





دانشگاه آزاد اسلامی

واحد شاهرود

دانشکده علوم پایه، گروه شیمی

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در شیمی آلی

گرایش: شیمی آلی

عنوان:

**سنتز مشتقات جدیدی از ۳، ۱-اکسازین ها با استفاده از واکنش
هیدروکسی کومارین ها، فرمالدهید و آمین های نوع اول**

استاد راهنما:

دکتر صفا علی عسگری

استاد مشاور:

دکتر سید جواد حسینی

نگارش:

منصور مرادی

بهمن ۱۳۹۲



ISLAMIC AZAD UNIVERSITY

Shahrood Branch

Faculty of Science-Chemistry

((M.Sc)) Thesis

On Organic Chemistry

Subject:

**Synthesis of new derivatives of 3, 1-Oxazin,
using the reaction of hydroxy coumarin lift, the
first type of amine and formaldehyde**

Thesis Advisor:

Safa Ali Askari Ph.D

By:

ManSour Moradi

Winter 2014

سپاسگزاری

سپاس و ستایش مر خدای را جل و جلاله که آثار قدرت او بر چهره روز روشن، تابان است و انوار
حکمت او در دل شب تار، درفشان. آفریدگاری که خویشتن را به ما شناساند و درهای علم را بر ما
گشود و عمری و فرصتی عطا فرمود تا بدان، بنده ضعیف خویش را در طریق علم و معرفت بیازماید.

این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بیکران و در کمال افتخار و امتنان تقدیم می نمایم

به:

محضر ارزشمند پدر و مادر عزیزم به خاطر همه ی تلاشهای محبت آمیز ی که در دوران مختلف زندگی ام انجام داده اند و بامهربانی چگونه زیستن را به من آموخته اند. به استادان فرزانه و فرهیخته ای که در راه کسب علم و معرفت مرا یاری نمودند. به آنان که در راه کسب دانش راهنمایم بودند. به آنان که نفس خیرشان و دعای روح پرورشان بدرقه ی راهم بود. الهی که من کمک کن تا بتوانم ادای دین کنم و به خواسته ی آنان جامه ی عمل بپوشانم. پروردگارا حسن عاقبت، سلامت و سعادت را برای آنان مقدر نما. خدایا توفیق خدمتی سرشار از شور و نشاط و همراه و همسو با علم و دانش و پژوهش جهت رشد و شکوفایی ایران کهنسال عنایت بفرما.

فهرست مطالب

عنوان

صفحه

فصل اول: بررسی منابع	۱-	۲
مقدمه	۱-۱-	۳
کومارین	۲-۱-	۴
واکنش مانیک	۳-۱-	۶
بررسی واکنش مانیک	۱-۳-۱-	۶
انواع واکنش مانیک	۲-۳-۱-	۸
معایب واکنش مانیک کلاسیک	۳-۳-۱-	۹
بنزواکسازین ها	۴-۱-	۱۰
روشهای شیمیایی برای سنتز بنزواکسازین ها	۱-۴-۱-	۱۰
استفاده از فنل، فرم آلدهید و آمین نوع اول (آلیفاتیک یا آروماتیک)	۱-۱-۴-۱-	۱۰
سنتز ۳، ۴- دی هیدرو- $2H$ -بنزوکسازین با روش اورسا	۲-۱-۴-۱-	۱۲
سنتز ۳، ۴- دی هیدرو- $2H$ -بنزوکسازین با روش هولی	۳-۱-۴-۱-	۱۳
سنتز ۳، ۴- دی هیدرو- $2H$ -بنزوکسازین با روش اسنیکوس	۴-۱-۴-۱-	۱۴
بنزواکسازین حاوی حلقه کومارین	۵-۱-	۱۵
هدف:	۶-۱-	۱۶
فصل دوم: بخش تجربی	۲-	۱۸
دستگاههای مورد استفاده	۱-۲-	۱۹
مواد و حلالهای مورد استفاده	۲-۲-	۱۹
روش عمومی سنتز محصولهای نهایی	۳-۲-	۲۰
فصل سوم: بحث و نتیجه گیری:	۳-	۲۱
مقدمه:	۱-۳-	۲۲
سنتز و تعیین ساختار محصولهای نهایی	۲-۳-	۲۳
ترکیب (۱): ۹- فورفوریل آمین-۹، ۱۰- دی هیدروکرومنو[e-۸، ۷][۳، ۱] اکسازین-۲(۸H)-	۱-۲-۳-	اون ۲۳
ترکیب (۲): ۹-۴- متوکسی بنزیل-۹، ۱۰- دی هیدروکرومنو[e-۸، ۷][۳، ۱] اکسازین-۲(۸H)-	۲-۲-۳-	

اون ۲۷

۳-۲-۳- ترکیب (۳): ۹-آلفا- نفتیل-۹، ۱۰-دی هیدروکرومنو[۷، ۸-ع][۱، ۳]اکسازین-۲-(۸H)-اون..... ۳۲

