

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه شهید بهشتی

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه دوره دکتری (شیمی آلی)

عنوان:

رویکردی جدید در سنتز کینازولیتون ها و دی هیدرو کینازولینون ها

نگارش:

مصطفی باغبان زاده

استاد راهنما:

دکتر مینو دبیری

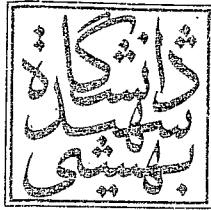
استاد مشاور:

دکتر پیمان صالحی

۱۳۸۸/۱۰/۲۰

معاونت اساتید

شهرک



« صورتجلسه دفاع از رساله دکترا »

تهران ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳ اوین جلسه ارزیابی رساله آقای مصطفی باغبان زاده فرزند عباسعلی دارای شناسنامه

شماره ۱۱۱۲ صادره از مشهد متولد ۱۳۵۹ دانشجوی دوره دکترای رشته شیمی باعنوان: تلفن: ۲۹۹۰۱

رویکردی جدید در سنتز کینازولینون ها و دی هیدروکینازولینون ها

به راهنمایی خانم دکتر مینو دبیری طبق دعوت قبلی در تاریخ ۱۳۸۷/۱۱/۹ تشکیل گردید و براساس رای هیات داوران و با عنایت به ماده ۲۲، ۲۳، ۲۱، تبصره های مربوطه مندرج در آیین نامه دوره دکترای مورخ ۱۳۷۲/۱۲/۸، رساله مزبور با نمره ... درجه ... مورد تصویب قرار گرفت.

اعضای هیات داوران :

امضاء درجه دانشگاهی

نام و نام خانوادگی

استاد
استاد
استاد
استادیار
استاد
استاد
استادیار
ناظر تحصیلات تکمیلی

- ۱- استاد راهنما : خانم دکتر مینو دبیری
- ۲- استاد مشاور: آقای دکتر پیمان صالحی
- ۳- داور داخل دانشگاه: آقای دکتر احمد شعبانی
- ۴- داور داخل دانشگاه : آقای دکتر ایوب بازگیر
- ۵- داور خارج از دانشگاه: آقای دکتر سعید بلالائی
- ۶- داور خارج از دانشگاه: آقای دکتر مجید ممهد هروی
- ۷- داور داخلی و نماینده تحصیلات تکمیلی: آقای دکتر خسرو جدیدی

تقدیم به:

چشمهای مهربان پدرم، که آینه آفتاب است.

مادرم، که سرودن از عشق بدون او هدر دادن واژه
است.

همسر مهربانم، که تا هست من هم هستم.

سپاس و شکر خدای را که توفیق پیمودن این راه را به این بنده اش داد و در این راه یاریگرانی را به همراهیش فرستاد که به حق ایستادن در این مکان بدون کمک ایشان برای اینجانب مقدور نبود.

در ابتدا از پدر و مادرم سپاسگزارم چرا که کمک های همه جانبه آنان همواره همراه من بوده است. همچنین از برادرانم که همواره و به طرق مختلف مشوق من بوده اند تشکر می کنم.

از همسر مهربانم که به راستی یک همراه و پشتوانه قابل اتکا در طول این دوره بود و در تمامی مشکلات یار من بود کمال قدر دانی را دارم.

از خانواده همسرم که در طول این دوره همواره مشوق من بوده اند کمال سپاسگزاری را دارم.

از سرکار خانم دکتر دبیری استاد راهنمای گرامیم و جناب آقای دکتر صالحی تشکر می کنم چراکه در این مدت همچون یک دوست همراه و همیار من بودند و انجام و نوشتن این پایان نامه بدون کمک ها و راهنمایی های این دو بزرگوار مقدور نبود.

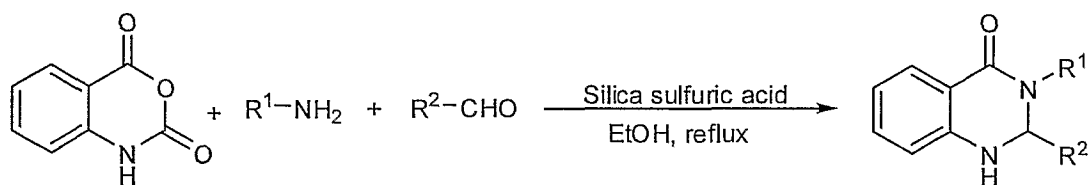
از آقایان دکتر ابراهیم سلیمانی و سید مجتبی میرحسینی مقدم به خاطر دوستی و کمک هایشان در طول این دوره سپاسگزارم.

همچنین از تمامی دوستانم و دانشجویان آزمایشگاه خانم دکتر دبیری که بودن در بین آنها بهترین خاطرات را برای من به همراه داشت تشکر می کنم.

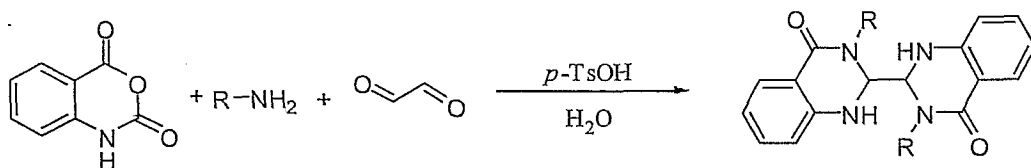
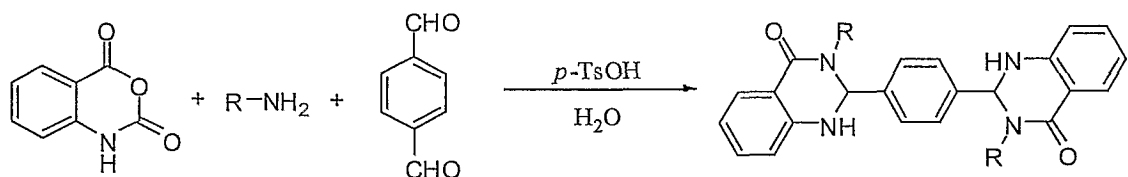
چکیده

