

دانشگاه کردستان

دانشکده علوم

گروه شیمی

عنوان:

سنتز مشتقات ۲-اتوکسی-( $H$ )-۱،۳-بنزوکسازین-۴-اونها در شرایط ملایم

پژوهشگر:

اسرین بهمنی

استاد راهنما:

دکتر فرزاد نیک پور

استاد مشاور:

دکتر امین رستمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی

شهریور ماه ۱۳۹۰

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 اسرین بهمنی 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

اسرین بهمنی

۱۳۹۰/۶/۲۶



دانشگاه کردستان

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش آلی

عنوان:

سنتز مشتقات ۲-اتوکسی-( $H$ )-۳،۱-بنزو کسازین-۴-اون ها در شرایط ملایم

پژوهشگر:

اسرین بهمنی

در تاریخ ۱۳۹۰/۶/۲۶ توسط کمیته تخصصی و هیات داوران زیر مورد بررسی قرار گرفت و با نمره ..... و درجه ..... به تصویب رسید.

<u>امضاء</u>	<u>مرتبه علمی</u>	<u>نام و نام خانوادگی</u>	<u>هیات داوران</u>
	دانشیار	دکتر فرزاد نیک‌پور	۱-استاد راهنما
	استادیار	دکتر امین رستمی	۲-استاد مشاور
	دانشیار	دکتر کیومرث بهرامی	۳-استاد داور خارجی
	دانشیار	دکتر کمال امانی	۴-استاد داور داخلی

مهر و امضاء معاون آموزشی و تحصیلات تکمیلی دانشکده

مهر و امضاء گروه

به پاس تعبیر عظیم و انسانی‌شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی

به پاس عاطفه سرشار و گرمای وجودشان که در این سردترین روزگار ان بهترین پشتیبان است

به پاس قلب‌های بزرگشان که فریادس است و سرکردانی و ترس در پناه‌شان به شجاعت می‌گراید

و به پاس محبت‌های بی‌دینشان که هرگز فروکش نمی‌کند

این مجموعه را به پدر و مادر عزیزم،

استاد فرزانه ام

و خواهر مهربانم تقدیم می‌کنم.

به نام خداوندی که به من آموخت داشتن او جبران همه نداشته‌های من است،

می‌تایم چون لایق تایش است.

اکنون که با استعانت از درگاه ایزدمنان گامی دیگر از زندگی ام را پشت سر نهاده‌ام با خضوع و افتادگی تمام بر خود لازم می‌دانم مراتب سپاس و قدردانی صمیمانه خویش را تقدیم به همه کسانی که در این پرورش مرا یاری نموده‌اند.

سپاس ویژه خود را تقدیم می‌کنم به خانواده عزیزم، پدر و مادر و خواهر مهربانم که در تمام مراحل زندگی و تحصیل، همواره پشتیبان، مشوق و راهنمای من بوده‌اند. صمیمانه‌ترین سپاس و قدردانی خود را تقدیم استاد کرامت‌ر، جناب آقای دکتر فرزاد نیک پور می‌نمایم، استاد فرزانه‌ای که مسئولیت کران راهبانی این پایان نامه را تقبل فرمودند و در تمام طول این مسیر از هیچ کوششی فروگذاری نکردند و همواره از راهنمایی‌های ارزشمندشان برخوردار شدم، خود را مرهون محبت‌ها و کمک‌های ایشان می‌دانم و برایشان آرزوی توفیق روزافزون را دارم.

از استاد مشاور کرامی جناب آقای دکتر امین رستی به خاطر تمام راهنمایی‌ها و مساعدت‌های بی‌دین و ارزشمندشان در طی مراحل انجام و تدوین پایان نامه نهایت تشکر و امتنان را دارم.

از داوران ارجمند آقایان دکتر کیومرث بهرامی و دکتر کمال امانی که زحمت داورای پایان نامه را تقبل نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌نمایم.

از تمامی اساتید محترم که روشی به خاطر آموزش و راهنمایی‌های مفیدشان در طی دوران تحصیل اینجانب کمال تشکر را دارم.

از تمامی دوستان و بهکلاسی‌های مهربان خانم‌ها: نسیم ابراهیمی، سارا کاظمیان مقدم، نوشین زندگی، شلیر فریدونی، سارا زندگی، اویبه مهدوی، مننا شرفی،

سرور صادق، رویا مظفری، فروغ هواسی، زینب ارزگر، نوشین زاهدی، فرحناز جهانی، بیان عزیز، سمیرا منصور، بهاره بابامیری، سمیه دارابی، آسو

حسینی، بهاره پور بهرام، سمیه ملایی، فاطمه حسینیان، سانه محمودی و آقایان ناکویاری، اشکان توکلی، حمید حسینی، سالار آقایی، سجاد اسدیکی، کاوه شیرینی،

مهران امیری، امین زلالی، محمد زارعی، مسعود بایزیدی، بهزاد غوامی و همه بچه‌های خوب آزمایشگاه‌های تحصیلات تکلیفی و تمامی کسانی که در بهر عمر ساندن این