پیشنهادات..... ۳۸

مراجع..... ۳۹

فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۱: ساختار برخی از مشتقات کومارین را نشان میدهد. ۵
- شکل ۲-۱: واکنش تولنس و ونمارل در سال ۱۹۰۳ و مانیک در سال ۱۹۱۷ را نشان میدهد. ۷
- شکل ۳-۱: مکانیسم واکنش مانیک در محیط اسیدی را نشان میدهد. ۷
- شکل ۴-۱: انواع واکنش مانیک را نشان میدهد. ۸
- شکل ۵-۱: سنتز ۳، ۴-دی‌هیدرو-۲H-۱، ۳-بنزواکسازین را نشان میدهد. ۱۰
- شکل ۶-۱: باز شدن حلقه بنزواکسازین در محیط اسیدی ملایم را نشان میدهد. ۱۱
- شکل ۷-۱: تشکیل حلقه ۱، ۳-اکسازین را نشان میدهد. ۱۳
- شکل ۸-۱: تشکیل حلقه ۱، ۳-اکسازین را نشان میدهد. ۱۴
- شکل ۹-۱: تشکیل حلقه ۱، ۳-اکسازین را نشان میدهد. ۱۵
- شکل ۱۰-۱: سنتز کومارین حاوی حلقه بنزواکسازین را نشان میدهد. ۱۵
- شکل ۱۱-۱: سنتز ۹، ۱۰-دی‌هیدروکرومنو[۷، ۸-*e*] [۱، ۳] اکسازین-۲(۸H)-*N*-استخلافی را نشان میدهد. ۱۶
- شکل ۱-۳: سنتز ۹، ۱۰-دی‌هیدروکرومنو[۷، ۸-*e*] [۱، ۳] اکسازین-۲(۸H)-*N*-استخلافی را نشان میدهد. ۲۲
- شکل ۲-۳: واکنش کلی فورفوریل آمین با ۷-هیدروکسی کومارین. ۲۳
- شکل ۳-۳: طیف FT-IR ترکیب (۱) در KBr را نشان میدهد. ۲۴
- شکل ۴-۳: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱) در حلال CDCl_3 را نشان میدهد. ۲۵
- شکل ۵-۳: طیف بسط یافته $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۱) در حلال CDCl_3 را نشان میدهد. ۲۶
- شکل ۶-۳: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۱) در حلال CDCl_3 را نشان میدهد. ۲۷
- شکل ۷-۳: واکنش کلی ۴ متوکسی بنزیل آمین با ۷-هیدروکسی کومارین را نشان میدهد. ۲۸
- شکل ۸-۳: طیف FT-IR ترکیب (۲) در KBr را نشان میدهد. ۲۹
- شکل ۹-۳: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲) در حلال CDCl_3 را نشان میدهد. ۳۰
- شکل ۱۰-۳: طیف بسط یافته $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۲) در حلال CDCl_3 را نشان میدهد. ۳۱
- شکل ۱۱-۳: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۲) در حلال CDCl_3 را نشان میدهد. ۳۲
- شکل ۱۲-۳: واکنش کلی آلفا-نفتیل آمین با ۷-هیدروکسی کومارین را نشان میدهد. ۳۳
- شکل ۱۳-۳: طیف FT-IR ترکیب (۳) در KBr را نشان میدهد. ۳۴
- شکل ۱۴-۳: طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۳) در حلال CDCl_3 را نشان میدهد. ۳۵
- شکل ۱۵-۳: طیف بسط یافته $^1\text{H NMR}$ ترکیب (۳) در حلال CDCl_3 را نشان میدهد. ۳۶
- شکل ۱۶-۳: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (۳) در حلال CDCl_3 را نشان میدهد. ۳۷

چکیده:

با توجه به کاربرد مشتقات کومارین به عنوان ترکیبهای دارویی، هدف از این کار پژوهشی سنتز بعضی مشتقات کومارین، یعنی ۹، ۱۰-دی هیدروکرومنو[۷،۸،۱-] [e، 3] اکسازین-^۲(H8)-اون های N-استخلافی می باشد. در این پایان نامه روش تهیه و بررسی ساختار محصول های به دست آمده از روی طیف های مواد تهیه شده و دیگر خواص فیزیکی آنها مورد بحث و نتیجه گیری قرار گرفته است. صورت کلی واکنش در شکل زیر، نیز آورده شده، نشان داده شده است. با تغییر آمین مورد استفاده می توان گروه های استخلافی مختلفی را بر روی نیتروژن حلقه قرار داد. در این کار از آمین های مختلف آلیفاتیک و آروماتیک استفاده شده و ترکیب های مختلفی تهیه شده است.



فصل اول: بررسی منابع

۱-۱- مقدمه

همزمان با پیدایش انسان‌ها، استفاده از گیاهان دارویی نیز آغاز شد. با مطالعه در تمدن اقوام قدیمی به مصرف گیاهان دارویی به عنوان دارو، سم، مواد پاک‌کننده و رنگ بر می‌خوریم. مقایسه مواد شیمیایی ساخته دست بشر با مواد شیمیایی موجود در گیاهان، قطره‌ای در مقابل اقیانوس است و شاید جواب این سوال که چرا کبد انسان توانایی تبدیل مولکول‌های جدید به مواد قابل دفع را دارد، این باشد که کبد انسان از هزاران سال پیش به خاطر استفاده از گیاهان مختلف به عنوان دارو یا غذا با طیف وسیعی از ترکیبات شیمیایی موجود در آنها آشنا شده است.

