

طراحی، سنتز و شناسایی ساختار نوین ایندول - ایزوکسازول کربوهیدرازید

منا کریمی نیازاغه، حسن کبیری فرد

دانشکده شیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

سیده سارا میرفضلی*

دانشکده داروسازی پردیس بین الملل، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده: ساختارهای کربوهیدرازیدی و مشتق‌های آسیل هیدرازونی از ویژگی‌های درمانی یگانه برخوردار می‌باشند و به همین دلیل به عنوان گروه‌های هدف در طراحی ساختارهای دارویی مورد توجه پژوهشگران می‌باشند. با توجه به اهمیت مشتق‌های کربوهیدرازیدی، هسته ایندول و ایزوکسازول در ترکیب‌های دارویی مؤثر با اثرهای ضد انباختگی پلاکت، ضد آلزایمر، ضد سرطان و اثرهای گسترده دیگر، در این پژوهش سنتز ساختار نوین کربوهیدرازیدی حلقه ایندول - ایزوکسازول از پیش ماده ۳ - استیل ایندول آغاز شد و با استفاده از واکنشگرها و شرایط واکنش (حلال، دما) مناسب ساختار جدید ۵ - (۱ - متیل - ۱ - ایندول - ۳ - ایل) ایزوکسازول - ۳ - کربوهیدرازید تهیه و ساختار فرآورده‌ها در هر مرحله با استفاده از روش‌های طیف‌سنجی $^1\text{H-NMR}$ ، FT-IR و Mass شناسایی و تأیید شد.

واژه‌های کلیدی: سنتز، ۳ - استیل ایندول، ایزوکسازول، کربوهیدرازید.

KEYWORDS: Synthesis, 3-Acetyindole, Isoxazole, Carbohydrazide.

مقدمه

ضدانعقاد [۱۰-۱۳]، ضد التهاب [۱۴، ۱۵] و ضد سرطان [۱۶، ۱۷] بوده‌اند. در این پژوهش پس از ۴ مرحله سنتز به ترکیب پایانی ۵ - (۱ - متیل - H۱ - ایندول - ۳ - ایل) ایزوکسازول - ۳ - کربوهیدرازید می‌رسیم که با توجه به منابع، خود می‌تواند به عنوان پایه‌ای برای تهیه ترکیب‌های نوین با اثرهای دارویی مورد ارزیابی و پژوهش قرار گیرد. ساختار پایانی فرآورده به دست آمده در هر مرحله با روش‌های طیف‌سنجی FT-IR و $^1\text{H NMR}$ تأیید شدند.

سابقه سنتز مشتق‌های *N* - آسیل هیدرازون (NAH) برای اولین بار به ۵۵ سال پیش باز می‌گردد که به عنوان ترکیب‌هایی با اثرهای بسیار مانند: اثرات ضد میکروبی، ضد درد [۱، ۲]، ضد التهاب، ضد سل، ضد تشنج [۳]، ضد سرطان [۴ - ۶] و همچنین ضد تجمع پلاکتی [۷، ۸] مورد بررسی و پژوهش قرار گرفته‌اند. در پژوهش‌هایی که توسط پژوهشگران در سال‌های اخیر بر روی ترکیب‌های دارای هسته ایندول انجام شده است، مشتق‌های فراوانی با ساختار ایندولی تهیه شده‌اند که دارای اثرهای ضد ویروس [۹]،

+E-mail: mirfazli.s@iums.ac.ir

*عهده دار مکاتبات

بخش تجربی**مواد شیمیایی و دستگاه ها**

رسانده و به مدت ۲ ساعت همزده شد. با پیدایش رسوب نارنجی رنگ، ۲ میلی لیتر اسید استیک گلاسیسیال افزوده شد و در دمای محیط به مدت سه ساعت همزده شد تا رسوب زرد رنگ دیده شد، TLC پایان واکنش را نشان داد. رسوب به دست آمده صاف شد و با آب فراوان شستشو داده شد. محصول خالص ۲ به رنگ زرد لیمویی با راندمان ۸۲٪ و نقطه ذوب ۱۲۵ - ۱۲۴ درجه سلسیوس به دست آمد.

FT-IR (KBr) cm^{-1} : ν 3443.09, 3112.00, 2977.86, 1738.72 (C=O). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 15.48 (bs, 1H, OH), 8.37 (d, 1H, $J=6.80$ Hz, Indole H₄), 7.85 (s, 1H, Indole H₂), 7.37-7.35 (m, 3H, Indole H₅, H₆, H₇), 6.84 (s, 1H, =CH □ OH), 4.39 (q, 2H, $J=7.00$ Hz, CH₂), 3.88 (s, 3H, CH₃), 1.42 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, CH₃). Anal. Calcd. for C₁₅H₁₅NO₄: C, 65.92; H, 5.53; N, 5.13. Found: C, 65.68; H, 5.28; N, 5.40.

تهیه اتیل ۵-(۱-متیل-۱-ایندول-۳-یل) ایزوکسازول-۳-کربوکسیلات (۳)
مقدار ۱ میلی مول از ماده ۲ را با ۱ میلی مول هیدروکسیل آمین هیدروکلرید در ۱۵ میلی لیتر اتانول به مدت دو ساعت بازروانی شد، TLC پایان واکنش را نشان داد. مقداری آب و یخ به محیط واکنش افزوده شد و سپس رسوب سبز روشن به دست آمده صاف شد و با مقدارهای فراوان آب شسته شد. ماده خالص ۳ به رنگ سبز روشن با راندمان ۹۵٪ و نقطه ذوب ۱۴۳ - ۱۴۱ درجه سلسیوس به دست آمد.

FT-IR (KBr) cm^{-1} : ν 3165.84, 3119.34, 1725.91 (C=O). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.94 (d, 1H, $J=7.00$ Hz, Indole H₄), 7.65 (s, 1H, Indole, H₂), 7.40-7.30 (m, 3H, Indole H₅, H₆, H₇), 6.80 (s, 1H, Isoxazole), 4.47 (q, 2H, $J=6.50$ Hz CH₂), 3.88 (s, 3H, CH₃), 1.45 (t, 3H, $J=6.50$ Hz, CH₃). MS (m/z, %): 270 (M, 13), 198 (13), 154 (63), 130 (95), 69 (50), 45 (100). Anal. Calcd. for C₁₅H₁₄N₂O₃: C, 66.66; H, 5.22; N, 10.36. Found: C, 66.83; H, 4.90; N, 10.04.

