

سنتز سبز مشتقات بنزوکسازول در حلال آب و در حضور لاکتیک اسید به عنوان کاتالیزور ارزان و دوستدار محیط زیست

سیده نسیم بحری ، سید مهدی سعادت*
گروه شیمی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران

*Email: sm.saadati@iau.ac.ir; smsaadati1982@gmail.com

چکیده

بهینه سازی روش سنتز بنزوکسازول بواسطه استفاده از یک کاتالیزور خاص به نحوی که امکان تولید بهینه تر و دسترسی آسان و ارزان تر به این ماده پرمصرف فراهم گردد و نتایج حاصل از آن نیز در صنایع شیمیایی، کشاورزی و دارویی قابلیت بهره برداری داشته باشد، موضوعاتی قابل تامل و هدفی مهم از نظر محقق بوده و به همین منظور، مشتقات بنزوکسازول از واکنش بین ۲-آمینوفنل و آلدهید آروماتیک در حضور لاکتیک اسید به عنوان یک کاتالیزور ارزان، در دسترس و دوستدار محیط زیست در حلال آب سنتز گردیدند، به این صورت که درون یک بالن ته گرد ۲-آمینوفنل و ۴-متوکسی بنزالدهید در حضور لاکتیک اسید به عنوان کاتالیزور و آب به عنوان حلال در دما و زمانهای مختلف با همزن مغناطیسی به طور مداوم هم زده شد، محصولات به دست آمده بعد از خشک شدن توزین و با اندازه گیری نقطه ذوب و همچنین داده های طیف سنجی شناسایی و تایید شدند و در نهایت، شرایط بهینه برای انجام این نوع سنتز، استفاده از آب به عنوان حلال، ۴۰ مول درصد لاکتیک اسید به عنوان کاتالیزور در دمای محیط (۲۵°C) و مدت زمان یک ساعت تعیین گردید. از مزایای این روش جدید می توان به استفاده از آب به عنوان یک حلال سبز، لاکتیک اسید به عنوان یک کاتالیزور دوستدار محیط زیست، بازده بالا، زمان واکنش نسبتاً کوتاه، تک ظرف بودن واکنش، مواد اولیه ارزان، سهولت جداسازی محصولات، مقادیر مصرفی بسیار کم کاتالیست، خلوص مطلوب، انجام واکنش در دمای محیط و نداشتن واکنش های جانبی اشاره نمود.

کلید واژه: بنزوکسازول، لاکتیک اسید، حلال سبز، سنتز، کاتالیزور

مقدمه

پیوند دوگانه کربن-نیتروژن در حلقه هتروسیکل نیز نیاز می باشد. یافتن کاتالیزور مناسبتر، می‌تواند فرآیند سنتز بنزوکسازول‌ها را بهینه‌تر و مقرون به صرفه‌تر نماید[۳].

علاوه بر میزان تولید محصول، مواردی نظیر سهولت دسترسی به مواد مورد نیاز، غیرسمی بودن و میزان گزینش‌پذیری واکنش‌ها، سهولت انجام فرآیند سنتز و بالتبع هزینه‌های انجام سنتز، پایداری و قابلیت بازیافت حلال و کاتالیزور و همچنین سازگار بودن مواد اولیه و محصولات با محیط زیست همسو با مباحث تکنولوژی شیمی سبز مطرح می باشند و همواره محققین و تولیدکنندگان فرآورده‌ها بمنظور بهینه سازی فرآیند تولید با متغیرهای اصلی و متعددی نظیر نوع و مقدار مواد اولیه مورد نیاز، نوع کاتالیزور، دما و راندمان واکنش مواجه هستند و عواملی نظیر میزان بازیافت حلال و کاتالیزور نیز به هنگام تغییر یافتن متغیرها برای ایشان قابل تامل و مهم می‌باشند و از جنبه‌های مجهول پیش روی آنها تلقی می‌گردند. بنابراین، بهینه‌سازی روش سنتز بنزوکسازول بواسطه استفاده از یک کاتالیزور خاص، مساله‌ای حائز اهمیت تلقی می‌گردد[۴].

کشف دارو در طول سال‌ها بیشتر بر روی شیمی هتروسیکل متمرکز شده است زیرا در تشکیل واسطه‌های دارویی فعال، میزان موفقیت بالایی دارند. در بین ترکیبات هتروسیکل، بنزوکسازول یکی از مهم‌ترین ترکیبات است که فعالیت‌های فارماکولوژیک قابل توجهی از خود نشان می‌دهد[۵].

