



دانشگاه پیام نور

دانشکده علوم

رساله

برای دریافت درجه دکتری تخصصی (Ph.D)

رشته شیمی آلی

گروه علمی شیمی

عنوان رساله:

سنتز ترکیبات ۱،۳-اکسازولها و اکسازولوپیریمیدینها و
سیستم های ذوب شده ی مشتق از آنها

احمد نیک سرشت

اساتید راهنما:

دکتر مهدی بکاوی

دکتر جلیل لاری

استاد مشاور:

دکتر هوشنگ واحدی

خرداد ۱۳۹۲

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ



دانشگاه پیام نور

دانشکده علوم

مشهد

رساله

برای دریافت درجه دکتری تخصصی (Ph.D)

رشته شیمی آلی

گروه علمی شیمی

عنوان رساله:

سنتز ترکیبات ۱،۳-اکسازولها و اکسازولوپیریمیدینها و

سیستم های ذوب شده ی مشتق از آنها

احمد نیک سرشت

اساتید راهنما:

دکتر مهدی بکاولی

دکتر جلیل لاری

استاد مشاور:

دکتر هوشنگ واحدی

خرداد ۱۳۹۲

(فرم شماره ۱۰: صورتجلسه دفاع از رساله)

تاریخ: ۳/۷/۹۲
شماره: ۹۲/۶/۸۷



صورتجلسه دفاع از رساله دکتری تخصصی (Ph.D.)

جلسه دفاع از رساله دوره دکتری تخصصی آقای احمد نیک سرشت دانشجوی رشته شیمی-شیمی آلی به شماره دانشجویی ۸۶۹۱۰۱۲۴۱ تحت عنوان « سنتز ترکیبات او ۳ اکسازول و اکسازولوپیریمیدین ها و سیستمهای ذوب شده مشتق از آنها » با حضور هیأت داوران در روز مورخ در محل ساختمان مرکز تحصیلات تکمیلی برگزار شد و هیأت داوران پس از بررسی، رساله مذکور را شایسته نمره به عدد ۸۵/۸۸ به حروف با درجه تشخیص داد.

ردیف	نام و نام خانوادگی	هیأت داوران	مرتبه دانشگاهی	دانشگاه/موسسه	امضاء
۱	آقای دکتر مهدی بکاوی	استاد راهنما	استاد	دانشگاه فردوسی مشهد	
۲	آقای دکتر جلیل لاری	استاد مشاور	استادیار	دانشگاه پیام نور	
۳	آقای دکتر هوشنگ واحدی	استاد مشاور	استادیار	دانشگاه پیام نور	
۴	آقای دکتر عبدالحسین مسعودی	استاد داور	استادیار	دانشگاه پیام نور	
۵	آقای دکتر حسین عشقی	استاد داور	استاد	دانشگاه فردوسی مشهد	
۶	آقای دکتر محمد حکیمی	نماینده تحصیلات تکمیلی	دانشیار	دانشگاه پیام نور	

اینجانب **اعمدینک شریفت** دانشجوی ورودی سال ۱۳۸۶ مقطع دکتری تخصصی رشته **شیمی-آلی** گواهی می نمایم چنانچه در رساله خود از فکر، ایده و نوشته دیگری بهره گرفته ام با نقل قول مستقیم یا غیر مستقیم منبع و ماخذ آن را نیز در جای مناسب ذکر کرده ام. بدیهی است مسئولیت تمامی مطالبی که نقل قول دیگران نباشد بر عهده خویش می دانم و جوابگوی آن خواهم بود.

نام و نام خانوادگی دانشجو **اعمدینک شریفت**

تاریخ و امضاء **۱۳۹۲، ۳، ۱۱**

اینجانب **اعمدینک شریفت** دانشجوی ورودی سال ۱۳۸۶ مقطع دکتری تخصصی رشته **شیمی-آلی** گواهی می نمایم چنانچه براساس مطالب رساله خود اقدام به انتشار مقاله، کتاب، و ... نمایم ضمن مطلع نمودن استاد راهنما، با نظر ایشان نسبت به نشر مقاله، کتاب، و ... و به صورت مشترک و با ذکر نام استاد راهنما مبادرت نمایم.

ام و نام خانوادگی دانشجو **اعمدینک شریفت**

تاریخ و امضاء **۱۳۹۲، ۳، ۱۱**

کلیه حقوق مادی مترتب از نتایج مطالعات، آزمایشات و نوآوری ناشی از تحقیق موضوع این رساله متعلق به دانشگاه پیام نور می باشد.

