



Semnan University

## Journal of Applied Chemistry

Journal homepage: <https://chemistry.semnan.ac.ir/>

Research Article

## Green and Three-component Synthesis of Isoxazolones Using Natural Sunlight and Investigating Their Antibacterial Activity

Nafiseh Alizadeh<sup>a</sup>, Hamzeh Kiyani<sup>a,b\*</sup>, Jalal Albadi<sup>b</sup>

<sup>a</sup>School of Chemistry, Damghan University, Damghan 36716-45667, Iran

<sup>b</sup>Department of Chemistry, Faculty of Science, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

## PAPER INFO

## Article history:

Received: 09/Aug/2022

Revised: 04/Nov/2022

Accepted: 07/Nov/2022

## Keywords:

Isoxazol-5(4H)-one,  $\beta$ -keto-ester, aryl aldehyde, green synthesis, antibacterial activity, water

## ABSTRACT

The green and efficient three-component reaction between aromatic and heteroaromatic aldehydes,  $\beta$ -ketoesters (ethyl acetoacetate and ethyl benzoylacetate) and hydroxylamine hydrochloride in water and under natural sunlight leads to the formation of various derivatives of 4-arylidene-isoxazole-5(4H)-ones. In this reaction, natural sunlight was used outdoors as a green, cheap, clean, available, safe and non-toxic source of energy. The reactions were carried out in Damghan under sunlight. In this synthetic method using sunlight, the heterocyclization reaction was performed with simple tools and without the use of special equipment. In this three-component reaction, 4-arylidene-isoxazole-5(4H)-ones were synthesized in a range of 17-40 minutes and with yields ranging from 89-97%. The advantages of this suitable and green method can be mentioned abundant sunlight or low-energy visible light as an energy source, no environmental pollution, very mild reaction conditions, simplicity of the reaction method, easy separation, no use of organic solvents and catalysts. Some compounds were tested for antibacterial activity using *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* by disk diffusion method. Some synthesized compounds have good antibacterial activity. The antibacterial activity of synthesized heterocycles is higher against *Escherichia coli*.

DOI: <https://doi.org/10.22075/CHEM.2022.28043.2093>

This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

\*.Corresponding author: Associate Professor of Organic Chemistry. E-mail address: [hkiyani@du.ac.ir](mailto:hkiyani@du.ac.ir)

How to cite this article: Alizadeh, N., Kiyani, H., & Albadi, J. (2023). Green and three-component synthesis of isoxazolones using natural sunlight and investigating their antibacterial activity. *Applied Chemistry*, 18(67), 125-148. (in persian)

# سنتز سبز و سه‌جزیی ایزوکسازولون‌ها با استفاده از نور طبیعی خورشید و بررسی

## فعالیت ضد باکتری آنها

نفیسه علیزاده<sup>۱</sup>، حمزه کیانی<sup>۲\*</sup>، جلال البادی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>دانشکده شیمی، دانشگاه دامغان، دامغان ۴۵۶۶۷-۳۶۷۱۶، ایران

<sup>۲</sup>گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

تاریخ پذیرش: ۰۱/۰۸/۱۶

تاریخ تصحیح: ۰۱/۰۸/۱۳

تاریخ دریافت: ۰۱/۰۵/۱۸

### چکیده

واکنش سبز و کارآمد سه‌جزیی بین آلدئیدهای آروماتیک و هتروآروماتیک،  $\beta$ -کتواسترها (اتیل استواسنات و اتیل بنزوییل اسنات) و هیدروکسیل آمین هیدروکلرید در آب و تحت تابش نور طبیعی خورشید منتهی به تشکیل مشتقات متنوعی از ۴-آریلیدن ایزوکسازول-۵(۴H)-اون‌ها شد. در این واکنش از نور طبیعی خورشید در فضای باز به‌عنوان یک منبع انرژی سبز، ارزان، تمیز، در دسترس همگانی، ایمن و غیر سمی استفاده شد. واکنش‌ها در معرض نور خورشید، خرداد ماه در دامغان انجام شدند. در این روش سنتزی به کمک نور، واکنش هترو حلقوی شدن با و سایل ساده و بدون استفاده از تجهیزات خاصی انجام شد. در این واکنش سه‌جزیی ۴-آریلیدن ایزوکسازول-۵(۴H)-اون‌ها در بازه زمانی ۱۷ تا ۴۰ دقیقه و با بازده‌هایی در گستره ۸۹ تا ۹۷٪ سنتز شدند. از مزایای این روش مناسب و سبز می‌توان به نور فراوان خورشید یا نور مرئی کم انرژی به‌عنوان منبع انرژی، عدم آلاینده‌ی زیست محیطی، شرایط بسیار ملایم واکنش، سادگی روش انجام واکنش، جدا سازی آسان، عدم استفاده از حلال آلی و کاتالیزگر اشاره کرد. برخی از ترکیبات از نظر فعالیت ضد باکتریایی با استفاده از استافیلوکوکوس اورئوس و اشریشیاکلی با روش انتشار دیسک مورد آزمایش قرار گرفتند. برخی از ترکیبات سنتز شده فعالیت ضد باکتری خوبی دارند. فعالیت ضد باکتریایی هتروسیکل‌های سنتز شده در مقابل اشریشیاکلی بیشتر است.

**کلمات کلیدی:** ایزوکسازول-۵(۴H)-اون،  $\beta$ -کتواستر، آریل آلدئید، سنتز سبز، فعالیت ضد باکتری، آب.

### ۱- مقدمه

حلقه ایزوکسازول هسته اصلی تشکیل‌دهنده بسیاری از ترکیبات فعال زیستی است و به همین خاطر در کانون توجه شیمی دارویی قرار دارد. آنها در انواعی از ترکیبات طبیعی جدا شده از گیاهان و حشرات یافت می‌شوند. در میان ۱۰۰ سامانه حلقوی که اغلب در مولکول‌های کوچک دارویی یافت می‌شوند، حلقه ایزوکسازول در رتبه ۳۳ قرار دارد. لفلونومید<sup>۱</sup> (داروی ضد روماتیسم و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی)، والدکوکسیب<sup>۲</sup> (داروی ضد التهاب غیراستروئیدی)، کالدکوکسیب<sup>۳</sup> (داروی ضد التهاب غیراستروئیدی)، ریسپریدون<sup>۴</sup> (داروی ضد روان‌پریشی)، سولفافورازول<sup>۵</sup> (داروی ضد باکتری)، پلکوناریل<sup>۶</sup> (داروی ضد ویروس)،

<sup>۱</sup> Leflunomide

<sup>۲</sup> Valdecoxib

<sup>۳</sup> Caldecoxib

<sup>۴</sup> Risperidone

<sup>۵</sup> Sulfafurazole

<sup>۶</sup> Pleconaril

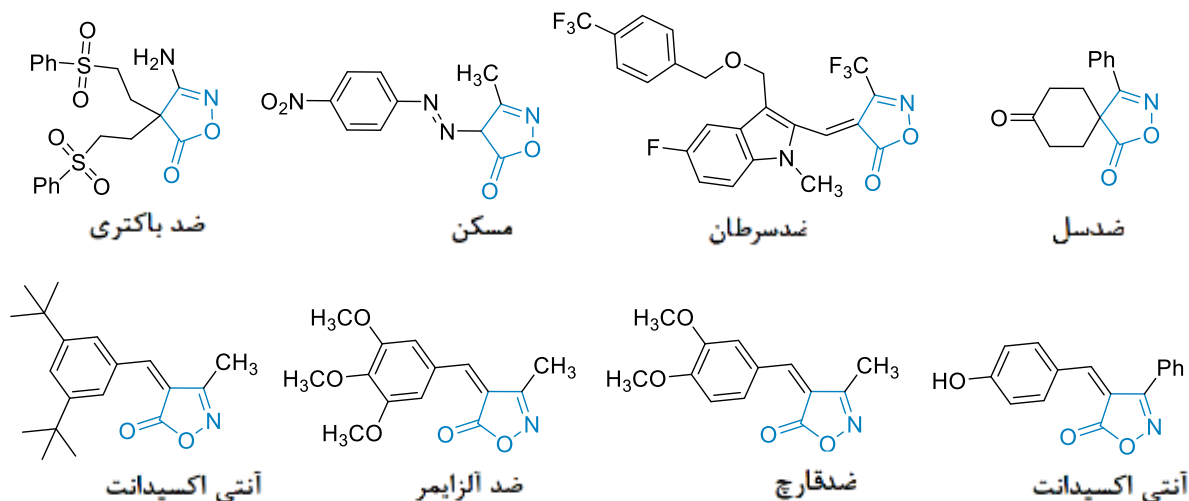
فلوکلوکساسیلین<sup>۱</sup> و کلوکساسیلین<sup>۲</sup> نمونه‌هایی از داروهای عرضه شده به بازار هستند که حلقه ایزوکسازول بخشی از ساختار تشکیل دهنده آنهاست [۱ و ۲]. ایزوکسازول-۵-اون‌ها (ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون‌ها، ایزوکسازولون‌ها) دسته‌ای از هتروسیکل‌های پنج-عضوی دارای نیتروژن و اکسیژن کنار هم هستند که به‌وفور در شیمی آلی استفاده می‌شوند. بسیاری از این ترکیبات فعالیت های زیستی داشته و پایه‌ای برای توسعه داروهای جدیدند [۴-۲]. حلقه ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون به‌عنوان بخش اصلی در برخی از ترکیباتی که خواص ضد سرطان [۵]، ضد میکروب [۶]، ضد درد (مسکن) [۷]، آنتی‌اکسیدان [۸]، ضد آزرایمر [۹]، ضد سل [۱۰] و ضد قارچ [۱۱] دارند، یافت می‌شود. ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون‌ها به‌عنوان یک عامل ضد خوردگی دوستدار محیط زیست در فولاد نرم [۱۲] عمل می‌کنند. این هتروسیکل‌ها در توسعه مواد جدید به‌منظور کاربردهای فوتونی در حال بررسی بوده و در ابزار نوری غیرخطی [۱۳]، رنگ‌های مروسینین [۱۴]، مولکول‌های فتوکرومیک [۱۵] و همچنین در ترکیبات فوتولومینسانس و مولکول‌های دهنده-گیرنده رنگی [۱۶ و ۱۷] کاربرد دارند. ساختار برخی از ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون‌ها با کاربردهای طبی و فنی در شکل ۱ ترسیم شده است (شکل ۱). علاوه بر این، ایزوکسازول-۵-اون‌ها حدواسط‌های چندمنظوره مفیدی در سنتز آلی بوده و قابل تبدیل به هتروسیکل‌های متنوع حاوی نیتروژن [۱۸-۲۴]، آز-۱،۳-دی‌ان‌ها [۲۵]، ترکیبات آلکین [۲۶]، ۷-آمینوالکل‌ها [۲۷]،  $\beta$ -آمینواسیدها [۲۷] و ۵-آریل سولفونیل‌متیل‌کتون‌ها [۲۸] هستند. به دلیل اهمیت و کاربرد ایزوکسازولون‌ها، یافتن روش‌های کارآمد و سازگار با محیط زیست برای سنتز مشتقات مختلفی از این نوع هتروسیکل‌ها مورد توجه محققین است. کاتالیزگرهایی مثل سدیم بنزوات [۲۹]، پیریدینیوم پرا-تولون سولفونات [۳۰]، پلی‌بورات سولفات [۳۱]، نانوذرات منیزیم اکسید [۳۲]، ۴-N,N-دی‌متیل‌آمیونوپیریدین [۳۳]، ۲-آمیونوپیریدین [۳۴]، سدیم مالونات [۳۵]، بوریک اسید [۳۶]، ۲-هیدروکسی-۵-سولفونزیویک اسید [۳۷]، مونتموریلونیت پرکلریک اسید [۳۸]، مونتموریلونیت-NH<sub>2</sub> [۳۹]، نانوهیدروکسی-آپاتیت [۴۰]، ZnO@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [۴۱]، پیریدین [۴۲]، پتاسیم هیدروژن فتالات [۴۳]، N-برموسوکسینیمید [۴۴]، سالیسیلیک اسید [۴۵]، سولفانلیک اسید [۴۶]، پتاسیم فتالیمید [۴۷] و سیلیکا [۴۸] برای سنتز این هتروسیکل‌ها استفاده شده‌اند. همچنین از مایعات یونی [۴۹]، سدیم استات با استفاده از نور مرئی [۵۰]، نمک پتاسیم هیدانتوین [۵۱]، آمینو اسیدها [۵۲، ۵۳]، پیروویک اسید [۵۴]، سوکسینیک اسید [۵۵]، گوانیدین هیدروکلرید [۵۶]، ترکیبات اسیدی و سورفاکتانت‌های طبیعی [۵۷-۶۱]، پیپرازین [۶۲]، نانوقلح(II) اکسید سولفات [۶۳]، آنزیم‌های سنتزی [۶۴]، نمک‌های فتالیمید-N-اکسید [۶۵]، بی‌پیریدینیوم پرکلرات [۶۶]، پیرولیدینیوم دی‌هیدروژن فسفات [۶۷]، پتاسیم کربنات [۶۸]، نانو-SiO<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