گزارش‌های زیادی از ترکیبات مصنوعی و طبیعی بر پایه بنزوکسازول وجود دارد که دارای خواص بیولوژیکی مانند: ضد آلزایمر^۴، ضد تومور^۵، ضد التهاب^۶، ضد قارچ^۷، ضد فشار خون^۸، ضد زخم^۹، عامل ضد ایدز^{۱۰}، ضد سرطان^{۱۱} و فعالیت‌های مهم دیگر هستند[۶].

ترکیبات آلی بنزوالها و مشتقات آنها به علت خواص بیولوژیکی که دارند طیف وسیعی از کاربردها را در گستره صنعت، کشاورزی، شیمی دارویی و غیره به خود اختصاص داده‌اند و بواسطه اثرات ضد باکتریایی، ضد ویروسی و ضد قارچی که دارند به عنوان حشره کش، قارچ کش، آنتی بیوتیک و داروهای ضد سرطان عمل می‌کنند و در کنترل بیماریهای دیابت، ایدز، فشارخون و حساسیت مورد استفاده قرار می‌گیرند و دسته بسیار مهم این ترکیبات نیز بنزوکسازول‌ها^۱، بنزایمیدازول‌ها^۲ و بنزوتیازول‌ها^۳ هستند[۱].

بنزوکسازول‌ها به عنوان دسته‌ای از ناجورحلقه‌ها (هتروسیکل-ها)، گونه مهمی از مولکولهای فعال زیستی در زمینه داروسازی و شیمی دارویی تلقی می‌گردند و بسیار پرکاربرد می‌باشند و همین امر باعث افزایش توجه به سنتز آنها در شیمی آلی گردیده است و تحقیقات متعددی در زمینه سنتز بنزوکسازول‌ها صورت پذیرفته و به روشهای متعددی نیز سنتز می‌شوند (نظیر سنتز با استفاده از آلدهیدها، کتون‌ها، الکل‌ها، کربوکسیلیک اسیدها، استرها، آسپیل هالیدها، آمیدها و ...) و در هر یک از این روشها انواع و مقادیر مختلفی از مواد اولیه، حلالها و کاتالیزورها مورد استفاده قرار می‌گیرد و تابع شرایط واکنش (فشار، دما و ...) مقادیر متفاوتی محصول نیز تولید می‌گردد[۲].

بنزوکسازول‌ها گروه مهمی از ترکیبات آلی ناجورحلقه (هتروسیکل) هستند که از یک حلقه اکسازول و یک حلقه بنزن به هم جوش خورده تشکیل شده‌اند. استفاده از واکنشهای تراکمی اکسایشی آلدهیدها با مشتقات آنیلین یکی از پرکاربردترین روشهای تهیه این خانواده از هتروسیکل‌های آلی است که علاوه بر حضور یک کاتالیزور به منظور تکمیل یا افزایش سرعت واکنش، به یک عامل اکسنده به منظور ایجاد

⁷ Anti fungal

⁸ Anti hypertensive

⁹ Anti ulcer

¹⁰ Anti aids

¹¹ Anti cancer

¹ Benzoxazoles

² Benzimidazoles

³ Benzothiazoles

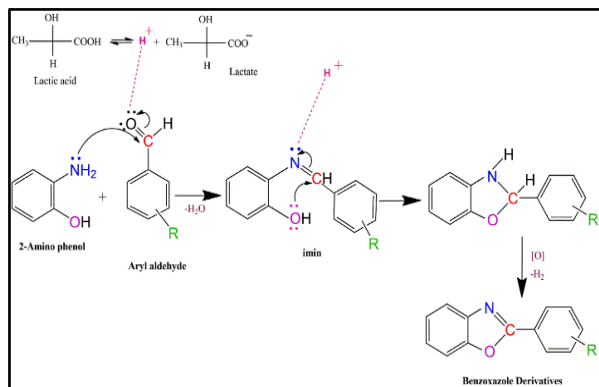
⁴ Anti alzheimer's

⁵ Anti tumor

⁶ Anti inflammatory

در مرحله دوم حلقوی شدن درون مولکولی انجام شده و در ادامه اکسایش حد واسط ایمینی در مجاورت هوا صورت می‌پذیرد.