برخی از ترکیبات شیمیایی موجود در گیاه دارویی ساختمان پیچیده‌ای است که سنتز آن در آزمایشگاه یا غیر ممکن یا با صرف زمان و هزینه زیاد امکان‌پذیر است. در قرن ۱۸ و اوایل قرن ۱۹ محققان پیشرفت قابل توجهی در خالص‌سازی و شناسایی ترکیبات شیمیایی موجود در گیاهان داشته و موادی را به صورت فرآورده‌های دارویی برای مصرف عرضه کردند.

همزمان با انقلاب صنعتی، علم شیمی پیشرفت چشمگیری داشت که باعث به وجود آمدن این تفکر در محیط‌های علمی شد که می‌توان از طریق سنتز ترکیبات شیمیایی به خصوص مواد دارویی مشکل دارو و درمان بیماری‌ها را حل کرد. به همین دلیل تولید داروهای شیمیایی در قرن بیستم سرعت روز افزونی پیدا کرد و داروهای گیاهی به دست فراموشی سپرده شدند.

پس از مواجه شدن با مشکلاتی نظیر آلودگی آب و هوا و خاک که توسط کارخانجات تولید مواد شیمیایی ایجاد شده بوده و عوارض جانبی داروهای شیمیایی که بعضاً پس از چند نسل ظاهر می‌شوند، به فکر استفاده از مواد طبیعی فناوری‌های غیر مخرب افتادند. به طوری که در کشورهای صنعتی مصرف داروهای گیاهی از مرز ۷ درصد گذشت.

در عصر جدید صنایع داروسازی، پزشکان و گروه‌های تحقیقاتی بسیاری از کشورها مجدداً توجه خود

را به منابع طبیعی و گیاهان دارویی معطوف داشته‌اند، به طوری که امروزه ما شاهد مزارع وسیع آزمایشی و تولیدی هستیم. کشت گیاهان دارویی در حال حاضر به عنوان شاخه مهمی از کشاورزی مطرح است که برای استخراج و تولید مواد اولیه‌ای که در ساخت داروهای موجود به کار می‌روند، صورت می‌گیرد. با توجه به موارد مذکور مشاهده می‌شود که در هیچ دوره‌ای توجه به گیاهان دارویی و اثرات کاربرد و طریقه استفاده از آنها کاملاً قطع نشده است.

با توجه به موارد مذکور و اهمیت گیاهان دارویی در این کار سنتز برخی پیرانو دی هیدرو بنزو کسازین‌ها با استفاده از ۷- هیدروکسی کومارین از طریق واکنش مانیک^۱ در حضور کاتالیزگر بازی انجام شده است.

۱-۲- کومارین

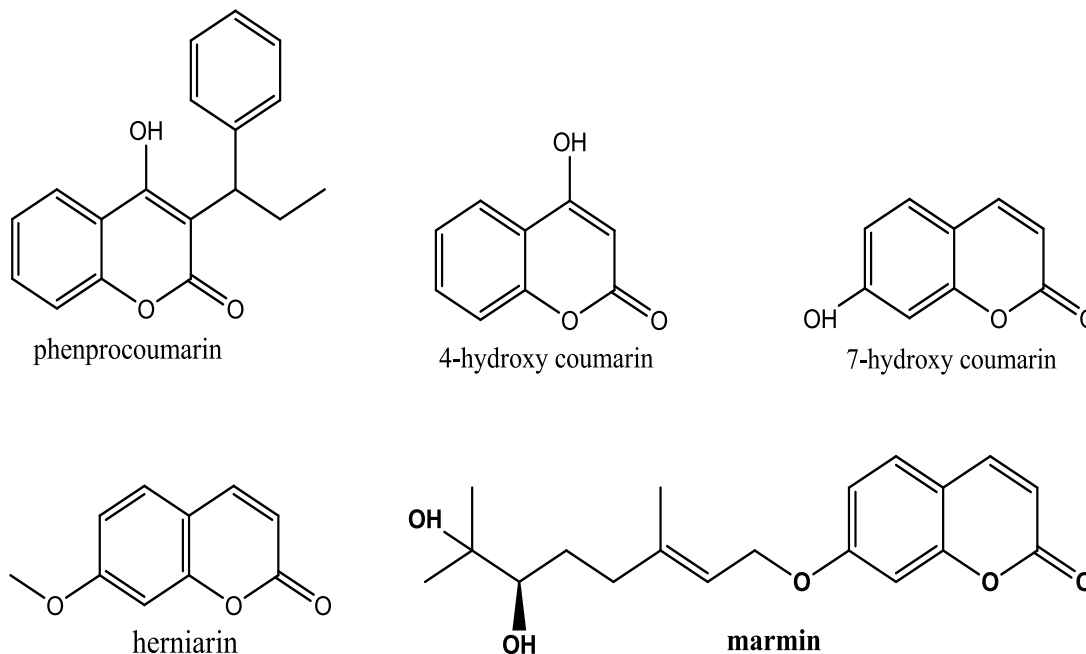
کومارین‌ها ترکیبات فنلی می‌باشند که از الحاق بنزن و α - پیرون تشکیل می‌شوند. این مواد از جمله در سبزیجات و میوه‌ها و چایی وجود دارند [۱]. مطالعات وجود خواص ضدباکتریایی کومارین‌ها را نشان داده است. مکانیسم عمل ضد باکتریایی کومارین‌ها در حال تحقیق است (۱۳-۲).

