





دانشگاه کردستان

دانشکده علوم

گروه شیمی

عنوان:

سنتز مشتقات اتیل ۲-(۱،۲-دی هیدرو-۴H)-۱،۳-بنزو کسازین-۴-اون)-۲-  
اکسواستات در شرایط ملایم

پژوهشگر:

زینب ارزه گر

استاد راهنما:

دکتر فرزاد نیک پور

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی

مهر ماه ۱۳۹۱

کلیه حقوق مادی و معنوی مترتب بر نتایج مطالعات،

ابتکارات و نوآوری های ناشی از تحقیق موضوع

این پایان نامه (رساله) متعلق به دانشگاه کردستان است.

## \*\*\*تعهد نامه\*\*\*

اینجانب زینب ارزه گر دانشجوی کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی دانشگاه کردستان، دانشکده علوم گروه شیمی تعهد می نمایم که محتوای این پایان نامه نتیجه تلاش و تحقیقات خود بوده و از جایی کپی برداری نشده و به پایان رسانیدن آن نتیجه تلاش و مطالعات مستمر اینجانب و راهنمایی و مشاوره اساتید بوده است.

با تقدیم احترام

زینب ارزه گر

۱۳۹۱/۷/۸



دانشگاه کردستان

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی

عنوان:

سنتز مشتقات اتیل ۲-(۱،۲-دی هیدرو-۴H)-۱،۳-بنزو کسازین--۱۴(اون)-۲-

اکسواستات در شرایط ملایم

پژوهشگر:

زینب ارزه گر

در تاریخ ۱۳۹۱ / ۷ / ۸ توسط کمیته تخصصی و هیات داوران زیر مورد بررسی قرار گرفت و با نمره ..... و درجه ..... به تصویب رسید.

<u>امضاء</u>	<u>مرتبۀ علمی</u>	<u>نام و نام خانوادگی</u>	<u>هیات داوران</u>
	دانشیار	دکتر فرزاد نیک پور	۱- استاد راهنما
	دانشیار	دکتر کمال امانی	۲- استاد داور داخلی
	استادیار	دکتر لقمان مرادی	۳- استاد داور داخلی

مهر و امضاء معاون آموزشی و تحصیلات تکمیلی دانشکده

مهر و امضاء گروه

تقدیم به مهربان فرشتگانی که:

مخاطبات ناب باور بودن،

لذت و غرور دانستن،

جسارت خواستن،

عظمت رسیدن و تمام تجربه‌های یکتا و زیبای زندگیم مدیون حضور سبز آنهاست.

تقدیم به

شوق زیبای نفس کشیدنم

پدر و مادرم

و استاد سایه‌ام

## "ویز کیم وی علمم الکتاب والحکمہ..."

پاس خدای را که سخوران در ستودن او بماند و شمارندگان، شردن نعمت های او ندانند و کوشندگان حق او را کزاردن نتوانند. با پاس و تقدیر فراوان از خانواده عزیزم، پدر و مادرم که محط محظ های مهربانی را به من آموختند و در مسیر علم و دانش، همواره مشوق و پشتیبان من بوده اند. خواهر و برادرانم که وجودشان شادی بخش و صفایشان مایه آرامش من بوده است. باشد که این خردترین بخشی از زحمات آنها را پاس گوید.

با پاس بی کران از استاد فرزانه و شایسته ام جناب آقای دکتر فرزاد نیک پور که در کمال سعه صدر، با حسن خلق و فروتنی، از بیچ گلی در این عرصه بر من دینغ نمودند و زحمت راهنمایی این پایان نامه را بر عهده گرفتند. از داوران گرامی آقایان دکتر کمال امانی و دکتر لقمان مرادی که زحمت داوری این پایان نامه را تقبل نموده اند نهایت تشکر و امتنان را دارم.

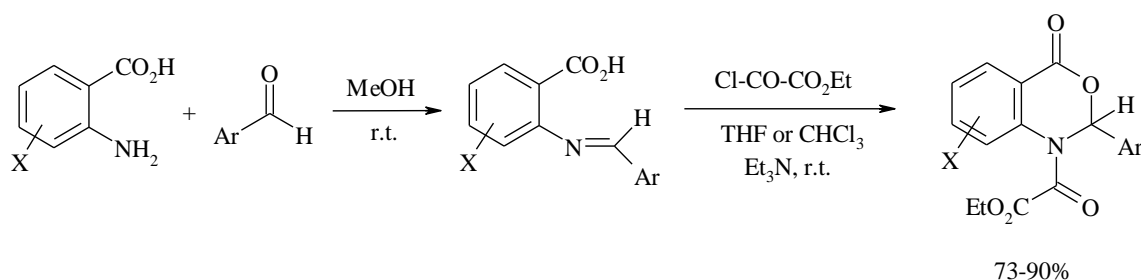
هم چنین با سپاسگزاری از اساتید بزرگوار که از محضرشان بهره بردم. از تمامی دوستان و همکلاسی های همیشه مهربانم خانم ها، اسرین بهمنی، نشمین حسینی، الهام بیات، فهیمه میرمحمدی راد، نعیمه جستانی، فروغ هواسی، بدیه رستی، نوشین زاهدی، گلاله عباسی، زهرا اسکری، مهناز شرفی، چنور بهرامی، فمیدا شهبازی، زهرا پوررستی، طاهره مرادیان، سونیا جعفری، فهیمه عبدی، زینب اختیاری، کژال قبری، بهنوش خاموشی، الهام مؤیدی، زهرا دهنوی، الهام شایسته، زهرا محمودی آذر، مهتاب کلیدار، آرزو زاهدی، سارا قبادی، وحیده سلیمی، مریم کبیری، نسیمه ابراهیمی، سروه ماجدی، لیلیا بهرامی، حمید کریمی کیا، نسیمه آذوب، سارا مرادیانی، مریم خانی، سودابه پروینی، مساپور عیدی و آقایان یشم یاری، محمد احمدی آذر، بهمن طهماسبی، امین زلالی، حمید سلیمی، آرش سلیمانی، سجاد اسدگی، جبار اسدی کرد و تمام دوستان آزمایشگاه های تحصیلات تکمیلی شیمی و تمام خوابانی که در به شمر رساندن این اثر بنده را یاری نموده اند، صمیمانه سپاسگزارم و برایشان آرزوی روزهای سرشار از موفقیت دارم. هم چنین با پاس فراوان از خانم ها علیپور و وفایی.