لازم به ذکر است H^+ ایجاد شده (محیط اسیدی) در اثر حضور لاکتیک اسید در این فرایند، با پروتونه کردن اتم اکسیژن گروه کربونیل آلدئید و همچنین پروتونه کردن اتم نیتروژن در حد واسط ایمین، موجب مثبت‌تر شدن اتم‌های کربن مجاور این گروه‌ها شده و حمله هسته‌دوستی راحت‌تر صورت گرفته و باعث تسریع واکنش شده که در نهایت بازده واکنش افزایش می‌یابد.



شکل ۲- مکانیسم پیشنهادی واکنش سنتز مشتقات بنزوکسازول

فرایند کلی سنتز مشتقات بنزوکسازول در شرایط

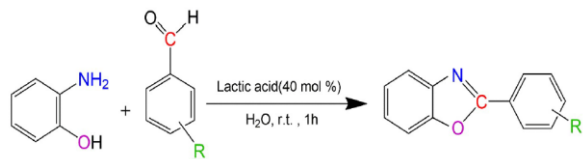
بهینه

با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق و به منظور سنتز بهینه مشتقات بنزوکسازول، واکنش به روش زیر انجام شد:

درون یک بالن ته گرد با حجم ۲۵ ml ، ۱/۱ mmol -۲ آمینوفنل و ۱ mmol آلدئید آروماتیک و مقدار ۱۰% mol از کاتالیزور لاکتیک اسید اضافه نموده و سپس ۵ ml آب به عنوان حلال بهینه به مخلوط واکنش اضافه شد. محتویات بالن در دمای محیط (۲۵°C) و به مدت یک ساعت با کمک همزن مغناطیسی به طور مداوم هم زده شود.

فرایند کلی استفاده شده جهت سنتز مشتقات

بنزوکسازول



product	R
a	H
b	4-NO ₂
c	4-Br
d	4-CH ₃
e	4-OCH ₃

شکل ۱- فرایند کلی استفاده شده جهت تهیه مشتقات بنزوکسازول

به منظور انجام سنتز فوق، به یک بالن ته گرد با حجم ۲۵ ml ، ۱/۱ mmol -۲ آمینوفنل و ۱ mmol آلدئید آروماتیک و ۵ ml حلال و لاکتیک اسید (۴۰٪ مولی) به عنوان کاتالیزور اضافه شد، محتویات بالن با همزن مغناطیسی به طور مداوم هم زده شد، میزان پیشرفت واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک^{۱۲} (TLC) پایش گردید. بعد از کامل شدن واکنش، رسوب جامد حاصل خالص‌سازی شد و محصول به دست آمده بعد از خشک شدن توزین و راندمان واکنش محاسبه گردید. محصولات به دست آمده نیز با استفاده از دستگاه نقطه ذوب و با کمک داده‌های طیف‌سنجی شناسایی و تایید شدند.

مکانیسم پیشنهادی جهت سنتز مشتقات بنزوکسازول

در مرحله اول با حمله گروه آمینو (NH_2) ارتو-آمینوفنل به گروه کربونیل آلدئید و در پی آن حذف یک مولکول آب، واکنش تراکمی صورت گرفته و حد واسط ایمین^{۱۳} تشکیل می‌شود.

¹³ Imine Intermediate

¹² Thin Layer Chromathography

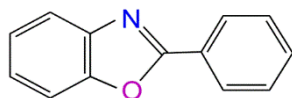
می‌پذیرد و نیز باعث افزایش بازده واکنش می‌گردد که نتایج در جدول ۱ قابل مشاهده است.

متعاقبا با حضور گروه‌های الکترون‌دهنده روی آلدهید، از فعالیت گروه کربونیل آلدهید کاسته شده و لذا حمله گروه آمینو به کربونیل سخت‌تر و آهسته‌تر صورت می‌گیرد که افت بازده محصولات نشان‌دهنده این موضوع می‌باشد و نتایج قید شده در جدول ۱ نیز این موضوع را تایید می‌نماید.