مشتقات کومارین به جهت خواص فیزیولوژیکی، ضد انعقادی و فعالیت ضدتوموری خود معروف هستند. تعداد زیادی از مشتقات کومارین با ساختارهای جدید گزارش شده که در مطالعات درون محیط زنده و خارج از محیط زنده فعالیت ضد ایدز و سمیت نسبت به سلول از خود نشان داده‌اند. مثلاً ۷- هیدروکسی کومارین‌ها و مشتقات آنها برای درمان برخی سرطان‌های انسانی به کار برده شده‌اند. (۳۲-۱۴). همچنین مشتقات دیگری از شیف‌باز و آمینوآلکیل کومارین تهیه شده‌اند که در مقابل باکتری‌هایی مانند *B. Subtilis* و *E. Coli* و همچنین قارچ‌هایی مانند *A. Niger* و *C. Albicam* فعالیت خوبی از خود نشان داده‌اند. (۳۳) این امر بیانگر آن است که وقتی آمین‌های متفاوت به شکل‌های مختلف به هتروسیکل کومارین وصل می‌شوند خواص دارویی از خود نشان می‌دهند. (۳۶-۳۴) طبق بررسی‌های انجام شده در منابع علمی، ترکیبات آمینوآلکیل کومارین دارای خصوصیات بیولوژیکی مهمی مانند، ضد ویروس، ضد قارچ و ضد باکتری می‌باشند. می‌توان از آمین‌های متصل به مواد دارویی از قبیل مشتقات ۷- هیدروکسی کومارین به عنوان مواد با خاصیت دارورسانی استفاده کرد. دیده شده تغییر در ساختار ترکیب باعث تغییر خصوصیات شیمیایی، فیزیکی و بیولوژیکی آن می‌گردد. از آنجائیکه با

¹ Mannich

تغییر آمین ساختار مشتق حاصل تغییر می‌کند لذا می‌توان با استفاده از آمین‌های مختلف مشتقات جدیدی سنتز کرد و انتظار می‌رود که ترکیب جدید خصوصیات منحصر بفردی از خود نشان بدهد. از این رو سنتز مشتقات آمین‌دار جدید کومارین از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است.

از برخی مشتقات کومارین می‌توان به ۴-هیدروکسی کومارین، دی‌کومارول، وارفارین، فنپروکومون، ۷-هیدروکسی کومارین یا آمبلی‌فرون (۷-هیدروکسی کرومن-۲-اون)، هر نیارین و مارمین اشاره کرد.

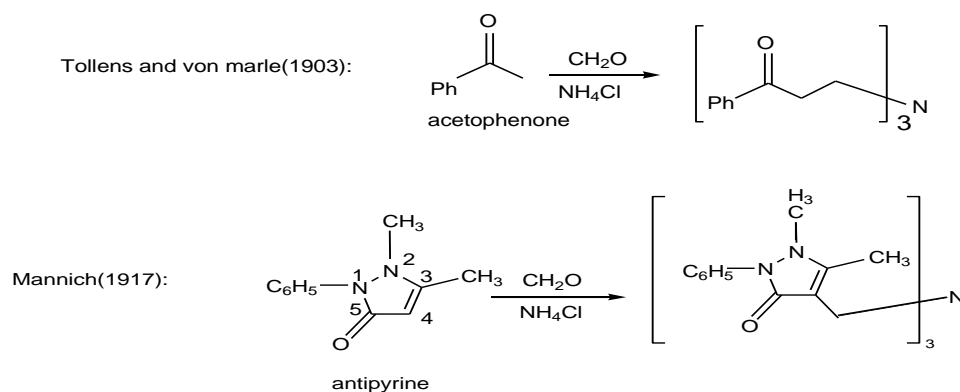


شکل ۱-۱: ساختار برخی از مشتقات کومارین.

۱-۳-۳- واکنش مانیک

۱-۳-۱- بررسی واکنش مانیک

واکنش مانیک کلاسیک شامل تراکم آمونیاک یا یک آمین نوع ۱ یا ۲، معمولاً به صورت نمک هیدروکلرید آن با فرمالدهید و یک ترکیب دارای حداقل یک اتم هیدروژن فعال می‌باشد. اساس این واکنش جایگزینی اتم هیدروژن با یک گروه آمینومتیل استخلاف شده است. نخستین مشاهدات در مورد این تراکم که در حال حاضر به عنوان واکنش مانیک شناخته می‌شود، در سال ۱۹۰۳ توسط تولنس^۱ و ون مارل^۲ انجام گرفت. آن‌ها مشاهده کردند که از واکنش بین آمونیوم کلرید، فرمالدهید و استوفنون یک آمین نوع سوم به دست می‌آید. کریچنکو-اترنکو^۳ و شاگردانش نیز این نوع تراکم‌ها را بررسی کردند، اما در تشخیص عمومیت واکنش ناموفق بودند. در سال ۱۹۱۷ مطالعات دقیق‌تری توسط مانیک در این زمینه انجام گرفت. او مشاهده کرد که از واکنش بین آنتی‌پیرین، فرمالدهید و آمونیوم کلراید یک آمین نوع ۳ تشکیل می‌شود. از آنجایی که در مورد آمینوپیرین این واکنش انجام نمی‌گیرد، مشخص می‌شود که اتم هیدروژن روی کربن شماره ۴ آنتی‌پیرین در واکنش شرکت کرده است شکل ۱-۱ [۳۷].