کینازولینون ها دسته وسیعی از ترکیبات هتروسیکلی را تشکیل می‌دهند و از اهمیت دارویی، بیولوژیکی و صنعتی فراوانی برخوردار هستند. در این پایان‌نامه کوشش شده است تا روشی آسان و در عین حال قابل کاربرد جهت تهیه دسته وسیعی از دی‌هیدرو کینازولینون ها و کینازولینون ها معرفی شود. شرایط و عوامل مختلف موثر در واکنشها مورد بررسی قرار گرفته است. ضمن اینکه در انتها با استفاده از یک تکنولوژی نوین کتابخانه‌ای از مشتقات ۲-استریل کینازولینون ها تهیه شده است.

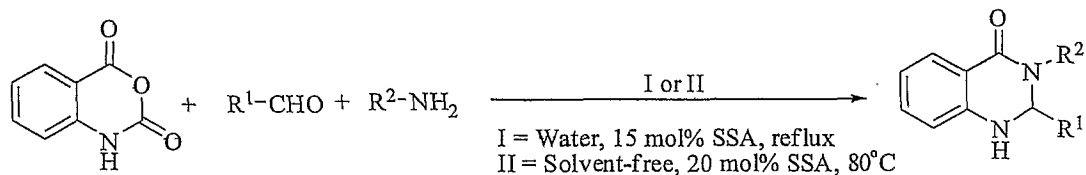
الف) سنتز یک مرحله‌ای و تک ظرف ۳،۲-دی‌هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون‌ها در حضور سیلیکا سولفوریک اسید و در حلال اتانول



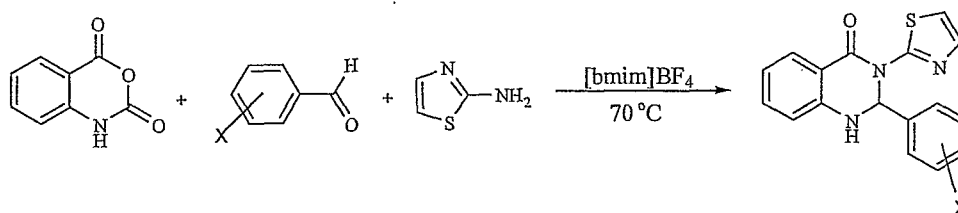
ب) سنتز مشتقات بیس ۳،۲-دی‌هیدرو کینازولین-۴-(۱H)-اون در محیط آبی



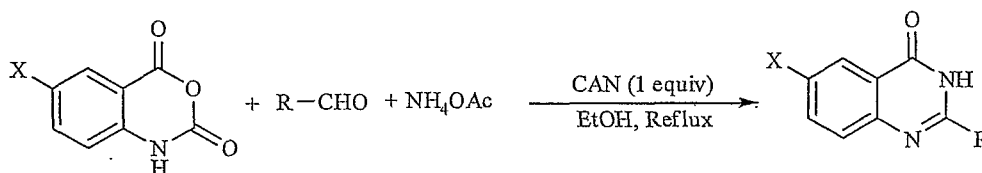
ج) بررسی اثر کاتالیزوری سیلیکا سولفوریک اسید در سنتز یک مرحله‌ای و تک ظرف ۳،۲-دی‌هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون‌ها در محیط آبی و تحت شرایط بدون حلال



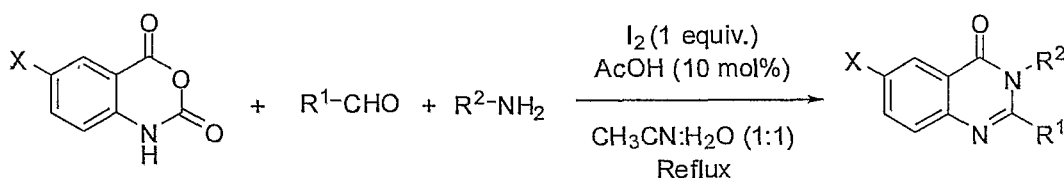
د) سنتز یک مرحله‌ای و تک ظرف مشتقات جدیدی از ۳،۲-دی‌هیدروکینازولین-۴(۱H)-اون‌ها در مایع یونی ۱-بوتیل-۳-متیل‌ایمیدازولیوم تترا فلوروبورات $[bmim]BF_4$



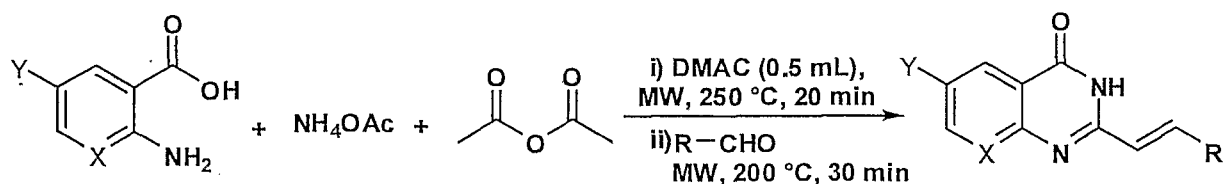
ه) سنتز یک مرحله‌ای و تک ظرف کینازولینون‌های دارای استخلاف در موقعیت ۲ در حضور سربک‌آمونیم‌نیترات



و) سنتز یک مرحله‌ای و تک ظرف کینازولینون‌های دارای استخلاف‌های ۲ و ۳ در حضور ید ملکولی



ز) سنتز کتابخانه‌ای، دو مرحله‌ای و تک ظرف ۲-استریل کینازولینون‌ها تحت تابش مایکروویو