۱- بررسی و تحلیل داده‌های طیفی:

۱-۱- بررسی و تحلیل داده‌های طیفی ترکیب a (۲-)

فنیل-۱،۳-بنزوکسازول (۱-۳- بنزوکسازول)



2-phenyl-1,3- benzoxazole

شکل ۳- ۲-فنیل- ۱و۳-بنزوکسازول

در طیف FT-IR^{۱۴} این ترکیب جذب مربوط به ارتعاشات کششی پیوند C=C حلقه آروماتیک در ناحیه 1481 cm^{-1} و 1584 cm^{-1} و نیز جذب مربوط به ارتعاشات کششی پیوند C=N در ناحیه 1625 cm^{-1} مشاهده می‌شود. همچنین عدم حضور جذب‌های پهن مربوط به گروه‌های OH- و NH₂- در ۲- آمینوفنل در ناحیه 3000 cm^{-1} تا 3500 cm^{-1} و عدم حضور جذب قوی مربوط به گروه کربونیل آلدهید واکنش‌دهنده در حدود 1700 cm^{-1} ، نشان‌دهنده تشکیل ترکیب a است.

در طیف ¹H-NMR^{۱۵} این ترکیب پیک m (چندشاخه) مربوط به هیدروژن‌های حلقه آروماتیک بنزن در ناحیه ppm ۷/۵-۸/۱ و پیک m (چندشاخه) مربوط به H های حلقه آروماتیک بنزن جوش خورده با اکسازول^{۱۶} در ناحیه ppm ۶/۸-۷/۳ مشاهده می‌شود. همچنین عدم حضور پیک‌های

شرایط بهینه سازی شده و نتایج حاصل از آن جهت سنتز مشتقات بنزوکسازول با این روش به عنوان نتایج کاربردی حاصل از این پژوهش به شرح جدول ۱ ارائه می‌گردد:

جدول ۱- شرایط بهینه سنتز مشتقات بنزوکسازول

ردیف	نام آلدهید	محصول	بازده	نقطه ذوب	نقطه ذوب در مرجع
۱	بنزالدهید	ترکیب a	٪ ۹۰	۹۲-۹۴	[۷] ۱۰۱
۲	۴- نیترو بنزالدهید	ترکیب b	٪ ۹۷	۲۶۰	[۸] ۲۶۲-۲۶۴
۴	۴- برومو بنزالدهید	ترکیب c	٪ ۹۴	۱۳۰	[۹] ۱۳۲-۱۳۳
۵	۴- متیل بنزالدهید	ترکیب d	٪ ۷۳	۱۱۱-۱۱۳	[۱۰] ۱۱۳-۱۱۴
۶	۴- متوکسی بنزالدهید	ترکیب e	٪ ۷۵	۹۲-۹۴	[۱۱] ۹۹-۱۰۲

تاثیر گروه‌های الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده در آلدهید بر سرعت و بازده واکنش

حضور گروه‌های الکترون‌دهنده نظیر متیل (-CH₃) و متوکسی (-OCH₃) در موقعیت ارتو حلقه بنزالدهید موجب کاهش بازده واکنش شده و حضور گروه‌های الکترون‌کشنده مانند برم (-Br) و نیترو (NO₂) در موقعیت ارتو حلقه بنزالدهید موجب افزایش سرعت و همچنین افزایش بازده واکنش می‌شوند.

با توجه به مکانیسم پیشنهادی برای این واکنش (شکل ۲)، در اثر حمله گروه آمینو (-NH₂) ارتو آمینو فنل به گروه کربونیل آلدهید و در پی آن حذف یک مولکول آب، حد واسط ایمن تشکیل می‌شود بنابراین حضور گروه‌های الکترون‌کشنده موجب فعال‌تر (مثبت‌تر) شدن گروه کربونیل آلدهید شده و لذا حمله‌ی گروه آمینو به کربونیل راحت‌تر و سریع‌تر صورت

¹⁶ Oxazole

¹⁴ Fourier Transform Infrared Spectroscopy

¹⁵ ¹H- Nuclear Magnetic Resonance

در ناحیه 3000 cm^{-1} تا 3500 cm^{-1} و عدم حضور جذب قوی مربوط به گروه کربونیل آلدهید واکنش‌دهنده در حدود 1700 cm^{-1} ، نشان‌دهنده تشکیل ترکیب **b** است.

