

سنتز ۴H-بنزو- [۱، ۴] [b] اکسازین-۲-آمین ها طی واکنش چند جزئی بنزیل الکل، ۲-آمینو فنول و ایزوسیانید با استفاده از اوره هیدروژن پراکسید در حضور کاتالیست منیزیم بر مید

ابراهیم سلیمانی*⁺، طاهره اکبرپور، محمد جعفرزاده

دانشکده شیمی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

چکیده: یک واکنش سه جزئی بین مشتق‌های بنزیل الکل، ۲-آمینو فنول و ایزوسیانید برای تهیه مشتق‌های ۴H-بنزو- [۱، ۴] [b] اکسازین-۲-آمین ها گزارش شده است. در این واکنش مشتق‌های بنزآلدئید از بنزیل الکل‌ها طی فرایند اکسایش با UHP در حضور کاتالیست $MgBr_2$ به صورت همزمان تولید می شوند. راندمان بالا و شرایط انجام واکنش و جداسازی آسان فرآورده‌ها از برتری‌های این روش می باشد.

واژه‌های کلیدی: ۲-آمینو فنول؛ بنزو اکسازین؛ بنزیل الکل؛ بنزآلدئید؛ ایزوسیانید.

KEYWORDS: 2-amino phenol; Benzoxazine; Benzyl alcohol; Benzaldehyde; Isocyanide.

مقدمه

در طول چند سال گذشته، هیدروژن پراکسید و مشتق‌های آن به عنوان اکسید کننده ارزان رشد چشمگیری پیدا کرده‌اند. معرف هیدروژن پراکسید یکی از شایع‌ترین اکسندها برای اکسایش‌های ترکیب‌های آلی می‌باشد. ازدیدگاه زیست محیطی، در مقایسه با دیگر عوامل اکسنده، هیدروژن پراکسید یکی از جذاب‌ترین اکسندها می‌باشد، چون آب تنها فرآورده‌ی فرعی این معرف در فرایند اکسایش می‌باشد اما دارای مشکل‌هایی از جمله ناپایداری است [۵]. استفاده از معرف‌های پایدار کننده یک رهیافت مناسب برای کنترل و پایداری این اکسنده می‌باشد. در بین معرف‌ها، ترکیب اوره هیدروژن پراکسید (urea-hydrogen peroxide) (UHP) یک اکسنده ارزان، پایدار، ملایم با دسترسی آسان نسبت به هیدروژن پراکسید خالص می‌باشد [۶]. واکنش‌های چند جزئی (MCRs) واکنش‌هایی همگرا

اکسایش الکل به آلدئیدها یا کتون‌های مربوطه یکی از مهم‌ترین تبدیل‌های گروه عاملی در شیمی آلی می‌باشد. ترکیب‌های کربونیلی مانند آلدئیدها و کتون‌ها در سنتز بسیاری از ترکیب‌های آلی، ویتامین‌ها، لیگاند‌های کمپلکس و نیز پزشکی استفاده می‌شوند. بنزآلدئید [۱] یک ماده شیمیایی باارزش در شیمی سنتز می‌باشد و کاربردهای گسترده در صنایع شیمیایی دارد [۲]. به طور عموم اکسیدکننده‌های خطرناک برای محیط زیست مانند $KMnO_4$, MnO_2 , CrO_3 , SeO_2 و غیره در مقدارهای استوکیومتری برای تبدیل الکل به آلدئید یا کتون استفاده می‌شوند [۳]. با توجه به محدودیت روش‌های گزارش شده، تلاش برای یافتن روش‌های جدید و ارزان برای فرایند اکسایش کاتالیست موثرتر از اولویت‌های پژوهشی پژوهشگران در این زمینه می‌باشد. یکی از اکسندهای مناسب و ایده‌آل در این زمینه هیدروژن پراکسید می‌باشد [۴].

*عهدہ دار مکاتبات

+E-mail: e_soleimanirazi@yahoo.com, e-soleimani@razi.ac.ir

گذشت ۱۲ ساعت در دمای محیط با همزن مغناطیسی فرآورده‌ی مورد نظر با بازده بالا به دست می‌آید. در این فرایند همه مرحله‌های واکنش در یک ظرف انجام شده است.

