

تهیه مشتقات هتروسیکلیک

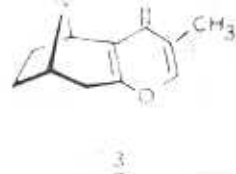
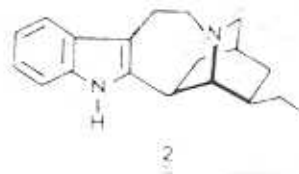
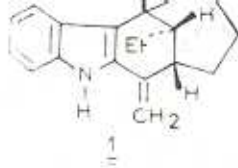
رحیم تدینی

گروه شیمی دانشگاه اربیت معلم

بسیاری از الکل‌وئیدها مانند اولئین ۱ (Uleïne) ، ایبوگامین ۲ (Ibogamine) بلندین ۳ (bellendine) که خاصیت دارویی دارند شامل مولکول‌هایی می‌باشند که در ساختمان آنها سیستم‌های بی‌سیکلیک ، تری‌سیکلیک وجود دارد که یکی از اتم‌های تشکیل دهنده سیستم‌های بالا اتم ازت می‌باشد . تهیه این مواد به روش‌های شیمیائی مورد توجه بسیاری از آزمایشگاه‌ها است و روز به روز گسترش زیادی تری پیدامی‌کند.

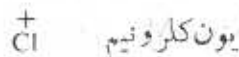
چندین روش برای تهیه ترکیبات بالا وجود دارد که یکی از آنها واکنش افزونی درون اجزائی (Intramolecular) ، N کلروامین $>N-cl$ بر بند دوگانه میباشد که در سال‌های اخیر مورد توجه بیشتری قرار گرفته است . با استفاده از این واکنش‌ها نتوانسته‌اند به آسانی تمام قسمت‌های مولکول الکل‌وئید را تهیه کنند ولی تهیه اسکلت‌های ساده تری از الکل‌وئیدها که شامل اتم ازت میباشد امکان پذیر گردیده است.

برخی از این اسکلت‌ها که شامل آزا بی‌سیکلیک و آزا تری‌سیکلیک میباشد خودشان خاصیت بیولوژیکی دارند ولی سعی شده است که با استفاده از مولکول‌های ساخته شده مورد بحث مولکول کامل الکل‌وئیدها را تهیه نمایند.



کنش‌های N کلروامین

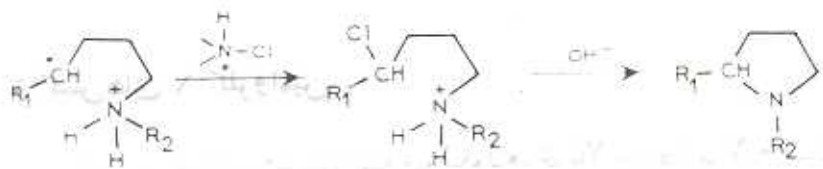
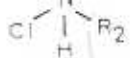
قبل از اینکه بروشهای تهیه مولکول‌های بالا بپردازیم لازم است که اشاره‌ای به نوع کنش‌های N کلروامین‌های اشباع و غیر اشباع بنمائیم. N کلروامین‌ها می‌توانند در شرایط سبب آزمایشگاهی بر بند کربن - کربن سیر نشده به ویژه بر بند دوگانه افزوده شوند، همچنین نتوانند با مولکول‌های سیر شده واکنشهای استخلافی ویژه‌ای که به واکنش Hofmann - Loeffler - Freytag (۱) معروف می‌باشند بدهند. اگر واکنش اخیر روی زنجیر شامل N و امین انجام شود معمولاً استخلاف ازت با هیدرژن کربن δ صورت می‌گیرد. به طور کلی N و امین‌ها در شرایط گوناگون آزمایشگاهی در واکنش‌هایی می‌توانند برخی از یونها و رادیکال‌های واسطه را ایجاد کنند که متداولترین آنها عبارتند از:



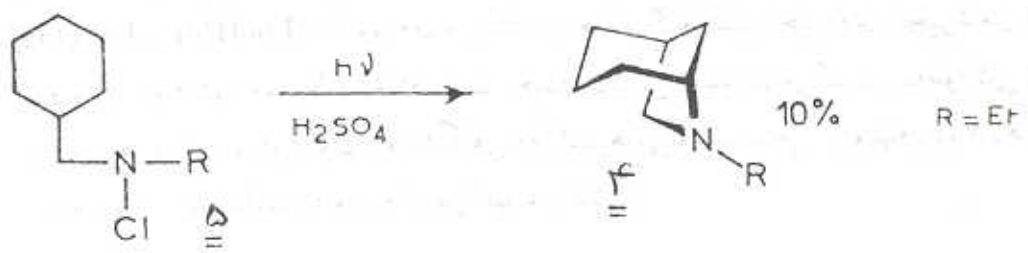
بر این واکنش‌های N کلروامین متنوع می‌باشند و مقاله‌های زیادی در این مورد انتشار یافته از بین آنها میتوان مقاله‌های Kovacic (۲) و Gassman (۳) را ذکر کرد.