ماه و سال

خرداد - ۱۳۹۲

تقدیر و تشکر:

بر خود واجب می‌دانم از بزرگوارانی که در این تحقیق مرا یاری نمودند
صمیمانه تشکر و قدردانی نمایم.

از اساتید راهنمای ارجمندم آقایان:

پروفسور مهدی بکاوی
دکتر جلیل لاری

و

استاد مشاورم

دکتر هوشنگ واحدی

که با دقت و بردباری، راهنمایی‌های ارزنده‌ای را در جهت بهبود کیفیت رساله
ارایه نمودند، صمیمانه سپاسگزارم. باشد تا همچنان سعادت کسب دانش و
معرفت از محضرشان را داشته باشم.

تقدیم به:

پروفسور هان زویلرهورف

و

دکتر تام ونه کس

به خاطر حمایت مالی این پروژه و فرصتی که برای حضور فعالیت تحقیقاتی
من در دانشگاه واگنینگن هلند فراهم نمودند.

تقدیم به همسر مهربانم

خانم دکتر پرک

که در تمام مراحل زندگی مشترک و تحصیل، فداکارانه و صمیمانه مرا یاری نمودند.

امید تا بتوانم قدردانش باشم و زحمات بی دریغش را جبران نمایم.

تقدیم به:

پدر و مادر مهربانم

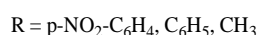
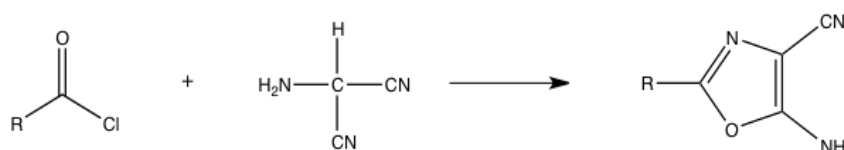
آنانکه قطره‌ای از دریای محبتشان را جبران نتوانم کرد...

آنچه به دستان پر مهرتان می‌سپارم،

تحفه‌ای است ناچیز به پاس سال‌ها صبوریتان.

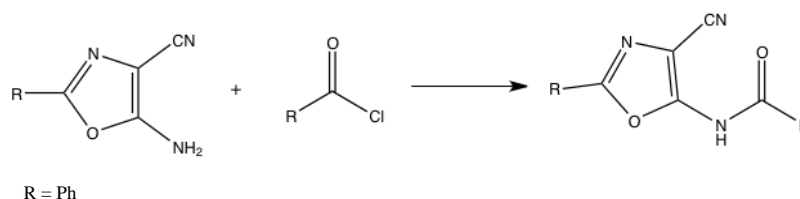
چکیده:

مشتقات ۲-آلکیل(و ۲-آریل)-۵-آمینو-۴-سیانو-۱،۳-اکسازولها به عنوان پیش ساز مهمی در سنتز ترکیبات هتروسیکل با دو روش عمومی سنتز گردید. در روش اول، یک محلول تجاری مناسب از آمینومالونونیتریل توسیلات (AMNT) در ۱-متیل-۲-پیرولیدینون با آریل(آلکیل)آسیل کلریدها در دمای اتاق وارد واکنش گردید.



سنتز ۲-آلکیل(و ۲-آریل)-۵-آمینو-۴-سیانو-۱،۳-اکسازولها با استفاده از مشتقات آسیل کلریدها

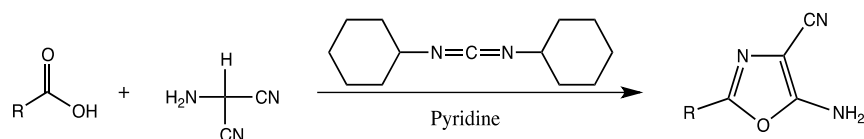
این روش استاندارد گزارش شده، به طور مناسبی فراورده‌های هدف را با راندمان خوبی به دست آورد. هر چند که زمان واکنش بسیار بالا (۷ روز) است، با توجه به این مسأله، برای تسریع واکنش، از اسیدکلرید اضافی استفاده گردید، که تحت این شرایط میزان قابل توجهی محصول جانبی به دست آمد.