<sup>1</sup> Flucloxacillin

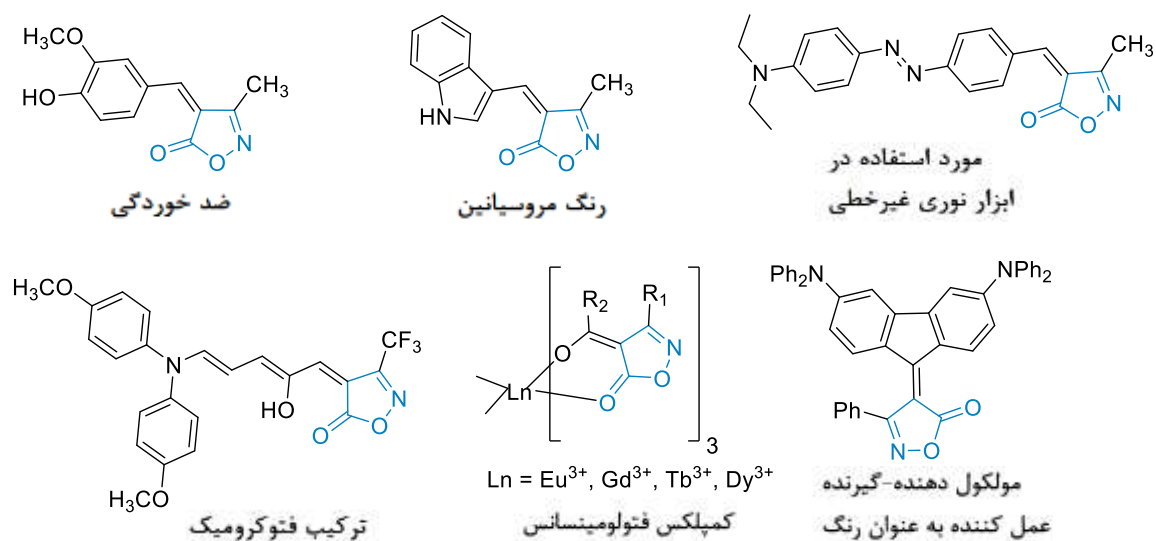
<sup>2</sup> Cloxacillin

[۶۹]، گرافن اکسید سولفونه شده [۷۰] و مخلوط‌های اتکتیک عمیق [۷۱ و ۷۲] برای سنتز مشتقات متنوعی ایزوکسازول-۵(۴H)-ون‌ها استفاده شده است.

#### Medical applications:



#### Technical applications:



شکل ۱. ساختار برخی از ایزوکسازولون‌ها و کاربرد آنها

در پدیده فتوسنتز انرژی نورانی خورشید به انرژی شیمیایی تبدیل می‌شود و در قالب غذا و زیست‌توده به موجودات زنده کمک می‌کند. این پدیده بسیاری از شیمی‌دانان را تهییج کرد تا تلاش خود را برای تقلید از رفتار آن برای سنتز مولکول‌های آلی یا درشت‌مولکول‌ها صرف کنند [۷۳]. استفاده از انرژی خورشیدی به‌منظور تأمین انرژی مورد نیاز برای انجام فرآیندهای شیمیایی رویای دیرینه محققین و صنایع شیمیایی است. بررسی‌های استفاده از نور خورشید توسط پیشگامانی مانند استانیسلاو کانیزارو<sup>۱</sup>

<sup>1</sup> Stanislao Cannizzaro

(۱۹۱۰-۱۸۲۶)، امانوئل پترنو<sup>۱</sup> (۱۸۴۷-۱۹۳۵) و به‌ویژه جیاکومو سیامیسیان<sup>۲</sup> (۱۸۵۷-۱۹۲۲) انجام شده است. سیامیسیان همراه با همکارش پائولو سیلبر<sup>۳</sup>، بسیاری از واکنش‌های شیمیایی خورشیدی<sup>۴</sup>، از جمله: کاهش‌های نوری<sup>۵</sup>، پیناکولی شدن نوری<sup>۶</sup>، حلقه‌زایی‌های نوری<sup>۷</sup> و گسستن نوری<sup>۸</sup> را کشف کرد [۷۴]. البته پیش از این و در سال ۱۸۶۷ میلادی، فریتش<sup>۹</sup> دی‌مرشدن نوری<sup>۱۰</sup> آنتراسن تحت تأثیر نور خورشید را کشف کرده بود [۷۵]. سال ۱۹۰۰ میلادی، سیامیسیان که از او به‌عنوان پدر فتوشیمی آلی یاد می‌شود همراه با سیلبر، دریافتند که نور طبیعی خورشید<sup>۱۱</sup> قادر است به‌عنوان یک منبع انرژی رایگان، ایمن، در دسترس، فراوان، تجدیدپذیر و غیرآلاینده برای سنتز شیمیایی عمل کند [۷۶]. او نشان که وقتی محلول اتانولی از بنزوفنون در معرض نور خورشید قرار می‌گیرد، بعد از ۸ روز الکل به آلدهید اکسایش یافته و بنزوفنون به بنزوپیناکول با بازده ۹۰٪ کاهش می‌یابد. دو سال بعد (۱۹۱۲) سیامیسیان با انتشار مقاله‌ای چالش برانگیز با عنوان «فتوشیمی آینده»<sup>۱۲</sup> دانشمندان و محققین را به فکر فرو برد تا فرآیندهای شیمیایی را تصور کنند که ترکیبات شیمیایی را با استفاده از نور خورشید سنتز کنند [۷۷]. سقف آزمایشگاه آنها در دانشگاه بولونیا در ایتالیا به معنای واقعی کلمه پر از بطری‌ها و لوله‌های مهر و موم شده برای قرار گرفتن در معرض نور خورشید بود. تابش‌های خورشیدی پرتوهای فرابنفش و همچنین فروسرخ زیادی در گستره ۲۸۰-۴۰۰۰ نانومتر منتشر می‌کنند که به‌ترتیب انرژی فتوشیمیایی و حرارتی را تأمین می‌کنند [۷۸]. تا کنون از تابش مستقیم خورشیدی (نور طبیعی خورشید) که یک منبع منحصر به فرد تمیز و غیر سمی است، به‌منظور انجام بسیاری از واکنش‌های آلی مختلف مانند حلقه‌زایی دیلز-آلدر<sup>۱۳</sup>، پترنو-بوخی<sup>۱۴</sup> [۷۹]، آمیددار شدن نوری آلکن‌ها<sup>۱۵</sup>، واکنش فرمامید با استرهای سیر نشده، کاهش نوری ترکیبات آلی، هالوژن‌دار کردن، آریل‌دار کردن [۸۰-۸۲]، تبدیل مستقیم آریل آلدهیدها به ترشری بوتیل پراسترها [۸۳]، اکسایش بنزیل‌آمین‌ها [۸۴ و ۸۵]، خوداکسایش<sup>۱۶</sup> آلدهیدها به کربوکسیلیک اسیدها [۸۶]، سنتز تری‌آریل‌اتیلن‌ها [۸۷]، سنتز دی‌هیدروپیریدین‌های

<sup>1</sup> Emanuele Paterno

<sup>2</sup> Giacomo Ciamician

<sup>3</sup> Paolo Silber

<sup>4</sup> Solar chemical reactions

<sup>5</sup> Photoreductions

<sup>6</sup> Photopinacolizations

<sup>7</sup> Photocycloadditions

<sup>8</sup> Photocleavages

<sup>9</sup> Fritzsche

<sup>10</sup> Photodimerization

<sup>11</sup> Natural sunlight

<sup>12</sup> The Photochemistry of the Future

<sup>13</sup> Diels-Alder cycloaddition

<sup>14</sup> Paterno-Buchi

<sup>15</sup> Photoamidation

<sup>16</sup> Autoxidation

هانش<sup>۱</sup> [۸۸]، کلردار کردن هیدروکربن‌های بنزیلی [۸۹]، جفت‌شدن پپتیدی [۹۰] و تهیه نانوذرات [۹۱ و ۹۲] استفاده شده است. در شکل ۲ یکی از سامانه‌های انجام واکنش با استفاده از نور طبیعی خورشید دیده می‌شود (شکل ۲).