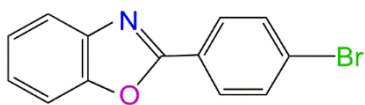
در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب پیک *m* (چندشاخه) مربوط به *H* های حلقه آروماتیک بنزن در ناحیه $7/2\text{ ppm}$ - $8/2\text{ ppm}$ و پیک *m* (چندشاخه) مربوط به *H* های حلقه آروماتیک بنزن جوش خورده با اکسازول در ناحیه $6/8\text{ ppm}$ - $7/4\text{ ppm}$ مشاهده می‌شود. همچنین عدم حضور پیک‌های مربوط به هیدروژن‌های OH و NH_2 در ناحیه حدود 1 ppm - 6 ppm نشان‌دهنده تشکیل ترکیب **b** است.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب از ناحیه 117 ppm - 152 ppm پیک‌های مربوط به کربن‌های حلقه آروماتیک بنزن و کربن‌های حلقه اکسازول جوش خورده به حلقه بنزن و در ناحیه 157 ppm پیک مربوط به کربن شماره ۲ حلقه اکسازول مشاهده می‌شود. همچنین عدم حضور پیک مربوط به کربن گروه کربونیل آلدهید واکنش‌دهنده در ناحیه حدود 200 ppm نشان‌دهنده انجام واکنش مورد نظر و تشکیل ترکیب **b** است.

کلید داده‌های طیفی بالا تشکیل محصول **b** را تایید کرده و علاوه بر این مشاهده نقطه ذوب 260°C و تطابق آن با مرجع نیز به عنوان یک داده فیزیکی نشان از تشکیل ترکیب **b** را می‌دهد.

۱-۳- بررسی و تحلیل داده‌های طیفی ترکیب **c** (۲-)

(۴-برمو فنیل)-(۱،۳-بنزوکسازول)



2-(4-bromo phenyl)-1,3-benzoxazole

شکل ۵- ۲ (۴-برمو فنیل)-(۱،۳-بنزوکسازول)

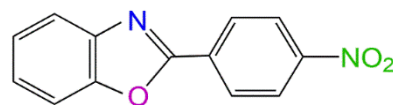
مربوط به هیدروژن‌های OH و NH_2 در ناحیه حدود 1 ppm - 6 ppm نشان‌دهنده تشکیل ترکیب **a** است.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب از ناحیه 116 ppm - 152 ppm پیک‌های مربوط به کربن‌های حلقه آروماتیک بنزن و کربن‌های حلقه اکسازول جوش خورده به حلقه بنزن و نیز در ناحیه 160 ppm پیک مربوط به کربن شماره ۲ حلقه اکسازول مشاهده می‌شود. همچنین عدم حضور پیک مربوط به کربن گروه کربونیل آلدهید واکنش‌دهنده در ناحیه حدود 200 ppm نشان‌دهنده انجام واکنش مورد نظر و تشکیل ترکیب **a** است.

کلید داده‌های طیفی بالا تشکیل محصول **a** را تایید کرده و علاوه بر این مشاهده نقطه ذوب 92°C - 94°C و تطابق آن با مرجع نیز به عنوان یک داده فیزیکی نشان از تشکیل ترکیب **a** می‌باشد.

۱-۲- بررسی و تحلیل داده‌های طیفی ترکیب **b** (۲-)

(۴-نیترو فنیل)-(۱،۳-بنزوکسازول)

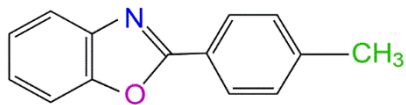


2-(4-nitro phenyl)-1,3-benzoxazole

شکل ۴- ۲ (۴-نیترو فنیل)-(۱،۳-بنزوکسازول)

در طیف FT-IR این ترکیب جذب مربوط به ارتعاشات کششی پیوند $\text{C}=\text{C}$ حلقه آروماتیک در ناحیه 1478 cm^{-1} و 1516 cm^{-1} و نیز جذب مربوط به ارتعاش کششی پیوند $\text{C}=\text{N}$ در ناحیه 1587 cm^{-1} و جذب‌های مربوط به ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن پیوندهای نیتروژن-اکسیژن در NO_2 به ترتیب در نواحی حدود 1340 cm^{-1} و 1587 cm^{-1} مشاهده می‌شود. همچنین عدم حضور جذب‌های پهن مربوط به گروه‌های OH و NH_2 در 2 ppm - 2 ppm آمینوفنل

شکل ۶- ۲- (۴-متیل فنیل)- (۳-بنزوکسازول



2-(4-methyl phenyl)-1,3-benzoxazole

در طیف FT-IR این ترکیب جذب مربوط به ارتعاشات کششی پیوند $C=C$ حلقه آروماتیک در ناحیه 1480 cm^{-1} و 1500 cm^{-1} و نیز جذب مربوط ارتعاشات کششی پیوند $C=N$ در ناحیه 1625 cm^{-1} و جذب مربوط به ارتعاشات کششی پیوند $C-H$ در CH_3 - در موضع پارا حلقه بنزن در ناحیه 2889 cm^{-1} مشاهده می‌شود. همچنین عدم حضور جذب‌های پهن مربوط به گروه‌های OH - و NH_2 - در ۲- آمینوفنل در ناحیه 3000 cm^{-1} تا 3500 cm^{-1} و عدم حضور جذب قوی مربوط به گروه کربونیل آلدئید واکنش- دهنده در حدود 1700 cm^{-1} ، نشان‌دهنده تشکیل ترکیب d است.