تهیه ۵-(۱-متیل-۱-ایندول-۳-یل) ایزوکسازول-۳-کربوهیدرازید (۴)
مقدار ۱ میلی مول از ماده ۳ در ۱۰ میلی لیتر اتانول در دمای ۵۰ درجه سلسیوس حل شد، سپس ۵ میلی لیتر هیدرازین هیدرات ۹۹٪ به محیط واکنش اضافه گردید و به مدت ۲ ساعت در این دما هم زده شد. TLC پایان واکنش را نشان داد، مقداری یخ به محیط واکنش افزوده شد و سپس رسوب به دست آمده صاف شد و با مقدار فراوان آب شسته شد. ماده خالص ۴ به رنگ سفید چرک با راندمان ۸۵٪ و نقطه ذوب ۲۳۹ - ۲۳۷ درجه سلسیوس به دست آمد.

FT-IR (KBr) cm^{-1} : ν 3257.64 (NH), 1675.00, 1626.22. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.73 (s, 1H, CONH), 9.32 (s, 1H, Indole, H₄), 7.75-7.85 (m, 2H, Indole H₂, H₇), 7.15-7.20 (m, 2H, Indole H₅, H₆), 6.92 (s, 1H, Isoxazole), 4.72

همه مواد شیمیایی و حلال های مورد استفاده در این پژوهش از شرکت های مرک و سیگما آلدريج خریداری شده و بدون خالص سازی دوباره، مورد استفاده قرار گرفتند. پیشرفت واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و حلال های اتیل استات، پترولیوم اتر مورد بررسی قرار گرفت. طیف های FT-IR با استفاده از دستگاه پرتوسنج فرو سرخ نیکولت Thermo Scientific بر روی قرص KBr انجام گرفت. طیف های $^1\text{H NMR}$ به کمک دستگاه Bruker با قدرت ۵۰۰ مگاهرتز به دست آمده و جا به جایی شیمیایی آن ها به صورت ppm گزارش شده اند، از تترا متیل سیلان (TMS) به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است. نقطه ذوب فرآورده ها با استفاده از دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ اندازه گیری شد. طیف جرمی با استفاده از دستگاه Agilent 5975C (EI) به دست آمد.

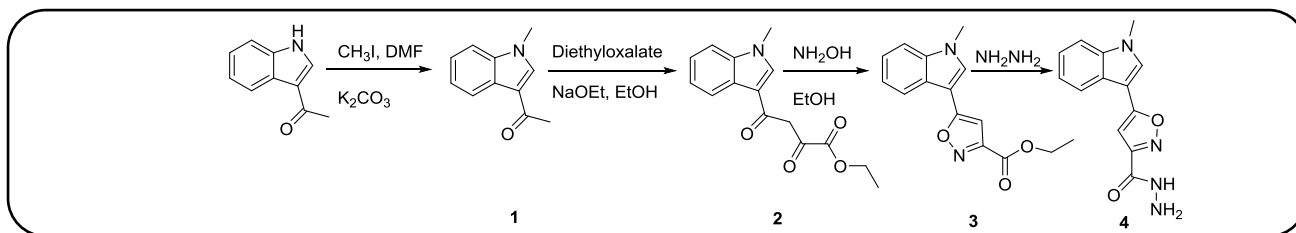
سنتز**تهیه ۱-(۱-متیل-۱-ایندول-۳-یل) اتان-۱-اون (۱)**

مقدار ۱ میلی مول ۳ - استیل ایندول، ۱/۱ میلی مول یدومتان و ۱/۵ میلی مول پتاسیم کربنات انیدر در ۱۰ میلی لیتر DMF حل شد و مخلوط واکنش در دمای ۸۰ درجه سلسیوس، ۱ ساعت هم زده شد تا TLC پایان واکنش را نشان داد. پس از پایان واکنش و سرد شدن مخلوط واکنش با افزودن آب و یخ به محیط واکنش رسوب به دست آمد و صاف شده و آب فراوان شستشو داده شد. رسوب به دست آمده با استفاده از استونیتریل و دی اتیل اتر کریستال گیری شد. کریستال های سفید رنگ ماده ۱ با نقطه ذوب ۱۰۸ - ۱۰۶ سلسیوس با راندمان ۸۵٪ به دست آمد.

FT-IR (KBr) cm^{-1} : ν 3114.39, 1676.87 (C=O); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.36 (s, 1H, Indole H₂), 7.69 (s, 1H, Indole H₄), 7.33-7.31 (m, 3H, Indole H₅, H₆, H₇), 3.84 (s, 3H, -CH₃), 2.52 (s, 3H, -CH₃). Anal. Calcd. for C₁₁H₁₁NO: C, 76.28; H, 6.40; N, 8.09. Found: C, 75.97; H, 6.08; N, 8.32.