شکل ۲. سامانه انجام واکنش تحت تابش نور طبیعی خورشید

نور طبیعی خورشید یا همان نور غیر متمرکز برای انجام واکنش‌های شیمیایی در دمای اتاق یا دمای کمتر از  $60^{\circ}\text{C}$  قابل استفاده بوده و انرژی لازم را فراهم می‌کند. واکنش‌هایی که در دماهای بالاتر (بیش از  $60^{\circ}\text{C}$ ) به آرامی پیشرفت می‌کنند، برای دستیابی به دماهای مورد نیاز به تابش خورشیدی متمرکز<sup>۲</sup> (CSR) نیاز دارند [۷۹]. برای تمرکز تابش‌های خورشیدی تجهیزات مختلفی ساخته شده‌اند، از جمله واکنشگاه نوری مجهز به یک آینه سهموی شکل به نام سولفاین<sup>۳</sup> (سنتر خورشیدی ترکیبات شیمیایی خالص<sup>۴</sup>) که بر پایه یک کلکتور سهموی ترکیبی (CPC)<sup>۵</sup> ساخته شده است [۸۱]، پروفیس<sup>۶</sup> (تاسیسات سهموی برای سنتزهای فتوشیمیایی آلی<sup>۷</sup>) که از مجموعه‌ای از آینه‌های سهموی شکل تشکیل شده [۹۳] یا سولاریس<sup>۸</sup> (سنتر فتوشیمیایی خورشیدی ترکیبات شیمیایی خالص<sup>۹</sup>) که از آینه‌های هولوگرافی استوانه‌ای شکل [۹۴] تشکیل شده است (شکل ۳). با استفاده از CSR، واکنش‌های برم‌دار شدن بنزیلی، حلقه‌زایی‌های ناحیه‌ویژه<sup>۱۰</sup> و فضاویژه<sup>۱۱</sup> آریلاتن‌ها با ۱،۴-نفتوکینون‌های ۲-استخلافی، سنتز پلی‌هیدروکینولین‌ها، سنتز چالکون‌ها [۷۸]، استخراج مس [۹۵]، سنتز ایزوکسازولون‌ها [۹۶]، پیرانوپیرازولون‌ها [۹۷]، ایزوآیندولین‌های دستواره [۹۸]، تهیه حلال‌های اتکتیک عمیق [۹۹]، سنتز ۵-هیدروکسی-۱،۴-نفتوکینون (جوگلون<sup>۱۲</sup>) [۱۰۰]، سنتز ۷-لاکتون‌ها [۱۰۱] انجام شده است.

<sup>1</sup> Hantzsch

<sup>2</sup> Concentrated solar radiation (CSR)

<sup>3</sup> SOLFIN

<sup>4</sup> SOLar synthesis of FINE chemicals (SOLFINE)

<sup>5</sup> Compound parabolic collector (CPC)

<sup>6</sup> PROPHIS

<sup>7</sup> Parabolic trough-facility for organic photochemical syntheses

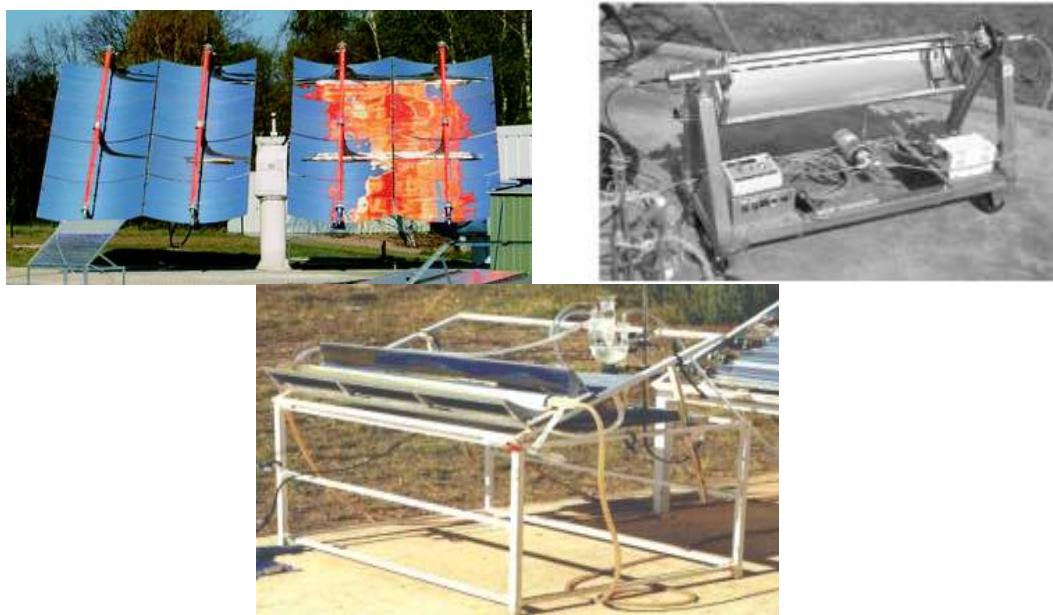
<sup>8</sup> SOLARIS

<sup>9</sup> Solar photochemical synthesis of fine chemicals

<sup>10</sup> Regiospecific

<sup>11</sup> Stereospecific

<sup>12</sup> Juglone



شکل ۳. تجهیزات سولاریس (بالا سمت راست)، پورفیس (بالا سمت چپ) و سولفاین (پایین)

واکنش‌های چندجزیی روش‌هایی کارآمدی و ابزاری قوی در سنتز آلی هستند که سنتز مولکول‌های آلی ساده و با ساختارهای پیچیده و ترکیبات فعال زیستی را امکان‌پذیر می‌سازند. در این دسته از واکنش‌ها، دست کم سه واکنش‌دهنده در یک شیوه تک‌ظرفی با یکدیگر واکنش داده می‌شوند و نتیجه واکنش اغلب تشکیل فرآورده‌هایی است که بیشتر اتم‌های واکنشگرها در آنها یافت می‌شوند و به عبارتی از سطح بالایی از اقتصاد اتمی و مولکولی برخوردارند. این واکنش‌ها دارای مزایایی مانند گزینش‌پذیری بالا، بازده‌های بالا، امکان سنتز ترکیبات آلی متنوع با تغییر واکنشگرها، شاخص تشکیل پیوند بالا<sup>۱</sup> و روش‌های جداسازی ساده هستند. توسعه واکنش‌های چندجزیی در آب برای دستیابی به مولکول‌های با ارزش از واکنش‌دهنده‌های ساده به‌عنوان یک رویکرد سبزتر در فرآیندهای شیمیایی محققین را رهسپار میدان رقابت کرده است [۱۰۲-۱۰۶]. با توجه به اهداف سنتز سبز و با در نظر گرفتن این نکته که استفاده از نور طبیعی خورشید و محیط آبی با اصول شیمی سبز توافق خوبی دارند و همچنین اهمیت زیستی هتروسیکل‌های ایزوکسازولون، مشتقاتی از این هتروسیکل‌ها سنتز شد و پس از تعیین ساختار خواص ضد باکتریایی آنها نیز بررسی شد.

## ۲- بخش تجربی

### ۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

تمامی مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این تحقیق از شرکت مرک و آلدریچ خریداری شده‌اند و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به منظور بررسی پیشرفت واکنش از روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با صفحه آلومینیومی و

<sup>۱</sup> Bond forming index (BFI)

سیلیکاژل 60F<sub>254</sub> مرک (Art No: 7730) و لامپ فرابنفش استفاده شده است. دمای ذوب فرآورده‌های سنتز شده با دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ تعیین شدند و تصحیح نشده‌اند. طیف‌های فروسرخ (IR) به وسیله دستگاه اسپکتروفتومتر پرکین-المر RXI و با استفاده از قرص‌های KBr ثبت شدند. طیف‌های <sup>1</sup>H NMR و <sup>13</sup>C NMR توسط دستگاه بروکر AVANCE 300 ثبت شدند. حلال ثبت طیف‌های NMR و روش خالص‌سازی فرآورده‌ها در روش سنتز ذکر شده است.

**۲-۲- روش عمومی سنتز ۴-آریلیدن-۳-فنیل/متیل‌ایزوکسازول-۵(۴H)-اون‌ها با استفاده از نور طبیعی خورشید**  
مخلوطی از آریل/هتروآریل آلدهید (۱ میلی‌مول) و مشتقات β-کتواستر (۱ میلی‌مول)، هیدروکسیل‌آمین هیدروکلرید (۱ میلی‌مول، ۰/۰۶۵۹ گرم) و آب مقطر (۵ میلی‌لیتر) به یک بالون ۵۰ میلی‌لیتری افزوده شد و مخلوط واکنش در مقابل نور خورشید هم زده شد. واکنش‌ها در خرداد و اوایل تیر ۱۳۹۹ در فضای باز در دانشگاه دامغان انجام شد. دمای داخلی ۳۳-۴۰°C بود. پیشرفت واکنش با تجزیه و تحلیل TLC (*n*-هگزان: اتیل استات؛ ۴:۱) دنبال شد. پس از اتمام واکنش، رسوب تشکیل شده به روش صاف‌کردن ساده، صاف و فرآورده‌ها به صورت خالص به دست آمد. به منظور خالص‌سازی بیشتر، می‌توان فرآورده‌ها را با اتانول داغ نوبلور شد.

**۲-۳- داده‌های مربوط به برخی از ۴-آریلیدن-۳-فنیل/متیل‌ایزوکسازول-۵(۴H)-اون‌ها**

#### 2-3-1. 4-(4-(Dimethylamino)benzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one (4b)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.16 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, ArH), 7.64 (s, 1H, H-vinyl), 8.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.8 (CH<sub>3</sub>), 40.2 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 109.5, 112.1, 121.5, 138.1, 150.9, 154.8 (C<sub>Ar</sub>-N), 162.6 (C=N), 170.3 (C=O).

#### 2-3-2. 4-(3-Hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one (4e)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.07-7.10 (m, 1H, Ar-H), 7.39 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.81-7.84 (m, 2H, Ar-H, H-vinyl), 7.95 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 9.92 (s, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.7 (CH<sub>3</sub>), 118.9, 119.9, 121.9, 125.8, 130.3, 134.1, 152.4, 157.9 (C<sub>Ar</sub>-OH), 162.7 (C=N), 168.2 (C=O).

#### 2-3-3. 4-(4-Ethoxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one (4g)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.81 (s, 1H, H-vinyl), 8.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.7 (CH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 64.4 (CH<sub>2</sub>O), 115.4, 115.5, 126.1, 137.4, 151.6, 162.7 (C<sub>Ar</sub>-OCH<sub>2</sub>), 164.1 (C=N), 169.1 (C=O).

#### 2-3-4. 4-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one (4i)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.87 (s, 1H, Ar-H), 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.51 (s, 1H, H-vinyl) <sup>13</sup>C



NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.8 (CH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 112.1, 115.5, 116.1, 126.5, 131.5, 148.8, 152.2 (C<sub>Ar</sub>-O), 154.8 (C<sub>Ar</sub>-O), 162.8 (C=N), 169.3 (C=O).

**2-3-5. 3-Methyl-4-(thiophen-2-ylmethylene)isoxazol-5(4H)-one (4k)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.39-7.42 (m, 1H, Ar-H), 8.24 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.27 (s, 1H, H-vinyl), 8.34 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.6 (CH<sub>3</sub>), 113.5, 129.5, 136.7, 141.6, 142.1, 143.5, 162.1 (C=N), 169.0 (C=O).

**2-3-6. 4-(4-(Methylthio)benzylidene)-3-phenylisoxazol-5(4H)-one (4m)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.61 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 7.45 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.66-7.77 (m, 6H, Ar-H, H-vinyl), 8.41 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14.3 (SCH<sub>3</sub>), 116.4, 117.6, 125.3, 129.1, 129.3, 129.7, 131.4, 134.9, 138.5, 153.2, 164.8, 169.5.

**2-3-7. 4-(4-Ethoxybenzylidene)-3-phenylisoxazol-5(4H)-one (4n)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.38 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.21 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.13 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.63-7.72 (m, 5H, Ar-H), 7.74 (s, 1H, H-vinyl), 8.51 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.9 (CH<sub>3</sub>), 64.5 (OCH<sub>2</sub>), 114.5, 115.4, 126.0, 127.8, 129.3, 129.7, 131.3, 137.9, 153.5, 164.4 (C<sub>Ar</sub>-O), 164.7 (C=N), 169.2 (C=O).

