



دانشگاه صنعتی خوارزمی رضیرالدین طوسی

دانشکده علوم

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

عنوان:

سنتز ساده و یک ظرفی بتا- استامیدو کتون ها

استاد راهنما:

دکتر برهمن موثق

استاد مشاور:

دکتر فاطمه درویش

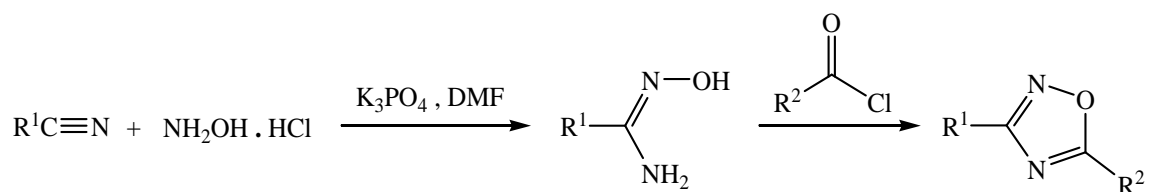
نگارش:

فرزانه طالب سرشکی

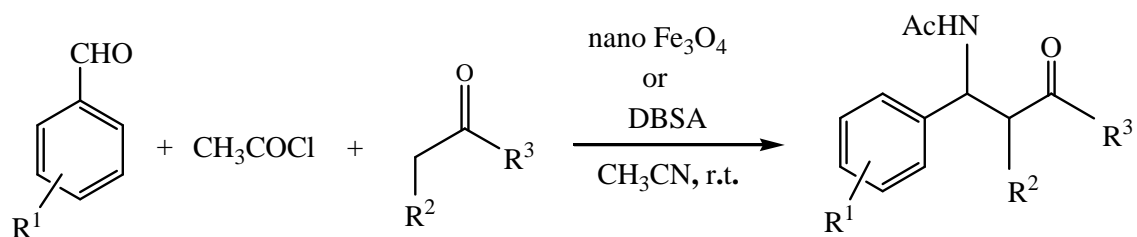
شهریور ۱۳۹۱

چکیده

کار تحقیقاتی ارائه شده در این پایان نامه شامل دو بخش می باشد: در بخش اول یک روش دو مرحله‌ای جدید برای سنتز یک ظرفی ۱،۲،۴-اکسادیازولها از نیتریلها، هیدروکسیل آمین هیدروکلراید و آسیل کلرایدها در حضور K_3PO_4 به عنوان کاتالیزور بازی ارائه شده است. از مزایای این روش می توان به استفاده از نیتریلها به جای آمیدوکسیم به عنوان مواد اولیه، زمان کوتاه واکنش، استفاده از کاتالیزور ارزان قیمت و در دسترس، راندمان بالا و جداسازی ساده محصولات اشاره کرد.



در بخش دوم پروژه حاضر، روشی ملایم با کارایی بالا جهت سنتز *N*-آسیل - آمینو کربونیلها از طریق واکنش داکین- وست، با استفاده از آریل آلدهیدها، کتونها، استو نیتریل و استیل کلراید، در حضور $nano eFe_3O_4$ به عنوان اسید لوئیس و همچنین انجام واکنش در حضور DBSA به عنوان اسید برونشند، در زمان کوتاه با بهره مناسب گزارش شده است. برای انجام واکنش نیازی به دمای بالا و یا شرایط رفلاکس نیست و واکنش در دمای محیط و تحت شرایط بدون حلال به خوبی انجام می شود و جداسازی محصول بسیار ساده می باشد.



فهرست مطالب

صفحه
	روشی نوین برای سنتز - اکسادیازولها
۲	بخش اول : مقدمه‌ای بر ۲،۱،۴- اکسادیازولها
۳	۱-۱- مقدمه
۳	۱-۱-۱- مروری بر ۴،۲،۱- اکسادیازولها
۴	۱-۱-۲- نمونه‌هایی از ۴،۲،۱- اکسادیازولهای مهم
۷	۱-۱-۲- کاربرد ۴،۲،۱- اکسادیازولهای سیرشده یا نیمه سیر شده
۸	۱-۱-۳- سنتز حلقه ۴،۲،۱- اکسادیازولها
۸	۱-۱-۳-۱- تشکیل حلقه از O - آسیل آمیدوکسیمها
۱۱	۱-۱-۳-۲- تشکیل حلقه از N - آسیل آمیدوکسیمها
۱۴	۱-۱-۳-۳- تشکیل ۴،۲،۱- اکسادیازولها از حلقه افزایشی نیتریل اکسیدو نیتریل
۱۵	۱-۱-۳-۴- تهیه ۴،۲،۱- اکسادیازولها توسط حلقه زایی الکتروسیکلی نیتروئیدها
۱۶	۱-۱-۳-۵- تهیه ۴،۲،۱- اکسادیازولها از ۴ و ۵- دی هیدرو- ۴،۲،۱- اکسادیازولها
۱۶	۱-۱-۴- روش‌های سنتزی اخیر
۱۶	۱-۱-۴-۱- استفاده از امواج مایکروویو در توسعه و بهینه کردن سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازولها
۱۷	۱-۱-۴-۲- استفاده از اشعه فرابنفش در سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازولها
۱۸	۱-۱-۵- معرفی کاتالیزور K_3PO_4
۲۰	بخش دوم : بحث و نتیجه‌گیری
۲۱	۲-۱- بحث و نتیجه‌گیری
۲۱	۲-۱-۱- مقدمه
۲۱	۲-۱-۲- بهینه سازی شرایط واکنش
۲۴	۲-۱-۳- بررسی مکانیسم واکنش
۲۵	۲-۱-۴- خصوصیات فیزیکی و داده های طیفی ۴،۲،۱- اکسادیازولها
۲۸	۲-۱-۵- نتیجه‌گیری
۲۹	بخش سوم : تجربی
۳۰	۳-۱- تجربی
۳۰	۳-۱-۱- اطلاعات عمومی
۳۰	۳-۱-۲- روش عمومی تهیه ۴،۲،۱- اکسادیازولها با استفاده از کاتالیزور K_3PO_4