در طیف ^1H-NMR این ترکیب پیک m (چندشاخه) مربوط به هیدروژن‌های حلقه آروماتیک بنزن در ناحیه ppm $7/9$ - $8/2$ و پیک m (چندشاخه) مربوط به هیدروژن‌های حلقه آروماتیک بنزن جوش خورده با اکسازول در ناحیه ppm $6/8$ - $7/4$ و نیز پیک مربوط به H گروه متیل در موضع پارای حلقه بنزن در ناحیه ppm $2/4$ مشاهده می‌شود. همچنین عدم حضور پیک‌های مربوط به هیدروژن‌های OH - و NH_2 - ۲- آمینوفنل در ناحیه حدود ppm 6 - 1 نشان‌دهنده تشکیل ترکیب d است.

در طیف $^{13}C-NMR$ این ترکیب از ناحیه ppm 116 - 151 پیک‌های مربوط به کربن‌های حلقه آروماتیک بنزن و کربن‌های حلقه اکسازول جوش خورده به حلقه بنزن و در ناحیه ppm 159 پیک مربوط به کربن شماره ۲ حلقه اکسازول و نیز پیک مربوط به کربن گروه متیل (CH_3 -) در ناحیه ppm 21 مشاهده می‌شود. همچنین عدم حضور پیک مربوط به کربن گروه کربونیل آلدئید واکنش‌دهنده در ناحیه

در طیف FT-IR این ترکیب جذب مربوط به ارتعاشات کششی پیوند $C=C$ حلقه آروماتیک در ناحیه 1480 cm^{-1} و 1583 cm^{-1} و نیز جذب مربوط ارتعاشات کششی پیوند $C=N$ در ناحیه 1624 cm^{-1} مشاهده می‌شود. همچنین عدم حضور جذب‌های پهن مربوط به گروه‌های OH - و NH_2 - در ۲- آمینوفنل در ناحیه 3000 cm^{-1} تا 3500 cm^{-1} و عدم حضور جذب قوی مربوط به گروه کربونیل آلدئید واکنش‌دهنده در حدود 1700 cm^{-1} ، نشان‌دهنده تشکیل ترکیب c است.

در طیف ^1H-NMR این ترکیب پیک m (چندشاخه) مربوط به هیدروژن‌های حلقه آروماتیک بنزن در ناحیه ppm $7/7$ - $8/1$ و پیک m (چندشاخه) مربوط به هیدروژن‌های حلقه آروماتیک بنزن جوش خورده با اکسازول در ناحیه ppm $6/8$ - $7/3$ مشاهده می‌شود و همچنین عدم حضور پیک‌های مربوط به هیدروژن‌های OH - و NH_2 - ۲- آمینوفنل در ناحیه حدود ppm 6 - 1 نشان‌دهنده تشکیل ترکیب c است.

در طیف $^{13}C-NMR$ این ترکیب از ناحیه ppm 116 - 152 پیک‌های مربوط به کربن‌های حلقه آروماتیک بنزن و کربن‌های حلقه اکسازول جوش خورده به حلقه بنزن و در ناحیه ppm 158 پیک مربوط به کربن شماره ۲ حلقه اکسازول مشاهده می‌شود. همچنین عدم حضور پیک مربوط به کربن گروه کربونیل آلدئید واکنش‌دهنده در ناحیه حدود ppm 200 نشان‌دهنده انجام واکنش مورد نظر و تشکیل ترکیب c است.

کلیه داده‌های طیفی بالا تشکیل محصول c را تایید کرده و علاوه بر این مشاهده نقطه ذوب $130^\circ C$ و تطابق آن با مرجع نیز به عنوان یک داده فیزیکی نشان از تشکیل ترکیب c را می‌دهد.