با تشکر از همه عزیزانی که ذکر نشان مقدور نیست.

## چکیده

آنترانیلیدیک اسید به علت واکنش پذیری دو گروه عاملی کربوکسیلیک اسید و آمین، به عنوان ماده اولیه مناسب و در دسترس، در سنتز بسیاری از هتروسیکل‌ها مانند کوئینازولین‌ها، بنزودی‌آزپین‌ها، نیکوتین‌آمیدها و بنزوکسازین‌ها کاربرد دارد. ترکیبات (۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون‌ها، دسته مهمی از بنزو هتروسیکل‌ها هستند که بیش از یک قرن از سنتز و شناسایی آن‌ها می‌گذرد. برخلاف روش‌های فراوانی که برای سنتز ترکیبات (۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون‌ها در منابع گزارش شده است، بررسی ترکیبات ۲,۱-دی‌هیدرو-(۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون بسیار محدود می‌باشد. این ترکیبات، به عنوان ماده اولیه برای سنتز هتروسیکل‌های مهمی مانند ۴,۱-بنزودی‌آزپین-۵,۲-دی‌اون‌ها و ایندوکسیل‌ها به کار می‌روند.

در این تحقیق، یک روش ساده برای سنتز مشتقات اتیل-۲-(۲,۱-دی‌هیدرو-(۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون)-۲-اکسواستات ارائه شده است. ابتدا از واکنش مشتقات آنترانیلیدیک اسید ۱ با آریل آلدهیدهای ۲، شیف-بازهای ۳ تشکیل می‌شوند. سپس واکنش حلقوی شدن با استفاده از اتیل کلروگلی‌اگزولات انجام شده و هتروسیکل‌های ۴ سنتز می‌گردند. ترکیبات مورد نظر در شرایط ملایم، با استفاده از مواد اولیه در دسترس، بدون استفاده از کاتالیست، با بازده بالا و جداسازی ساده تشکیل شده‌اند. ساختار محصولات تشکیل شده با استفاده از تکنیک‌های مختلف طیف سنجی شناسایی و تایید شده است.



۱

۲

۳

۴

**کلید واژه:** اتیل-۲-(۲,۱-دی‌هیدرو-(۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون)-۲-اکسواستات، اتیل کلروگلی‌اگزولات، مشتقات آنترانیلیدیک اسید، شیف-باز، واکنش حلقوی شدن.



فصل اول (مقدمه و مروری بر پژوهش‌های پیشین)

۲	۱-۱- آنترانیلیک‌اسید.....
۴	۲-۱- بنزو کسازین‌ها.....
۴	۱-۲-۱- کاربرد (۴H)-۱،۳- بنزو کسازین-۴-اون‌ها.....
۶	۲-۲-۱- سنتز (۴H)-۱،۳- بنزو کسازین-۴-اون‌ها.....
۸	۳-۲-۱- واکنش‌های (۴H)-۱،۳- بنزو کسازین-۴-اون‌ها.....
۹	۳-۱- ترکیبات ۲،۱-دی‌هیدرو-(۴H)-۱،۳- بنزو کسازین-۴-اون‌ها.....
۱۱	۴-۱- هدف از انجام این پروژه.....

