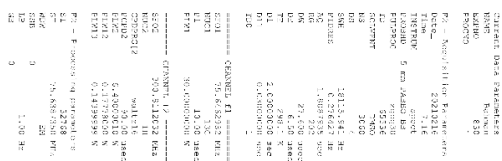
طیف شماره ۹ : طیف IR ترکیب ۵۹L

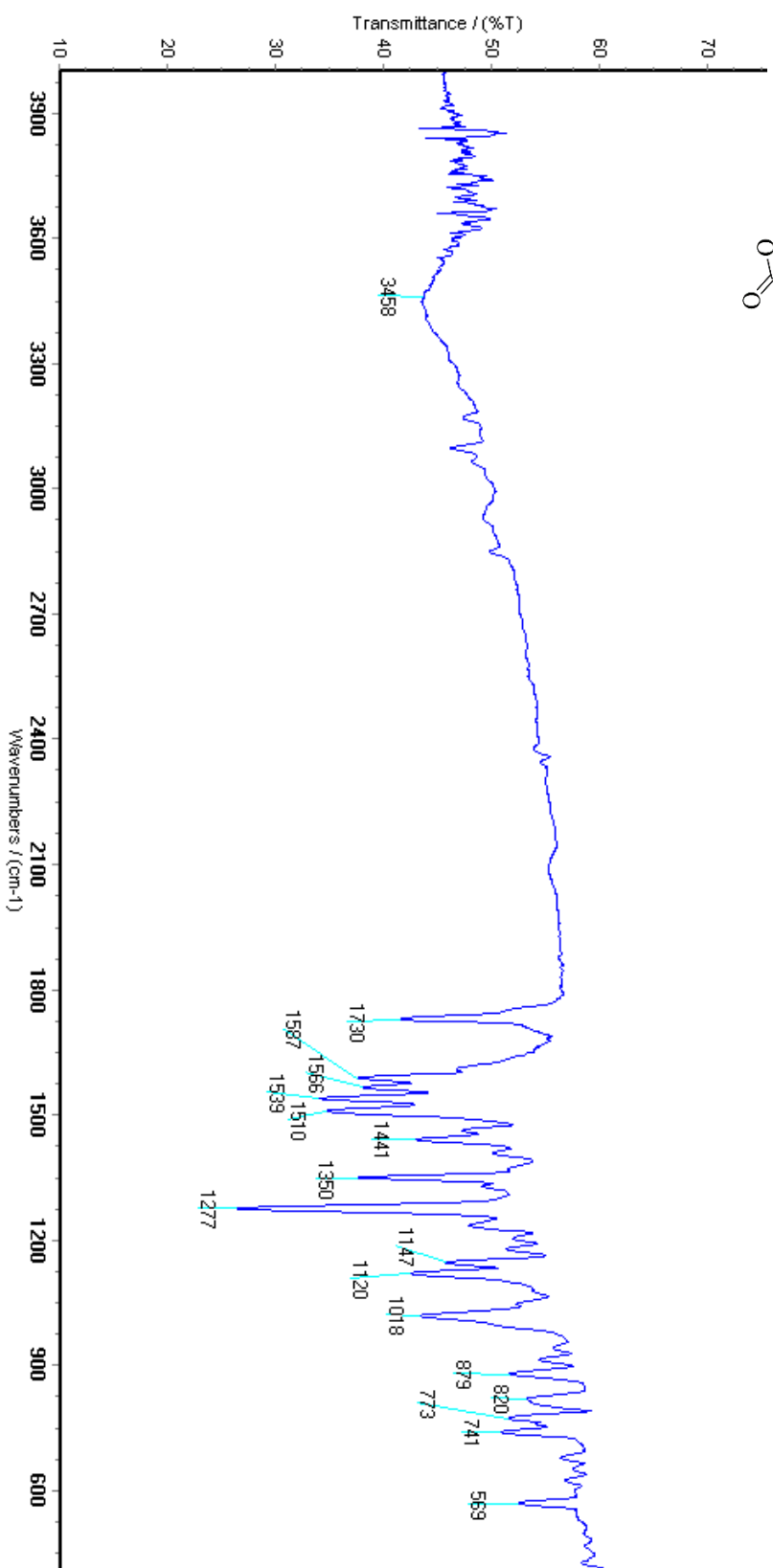
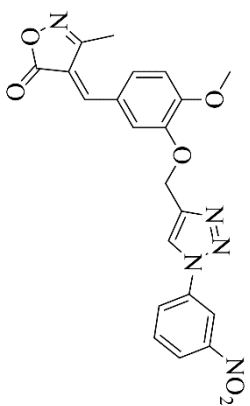