بخش تجربی

مواد و دستگاهها

همه مواد شیمیایی از شرکت‌های Aldrich، Merck، Fluka خریداری شدند و بدون خالص‌سازی استفاده. همه فرآورده‌ها شناخته شده می‌باشند که با مقایسه داده‌های فیزیکی و طیفی گزارش شده در مقاله‌های مورد تایید قرار گرفتند. طیف‌سنجی IR با طیف سنج Shimadzu IR-470 انجام شد. تعیین نقطه ذوب با Electrothermal 9100 apparatus انجام شد.

دستورالعمل کلی برای سنتز ترکیب‌های 4H-بنزو-[1,4]b

اکسازین-۲-آمین‌ها

نخست مخلوط مشتق‌های بنزیل الکل (۱ میلی مول)، اوره هیدروژن پراکسید (۱ میلی مول)، $[Bmim]BF_4$ (۰/۳ گرم) در دمای ۶۰ درجه سلسیوس به هم زده شد و سپس مقدار کاتالیست از منیزیم برمید (۰/۱ میلی مول) به مخلوط واکنش افزوده شد و واکنش در همین دما به مدت ۲ ساعت با همزن مغناطیسی به هم زده شد. بعد از پایان واکنش (کنترل به وسیله TLC) به مخلوط واکنش ۲-آمینوفنول (۱ میلی مول) و ایزوسیانیید (۱ میلی مول) افزوده شد و اجازه داده شد تا مخلوط به دست آمده در دمای اتاق به مدت ۱۲ ساعت هم زده شود. پس از پایان واکنش (کنترل به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک/ اتیل استات: هگزان نرمال ۲: ۱) به مخلوط واکنش آب (۱۰ میلی لیتر) افزوده شد و رسوب به دست آمده جداسازی شد و در اتانول جهت خالص‌سازی نوبلور شد و راندمان براساس میزان فرآورده‌ی جدا شده اندازه‌گیری شد.

نتیجه‌ها و بحث

در سال‌های اخیر، اوره هیدروژن پراکسید (UHP) به عنوان یک جایگزین امن و پایدار برای هیدروژن پراکسید ناپایدار تبدیل شده است و دارای ویژگی‌هایی مانند، پایداری بالا، محتوای هیدروژن پراکسید بالا و همچنین سادگی واکنش پذیری می‌باشد. همچنین از منیزیم برمید به عنوان کاتالیست برای رسیدن به بالاترین بازده فرآورده‌های اکسایش استفاده شده است.

بین سه یا بیش‌تر از واکنش دهنده‌ها می باشد که در بیش‌تر این واکنش‌ها، همه یا بسیاری از اتم‌های موجود در مواد آغازین بخشی از فرآورده‌ی نهایی را تشکیل می دهند [۷]. در نتیجه، این واکنش‌ها یکی از مهم‌ترین روش‌ها برای یک سنتز ایده آل در شیمی سنتز می‌باشند. واکنش‌های چند جزئی مبتنی بر ایزوسیانیدها (IMCRs) به دلیل وجود ایزوسیانیید که هم دارای ویژگی‌های هسته دوستی و هم دارای ویژگی‌های الکترون دوستی می باشند، متنوع تر از دیگر واکنش‌های چند جزئی می باشند [۸]. واکنش‌های چند جزئی مبتنی بر ایزوسیانیید به عنوان ابزاری ارزشمند برای تهیه کتابخانه‌های شیمیایی متنوع و تولید ترکیب‌های هتروسیکل شبه دارو ظهور کرده‌اند [۹-۱۰].