۳۱	۳-۱-۲-۱- روش کار نمونه برای سنتز ۳- (۴-کلرو فنیل)-۵- فنیل-۴،۲،۱- اکسادیازول
	مراجع
	ضمایم
۶۹	فصل دوم: سنتز N - آسیل - آمینو کربونیل ها از طریق واکنش داکین- وست
۷۰	بخش اول: واکنش های چند جزئی
۷۱	۱-۲- واکنش های چند جزئی
۷۲	۱-۱-۲- انواع واکنش های چند جزئی
۷۲	۲-۱-۲- معرفی برخی از واکنش های چند جزئی مهم
۷۴	بخش دوم: N - آسیل - آمینو کربونیل ها
۷۵	۲-۲- N - آسیل - آمینو کربونیل ها
۷۵	۲-۲-۱- مقدمه
۷۵	۲-۲-۲- روش های سنتز N - آسیل - آمینو کربونیل ها
۷۵	۲-۲-۱- واکنش سه جزئی داکین- وست
۷۹	۲-۲-۲- سایر روش های سنتز N - آسیل - آمینو کربونیل ها
۸۱	۲-۲-۳- مکانیسم سنتز N - آسیل - آمینو کربونیل ها از طریق واکنش داکین- وست
۸۳	۲-۲-۴- برخی واکنش های N - آسیل - آمینو کربونیل ها
۸۳	۲-۲-۱- کاهش N - آسیل - آمینو کربونیل ها
۸۳	۲-۲-۲- سنتز لاکتام ها با استفاده از N - آسیل - آمینو کربونیل ها
۸۵	۲-۲-۵- معرفی کاتالیزور nano Fe ₃ O ₄
۸۶	۲-۲-۶- معرفی کاتالیزور DBSA
۸۸	بخش سوم: بحث و نتیجه گیری
۸۹	۲-۳- بحث و نتیجه گیری
۸۹	۲-۳-۱- مقدمه
۸۹	۲-۳-۲- بهینه سازی شرایط واکنش
۹۶	۲-۳-۳- بررسی مکانیسم واکنش داکین- وست
۹۷	۲-۳-۴- خصوصیات فیزیکی و داده های طیفی N - آسیل - آمینو کربونیل ها
۱۰۲	۲-۳-۵- نتیجه گیری
۱۰۴	بخش چهارم: تجربی
۱۰۵	۲-۴- تجربی

اطلاعات عمومی.....	- - -
روش عمومی تهیه <i>N</i> -آسیل - آمینوکرپونیل‌ها با استفاده از کاتالیزور nano Fe ₃ O ₄	- - -
روش کار نمونه برای <i>N</i> - (- کلرو فنیل) - - اکسو - فنیل پروپیل) استامید ..	- - -
روش عمومی تهیه <i>N</i> -آسیل - آمینوکرپونیل‌ها با استفاده از کاتالیزور DBSA	- - -
روش کار نمونه برای سنتز متیل - (استامیدو فنیل) متیل- - اکسو بوتانوات	- - -
مراجع	
ضمایم.....	

فصل اول

روشی نوین برای سنتز ۴،۲،۱-اکسادیازولها

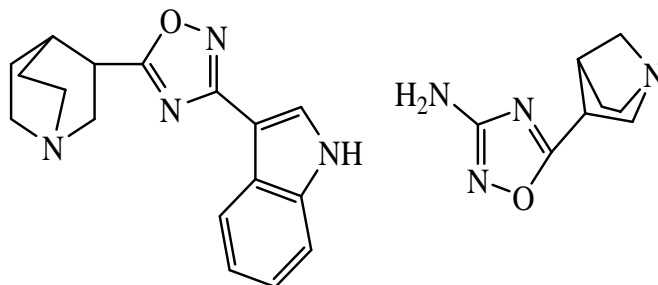
فصل اول / بخش اول

مقدمه‌ای بر ۱،۲،۴- اکسادیازولها

۱-۱- مقدمه

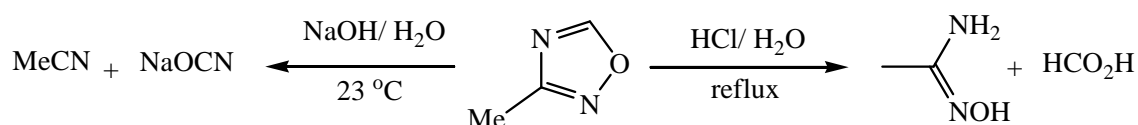
۱-۱-۱- مروری بر ۴،۲،۱- اکسادیازولها

ترکیبات هتروسیکل دارای نیتروژن و اکسیژن مورد توجه ویژه هستند، زیرا زیرمجموعه دسته مهمی از محصولات طبیعی و غیرطبیعی هستند که بسیاری از آنها فعالیت‌های بیولوژیکی مفیدی از خود نشان می‌دهند [۱]. علاقه‌مندی به سیستم‌های حلقوی پنج عضوی که شامل یک اتم اکسیژن و دو اتم نیتروژن در موقعیت‌های ۴،۲،۱- هستند، از مشاهده مکرر ۴،۲،۱- اکسادیازول‌های اشباع شده و نیمه اشباع در ترکیبات فعال بیولوژیکی و محصولات طبیعی ایجاد شده است [۲]. ۴،۲،۱- اکسادیازول‌ها اخیراً به عنوان بیوایزواسترهای هتروسیکل آمیدی و استری شدیداً مورد توجه قرار گرفته‌اند. جایگزینی بیوایزواستریک بخش آمیدی به دلیل کاربردهای وسیعی در شیمی پپتیدها و گسترش مقلدهای پپتیدی به شدت اهمیت یافته‌اند [۳]. ترکیباتی که شامل سیستم‌های حلقوی ۴،۲،۱- اکسادیازول‌ها هستند به عنوان بازدارنده‌های تیروزین کیناز، آنتاگونیست‌های سروتونین‌رژیک، لیگندهای گیرنده دوپامین، عامل ضد التهاب، عامل ضد تومور، داروی آرامبخش ماهیچه و بازدارنده‌های آلدوزیداکتاز به کار رفته‌اند [۲ و ۴]. از این رو هسته اکسادیازولی یک عامل دارویی شناخته شده می‌باشد که همواره به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است و به عنوان یک واحد ساختاری بنیادی در آگونیست‌های موسکارینی گوناگون ۲،۱ و محرک‌های هورمون رشد وجود دارد [۴ و ۵].