سنتز مشتق ۲-فنیل-۵-(فنیل آمینو)-۱-اکسازول-۴-کربونیتریل

مشتق ۲-فنیل-۵-(فنیل آمینو)-۱-اکسازول-۴-کربونیتریل، محصول جانبی، با (بهره‌ی % ۷) خالص گردید. در این روش مناسب‌تر و کاراتر، از آمینومالونونیتریل توسیلات در

پیریدین و مشتقی مناسب از کربوکسیلیک اسیدها استفاده گردید. از ۳،۱-دیسیکلوهگزیل کربودی‌ایمید برای فعال کردن گروه کربوکسیل استفاده شد. از مزایای این روش سنتزی، استفاده از سوبسترا یا واکنشگرهای با سایر گروه‌های عاملی نظیر هیدروکسی و... غیره است. که احتمال انجام واکنش ناخواسته را از بین می‌برد.

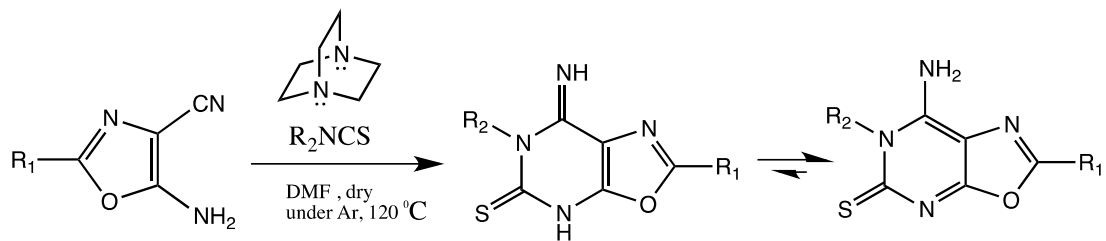


R = Rhodamin, 2-I-C₆H₄, CH(Ph)₂

سنتز ۲-آلکیل (و ۲-آریل)-۵-آمینو-۴-سیانو-۳،۱-اکسازولها با استفاده از مشتقات کربوکسیلیک اسیدها

در بخش اول ۲-آلکیل (و ۲-آریل)-۵-آمینو-۴-سیانو-۳،۱-اکسازولها را به عنوان پیش ساز مهمی در سنتز ترکیبات هتروسیل سنتز گردید. در این بخش، با توجه به اهمیت اکسازولوپیریمیدینها، سنتز اکسازولو [d-۴،۵]پیریمیدینهای دو استخلافی را از ۲-آریل-۵-آمینو-۴-سیانو-۳،۱-اکسازولها ارایه می‌گردد.

حلقوی شدن ۲-آلکیل (و ۲-آریل)-۵-آمینو-۴-سیانو-۳،۱-اکسازولها با آریل و آلکیل‌ایزوتیوسیانات‌ها در حضور ۴،۱-دی‌آزابی‌سیکلو [۲،۲،۲]کتان (DABCO)، در شرایط رفلاکس DMF خشک در دمای ۱۲۰ °C و در مجاورت گاز آرگون انجام گردید. و محصولات ۷-آمینو-۲-آریل (و آلکیل)-۶-آلکیل (و آریل)-اکسازولو [d-۴،۵]پیریمیدین-۵(H^۴)-تیونهای مربوطه با بهره‌ی متوسط تا خوب حاصل گردید. تمام ترکیبات جدید و شناخته شده‌ی مرتبط با این کار، اطلاعات طیفی بسیار مناسبی را بیان می‌کنند. داده‌های ^{۱۳}C NMR به وسیله آزمایش‌های HSQC, HMBC و COSY تعیین شده‌اند و به طور کامل با ساختار ترکیبات سنتز شده، در تطابق است.