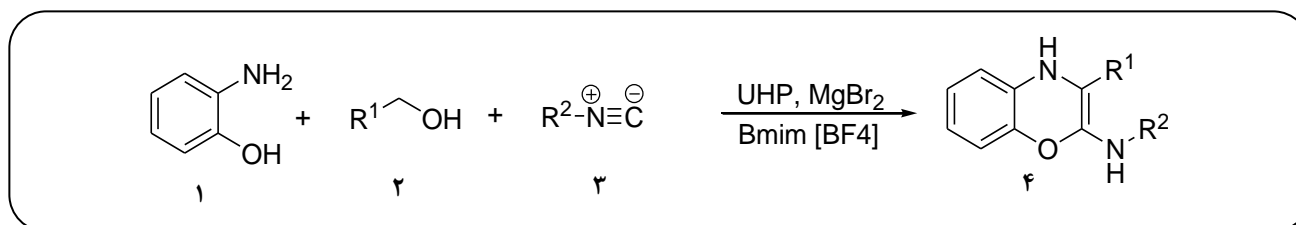
ترکیب‌های هتروسیکل شش عضوی با هتراتم‌های اکسیژن یا نیتروژن، از جمله ترکیب‌های آلی هستند که از اهمیت دارویی، زیستی و صنعتی فراوانی برخوردار می‌باشند. یک دسته مهم از این ترکیب‌های بنزو اکسازین‌ها می‌باشند که دارای ویژگی‌های زیستی بسیاری مانند ضد قارچ، بازدارنده کیناز و ضد کاندیدا آلبیکس می‌باشند [۱۳ - ۱۱]. با توجه به محدودیت روش‌های گزارش شده، تلاش برای یافتن روش‌های سنتزی جدید یکی از اولویت‌های پژوهشی پژوهشگران در این زمینه می‌باشد. یکی از مهم‌ترین روش‌های که به تازگی گزارش شده است واکنش مشتق‌های بنزالدهید، ۲-آمینو فنول و ایزوسیانیید ها تحت واکنش‌های چند جزئی ایزوسیانیدها می باشند. استفاده از الکل به دلیل تنوع بیش‌تر نسبت به الدهیدها در این سنتز اهمیت زیادی دارد.

در این پژوهش، در ادامه پژوهش‌های پیشین در رابطه با کشف و معرفی واکنش‌های چند جزئی جدید بر پایه ایزوسیانیدها [۱۷-۱۴]، سنتز بنزو اکسازین‌ها [۱۹-۱۸] و موارد گفته شده بالا، یک واکنش تراکمی سه جزئی جدید بر پایه ایزوسیانیدها ارائه شده است. در این پژوهش سنتز مشتق‌های 4H-بنزو-[1,4]b اکسازین-۲-آمین‌ها ۴ از طریق یک واکنش سه جزئی و تک ظرف از بنزیل الکل ۱، ۲-آمینو فنول ۲ و ایزوسیانیید ۳ با استفاده از UHP در حضور کاتالیست منیزیم برمید و در مایع یونی $[Bmim]BF_4$ در دمای محیط گزارش شده است (شکل ۱).

در این واکنش نخست مشتق‌های بنزیل الکل در شرایط اکسایش با اوره هیدروژن پراکسید و کاتالیست منیزیم برمید در مایع یونی $[Bmim]BF_4$ به بنزالدهید‌های مربوطه تبدیل می‌شود و پس از تشکیل بنزالدهید (کروماتوگرافی لایه نازک) به ظرف واکنش ایزوسیانیید و ۲-آمینو فنول اضافه افزوده می‌شود و پس از

جدول 1- سنتز مشتق‌های 4H- بنزو-[b][1,4] اکسازین-2-آمین.

بازده (%)	ردیف	بنزیل الکل	محصول
92	Cyclohexyl	C ₆ H ₅	1
90	Cyclohexyl	4-MeOC ₆ H ₄	2
91	Cyclohexyl	4-MeC ₆ H ₄	3
83	Cyclohexyl	3-NO ₂ C ₆ H ₄	4
80	Cyclohexyl	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5
89	Cyclohexyl	4-ClC ₆ H ₄	6
79	1,1,3,3-Tetramethylbutyl	4-NO ₂ C ₆ H ₄	7
88	tert-butyl	C ₆ H ₅	8
87	tert-butyl	4-MeOC ₆ H ₄	9