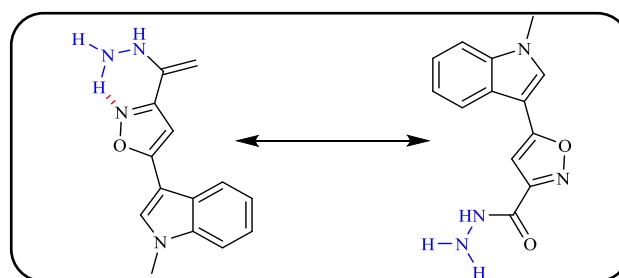
تهیه اتیل ۴-(۱-متیل-۱-ایندول-۳-یل)-۲-دی اگسو بوتانوات (۲)

مقدار ۱ میلی مول از ماده ۱ در ۵ میلی لیتر اتانول مطلق حل شد، سپس ۱۰ میلی لیتر از محلول سدیم اتوکسید ۱۰٪ تازه تهیه شده با ۱/۵ میلی مول از دی اتیل اگزالات مخلوط شد و قطره قطره به محلول اولیه در حال هم زدن در دمای صفر درجه سلسیوس افزوده شد. سپس مخلوط واکنش به دمای ۷۵ درجه سلسیوس



شکل ۱: مراحل سنتز ۵- (۱- متیل - H۱ - ایندول - ۳ - ایل) ایزوکسازول - ۳ - کربوهیدرازید

بیان کننده وجود هیدروژن کربوهیدرازید (NH □ C=O) و تشکیل فراورده پایانی را تأیید می نماید. با توجه به گزارش‌های بسیار در مقاله‌ها [۱۴، ۱۶، ۱۸] وجود کانفورمرهای متعدد باعث، پدیدار شدن پیک‌های ضعیف تکرار شونده یا پهن شدن برخی پیک‌ها در طیف ¹H NMR ساختار پایانی شده است (شکل ۲).



شکل ۲: کانفورمرهای ممکن برای ترکیب ۴

نتیجه گیری

ساختار ۵- (۱- متیل - H۱ - ایندول - ۳ - ایل) ایزوکسازول - ۳ - کربوهیدرازید (۴) به عنوان پیش ساز و هسته مناسب برای سنتز ترکیب‌های آسیل هیدرازونی (ایمینی) بسیار می تواند مورد استفاده قرار گیرد. شرایط انجام واکنش شیف - باز ساده و فراورده‌های مربوطه با راندمان‌های درخشان قابل دستیابی هستند. با توجه به اهمیت این دسته ترکیب‌ها در پژوهش‌های شیمی دارویی طراحی ساختارهای آسیل هیدرازونی (NAH) با هدف معرفی ترکیب‌های جدید با اثرهای ضد التهاب، ضد سرطان، ضد تجمع پلاکت و غیره از هدف‌های آینده پژوهش‌های این گروه می باشد.

توضیح

فایل طیف‌های شناسایی ترکیب‌ها در بخش "پیوست‌ها" آورده شده است.

(s, 2H, □ NH₂), 3.84 (s, 3H, CH₃). Anal. Calcd. for C₁₃H₁₂N₄O₂: C, 60.23; H, 4.72; N, 21.86. Found: C, 59.87; H, 4.90; N, 21.74.

نتیجه‌ها و بحث

همان‌گونه که در شکل ۱ نمایش داده شده است، ماده ۵- (۱- متیل - H۱ - ایندول - ۳ - ایل) ایزوکسازول - ۳ - کربوهیدرازید (۴) طی ۴ مرحله با بهینه کردن روش سنتز با خلوص و راندمان بالای ۸۵٪ به دست آمد. ساختار ترکیب‌ها در هر مرحله با استفاده از روش‌های طیف‌سنجی ¹H NMR، FT-IR و Mass مورد تأیید قرار گرفتند. در طیف ¹H NMR ترکیب ۲ به علت وجود احتمال توتومری کتو - انول حضور پیک پهن در ناحیه ۱۵/۴۸، وجود پیک تک شاخه و پیدایش یک هیدروژن را به جای دو هیدروژن (CH₂) توجیه می‌شود. در ترکیب ۳ پیک مربوط به حلقه ایزوکسازول به صورت تک شاخه در ناحیه ۶/۸۰ - ۶/۹۲ دیده می‌شود، و در مورد ترکیب ۴ ظهور پیک تک شاخه در ناحیه ۹/۷۳

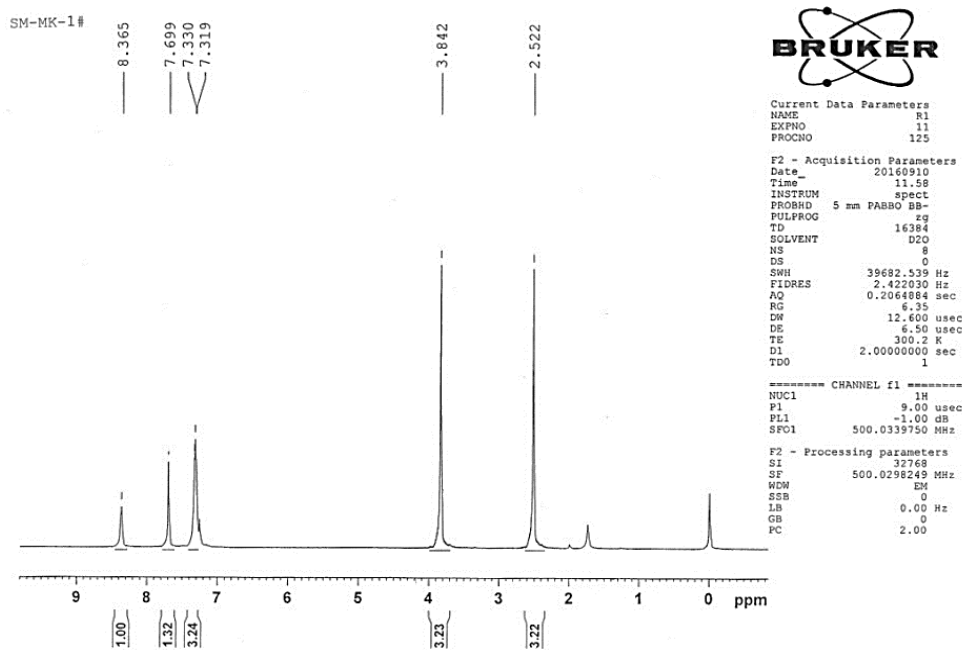
مراجع

- [1] Freidonk - Mueschenborn E., Fox A., [Resolution of Concentration-Response Differences in Onset of Effect between Subcutaneous and Oral Sumatriptan](#), *Headache*, **45**: 632-637 (2005).
- [2] Verma G., Marella A., Shaquiquzzaman M., Akhtar M., Rahmat Ali M., Mumtaz Alam M., [A Review: Exploring Biological Activities of Hydrazones](#), *J. Pharm. Bioallied Sci.*, **6**(2): 69-80 (2014).
- [3] Popiołek Ł., [Hydrazide-Hydrazones as Potential Antimicrobial Agents: Overview of the Literature Since 2010](#), *Med Chem Res.*, **26**(2): 287-301, (2017).