2 R₁ = 4-NO₂-C₆H₄

3 R₁ = 2-I-C₆H₄

4 R₁ = (Ph)₂CH

R₂ = 4-MeO-C₆H₄

3-Cl-C₆H₄

Cyclohexyl

3,5-Bis(CF₃)-C₆H₃

Hexyl

8 R₁ = (Ph)₂CH, R₂ = 4-MeO-C₆H₄ (71%)

9 R₁ = 4-NO₂-C₆H₄, R₂ = 4-MeO-C₆H₄ (69%)

10 R₁ = 2-I-C₆H₄, R₂ = 4-MeO-C₆H₄ (60%)

11 R₁ = 4-NO₂-C₆H₄, R₂ = 3-Cl-C₆H₄ (54%)

12 R₁ = 4-NO₂-C₆H₄, R₂ = Hexyl (58%)

13 R₁ = 4-NO₂-C₆H₄, R₂ = Cyclohexyl (77%)

14 R₁ = 4-NO₂-C₆H₄, R₂ = 3,5-Bis(CF₃)-C₆H₃ (57%)

سنتز مشتقات اکسازولو[4,5-d]پیریمیدین‌ها

فهرست

مقدمه

- ۱-۱. ویژگی‌های کلی اکسازول‌ها ۱
- ۲-۱. سنتز اکسازول‌ها ۳
- ۱-۲-۱. اکسایش اکسازول‌ها ۳
- ۱-۱-۲-۱. نمک‌های مس ۳
- ۲-۱-۲-۱. واکنش خارااش-ساوسنوسکی ۴
- ۲-۲-۱. واکنش‌های نوآرایی ۷
- ۱-۲-۲-۱. نوآرایی کورنفورث و مکانیسم آن ۷
- ۲-۲-۲-۱. N-آسیل‌تری‌آزول‌ها ۹
- ۳-۲-۲-۱. ایزوکسازول‌ها و N-آسیل‌ایزوکسازولون‌ها ۱۰
- ۳-۲-۱. واکنش‌های آلی-فلزی ۱۳
- ۱-۳-۲-۱. افزایش کاربن‌رودیوم ۱۳
- ۲-۳-۲-۱. واکنشگرهای اورگانوتلوریوم ۲۰
- ۴-۲-۱. اکسازول‌های مشتق شده از کتون‌های α -استخلاف شده ۲۱
- ۵-۲-۱. سنتز اکسازول‌ها از طریق حلقه‌زایی ۲۵
- ۱-۵-۲-۱. پروپارژیلک‌آمیدها ۲۵
- ۲-۵-۲-۱. آزیدها ۲۸
- ۶-۲-۱. اکسازول‌های مشتق شده از هیدرازون‌ها ۲۹
- ۷-۲-۱. اکسازول‌های مشتق شده از ایزوسیانیدها ۳۲
- ۸-۲-۱. کاربرد سنتزی نوآرایی کورنفورث ۳۴
- ۹-۲-۱. فراورده‌های طبیعی اکسازول‌ها ۳۷
- ۳-۱. مشتقات اکسازولوپیریمیدین‌ها ۴۰
- ۱-۳-۱. نقش مشتقات اکسازولوپیریمیدین‌ها در صنایع داروسازی ۴۰
- ۲-۳-۱. نقش مشتقات اکسازولوپیریمیدین‌ها به عنوان مهارکننده‌های
گیرنده‌ی تیروزین کیناز (RTK) ۴۲
- ۳-۳-۱. آریل‌اکسازولوپیریمیدین‌ها ۴۲
- ۴-۳-۱. مشتقات جدید [۳،۱]اکسازولو[۴،۵-d]پیریمیدین‌ها ۴۵