۱-۴- بررسی و تحلیل داده‌های طیفی ترکیب d (۲- (۴-متیل فنیل)- ۱،۳- بنزوکسازول)

OH- و NH₂-۲- آمینوفنل در ناحیه حدود ۶-۱ ppm نشان‌دهنده تشکیل ترکیب e است.

در طیف ¹³C-NMR این ترکیب از ناحیه ۱۱۴ ppm- ۱۵۸ پیک‌های مربوط به کربن‌های حلقه آروماتیک بنزن و کربن‌های حلقه اکسازول جوش خورده به حلقه بنزن و در ناحیه ۱۶۲ ppm پیک مربوط به کربن شماره ۲ حلقه اکسازول و نیز پیک مربوط به کربن گروه متوکسی (-) OCH₃ در ناحیه ۵۵ ppm مشاهده می‌شود. همچنین عدم حضور پیک مربوط به کربن گروه کربونیل آلدهید واکنش- دهنده در ناحیه حدود ۲۰۰ ppm نشان‌دهنده انجام واکنش مورد نظر و تشکیل ترکیب e است.

کلیه داده‌های طیفی بالا تشکیل محصول e را تایید کرده و علاوه بر این مشاهده نقطه ذوب ۱۳۰ °C و تطابق آن با مرجع نیز به عنوان یک داده فیزیکی نشان از تشکیل ترکیب e را می‌دهد.

بحث و نتیجه گیری

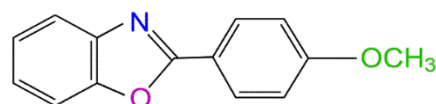
مشتقات بنزوکسازول از جمله ناجورحلقه‌هایی هستند که کاربردهای صنعتی و سنتزی گسترده و منحصربه‌فردی دارند. اهمیت این ترکیبات به دلیل خواص بیولوژیکی و زیستی و اثرات درمانی آن‌هاست که مشتقات بنزوکسازول را به یکی از مهمترین پیش‌ماده‌ها در صنایع داروسازی تبدیل کرده است و سنتز این ترکیبات در شرایط آسان و بازدهی بالا همیشه مدنظر بوده است [۱۲].

در این پژوهش نیز تلاش شده است که با استفاده از روشی نوین و کارآمد مشتقات بنزوکسازول تهیه شوند و نتیجه آن که واکنش تراکمی ارتو-آمینوفنل با آریل آلدهیدها در حضور لاکتیک اسید به عنوان یک کاتالیزور سازگار با محیط زیست، یک روش مناسب جهت سنتز مشتقات بنزوکسازول می‌باشد. (شکل ۱ فرایند کلی تهیه مشتقات بنزوکسازول در شرایط بهینه).

حدود ۲۰۰ ppm نشان‌دهنده انجام واکنش مورد نظر و تشکیل ترکیب d است.

کلیه داده‌های طیفی بالا تشکیل محصول d را تایید کرده و علاوه بر این مشاهده نقطه ذوب ۱۱۳-۱۱۱ °C و تطابق آن با مرجع نیز به عنوان یک داده فیزیکی نشان از تشکیل ترکیب d را می‌دهد.

۱-۵- بررسی و تحلیل داده‌های طیفی ترکیب e (۲- (۴-متوکسی فنیل)-۱،۳- بنزوکسازول)



شکل ۷- ۲- (۴-متوکسی فنیل)-۱،۳-بنزوکسازول
2-(4-methoxy phenyl)-1,3- benzoxazole

در طیف FT-IR این ترکیب جذب مربوط به ارتعاشات کششی پیوند C=C حلقه آروماتیک در ناحیه ۱۴۸۲ cm⁻¹ و ۱۵۶۹ cm⁻¹ و نیز جذب مربوط ارتعاشات کششی پیوند C=N در ناحیه ۱۵۹۴ cm⁻¹ و جذب مربوط به ارتعاشات کششی پیوند C-O در OCH₃- در موضع پارا حلقه بنزن در ناحیه ۱۲۴۶ cm⁻¹ مشاهده می‌شود. همچنین عدم حضور جذب‌های پهن مربوط به گروه‌های OH- و NH₂- در ۲- آمینوفنل در ناحیه ۳۰۰۰ cm⁻¹ تا ۳۵۰۰ cm⁻¹ و عدم حضور جذب قوی مربوط به گروه کربونیل آلدهید واکنش‌دهنده در حدود ۱۷۰۰ cm⁻¹ ، نشان‌دهنده تشکیل ترکیب e است.