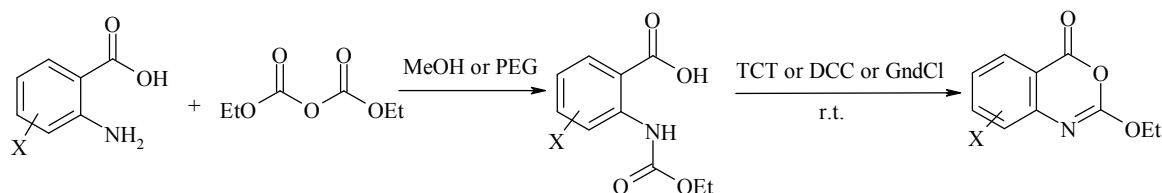
اثر بنده را یاری نموده‌اند آرزوی سربلندی و موفقیت می‌کنم. همچنین با تشکر فراوان از خانم‌ها: بتش، علیپور و زارعی.

با تشکر از همه عزیزانی که ذکر نامشان مقدور نیست.

## چکیده

*4H*-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون‌ها به‌عنوان طبقه‌ای مهم از ترکیبات هتروسیکل شناخته شده‌اند و جایگاه ویژه‌ای در صنایع دارویی دارند. استخلاف‌های ۲-آمینو، ۲-آلکوکسی و ۲-آلکیل‌تیو-*4H*-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون‌ها به‌عنوان قوی‌ترین بازدارنده‌های آنزیمی سرین هیدرولازها شناخته شده‌اند. به‌علت اهمیت ترکیبات ۲-هترو-*4H*-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون‌ها، ارائه روش‌های ساده و در عین حال کارآمد برای سنتز این ترکیبات توجه بسیاری را به خود جلب کرده است.

در این تحقیق روش‌های بسیار کارآمدی برای سنتز مشتقات ۲-اتوکسی-*(4H)*-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون‌ها تحت شرایط ملایم ارائه شده است. ابتدا با استفاده از واکنش مشتقات آنترانیلیک اسید و دی‌اتیل دی‌کربنات، حدواسط‌های کربامات تشکیل می‌شوند، سپس در واکنش با ترکیبات حلقوی‌کننده ساده مانند: ۲,۴,۶-تری‌کلرو- $[5,3,1]$ تری‌آزین (سیانوریک کلراید، TCT)، *N,N'*-دی‌سیکلوهگزیل‌کربودی‌ایمید (DCC) و گوانیدینیم کلراید (GndCl)، محصولات اصلی بلافاصله تشکیل می‌شوند. استفاده از شرایط ملایم، مواد اولیه و حلال‌های قابل دسترس و غیرسمی، زمان بسیار کوتاه مرحله حلقوی شدن بدون استفاده از کاتالیست، جداسازی ساده محصولات در همه مراحل واکنش و راندمان‌های بسیار بالا از امتیازهای اصلی روش‌های ارائه شده در این تحقیق می‌باشند.



**کلید واژه:** ۲-اتوکسی-*(4H)*-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون‌ها، مشتقات آنترانیلیک اسید، دی‌اتیل دی‌کربنات، گوانیدینیم کلراید، سیانوریک کلراید، واکنش حلقوی شدن.



فصل اول (مقدمه و مروری بر پژوهش‌های پیشین)

۲	۱-۱-۱- کاربرد ۲-هترو-(۴H)-۳،۱-بنزو کسازین-۴-اون ها
۲	۱-۱-۱- کاربرد ۲-آلکو کسی-(۴H)-۱،۳-بنزو کسازین-۴-اون ها
۳	۱-۱-۲- کاربرد ۲-آلکیل آمینو-(۴H)-۱،۳-بنزو کسازین-۴-اون ها
۳	۱-۱-۳- کاربرد ۲-آلکیل تیو-(۴H)-۱،۳-بنزو کسازین-۴-اون ها
۴	۲-۱- سنتز ۲-هترو-(۴H)-۱،۳-بنزو کسازین-۴-اون ها
۴	۱-۲-۱- سنتز ۲-آلکو کسی-(۴H)-۱،۳-بنزو کسازین-۴-اون ها
۷	۲-۲-۱- سنتز ۲-آمینو-(۴H)-۱،۳-بنزو کسازین-۴-اون ها
۸	۳-۲-۱- سنتز ۲-آلکیل تیو-(۴H)-۱،۳-بنزو کسازین-۴-اون ها
۹	۳-۱- واکنش‌های ۲-هترو-(۴H)-۳،۱-بنزو کسازین-۴-اون ها
۹	۱-۳-۱- واکنش‌های ۲-آلکو کسی-(۴H)-۱،۳-بنزو کسازین-۴-اون ها
۱۰	۲-۳-۱- واکنش‌های ۲-آمینو-(۴H)-۱،۳-بنزو کسازین-۴-اون ها
۱۲	۴-۱- هدف از انجام این پروژه

فصل دوم (تجربی)