طیف شماره ۱۰: $^1\text{H-NMR}$ ترکیب a در DMSO-d_6

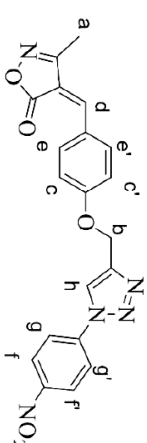
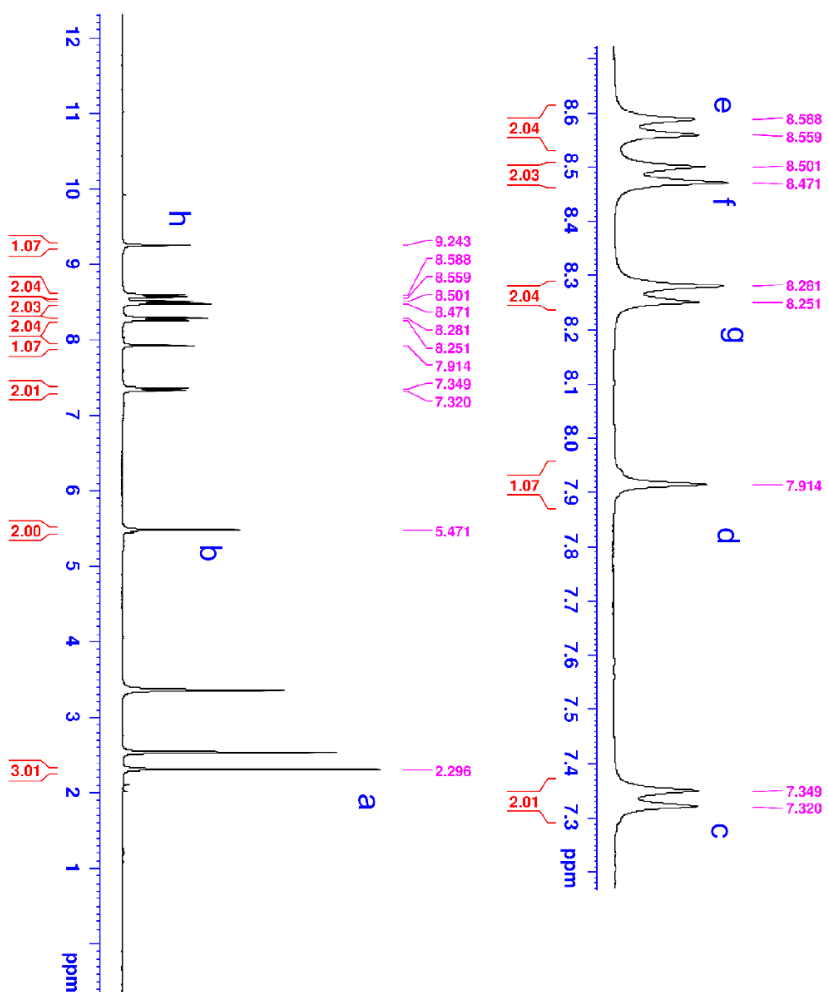
△△

[illegible]





طیف شماره ۱۲ : طیف IR ترکیب ۱۲a

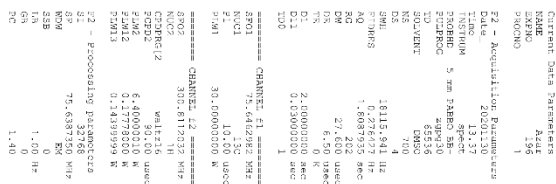


Output	Data	Parameters
1	1	1
2	1	1
3	1	1
4	1	1
5	1	1
6	1	1
7	1	1
8	1	1
9	1	1
10	1	1
11	1	1
12	1	1
13	1	1
14	1	1
15	1	1
16	1	1
17	1	1
18	1	1
19	1	1
20	1	1
21	1	1
22	1	1
23	1	1
24	1	1
25	1	1
26	1	1
27	1	1
28	1	1
29	1	1
30	1	1
31	1	1
32	1	1
33	1	1
34	1	1
35	1	1
36	1	1
37	1	1
38	1	1
39	1	1
40	1	1
41	1	1
42	1	1
43	1	1
44	1	1
45	1	1
46	1	1
47	1	1
48	1	1
49	1	1
50	1	1
51	1	1
52	1	1
53	1	1
54	1	1
55	1	1
56	1	1
57	1	1
58	1	1
59	1	1
60	1	1
61	1	1
62	1	1
63	1	1
64	1	1
65	1	1
66	1	1
67	1	1
68	1	1
69	1	1
70	1	1
71	1	1
72	1	1
73	1	1
74	1	1
75	1	1
76	1	1
77	1	1
78	1	1
79	1	1
80	1	1
81	1	1
82	1	1
83	1	1
84	1	1
85	1	1
86	1	1
87	1	1
88	1	1
89	1	1
90	1	1
91	1	1
92	1	1
93	1	1
94	1	1
95	1	1
96	1	1
97	1	1
98	1	1
99	1	1
100	1	1