- ۴۷..... ۵-۳-۱. سنتز اکسازولو [d-۴,۵] پیریمیدین ها
- ۴۸..... ۶-۳-۱. اکسازولو [۴,۵] پیریمیدین-۲-اون ها
- فصل دوم
- ۵۲..... ۱-۲. کلیات
- ۲-۲. سنتز یک مرحله ای ۲-آلکیل (و ۲-آریل)-۱-۳-اکسازول ها با استفاده از مشتقات آسیل کلریدها
- ۵۲..... ۱-۲-۲. ۵-آمینو-۲-(۴-نیتروفنیل) اکسازول-۴-کربونیتریل
- ۵۳..... ۲-۲-۲. ۲-فنیل-۵-آمینو-۴-سیانو-۱-۳-اکسازول
- ۵۴..... ۲-۲-۲. ۳-فنیل-۵-(فنیل آمینو) اکسازول-۴-کربونیتریل
- ۵۵..... ۲-۲-۲. ۴-متیل-۵-آمینو-۴-سیانو-۱-۳-اکسازول
- ۵۶..... ۳-۲. سنتز یک مرحله ای ۲-آریل-۱-۳-اکسازول ها با استفاده از مشتقات کربوکسیلیک اسیدها
- ۵۶..... ۱-۳-۲. سنتز ۲-(۲-یدوفنیل)-۵-آمینو-۴-سیانو-۱-۳-اکسازول
- ۵۷..... ۲-۳-۲. سنتز ۲-بنزیدریل-۵-آمینو-۴-سیانو-۱-۳-اکسازول
- ۳-۳-۲. سنتز N-(۹-۲-۵-آمینو-۴-سیانو-۱-اکسازول-۲-یل) فنیل-
- ۵۷..... ۶-(دی اتیل آمینو)-۳H-گزانتن-۳-یلیدن)-N-اتیل اتان آمینیوم کلرید
- ۵۸..... ۴-۲. سنتز مشتقات اکسازولو [d-۴,۵] پیریمیدین ها
- ۱-۴-۲. سنتز ۷-آمینو-۲-بنزیدریل-۶-(۴-متوکسی فنیل)-۱-اکسازولو [d-۴,۵] پیریمیدین
- ۵۸..... ۵-(H۴)-تیون
- ۲-۴-۲. سنتز ۷-آمینو-۶-(۴-متوکسی فنیل)-۲-(۴-نیتروفنیل)-۱-اکسازولو [d-۴,۵] پیریمیدین
- ۵۹..... ۵-(H۴)-تیون
- ۳-۴-۲. سنتز ۷-آمینو-۲-(۲-یدوفنیل)-۶-(۴-متوکسی فنیل)-۱-اکسازولو [d-۴,۵] پیریمیدین
- ۶۰..... ۵-(H۴)-تیون
- ۴-۴-۲. سنتز ۷-آمینو-۶-(۳-کلروفنیل)-۲-(۴-نیتروفنیل)-۱-اکسازولو [d-۴,۵] پیریمیدین
- ۶۱..... ۵-(H۴)-تیون
- ۵-۴-۲. سنتز ۷-آمینو-۶-(هگزیل)-۲-(۴-نیتروفنیل)-۱-اکسازولو [d-۴,۵] پیریمیدین
- ۶۲..... ۵-(H۴)-تیون
- ۶-۴-۲. سنتز ۷-آمینو-۶-(سیکلو هگزیل)-۲-(۴-نیتروفنیل)-۱-اکسازولو [d-۴,۵] پیریمیدین
- ۶۳..... ۵-(H۴)-تیون