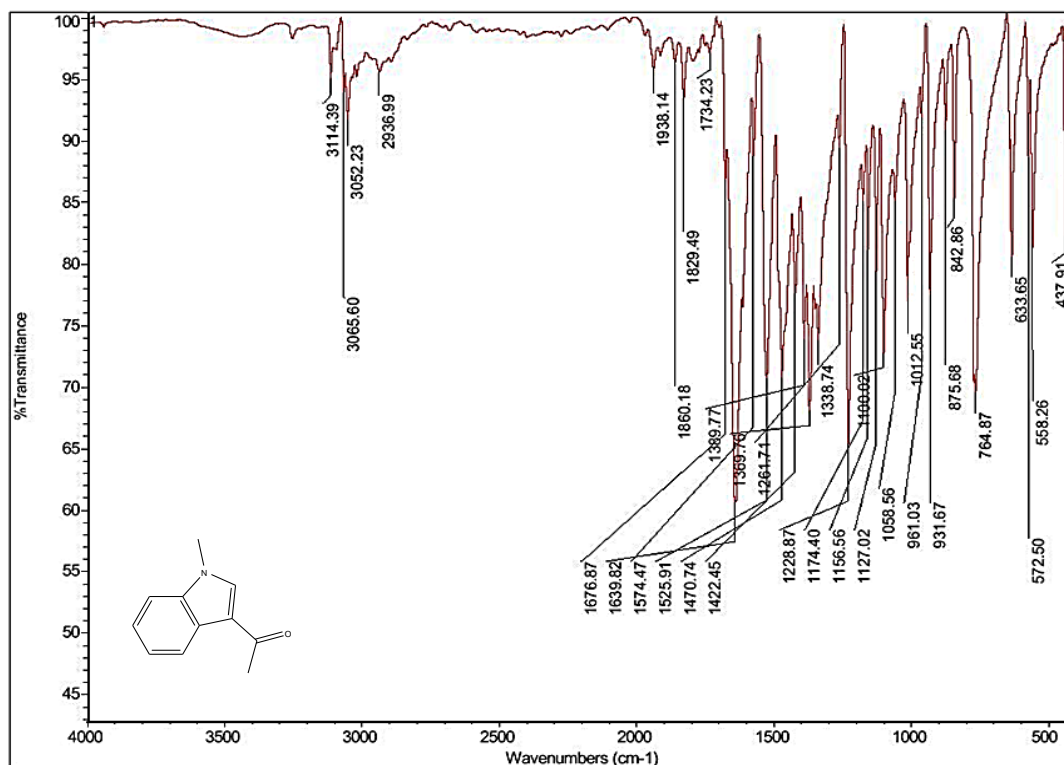
- [4] Flynn, B.L.; Flynn, G.P.; Hamel, E.; Jung, M.K. [The Synthesis and Tubulin Binding Activity of Thiophene-Based Analogues A-4 Combretastatin](#). *Bioorg, Med. Chem. Lett.*, **11**: 2341–2343 (2001).
- [5] Sathler P.C., Lourenço A. L., Rodrigues C. R., da Silva L.C., Cabral L.M., Jordão A. K., Cunha A. C., Vieira M. C., Ferreira V. F., Carvalho-Pinto C. E., Kang H. C., Castro H.C., [In Vitro and in Vivo Analysis of the Antithrombotic and Toxicological Profile of New Antiplatelets N-Acylhydrazone Derivatives and Development of Nanosystems Determination of Novel NAH Derivatives Antiplatelet and Nanotechnological Approach](#), *Thromb Res*, **134**(2): 376-383 (2014).
- [6] Fernanda C.F. Brito, Arthur E. Kummerle, Claire Lugnier, Carlos A.M. Fraga, Eliezer J. Barreiro, Ana L, Miranda P., [Novel Thienylacylhydrazone Derivatives Inhibit Platelet Aggregation Through Cyclic Nucleotides Modulation and Thromboxane A₂ Synthesis Inhibition](#), *Eur. J. Pharmacol.*, **638**: 5-12 (2010).
- [7] Chelucci R. C., Dutra L. A., Lopes Pires M. E., Ferreira de Melo T. R., Longhin Bosquesi P., Chung M. C., Leandro dos Santos J., [Antiplatelet and Antithrombotic Activities of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Containing an N-Acyl Hydrazone Subunit](#), *Molecules*, **19**(2): 2089-2099 (2014).
- [8] Bala S., Uppal G., Kajal A., Kamboj S., Sharma V., [Hydrazones as Promising Lead with Diversity in Bioactivity-Therapeutic Potential in Present Scenario](#), *Int J Pharm Sci Rev Res*, **18**: 65-74 (2013).
- [9] Pais C. G., Zhang X., Marchand C., Neamati N., Cowansage K., Svarovskaia E.S., Pathak V.K., Tang Y., Nicklaus M., Pommier Y., Burke T.R., [Structure Activity of 3-Aryl-1,3-diketo-Containing Compounds as HIV-1 Integrase Inhibitors](#), *J. Med. Chem.*, **45**: 3184-3194 (2002).
- [10] Mashayekhi V., Haj Mohammad Ebrahim Tehrani K., Amidi S., Kobarfard F., [Synthesis of Novel Indole Hydrazone Derivatives and Evaluation of their Antiplatelet Aggregation Activity](#), *Chem Pharm Bull*, **61**(2): 144-150 (2013).
- [11] Nazare M., Essrich M., Will D.W., Matter H., Ritter K., Urmann M., Bauer A., Schreuder H., Dudda A., Czech J., Lorenz M., Laux V., Wehner V., [Factor Xa Inhibitors Based on A2-Carboxyindole Scaffold: SAR of Neutral P1 Substituents](#), *Bioorg Med Chem Lett*, **14**(16): 4191-4195, (2004).
- [12] Mirfazli S.S., Shafiee A., Foroumadi A., Kobarfard F., [Design, Synthesis and QSAR Study of Arylidene Indoles as Antiplatelet Aggregation Inhibitors](#), *Med. Chem. Res.*, **25**(1): 1-18 (2016).
- [13] Mirfazli S. S., Kobarfard F., Firoozpour L., Asadipour A., Esfahanizadeh M., Tabib K., Shafiee A., Foroumadi A., [N-Substituted Indole Carbohydrazone Derivatives: Synthesis and Evaluation of Their Antiplatelet Aggregation Activity](#), *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, **22**: 65 (2014).