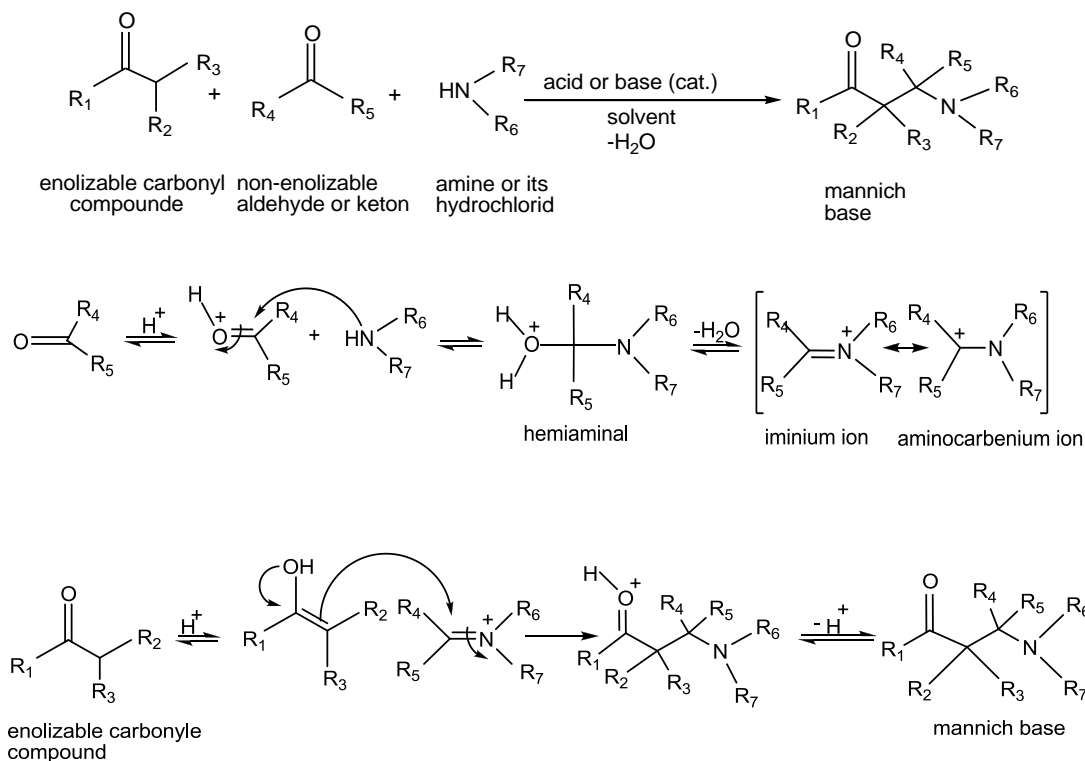
شکل ۱-۲: واکنش تولنس و ون مارل.

¹ Tollens

² von Marle

³ Kritschenko-Etrenko

واکنش مانیکس یک واکنش سه جزئی است که از طریق افزایش هسته‌دوست‌ها به نمک‌های ایمین یا ایمینیوم انجام می‌گیرد. این واکنش یکی از بنیادی‌ترین واکنش‌های تشکیل‌دهنده پیوند کربن-کربن همزمان با تشکیل پیوند کربن-نیتروژن می‌باشد [۳۸]، که شامل یک ترکیب دارای گروه متیلن فعال (C-H اسیدی)، یک آلدئید غیرانولیزه شونده و یک آمین نوع اول یا دوم می‌باشد. مکانیسم چند نمونه از این واکنش در شکل ۱-۲ نشان داده شده است.



شکل ۱-۳: مکانیسم واکنش مانیکس در محیط اسیدی.

واکنش مانیکس هم تحت شرایط اسیدی و هم تحت شرایط بازی می‌تواند انجام بگیرد ولی شرایط اسیدی رایج‌تر است. در شرایط اسیدی، ابتدا با تراکم ترکیب کربونیل غیرانولیزه شونده پروتونه شده با آمین، همی‌استال مربوطه حاصل می‌شود. با حذف یک مولکول آب از همی‌استال، یون ایمینیوم تشکیل می‌شود. یون ایمینیوم نیز در موقعیت α با ترکیب کربونیل انولیزه شونده، طی یک واکنش شبه آلدولی، واکنش داده و به باز مانیکس مربوطه (محصول مانیکس) تبدیل می‌شود. در واقع در این واکنش هیدروژن فعال گروه متیل با یک گروه آمینومتیل استخلاف شده جایگزین می‌شود. در واکنش مانیکس از کاتالیزگرهای اسیدی و حلال‌های پروتون‌دار استفاده می‌شود. به علت ثابت دی‌الکتریک بالای این حلال‌ها، حدواسط یون ایمینیوم با بار مثبت در آن‌ها سریع‌تر تشکیل می‌شود، و از طرفی انولی شدن

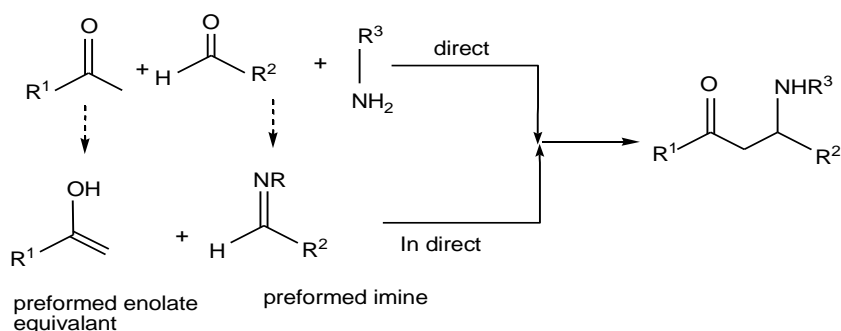
جزء حاوی گروه متیلن فعال نیز سریع‌تر اتفاق می‌افتد.