۲-۴-۷.۷-آمینو-۶-(۵،۳-بیس (تری فلوروئورومتیل) فنیل)-۲-(۴-نیتروفنیل)-

اکسازولولو[d-۴،۵]پیریمیدین-۵(H^۴)-تیون ۶۴

فصل سوم

۳-۱. بحث و بررسی سنتز مشتقات اکسازولها ۶۶

۳-۲. ۵-آمینو-۲-(۴-نیتروفنیل) اکسازول-۴-کربونیتریل ۶۹

۳-۳. ۲-فنیل-۵-آمینو-۴-سیانو-۳،۱-اکسازول ۷۰

۳-۴. ۲-فنیل-۵-(فنیل آمینو) اکسازول-۴-کربونیتریل ۷۱

۳-۵. ۲-متیل-۵-آمینو-۴-سیانو-۳،۱-اکسازول ۷۲

۳-۶. ۲-(۲-یدوفنیل)-۵-آمینو-۴-سیانو-۳،۱-اکسازول ۷۳

۳-۷. ۲-بنزیدریل-۵-آمینو-۴-سیانو-۳،۱-اکسازول ۷۴

۳-۸. N-(۹-۲)-۵-آمینو-۴-سیانو-۳،۱-اکسازول-۲-یل(فنیل)-۶

-۵(دی اتیل آمینو)-H^۳-گزانتن-۳-یلیدن)-N-اتیل اتان آمینوم کلرید. ۷۵

۳-۹. بحث و بررسی سنتز مشتقات اکسازولولو[d-۴،۵]پیریمیدینها ۷۶

۳-۱۰. ۷-آمینو-۶-(۴-متوکسی فنیل)-۲-(۴-نیتروفنیل)-اکسازولولو[d-۴،۵]پیریمیدین

-۵(H^۴)-تیون ۷۸

۳-۱۱. ۷-آمینو-۲-بنزیدریل-۶-(۴-متوکسی فنیل)-اکسازولولو[d-۴،۵]پیریمیدین

-۵(H^۴)-تیون ۷۹

۳-۱۲. ۷-آمینو-۲-(۲-یدوفنیل)-۶-(۴-متوکسی فنیل)-اکسازولولو[d-۴،۵]پیریمیدین

-۵(H^۴)-تیون ۸۰

۳-۱۳. ۷-آمینو-۶-(۳-کلروفنیل)-۲-(۴-نیتروفنیل)-اکسازولولو[d-۴،۵]پیریمیدین

-۵(H^۴)-تیون ۸۱

۳-۱۴. ۷-آمینو-۶-(هگزیل)-۲-(۴-نیتروفنیل)-اکسازولولو[d-۴،۵]پیریمیدین

-۵(H^۴)-تیون ۸۲

۳-۱۵. ۷-آمینو-۶-(سیکلو هگزیل)-۲-(۴-نیتروفنیل)-اکسازولولو[d-۴،۵]پیریمیدین

-۵(H^۴)-تیون ۸۳

۳-۱۶. ۷-آمینو-۶-(۵،۳-بیس (تری فلوروئورومتیل) فنیل)-۲-(۴-نیتروفنیل)-

اکسازولولو[d-۴،۵]پیریمیدین-۵(H^۴)-تیون ۸۴

فصل اول

مقدمه

با وجود اینکه، نزدیک به یک قرن از گزارش نخستین ساختار اکسازول می‌گذرد. اکنون می‌بینیم که اکسازول‌ها در سنتز ترکیبات آلی، به عنوان واسطه‌ها نقش بسیار مؤثری را ایفا می‌کنند. رشد بی‌وقفه شمار مقالات پژوهشی و مروری خود شاهدی بر این مدعاست^[1]. قلمرو این ترکیبات وسیع و شامل فراورده‌های طبیعی، شیمی دارویی و مواد علمی¹ است. در این فصل ما قصد داریم پیشرفت‌های عمده در این زمینه از سال ۱۹۸۳ تا ۲۰۱۱ را توصیف کنیم.

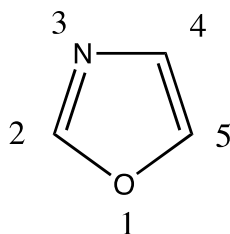
این فصل به بخش‌های زیر تقسیم می‌شود: مقدمه، سنتز اکسازول‌ها، واکنش‌های اکسازول‌ها و فراورده‌های طبیعی اکسازول‌ها. مقدمه، شرح مختصری از رزونانس ^1H ، ^{13}C و ^{15}N چند نمونه از ترکیبات ساده اکسازول است. بخش دوم توصیفی از روش‌های متداول سنتزی است. بهتر است یادآوری کنیم که هیچ تلاشی به منظور توصیف تمامی اکسازول‌های تک حلقه‌ای سنتز شده یا ذکر تمام روش‌های سنتزی صورت نگرفته است. ترجیحاً، مفیدترین روش‌های سنتزی، به ویژه برخی روش‌های نوین به همراه جداولی از مثال‌های گویا ارائه شده است. اما باز هم یادآور می‌شویم که هیچ تلاشی برای توصیف تمام واکنش‌ها یا اکسازول‌ها و یا تمام مشتقات سنتز شده‌ی آنها صورت نگرفته است. بخش آخر به سنتز برخی اکسازول‌هایی که به طور طبیعی یافت می‌شوند، پرداخته است. انتخاب این فراورده‌های طبیعی، سلیقه‌ای است و انتخاب مقاله‌های اخیر، به منظور نشان دادن، کاربرد اکسازول‌ها در سنتز است. برای بحث کامل‌تر در مورد فراورده‌های طبیعی اکسازول‌ها، خواننده را به مقالات مروری تخصصی ارجاع می‌دهیم.^[a-c]

۱-۱. ویژگی‌های عمومی اکسازول‌ها

شماره‌گذاری پیرامون حلقه‌ی اکسازول‌ها از اتم اکسیژن آغاز می‌شود. شکل (۱-۱) عنوان ۱-۳- اکسازول‌ها، بیانگر موقعیت هترواتم‌ها در حلقه است. خاصیت اسیدی پروتون اکسازول‌ها از نظر تئوری محاسبه شده و از نظر تجربی تعیین شده است. واکنش‌پذیری اکسازول‌ها نشان می‌دهد که خاصیت اسیدی اتم هیدروژن به ترتیب $\text{C}(4) > \text{C}(5) > \text{C}(2)$ کاهش می‌یابد. در اغلب موارد این ترتیب صحیح است، در هر صورت استثناها به خوبی مستند شده و به استخلاف وابسته است. خاصیت اسیدی هیدروژن $\text{C}(2)$ تخمین زده می‌شود که $\text{Pka} \sim 20$ داشته باشد. در حالیکه برای خود اکسازول $\text{Pkb} \sim 1$ گزارش شده است.^[2] اکسازول‌ها ویژگی‌های رزونانسی در هر دو طیف نشان می‌دهند، ترکیب اصلی رزونانس δ بین ۷/۰۰ تا ۸/۰۰ در طیف $^1\text{HNMR}$ نشان می‌دهد و با