در طیف ¹H-NMR این ترکیب پیک m (چندشاخه) مربوط به هیدروژن‌های حلقه آروماتیک بنزن در ناحیه ۷/۹-۸/۱ و پیک m (چندشاخه) مربوط به H های حلقه آروماتیک بنزن جوش خورده با اکسازول در ناحیه ۶/۸-۷/۳ ppm و نیز پیک مربوط به H گروه متوکسی (OCH₃-) در موضع پارای حلقه بنزن در ناحیه ۳/۹ ppm مشاهده می‌شود. همچنین عدم حضور پیک‌های مربوط به هیدروژن‌های

OF BENZOXAZOLE DERIVATIVES WITH THEIR SAR ANALYSIS BY SAS-MAP. 2020.

- [9] Matloubi Moghaddam F, Rezanejade Bardajee G, Ismaili H, Maryam Dokht Taimoory S. Facile and Efficient One-Pot Protocol for the Synthesis of Benzoxazole and Benzothiazole Derivatives using Molecular Iodine as Catalyst. *Synthetic Communications*. 2006;36(17):2543-8.
- [10] Naeimi H, Rahmatinejad S, Nazifi ZS. A mild convenient ultrasound assisted synthesis of 2-aryl benzoxazoles catalyzed by KCN/MWCNT as an efficient heterogeneous nanocatalyst. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2016;58:1-7.
- [11] Banerjee S, Payra S, Saha A, Sereda G. ZnO nanoparticles: a green efficient catalyst for the room temperature synthesis of biologically active 2-aryl-1,3-benzothiazole and 1,3-benzoxazole derivatives. *Tetrahedron Letters*. 2014;55(40):5515-20.
- [12] Mogharabi-Manzari M, Kiani M, Aryanejad S, Imanparast S, Amini M, Faramarzi MA. A Magnetic Heterogeneous Biocatalyst Composed of Immobilized Laccase and 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO) for Green One-Pot Cascade Synthesis of 2-Substituted Benzimidazole and Benzoxazole Derivatives under Mild Reaction Conditions. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2018;360(18):3563-71.

همچنین مزیت مهم دیگر این روش، ارائه یک طرح مطابق با معیارهای شیمی سبز به واسطه استفاده از آب به عنوان یک حلال سبز، ارزان و در دسترس می‌باشد. از مزایای دیگر این روش می‌توان به بازده بالا، زمان واکنش نسبتاً کوتاه، تک‌ظرف بودن واکنش، مواد اولیه ارزان و در دسترس، سهولت جداسازی و استخراج محصولات، مقادیر مصرفی بسیار کم کاتالیست، خلوص مطلوب، انجام واکنش در دمای محیط و نداشتن واکنش‌های جانبی اشاره نمود.

منابع

- [1] Bachhav HM, Bhagat SB, Telvekar VN. Efficient protocol for the synthesis of quinoxaline, benzoxazole and benzimidazole derivatives using glycerol as green solvent. *Tetrahedron Letters*. 2011;52(43):5697-701.
- [2] Bansal S. Recent Advances in Synthesis of Benzoxazole. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 2021;18(3):383-97.
- [3] Zheng X, Liu W, Zhang D. Recent Advances in the Synthesis of Oxazole-Based Molecules via van Leusen Oxazole Synthesis. *Molecules*. 2020;25(7).
- [4] Oshimoto K, Tsuji H, Kawatsura M. Synthesis of benzoxazoles via the copper-catalyzed hydroamination of alkynones with 2-aminophenols. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2019;17(17):4225-9.
- [5] Gan H. S8-Mediated Cyclization of 2-Hydroxy/Amino anilines with Arylacetylene: Approach to Benzoxazoles and Benzimidazoles. *ChemistrySelect*. 2019;4(29):8598-601.
- [6] Kakkar S, Tahlan S, Lim SM, Ramasamy K, Mani V, Shah SAA, et al. Benzoxazole derivatives: design, synthesis and biological evaluation. *Chemistry Central Journal*. 2018;12(1):92.
- [7] Desai S, Desai V, Shingade S. In-vitro Anti-cancer assay and apoptotic cell pathway of newly synthesized benzoxazole-N-heterocyclic hybrids as potent tyrosine kinase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*. 2020;94:103382.
- [8] Zomorodian K, Khabnadideh S, Sakhteman A, Bi B, Mirjalili F, Ranjbar M, et al. SYNTHESIS AND ANTIFUNGAL ACTIVITY