فهرست

- فصل اول: مقدمه..... ۱
- ۱-۱- کینازولینون ها..... ۲
- ۲-۱- خواص کینازولینون ها..... ۳
- ۳-۱- روش های سنتزی کینازولینون ها..... ۴
- ۱-۳-۱- کینازولینون های دارای استخلاف در موقعیت ۲..... ۴
- ۱-۳-۱-۱- امید دار کردن و حلقوی شدن مشتقات ۲-آمینو بنزویک اسید..... ۴
- ۱-۳-۱-۲- تراکم ایمیدات ها با ۲-آمینو بنزویک اسید..... ۱۰
- ۱-۳-۱-۳- سنتز ۲-آلکیل تیو-کینازولینون ها از طریق تیوسیانات ها..... ۱۱
- ۱-۳-۱-۴- سنتز ۲-آمینو کینازولینون ها از طریق ایزو تیو اوره های متصل به رزین..... ۱۲
- ۱-۳-۱-۵- سنتز به روش هترو دیلز آلدردر..... ۱۳
- ۱-۳-۱-۶- واکنش نیتریل ها با ۲-آمینو بنز آمیدهای لیتیم دار شده..... ۱۴
- ۱-۳-۱-۷- واکنش متیل آنترانیلات با ایمیداتهای کربنی..... ۱۵
- ۱-۳-۱-۸- تراکم استرهای آنترانیلات با گوانیدین..... ۱۵
- ۱-۳-۱-۹- آریل کینازولینون ها از بنز تری آزین-۴-اون ها..... ۱۶
- ۱-۳-۱-۱۰- تراکم مستقیم آلدئید ها با آنترانیل آمید و مشتقاتش..... ۱۷
- ۱-۳-۱-۱۱- استفاده از واکنشگر ویلسمیر..... ۱۸
- ۲-۳-۱- کینازولینون های دارای استخلاف در موقعیت ۲، ۳..... ۲۰
- ۱-۲-۳-۱- سنتز کینازولین-۴-($3H$)-اون ها بر پایه استفاده از مشتقات آنترانیل آمید..... ۲۰
- ۲-۲-۳-۱- تهیه کتابخانه ای کینازولینون ها..... ۲۱
- ۳-۲-۳-۱- جفت کردن درون مولکولی آزید ها به گروه های کربونیلی..... ۲۲
- ۴-۲-۳-۱- تهیه کینازولینون های متصل به حلقه پیرول از طریق بنزو دیازوپین ها..... ۲۴
- ۵-۲-۳-۱- کینازولینون ها از طریق حلقوی شدن کاتالیست شده توسط مس..... ۲۵
- ۶-۲-۳-۱- سنتز کینازولینون های فلور دار..... ۲۶
- ۷-۲-۳-۱- سنتز کینازولینون ها با استفاده از ۳ و ۱- ($4H$) بنزو کسازینون ها..... ۲۷
- ۸-۲-۳-۱- سنتز کینازولینون ها از طریق کربونیل دار شدن حلقوی کاتالیست شده پالادیم..... ۲۹
- ۹-۲-۳-۱- بیس ایمیدوبیل کلرید برای تهیه کینازولینون ها..... ۳۱
- ۱۰-۲-۳-۱- واکنش آنترانیل آمید های متصل به پلیمر با ارتو فرمات ها..... ۳۲
- ۱-۲-۳-۱- تهیه کینازولینون ها با استفاده از نمک اپل..... ۳۳
- ۱-۲-۳-۱- تهیه کینازولینون با استفاده از ۱-استیل-۱-متیل هیدرازین..... ۳۵

- ۱-۳-۲-۱۳- سنتز کینازولین-۴-(۳H)-اون ها با استفاده از مشتقات آنترانیلیک اسید..... ۳۶
- ۱-۴-۱- روش های سنتز ۳،۲-دی هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون ها..... ۳۸
- فصل دوم، بخش تجربی..... ۴۴
- ۱-۲- اطلاعات عمومی دستگاهها..... ۴۵
- ۲-۲- ورقه های TLC..... ۴۵
- ۱-۳-۲- دستور کار عمومی جهت تهیه ۳،۲-دی هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون های در حضور سیلیکا سولفوریک اسید در حلال اتانول..... ۴۶
- ۲-۳-۲- سنتز ۳-اتیل-۲-(۴-نیتروفنیل)-۳،۲-دی هیدروکینازولین-۴-(۳H)-اون در حضور سیلیکا سولفوریک اسید و در حلال اتانول جوشان به عنوان دستور کار نمونه..... ۴۶
- ۲-۴-۲- دستور کار عمومی جهت تهیه ۳،۲-دی هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون ها در حضور پارا تولوئن سولفونیک اسید در حلال اتانول..... ۴۷
- ۲-۴-۲- سنتز ۳-اتیل-۲-(۴-نیتروفنیل)-۳،۲-دی هیدروکینازولین-۴-(۳H)-اون در حضور پارا تولوئن سولفونیک اسید و در حلال اتانول جوشان به عنوان دستور کار نمونه..... ۴۷
- ۲-۴-۲- دستور کار عمومی جهت تهیه بیس-۳،۲-دی هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون ها در حضور پارا تولوئن سولفونیک اسید در حلال اتانول..... ۴۸
- ۲-۴-۴- سنتز ۳-اتیل-۲-(۴-نیتروفنیل)-۳،۲-دی هیدروکینازولین-۴-(۳H)-اون در حضور پارا تولوئن سولفونیک اسید و در حلال اتانول جوشان به عنوان دستور کار نمونه..... ۴۸
- ۲-۴-۵- دستور کار عمومی جهت تهیه ۳،۲-دی هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون ها در حضور پارا تولوئن سولفونیک اسید در حلال آب..... ۴۹
- ۲-۴-۶- سنتز ۳-اتیل-۲-(۴-نیتروفنیل)-۳،۲-دی هیدروکینازولین-۴-(۳H)-اون در حضور پارا تولوئن سولفونیک اسید و در حلال اتانول جوشان به عنوان دستور کار نمونه..... ۴۹
- ۲-۴-۷- دستور کار عمومی جهت تهیه بیس-۳،۲-دی هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون ها در حضور پارا تولوئن سولفونیک اسید در حلال آب..... ۵۰
- ۲-۴-۸- سنتز ۳-اتیل-۲-(۴-نیتروفنیل)-۳،۲-دی هیدروکینازولین-۴-(۳H)-اون در حضور پارا تولوئن سولفونیک اسید و در حلال آب جوشان به عنوان دستور کار نمونه..... ۵۰
- ۲-۴-۹- داده ها و اطلاعات طیفی..... ۵۱
- ۲-۵-۱- دستور کار عمومی جهت تهیه ۳،۲-دی هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون های در حضور سیلیکا سولفوریک اسید در حلال آب..... ۵۵
- ۲-۵-۳- دستور کار عمومی جهت تهیه ۳،۲-دی هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون ها در حضور سیلیکا سولفوریک اسید در شرایط بدون حلال..... ۵۵