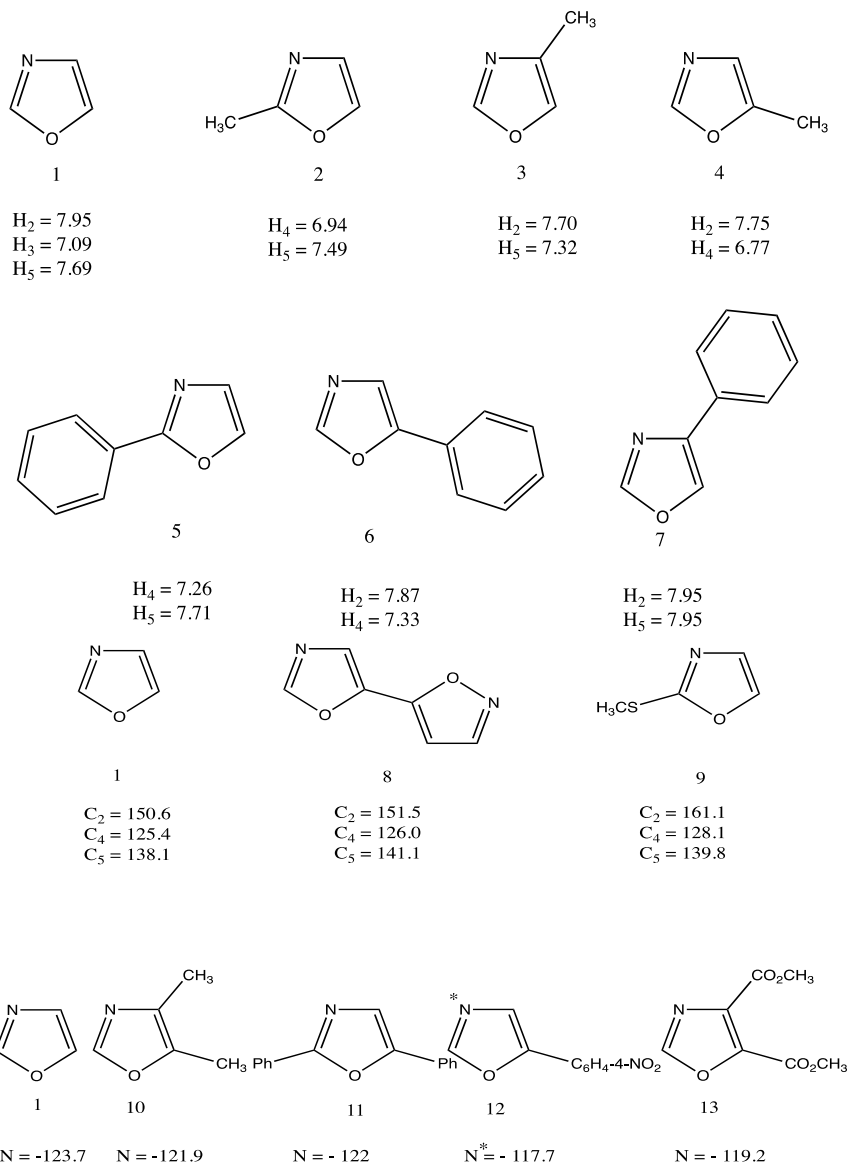
¹Materials science

وجود استخلاف‌ها جابجایی شیمیایی می‌تواند تا ۱ ppm تغییر کند. ^{13}C NMR اکسازول‌ها نوعی رزونانس آروماتیک نشان می‌دهند. شکل (۲-۱) اثر پوششی یا عدم پوششی استخلاف C(2) بر روی رزونانس C(4) و C(5) چنان که انتظار می‌رود کمتر از ۲ ppm است. جابجایی شیمیایی ^1H ، ^{13}C و ^{15}N چند نمونه‌ی گزینشی در شکل (۲-۱) نشان داده شده است.^[۳] طیف IR اکسازول جذب‌های در ۱۵۳۷، ۱۴۹۸، ۱۳۲۶ (کششی حلقه)،^۲ ۱۲۵۷، ۱۱۴۳، ۱۰۸۰^۳ و ۱۰۴۵ cm^{-1} نشان می‌دهد.^[۴] در UV، λ_{max} اکسازول‌ها به طور عمده به الگوی استخلاف‌ها بستگی دارد. در متانول سیستم حلقه اصلی ماکزیمم جذب $\lambda_{\text{max}}=205 \text{ nm}$ دارد.^[۵]