۱۴	۱-۲- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی
۱۵	۲-۲- سنتز دو مرحله‌ای ترکیبات
۱۵	۱-۲-۲- روش عمومی تهیه کربامات‌های ۵۰a-g در حلال PEG
۱۵	۲-۲-۱-۱-۲-۲- [اتوکسی کربونیل] آمینو[بنزوئیک اسید (۵۰a)]
۱۶	۲-۲-۱-۲-۲- [اتوکسی کربونیل] آمینو[۴،۵-دی متوکسی بنزوئیک اسید (۵۰b)]
۱۶	۲-۲-۱-۳-۲-۲- [اتوکسی کربونیل] آمینو[۶-متیل بنزوئیک اسید (۵۰c)]
۱۷	۲-۲-۱-۴-۲-۲- [اتوکسی کربونیل] آمینو[بنزوئیک اسید (۵۰d)]
۱۷	۲-۲-۱-۵-۲-۲- [اتوکسی کربونیل] آمینو[بنزوئیک اسید (۵۰e)]
۱۸	۲-۲-۱-۶-۲-۲- [اتوکسی کربونیل] آمینو[بنزوئیک اسید (۵۰f)]
۱۸	۲-۲-۱-۷-۲-۲- [اتوکسی کربونیل] آمینو[۵-اتیل کربناتو بنزوئیک اسید (۵۰g)]
۱۹	۲-۲-۲- روش عمومی تهیه کربامات‌های ۵۰a-g در حلال متانول
	۲-۲-۳- روش عمومی تهیه ترکیبات ۵۱a-g با استفاده از کربامات‌های ۵۰a-g و سیانوریک کلراید در حلال CHCl <sub>3</sub> یا PEG
۲۰	۲-۲-۱-۳-۲-۲- اتوکسی-(۴H)-۳،۱-بنزو کسازین-۴-اون (۵۱a)
۲۱	۲-۲-۳-۲-۲- اتوکسی-۶،۷-دی متوکسی-(۴H)-۳،۱-بنزو کسازین-۴-اون (۵۱b)
۲۱	۲-۲-۳-۳-۲-۲- اتوکسی-۵-متیل-(۴H)-۳،۱-بنزو کسازین-۴-اون (۵۱c)

۲۲	..... (۵۱d) اون-۴-۳-۲-۲ - ۴-۳-۲-۲ - ۶-کلرو-۲-اتوکسی-(۴H)-۳،۱-بنزوکسازین-۴-اون
۲۲	..... (۵۱e) اون-۴-۳-۲-۲ - ۵-۳-۲-۲ - ۶-برومو-۲-اتوکسی-(۴H)-۳،۱-بنزوکسازین-۴-اون
۲۲	..... (۵۱f) اون-۴-۳-۲-۲ - ۶-۳-۲-۲ - ۷-کلرو-۲-اتوکسی-(۴H)-۳،۱-بنزوکسازین-۴-اون
۲۳	..... (۵۱g) اون-۴-۳-۲-۲ - ۷-۳-۲-۲ - ۶-اتیل کربناتو-(۴H)-۳،۱-بنزوکسازین-۴-اون
	۴-۲-۲ - روش عمومی تهیه ترکیبات ۵۱a-g با استفاده از کربامات‌های ۵۰a-g و
۲۳	..... PEG در حلال کلراید
	۵-۲-۲ - روش عمومی تهیه ترکیبات ۵۰a-g با استفاده از کربامات‌های ۵۰a-g و
۲۴	..... PEG در حلال DCC

### فصل سوم (بحث و نتیجه‌گیری)

۲۶	..... ۱-۳- نتایج و بحث
۳۴	..... ۲-۳- مقایسه ترکیبات حلقوی‌کننده در این تحقیق با روش‌های گزارش شده در منابع
۳۵	..... ۳-۳- نتیجه‌گیری
۳۶	..... طیف‌ها
۶۶	..... منابع