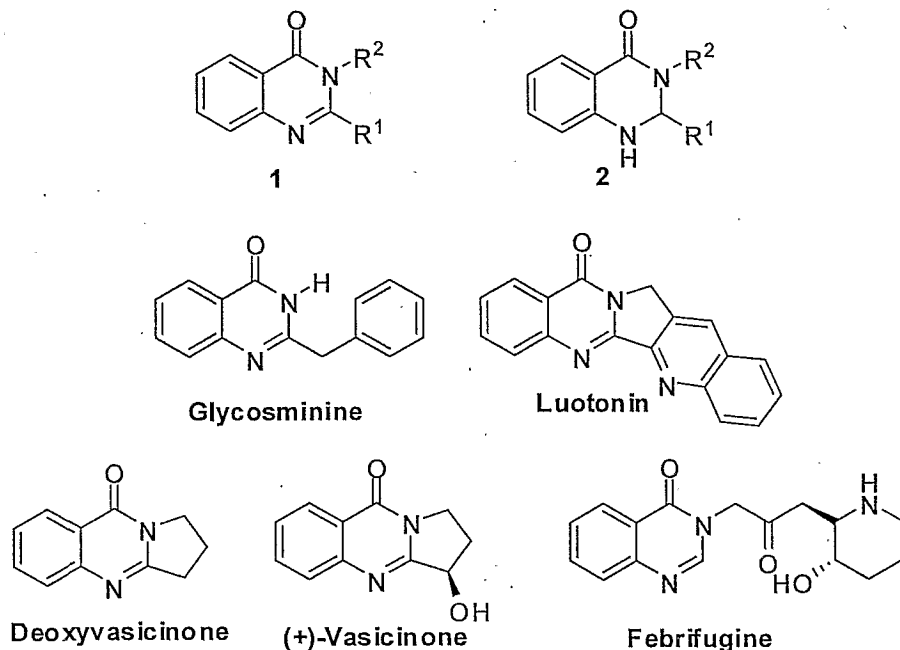
| | |
|--|-----|
| ۲-۵-۲-دستور کار عمومی جهت تهیه ۳،۲-دی‌هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون‌ها در حضور سیلیکا سولفوریک اسید در شرایط بدون حلال..... | ۵۶ |
| ۲-۶-۱-دستور کار عمومی جهت تهیه ۳،۲-دی‌هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون‌ها در مایع یونی [bmim]BF ₄ | ۵۷ |
| ۲-۶-۲-داده های طیفی محصولات جدید..... | ۵۷ |
| ۲-۷-۱-دستور کار عمومی جهت تهیه کینازولین-۴-(۱H)-اون‌ها در حضور سرب آمونیوم نترات در حلال اتانول..... | ۶۰ |
| ۲-۷-۲-سنتر ۲-فنیل کینازولین-۴-(۳H)-اون در حضور سرب آمونیوم نترات در حلال اتانول به عنوان دستور کار نمونه..... | ۶۰ |
| ۲-۷-۳-داده ها و اطلاعات طیفی..... | ۶۱ |
| ۲-۸-۱-دستور کار عمومی جهت تهیه کینازولین-۴-(۱H)-اون‌ها در حضور ید ملکولی..... | ۶۴ |
| ۲-۸-۲-دستور کار نمونه جهت تهیه ۳،۲-دی فنیل کینازولین-۴-(۳H)-اون در حضور ید ملکولی..... | ۶۴ |
| ۲-۸-۳-داده ها و اطلاعات طیفی..... | ۶۵ |
| ۲-۹-۱-دستور کار عمومی جهت تهیه کتابخانه ای ۲-استریل کینازولین-۴-(۱H)-اون‌ها تحت تاثیر مایکروویو..... | ۷۰ |
| ۲-۹-۲-داده ها و اطلاعات طیفی..... | ۷۰ |
| فصل سوم: نتایج و بحث | ۸۳ |
| ۳-۱-سنتر یک مرحله‌ای و تک ظرف - دی‌هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون‌ها در حضور سیلیکا سولفوریک اسید و در حلال اتانول..... | ۸۴ |
| ۳-۲-سنتر مشتقات بیس ۳،۲-دی‌هیدرو کینازولین-۴-(H۱)-اون در محیط آبی..... | ۹۱ |
| ۳-۳-سنتر یک مرحله‌ای و تک ظرف ۳و۲-دی‌هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون‌ها در محیط آبی و تحت شرایط بدون حلال..... | ۹۸ |
| ۳-۴-سنتر یک مرحله‌ای و تک ظرف ۳و۲-دی‌هیدروکینازولین-۴-(۱H)-اون‌ها در مایع یونی ۱- بوتیل-۳-متیل ایمیدازولیوم تترا فلوربورات [bmim]BF ₄ | ۱۰۷ |
| ۳-۵-سنتر یک مرحله ای و تک ظرف کینازولینون های دارای استخلاف در موقعیت ۲ در حضور سرب آمونیوم نترات..... | ۱۰۹ |
| ۳-۶-سنتر یک مرحله ای و تک ظرف کینازولینون های دارای استخلاف در موقعیت های ۳و۲ در حضور ید ملکولی..... | ۱۱۴ |
| ۳-۷-سنتر کتابخانه ای ۲- استریل- کینازولین-۴-(۳H) اون‌ها تحت تاثیر مایکروویو..... | ۱۲۱ |
| ۳-۸-نتیجه گیری..... | ۱۳۳ |
| منابع..... | ۱۳۴ |