شکل (۱-۱). اکسازول

^۲C-H in plane deformation
^۳Ring breathing



شکل (۱-۲). ¹H، ¹³C و ¹⁵N NMR چند نمونه اکسازول گزینشی

۲-۱. سنتز اکسازولها

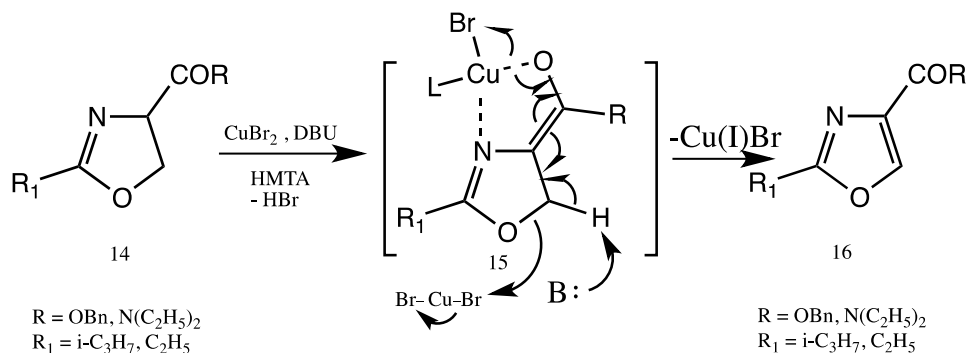
۱-۲-۱. اکسایش اکسازولها

۱-۱-۲-۱. نمکهای مس

اکسایش به وسیلهی نمکهای مس، یکی از روشهای نوین و رایج است که ارزشمند بودن آن کاملاً ثابت شده است. برای نمونه $\text{CuBr}_2/\text{DBu}/\text{HMTA}$ برای تبدیل اکسازولین به ۲-آلکیل(آریل)-۴-اکسازول کربوکسیلیک اسید استرها یا آمیدها به کار گرفته می شود. (شمای ۱-۱)^[۵] بارش^۴ و همکاران^[۶]

⁴ Barrish

پیشنهاد کردند که احتمالاً مکانیزم این واکنش از طریق تشکیل انولات مس ۱۵ پیش می‌رود که این واسطه طی فرایند اکسایش-کاهش با حذف Cu(I)Br تولید ۲-استخلافی-۴-اکسازول کربوکسیلیک‌اسیداستر با امید ۱۶ می‌کند. آنها بر این باورند که کاهش شامل یک فرایند انتقال درونی الکترون است. صورت دیگر مکانیزم که شامل حذف HBr از آنالوگ ۵-برمو ۱۵، را نمی‌توان رد کرد هر چند که شواهد کمی برای تأیید چنین مکانیزمی وجود دارد.



شمای (۱-۱)

۲-۱-۲-۱. واکنش خاراش- سانسوسکی

مایرز و تاوارز^۹ روش دیگری برای اکسید کردن اکسازولین‌ها ارائه کردند، آنها مخلوطی از نمک Cu(I) و Cu(II) با *t*-بوتیل‌پربنزوات به کار گرفتند (شمای ۲-۱). شرایط این واکنش در اصلاح واکنش اصلی خاراش- سانسوسکی^[M] است، که مخلوطی از نمک‌های Cu(I) و Cu(II) با *t*-بوتیل‌هیدروپراکسید به عنوان یک اکسیدکننده مورد استفاده قرار گرفته است.^[A] اکسایش اکسازولین‌هایی که دارای یک گروه الکترون‌کشنده در موقعیت ۴ هستند، بسیار چشمگیر است. (برای مثال COOR) به طور قابل ملاحظه‌ای ۲-ایزوپروپیل و ۲-سیکلوهاگزیل-۴-اکسازول کربوکسیلیک‌اسیداسترها از اکسازولین‌های مربوطه، بدون برمه‌شدن زنجیر جانبی تهیه شده‌اند. در مقابل تنها واکنش منحصر به فردی که برمه‌شدن استخلاف در آن صورت می‌گیرد، متدولوژی رایج استفاده از NBS/initiator است. ۴-آلکیل‌اکسازولین‌هایی که با بازده پایینی اکسازول مربوطه را ایجاد می‌کنند، دارای محدودیت هستند. برای مثال، اکسایش ۴-(۱-متیل‌اتیل)-۲-فنیل‌اکسازولین ۱۹ با CuBr/Cu(OAc)_2 با بازده ۱۰٪، ۴-(۱-اتیل‌متیل)-۲-فنیل‌اکسازول ۲۰ تولید می‌کند. و بخش عمده ترکیب ۱۹ حتی بعد از یک رفلکس دوباره بازیافت می‌شود (شمای ۱-۳). مسیر مکانیزمی پیشنهادی در شمای (۴-۱) نشان داده شده است. و باور بر این است که شامل

^۱ Meyers and Tavares