شیمی اکسادیازولها تا کنون بارها مرور شده است. بررسی الوی^۱ از ۱۹۶۵ تا کنون فهرستی بالغ بر ۴۲۰ مورد ۴،۲،۱- اکسادیازول را به همراه خصوصیات فیزیکی آنها نشان می‌دهد [۷].

۴،۲،۱- اکسادیازولها بسته به جرم مولکولی که دارند، مایع یا جامد بوده و عمده این ترکیبات بوی مطبوعی دارند. ۴،۲،۱- اکسادیازولهای دو استخلافی در برابر گرما کاملاً پایدارند، مثلاً مشتقات ۵،۳- دی فنیل را که دارای دمای جوش حدود ۲۹۶ °C هستند، می‌توان بدون تجزیه شدن تقطیر کرد. [۸]. در حالی که ۵،۳- دی آلکیل یا ۵،۳- دی آریل- ۴،۲،۱- اکسادیازولها در دمای جوش در سود یا هیدروکلریک اسید آبی مقاومند، اکسادیازولهای تک استخلافی به آسانی در شرایط اسیدی یا بازی هیدرولیز می‌شوند (شمای ۱-۱) [۹].

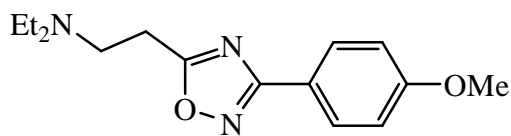


(شمای ۱-۱)

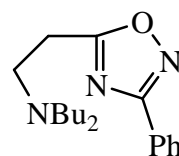
۱-۱-۲- نمونه هایی از ۴،۲،۱- اکسادیازولهای مهم

گونه‌های هتروسیکلی در تعداد زیادی از ترکیباتی که فعالیت زیستی از خود نشان می‌دهند، یافت می‌شوند. اولین بررسی دارویی در مورد چندین ۵- آمینو آلکیل- ۴،۲،۱- اکسادیازول توسط پالاز و دیگران انجام شد. به عنوان مثال خواص تسکین درد و ضد التهاب ترکیب ۳ بیش از اسپرین است [۱۰]. بوتلامین ۴ باعث انبساط رگ‌های کرونری، بی حسی موضعی، تسکین درد، اثری شبیه پاپاورین در آماده‌سازی دوازدهه و شکل گرفتن عضلات صاف دارد [۱۱]. ترکیب ۵ نیز دارای خواص ضد التهاب است. اکسولامین^۲ ۶ و ترکیب ۷، داروهایی با خصوصیت ضد سرفه می‌باشند [۱۲].

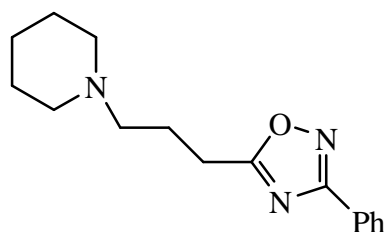
1. Eloy
2. Oxolamine



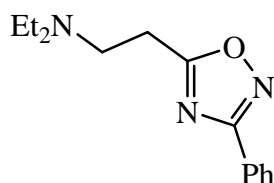
۳



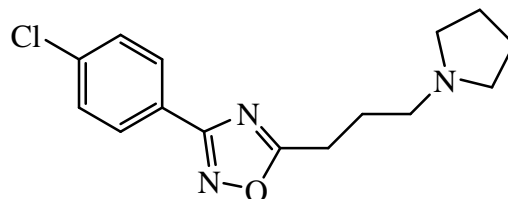
۴



۵

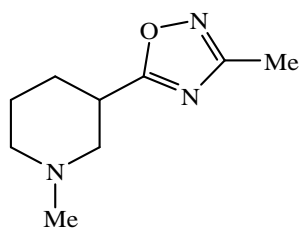


۶

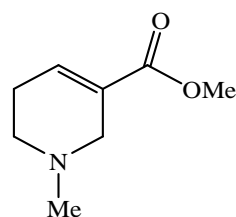


۷

قبلاً اشاره شد که ۴،۲،۱- اکسادیازولها کارایی قابل ملاحظه ایی به عنوان آگونیستهای گیرنده موسکارینی نشان می‌دهند. چنین ترکیباتی برای درمان اختلالات شناختی و حافظه که با بیماری آلزایمر همراهند سودمند هستند. اگر در آرکولین^۱ گروه عاملی متیل استری که از نظر متابولیک حساس است، به وسیله حلقه اکسادیازول جایگزین شود، ترکیب ۹ تشکیل خواهد شد که یک آگونیست موسکارینی قوی‌تر از آرکولین خواهد بود.

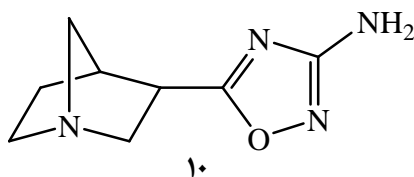


۸

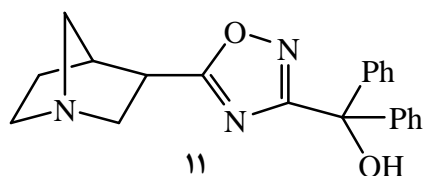


۹

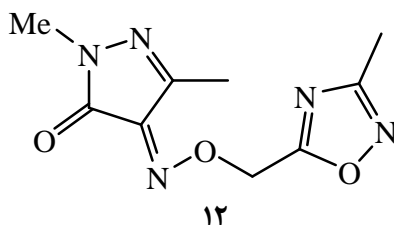
آمین ۱۰ نیز یک آگونیست موسکارینی کارآمد است. این ترکیب ۲۰۰ بار قوی‌تر از آرکولین است و کارایی بیشتری در گیرنده‌های موسکارینی قشری نسبت به خود استیل کولین دارد.