کنش‌های رادیکالی - واکنش (Hofmann, Loeffler, Freytag) H. I. F

قدیمی‌ترین و شاید معروف‌ترین واکنش‌های N کلروامین‌ها که برای سنتز ترکیبات وسیع‌الکلیک از ته مورد استفاده قرار گرفته و واکنش رادیکالی از نوع واکنش H. I. F می‌باشد مکانیسم آن چنین است.

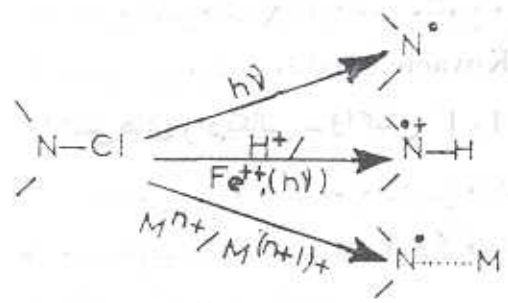


با استفاده از این واکنش تعداد زیادی از ترکیبات هتروسیکلیک از ته تهیه شده است، بعنوان مثال می توان ۲ اتیل ۲ آزابی، سیکلو [۳ و ۲ و ۱] اکتان ۳ (۴) را نام برد که در این تابش اشعه ماوراء بنفش از کلر و آمین ۵ در حضور اسید سولفوریک تهیه گردیده است.

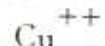


فعالیت رادیکال های آزاد واسط آمینه، که در واکنش های N کلرو آمین بر بند دو گانه تشکیل می شوند، بوسیله بسیاری از پژوهشگران شیمی بوئره بوسیله Neale (۵) Minisci (۶) Surzur (۷)، و همکارانشان بررسی شده است.

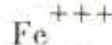
در این واکنش ها با در نظر گرفتن شرایط آزمایشگاهی وجود سه نوع رادیکال آزاد واسط پیشنهاد شده است که عبارتند از $\dot{N} >$ رادیکال آمینو، $\dot{N}^+ > H$ رادیکال آمینه پروتونه شده یا آمینیوم **Aminium** و کمپلکس رادیکال آمینه با یک فلز $\dot{N} : \dots M$ (شامل فلزاتی مانند آهن و نیکل و غیره می باشد).



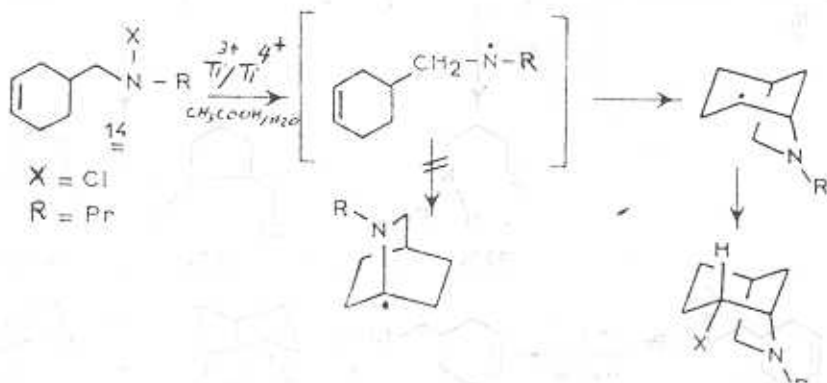
متانول



متانول



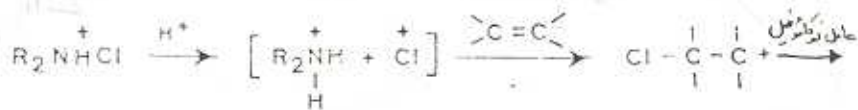
واکنش بالا در شرایط ذکر شده؛ بین دو مولکول که یکی شامل N-کاروآمین و دیگری دارای بند دوگانه می باشد (Intermolecular)، در درجه حرارت صفر با بهره کافی انجام شده است، ولی در حالتی که بند دوگانه و N کلسروآمین در یک مولکول باشند (Intramolecular) واکنش بهره خوبی ندارد. باید دانست که SURZUR (۹) و همکارانش توانسته اند با استفاده از محلول $\text{Ti}^{+++}/\text{Ti}^{++++}$ در مخلوط آب و اسید استیک واکنش افزونی درون مولکولی را با بهره ۷۷ درصد (نسبت به N-کلروآمین) عملی سازند.



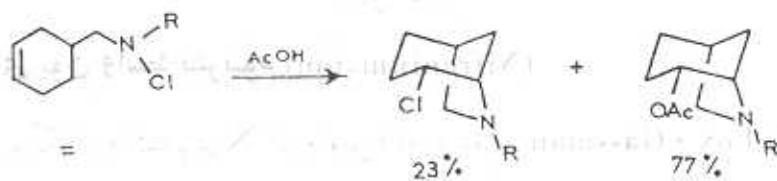
NEALE (۱۰) و همکارانش واکنشهایی را مورد بررسی قرار داده اند که در آنها N-کلروآمین در محلول اسید سولفوریک ۳M در اسید استیک، در حضور یون Fe^{++} و بکسک تایش ماوراء بنفش (برای تحریک) بر بند سیر نشده الکنها و الکینها افزوده میشود. در این واکنشها طبق مکانیسم زیر رادیکال آمینه پروتون دار بعنوان جسم واسط تشکیل می شود و بر بند سیر نشده افزوده می گردد.