فصل دوم (تجربی)

۱۳	۱-۲- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی .....
	۲-۲- سنتز مشتقات اتیل-۲-(۲،۱-دی‌هیدرو-(۴H)-۱،۳- بنزو کسازین-۴-اون)-۲-اکسو استات
۱۴	.....(۴۱a-h)
۱۴	۱-۲-۲- روش عمومی تهیه شیف-بازهای ۴۰.....
۱۵	۲-۲-۲- روش عمومی سنتز مشتقات ۴۱a-h.....
	۲-۲-۲-۲- اتیل-۲-(۲،۱-دی‌هیدرو-(۴H)-۱،۳- بنزو کسازین-۴-اون)-۲-اکسو استات
۱۵	.....(۴۱a)
	۲-۲-۲-۲- اتیل-۲-(۵-متیل-۲،۱-دی‌هیدرو-(۴H)-۱،۳- بنزو کسازین-۴-اون)-۲-اکسو
۱۶	استات (۴۱b).....
	۲-۲-۲-۲- اتیل-۳-(۲،۱-دی‌متوکسی-۲،۱-دی‌هیدرو-(۴H)-۱،۳- بنزو کسازین-۴-اون)-
۱۶	۲-اکسو استات (۴۱c).....
	۲-۲-۲-۲- اتیل-۴-(۲-۳-برموفنیل)-(۲،۱-دی‌متوکسی-۲،۱-دی‌هیدرو-(۴H)-۱،۳-
۱۷	بنزو کسازین-۴-اون)-۲-اکسو استات (۴۱d).....
	۲-۲-۲-۲- اتیل-۵-(۲-۲-نیترو فنیل)-(۲،۱-دی‌هیدرو-(۴H)-۱،۳- بنزو کسازین-۴-اون)-
۱۷	۲-اکسو استات (۴۱e).....
	۲-۲-۲-۲- اتیل-۶-(۲-۴-متوکسی فنیل)-(۵-متیل-۲،۱-دی‌هیدرو-(۴H)-۱،۳-

- ۱۸ ..... بنزوکسازین-۴-اون)-۲-اکسواستات (۴۱f).....
- ۱۸ ..... (۴۱g) اکسواستات (۴۱g).....
- ۱۹ ..... بنزوکسازین-۴-اون)-۲-اکسواستات (۴۱h).....

### فصل سوم (بحث و نتیجه گیری)

- ۲۲ ..... ۳-۱- نتایج و بحث.....
- ۲۸ ..... ۳-۲- نتیجه گیری.....
- ۲۹ ..... طیفها.....
- ۵۵ ..... منابع.....

## فهرست شما و شکل‌ها

صفحه

عنوان

۲۳	شمای ۱-۳: واکنش حلقوی شدن شیف-بازهای ۴۰ با اتیل کلروگلی‌اگزولات در حلال THF یا $\text{CHCl}_3$ .....
۲۵	شمای ۲-۳: تشکیل شیف-بازهای ۴۰ از واکنش تراکمی مشتقات آنترانیلیک‌اسید ۳۸ با آریل‌آلدئیدهای ۳۹.....
۲۵	شمای ۳-۳: حلقوی شدن درون مولکولی شیف-بازهای ۴۰ همراه با انتقال پروتون.....
۲۶	شمای ۴-۳: مکانیسم پیشنهادی تشکیل مشتقات <b>۴۱a-h</b> از طریق حلقوی شدن حدواسط‌های ۴۴ (مسیر اول).....
۲۶	شمای ۵-۳: مکانیسم پیشنهادی تشکیل مشتقات <b>۴۱a-h</b> از طریق حلقوی شدن شیف-بازهای ۴۰ و حمله نوکلئوفیلی همزمان به اسید هالید (مسیر دوم).....
۳۰	شکل ۱-۳: طیف IR ترکیب <b>۴۱a</b> .....
۳۱	شکل ۲-۳: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب <b>۴۱a</b> .....
۳۲	شکل ۳-۳: طیف باز شده $^1\text{H NMR}$ ترکیب <b>۴۱a</b> .....
۳۳	شکل ۴-۳: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب <b>۴۱a</b> .....
۳۴	شکل ۵-۳: طیف جرمی ترکیب <b>۴۱a</b> .....
۳۵	شکل ۶-۳: طیف IR ترکیب <b>۴۱b</b> .....
۳۶	شکل ۷-۳: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب <b>۴۱b</b> .....
۳۷	شکل ۸-۳: طیف باز شده $^1\text{H NMR}$ ترکیب <b>۴۱b</b> .....
۳۸	شکل ۹-۳: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب <b>۴۱b</b> .....
۳۹	شکل ۱۰-۳: طیف جرمی ترکیب <b>۴۱b</b> .....
۴۰	شکل ۱۱-۳: طیف IR ترکیب <b>۴۱e</b> .....
۴۱	شکل ۱۲-۳: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب <b>۴۱e</b> .....
۴۲	شکل ۱۳-۳: طیف باز شده $^1\text{H NMR}$ ترکیب <b>۴۱e</b> .....
۴۳	شکل ۱۴-۳: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب <b>۴۱e</b> .....