**2-3-8. 4-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-3-phenylisoxazol-5(4H)-one (4o)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.94 (d,  $J$  = 9.0, 1H, Ar-H), 7.59-7.67 (m, 6H, Ar-H, H-vinyl), 7.89 (dd,  $J$  = 3.0, 9.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.49 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 10.90 (s, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  56.1 (OCH<sub>3</sub>), 113.1, 116.3, 117.6, 125.4, 128.0, 129.3, 129.6, 131.2, 132.6, 147.9, 153.9 (C<sub>Ar</sub>-OCH<sub>3</sub>), 154.8 (C<sub>Ar</sub>-OH), 164.8 (C=N), 169.5 (C=O).

**2-3-9. 4-(3,4-Dimethoxybenzylidene)-3-phenylisoxazol-5(4H)-one (4p)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.19 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.63-7.73 (m, 6H, Ar-H, H-vinyl), 8.02 (dd,  $J$  = 3.0, 9.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.45 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  56.0 (OCH<sub>3</sub>), 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 112.0, 114.5, 116.5, 126.3, 127.8, 129.3, 129.7, 131.3, 131.9, 148.8, 153.9 (C<sub>Ar</sub>-O), 155.2 (C<sub>Ar</sub>-O), 164.7 (C=N), 169.3 (C=O).

**2-3-10. 3-Phenyl-4-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)isoxazol-5(4H)-one (4q)**

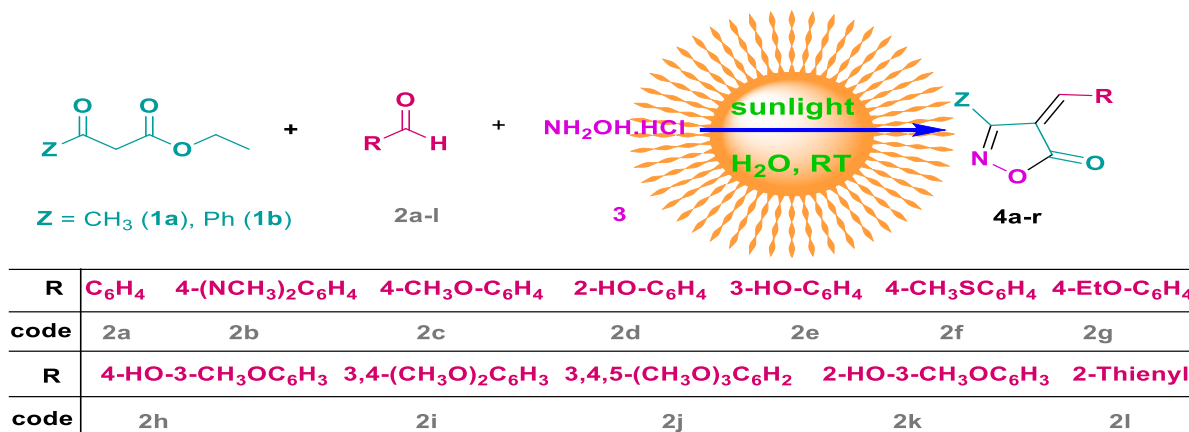
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.86 (s, 9H, OCH<sub>3</sub>), 7.67-7-76 (m, 6H, H-vinyl, Ar-H), 8.00 (s, 2H, Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  56.5 (OCH<sub>3</sub>), 60.9 (OCH<sub>3</sub>), 112.8, 116.5, 127.6, 128.7, 129.3, 129.7, 131.4, 143.7, 152.8 (C<sub>Ar</sub>-O), 153.9 (C<sub>Ar</sub>-O), 164.6 (C=N), 168.9 (C=O).

**2-3-11. 4-(2-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-3-phenylisoxazol-5(4H)-one (4r)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.95 (dd,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.27 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.63-7.71 (m, 5H, Ar-H), 8.21 (s, 1H, H-vinyl), 8.43 (dd,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 10.26 (s, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ): 56.7 (OCH<sub>3</sub>), 116.2, 118.5, 119.2, 120.4, 124.1, 127.8, 129.3, 129.7, 131.5, 147.5, 148.2, 150.2, 164.9 (C=N), 168.7 (C=O).

## ۳- بحث و نتیجه گیری

با توجه به این که سنتز شیمیایی با استفاده از نور خورشید نوعی سنتز سبز و پایدار محسوب می‌شود، ترکیبات هتروسیکل ۴-آریلیدن-۳-فنیل/متیل ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون‌ها از واکنش هتروحلوقی شدن سه‌جزیی بین  $\beta$ -کتواسترها (1a-b)، آریل/هتروآریل آلدهیدها (۲) و هیدروکسیل آمین هیدروکلرید (۳) در آب به‌عنوان حلالی سبز و مقرون به‌صرفه و با استفاده از نور خورشید به‌عنوان یک منبع انرژی پاک و ارزان قیمت بدون استفاده از کاتالیزگر سنتز شدند (طرح ۱).



طرح ۱. سنتز سبز ایزوکسازول-۵-اون‌ها (۴a-r) تحت تابش نور خورشید

واکنش اتیل استواسات (1a)، وانیلین (2h) و هیدروکسیل آمین هیدروکلرید (۳) به‌عنوان واکنش الگو در حلال‌های مختلف و در معرض نور خورشید بررسی شد. نتایج آزمایشات در جدول ۱ ثبت شدند. از حلال‌های مختلفی نظیر اتانول، استون، متانول، استونیتریل، اتیل استات، *n*-هگزان و آب استفاده شد. هنگامی که مخلوط واکنش در محیط آبی تحت تابش نور طبیعی خورشید قرار گرفت، بعد از ۳۵ دقیقه فرآورده ۴-(۴-هیدروکسی-۳-متوکسی بنزیلیدن)-۳-متیل ایزوکسازول-۵-(۴H)-اون (۴h) با بازده ۹۷٪ جداسازی شد (جدول ۱، ردیف ۱). افزایش مدت زمان واکنش تأثیر قابل ملاحظه‌ای روی واکنش نداشت. با تغییر حلال از آب به حلال‌های دیگر، بازده‌ها به خوبی محیط آبی نبود. انجام واکنش در اتانول، استون، متانول، استونیتریل، اتیل استات، *n*-هگزان و مخلوط برابری از آب و اتانول به ترتیب منجر به تشکیل فرآورده ۴h با بازده‌های ۶۰، ۳۰، ۵۰، ۱۵، ۲۰، ۳۰ و ۸۵٪ شد (جدول ۱، ردیف‌های ۸-۱). در حلال‌های تولوئن و *N,N*-دی‌متیل‌فرمامید (DMF) واکنش پیشرفتی نداشت و فرآورده حاصل نشد (جدول ۱، ردیف‌های ۹ و ۱۰). در شرایط بدون حلال، واکنش الگو بعد از ۴۵ دقیقه متهی به تشکیل فرآورده با بازده ۳۰٪ شد (جدول ۱، ردیف ۱۱). لازم به ذکر است که واکنش بهینه‌سازی در خرداد و اوایل تیر در فضای باز انجام شد. دمای داخلی ۳۳-۴۰°C بود. در تیرماه نتایج از نظر بازده و زمان انجام واکنش اندکی بهتر بود. نتایج جدول ۱ در دهه سوم خرداد به‌دست آمدند. با توجه به نتایج بالا، بهترین محیط برای انجام واکنش آب است.

لازم به ذکر است که نمک هیدروکسیل‌آمین هیدروکلرید (۳) در حلال‌های قطبی مانند آب، اتانول، متانول، گلیسرول و پروپیلن گلیکول حل‌شدنی است. وانیلین (۲h) نیز به سبب داشتن گروه هیدروکسی و توانایی تشکیل پیوند هیدروژنی در آب محلول است و انحلال‌پذیری آن در آب ۳۰ mg/mL است. در اتانول و متانول هم انحلال‌پذیر است [۱۰۷]. بنابراین بازده فرآورده در آب، اتانول، متانول و مخلوط آب-اتانول نسبت به سایر حلال‌های مورد بررسی بالاتر است.

جدول ۱. اثر حلال‌های مختلف بر سنتز ۴-(۴-هیدروکسی-۳-متوکسی‌بنزیلیدن)-۳-متیل‌ایزوکسازول-۵(۴H)-اون (۴h) تحت تابش نور طبیعی خورشید


ردیف	حلال	زمان (دقیقه)	بازده جداسازی شده (%)
۱	آب	۳۰	۹۷
۲	اتانول	۴۰	۶۰
۳	استون	۴۵	۳۰
۴	متانول	۴۵	۵۰
۵	استونیتریل	۴۵	۱۵
۶	اتیل استات	۵۰	۲۰
۷	n-هگزان	۵۰	۳۰
۸	آب-اتانول (۱:۱)	۴۰	۸۵
۹	تولوئن	۶۰	-
۱۰	DMF	۶۰	-
۱۱	بدون حلال	۳۵	۳۰

بعد از تعیین بهترین محیط برای انجام واکنش، این شرایط برای سنتز مشتقات بیشتری از ایزوکسازولون‌ها و با استفاده از آلدئیدهای مختلف و همچنین دو ترکیب ۱،۳-دی‌کربونیل ۱a-b به‌منظور تعمیم واکنش اعمال شد (جدول ۲). بنزالدهید و بنزالدهیدهای دارای استخلاف‌های الکترون‌دهنده به‌خوبی در واکنش با اتیل استواسات (1a) و هیدروکسیل‌آمین هیدروکلرید (۳) مشارکت کرده و فرآورده‌های ایزوکسازولون مربوطه (۴a-j) با بازده‌های قابل قبولی به‌دست آمدند (جدول ۲، ردیف‌های ۱-۱۰). علاوه بر این، واکنش با آلدئیدهای هتروسیکل مثل تیوفن-۲-کربالدهید منتهی به تشکیل فرآورده مربوطه (۴k) با بازده بالا شد (جدول ۲، ردیف ۱۱). عوامل فضایی می‌توانند واکنش و بازده آن را تحت تأثیر قرار دهند. وقتی از سالیسیل آلدئید استفاده شد، بازده اندکی کمتر شد (جدول ۲، ردیف ۴). آلدئیدهای آروماتیک دارای گروه‌های الکترون‌کشنده به‌سختی واکنش هترو حلقوی‌شدن را انجام دادند و فقط مقادیر بسیار اندکی فرآورده را به‌دست دادند. با تعویض کتواستر مربوطه از اتیل استواسات (1a) به اتیل بنزوئیل استات (1b) واکنش‌های هترو حلقوی‌شدن سه‌جزیی بررسی شد. در این واکنش‌ها، فرآورده‌ها (۴l-r) با بازده‌های عالی و زمان‌های واکنش نسبتاً کوتاه حاصل شدند (جدول ۲، ردیف‌های ۱۲-۱۹). نمک هیدروکسیل‌آمین هیدروکلرید

(۳) در آب انحلال پذیر است. آلدهیدهای اکسیژن دار و دارای گروه‌های عاملی قطبی، توانایی تشکیل پیوند هیدروژنی با آب دارند و تا حدودی در آب حل می‌شوند. علاوه بر این، آلدهیدها با آب سوسپانسیون تشکیل می‌دهند [۱۰۸] و اندک اندک در واکنش مصرف شده و واکنش به پیش می‌رود. همچنین بخشی از واکنش احتمالاً روی آب هم انجام می‌شود. وقتی از اتیل بنزویل استات (1b) استفاده شد، بازده واکنش‌ها اندکی کمتر شد که احتمالاً به دلیل فعالیت کمتر اتیل بنزویل استات (1b) است.