## فهرست شما و شکل‌ها

صفحه	عنوان
۲۶	شمای ۱-۳: واکنش مشتقات آنترانیلیک اسید و دی‌اتیل دی‌کربنات در حلال PEG یا MeOH
۲۸	شمای ۲-۳: واکنش ترکیبات ۵۰a-g با سیانوریک کلراید، در مجاورت Et <sub>3</sub> N، در دمای اتاق و در حلال CHCl <sub>3</sub> یا PEG
۳۰	شمای ۳-۳: مکانیسم پیشنهادی واکنش ترکیبات ۵۰a-g و سیانوریک کلراید در مجاورت Et <sub>3</sub> N
۳۰	شمای ۴-۳: واکنش ترکیبات ۵۱a-g و DCC در مجاورت مقدار کاتالیتیکی Et <sub>3</sub> N، در حلال PEG
۳۱	شمای ۵-۳: مکانیسم پیشنهادی واکنش ترکیبات ۵۰a-g و DCC در مجاورت مقدار کاتالیتیکی Et <sub>3</sub> N
۳۲	شمای ۶-۳: واکنش ترکیبات ۵۰a-g و گوانیدینیم کلرید در مجاورت Et <sub>3</sub> N در حلال PEG
۳۲	شمای ۷-۳: مکانیسم پیشنهادی ترکیبات ۵۰a-g و گوانیدینیم کلراید در مجاورت Et <sub>3</sub> N در حلال PEG
۳۳	شمای ۸-۳: واکنش مشتقات آنترانیلیک اسید و مقدار اضافی دی‌اتیل دی‌کربنات در حلال PEG
۳۴	شمای ۹-۳: مکانیسم پیشنهادی واکنش مشتقات آنترانیلیک اسید و مقادیر اضافی دی‌اتیل دی‌کربنات
۳۷	شکل ۱-۳: طیف IR ترکیب ۵۱a
۳۸	شکل ۲-۳: طیف <sup>1</sup> H NMR ترکیب ۵۱a
۳۹	شکل ۳-۳: طیف باز شده <sup>1</sup> H NMR ترکیب ۵۱a
۴۰	شکل ۴-۳: طیف <sup>13</sup> C NMR ترکیب ۵۱a
۴۱	شکل ۵-۳: طیف باز شده <sup>13</sup> C NMR ترکیب ۵۱a
۴۲	شکل ۶-۳: طیف جرمی ترکیب ۵۱a
۴۳	شکل ۷-۳: طیف IR ترکیب ۵۱b
۴۴	شکل ۸-۳: طیف <sup>1</sup> H NMR ترکیب ۵۱b
۴۵	شکل ۹-۳: طیف باز شده <sup>1</sup> H NMR ترکیب ۵۱b
۴۶	شکل ۱۰-۳: طیف <sup>13</sup> C NMR ترکیب ۵۱b
۴۷	شکل ۱۱-۳: طیف باز شده <sup>13</sup> C NMR ترکیب ۵۱b
۴۸	شکل ۱۲-۳: طیف باز شده <sup>13</sup> C NMR ترکیب ۵۱b
۴۹	شکل ۱۳-۳: طیف جرمی ترکیب ۵۱b
۵۰	شکل ۱۴-۳: طیف IR ترکیب ۵۱c
۵۱	شکل ۱۵-۳: طیف <sup>1</sup> H NMR ترکیب ۵۱c
۵۲	شکل ۱۶-۳: طیف باز شده <sup>1</sup> H NMR ترکیب ۵۱c

۵۳	..... شکل ۳-۱۷: طیف $^{13}\text{C}$ NMR ترکیب ۵۱c
۵۴	..... شکل ۳-۱۸: طیف جرمی ترکیب ۵۱c
۵۵	..... شکل ۳-۱۹: طیف IR ترکیب ۵۱e
۵۶	..... شکل ۳-۲۰: طیف $^1\text{H}$ NMR ترکیب ۵۱e
۵۷	..... شکل ۳-۲۱: طیف باز شده $^1\text{H}$ NMR ترکیب ۵۱e
۵۸	..... شکل ۳-۲۲: طیف $^{13}\text{C}$ NMR ترکیب ۵۱e
۵۹	..... شکل ۳-۲۳: طیف جرمی ترکیب ۵۱e
۶۰	..... شکل ۳-۲۴: طیف IR ترکیب ۵۰a
۶۱	..... شکل ۳-۲۵: طیف $^1\text{H}$ NMR ترکیب ۵۰a
۶۲	..... شکل ۳-۲۶: طیف $^{13}\text{C}$ NMR ترکیب ۵۰a
۶۳	..... شکل ۳-۲۷: طیف جرمی ترکیب ۵۰a
۶۴	..... شکل ۳-۲۸: طیف GC-Mass دی اتیل دی کربنات
۶۵	..... شکل ۳-۲۹: طیف GC-Mass مخلوط متانول و دی اتیل دی کربنات

## فهرست جداول

صفحه	عنوان
۱۹	جدول ۱-۲: سنتز ترکیبات ۵۰a-g با استفاده از واکنش مشتقات آنترانیلیک اسید ۴۹a-g و دی‌اتیل دی‌کربنات در حلال MeOH.....
۲۰	جدول ۲-۲: سنتز ترکیبات ۵۱a-g با استفاده از واکنش مشتقات کربامات‌های ۵۰a-g و سیانوریک کلراید در حلال CHCl <sub>3</sub> یا PEG.....
۲۴	جدول ۳-۲: سنتز ترکیبات ۵۱a-g با استفاده از واکنش مشتقات کربامات‌های ۵۰a-g و گوانیدینیم کلراید یا DCC در حلال PEG.....
۲۷	جدول ۱-۳: سنتز ترکیبات ۵۰a-g با استفاده از واکنش مشتقات آنترانیلیک اسید ۴۹a-g و دی‌اتیل دی‌کربنات در حلال PEG و یا در حلال MeOH.....
۲۸	جدول ۲-۳: سنتز ترکیبات ۵۱a-g با استفاده از واکنش ترکیبات ۵۰a-g و سیانوریک کلراید، در مجاورت تری‌اتیل‌آمین، در دمای اتاق و در حلال PEG یا CHCl <sub>3</sub> .....
۳۱	جدول ۳-۳: سنتز ترکیبات ۵۱a-g با استفاده از واکنش ترکیبات ۵۰a-g با استفاده از DCC در حلال PEG.....
۳۲	جدول ۴-۳: سنتز ترکیبات ۵۱a-g با استفاده از واکنش ترکیبات ۵۰a-g با استفاده از گوانیدینیم کلراید در حلال PEG.....
۳۳	جدول ۵-۳: سنتز ترکیبات ۵۱a-g با استفاده از واکنش مستقیم مشتقات آنترانیلیک اسید ۴۹a-g و دی‌اتیل دی‌کربنات، در حلال PEG و در دمای ۲۵°C.....
۳۴	جدول ۶-۳: مقایسه ترکیبات حلقوی‌کننده در این تحقیق با روش گزارش شده.....