- شکل ۳-۱۵: طیف باز شده  $^{13}\text{C}$  NMR ترکیب ۴۱e ..... ۴۴
- شکل ۳-۱۶: طیف باز شده  $^{13}\text{C}$  NMR ترکیب ۴۱e ..... ۴۵
- شکل ۳-۱۷: طیف جرمی ترکیب ۴۱e ..... ۴۶
- شکل ۳-۱۸: طیف IR ترکیب ۴۱h ..... ۴۷
- شکل ۳-۱۹: طیف  $^1\text{H}$  NMR ترکیب ۴۱h ..... ۴۸
- شکل ۳-۲۰: طیف باز شده  $^1\text{H}$  NMR ترکیب ۴۱h ..... ۴۹
- شکل ۳-۲۱: طیف باز شده  $^1\text{H}$  NMR ترکیب ۴۱h ..... ۵۰
- شکل ۳-۲۲: طیف  $^1\text{H}$  NMR ترکیب ۴۱h در حلال  $\text{D}_2\text{O}$  ..... ۵۱
- شکل ۳-۲۳: طیف  $^{13}\text{C}$  NMR ترکیب ۴۱h ..... ۵۲
- شکل ۳-۲۴: طیف باز شده  $^{13}\text{C}$  NMR ترکیب ۴۱h ..... ۵۳
- شکل ۳-۲۵: طیف جرمی ترکیب ۴۱h ..... ۵۴

---

---

## فهرست جداول

صفحه

عنوان

---

جدول ۱-۳: سنتز ترکیبات ۴۱a-h با استفاده از واکنش شیف-بازهای ۴۰ با اتیل کلرو گلی اگریلات در حلال THF یا CHCl <sub>3</sub> در دمای ۲۵ °C .....	۲۴
---	----

# مقدمه و مروری بر پژوهش‌های پیشین

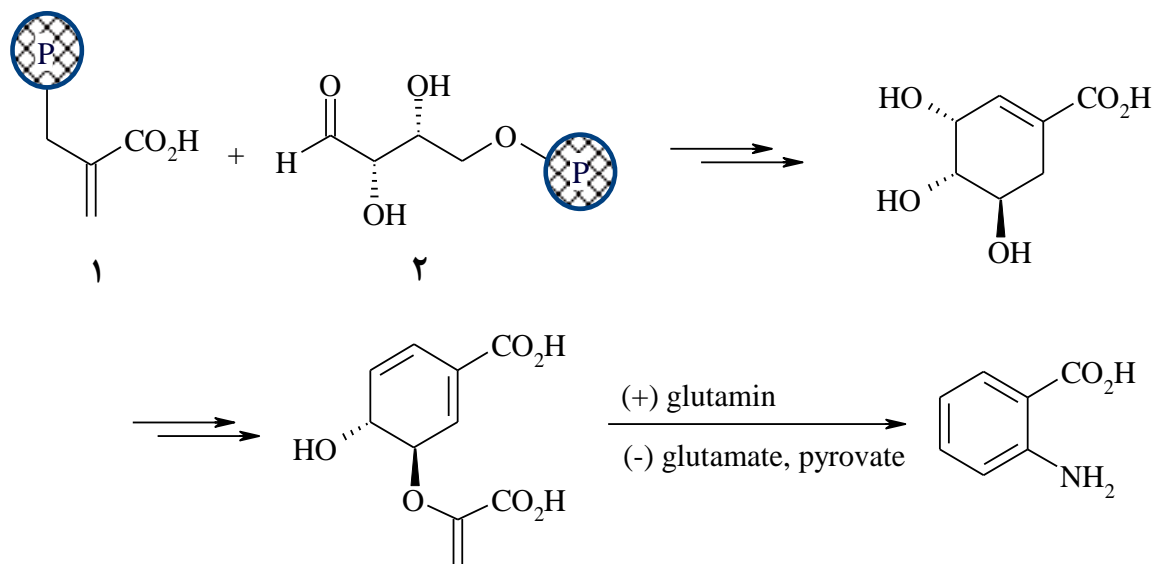


## فصل اول

### مقدمه و مروری بر پژوهش‌های پیشین

#### ۱-۱- آنترانیلیک اسید

آنترانیلیک اسید، به‌طور طبیعی طی یک سری واکنش‌های آنزیمی و بیوشیمیایی مهم در گیاهان، باکتری‌ها و حیوانات از فسفوانول پیروویک اسید<sup>۱</sup> و D-اریتروز-۴-فسفات<sup>۲</sup> بدست می‌آید [۱-۳].



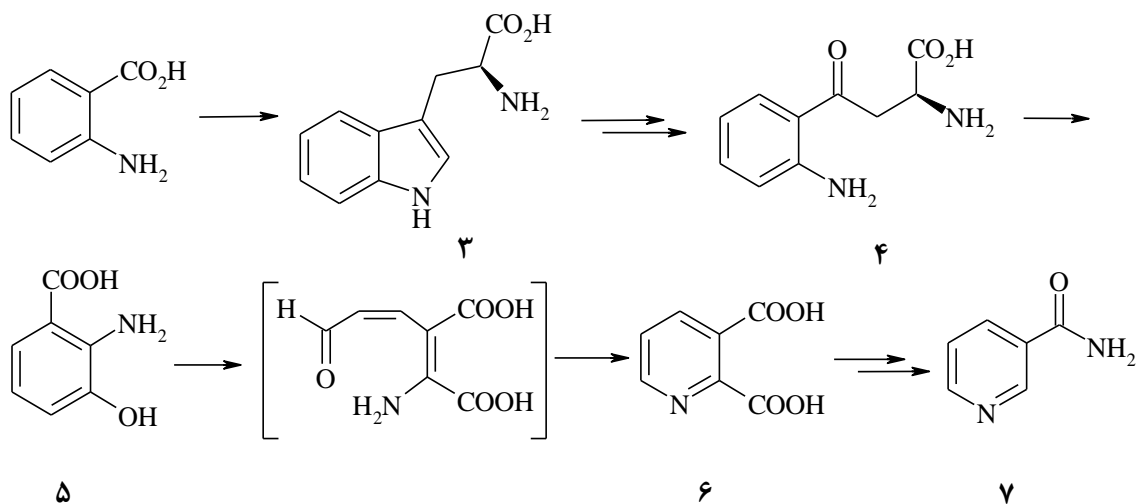
مشتقات آنترانیلیک اسید، ماده اولیه مناسبی در تهیه بسیاری از بنزوهتروسیکل‌های مهم، از قبیل نیکوتین آمیدها، کوئینازولین دی‌اون‌ها، بنزودی‌آزپین‌ها و بنزوکسازین-۴-اون‌ها می‌باشند [۴] که در زیر به تعدادی از آنها اشاره می‌شود.