برای تشخیص ساختار هتروسیکل‌های سنتز از طیف‌بینی استفاده شد. به‌عنوان مثال در طیف  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ترکیب ۴-(۴-اتوکسی بنزیلیدن)-۳-متیل ایزوکسازول-۵(۴H)-اون (4g) پروتون‌های متیل ( $\text{CH}_3$ ) و متیلن ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) گروه اتوکسی به صورت پیک‌های سه‌تایی (سطح زیر پیک معادل سه پروتون) و چهارتایی (سطح زیر پیک معادل ۲ پروتون) به ترتیب در ۱/۳۸ و ۴/۱۸ ppm ظاهر شده‌اند و پیک یکتایی ظاهر شده در ۲/۲۶ ppm با سطح زیر پیک معادل سه پروتون به گروه متیل ( $\text{CH}_3$ ) متصل به حلقه ایزوکسازولون نسبت داده می‌شود.

جدول ۲. سنتز ۴-آریلیدن ایزوکسازول-۵(۴H)-اون (4a-r) تحت تابش نور طبیعی خورشید

ردیف	ساختار فرآورده (کد فرآورده)	زمان واکنش (دقیقه)	بازده جداسازی شده (%)	نقطه ذوب ( $^{\circ}\text{C}$ )	مشاهده شده	گزارش شده [۳۳]
۱	 4a-r	۳۵	۹۰ (۹۷) الف	۱۴۰-۱۴۲	مشاهده شده	۱۳۹-۱۴۲
۲	$\text{Z} = \text{CH}_3$ , $\text{Ar} = 4\text{-(NCH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$ (4b)	۳۵	۹۶ (۹۱) الف	۲۱۸-۲۲۰	مشاهده شده	۲۱۷-۲۱۹
۳	$\text{Z} = \text{CH}_3$ , $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (4c)	۱۷	۹۲ (۹۱) الف	۱۷۳-۱۷۵	مشاهده شده	۱۷۴-۱۷۶
۴	$\text{Z} = \text{CH}_3$ , $\text{Ar} = 2\text{-HOC}_6\text{H}_4$ (4d)	۴۰	۹۱ (۹۳) الف	۱۹۸-۱۹۹	مشاهده شده	۱۹۸-۱۹۹
۵	$\text{Z} = \text{CH}_3$ , $\text{Ar} = 3\text{-HOC}_6\text{H}_4$ (4e)	۲۰	۹۴ (۹۳) الف	۲۰۰-۲۰۲	مشاهده شده	۱۹۹-۲۰۲
۶	$\text{Z} = \text{CH}_3$ , $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{SC}_6\text{H}_4$ (4f)	۳۰	۹۱	۱۷۰-۱۷۲	مشاهده شده	۱۷۰-۱۷۳
۷	$\text{Z} = \text{CH}_3$ , $\text{Ar} = 4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ (4g)	۴۰	۹۰	۱۴۴-۱۴۶	مشاهده شده	۱۴۵-۱۴۷
۸	$\text{Z} = \text{CH}_3$ , $\text{Ar} = 4\text{-HO-3-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3$ (4h)	۳۰	۹۷	۲۱۴-۲۱۶	مشاهده شده	۲۱۵-۲۱۶
۹	$\text{Z} = \text{CH}_3$ , $\text{Ar} = 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (4i)	۳۰	۹۳	۱۶۲-۱۶۵	مشاهده شده	۱۵۸-۱۶۲
۱۰	$\text{Z} = \text{CH}_3$ , $\text{Ar} = 3,4,5\text{-(CH}_3\text{O)}_3\text{C}_6\text{H}_2$ (4j)	۲۰	۹۳	۱۷۲-۱۷۳	مشاهده شده	۱۷۲-۱۷۴
۱۱	$\text{Z} = \text{CH}_3$ , $\text{Ar} = \text{Thiophen-2-yl}$ (4k)	۳۵	۹۲ (۸۲) الف	۱۳۸-۱۴۰	مشاهده شده	۱۳۹-۱۴۱
۱۲	$\text{Z} = \text{Ph}$ , $\text{Ar} = 4\text{-(NCH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$ (4l)	۲۰	۹۱	۱۹۶-۱۹۸	مشاهده شده	۱۹۵-۱۹۷
۱۳	$\text{Z} = \text{Ph}$ , $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (4l)	۲۰	۹۰	۱۶۶-۱۶۹	مشاهده شده	۱۶۶-۱۶۸
۱۴	$\text{Z} = \text{Ph}$ , $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{SC}_6\text{H}_4$ (4m)	۲۰	۹۰	۱۸۵-۱۸۸	مشاهده شده	جدید
۱۵	$\text{Z} = \text{Ph}$ , $\text{Ar} = 4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ (4n)	۳۵	۹۰	۱۲۹-۱۳۰	مشاهده شده	۱۲۸-۱۳۰
۱۶	$\text{Z} = \text{Ph}$ , $\text{Ar} = 4\text{-HO-3-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3$ (4o)	۳۰	۹۰	۲۱۳-۲۱۵	مشاهده شده	۲۱۲-۲۱۴
۱۷	$\text{Z} = \text{Ph}$ , $\text{Ar} = 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (4p)	۲۵	۹۰	۱۶۷-۱۷۰	مشاهده شده	۱۶۶-۱۶۹
۱۸	$\text{Z} = \text{Ph}$ , $\text{Ar} = 3,4,5\text{-(CH}_3\text{O)}_3\text{C}_6\text{H}_2$ (4q)	۳۰	۸۹	۱۵۷-۱۶۰	مشاهده شده	۱۵۸-۱۶۱
۱۹	$\text{Z} = \text{Ph}$ , $\text{Ar} = 2\text{-HO-3-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3$ (4r)	۳۰	۹۷	۲۱۳-۲۱۵	مشاهده شده	۲۱۴-۲۱۶

الف واکنس با روش CSR به مدت ۳ دقیقه و در شرایط بدون حلال انجام شده است [۹۶].

در ترکیب مشابه **4n** که حلقه فنیل به‌جای گروه متیل به ایزوکسازولون متصل شده است، اثری از سیگنال در این ناحیه دیده نمی‌شود. پروتون وینیلی بین دو حلقه در ppm 7/81 قابل مشاهده است. پروتون‌های حلقه فنیل در 7/11 و ppm 8/49 ظاهر شده‌اند که به ترتیب نشان‌دهنده وجود پروتون‌های ارتو و پارا نسبت به اتوکسی هستند و الگوی پارا را هم به‌خوبی نشان داده‌اند. در طیف  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) ترکیب **4g** رزونانس کربن‌های  $\text{CH}_3$  و  $\text{CH}_2\text{O}$  گروه اتوکسی و گروه  $\text{CH}_3$  حلقه ایزوکسازولون به ترتیب در نواحی 14/9، 64/4 و ppm 11/7 و رزونانس کربن‌های  $\text{C}=\text{N}$  و  $\text{C}=\text{O}$  حلقه ایزوکسازولون به ترتیب در نواحی 164/1 و 169/1 ظاهر شده‌اند. در طیف  $^{13}\text{C NMR}$  ترکیب مشابه **4n** در میدان قوی اثری از سیگنال در گستره 11/0 تا ppm 13/0 دیده نمی‌شود و فقط دو سیگنال گروه اتوکسی در نواحی 14/9 و ppm 64/5 دیده می‌شوند. سیگنال کربن حلقه فنیل متصل به اکسیژن گروه اتوکسی در ppm 162/7 دیده می‌شود. رزونانس‌های سایر کربن‌ها نیز در نواحی قابل انتظار و در گستره 115/4 - ppm 151/6 ظاهر شده‌اند.

فعالیت ضد باکتریایی برخی از این ترکیبات سنتز شده در مقابل باکتری گرم منفی *اشریشیاکلی* (*E. coli*)<sup>1</sup> و گرم مثبت *استافیلوکوکوس اورئوس* (*S. aureus*)<sup>2</sup> با روش انتشار دیسک بررسی شد. نتایج در جدول 3 نشان داده شده است. فعالیت ضدباکتریایی مشتقات 4-آریلیدن ایزوکسازول-5(4H)-اون‌ها در مقابل باکتری گرم منفی بیشتر از باکتری‌های گرم مثبت است. اکثر ترکیبات در مقابل باکتری *اشریشیاکلی* ناحیه بازداری بیشتری را پوشش داده‌اند. ترکیبات **4m**، **4b** و **4k** به ترتیب بیشترین فعالیت ضدباکتری از خود نشان داد.

جدول 3. فعالیت ضدباکتریایی برخی از مشتقات 4-آریلیدن ایزوکسازول-5(4H)-اون‌ها

منطقه‌ی بازداری باکتری (mm)		فرآورده	منطقه‌ی بازداری باکتری (mm)		فرآورده
<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	
20	18	<b>4m</b>	20	16	<b>4b</b>
12	8	<b>4n</b>	17	11	<b>4c</b>
17	15	<b>4o</b>	16	14	<b>4e</b>
18	14	<b>4p</b>	15	11	<b>4g</b>
15	12	<b>4q</b>	18	15	<b>4i</b>
17	11	<b>4r</b>	19	16	<b>4k</b>

به‌منظور نشان‌دادن مزایای روش حاضر، مقایسه‌ای با سایر روش‌های گزارش شده برای سنتز ترکیب **4b** انجام شد (جدول 4). روش حاضر از نظر زمان واکنش و بازده فرآورده‌ها نسبت به برخی از روش‌های گزارش شده بسیار مؤثر بود. همچنین، در این روش از کاتالیزگر استفاده نشد.