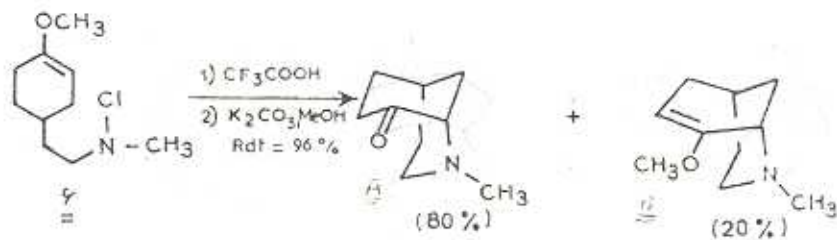
یون پروتون شده در حیات واسطه با تشکیل یون C و افزودن آن بر بند دو گانه در الکن های دو استخلافی بر واکنش افزونی رادیکالی غلبه می کند.



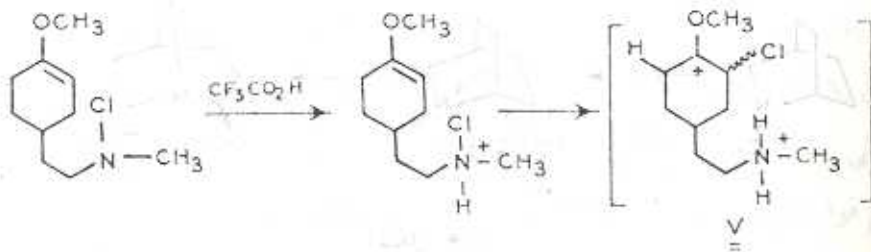
Surzur (۷)، (۱۱) و همکارانش نیز در جریان واکنش های افزونی N کلروامین بر بند دو استخلافی، در حضور اسید، محصولی بدست آوردند که مکانیسم کلره شدن الکتروفیلی دو گانه را تأیید می کند.

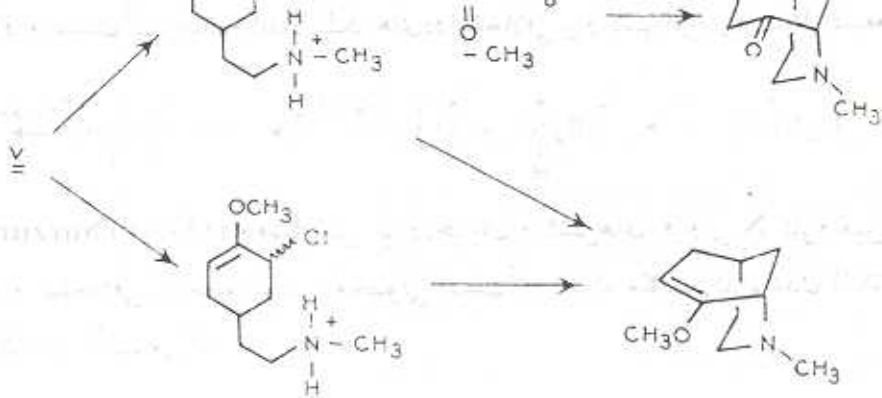


که با نتایج حاصل از کارهای ما (۱۲) درباره واکنش های افزونی درون اجزائی N کلروامین بند دو گانه اتر-انول در N کلروامین ۶ در اسیدتری فلورو استیک (مکانیسم الکتروفیلی کلره بند دو گانه) تطبیق می کند.



مکانیسم واکنش:

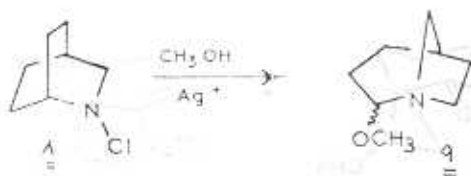




(شکل ۱۳)

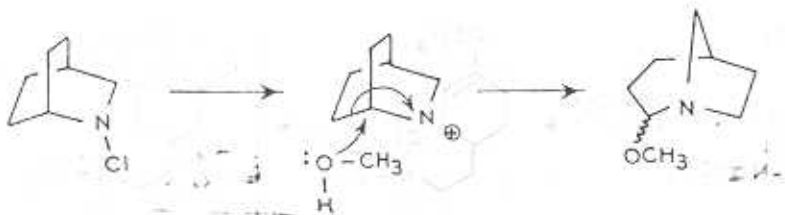
واکنش‌های یون واسط نیترونیوم (Nitrenium-ion)

نوع دیگر از واکنش‌های N کلروامین (که به عقیده Fox و Gassman (۱۳) . (۱۳) از نوع با دخالت یون نیترونیوم واسط انجام پذیر می‌باشد) نوآرایی (Rearrangement) از نوع Wagner-Meerwein میباشد که در جریان سولولیز (Solvolysis) برخی از N کلروامین‌های بی‌سیکلیک در حضور نمک نقره مشاهده شده است. در زیر نمونه‌ای از تبدیل N کلروامین ۸ به جسم ۹ دیده می‌شود:

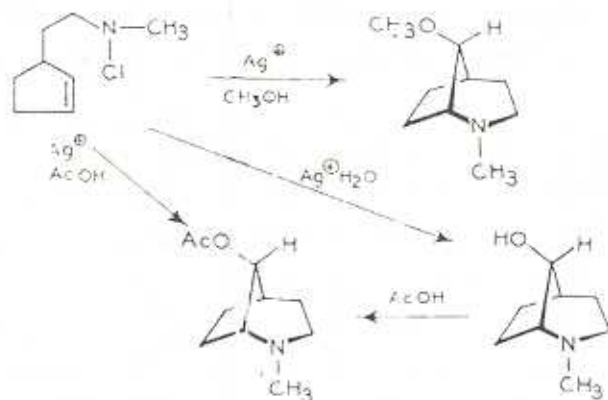


(شکل ۱۳)

گاسمن و فوکس مکانیسم عمل بالا را به صورت زیر پیشنهاد کرده‌اند.

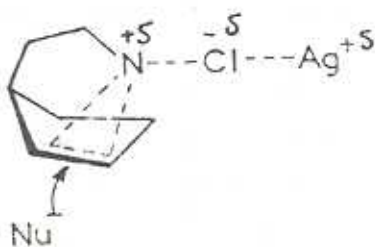


(شکل ۱۴)



(شکل ۱۵)

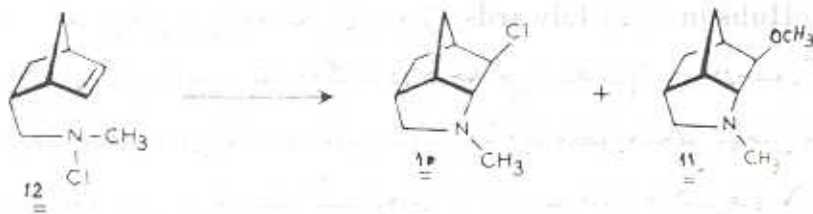
باید گفت که واکنش افزونی N کلروامین در شرایط فوق الذکر کاملاً از نوع واکنش ویژه S_N1 (Stereospecific) می باشد و در نتیجه محصول آن بایک افزونی ترانس مطابقت می کند (به اتم ازت)



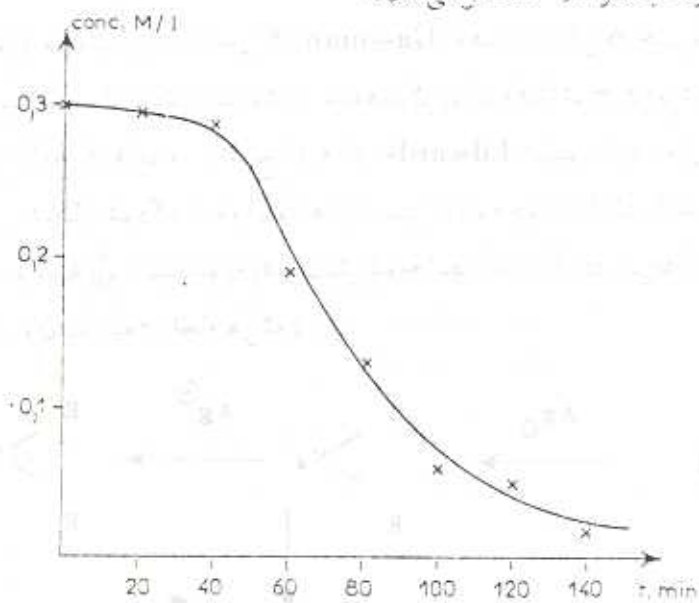
(شکل ۱۶)

اما برخی از پژوهشگران به ویژه Edwards (۱۵) و Hobson (۱۶) برای واکنش- S_N1 N کلروامین بر بند دو گانه، در درجه حرارت های پائین و در حضور Ag^+ ، یک مکانیسم یکالی پیشنهاد می کنند. در تعقیب نتایج بالا و به منظور مشخص ساختن مکانیسم واکنش هایی فوق و نیز برای سنتز سیستم های آزارتی سیکلیک واکنش های N کلروامین ۱۲ رادر