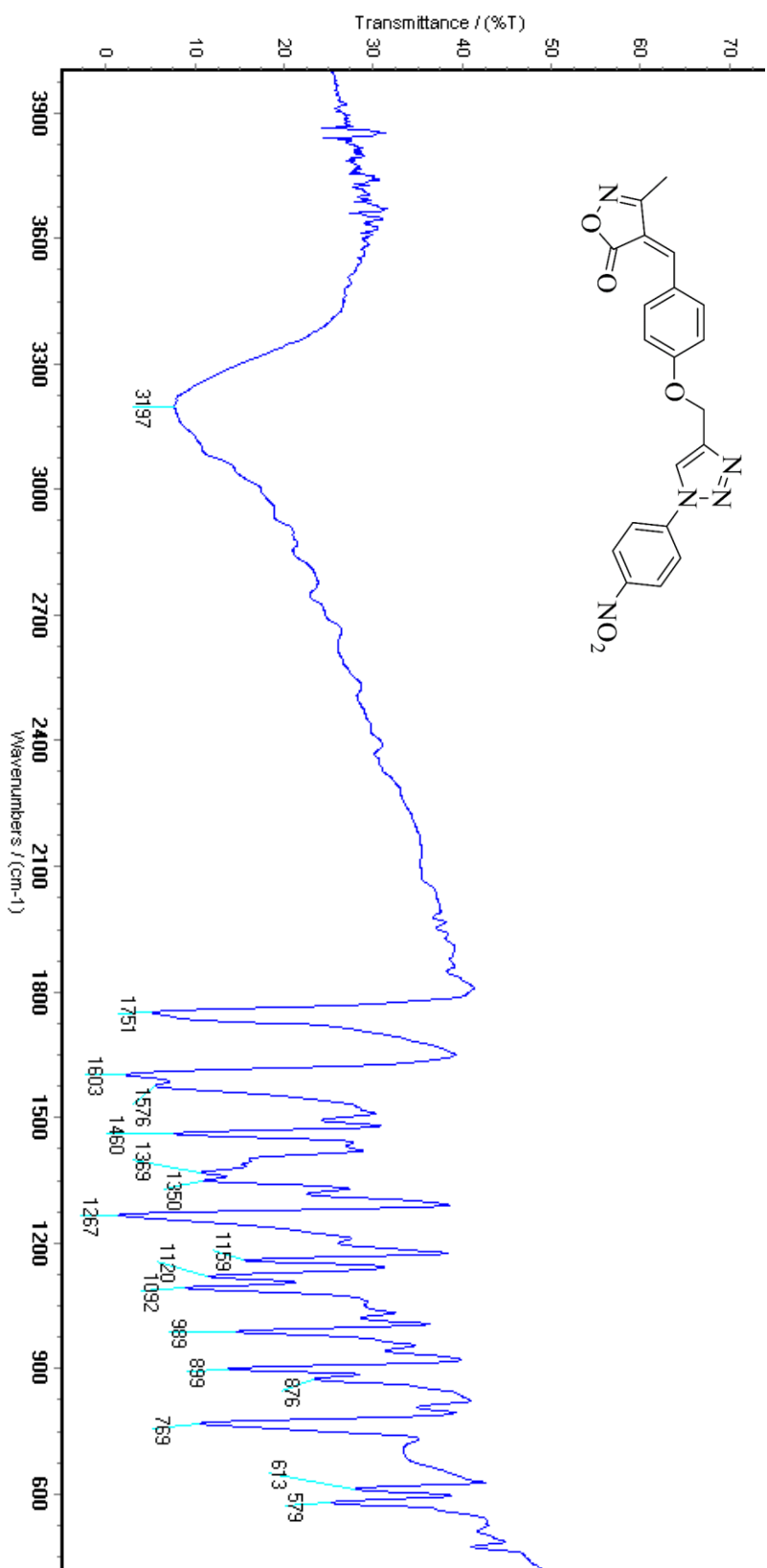
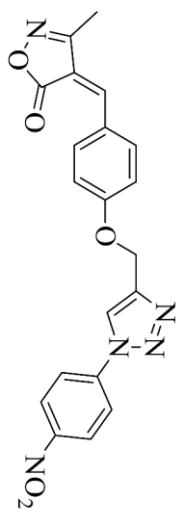




- 11.779



59



طیف شماره ۱۵ : طیف IR ترکیب ۴۱۵

Abstract

In this research work, highly substituted isoxazoles were synthesized from ethylacetoacetate, hydroxylamine hydrochloride and aromatic aldehydes in the presence of methionine as an efficient environmentally benign catalyst. This multicomponent reaction was performed in the solvent-free conditions at room temperature. In the second part of this study, new hybrid compounds contain 1,2,3-triazole moiety, were prepared from the reaction of propargyloxy isoxazoles with aromatic azides by copper-catalyzed click reaction. The structures of all new compounds were established by spectroscopic data including, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR and FT-IR spectra.

Keywords: Isoxazole, 1,2,3-Triazoles, Click reaction, Multi-component reaction, one pot



Shahrood University of Technology

Faculty of chemistry

M.Sc Thesis in organic chemistry

Natural amino acid: an efficient catalyst for multi-component synthesis of 3-substituted-4-arylmethylideneisoxazol-5(4*H*)-ones

By: Seyyed Ali Zamani

Supervisor:

Dr. Ali Keivanloo

Advisor:

Dr. Hossein Nasr Isfahani

October, 2021