<sup>1</sup> Escherichia coli (E. coli)

<sup>2</sup> Staphylococcus aureus (S. aureus)

جدول ۴. مقایسه روش حاضر با سایر روش‌های گزارش شده برای سنتز ترکیب **۴b**

ردیف	کاتالیزگر (مول / %)	حلال / دمای واکنش (°C)	زمان (دقیقه)	بازده (%)	مرجع
۱	سدیم بنزوات (۱۰)	آب/دمای اتاق	۹۰	۸۶	[۲۹]
۲	پیریدینیوم پیرا-تولون سولفونات (۵)	آب/بازروانی	۳۰	۷۰	[۳۰]
۳	نانوهیدروکسی‌آپاتیت (۰/۰۳g)	آب-اتانول/اتاق	۲۵	۹۰	[۴۰]
۴	L-والین (۱۰)	اتانول/بازروانی	۱	۹۷	[۵۲]
۵	سوکسینیک اسید (۵)	آب/دمای اتاق	۸۶	۹۰	[۵۵]
۶	آب لیمو (۱ mL)	آب-اتانول / ۹۰	۶۰	۹۵	[۶۲]
۷	نانوقلح(II)اکسید سولفات (۱۰)	آب-اتانول / ۸۰	۶	۹۱	[۶۳]
۸	گرافن اکسید سولفونه شده (۲۵ mg)	بدون حلال/دمای اتاق	۶۰	۹۳	[۷۰]
۹	-	آب/نورخورشید	۳۵	۹۶	پژوهش

هترو حلقوی شدن چندجزیی تک‌طرفی آریل/هتروآریل آلدهیدها، هیدروکسیل آمین هیدروکلرید و اتیل استواسات یا بنزوئیل استواسات با بهره گرفتن از تابش خورشیدی در فضای باز و با استفاده از واکنش‌های ساده و روش کار آسان انجام شد. در این واکنش‌ها، مشتقات مختلفی از ۴-آریلیدن-۳-متیل/فنیل ایزوکسازول-۵(۴H)-اون‌ها با بازده‌های قابل قبول سنتز شد. ساختار هتروسیکل‌های سنتز شده با استفاده از داده‌های طیفی شناسایی شد. استفاده از آب به‌عنوان حلال و نور طبیعی خورشید به‌عنوان منبع انرژی پاک، همچنین انجام واکنش‌های تراکمی حلقوی بدون کاتالیزگر از دیدگاه شیمی سبز حائز اهمیت است. شرایط بسیار ملایم واکنش، سنتز سبز با مصرف اندک انرژی، بازده نسبتاً بالا، اقتصاد اتمی، جداسازی راحت فرآورده‌ها و خالص‌سازی بدون استفاده از روش‌های کروماتوگرافی از مزایای این روش سنتزی محسوب می‌شوند. بررسی خواص ضدباکتریایی نشان داد که سه ترکیب **۴m**، **۴b** و **۴k** از خواص ضد باکتری بهتری برخوردارند.

#### ۴- تقدیر و تشکر

از حمایت دانشگاه‌های دامغان و شهرکرد تشکر می‌شود.

#### ۵- فهرست منابع و مآخذ

- [1] Karetnikov, G. L., Skvortsov, D. A., Lopatukhina, E. V., Nikolaeva, S. N., & Bondarenko, O. B. (2021). Two-stage Regioselective Access to Non-symmetric 3,5-Diarylisoaxazoles: Synthesis of Combretastatin A-4 analogues. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 10(12), 3343-3348.
- [2] Antonova, Y. A., Nelyubina, Y. V., Ioffe, S. L., Sukhorukov, A. Y., & Tabolin, A. A. (2022). Ring Closure of Nitroalkylmalonates for the Synthesis of Isoxazolines under the Acylation Conditions. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 364(15), 2606-2612.
- [3] Macchia, A., Cuomo, V. D., Di Mola, A., Pierri, G., Tedesco, C., Palombi, L., & Massa, A. (2020). On the Necessity of One-Pot Tautomer Trapping in Asymmetric Michael Reactions of Arylideneisoxazol-5-ones. *European Journal of Organic Chemistry*, 2020(15), 2264-2270.

- [4] Torán, R., Vila, C., Sanz-Marco, A., Muñoz, M. C., Pedro, J. R., & Blay, G. (2020). Organocatalytic Enantioselective 1,6-*aza*-Michael Addition of Isoxazolin-5-ones to *p*-Quinone Methides. *European Journal of Organic Chemistry*, 2020(5), 627-630.
- [5] Wang, Y., & Du, D. M. (2020). Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Isoxazolone-Spirooxindoles via Squaramide-Catalyzed Cascade Michael/Michael Addition Reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, 85(23), 15325-15336.
- [6] Panathur, N., Gokhale, N., Dalimba, U., Koushik, P. V., Yogeewari, P., & Sriram, D. (2015). New indole-isoxazolone derivatives: Synthesis, characterisation and in vitro SIRT1 inhibition studies, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(14), 2768-2772.
- [7] Anwar, T., Nadeem, H., Sarwar, S., Naureen, H., Ahmed, S., Khan, A. U., & Arif, M. (2020). Investigation of antioxidant and anti-nociceptive potential of isoxazolone, pyrazolone derivatives, and their molecular docking studies. *Drug Development Research*, 81(7), 893-903.
- [8] Kuchana, M., Bethapudi, D. R., Ediga, R. K., & Sisapuram, Y. (2019). Synthesis, in-vitro antioxidant activity and in-silico prediction of drug-likeness properties of a novel compound: 4-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4*H*)-one. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 9(09), 105-110.
- [9] Ali, M., Saleem, U., Anwar, F., Imran, M., Nadeem, H., Ahmad, B., Ali, T., Atta-ur-rehman, & Ismail, T. (2021). Screening of Synthetic Isoxazolone Derivative Role in Alzheimer's Disease: Computational and Pharmacological Approach. *Neurochemical Research*, 46(4), 905-920.
- [10] Chande, M. S., Verma, R. S., Barve, P. A., Khanwelkar, R. R., Vaidya, R. B., & Ajaikumar, K. B. (2005). Facile synthesis of active antitubercular, cytotoxic and antibacterial agents: a Michael addition approach. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(11), 1143-1148.
- [11] Wazalwar, S. S., Banpurkar, A. R., & Perdih, F. (2017). Aqueous phase synthesis, crystal structure and biological study of isoxazole extensions of pyrazole-4-carbaldehyde derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1150, 258-267.
- [12] Aslam, J., Aslam, R., Alrefaee, S. H., Mobin, M., Aslam, A., Parveen, M., & Hussain, C. M. (2020). Gravimetric, electrochemical, and morphological studies of an isoxazole derivative as corrosion inhibitor for mild steel in 1M HCl. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(11), 7744-7758.
- [13] Hemmer, J. R., Page, Z. A., Clark, K. D., Stricker, F., Dolinski, N. D., Hawker, C. J., & de Alaniz, J.R. (2018). Controlling Dark Equilibria and Enhancing Donor-Acceptor Stenhouse Adduct Photoswitching Properties through Carbon Acid Design. *Journal of the American Chemical Society*, 140(33), 10425-10429.
- [14] Zhang, X. H., Zhan, Y. H., Chen, D., Wang, F., & Wang, L. Y. (2012). Merocyanine dyes containing an isoxazolone nucleus: Synthesis, X-ray crystal structures, spectroscopic properties and DFT studies, *Dyes and Pigments*, 93(1-3), 1408-1415.

- [15] Hua, J., Luo, J., Qin, J., Shen, Y., Zhang, Y., & Lu, Z. (2002). New nonlinear optical chromophores exhibiting good transparency and large nonlinearity: synthesis and characterization of chromophores with stilbene and ring-locked triene as a combined conjugation bridge. *Journal of Materials Chemistry*, 12(4), 863-867.
- [16] Macchia, A., Eitzinger, A., Brière, J. F., Waser, M., & Massa, A. (2021). Asymmetric Synthesis of Isoxazol-5-ones and Isoxazolidin-5-ones. *Synthesis*, 53(1), 107-122.
- [17] da Silva, A. F., Fernandes, A. A. G., Thurow, S., Stivanin, M. L., & Jurberg, I. D. (2018). Isoxazol-5-ones as Strategic Building Blocks in Organic Synthesis. *Synthesis*, 50(13), 2473-2489.
- [18] Li, L., Luo, P., Deng, Y., & Shao, Z. (2019). Regioselectivity Switch in Palladium-Catalyzed Allenylic Cycloadditions of Allenic Esters: [4+1] or [4+3] Cycloaddition/Cross-Coupling. *Angewandte Chemie International Edition*, 58(14), 4710-4713.
- [19] Liu, H., Xing, R., Ren, K., Xue, F., & Feng, C. (2022).  $\alpha$ -Iminyl Cation-Involved Indole Construction via Brønsted Acid-Promoted Reaction of Isoxazol-5-ones. *The Journal of Organic Chemistry*, 87(16), 11226-11230.
- [20] Christodoulou, M. S., Giofre, S., Beccalli, E. M., Foschi, F., & Broggin, G. (2020). Divergent Conversion of 4-Naphthoquinone-substituted 4*H*-Isoxazolones to Different Benzo-fused Indole Derivatives. *Organic Letters*, 22(7), 2735-2739.
- [21] Loro, C., Molteni, L., Papis, M., Presti, L. L., Foschi, F., Beccalli, E. M., & Broggin, G. (2022). Non-Decarboxylative Ruthenium-Catalyzed Rearrangement of 4-Alkylidene-isoxazol-5-ones to Pyrazole- and Isoxazole-4-carboxylic Acids. *Organic Letters*, 24(16), 3092-3096.
- [22] Risitano, F., Grassi, G., Bruno, G., & Nicolb, F. (1997). Michael Addition versus 1,3-Cycloaddition Reactions of Pyridinium Ylides with (Arylmethylene)isoxazol-5-ones: Diastereoselective Formation of 4-[1-Aryl-2-(1-pyridinio)ethyl]isoxazolium-5-olates. *Liebig's Annalen*, 1997(2), 441-445.
- [23] Okamoto, K., Oda, T., Kohigashi, S., & Ohe, K. (2011). Palladium-Catalyzed Decarboxylative Intramolecular Aziridination from 4*H*-Isoxazol-5-ones Leading to 1-Azabicyclo[3.1.0]hex-2-enes. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(48), 11470-11473.
- [24] Molteni, L., Loro, C., Christodoulou, M. S., Papis, M., Foschi, F., Beccalli, E. M., & Broggin, G. (2022). Carbonylative Ring Expansion of Epoxides to  $\beta$ -Lactones Using Inorganic Salt as Catalytic Species Precursor. *European Journal of Organic Chemistry*, 2022(35), e202200496.
- [25] Okamoto, K., Shimbayashi, T., Tamura, E., & Ohe, K. (2014). Palladium-Catalyzed Aza-Wittig-Type Condensation of Isoxazol-5(4*H*)-ones with Aldehydes. *Chemistry A European Journal*, 20(6), 1490-1494.
- [26] Sabitha, G., Reddy, M. M., Archana, B., & Yadav, J. S. (1998). A Convenient Synthesis of Benzopyranacetylenes. *Synthetic Communications*, 28(4), 573-581.