- [14] Unsal-Tan O., Ozden K., Rauk A., Balkan A., [Synthesis and Cyclooxygenase Inhibitory Activities of Some N-acylhydrazone Derivatives of Isoxazolo\[4,5-d\] pyridazin-4\(5H\)-ones](#), *Eur. J. Med. Chem.*, **45**(6): 2345-2352, (2010).
- [15] Colley H.E., Muthana M., Danson S.J., Jackson L.V., Brett M.L., Harrison J., Coole S.F., Mason D.P., Jennings R.L., Wong M., Tulasi V., Norman D., Lockey P.M., Williams L., Dossetter A.G., Griffen E.J., Thompson M.J., [An Orally Bioavailable, Indole-3-Glyoxylamide Based Series of Tubulin Polymerization Inhibitors Showing Tumor Growth Inhibition in a Mouse Xenograft Model of Head and Neck Cancer](#), *J Med. Chem.*, **58**(23): 9309-33 (2015).
- [16] Syakaev V., Podyachev S., Buzykin B., Latypov S., Habicher W., Konovalov, [NMR Study of Conformation and Isomerization of Aryl- and Heteroarylaldehyde 4-Tert-Butylphenoxyacetylhydrazones](#), *J Mol. Structure.*, **788**(1): 55-62 (2006).
- [17] Shiri M., Heravi M.m., Zadsirjan V., Nejatinezhad-Arani A., Shintre S.A., Koorbanally N.A., [Pseudo-Five-Component Condensation for the Diversity-Oriented Synthesis of Novel Indoles and Quinolines Containing Pseudo-Peptides \(Tricarboxamides\)](#), *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **37**(4): 101-115 (2017).
- [18] de Miranda A.S., Junior W.B., da Silva V.K., Moreira M.S.A., Castro R.P., Sabino J.R., Liao L.M., Lima L.M., Barreiro E.J., [Design, Synthesis, Antinociceptive And Anti-Inflammatory Activities of Novel Piroxicam Analogues](#), *Molecules*, **17**: 14126-14145 (2012).

پیوست ها

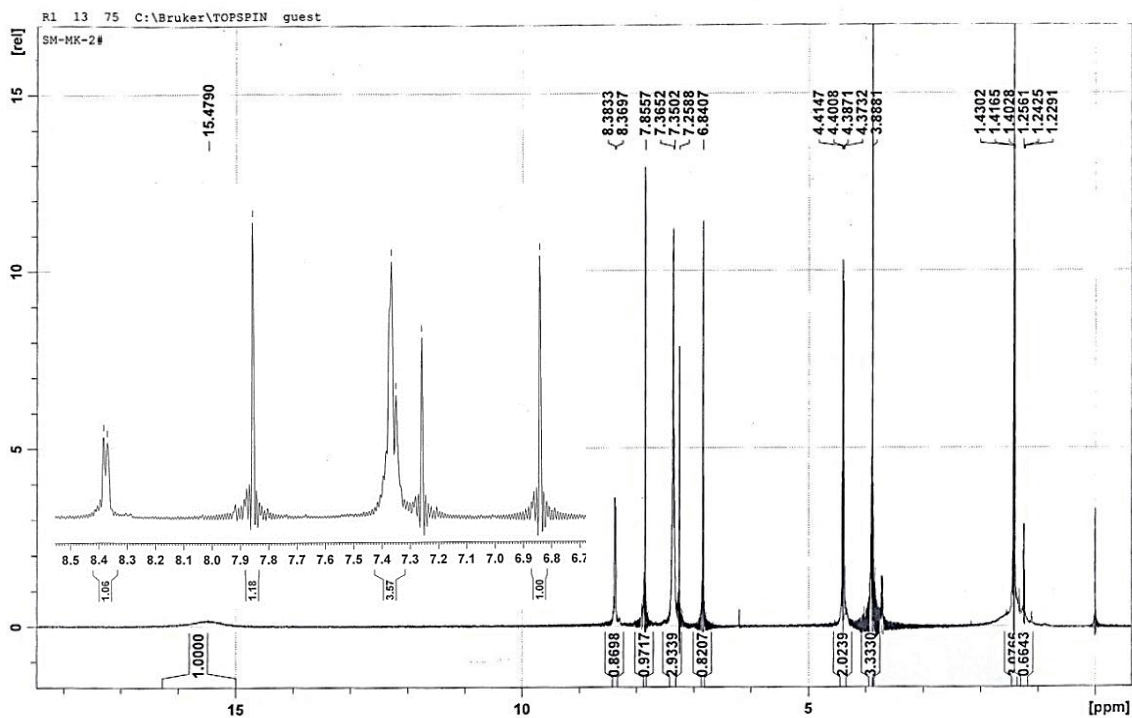


طیف ۱ - ¹H NMR - (۱ - متیل - H) - ایندول - ۳ - ایل) اتانول (۱)