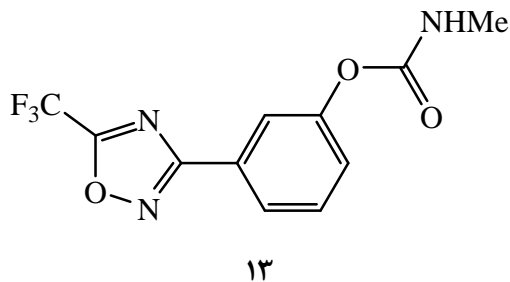
با افزایش اندازه و چربی دوستی استخلاف موجود در موقعیت ۳- در اکسادیازولها ترکیباتی به دست می‌آیند که برای گیرنده‌های موسکارینی خصلت آنتاگونیستی دارند. بنابراین در حالی که ترکیب ۱۰ یک آگونیست است، ترکیب ۱۱ یکی از قویترین آنتاگونیست‌های موسکارینی می‌باشد [۱۳].



بیش از ۱۰۰ ثبت اختراع جدید برای محافظت از گیاهان توسط ۴،۲،۱- اکسادیازولها وجود دارد. مثلاً گزارش شده است که وقتی اتراکسیم ۱۲ برای محافظت از گوجه فرنگی بکار می‌رود، از ترکیبات شناخته شده علیه فیتوفتوراینفستانس^۱ کارآمدتر است [۱۴].

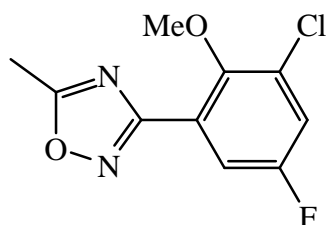


اسپری های ۵- تری فلوئورو متیل - ۱،۴،۲- اکسادیازولها مثل ترکیب ۱۳، باعث محافظت علیه اریزیف گرامینیس^۲ در گیاه جو می‌شود.



1. PhytophthoraInfestans
2. Erysiphegraminis

اکسادیازولهای دیگر مثل ترکیب ۱۴ باعث کنترل کامل علفهای هرز مختلف بدون آسیب به برنج می‌شود.

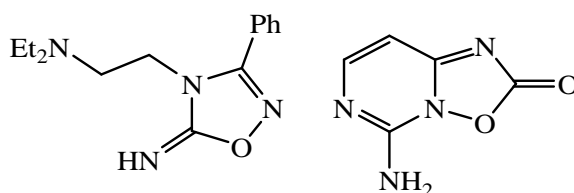


۱۴

۴،۲،۱- اکسادیازولها به عنوان مزوفازهای کریستالی مایع به کار می‌روند. درزگیری برای تانکهای سوخت در جت‌های پیشرفته بر پایه پلیمرهای ۴،۲،۱- اکسادیازول دارای اتصال متقاطع با تری آزین است. اکسادیازولها از اجزای مهم تشکیل دهنده سفیدکننده‌های فلورسانس هستند [۱۰].

۱-۲-۱-۱- کاربردهای ۴،۲،۱- اکسادیازولهای سیرشده یا نیمه سیرشده

برای تعدادی از ۵،۴- دی هیدرو- ۴،۲،۱- اکسادیازولها فعالیت ضد قارچ گزارش شده است [۱۵]. داروی ایمولامین^۱ ۱۵ یک اثر شبه پاپورین روی حیوانات داشته و کاربردهایی در درمان آنژین صدری دارد []. گزارش شده است که ترکیباتی مانند ترکیب ۱۶ باعث رشد مجدد مو می‌شوند [].

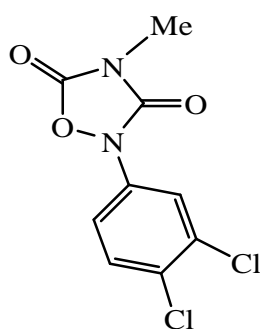


۱۵

۱۶

۴،۲،۱- اکسازولیدینهای دارای استخلاف در موقعیت‌های ۲- و ۴- مثل متازول^۲ ۱۷ به عنوان حشره-کش مورد آزمایش قرار گرفته‌اند [۱۴]. تصور می‌شود که این ترکیبات به مشتقات اوهره که عوامل فعال ضد حشرات هستند، تجزیه می‌شوند.

1. Imolamine
2. Methazole



۱۷

۱-۱-۳- سنتز حلقه ۴،۲،۱- اکسادیازولها

پنج روش کلی به شرح زیر برای سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازولها گزارش شده است:

آ) تشکیل حلقه از *O*-آسیل آمیدوکسیمها

ب) تشکیل حلقه از *N*-آسیل آمیدوکسیمها

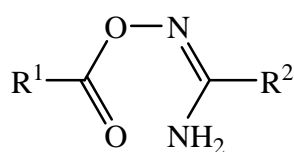
پ) حلقه افزایی ۳،۱-دو قطبی نیتریل اکسیدها با نیتریلها

ت) حلقه بندی الکتروسیکلی نیتروئیدها

ث) اکسایش ۵،۴-دی هیدرو-۴،۲،۱- اکسادیازولها

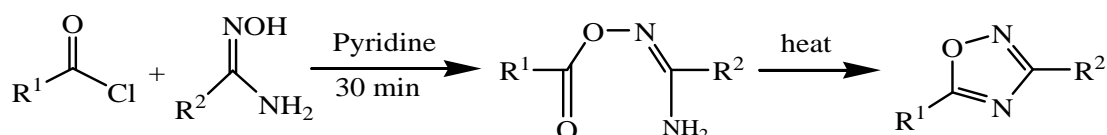
۱-۱-۳-۱- تشکیل حلقه از *O*-آسیل آمیدوکسیمها

از متداولترین روشهای سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازولهای ۵،۳- دو استخلافی می توان به استفاده از آمیدوکسیمهای اولیه اشاره کرد. این نوع سنتز عموماً بر پایه آمیدوکسیمها و واکنشگرهای آسیله کننده، به عنوان مواد اولیه استوار است. از واکنشهای شناخته شده آمیدوکسیمها آسیلاسیون آنها می باشد که از سال ۱۹۲۰ تا ۱۹۳۰ به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است. اکثر نشریات درباره شیمی آمیدوکسیمها در سالهای اخیر به آمیدوکسیمهای *O*-آسیله ۱۸ که خود از تراکم آمیدوکسیمها با مشتقات کربوکسیلیک اسیدها حاصل می شوند و ۴،۲،۱- اکسادیازولها که به سادگی قابل تهیه هستند، اختصاص داده شده است [۱۶].