در متابولیسم تریپتوفان<sup>۲</sup> در حیوانات، پس از واکنش‌های آنزیمی پیاپی، کینورین<sup>۳</sup> سنتز می‌شود و در ادامه، کوئینولیک اسید<sup>۱</sup> از اکسایش آنزیمی حلقه آروماتیک ۳-هیدروکسی آنترانیلیک اسید<sup>۵</sup> ایجاد می‌شود. ترکیب ۶ به‌عنوان ماده اولیه در سنتز نیکوتین آمید<sup>۷</sup> به‌کار می‌رود [۵-۷].

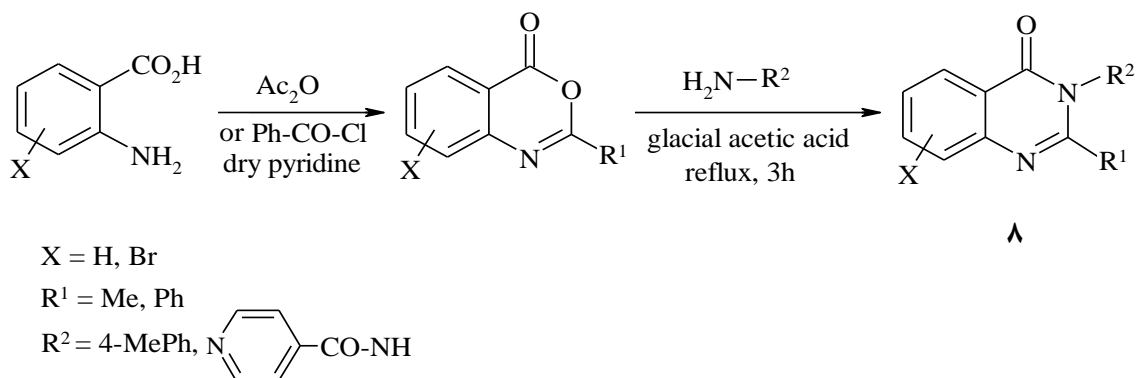
<sup>1</sup> Phosphoenol pyruvic acid

<sup>2</sup> Tryptophan

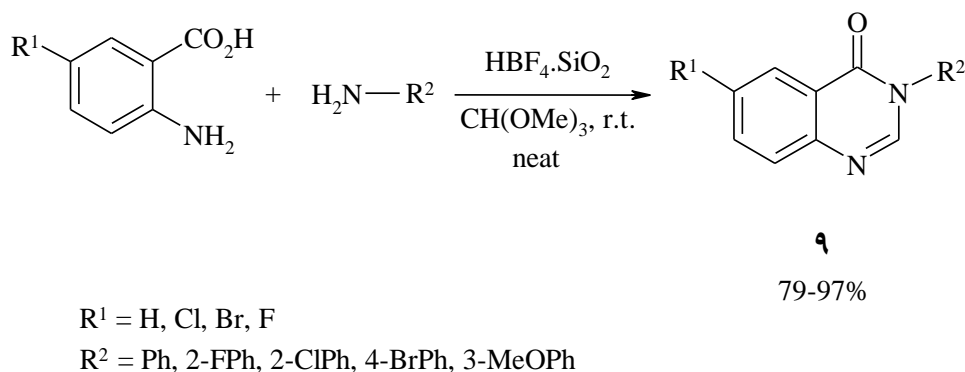
<sup>3</sup> Kynurenine



همالاتا<sup>۲</sup> و همکارانش بنزوکسازین‌های حاصل از واکنش مشتقات آنترانیلیک‌اسید در استیک‌انیدرید را به‌عنوان ماده اولیه برای سنتز کوئینازولین‌های ۸ با استفاده از ترکیبات دارای گروه آمینو تحت شرایط رفلکس در استیک‌اسید گلاسیال به‌کار بردند [۸].