فصل اول

مقدمه

۱-۱- کینازولینون ها

امروزه نیمی از تحقیقات انجام شده در شیمی آلی در زمینه شیمی ترکیبات هتروسیکلی می باشد، به ویژه ساختارهای هتروسیکلی که پایه بسیاری از محصولات دارویی و دامپزشکی را تشکیل می دهند. کینازولینون ها ۱ و دی هیدروکینازولینون ها ۲ دسته ای از ترکیبات هتروسیکلی را تشکیل می دهند که به دلیل دامنه وسیع خواصشان مانند ضد سرطان، مسکن، ضد درد و ضد التهاب بودن مورد توجه بسیاری قرار دارند. حلقه کینازولینونی در ساختار بسیاری از ترکیبات طبیعی یافت می شود به طوریکه تاکنون بیش از ۱۵۰ آلکالوئید با هسته کینازولینونی شناسایی شده است [۱-۲]. برای بسیاری از این ترکیبات خواص دارویی نیز گزارش شده است، از آنجمله می توان به ترکیبات نشان داده شده در شکل ۱-۱ اشاره نمود که همگی از ترکیبات مهم دارویی می باشند [۳]. بسیاری از روش های تهیه این ساختار های حلقوی ساده، وقت گیر، پیچیده و معمولاً با بازده کم همراه می باشند [۴-۶]. مشکل بزرگ دیگر که در بین تمامی روشهای موجود به چشم می خورد ناتوانی این روش ها در تهیه طیف وسیعی از مشتقات کینازولینونی است. در این مقدمه به صورت کوتاه به روش های سنتزی جدید و توسعه یافته ایی که در مقالات تا پایان سال ۲۰۰۸ میلادی در این زمینه موجود است، اشاره شده است. به دلیل تنوع روش های موجود در سنتز کینازولینون ها و دی هیدروکینازولینون ها سنتز این ترکیبات در دو بخش و به صورت مجزا مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

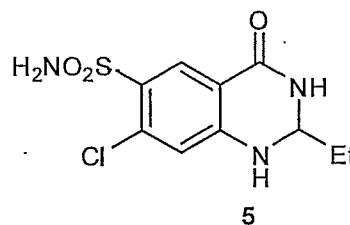
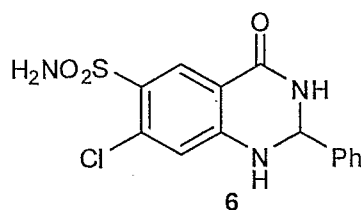
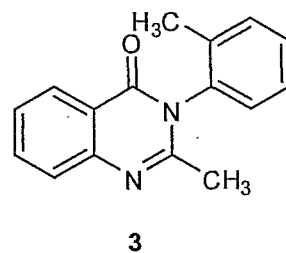
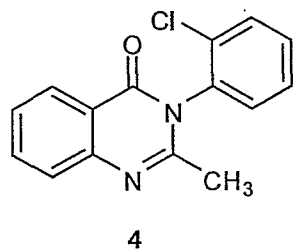


شکل ۱-۱. آلکالوئیدهای معروف با هسته کینازولینونی

۱-۲- خواص کینازولینون‌ها

کاوش‌های زیادی که درباره خواص بیولوژیکی مشتقات کینازولینون ساخت دست بشر انجام شده است، نشان می‌دهند که این مواد دارای خواصی نظیر ضد مالاریا [۷]، ضد قارچ [۸،۹]، بازدارنده سرطان خون [۱۰]، تعدیل‌کننده قند خون [۱۱]، ضد تشنج [۱۲]، ضد التهاب [۱۳]، آرامش‌بخش [۱۴]، حشره‌کش [۱۵] و متوقف‌کننده فعالیت ویروس HIV [۱۶] می‌باشند. برای مثال متاکوالون^۱ و مکلوقالون^۲ ۴ مدت‌هاست به عنوان مسکن، آرام‌بخش و خواب‌آور استفاده می‌شوند [۱۷]، فن‌کوئیزون^۳ (۵) و کوئین‌تازون^۴ (۶) به عنوان داروهای مهم مدر و همچنین مکمل در درمان ورم ناشی از نارسایی قلبی عرضه شده‌اند (شمای ۱-۱) [۱۸].

1 - Methaqualone
 2 - Mecloqualone
 3 - Fenquizone
 4 - Quinethazone



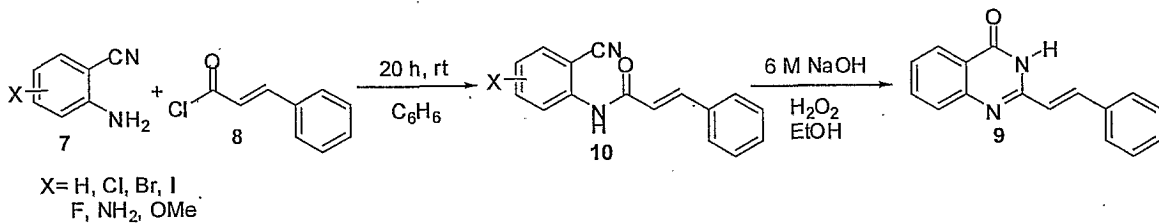
شمای ۱-۱.