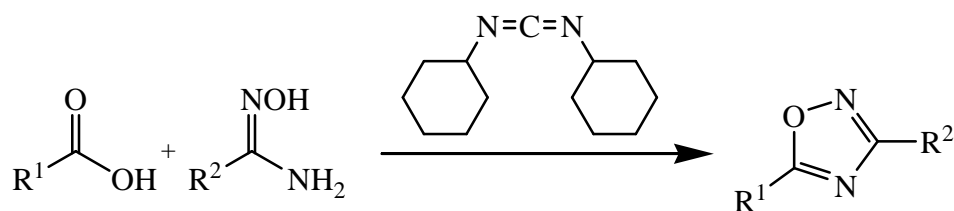
۱۸

این روش با گرم کردن *O*-آسیل آمیدوکسیمها در دمای ذوب آنها در حلالی با دمای جوش بالا با فسفر پنتوکسید یا فسفر اکسی کلرید یا استیک انیدرید صورت می‌گیرد. اگر گروه آمین در ترکیب ۱۸ که نوکلئوفیل ضعیفی است به وسیله باز (NaH) به نوکلئوفیل قوی‌تر آمید آنیون تبدیل شود، حلقوی شدن در شرایط ملایم‌تر رخ می‌دهد اما از طرفی *O*-توسیل آمیدوکسیم در حضور باز (NaH) به هیچ عنوان به اکسادیازول تبدیل نشده بلکه با انتخاب مسیر نوآرایی بکمن سیانامیدها را حاصل می‌کند [۱۷]. آسیلاسیون آمیدوکسیمها می‌تواند با استفاده از انیدریدهای اسیدهای کربوکسیلیک انجام شود. مستقل از ماهیت الکترونی و فضایی عامل آسیله‌کننده، اولین و مهمترین محصول یک مخلوط استوکیومتری از آمیدوکسیمها و واکنشگر آسیله‌کننده، *O*-آسیل آمیدوکسیمها هستند. ترمولیز بعدی ۴،۲،۱- اکسادیازولها را حاصل می‌کند [۱۶]. اخیراً گزارشی از آسیلاسیون این ترکیبات با آسیل کلرایدها در حلال پیریدین ارائه شده است (شمای ۲-۱) [۱۷].



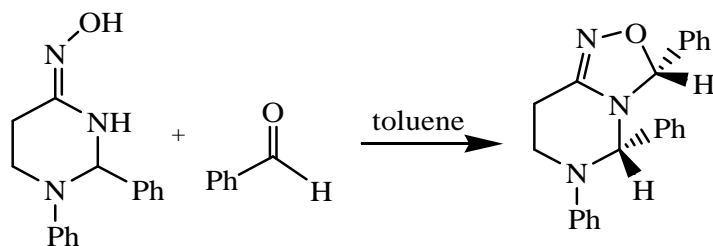
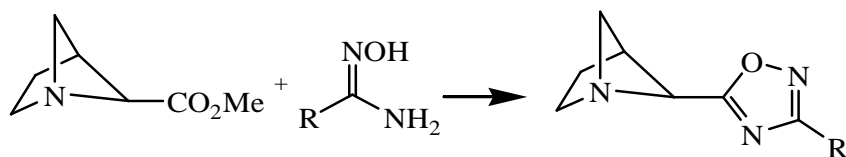
(شمای ۲-۱)

می‌توان از خود اسیدهای کربوکسیلیک به همراه دی‌سیکلو‌هگزیل کربو دی‌ایمید هم به عنوان فعال کننده گروه کربونیل مولکول اسید در مقابل حمله نوکلئوفیلی بهره برد (شمای ۳-۱) [۱۹].



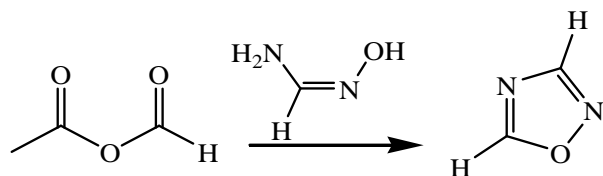
(شمای ۳-۱)

همچنین می‌توان یک سنتز یک مرحله‌ای برای ۴،۲،۱- اکسادیازولها با استفاده از آمیدوکسیم و واکنشگرهای دارای گروه کربونیل مثل استریا آمیدآلدئید علاوه بر اسید طراحی کرد (شمای ۱-۴) [۱۶].



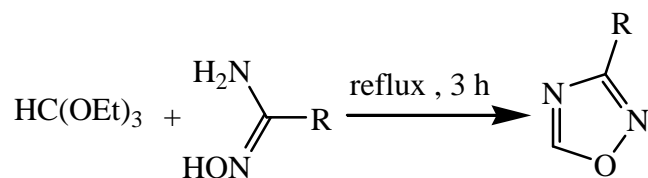
(شمای ۱-۴)

برای سنتز ۴،۲،۱- اکسادیازولهای بدون استخلاف، از فرمامیدوکسیم و انیدرید متقاطع استیک اسید و فرمیک اسید استفاده می‌شود (شمای ۱-۵) [۱۸].