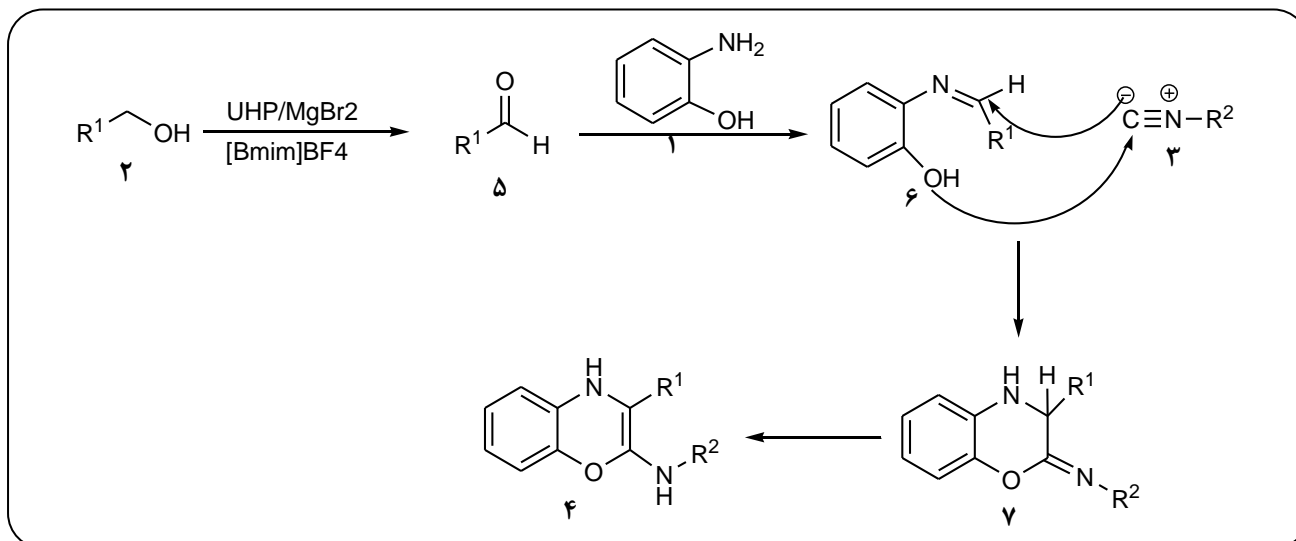
شکل 1- سنتز مشتق‌های 4H- بنزو-[b][1,4] اکسازین-2-آمین

مولی از UHP به‌دست آید. همچنین واکنش مورد نظر با مقدارهای گوناگون از کاتالیست منیزیم برمید مورد آزمایش قرار گرفت که بهترین نتیجه‌ها با ۱۰ درصد مولی از کاتالیست به‌دست آمد. بنابراین شرایط بهینه برای اکسایش بنزیل الکل به بنزالدهید یک اکی والان از UHP و ۱۰ درصد مولی از منیزیم برمید در حضور ۰.۳ گرم از [Bmim]BF₄ به‌عنوان یک مایع یونی می‌باشد. با شرایط بهینه یاد شده، در مرحله ی بعد، و پس از پایان واکنش در مرحله اول به افزایش سیکلو هگزیل ایزوسانید و ۲-آمینو فنول در شرایط بهینه شده بالا اقدام شد و فرآورده‌ها با راندمان بالا تولید شدند. واکنش در حلال (اتانول، آب و تولوئن) راندمان کم‌تر و فرآورده‌های جانبی زیادی تولید می‌کند. برای توسعه واکنش، واکنش در حضور تعداد بسیاری از ایزوسانیدها و بنزیل الکل‌ها مورد آزمایش قرار گرفت که در همه حالت‌های فرآورده‌های مربوطه با بهترین راندمان تولید شدند. نتیجه‌ها در جدول ۱ خلاصه شده است. همچنین تعداد بسیاری از الکل‌های الیفاتیک به جای بنزیل الکل‌ها در واکنش بالا مورد آزمایش قرار گرفت که هیچ فرآورده‌ی مناسبی به‌دست نیامد.