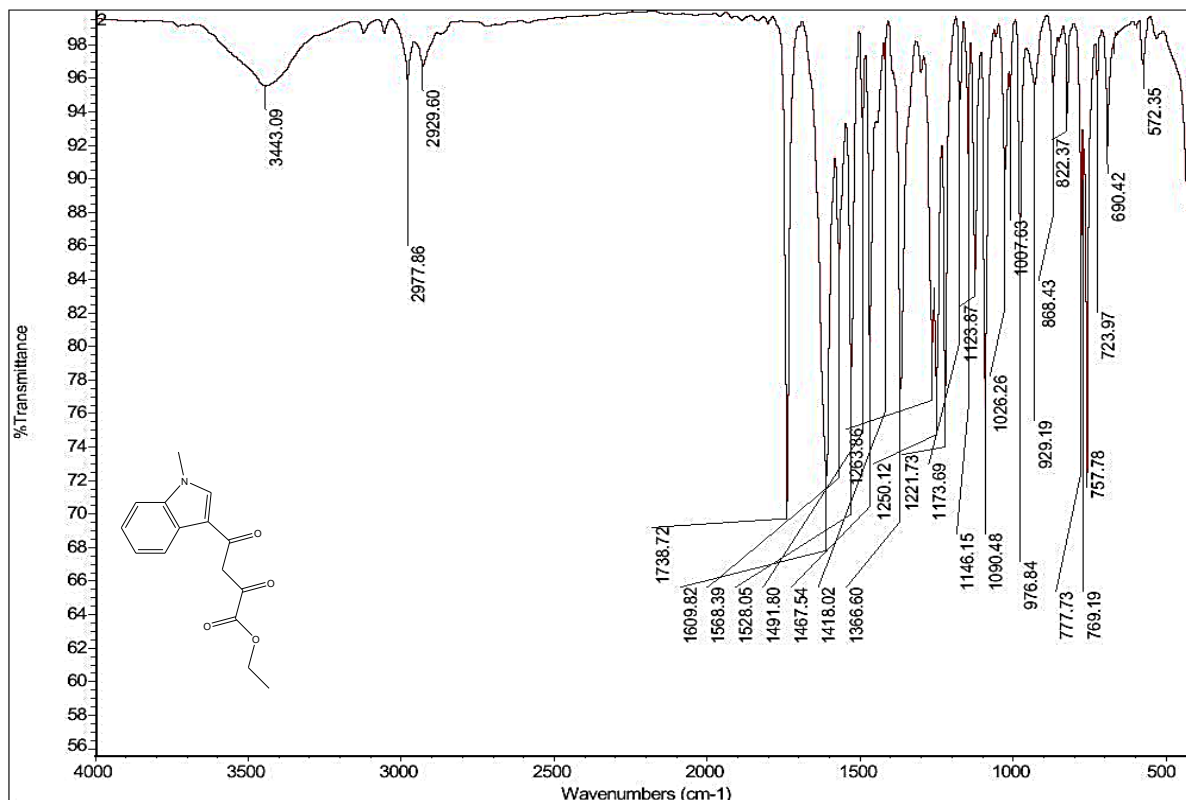


PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

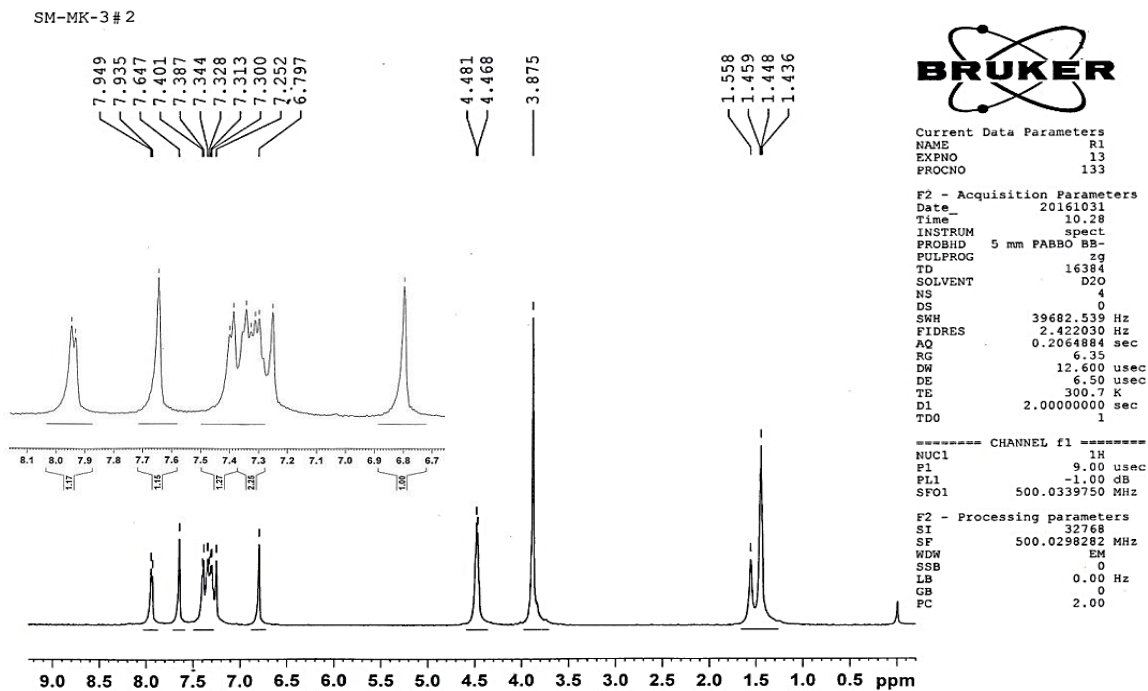
طیف ۲ - FT-IR - (۱ - متیل - H) - ایندول - ۳ - ایل) اتانول (۱)