۱-۳-۱- روش های سنتزی کینازولینون ها

۱-۳-۱-۱- کینازولینون های دارای استخلاف در موقعیت ۲

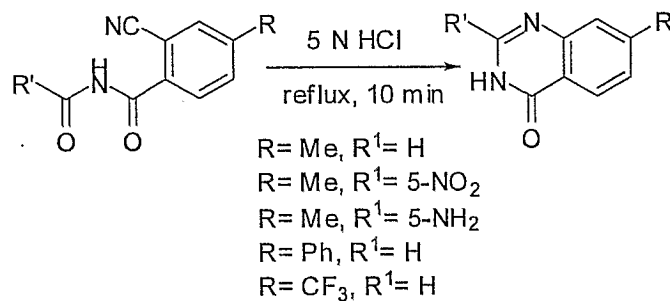
۱-۳-۱-۱-۱- آمید دار کردن و حلقوی شدن مشتقات ۲-آمینو بنزویک اسید

کلی ترین روش شامل آمید دار کردن ۲-آمینوبنزونیتریل، ۲-آمینوبنزویک اسید و ۲-آمینوبنز آمید می باشد. به عنوان مثال، واکنش ۲-آمینوبنزونیتریل (X = H) ۷ با ۳-فنیل-آکریلوئیل کلراید (۸) و به دنبال آن حلقه بندی اکسیداسیونی تحت شرایط بازی، ۲-استریل-۴-(۳H)-کینازولینون (۹) (X = H) را با بازده ۲۹ درصد تولید می کند (شمای ۱-۲) [۱۹-۲۲]. این روش برای تهیه انواع گوناگونی از محصولات با استخلاف بر روی حلقه بنزن مناسب است به علاوه اینکه در بسیاری از موارد حدواسط ۱۰ را می توان با راندمان قابل قبولی جداسازی نمود. به هر حال بازده کلی تولید ۲-استریل کینازولینون ها در این روش بین ۴ تا ۶۱ درصد متغیر می باشد [۲۳].



شمای ۱-۲.

اصلاح این روش توسط بندگان^۱ گزارش شد، جایی که یک محصول افزایشی اوره هیدروژن پراکسید و پتاسیم کربنات جهت تهیه مشتقات دارای استخلاف در موقعیت ۲-کینازولینون ها با بازده ۸۶ تا ۹۸ درصد استفاده شد [۲۴]. با استفاده از این روش ۲-هیدروکسی متیل کینازولینون ها هم با بازده مناسب تهیه شدند [۲۵]. در گزارشی از شوول^۲ یک سری از مشتقات کینازولینون دارای استخلاف در موقعیت ۲ در شرایط اسیدی تهیه شدند [۲۶]. مزیت این روش زمان های کوتاه و بازده قابل قبول محصولات می باشد (شمای ۱-۳).

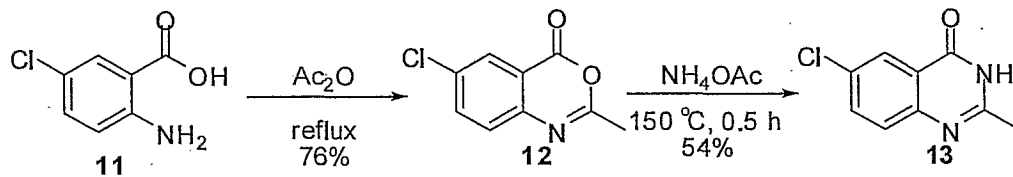


شمای ۱-۳.

فرایند دیگری که جهت تهیه این ترکیبات گزارش شده است شامل واکنش ۵-کلرو آنترانیلیک اسید (۱۱) با استیک انیدرید جهت تولید بنزوکسازین ۱۲ با بازده ۷۶ درصد است (شمای ۱-۴). همزدن محصول با آمونیوم استات در دمای بالا منجر به تولید ۶-کلرو-۲-متیل کینازولینون-۴ (۳H) (۱۳) با راندمان ۵۴ درصد می شود [۲۳]. به علاوه حدواسط ۱۲ می تواند با آمین های نوع اول وارد واکنش شده و به این ترتیب محصولی با استخلاف در موقعیت ۳-N تولید کند.

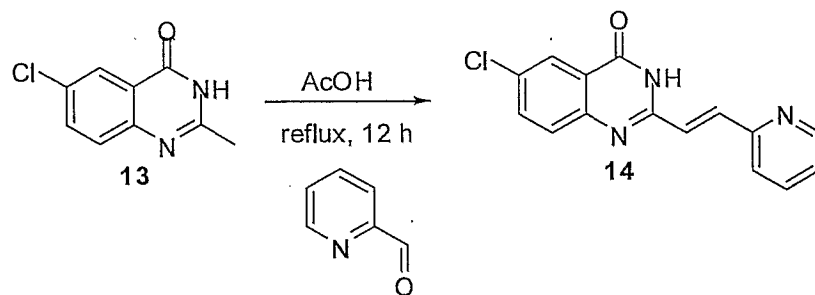
¹ Bandgar

² Showell



شمای ۱-۴.