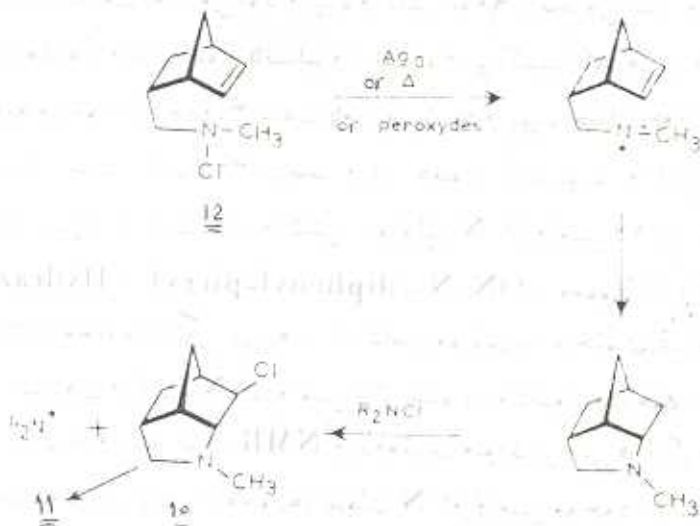
Solvant	Catalyseur	Température	Durée de réaction	Proportions relatives des produits obtenus				Rdt
				<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	non identifié	
CH ₃ OH		60-70°	16 h.	5%	74%	18%	3%	60%
"	Ag ₂ O/S ₂	"	2,5/3h.	41%	59%			85/90%
"	Trace Ag ₂ O/S ₂	"	"	50%	45-47%		3-5%	85/90%
"	Ag ₂ O/S ₂	"	10 h.	Trace	97%		3%	80/86%
"	Ag/S ₂	"	2/3,5h.	27%	68%		5%	90%
"	Péroxyde S ₂	"	3 h.	46-47%	49-50%		5%	84%
"	AgNO ₃	"	3 h.	10%	80%		10%	34%
"	AgNO ₃ /S ₂	"	3/3,5h.	Trace	98%		2%	85%
CHCl ₃	Ag ₂ O/S ₂	40-50°	1 h.	100%				75%
		Reflux	73 h.	60%		20%	15%	35%
CH ₃ COOH H ₂ O	Ti ³⁺			90%		10%		60%



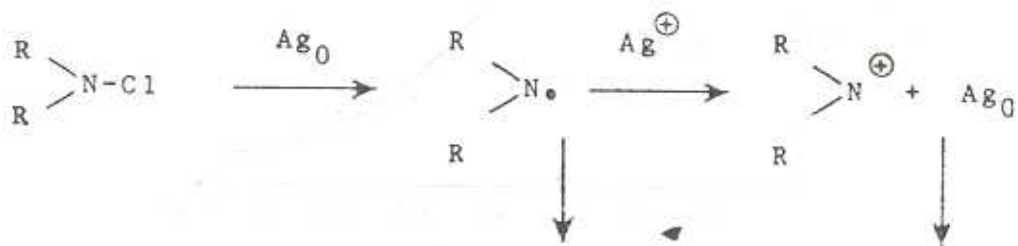
اندمان آن ۶۰ درصد بوده است، در صورتی که واکنش بالا در حضور اکسید نقره (در زیر
 همسفر ازت) در ۳ ساعت کامل می شود و بهره واکنش به ۹۰ درصد می رسد. واکنش سولولیز N
 کروامین ۱۲ در متانول و در حضور کاتالیزور نقره و پراکسید که هر دو واکنش با مکانیسم
 دیکالی توجیه می شوند در حدود ۳ ساعت کامل می گردد و بهره حلال کافت (سولولیز) بالا با
 نرات نقره در غیاب ازت ۳۴ درصد و در حضور ازت بهره واکنش به ۶۴ درصد
 رایش می یابد باید دانست که واکنش سولولیز N کلروامین ۱۲ در متانول در حضور
 تالیزور N,N-diphenyl-picryl-Hydrazyl (که معمولاً از واکنشهای رادیکالی
 لوگیری می کند) مخلوط رنگی می دهد، که شامل موادی با ساختمان غیر مشخص می باشد.
 سوی دیگر پیشرفت واکنش N کلروامین ذکر شده در متانول در حضور Ag₂O از زمان
 رع تا کامل شدن به وسیله طیف NMR ویدومتری مورد بررسی قرار گرفته و نمودار زیر
 است آمده است که در آن یکی از محورها غلظت N کلروامین موجود در نمونه و محور دیگر
 زمان مربوط به نمونه را مشخص می سازد.



نمودار بالا نشان می دهد که سرعت واکنش ابتدا خیلی کند است (Induction period)
 سپس سرعت بیشتری پیدا می کند، این پدیده مشخص کننده یک واکنش رادیکالی است.
 نمودار وجودول بالا نظریه Hobson, Edwards و همکارانش را در مورد رادیکالی بودن
 ایسم واکنش افزونی درون اجزائی N کلروامین بر بند دو گانه در حضور Ag تأیید می کند



اما این نوع مکانیسم با نتایجی که **Gassman** و همکارانش در جریان سولولیز **N** کلرو و امین های سیر شده، که در شرایط مشابه مشاهده کرده اند و قبلاً شرح داده شد، مغایرت دارد. در این مورد نیز نتایج کارهای ما با نتایج کارهای **Edwards** تطبیق دارد یعنی اگر رادیکال امینو در محیطی تشکیل شود که در مولکولها بند سیر نشده وجود نداشته باشد، رادیکال امینو واسط می تواند بوسیله Ag^+ اکسید شود و به یون نیترو نیوم واسط تبدیل گردد. پس به این ترتیب واکنش مزبور با دخالت یون نیترو نیوم انجام می شود.