۱-۳-۲- انواع واکنش مانیک

واکنش مانیک به دو صورت انجام می‌گیرد:

(۱) مستقیم: در این واکنش از کتون‌ها به عنوان ترکیب دارای گروه متیلن فعال استفاده می‌شود.

(۲) غیرمستقیم: در این واکنش به جای ترکیب‌های کتونی از معادل‌های آن‌ها استفاده می‌شود و می‌توان از حد واسط ایمین (از قبل تهیه شده) یا آمین و آلدهید به طور مستقیم نیز استفاده کرد (شکل ۱-۳-۱) [۳۹].



شکل ۱-۴: انواع واکنش مانیک.

۱-۳-۳- معایب واکنش مانیک کلاسیک

در واکنش مانیک کلاسیک به علت شرایط سخت و زمان طولانی واکنش، واکنش‌های جانبی ناخواسته‌ای اتفاق می‌افتد [۴۰]. جهت به دست آمدن تنها محصول β -آمینوکتون باید آمین نوع دوم استفاده شود. وقتی آمونیاک یا آمین نوع اول به عنوان ترکیب آمینی استفاده می‌شود، واکنش تا زمانی که همه اتم‌های هیدروژن روی نیتروژن جایگزین شوند، ادامه پیدا می‌کند و علاوه بر محصول مورد نظر β -آمینوکتون دیگر بازهای مانیک هم تشکیل می‌شوند. در مورد کتون‌های نامتقارن مکان‌گزینی نمی‌تواند کنترل شود و به مقدار زیادی وابسته به شرایط واکنش می‌باشد. کتون‌هایی که دارای دو

موقعیت α فعال می‌باشند، باید به مقدار اضافی استفاده شوند، تا از تشکیل بازهای مانیک دوتایی جلوگیری شود. محدودیت اصلی این واکنش این است که فقط آلدئیدها و کتون‌ها می‌توانند آمینومتیله شوند و دیگر ترکیب‌های کربونیلی مثل اسیدهای کربوکسیلیک و مشتقات آن‌ها نمی‌توانند آمینومتیله شوند. سنتز فضاویژه β - آمینوکربونیل‌ها از طریق واکنش مانیک امکان‌پذیر نیست و اکثر ترکیب‌های دارویی مشتق شده از واکنش مانیک به فرم راسمیک مورد استفاده قرار می‌گیرند [۴۱]. معایب واکنش مانیک کلاسیک از یک سو، اهمیت ترکیب‌های β - آمینوکربونیل و طبیعت خیلی جالب بازهای مانیک از سوی دیگر منجر به بررسی روش‌های ساده‌تری جهت سنتز این ترکیب‌ها شده است. در واکنش مانیک مدرن از واکنشگرهای از پیش تهیه شده الکترون‌دوست مانند نمک‌های ایمینیوم و ایمین‌ها و به جای استفاده از ترکیب کربونیل‌دار به عنوان هسته‌دوست، از معادل‌های سنتزی فعال‌تری مثل انولات‌ها، انول‌اترها و انامین‌ها و از سایر آلدئیدها به جای فرم‌آلدئید برای تهیه ترکیب‌های β - آمینوکربونیل استفاده می‌شود. در مقایسه با واکنش مانیک کلاسیک، معرف‌های از پیش تهیه شده منجر به کاهش دما و زمان لازم برای واکنش شده در نتیجه واکنش‌های جانبی ناخواسته حتی با مواد حساس اتفاق نمی‌افتد. از طرفی می‌توان از حلال‌های آپروتیک نیز برای انجام واکنش استفاده کرد. در این روش ترکیب کربونیل می‌تواند با معادل‌های سنتزی خیلی فعال‌تر مثل انولات‌ها جایگزین شود و واکنش با فضاگزینی و مکان‌گزینی بالاتری انجام بگیرد [۴۱].

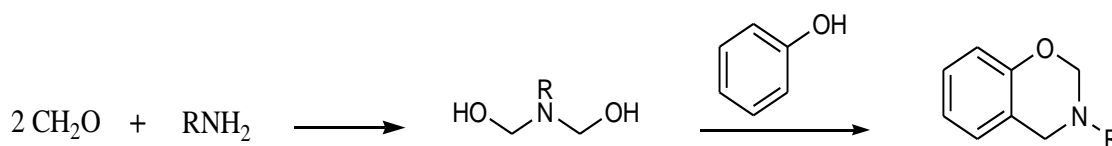
۴-۱- بنزواکسازین‌ها

۱-۴-۱- روش‌های شیمیایی برای سنتز بنزواکسازین‌ها

۱-۴-۱-۱- استفاده از فنل، فرم آلدئید و آمین نوع اول (آلیفاتیک یا آروماتیک)

بنزواکسازین به طور معمول با استفاده از فنل، فرم آلدئید و آمین (آلیفاتیک یا آروماتیک) به عنوان مواد شروع کننده با به کارگیری حلال مناسب برای واکنش سنتز شده‌اند. انواع مختلفی از بنزواکسازین‌ها با استفاده از انواع مختلفی از فنل و آمین با گروه‌های مختلف استخلافی می‌توانند سنتز شوند. این گروه‌ها حتی می‌توانند مکان‌های اضافی را برای پلیمریزاسیون ایجاد کنند و همچنین می‌توانند شرایط واکنش را تحت تاثیر قرار دهند. در این بخش به بررسی شرایط مختلف سنتز بنزواکسازین خواهیم پرداخت.