در شکل ۲ مکانیسم پیشنهادی برای این سنتز ارائه شده است. نخست بنزیل الکل ۲ در حضور UHP و منیزیم برمید در مایع یونی [Bmim]BF₄

در دهه گذشته، مایع‌های یونی به دلیل ویژگی‌های بسیار قطبی و مایع بودن در دمای محیط و زیر ۱۰۰ دجه سلسیوس به‌عنوان حلال‌های مناسب و همچنین به‌دلیل سازگاری با محیط زیست توجه زیادی را جلب کرده‌اند. مایع یونی به‌عنوان یک جایگزین سبز برای حلال آلی فرار سمی است. به‌عنوان بخشی از تلاش‌های مداوم ما برای توسعه روش اکسایش سبزتر الکل‌ها، اکسایش بنزیل الکل با استفاده از پراکسید هیدروژن اوره در حضور منیزیم برمید در مایع یونی مورد مطالعه قرار گرفت که یک روش تجربی بسیار ساده است [۲۲ - ۲۰].

برای آغاز، نخست اکسایش بنزیل الکل به‌عنوان شاهد برای بهینه‌سازی شرایط واکنش در حضور مقدارهای گوناگون از اوره هیدروژن پراکسید (UHP)، منیزیم برمید در [Bmim]BF₄ مورد مطالعه قرار گرفت. واکنش در حضور مقدارهای گوناگون از اوره هیدروژن پراکسید (UHP) (۱۰۰، ۵۰، ۲۰ و ۱۲۰ درصد مولی) مورد آزمایش قرار گرفت بهترین نتیجه‌ها وقتی به‌دست آمد که ۱۰۰ درصد مولی از UHP مورد استفاده قرار گرفت. البته چون به ازای هر اکی والان بنزیل الکل یک اکی والان هیدروژن پراکسید مصرف می‌شود؛ بنابراین انتظار داریم بهترین نتیجه با ۱۰۰ درصد



شکل ۲- مکانیسم پیشنهادی.

برای سنتز مشتق‌های ۴H-بنزو- [۱، ۴] اکسازین-۲-آمین‌ها از تراکم بنزیل‌الکل، ۲-آمینوفنول و ایزوسیانیید در شرایط اکسایش در مایع یونی [Bmim]BF₄ با بازده خوب تا عالی در دمای اتاق معرفی شده است. روش ارایه شده از نظر تجربی بسیار آسان بوده، همچنین می‌توان پس از انجام واکنش مایع یونی را بازیافت کرد و دوباره در واکنش بدون از دست دادن فعالیت استفاده نمود.

به بنزالدهید ۵ اکسید شده و سپس در مرحله بعد بنزالدهید تولید شده با گروه آمین از ۲-آمینوفنول ۱ واکنش داده و یک ایمین تولید می‌شود. ایمین تولید شده تحت واکنش شبه یوگی با ایزوسیانیید حدواسط ۷ تولید می‌کند، و سپس به فراورده‌ی مربوطه ۴ توتومزیره می‌شود.

نتیجه‌گیری

در این پژوهش، یک روش کارآمد و سازگار با محیط زیست

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۷ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۳/۲۲

مراجع

- [1] Hudlicky T., Luna H., Price J.D., Rulin F., [Microbial Oxidation of Chloroaromatics in the Enantiodivergent Synthesis of Pyrrolizidine Alkaloids: Trihydroxyheliotridanes](#), *J. Org.Chem.*, **55**: 4683-4687 (1990).
- [2] Chaudhari, M.P., Sawant, S.B., [Kinetics of Heterogeneous Oxidation of Benzyl Alcohol with Hydrogen peroxide](#), *Chem. Eng. J.*, **106**: 111-118 (2005).
- [3] March J., "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", John Wiley & Sons, NewYork, (1992).
- [4] Marko I.E., Giles P.R., Tsukazaki M., Brown S.M., Urch C.J., [Copper-Catalyzed Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: An Efficient, Aerobic Alternative](#), *Science*, **274**: 2044-2046 (1996).