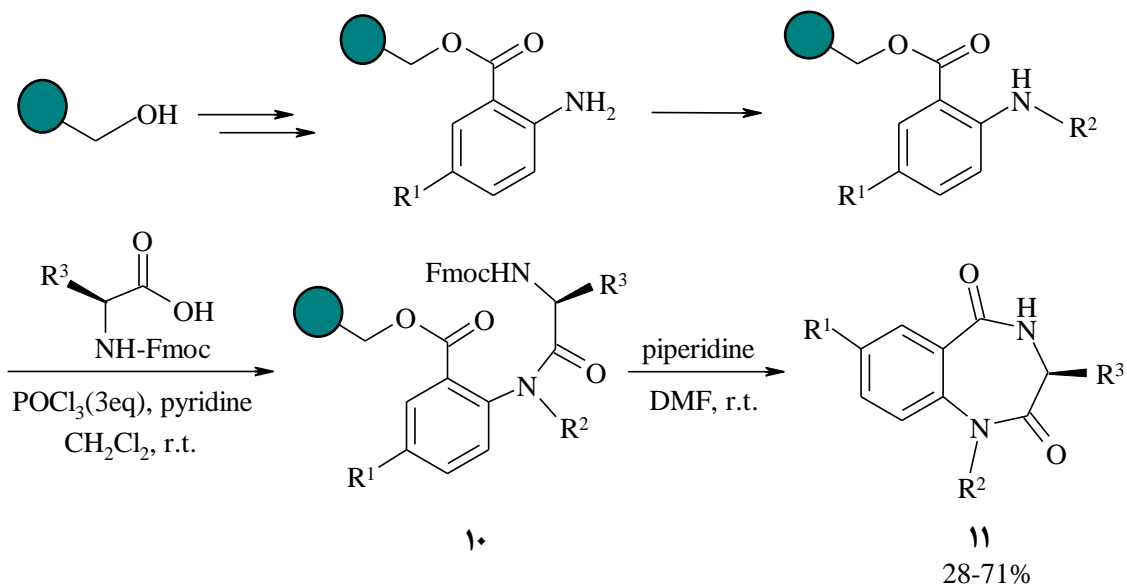
به‌تازگی سنتز ۴-(۳H)-کوئینازولین‌های ۹ از یک واکنش تک-ظرفی<sup>۳</sup> در دمای اتاق و در مجاورت کاتالیست هتروژن HBF<sub>4</sub>·SiO<sub>2</sub> توسط لاکسمینارایانا<sup>۴</sup> و همکارانش گزارش شده است [۹].



<sup>1</sup> Quinolinic acid  
<sup>2</sup> Hemalatha  
<sup>3</sup> One-pot  
<sup>4</sup> Laxminarayana



جیون<sup>۱</sup> و همکارانش با استفاده از مشتقات آنترانیلیک اسید ۱۰ که به سطح رزین متصل شده‌اند، مشتقات ۴،۱-بنزودی‌آزپین-۵،۲-دی‌اون ۱۱ را سنتز کردند. محافظت‌زدایی از ترکیب ۱۰ با استفاده از پی‌پیریدین در دمای اتاق و حلال دی‌متیل‌فرمامید صورت گرفته است [۱۰].



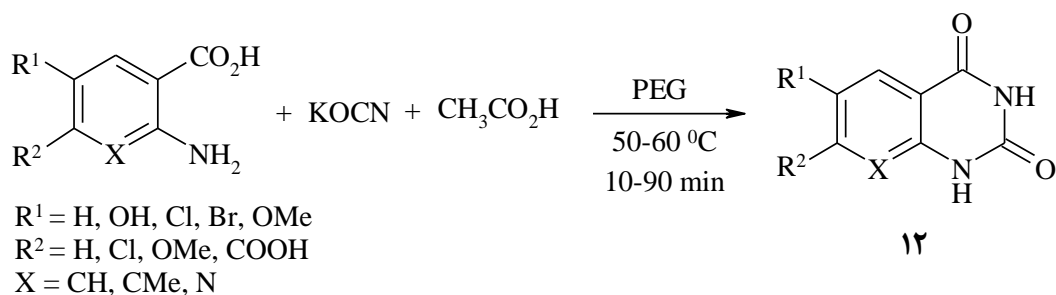
R<sup>1</sup> = H, OMe, Cl

R<sup>2</sup> = Bn, 4-MeOBn, 4-FBn, 4-O<sub>2</sub>NBn, 2-MeBn, 3-FBn, *i*-Bu, 4-NCBn, Pyridyl-3-methyl

R<sup>3</sup> = Bn, *s*-Bu, *i*-Bu, Me, H

Fmoc = 9-Fluorenyl methyloxycarbonyl

در سال ۲۰۱۲ روشی مناسب و سریع برای سنتز ترکیبات ۴،۲-(*H*,*H*)-کوئینازولین‌دی‌اون‌های ۱۲ از واکنش مشتقات آنترانیلیک اسید با پتاسیم سیانات و استیک اسید در حلال پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) با بازده ۷۸-۹۵٪ گزارش شده است [۱۱].