# فصل اول

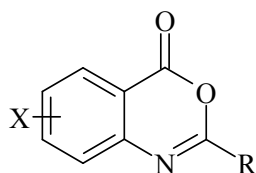
مقدمه و مروری بر پژوهش‌های پیشین

## فصل اول

### مقدمه و مروری بر پژوهش‌های پیشین

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

بیش از یک قرن از شناسایی و سنتز ترکیبات (۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون‌ها می‌گذرد. این ترکیبات منشأ طبیعی دارند [۱، ۲].



۱

R = alkyl, aryl, hetero alkyl, hetero aryl

این ترکیبات در صنایع پلیمری به‌عنوان واحدهای اتصال‌دهنده مورد استفاده قرار می‌گیرند [۳]. همچنین، این مواد به‌عنوان حدواسط‌های مناسب در سنتز سایر ترکیبات آلی کاربرد دارند [۴]. (۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون‌ها هتروسیکل‌های فعال زیستی هستند به‌خصوص استخلاف‌های ۲-آمینو-، ۲-آلکوکسی- و ۲-آلکیل‌تیو-(۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون‌ها از طریق تشکیل حدواسط‌های آسیل-آنزیم کووالانسی<sup>۱</sup> به‌عنوان قوی‌ترین مهارکننده‌های آنزیمی به‌خصوص در مورد سرین‌هیدرولازها<sup>۲</sup> و سرین-پروتئازها<sup>۳</sup> شناخته شده‌اند [۵-۸].

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

مشتقات ۲-آلکوکسی-(۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون‌ها در مهار فعالیت آنزیم‌های کیموتریپسین<sup>۴</sup> [۹، ۱۰]، ترومبین<sup>۱</sup> [۱۱]، کاتپسین<sup>۲</sup> G<sup>۱۲</sup> [۱۲]، HSV-1 پروتئاز<sup>۳</sup> [۱۳]، پروتاک<sup>۴</sup> R<sup>۱۴</sup> [۱۴]، پروتیناز

<sup>۱</sup> Covalent acyl-enzyme

<sup>۲</sup> Serine hydrolases

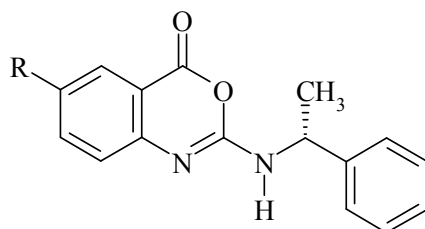
<sup>۳</sup> Serine proteases

<sup>۴</sup> Chymotrypsin

لیکوسیت انسانی<sup>۵</sup> [۱۵]، و پانکریتیک الاستاز<sup>۶</sup> [۹] و مهار آنزیم‌های تولید چربی [۱۶] بسیار کارآمد عمل می‌کنند.

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

ترکیب ۲ در محیط کشت آزمایشگاهی به‌عنوان بازدارنده پروتئاز CMV انسانی<sup>۷</sup> عمل می‌کند [۱۷].



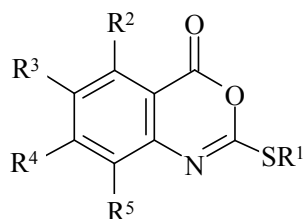
۲

R = H, CH<sub>3</sub>, Ph

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

مشتقات ترکیب ۲-آلکیل تیو-(۴H)-۱،۳-بنزوکسازین-۴-اون ۳ به‌عنوان قوی‌ترین بازدارنده‌های

HLE<sup>۸</sup> عمل می‌کنند [۶].



۳

R<sup>1</sup> = Me, Et, *i*-Pr, CH<sub>2</sub>COOEt, CH<sub>2</sub>CH=CHPh, 3-indolyl-CH<sub>2</sub>, 4-imidazol-CH<sub>2</sub>

R<sup>2</sup> = H, Me, Et

R<sup>3</sup> = H, Me, NHAc, OMe, NMe<sub>2</sub>

R<sup>4</sup> = H, Et, OMe

R<sup>5</sup> = H, Me

<sup>1</sup> Thrombin

<sup>2</sup> Cathepsin

<sup>3</sup> HSV-1 protease

<sup>4</sup> Protac<sup>R</sup>

<sup>5</sup> Human leukocyte proteinase

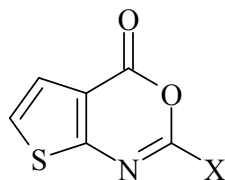
<sup>6</sup> Pancreatic elastase

<sup>7</sup> Human CMV protease

<sup>8</sup> Human leukocyte elastase



جابجایی حلقه بنزن در این ترکیبات با یک حلقه تیوفن منجر به پایداری هیدرولیتیک<sup>۱</sup> و تقویت خصلت بازدارندگی این بنزوکسازین‌ها می‌شود، به طوری که ترکیب ۴ با نام کلی [۳،۲-d][۱،۳] اکسازین-۴-اون در مهار فعالیت آنزیم<sup>۲</sup> HLE بسیار موثر است [۱۸].