- [5] Sheldon R.A., Kochi J.K., "Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds", Academic Press, New York, (1981).
- [6] Damavandi J., Karami A.B., Zolfigol M.A., [Selective Oxidation of N-Alkyl Imines to Oxaziridines Using UHP/Maleic Anhydride System](#), *Synlett*, **933**: (2002).
- [7] Zhu J., Bienaymé H., "Multicomponent Reactions", Wiley-VCH: Weinheim, (2005).
- [8] Domling A., [Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry](#), *Chem. Rev.*, **106**: 17-89 (2006).
- [9] Ugi I., Werner B., Dömling A., [The Chemistry of Isocyanides, their MultiComponent Reactions and their Libraries](#), *Molecules*, **8**: 53-66 (2003).
- [۱۰] تیموری، محمد باقر؛ باژرنگ، ریحانه؛ به دام اندازی حدواسط هویزگن به دست آمده از واکنش ایزوسیانیدها با آلکین‌های فعال: روشی کارآمد برای سنتز ترکیبات آلی نوین، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، (۳) ۲۹: ۱ تا ۲۸ (۱۳۸۹).
- [11] Fringuelli R., Pietrella D., Schiaffella F., Guarrac I.A., Perito S., Bistoni F., Vecchiarelli A., [Anti-Candida Albicans Properties of Novel Benzoxazine Analogues](#), *Bioorg. Med. Chem.*, **10**: 1681-1686 (2002).
- [12] Macchiarulo A., Costantino G., Fringuelli F., Vecchiarelli A., Schiaffella F., Fringuelli, R., [1,4-Benzothiazine and 1,4-Benzoxazine Imidazole Derivatives with Antifungal Activity: A Docking Study](#), *Bioorg. Med. Chem.*, **10**: 3415-3423 (2002).
- [13] Adams N.D., Darcy M.G., Dhanak D., Duffy K.J., Fitch D.M., Knight S.D., Newlander K.A., Shaw A.N., Int. Patent, *WO 2006113432*, (2006).
- [14] Soleimani E., Zainali M., [Isocyanide-Based Multicomponent Reactions: Synthesis of Alkyl-2-\(1-\(alkylcarbonyl\)-2,2-dicyanoethyl\)benzoate and Isochromeno\[3,4-b\]pyrrole Derivatives](#), *J. Org. Chem.*, **76**: 10306-10311 (2011).
- [15] Soleimani E., Zainali M., Samadi S., [Isocyanide-Based Multicomponent Reactions: Synthesis of 3,3-dicyano-N-alkyl-2-arylpropanamide Derivatives](#), *Tetrahedron Lett.*, **52**: 4186-4188 (2011).
- [16] Soleimani E., Zainali M., Ghasemi N., Notash B., [Isocyanide-based Multicomponent Reactions: Synthesis of 2-\(1-\(alkylcarbonyl\)-2,2-dicyanoethyl\)-N-alkylbenzamide and 1,7-diazaspiro\[4,4\]nonane-2,4-dione Derivatives](#), *Tetrahedron*, **69**: 9832- (2013).
- [17] Soleimani E., Ghorbani S., Ghasempour H.R., [Novel Isocyanide-Based Three-Component Reaction: A Facile Synthesis of Substituted 1H-chromeno\[2,3-d\]pyrimidine-5-carboxamides](#), *Tetrahedron*, **69**: 8511-8515 (2013).
- [18] Soleimani E., Khodaei M.M., Taheri Kal Koshvandi A., [Three-Component, One-Pot Synthesis of Benzo\[b\]\[1,4\]oxazines in Ionic Liquid 1-Butyl-3-methylimidazolium Bromide](#), *Synth. Commun.* **42**: 1367-1371 (2012).

- [19] Heravi M.M., Baghernejad B., Oskooie H.A., [A Novel Three-Component Reaction for the Synthesis of 3-aryl-4H-benzo \[1,4\] Oxazin-2-amine](#), *Mol. Divers.*, **13**: 395-398 (2009).
- [20] Wasserscheid P., Keim W., [Ionic Liquids—New “Solutions” for Transition Metal Catalysis](#), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**: 3772-3789 (2000).
- [21] Welton T., [Ionic Liquids in Catalysis](#), *Coord. Chem. Rev.*, **248**: 2459-2477 (2004).
- [22] Sheldon R.A., Madeira R., Lau R.M., Sorgedraeger M.J., van Rantwijk F., Seddon K.R., [Biocatalysis in ionic liquids](#), *Green. Chem.*, **4**: 147-151 (2002).