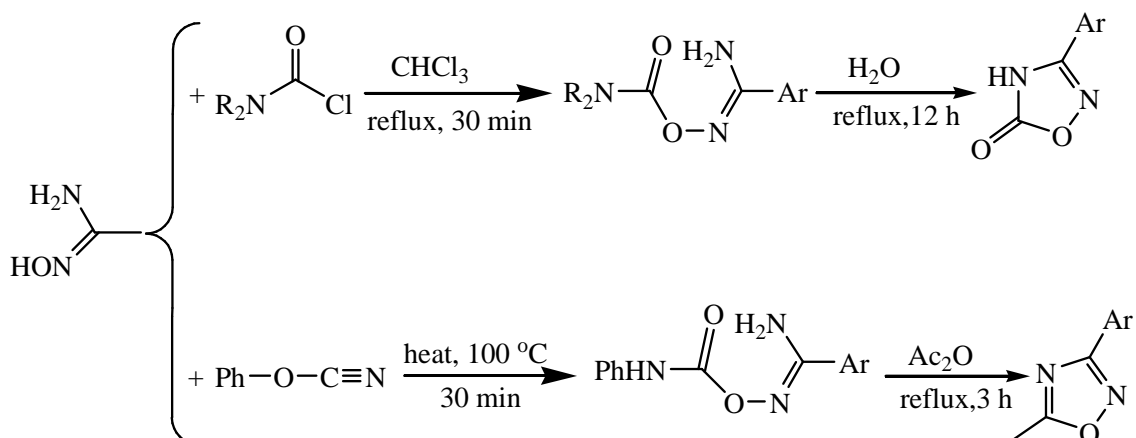
(شمای ۱-۵)

آمیدوکسیمها با تری اتیل ارتوفرمات بدون کاتالیزور واکنش داده و اکسادیازولها را حاصل می‌کنند (شمای ۱-۶) [۲۰].



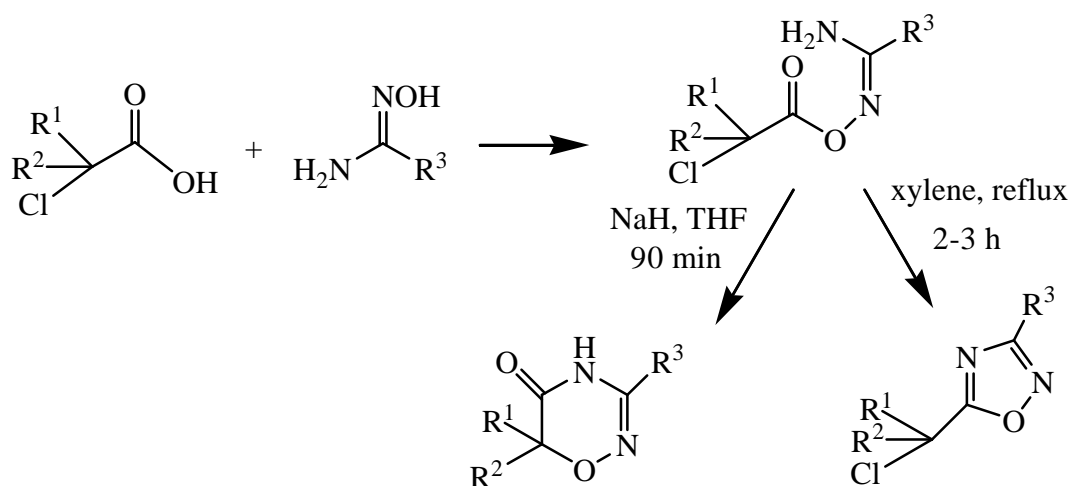
(شمای ۱-۶)

آمیدوکسیمها از طریق گروه هیدروکسی با ایزوسیاناتها یا کاربامویل کلریدها واکنش می‌دهند. اورتان ایجاد شده می‌تواند در استیک انیدرید جوشان حلقوی شود (شمای ۱-۷) [۲۱].



(شماى ۱-۷)

تراکم گرمایی ۲- کلروکربوکسیلیک اسیدها و آمیدوکسیمها، ۱،۴،۲- اکسادیازولها و در مجاورت باز (NaH)، ۴،۲،۱- اکسادیازین-۵-اونها را حاصل می کنند (شماى ۱-۸) [۲۲].

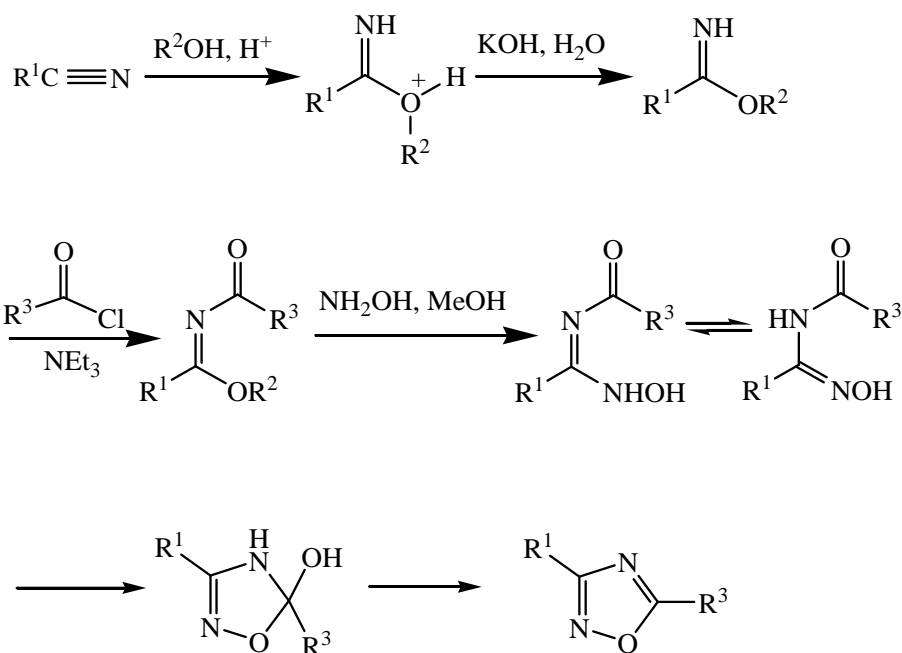


(شماى ۱-۸)