هولی^۱ و کوپ^۲ اولین بار واکنش تراکمی آمین نوع اول با فرم آلدئید و فنل‌های استخلاف شده را برای سنتز بنزواکسازین گزارش کرده‌اند [۴۲]. با توجه به این گزارش‌ها این واکنش در حلال طی دو مرحله انجام می‌گیرد. چندی بعد بورک^۳ نشان داد که در این شرایط آمین ترجیحاً با موقعیت ارتو آزاد ترکیب فنل واکنش نشان می‌دهد و به شکل پل مانیخ در می‌آید [۴۳]. مطابق شکل ۱-۴، در این روش سنتزی به وسیله افزودن آمین و فرم آلدهید در مرحله اول در دمای پایین مشتقات N, N -دی-هیدروکسی متیل آمین را تهیه کرده و سپس در اثر واکنش با هیدروژن ناپایدار گروه هیدروکسی در موقعیت ارتو فنل در دمای بالا حلقه بنزواکسازین به دست آمده است.



شکل ۱-۵: سنتز ۳،۴-دی‌هیدرو-۱،۳- H -بنزواکسازین.

بورک این محصول‌ها را با دو روش تهیه کرده است:

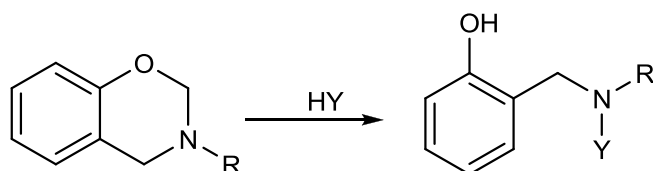
الف: سیکلو هگزیل آمین با فرم آلدئید در دی اکسان مخلوط شده، سپس پارابوتیل فنل اضافه شده و مخلوط به مدت دو ساعت بازروانی شده است. به محض سرد شدن در دمای اتاق محصول کریستالی به دست آمده که دوباره به وسیله اتانول ۹۵ درصد نوبلور و محصول نهایی با بهره ۷۸ درصد به دست آمده است.

ب: پارا فرم آلدئید در متانول گرم حاوی پتاس حل شده سپس بعد از سرد شدن مخلوط سیکلو هگزیل آمین به آن اضافه شده است. سپس ۴-ترسیوبوتیل فنل به آن اضافه و در نهایت محصول با بهره ۹۲ درصد حاصل شده که در اتانول ۹۵ درصد نوبلور گردیده است. سنتز بنزواکسازین‌ها مبتنی بر p -کرزول با استفاده از آنیلین، فرم آلدهید در دی اوکسان گزارش شده است [۴۴-۴۶].

مشاهده شده که برای برخی از بنزواکسازین‌ها در حضور ترکیب‌های دارای هیدروژن فعال مانند نفتول، ایندول، کاربازید، ایمیدها و ترکیب‌های نیترو آلیفاتیک حتی فنل (که یکی از مواد اولیه برای

¹ Holly
² Cope
³ Burke

سنتز است) باز شدن حلقه رخ می‌دهد [۴۷] و الیگومرهای کوچک به عنوان محصول ایجاد می‌شود. تشکیل ساختار پل مانیخ به علت باز شدن حلقه بنزوآکسازین در محیط اسیدی [۴۸] در شکل ۱-۵ نشان داده شده است.



شکل ۱-۶: باز شدن حلقه بنزوآکسازین در محیط اسیدی ملایم.

بنزوآکسازین‌های مشتق شده با آمین‌های بازی قوی و فنل اسیدی ضعیف پایداری بیشتری در الکل‌های با دمای بالا داشتند [۴۹]. گروه استخلاف شده در حلقه بنزوآکسازین بر پایداری حلقه تاثیر می‌گذارد. حضور بیش از یک موقعیت فعال ارتو در محصول اولیه ممکن است منجر به انجام واکنش آمینوآلکیلاسیون دیگری شود [۵۰]. وقتی بنزوآکسازین از فنل‌های حاوی گروه استخلافی در موقعیت ارتو مشتق شده باشند بازده واکنش به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد.

سرعت کم واکنش، مقدار حلال مورد نیاز برای سنتز و در برخی از موارد حلالیت کم پیش ماده‌ها، از معایب عمده این روش هستند. استفاده از حلال‌های آلی هزینه این محصول‌ها و مسائل زیست محیطی را افزایش می‌دهد. برای غلبه بر این مشکل ایشیدا^۱ و همکارانش سنتز بدون حلال در حالت ذوب شده را گسترش داده‌اند [۵۱]. مکانیسم و سینتیک این واکنش توسط لیو^۲ پیشنهاد شده است [۵۲].