واکنش رادیکالی

واکنش یون نیترو نیوم

نتیجه:

در این پژوهش فعالیت **N** کلرو و امین ها نسبت به بند دو گانه کربن - کربن و بند دو گانه اتر انول مورد بررسی قرار گرفته و دو قسمت قابل توجه در آن می باشد:

ش مناسب برای تهیه سیستم‌های ازابی سیکلیک و تری سیکلیک می‌باشند که این‌ها می‌توانند ده اولیه خوبی برای تهیه الکوئیدها (که دارای خاصیت بیولوژیکی هستند) باشند. به علاوه مان داده شده و اکشن‌های افزونی N کلر و امین‌ها بر بند دوگانه کربن-کربن در حضور کاتالیزور سید نقره روش بسیار مناسبی برای تهیه امین‌های چند حلقه‌ای است.

۲- از نظر مکانیسم: واکنش‌های افزونی N کلر و امین بر بند دوگانه در شرایط مختلف آزمایشگاهی و با در نظر گرفتن ساختمان N کلر و امین می‌توانند دارای مکانیسم‌های متفاوت باشند، به طوری که افزایش N کلر و امین بر بند دوگانه اثر انول در محیط اسیدی با دخالت یون Cl^- انجام می‌شود برعکس در حضور کاتالیزور نقره فلزی، اکسید نقره به احتمال زیاد Ag^+ انیسم رادیکالی دارد و همچنین در حضور کاتالیزور Ag^+ در برخی از شرایط می‌تواند با حالت یون نیترونیوم واسط انجام گیرد.

روش تجربی

طیف IR مولکولهای مورد بحث در کارما بوسیله دستگاه پرکن المردل ۲۵۷ بصورت بلول در تتراکلورکربن یا کلروفرم با يك سل نمک طعام (به ضخامت ۱/۰ mm) و طیف‌های nm به سیله دستگاه واریان ۶۰A و واریان WG ۱۰۰ و کامکا ۲۵۰ MHz گرفته شده است. طیف آخری علامت‌های s و d و t و q بر ترتیب علامت‌های طیفی یگانه، دوتائی، تائی و چهارتائی و پهن را نشان می‌دهند) و طیف جرمی بوسیله دستگاه واریان MAT-CH- (۷۰eV) تهیه شده است. کروماتوگرافی در فازگازی بوسیله دستگاه AEROGRAF ۹۲۰ و P۴ ۹۰ انجام شده است.

نقطه ذوب مواد بوسیله دستگاه KOFFLER (Fk) و یا بكمك يك ميكروسكپ REICHER (Fr) با پلاتین گرم‌کننده تعیین گردیده است.

تهیه N کلر و امین ۶

در يك بالن ۵۰ میلی لیتری که بوسیله کاغذ آلومینیوم پوشیده شده است محلولی از يك م (۵/۸ میلی مول) امین مربوطه در ۴ میلی لیتر کلرور متیلن و ۱۲ میلی لیتر هیپوکلریت (۱M) وارد می‌کنند مخلوط يك ساعت و نیم در درجه حرارت معمولی بهم زده می‌شود فاز را از آب جدا کرده بقیه ماده آلی را از آب بوسیله کلرور متیلن جدا و فازهای آلی را پس شستشو با آب روی سولفات منیزیم خشک می‌کنند. سپس محلول را صاف و کلرور متیلن آن را

IR (CCl₄) : 1665 (C=C) ; 1210 (O-CH₃) cm⁻¹

RMN (CCl₄) : δ ppm : 1,20 - 2,30 (m, 9H) ; 2,9 (s + m, 5H) ; 3,4 (s, 3H) ; 4,5 (m, 1H).

حلال کافت N کلروامین ۶ در اسید تری فلورواستیک

در یک بالن ۱۰۰ میلی لیتری ۱۵ میلی لیتر اسید تری فلورواستیک خالص وارد می کنند و تا صفر درجه سرد می نمایند سپس قطره قطره به آن ۱ / ۱ گرم کلروامین ۶ می افزایند پس از ۵ ساعت اسید را در فشار کم تقطیر می کنند. جسم باقیمانده را در ۱۰ میلی لیتر متانول حل کرده و با کربنات پتاسیم قلیائی می کنند (PH = ۱۰) مخلوط را یک ساعت و نیم تا جوش متانول حرارت می دهند پس از سرد شدن متانول را تبخیر کرده جسم باقیمانده را در مقدار کمی آب حل می نمایند محصول را بوسیله کلروفرم از محلول آبی جدا نموده روی سولفات منیزیم خشک می کنند پس از حذف حلال در فشار کم ۸۰۰ میلی گرم مایع زرد رنگ بدست می آید که شامل ۸۰ درصد استون A و ۲۰ درصد اترانول B می باشد. (۹۶٪ بهره)

مشخصات فیزیکی جسم A

M⁺ = 133 (C₉H₁₅NO) pic de base m/e = 56

IR (CCl₄) : ν = 1707 cm⁻¹ (C=O)

RMN (CCl₄) : δ ppm : 1,5-3,0 (m, 12H) avec un singulet élargi δ 1,95 ; 2,18 (r, 3H).

point de fusion F_g 214°C-214°C (lit. 218-219°C)

مشخصات فیزیکی جسم B

M⁺ = 167 (C₁₀H₁₇NO) pic de base m/e = 110

IR (CCl₄) : ν = 1660 (C=C) ; 1210 (O-CH₃) cm⁻¹

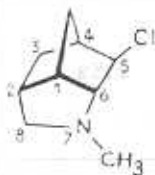
RMN (CCl₄) : δ ppm : 1,10-2,64 (m, 9H) ; 2,11 (s, 3H) ; 2,95 (t large, 1H) ; 3,43 (s, 3H) ; 4,70 (t large, 1H).