R<sup>1</sup> = H, OH, Cl, Br, OMe

R<sup>2</sup> = H, Cl, OMe, COOH

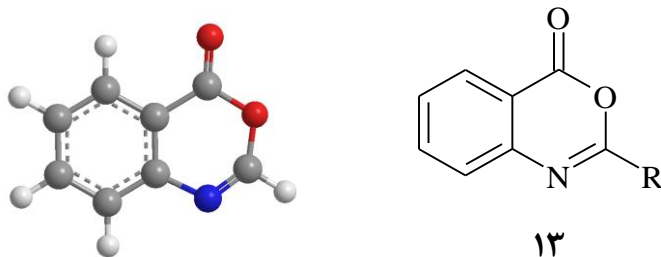
X = CH, CMe, N

## ۲-۱- بنزوکسازین‌ها

### ۱-۲-۱- کاربرد (۴H)-۱،۳-بنزوکسازین-۴-اون‌ها

<sup>1</sup> Jeon

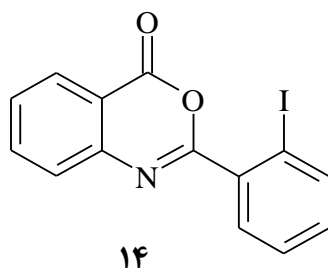
علی‌رغم گذشت بیش از یک قرن از شناسایی و سنتز ترکیبات (۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون‌های ۱۳، بررسی این ترکیبات به‌دلیل خواص فراوان دارویی و بیولوژیکی ادامه دارد [۱۲].



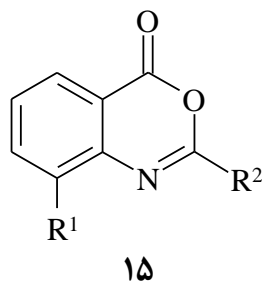
R = alkyl, aryl, heteroalkyl, heteroaryl

این ترکیبات به‌عنوان حدواسط‌های مناسب در سنتز ترکیبات آلی کاربرد دارند [۱۳]. (۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون‌ها هتروسیکل‌های فعال زیستی هستند و دارای خواص ضد میکروبی [۱۴]، بهبود دهنده سلول‌های اندوتلیال<sup>۱</sup> و رید بندناف [۱۵]، بازدارنده کاتپسین<sup>۲</sup> G [۱۶ و ۱۷]، آفت‌کش [۱۸] و دارای فعالیت بازدارندگی آنزیمی می‌باشند [۲۲-۱۲]. برخی از آن‌ها به‌عنوان واحدهای اتصال‌دهنده در شیمی پلیمری مورد استفاده قرار می‌گیرند [۲۳ و ۲۴].

۲-(۲-یدوفنول)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون ۱۴ به‌عنوان بازدارنده کامل فعالیت آنزیم C<sub>1r</sub><sup>۳</sup> بسیار مؤثر عمل می‌کند [۲۱ و ۲۵].



یک‌دسته از این ترکیبات در تجمع ضدپلاکت و مهار تولیدکننده‌های آنیون سوپراکسید به‌کار می‌روند [۱۲ و ۲۶ و ۲۷].

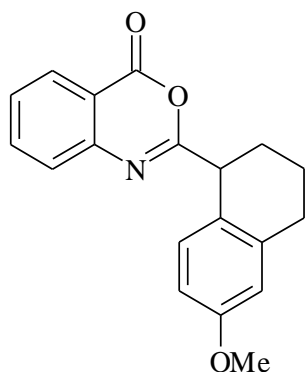


R<sup>1</sup> = Cl, OMe, Me

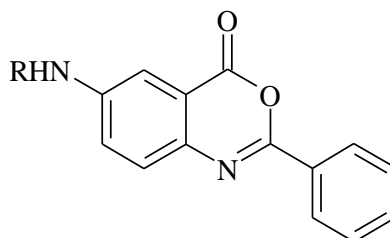
R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe

<sup>1</sup> Endothelial  
<sup>2</sup> Cathepsin G  
<sup>3</sup> Enzyme C<sub>1r</sub>

ترکیب ۲-وینیل-(۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون ۱۶ و مشتقات ۱۷ به‌عنوان بازدارنده<sup>۱</sup> HLE عمل می‌کنند [۲۸ و ۲۹].



۱۶



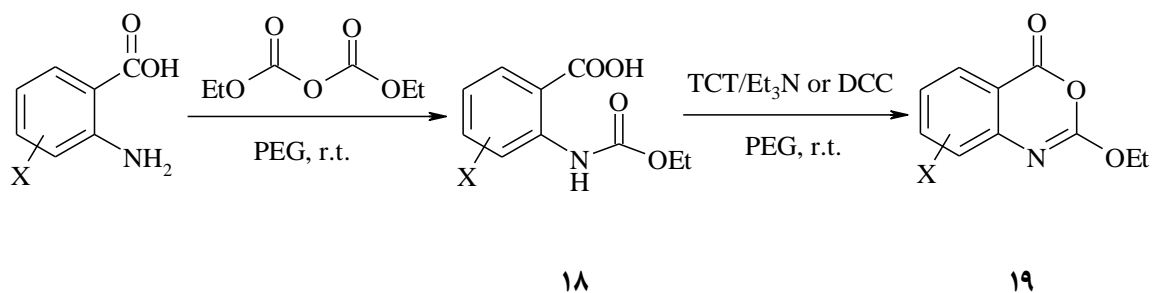
۱۷

R = H, Fmoc, benzyloxycarbonyl, aminoacyl derivatives, dipeptidyl derivatives

### ۱-۲-۲- سنتز (۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اونها

روش‌های فراوانی برای سنتز مشتقات ۲-آلکوکسی، ۲-آمینو و ۲-آلکیل‌تیو-(۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اونها گزارش شده است [۱۳ و ۱۷ و ۲۴ و ۳۰-۳۲].