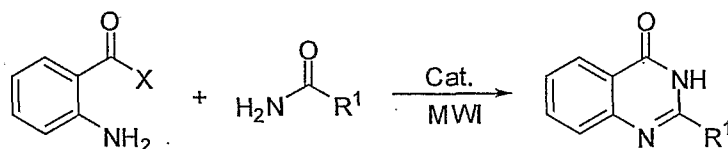
۶-کلرو-۲-متیل کینازولین-۴-(۳H)-اون (۹) می تواند در تهیه دسته جدیدی از ترکیبات هتروآروماتیک استفاده شود. به عنوان مثال با رفلکس ۹ به مدت ۱۲ ساعت در اسید استیک کاملاً سیال در حضور پیریدین ۲-کربالدهید محصول ۱۴ که جز دسته ترکیبات ۲-استریل کینازولینون ها می باشد، به دست آمده است (شمای ۱-۵) [۲۳]. برای مشتقات ۲-استریل کینازولینون اثرات بازدارندگی در مقابل رشد سلول های سرطانی گزارش شده است. لی^۱ و همکارانش با استفاده از یک روش سنتزی مشابه یک سری از ۲-آریل کینازولینون ها را تهیه نمودند که در مقابل رشد سلول های سرطانی فعال بودند [۲۷].



شمای ۱-۵.

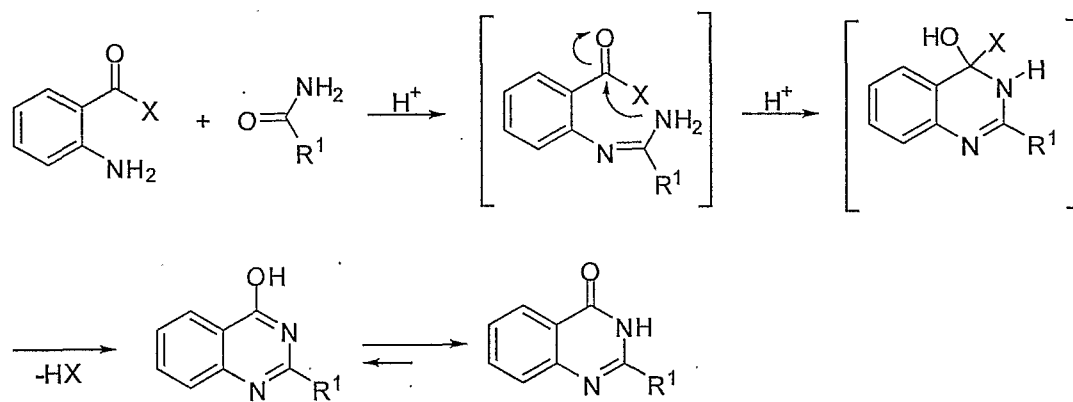
تهیه کینازولینون های دارای استخلاف در موقعیت ۲ از طریق واکنش نیممتوسکی^۲ تحت شرایط میکروویو گزارش شده است (شمای ۱-۶) [۲۸]. شایان ذکر است که واکنش نیممتوسکی که شامل واکنش یک آمید با مشتقات آنترانیلیک اسید می باشد معروف ترین و قدیمی ترین روش تهیه کینازولینون ها به شمار می رود [۴].

¹Li et al.²Niementowski



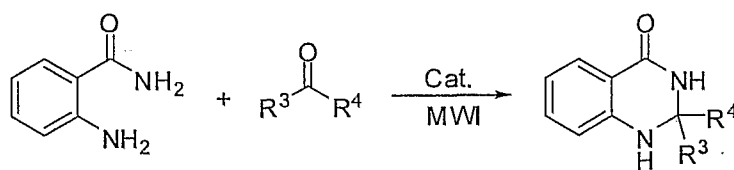
شمای ۶-۱

در این روش مشتقات بسیار سریع و با بازده خوب تهیه می شوند. نکته قابل توجه استفاده از آمید در واکنش به میزان ۵ برابر اکی والانی نسبت به آنترانیلیک اسید است (شمای ۷-۱). مکانیسم واکنش به صورت زیر پیشنهاد شده است:



شمای ۷-۱

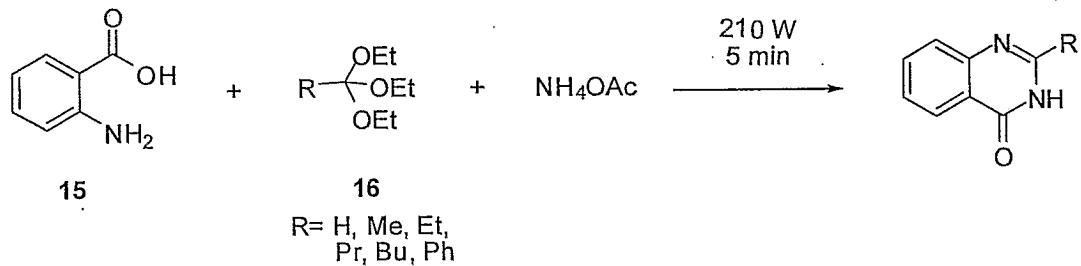
در این گزارش همچنین از طریق واکنش آنترانیل آمید با کتون ها تحت شرایط مایکروویو و در حضور کاتالیزور پاراتولون سولفونیک اسید ترکیبات دی هیدروکینازولینون تهیه شدند (شمای ۸-۱) [۲۸].