۴

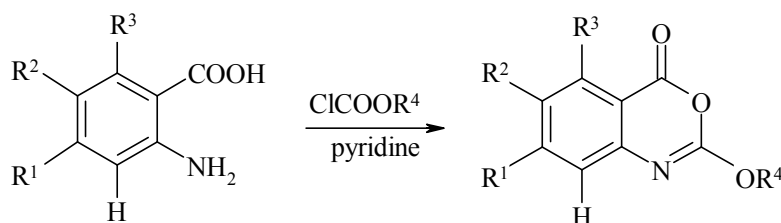
X = OR, NHR, SR

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

شیمی این ترکیبات در سال ۲۰۰۰ به طور گسترده توسط کوپولا<sup>۳</sup> جمع‌آوری و بازبینی شده است [۱۹].

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

روش عمومی که برای سنتز ۲-آلکوکسی-۱،۳-(۴H)-بنزوکسازین-۴-اون‌ها در منابع مختلف گزارش شده است، شامل واکنش آنترانیلیک اسید ۵ در مجاورت مقدار اضافی آلکیل کلروفرمات در پیریدین در دمای ۰-۲۵°C می‌باشد [۲۰، ۱۲-۲۵].



۵

R<sup>1</sup> = OMe

R<sup>2</sup> = OMe, Cl, NO<sub>2</sub>

R<sup>3</sup> = Me

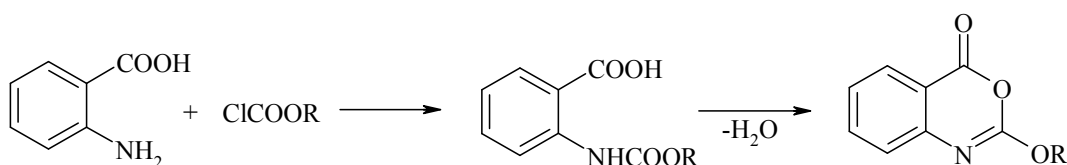
R<sup>4</sup> = Me, Et, *n*-Pr, *i*-Bu, Allyl, Ph

<sup>1</sup>Hydrolytic

<sup>2</sup> Human Leukocyte Elastase

<sup>3</sup> Coppola

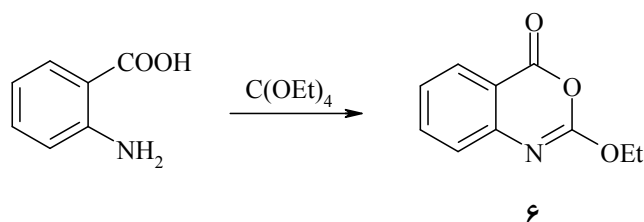
واکنش دو مرحله‌ای زیر روش دیگری برای تهیه ۲-آلکوکسی-بنزوکسازین‌اوهاست.



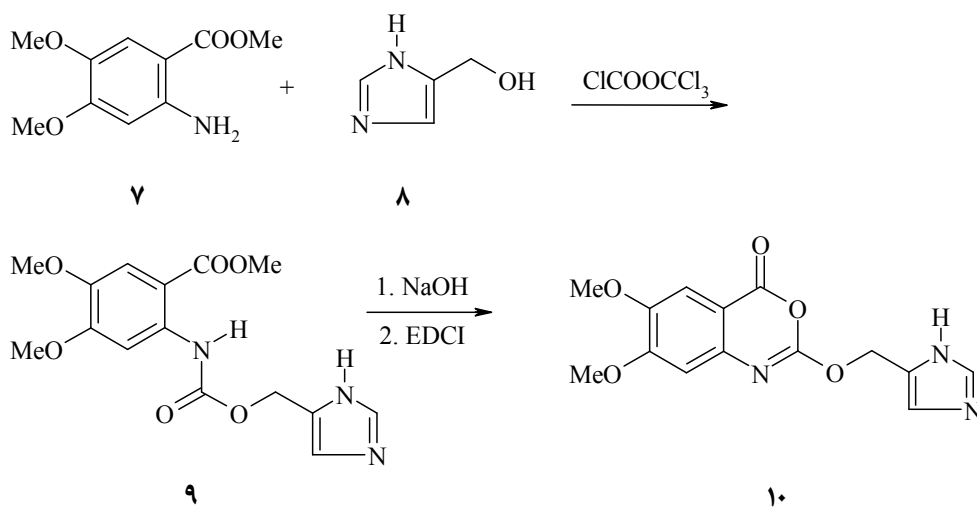
R = Me, Et, *n*-Pr, *i*-Bu, Allyl, Ph

مرحله اول این واکنش در مجاورت پیریدین [۱۵] و یا در حلال تتراهیدروفوران و پتاسیم کربنات [۶] به‌عنوان باز انجام می‌شود. حذف آب در مرحله دوم به‌وسیله ترکیبات حلقوی‌کننده مناسب صورت می‌گیرد [۶، ۱۵، ۲۱، ۲۳، ۲۶].