۱-۱-۳-۲- تشکیل حلقه از *N*-آسیل آمیدوکسیمها

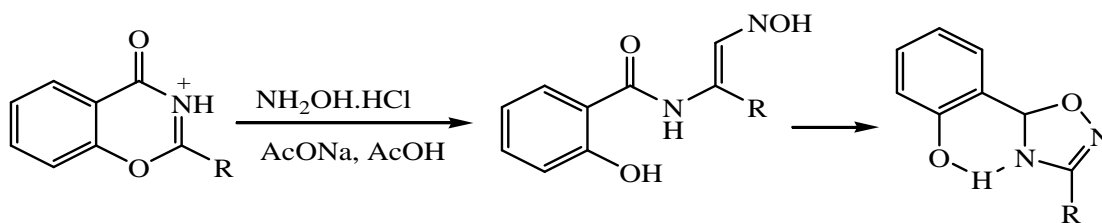
نیتریلها مواد اولیه مناسبی برای تهیه *N*-آسیل آمیدوکسیمها می باشند. بدین صورت که نیتریل با الکل واکنش داده سپس با استفاده از آسیل کلرید، اتم نیتروژن آسیله شده، به دنبال آن با یک توتومری، *N*-آسیل آمیدوکسیم حاصل می شود که در حرارت به ۴،۲،۱- اکسادیازول حلقه بندی می-

کند (شماى ۱-۹) [۲۳].



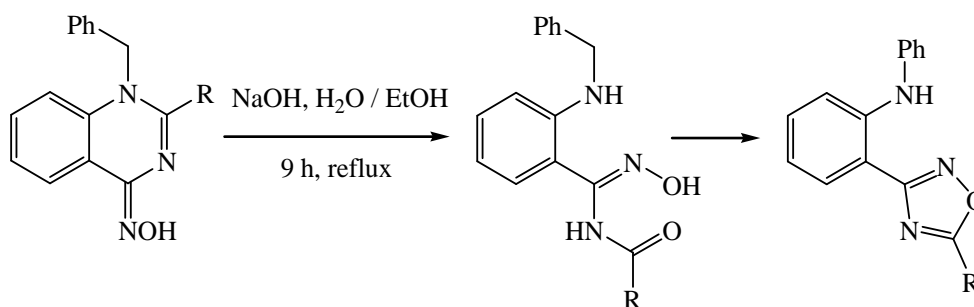
(شمای ۹-۱)

از دیگر واکنش‌های دارای مکانیسم مشابه که ۴،۲،۱-اکسادیازولها را حاصل می‌کند می‌توان به واکنش نمک‌های اکسازینیوم با هیدروکسیل آمین اشاره کرد (شمای ۱۰-۱) [۲۳].



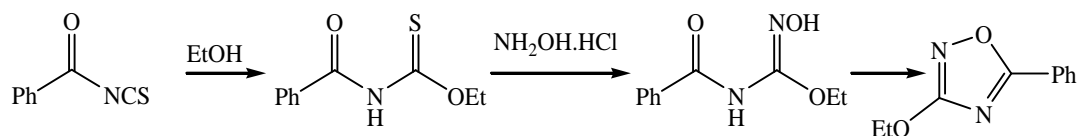
(شمای ۱۰-۱)

تبدیلات حلقه‌ها نیز گاهی منجر به تهیه این ترکیبات شده است (شمای ۱۱-۱) [۲۴].



(شمای ۱۱-۱)

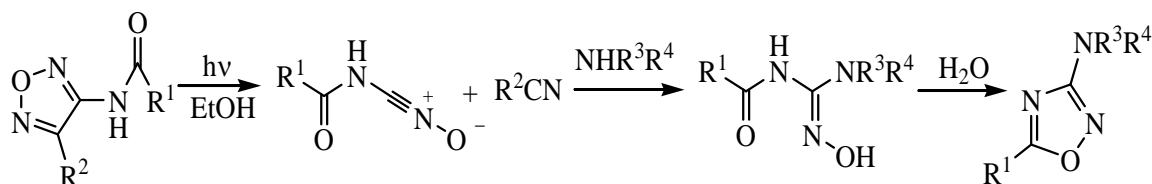
همچنین از واکنش *N*-آسیل تیوآمیدها با هیدروکسیل آمین، *N*-آسیل آمیدوکسیمها به دست می آیند (شمای ۱-۱۲) [۲۵].



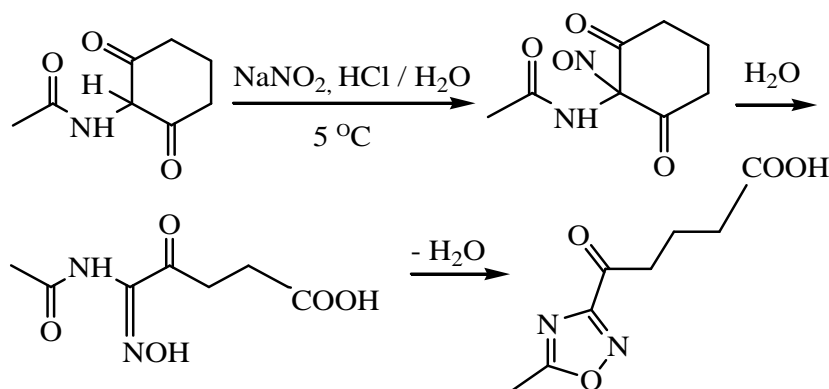
(شمای ۱-۱۲)

قرارگیری فورازانها در معرض تابش نور، حد واسطه‌های دو قطبی ایجاد می کند که در مجاورت آمین-های نوع دوم به *N*-آسیل آمیدوکسیمها تبدیل شده و در نهایت با حذف آب ۴،۲،۱- اکسادیازولها را تولید می کنند (شمای ۱-۱۳) [۲۶].

نیتروزودار کردن ۲-آسیل آمینو-۳،۱-دی کربونیلها حد واسطی تولید می کند که در حضور آب به یک *N*-آسیل آمیدوکسیم هیدرولیز می شود. حذف آب اکسادیازول را به دست می دهد (شمای ۱-۱۴) [۲۷].