شمای ۸-۱

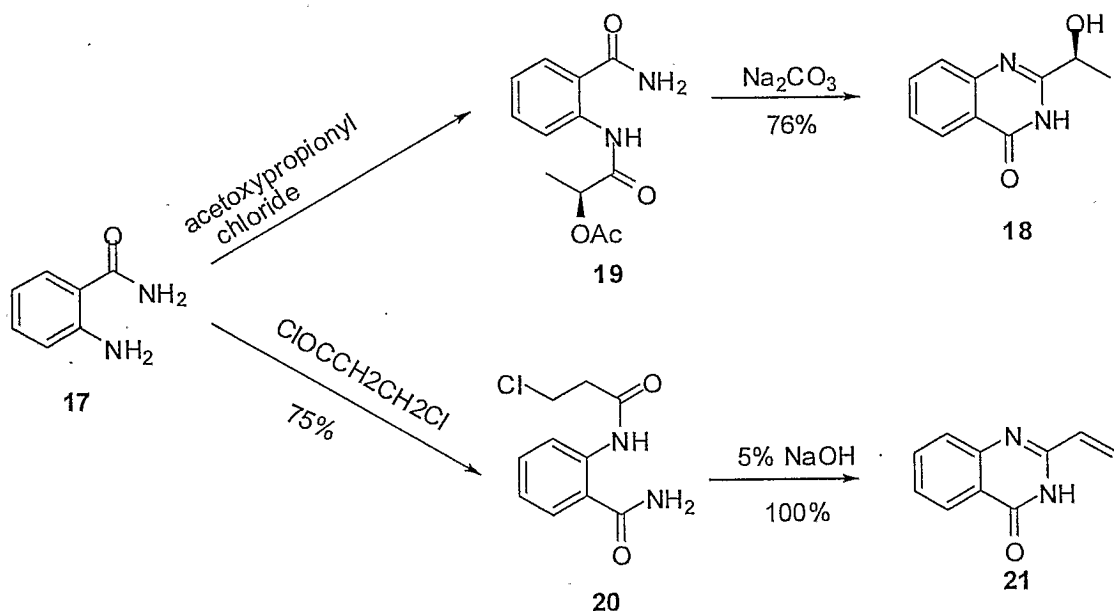
روشی دیگر که جهت تهیه کینازولینون های استخلاف دار در موقعیت ۲ گزارش شده شامل واکنش سه جزیی آنترانیلیک اسید (۱۵)، آمونیوم استات و مشتقات ارتو استر ۱۶ تحت تابش مایکروویو می باشد (شمای ۹-۱) [۲۹]. واکنش ها تحت شرایط بدون حلال و زمان کوتاه انجام شدند و

محصولات با بازده خوبی (۷۷٪ تا ۸۳٪) به دست آمدند. مشکل عمده در این روش استفاده از دستگاه میکروویو خانگی بود که امروزه استفاده از این وسیله در تهیه ترکیبات آلی به کلی منسوخ شده است [۳۰].



شمای ۹-۱

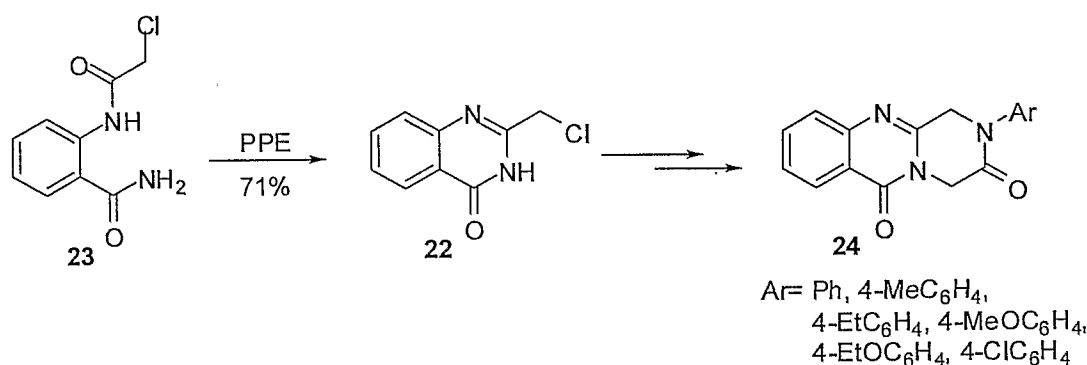
اولین گزارش مربوط به مشتقات آمیدی آنترانیل آمید ۱۷ به سال ۱۸۸۷ بر می گردد، جایی که کورنر با استفاده از *N*-بنزوییل ارتو آنیل آمید در محلول پتاسیم هیدروکسید موفق به تهیه ۲-فنیل کینازولین-۴(۳H)-ون گردید (شمای ۱۰-۱) [۳۱].



شمای ۱۰-۱

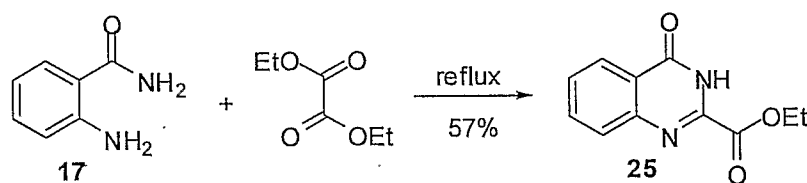
در این روش از ترکیب ۱۹ جهت سنتز کریسوژین (۱۸) و از ترکیب ۲۰ نیز جهت تهیه ۲-ونیل-کینازولین-۴-(۳H)-اون-۲۱ استفاده شده است (شمای ۱-۱۰) [۳۲،۳۳]. همچنین در شرکت داروسازی فوجیساوا^۱ در سنتز یک سری از داروهای کینازولینونی از این روش استفاده می شود [۳۴].

با استفاده از پلی فسفات اتیل استر (PPE)، ۲-کلرو متیل-کینازولین-۴-(۳H)-اون-۲۲ با بازده ۷۱ درصد از ترکیب ۲۳ تهیه شد (شمای ۱-۱۱) [۳۵]. از این ترکیب در جهت تهیه ۲-آریل-۲-پیرازینو [۲، ۱-b] کینازولین-۳، ۶ (۴H، ۱H) دی اون ۲۴ استفاده شد.



شمای ۱-۱۱.

در سال ۱۹۶۲ تهیه ۲-کربوکسی-کینازولین-۴-(۳H)-اون-۲۵ از واکنش آنترانیل آمید ۱۷ و دی اتیل اگزالات گزارش شد (شمای ۱-۱۲) [۳۶].



شمای ۱-۱۲.

^۱Fujisawa Pharmaceutical Company