کانتلنر<sup>۱</sup> در سال ۱۹۸۲ با استفاده از تترااتیل‌ارتوکربنات موفق به سنتز ۲-اتوکسی-۳-اوه-۱-بنزوکسازین-۴-اوه [۲۷] شد با بازده ۳۸٪.



کرانتز<sup>۲</sup> و همکارانش در سال ۱۹۸۸ با استفاده از آنترانیلات ۷، الکل ایمیدازول ۸ و تری‌کلرومتیل-کلروفورمات در حلال تتراهیدروفوران حدواسط ۹ را بدست آوردند. این حدواسط در مرحله بعد توسط ۱-اتیل-۳-اوه-۳-دی‌متیل‌آمینوپروپیل)کربودی‌ایمید (EDCI) محصول حلقوی ۱۰ را تولید کردند [۲۱].

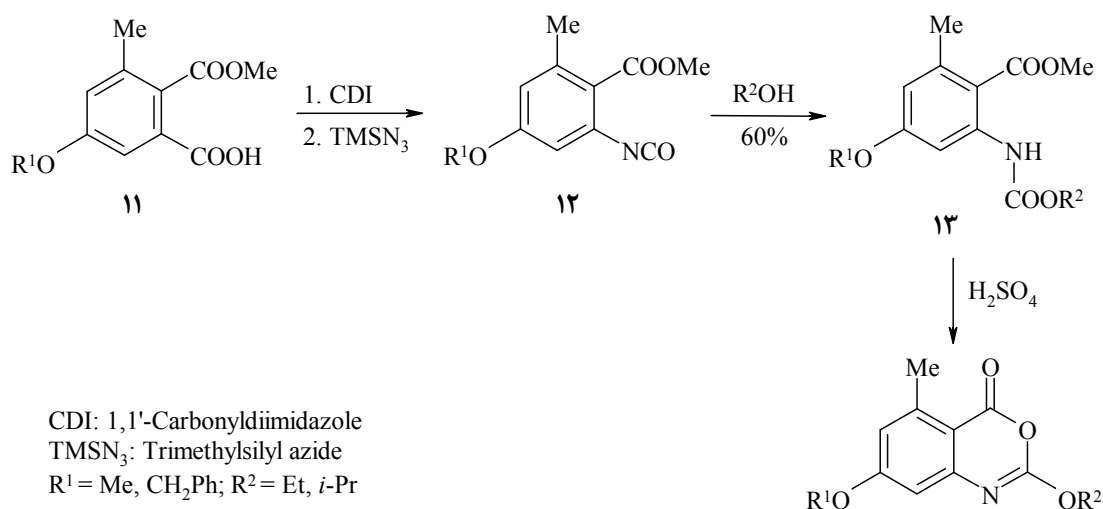


EDCI: 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

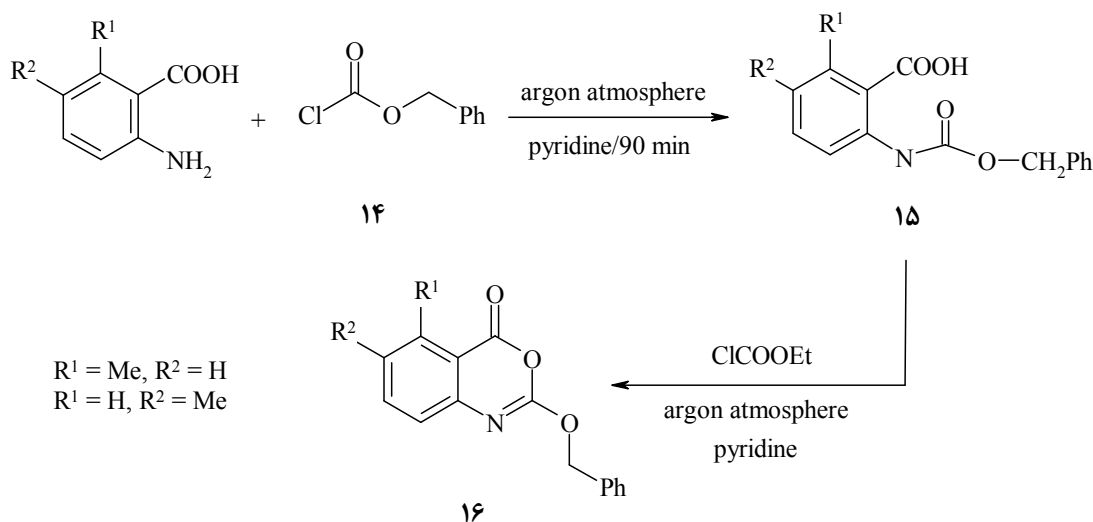
<sup>1</sup> Kantlehner

<sup>2</sup> Krantz

از جمله مواد اولیه دیگری که برای سنتز ترکیبات ۲-آلکوکسی بنزوکسازین‌ها به کار گرفته شده است، فتالات‌ها هستند. در واکنش زیر فتالات ۱۱ در واکنش با ۱،۱-کربونیل‌دی‌ایمیدازول (CDI) و تری‌متیل‌سایلیل‌آزید (TMSN<sub>3</sub>)، تحت نوآرایی کورتیوس<sup>۱</sup>، ایزوسیانات ۱۲ را تولید می‌کند که در واکنش با الکل مربوطه در تولوئن کربامات ۱۳ را بوجود می‌آورد. در مرحله بعد حلقوی شدن به وسیله سولفوریک اسید صورت می‌گیرد [۲۸، ۲۱].