در این نوع سنتز، واکنش دهنده‌ها، به عنوان مثال آلدهید، آمین و پیش ماده‌های فنلی به طور فیزیکی تا دمای ذوب مواد تا کامل شدن واکنش حرارت داده می‌شوند و بنزوآکسازین‌های مورد نظر سنتز می‌شوند. در این نوع واکنش از فرم آلدهید به طور معمول استفاده نمی‌شود چون با حرارت تبخیر و استوکیومتری واکنش به هم می‌خورد. در عوض از پارافرم آلدهید استفاده می‌شود. انتخاب فنل‌ها و آمین‌ها انعطاف‌پذیری در طراحی ساختار بنزوآکسازین را فراهم می‌کند.

از مزایای اصلی استفاده از روش سنتز بدون حلال می‌توان به بهبود زمان واکنش در مقایسه با روش سنتزی در حلال و شکل‌گیری کمتر حواسط‌های ناخواسته و محصولات جانبی اشاره کرد.

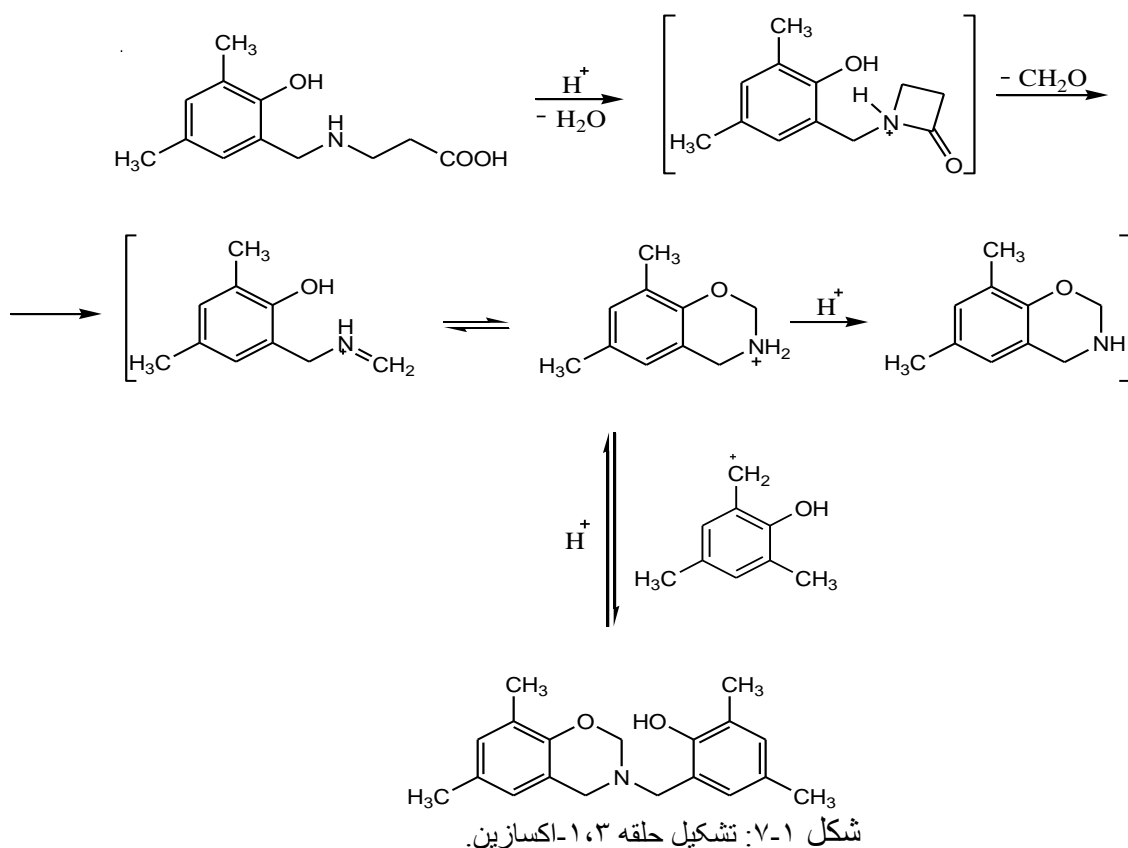
¹ Ishida

² Liu

اگرچه بنزوآکسازین‌ها اکثراً با استفاده از فنل، فرم آلدئید و آمین‌های نوع اول سنتز شده‌اند، استراتژی سنتزی دیگری نیز گزارش شده است.

۲-۱-۴-۱- سنتز ۳،۴-دی‌هیدرو-۲H-بنزوآکسازین با روش اورسا

اورسا^۱ و همکارانش ابتدا ترکیب *N*-(۲-هیدروکسی-۳-دی‌متیل‌بنزیل)-آمینوپروپانویک اسید را از طریق واکنش مانیخ بین ۲،۴-دی‌متیل‌فنل و فرم آلدئید و ۳-آمینوپروپانویک اسید در اتانول تهیه نموده‌اند. به این آمینو اسید اجازه داده شده در اسید سولفوریک ۹۶ درصد در دمای اتاق واکنش دهد. پس از خنثی سازی ۳-(۲-هیدروکسی-۳-دی‌متیل‌بنزیل)-۳،۴-دی‌هیدرو-۲H-بنزوآکسازین-۱،۲-۳-بنزوآکسازین به دست آمده است [۵۳]. مراحل این واکنش در شکل ۷-۱ نشان داده شده است.



¹ Aversa