در يك بالان ۲۵۰ ميلي ليتري محلول ۳/۲ گرم N كلر وامين ۱۲ را در ۱۵۰ ميلي ليتر متانول مي نمايند. محلول را مدت ۱۶ ساعت مي جوشانند (آزمایش يدو متری نشان می دهد که در مدت تمامی N كلر وامين مصرف شده است). متانول را در فشار کم تبخير کرده و جسم باقیمانده محلول سود (۱۵ درصد) حل می کنند محصول را با اتر از آب جدا و پس از خشک کردن در کم تبخير می نمايند. ۳ گرم محصول بدست می آید که مخلوطی از سه ترکیب می باشد: ۱۸ (درصد)، ۱۰، ۵ (درصد) و ۱۱ (۷۴ درصد). (بهره عمل ۶۰ درصد)

مشخصات فیزیکی ۱۰

$M^+ = 171 \text{ et } 173, (C_9H_{14}NCl), \text{ pic de base m/e } 94$

$IR_{(CHCl_3)} : 2950 \text{ cm}^{-1} \nu_{\text{max}} (C-H)$



طیف nmr در صفحه ۳۸

مشخصات فیزیکی ۱۱

$M^+ = 167 (C_{10}H_{12}NO) \text{ pic de base m/e } 152$

$IR_{(CHCl_3)} : 1690 \text{ cm}^{-1} \nu(C=O)$

$RMN_{(CDCl_3)} : \delta \text{ ppm} = 0,86 (d \text{ de } t, 1H), H_3 \text{ endo } J=12Hz \text{ et } 2Hz$
 $1,35 (d \text{ de } m, 1H), J=10Hz ;$

$1,5-1,98 (m, 2H) ;$

$2,24 (m, 2H) ;$

$2,53 (s, 3H), S-CH_3 ;$

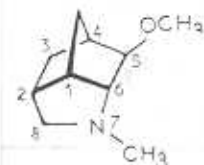
$2,13-2,4 (m, 1H) ;$


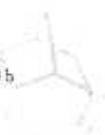
$2,53 (d, 1H), H_{8b} ; J_{H_{8b}, H_{8a}} = 10Hz ;$

$2,87 (m, 2H) \text{ avec un quadruplet } (H_{8a}) \text{ et un doublet } (H_6) ;$

$3,18 (s \text{ large}, 1H), H_5 ;$

$3,32 (s, 3H), O-CH_3.$



3,22	1 H	Doublet	H ₆
2,92	1 H	quadruplet	H _{8a}
2,65	4 H	Triplet élargi	H ₁
2,58 	1 H	Doublet	H _{8b}
2,52	3 H	Singulet	-CH ₃
2,30	2 H	Multiplet	H ₂ +H ₇
1,98	2 H	Multiplet	H _{9a} +H _{3exo}
1,47	1 H	Doublet élargi	H _{9b} 
1,06	1 H	Doublet (de triplets)	H _{endo}

۲ گرم از N کلروامین ۱۲ را در ۸۰ میلی لیتر متانول حل کرده مخلوط را در یک بالن به سردکننده وارد می کنند (در زیر آتمسفر ازت) ۱ تا ۲ گرم اکسید نقره به آن اضافه و مخلوط را بمدت ۳ ساعت می جوشانند. مخلوط را با فلوریزیل صاف کرده و فلوریزیل متانول می شویند تا تمامی محصول در متانول حل شود. متانول را در فشار کم تبخیر می کنند تا رتیب ۱/۶ گرم محصول بدست می آورند که شامل جسم ۱۰ (۴۱ درصد) و جسم ۱۱ (۵۹ درصد) می باشد. (بهره عمل ۸۶ درصد)

باید دانست که اگر در آزمایش بالا حرارت دادن مخلوط را ۱۰ ساعت ادامه دهند فقط ۱۱ با بهره ۸۰ تا ۸۶ درصد بدست می آید.