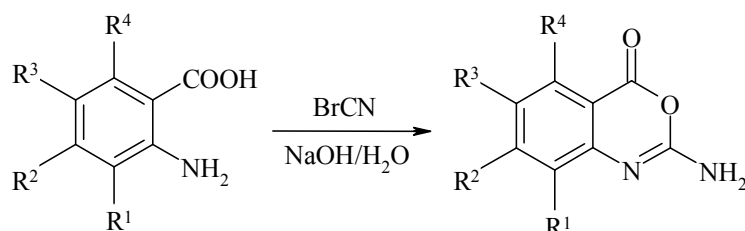
روشی که برای سنتز مشتقات ۲-بنزیل‌اکسی-۱،۳-(۴H)-بنزوکسازین-۴-ون ۱۶ گزارش شده است، شامل استفاده از بنزیل کلروفرمات ۱۴ در جو آرگون است که منجر به تولید حدواسط ۱۵ می‌شود. در مرحله دوم هم از جو آرگون استفاده شده است که در مجاورت مقدار اضافی از اتیل کلروفرمات محصول ۱۶ را تولید می‌کند [۱۵].



<sup>1</sup> Curtius

## ۱-۲-۲- سننز ۲-آمینو-(۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون ها

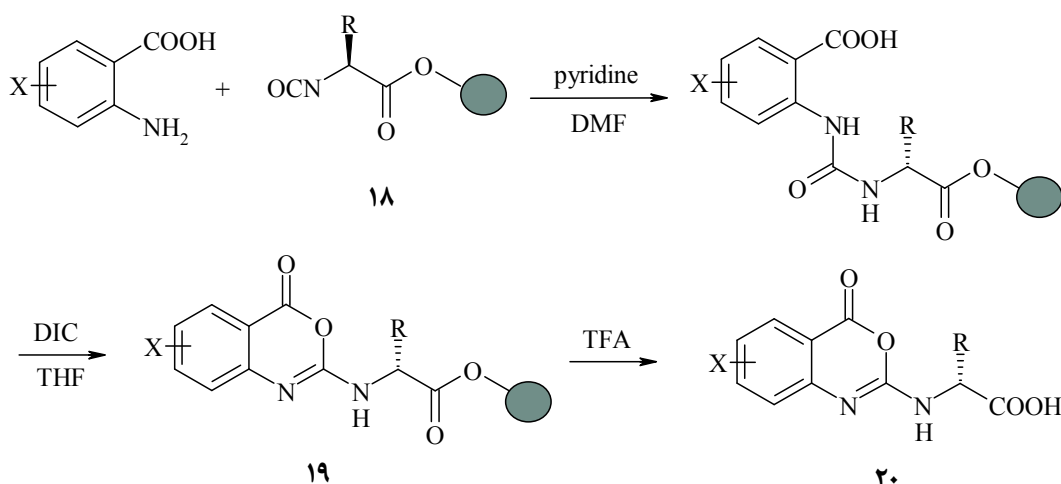
از اولین روش‌هایی که برای سننز ۲-آمینو-(۴H)-۱,۳-بنزوکسازین-۴-اون ۱۷ پیشنهاد شد، استفاده از آنترانیلیک اسید و سیانوژن برومید در محلول سدیم‌هیدروکسید بود [۳۳-۳۰، ۲۹، ۱۲، ۶].



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

۱۷

در سال ۱۹۹۸ روش جالبی برای سننز بنزوکسازین‌های کایرال<sup>۱</sup> پیشنهاد شد. در این واکنش از ترکیب ۱۸ که با رزین‌های وانگ<sup>۲</sup> یا ساسرین<sup>۳</sup> پیوند برقرار کرده است استفاده می‌شود. مرحله اول این واکنش شامل استفاده از پیریدین و حلال DMF است و در مرحله دوم با استفاده از دی‌ایزوپروپیل-کربودی‌ایمید (DIC) در حلال تتراهیدروفوران محصول رزین‌دار ۱۹ تهیه می‌شود و در نهایت با استفاده از تری‌فلوئورواستیک اسید (TFA) رزین خارج و محصول ۲۰ تولید می‌شود [۳۴].



DIC: Diisopropylcarbodiimide  
 TFA: Trifluoroacetic acid  
 X = H, Me, Cl, F, OMe, OH  
 R = Me, CH<sub>2</sub>Ph, *i*-Pr, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SMe, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>

<sup>1</sup> Chiral  
<sup>2</sup> Wang  
<sup>3</sup> Sasrin