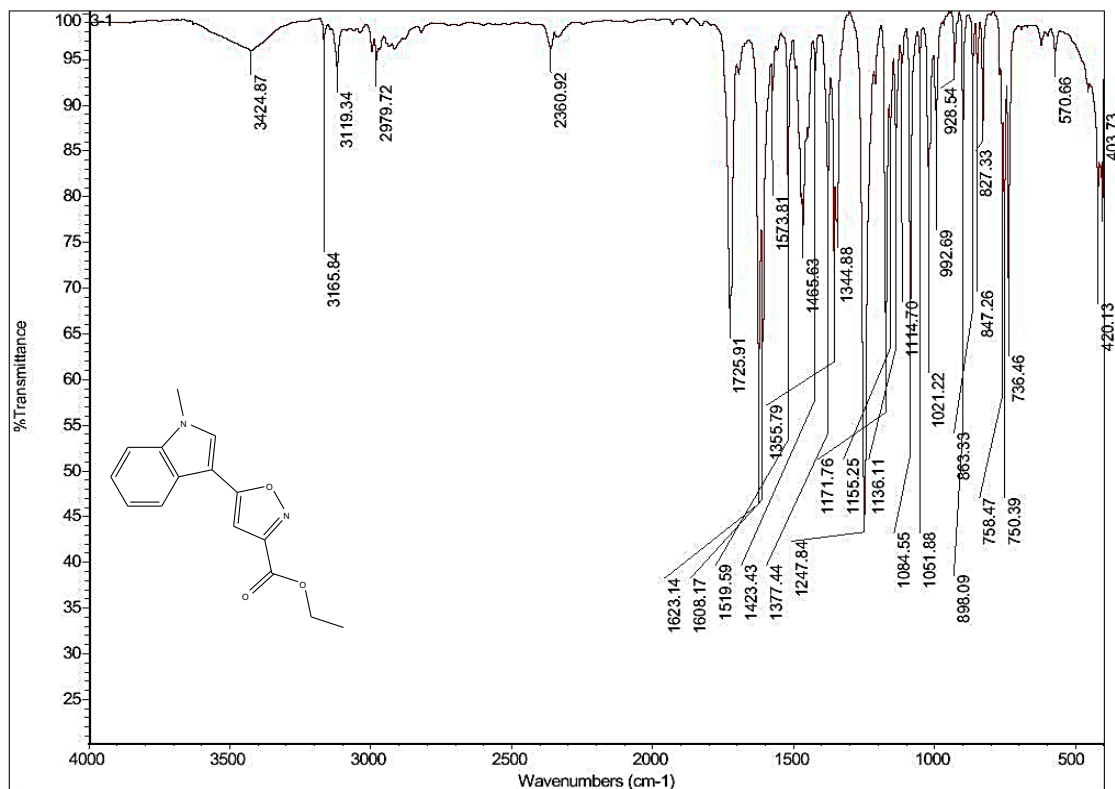
طیف ^1H NMR - ۳: اتیل - ۴ - (۱ - متیل - H) - ایندول - ۳ - ایل - ۲ - ۴ - دی اکسی بوتانوات (۲)



طیف FT-IR - ۴: اتیل - ۴ - (۱ - متیل - H) - ایندول - ۳ - ایل - ۲ - ۴ - دی اکسی بوتانوات (۲)

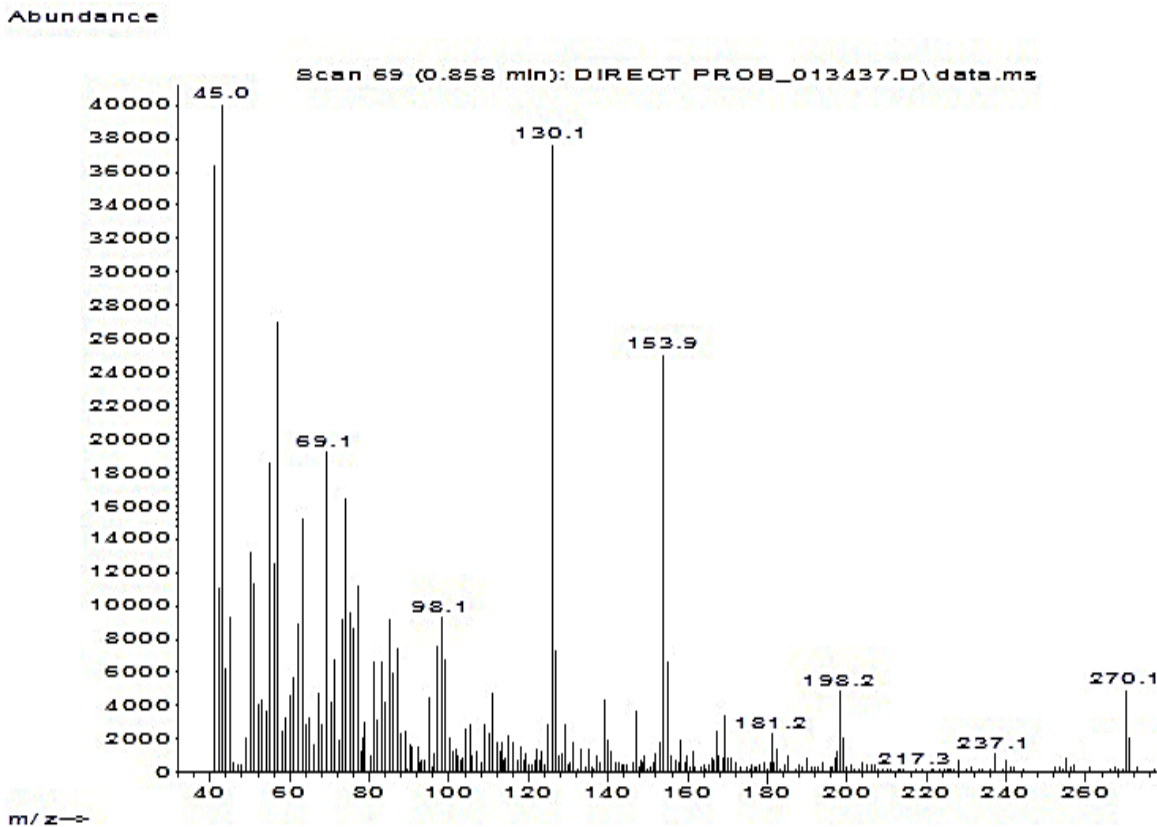


طیف ۵ - ^1H NMR : اتیل ۵ - (۱ - متیل - H۱ - ایندول - ۳ - ایل) ایزوکسازول - ۳ - کربوکسیلات (۳)