- [27] Wannemacher, N., Pfeffer, C., Frey, W., & Peters, R. (2022). Enantioenriched  $\gamma$ -Aminoalcohols,  $\beta$ -Amino Acids,  $\beta$ -Lactams, and Azetidines Featuring Tetrasubstituted Fluorinated Stereocenters via Palladacycle-Catalyzed Asymmetric Fluorination of Isoxazolinones. *The Journal of Organic Chemistry*, 87(1), 670-682.
- [28] Macchia, A., Summa, F. F., Monaco, G., Eitzinger, A., Ofial, A. R., Di Mola, A., & Massa, A. (2022). Access to  $\beta$ -Alkylated  $\gamma$ -Functionalized Ketones via Conjugate Additions to Arylideneisoxazol-5-ones and Mo(CO)<sub>6</sub>-Mediated Reductive Cascade Reactions. *ACS Omega*, 7(10), 8808-8818.
- [29] Liu, Q., & Zhang, Y. N. (2011). One-pot synthesis of 3-methyl-4-arylmethyleneisoxazol-5(4H)-ones catalyzed by sodium benzoate in aqueous media: a green chemistry strategy. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 32(12), 3559-3560.
- [30] Laroum, R., & Debache, A. (2018). New eco-friendly procedure for the synthesis of 4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones catalyzed by pyridinium p-toluenesulfonate (PPTS) in aqueous medium. *Synthetic Communications*, 48(2018), 1876-1882.
- [31] Patil, M. S., Mudaliar, C., & Chaturbhuj, G. U. (2017). Sulfated polyborate catalyzed expeditious and efficient three-component synthesis of 3-methyl-4-(hetero)arylmethyleneisoxazole-5(4H)-ones. *Tetrahedron Letters*, 58(33), 3256-3261.
- [32] Kiyani, H., & Ghorbani, F. (2016). Expeditious green synthesis of 3,4-disubstituted isoxazole-5(4H)-ones catalyzed by nano-MgO. *Research on Chemical Intermediates*, 42(9), 6831-6844.
- [33] Faramarzi, Z., & Kiyani, H. (2022). Steglich's Base Catalyzed Three-Component Synthesis of Isoxazol-5-Ones. *Polycyclic Aromatic Compounds*. (2022) *in press*, doi: 10.1080/10406638.2022.2061533.
- [34] Faramarzi, Z., & Kiyani, H. (2021). Organocatalyzed Three-Component Synthesis of Isoxazol-5(4H)-ones under Aqueous Conditions. *Heterocycles*, 102(9), 1779-1790.
- [35] Gharehassanlou, S., & Kiyani, H. (2022). A catalytic three-component synthesis of isoxazol-5(4H)-ones under green conditions. *Indian Journal of Chemistry*, 61(5), 515-520.
- [36] Kiyani, H., & Ghorbani, F. (2015). Boric acid-catalyzed multi-component reaction for efficient synthesis of 4H-isoxazol-5-ones in aqueous medium. *Research on Chemical Intermediates*, 41(5), 2653-2664.
- [37] Kiyani, H., Darbandi, H., Mosallanezhad, A., & Ghorbani, F. (2015). 2-Hydroxy-5-sulfobenzoic acid: an efficient organocatalyst for the three-component synthesis of 1-amidoalkyl-2-naphthols and 3,4-disubstituted isoxazol-5(4H)-ones. *Research on Chemical Intermediates*, 41(10), 7561-7579.
- [38] Mashhadinezhad, M., Shirini, F., & Mamaghani, M. (2018). Nanoporous Na<sup>+</sup>-montmorillonite perchloric acid as an efficient heterogeneous catalyst for synthesis of merocyanine dyes based on isoxazolone and barbituric acid. *Microporous and Mesoporous Materials*, 262, 269-282.

- [39] Safari, J., Ahmadzadeh, M., & Zarnegar, Z. (2016). Sonochemical synthesis of 3-methyl-4-arylmethylene isoxazole-5(4*H*)-ones by amine-modified montmorillonite nanoclay. *Catalysis Communications*, 86, 91-95.
- [40] Maleki, B., Chahkandi, M., Tayebee, R., Kahrobaei, S., Alinezhad, H., & Hemmati, S. (2019). Synthesis and characterization of nanocrystalline hydroxyapatite and its catalytic behavior towards synthesis of 3,4-disubstituted isoxazole-5(4*H*)-ones in water. *Applied Organometallic Chemistry*, 33(10), e5118.
- [41] Shanshak, M., Budagumpi, S., Małeck, J. G., & Keri, R. S. (2020). Green synthesis of 3,4-disubstituted isoxazol-5(4*H*)-ones using ZnO@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> core-shell nanocatalyst in water. *Applied Organometallic Chemistry*, 34(4), e5544.
- [42] Bhatt, T. D., Gojiya, D. G., Kalavadiya, P. L., & Joshi, H. S. (2019). Rapid, Greener and Ultrasound Irradiated One-Pot Synthesis of 4-(Substituted-1*H*-Pyrazol-4-yl)Methylene)-3-Isopropylisoxazol-5(4*H*)-ones and Their In Vitro Anticancer Activity. *ChemistrySelect*, 4(37), 11125-11129.
- [43] Kiyani, H., & Ghorbani, F. (2015). Efficient tandem synthesis of a variety of pyran-annulated heterocycles, 3,4-disubstituted isoxazol-5(4*H*)-ones, and  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitriles catalyzed by potassium hydrogen phthalate in water. *Research on Chemical Intermediates*, 41(10), 7847-7882.
- [44] Kiyani, H., Kanaani, A., Ajloo, D., Ghorbani, F., & Vakili, M. (2015). *N*-bromosuccinimide (NBS)-promoted, three-component synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated isoxazol-5(4*H*)-ones, and spectroscopic investigation and computational study of 3-methyl-4-(thiophen-2-ylmethylene)isoxazol-5(4*H*)-one. *Research on Chemical Intermediates*, 41(10), 7739-7773.
- [45] Mosallanezhad, A., & Kiyani, H. (2019). Green Synthesis of 3-Substituted-4-arylmethylideneisoxazol-5(4*H*)-one Derivatives Catalyzed by Salicylic Acid. *Current Organocatalysis*, 6(1), 28-35.
- [46] Mosallanezhad, A., & Kiyani, H. (2018). Sulfanilic Acid-catalyzed Synthesis of 4-arylidene-3-substituted isoxazole-5(4*H*)-ones. *Current Organic Synthesis*, 15(5), 715-722.
- [47] Kiyani, H., & Ghorbani, F. (2017). Potassium phthalimide as efficient basic organocatalyst for the synthesis of 3,4-disubstituted isoxazol-5(4*H*)-ones in aqueous medium. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21(S1), S112-S119.
- [48] Kadam, H. K., Salkar, K., Naik, A. P., Naik, M. M., Salgaonkar, L. N., Charya, L., Pinto, K. C., Mandrekar, V. K., & Vaz, T. (2021). Silica Supported Synthesis and Quorum Quenching Ability of Isoxazolones Against Both Gram Positive and Gram Negative Bacterial Pathogens. *ChemistrySelect*, 6(42) 11718-11728.
- [49] Farahi, S., Nowrouzi, N., & Irajzadeh, M. (2018). Three-Component Synthesis of Isoxazolone Derivatives in the Presence of 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridinium Acetate as a Protic Ionic Liquid. *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science*, 42(4), 1881-1887.

- [50] Saikh, F., Das, J., & Ghosh, S. (2013). Synthesis of 3-methyl-4-arylmethylene isoxazole-5(4H)-ones by visible light in aqueous ethanol. *Tetrahedron Letters*, 54(35), 4679-4682.
- [51] Reihani, N., & Kiyani, H. (2021). Three-component Synthesis of 4-Arylidene-3-alkylisoxazol-5(4H)-ones in the Presence of Potassium 2,5-dioxoimidazolidin-1-ide. *Current Organic Chemistry*, 25(8), 950-962.
- [52] Kour, P., Ahuja, M., Sharma, P., Kumar, A., & Kumar, A. (2020). An improved protocol for the synthesis of 3,4-disubstituted isoxazol-5(4H)-ones through L-valine-mediated domino three-component strategy. *Journal of Chemical Sciences*, 132, 0108.
- [53] Kiyani, H., Jabbari, M., & Mosallanezhad, A. (2014). Efficient Three-Component Synthesis of 3,4-Disubstituted Isoxazol-5(4H)-ones in Green Media. *Jordan Journal of Chemistry*, 9(4), 279-288.
- [54] Deshmukh, S. R., Nalkar, A. S., & Thopate, S. R. (2022). Pyruvic acid-catalyzed one-pot three-component green synthesis of isoxazoles in aqueous medium: a comparable study of conventional heating versus ultra-sonication. *Journal of Chemical Sciences*, 134, 0015.
- [55] Ghogare, R. S., Patankar-Jain, K., & Momin, S. A. H. (2021). A Simple and Efficient Protocol for the Synthesis of 3,4-Disubstituted Isoxazol-5(4H)-Ones Catalyzed by Succinic Acid Using Water as Green Reaction Medium. *Letters in Organic Chemistry*, 18(2), 83-87.
- [56] Barkule, A. B., Gadkari, Y. U., & Telvekar, V. N. (2022). One-Pot Multicomponent Synthesis of 3-Methyl-4-(Hetero)Arylmethylene Isoxazole-5(4H)-Ones Using Guanidine Hydrochloride as the Catalyst under Aqueous Conditions. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42(9), 5870-5881.
- [57] Patil, B. M., Shinde, S. K., Jagdale, A. A., Jadhav, S. D., & Patil, S. S. (2021). Fruit Extract of Averrhoa bilimbi: A Green Neoteric Micellar Medium for Isoxazole and Biginelli-Like Synthesis. *Research on Chemical Intermediates*, 47(10), 4369-4398.
- [58] Popatkar, B. B., Mane, A. A., & Meshram, G. A. (2021). Tomato fruit extract: an environmentally benign catalytic medium for the synthesis of isoxazoles derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 60B(10), 1362-1367.
- [59] Kadu, V. R., & Gholap, S. S. (2019). An Expeditious Synthesis of 3-methyl-4-arylmethylene-isoxazole-5(4H)-ones Using Aqueous Extract of Acacia concinna Pods as a Natural Surfactant Catalyst. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 29(4), 319-326.
- [60] Gulati, S., Singh, R., & Sangwan, S. (2021). Fruit juice mediated multicomponent reaction for the synthesis of substituted isoxazoles and their in vitro bio-evaluation. *Scientific Reports*, 11, 23563.
- [61] Vekariya, R. H., Patel, K. D., & Patel, H. D. (2016). Fruit juice of Citrus limon as a biodegradable and reusable catalyst for facile, eco-friendly and green synthesis of 3,4-disubstituted isoxazol-5(4H)-ones and dihydropyrano[2,3-c]-pyrazole derivatives. *Research on Chemical Intermediates*, 42(10), 7559-7579.