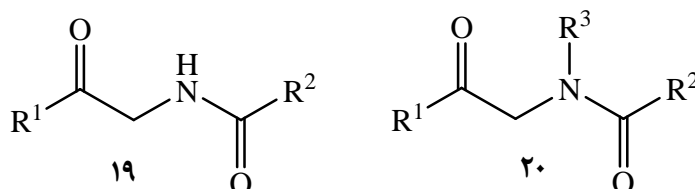
(شمای ۱-۱۳)



(شمای ۱-۱۴)

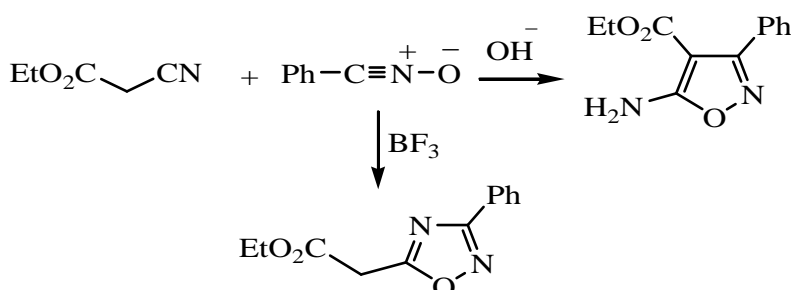
نتایج مشابهی نیز برای برخی آمیدوکتونها (۱۹) به دست آمده است. در عین حال آمیدهای نوع سوم (۲۰) را نمی توان نیتروزودار کرد. از این نکته استنباط می شود که واکنش با حمله الکتروفیلی NO^+

روی نیتروژن آغاز شده ترکیب *N*- نیتروژو را تولید کرده و سپس نوآرایی به ایزومر *C*- نیتروژو انجام می‌شود.



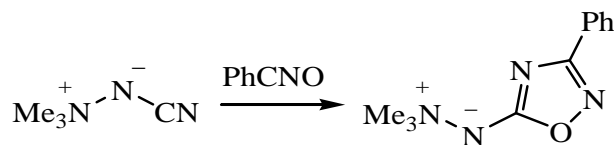
۱-۳-۳- تشکیل ۴،۲،۱- اکسادیازولها از حلقه افزایشی نیتریل اکسید و نیتریل

در واکنش‌های حلقه افزایشی دو واکنشگر با هم ترکیب شده و یک حلقه پایدار به عنوان محصول ایجاد می‌گردد. در این واکنش‌ها هیچ جزئی خارج نمی‌شود. پیوندهای تشکیل شده و فقط پیوندهای شکسته می‌شوند. یکی از روش‌های تهیه اکسادیازولها استفاده از حلقه افزایشی نیتریلها با نیتریل اکسیدها می‌باشد. نیتریل‌های آروماتیک در مقایسه با نیتریل‌های آلیفاتیک، از آنجا که کم الکترون تر هستند واکنش‌پذیری بیشتری نسبت به نیتریل اکسیدها نشان می‌دهند. اگرچه در حضور کاتالیزور اسید لوئیس حتی نیتریل‌های آلیفاتیک مثل استونیتریل محصولات حلقه افزایشی می‌دهند. واکنش اتیل سیانو استات با بنزونیتریل اکسید در شرایط مختلف بررسی شده است. در محلول قلیایی پیوند دوگانه $C=C$ واکنش داده و ۲،۱- اکسازول حاصل شده و در مجاورت اسید لوئیس ۴،۲،۱- اکسادیازول تشکیل می‌شود (شمای ۱-۱۵).



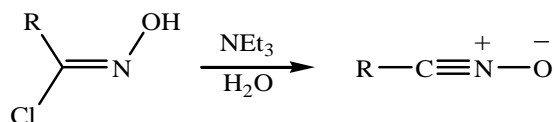
(شمای ۱-۱۵)

در واکنش زیر بنزو نیتریل اکسید به گروه نیتریل در تری آلکیل آمینوسیانید اضافه می‌شود و ۴،۲،۱- اکسادیازول حاصل می‌شود (شمای ۱-۱۶) [۲۸].



(شمای ۱-۱۶)

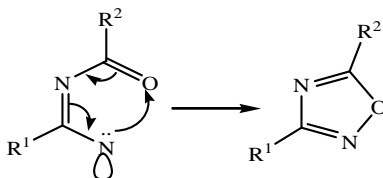
نیتریل اکسیدها معمولاً با حذف HCl از هیدروکساموئیل کلریدها تهیه می‌شوند (شمای ۱-۱۷) [۲۹].



(شمای ۱-۱۷)

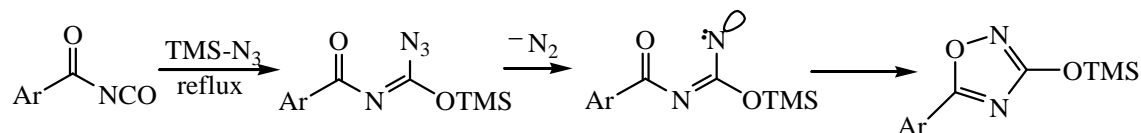
۱-۳-۴- تهیه ۴،۲،۱- اکسادیازولها توسط حلقه زایی الکتروسیکلی نیتروئیدها

یک روش سنتزی دیگر استفاده از نیتروئیدها می‌باشد (شمای ۱-۱۸).



(شمای ۱-۱۸)

گرم کردن آسیل ایزوسیاناتها با تری متیل سیلیل آزید ۴،۲،۱- اکسادیازولها را با بهره خوبی به دست می‌دهد (شمای ۱-۱۹) [۳۰].



(شمای ۱-۱۹)

به طرز مشابهی حذف HCl از *N*-کلروآمیدین (شمای ۱-۲۲) و گرما کافت ایلیدهای ۲۱ و ۲۲ در شرایط

ملایم اکسادیازولها را حاصل می‌کند (شمای ۱-۲۰) [۳۱].