کافت N کلروامین ۱۲ در کلروفرم در حضور اکسید نقره

در یک بالن سه دهانه مجهز به سردکننده زیر آتمسفر ازت مخلوطی از ۴ گرم N کلروامین صورت مخلول در ۷۰ میلی لیتر کلروفرم و سه گرم اکسید نقره وارد نموده مدت ۵ ساعت تا جوش کلروفرم حرارت می دهند. مخلوط را روی فلوریزیل صاف کرده و فلوریزیل را با فرم می شویند تا تمامی محصول در کلروفرم حل گردد پس از تبخیر حلال در فشار کم ۳ گرم از ۱۰ بدست می آید (بهره عمل ۷۵ درصد)

کافت کلروامین ۱۲ در متانول در حضور نقره

۵۰ میلی گرم از N کلروامین ۱۲ را در ۲۰ میلی لیتر متانول حل می کنند و در زیر آتمسفر به آن ۲۰۰ گرم بودر نقره می افزایند مخلوط را ۲ تا ۳ ساعت تا نقطه جوش حرارت می دهند. سرد شدن مخلوط به آن تا $PHI = 10$ کرنات پتاسیم می افزایند دوباره مخلوط را بمدت ۳ ساعت تا حرارت جوش گرم می کنند. پس از سرد شدن مخلوط را صاف و محصول زیر را در فشار کم تبخیر می کنند جسم باقیمانده را در مقدار کمی آب حل کرده و محصول را بوسیله آب جدا می کنند پس از خشک کردن محلول انری و حذف حلال در فشار کم ۴۳۰ میلی گرم بدست می آید که شامل جسم ۱۰ (۲۷ درصد) و ۱۱ (۶۸ درصد) و جسم ناشناخته (۵ درصد) است (بهره عمل ۸۹-۹۰ درصد)

کافت N کلروامین ۱۲ در متانول در حضور نترات نقره

الف : ۸۰۰ میلی گرم از N کلروامین ۱۲ را در ۱۵ میلی لیتر متانول حل می کنند و به

صافی را با محلول سود ۱۵ درصد قلیائی نموده و مواد آلی را با کلروفرم از آب جدا می کنند
فاز آلی را پس از خشک کردن در فشار کم تبخیر می کنند بدین ترتیب ۲۵۰ میلی گرم محصول بدست
می آید که شامل جسم ۱۰ (۱۰ درصد) و جسم ۱۱ (۸۰ درصد) و جسم ناشناخته (۱۰ درصد) میباشد
(بهره عمل ۳۳ درصد)

ب: واکنش بالا در همان شرایط اما در زیر آتمسفر ازلت انجام شده و محصولی داده است که
شامل جسم ۱۰ (۲ تا ۵ درصد) و جسم ۱۱ (۹۵ تا ۹۸ درصد) میباشد
(بهره عمل ۶۴ درصد)

حلال کافت N کلروامین ۱۲ در متانول در حضور پراکسید بنزونیل

محلول ۵۰۰ میلی گرم N کلروامین ۱۲ در ۲۰ میلی لیتر متانول را در زیر آتمسفر ازلت
قرار داده به آن ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم پراکسید می افزایند مخلوط را در حال هم زدن ۳ تا ۳/۵
ساعت تا جوش حرارت میدهند پس از سرد شدن مخلوط را صاف نموده و محلول زیر صافی زادر
فشار کم تبخیر می کنند جسم باقیمانده را در مقدار کمی از آب حل کرده و بوسیله اتر مواد آلی را از
آب جدا می کنند محلول اتری را پس از خشک شدن تبخیر می کنند بدین ترتیب ۴۲۰ میلی گرم
محصول بدست می آورند که شامل مواد زیر می باشد: جسم ۱۰ (۴۷ درصد) جسم ۱۱ (۵۰ درصد)
جسم ناشناخته (۳ درصد)

- ١- M.W. Wolff - chem. Rev. 1963 63 55
- ٢- P. Kovacic , M.K. Lowery and K.W. Field chem. Review
1970 70 639
- ٣- P.G. Gassman Acc. chem. Research 1970 3 26
- ٤- P.G. Gassman B.L. Fox J. org chem. 1967 32 3679
- ٥- F. Minisci , R. Galli chem Ind (Milan) 1963 45 1400
F. Minisci , R. Galli G. Pollina chem. ind. (Milan) 1965
47 736 .
- ٦- R.S. Neale N. Marcus J. org. chem. 1969 32 3273
- ٧- J.M. Surzur L. Stella and P. Tordo Tetrahedron Letters
1970 3107
J.M. Surzur L. Stella and R. Nougier Tetrahedron
Letters 1971 903
- ٨- L. Stella These Marseille 1972 n° CNRS A.O. 6273
- ٩- J.M. Surzur L. Stella and Tordo Bul. soc. chim France
1970 111.
- ١٠- R.S. Neale Synthesis 1971 1
- ١١- P. Tordo These Marseille 1971
- ١٢- R. Tadayoni, A. Heumann , R. Furstoss and B. Waegell
Tetrahedron Letters 1973 30 2879
- ١٣- P. G. Gassman B.L. Fox chem. comm. 1966 153
- ١٤- P.G. Gassman B.L. Fox J. Amer. chem. Soc. 1967 89 33
- ١٥- C.E. Edwards D. Vocelle and J.W. Apsimon Can J. of
Chem 1972 50 1167
- ١٦- J.W. Bastable , J.D. Hobson and W.D. Riddell J. chem
Soc 1972 2205
- ١٧- R. Tadayoni These Marseille
- ١٨- R. Tadayoni J. Lacrampe A. Heumann R. Furstoss and
B. Waegell Tetrahedron letters 1975 10 735