- [62] Daroughezadeh, Z., & Kiyani, H. (2022). Efficient and Aqueous Synthesis of 3,4-Disubstituted Isoxazol-5(4H)-one Derivatives Using Piperazine under Green Conditions. *Heterocycles*, 104(9), 1625-1640.
- [63] Nitishkumar, K. S., Sunil, T. U., Srinivas, N. L., & Rajendra, P. P. (2021). Sulfated Tin Oxide: A Convenient Heterogeneous Catalyst for the Synthesis of 4-Arylmethylene-3-Substituted-Isoxazol-5(4H)-Ones, *Letters in Organic Chemistry*, 18(12), 945-949.
- [64] Oliveira, G. H. C., Ramos, L. M., de Paiva, R. K. C., Passos, S. T. A., Simoes, M. M., Machado, F., Correa, J. R., & Neto, B. A. D. (2021). Synthetic enzyme-catalyzed multicomponent reaction for Isoxazol-5(4H)-one Syntheses, their properties and biological application; why should one study mechanisms? *Organic & Biomolecular Chemistry*, 19(7), 1514-1531.
- [65] Dekamin, M. G., & Peyman, S. Z. (2016). Phthalimide-N-oxyl salts: efficient organocatalysts for facile synthesis of (Z)-3-methyl-4-(arylmethylene)-isoxazole-5(4H)-one derivatives in water. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 147(2), 445-450.
- [66] Aleaba, G., Khedmatgozar Asadi, S., Daneshvar, N., & Shirini, F. (2022), Introduction of [2,2'-Bipyridine]-1,1'-Dium Perchlorate as a Novel and Highly Efficient Dicationic Brønsted Acidic Organic Salt for the Synthesis of 3-Methyl-4-Arylmethylene Isoxazole-5(4H)-One Derivatives in Water. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42(10), 7569-7581.
- [67] Asadi, S. K., Aleaba, G., Daneshvar, N., & Shirini, F. (2021). Sustainable and green synthesis of 3-methyl-4-arylmethylene-isoxazole-5(4H)-one derivatives under mild conditions using a novel phosphoric acid-based molten salt as catalyst. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 21, 100442.
- [68] Kiyani, H., & Heidari, F. (2021). Efficient and three-component synthesis of 4-arylidene-3-propyl/chlromethylisoxazol-5(4H)-ones under aqueous conditions. *Iranian Journal of Chemistry*, 3(2), 195-202. (in Persian).
- [69] Ghorbani, F., Kiyani, H., & Pourmousavi, S. A. (2020). Facile and expedient synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated isoxazol-5(4H)-ones under mild conditions. *Research on Chemical Intermediates*, 46(1), 943-959.
- [70] Basak, P., Dey, S., & Ghoush, P. (2020). Sulfonated Graphene-Oxide as Metal-Free Efficient Carbocatalyst for the Synthesis of 3-Methyl-4-(hetero)arylmethylene isoxazole-5(4H)-ones and Substituted Pyrazole. *ChemistrySelect*, 5(2), 626-636.
- [71] Damghani, F. K., Kiyani, H., & Pourmousavi, S. A. (2020). Green Three-component Synthesis of Merocyanin Dyes Based on 4-Arylideneisoxazol-5(4H)-ones. *Current Green Chemistry*, 7(2), 217-225.
- [72] Atharifar, H., Keivanloo, A., & Maleki, B. (2020). Greener Synthesis of 3,4-Disubstituted Isoxazole-5(4H)-ones in a Deep Eutectic Solvent. *Organic Preparations and Procedures International*, 52(6), 517-523.
- [73] Yan, J. J., Sun, J. T., You, Y. Z., Wu, D. C., & Hong, C. Y. (2013). Growing Hyperbranched Polymers Using Natural Sunlight. *Scientific Reports*, 3, 2841.

- [74] Oelgemoller, M. (2016). Solar Photochemical Synthesis: From the Beginnings of Organic Photochemistry to the Solar Manufacturing of Commodity Chemicals. *Chemical Reviews*, 116(17), 9664-9682.
- [75] Mustafa, A. (1952). Dimerization Reactions in Sunlight. *Chemical Reviews*, 51(1), 1-23.
- [76] Ciamician, G., Silber, P. (1900). Chemisohe Lichtwirkungen. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 33(3), 2911-2913.
- [77] Ciamician, G. (1912). The Photochemistry of the Future. *Science*, 36(926), 385-394.
- [78] Jadhav, N. L., Pandit, A. B., & Pinjari, D. V. (2017). Green approach for the synthesis of chalcone (3-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one) using concentrated solar radiation. *Solar Energy*, 147, 232-239.
- [79] Ghorpade, P., Gadilohar, B., Pinjari, D., Shinde, Y., & Shankarling, G. (2015). Concentrated solar radiation enhanced one pot synthesis of DES and N-Phenyl phthalimide. *Solar Energy*, 122, 1354-1361.
- [80] Hayakawa, M., Shiota, H., Hirayama, S., Yamada, R., Aoyama, T., & Ouchi, A. (2021). Sunlight-induced C–C bond formation reaction: Radical addition of alcohols/ethers/acetals to olefins. *Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry*, 413, 113263.
- [81] Protti, S., & Fagnoni, M. (2009). The sunny side of chemistry: green synthesis by solar light. *Photochemistry & Photobiological Sciences*, 8(11), 1499-1516.
- [82] Xu, J., He, L., Liang, C., Yue, X., Ouyang, Y., & Zhang, P. (2021). Multicomponent Bifunctionalization of Methyl Ketones Enabled by Heterogeneous Catalysis and Solar Photocatalysis in Water. *Acs Sustainable Chemistry & Engineering*, 9(40), 13663-13671.
- [83] Singha, R., & Shit, P. (2020). Sunlight assisted solvent free synthesis of tert-butylperesters. *Synthetic Communications*, 50(17), 2698-2703.
- [84] Juntrapirom, S., Tantraviwat, D., Thongsook, O., Anuchai, S., Pornsuwan, S., Channei, D., & Inceesungvorn, B. (2021). Natural sunlight driven photocatalytic coupling of primary amines over TiO<sub>2</sub>/BiOBr heterojunction. *Applied Surface Science*, 545, 149015.
- [85] Battula, V. R., Singh, H., Kumar, S., Bala, I., Pal, S. K., & Kailasam, K. (2018). Natural Sunlight Driven Oxidative Homocoupling of Amines by a Truxene-Based Conjugated Microporous Polymer. *Acs Catalysis*, 8(8), 6751-6759.
- [86] Shi, H., Li, J., Wang, T., Rudolpha, M., & Hashmi, A. S. K. (2022). Catalyst- and additive-free sunlight-induced autoxidation of aldehydes to carboxylic acids. *Green Chemistry*, 24(15), 5835-5841.
- [87] Onuigbo, L., Raviola, C., Di Fonzo, A., Protti, S., & Fagnoni, M. (2018). Sunlight-Driven Synthesis of Triarylethylenes (TAEs) via Metal-Free Mizoroki–Heck-Type Coupling. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018(38), 5297-5303.
- [88] Gadkari, Y. U., Hatvate, N. T., & Telvekar, V. N. (2021). Solar energy as a renewable energy source for preparative-scale as well as solvent and catalyst-free Hantzsch reaction. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 21, 100444.

- [89] Gaspa, S., Valentoni, A., Mulas, G., Porcheddu, A., & De Luca, L. (2018). Metal-Free Preparation of  $\alpha$ -H-Chlorinated Alkylaromatic Hydrocarbons by Sunlight. *ChemistrySelect*, 3(27), 7991-7995.
- [90] Mishra, A. K., Parvari, G., Santra, S. K., Bazylevich, A., Dorfman, O., Rahamim, J., Eichen, Y., & Szpilman, A. M. (2021). Solar and Visible Light Assisted Peptide Coupling. *Angewandte Chemie International Edition*, 60(22), 12406-12412.
- [91] Sadanand, V., Rajini, N., Rajulu, A. V., & Satyanarayana, B. (2018). Effect of sunlight on the preparation and properties of cellulose/silver nanoparticle composite films by in situ method using Ocimum sanctum leaf extract as a reducing agent. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 23(4), 313-320.
- [92] Mathew, S., Prakash, A., & Radhakrishnan, E. K. (2018). Sunlight mediated rapid synthesis of small size range silver nanoparticles using Zingiber officinale rhizome extract and its antibacterial activity analysis. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, 48(2), 139-145.
- [93] Jung, C., Funken, K. H., & Ortner, J. (2005). PROPHIS: parabolic trough-facility for organic photochemical syntheses in sunlight. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 4(5), 409-411.
- [94] Ortner, J., Faust, D., Funken, K. H., Lindner, T., Schulat, J., Stojanof, C. G., & Froning, P. (1999). New developments using holographic concentration in solar photochemical reactors. *Journal de Physique IV (Proceedings)*, 9(Pr3), 379-383.
- [95] Sturzenegger, M., Winkel, L., & Guesdon, C. (2006). Solar extraction of copper: on application of concentrated sunlight in extractive metallurgy. *Mineral Processing and Extractive Metallurgy*, 115(1), 31-40.
- [96] Gadkari, Y. U., Jadhav, N. L., Hatvate, N. T., & Telvekar, V. N. (2020). Concentrated Solar Radiation Aided Green Approach for Preparative Scale and Solvent-Free Synthesis of 3-Methyl-4-(hetero)arylmethylene Isoxazole-5(4H)-ones. *ChemistrySelect*, 5(39), 12320-12323.
- [97] Gadkari, Y. U., Hatvate, N. T., & Telvekar, V. N. (2021). Concentrated solar radiation-assisted one-pot/ multicomponent synthesis of pyranopyrazole derivatives under neat condition. *Research on Chemical Intermediates*, 47(10), 4245-4255.
- [98] Sakamoto, M., Shiratsuki, K., Uemura, N., Ishikawa, H., Yoshida, Y., Kasashima, Y., & Mino, T. (2017). Asymmetric Synthesis by Using Natural Sunlight under Absolute Achiral Conditions. *Chemistry A European Journal*, 23(7), 1717-1721.
- [99] Dazat, R. E., Vidal, E., Lorenzetti, A. S., Garcia, C. D., Domini, C., Silva, M. F., & Gomez, F. J. V., (2022). On-Site Preparation of Natural Deep Eutectic Solvents Using Solar Energy. *ChemistrySelect*, 7(16), e202104362.
- [100] Oelgemoller, M., Healy, N., de Oliveira, L., Jung, C., & Mattay, J. (2006). Green photochemistry: solar-chemical synthesis of Juglone with medium concentrated sunlight. *Green Chemistry*, 8(9), 831-834.

- [101] Dondi, D., Protti, S., Albini, A., Carpio, S. M., & Fagnoni, M. (2009). Synthesis of  $\gamma$ -lactols,  $\gamma$ -lactones and 1,4-monoprotected succinaldehydes under moderately concentrated sunlight. *Green Chemistry*, *11*(10), 1653-1659.
- [102] Darzi-Daroonkala, M., & Kiyani, H. (2019). Synthesis of 1,3-diazabicyclo[3.1.0]hex-3-en-2-yl-4H-chromen-4-ones as photochromic compounds. *Applied Chemistry*, *14*(52), 307-320. (in persian)
- [103] Mosavi niaraki, S., Azimi Roshan, A., Monfared, A., & Kiyani, H. (2021). Green and three-component synthesis of 2-cyclohexylamino-2-oxo-1-arylethyl/alkyl thiophene-3-carboxylates in aqueous medium. *Applied Chemistry*, *16*(60), 49-62. (in persian)
- [104] Mirani Nezhad, S., Pourmousavi, S. A., & Nazarzadeh Zare, E. (2022). Poly(styrene-co-maleic anhydride) modified with nickel sulfate and its application in the synthesis of 2-amino-4H-chromenes. *Applied Chemistry*, *17*(62), 115-138. (in persian)
- [105] Kafi-Ahmadi, L., khademinia, S., & Esmaeili, R. (2021). One pot three component synthesis of 2-amino-4H-chromene derivatives under microwave irradiation using  $Sr_2As_2O_7$  nanocatalyst. *Applied Chemistry*, *16*(60), 153-166. (in persian)
- [106] Alizade-Majd, M., Sarvary, A., & Nahali, M. (2020). Synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines via three-component reaction in the 2,2,2-trifluoroethanol-water two-phase systems. *Applied Chemistry*, *15*(55), 69-80. (in persian)
- [107] González, C. G., Mustafa, N. R., Wilson, E. G., Verpoorte, R., & Choi, Y. H. (2018). Application of natural deep eutectic solvents for the “green” extraction of vanillin from vanilla pods. *Flavour and Fragrance Journal*, *33*(1), 91-96.
- [108] Shapiro, N., & Vigalok, A. (2008). Highly Efficient Organic Reactions “on Water”, “in Water”, and Both. *Angewandte Chemie International Edition*, *47*(15), 2849-2852.