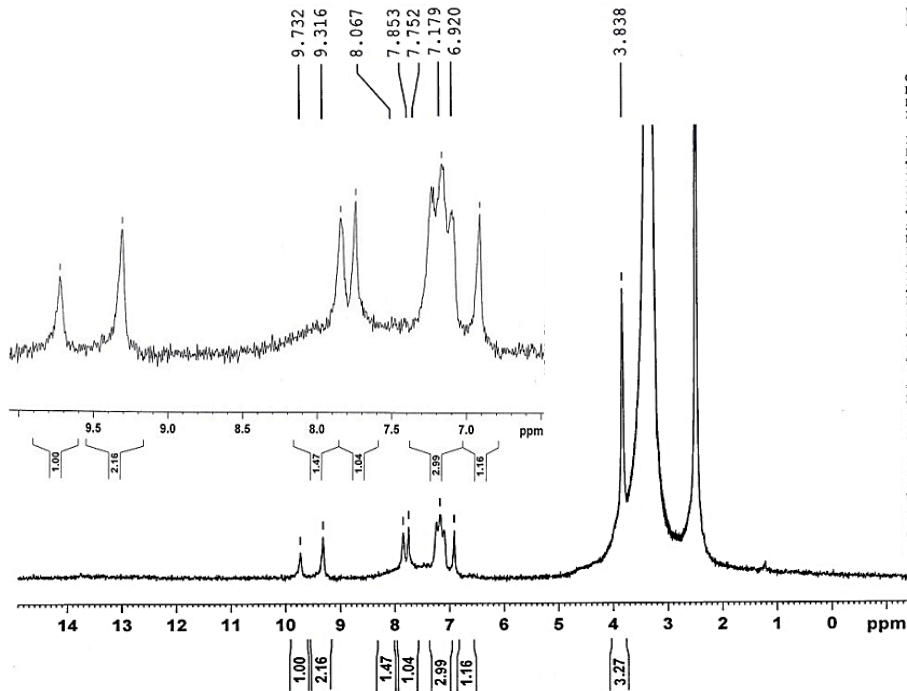
PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

طیف ۶ - FT-IR : اتیل ۵ - (۱ - متیل - H۱ - ایندول - ۳ - ایل) ایزوکسازول - ۳ - کربوکسیلات (۳)



طیف Mass - ۷: اتیل - ۵ - (۱ - متیل - H۱ - ایندول - ۳ - ایل) ایزوکسازول - ۳ - کربوکسیلات (۳)

SM-MK-4 # 1



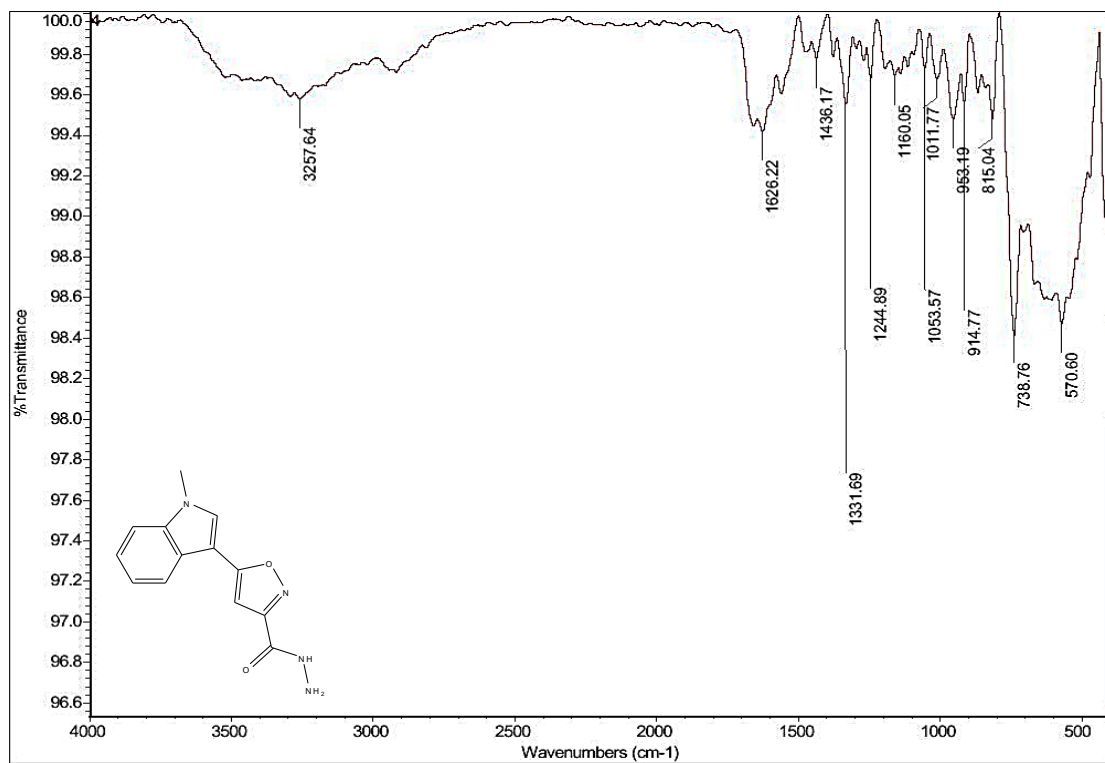
Current Data Parameters
 NAME R1
 EXPNO 14
 PROCNO 123

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20161115
 Time 11:17
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg
 TD 16384
 SOLVENT D2O
 NS 8
 DS 0
 SWH 39682.539 Hz
 FIDRES 2.422030 Hz
 AQ 0.2064884 sec
 RG 6.35
 DW 12.600 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.9 K
 D1 2.00000000 sec
 TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 1H
 P1 9.00 usec
 PL1 -1.00 dB
 SF01 500.0339750 MHz

F2 - Processing parameters
 ST 32768
 SF 500.0321964 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 2.00

طیف ^1H NMR - ۸: اتیل - ۵ - (۱ - متیل - H۱ - ایندول - ۳ - ایل) ایزوکسازول - ۳ - کربوهیدرازید (۴)



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

طیف ۹ - FT-IR: ۵ - (۱ - متیل - H۱ - ایندول - ۳ - ایل) ایزوکسازول - ۳ - کربوهیدرازید (۴)