نیک‌پور<sup>۲</sup> و همکارانش با یک روش ساده، ابتدا با استفاده از واکنش مشتقات آنترانیلیک‌اسید با دی‌اتیل‌دی‌کربنات، حدواسط‌های ۱۸ را سنتز کرده، سپس در مجاورت عوامل حلقوی‌کننده در دمای اتاق و در حلال پلی‌اتیلن‌گلیکول، مشتقات ۲-اتوکسی-(۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اونها ۱۹ را با بازده مناسب سنتز نمودند [۳۳].



۱۸

۱۹

70-85%

X = H, Me, MeO, OH, Br, Cl, CO<sub>2</sub>H

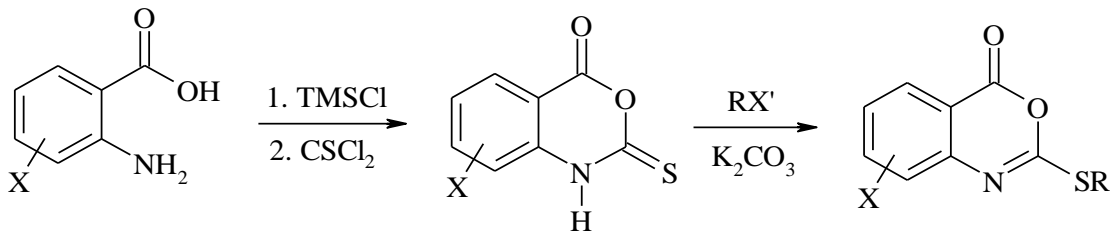
DCC = *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide

TCT = 2,4,6-Trichloro[1,3,5]triazine (Cyanuric chloride)

<sup>1</sup> Human leukocyte elastase

<sup>2</sup> Nikpour

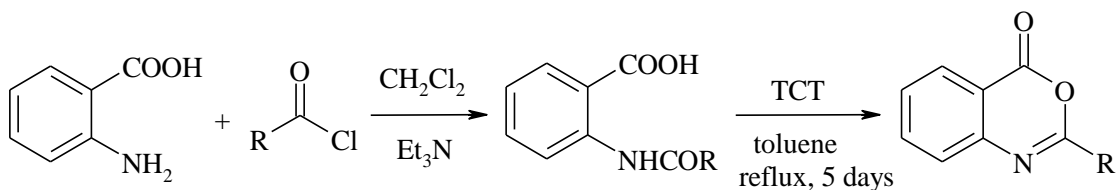
کرانتز<sup>۱</sup> و همکارانش با استفاده از تیوفسژن (CSCl<sub>2</sub>) و آنترانیلیک اسید توانستند مشتقات ۲-  
 آلکیل تیو-۱،۳-(۴H)-بنزوکسازین-۴-اون ۲۰ را سنتز کنند [۳۴].



X = H, Me, Et, OMe, NMe<sub>2</sub>, NHAc  
 R = Me, Et, *i*-Pr, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>COOEt  
 X' = Cl, Br, I  
 TMSCl: Trimethylsilyl chloride

۲۰

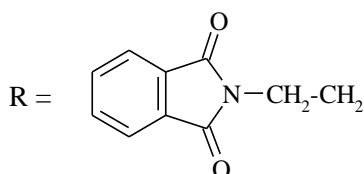
در سال ۲۰۰۵ روشی برای سنتز ترکیبات ۲-(*N*-فتالویل متیل)-۱،۳-(۴H)-بنزوکسازین-۴-  
 اون‌های ۲۲ گزارش شد. حدواسط ۲۱ در مجاورت TCT محصول ۲۲ را تولید می‌کند [۳۵ و ۳۶].



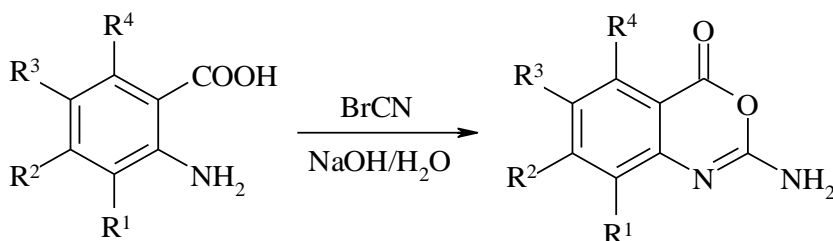
۲۱

۲۲

60-85%



از جمله قدیمی‌ترین روش‌ها، برای سنتز ۲-آمینو-۱،۳-(۴H)-بنزوکسازین-۴-اون‌های ۲۳،  
 استفاده از آنترانیلیک اسید و سیانوژن برمید در محلول سدیم هیدروکسید است [۳۲ و ۳۳ و ۳۴].



R<sup>1</sup> = H, Me, Et, COOEt  
 R<sup>2</sup> = H, Me, OMe, COOEt  
 R<sup>3</sup> = H, NO<sub>2</sub>, OMe  
 R<sup>4</sup> = H, COOH

۲۳

<sup>1</sup> Krantz