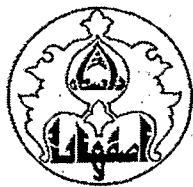


سنة الفجر

1911



دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه ی کارشناسی ارشد رشته ی شیمی گرایش آلی

سنتز ۲ و ۳- دی هیدرو کوینازولین-۴ (۱H)- اونها و کوینازولین-۴ (۳H)- اونها

بوسیله بیسموت نیترات در غیاب حلال

استادان راهنما:

دکتر ایرج محمد پور بلترک

دکتر احمد رضا خسروپور

استادان مشاور:

دکتر مجید مقدم

دکتر شهرام تنگستانی نژاد

آزمایشگاه ابراهیم علی زاده
تعمیرات

پژوهشگر:

سعید باقرصاد

۱۳۸۸/۱۰/۲۷

مهرماه ۱۳۸۸

۱۲۹۸۷۸

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات،
ابتکارات و نوآوری های ناشی از تحقیق
موضوع این پایان نامه متعلق به دانشگاه
اصفهان است.



دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی آقای سعید باقرصاد

تحت عنوان

سنتر ۲ و ۳-دی هیدروکوینازولین-۴(H)-اونا و کوینازولین-۴(H)-اوناها

بوسیله بیسموت نیترات در غیاب حلال

در تاریخ ۱۳۸۸/۷/۲۸ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه بسیار خوب به تصویب نهایی رسید.

۱-استادان راهنمای پایان نامه: دکتر ایرج محمدپور بلترک با مرتبه‌ی علمی استاد امضاء

دکتر احمد رضا خسروپور با مرتبه‌ی علمی استادیار امضاء

۲-استادان مشاور پایان نامه: دکتر مجید مقدم با مرتبه‌ی علمی دانشیار امضاء

دکتر شهرام تنکستانی نژاد با مرتبه‌ی علمی استاد امضاء

۳-استاد داور داخل گروه: دکتر عباس رحمتی با مرتبه‌ی علمی استادیار امضاء

۴-استاد داور خارج گروه: دکتر عبدالرضا حاجی پور با مرتبه‌ی علمی استاد امضاء

امضای مدیر گروه

خداوندا

به من آرامشی عطا فرما تا بپذیرم آنچه را که نمیتوانم تغییر دهم
شهامتی تا تغییر دهم آنچه را میتوانم
و بینشی تا تفاوت این دورا بدانم

آمین

سپاس استادان بزرگواری را که جرعه نوش دریای بیکران فرهیختگی و دانش ایشان بودم به ویژه استادان عزیزم جناب آقای دکتر محمدپور و جناب آقای دکتر خسروپور که اسرار نهفته راه را بردانش آموخته خویش آشکار نمودند. لبخند رضایتشان و نگاه مهربانشان بدرقه راهم بود و با گرمی کلامشان جان می گرفتم.

سپاس استادان ارجمندی چون جناب آقای دکتر تنگستانی نژاد و جناب آقای دکتر مقدم که افتخار بهره‌مندی از خرمن فضل و حکمت ایشان را نیز داشتم. هزاران بار دیگر، منت خالقی را که قلم صنعش بزرگانی چون شما را نقش کرد تا در راهم به بیراهه نروم.

سپاس پدر و مادر عزیزم که همواره تکیه گاه من در زندگی بوده‌اند و از هیچ محبتی دریغ نکرده‌اند، سلامتی و تندرستی آنان را از درگاه ایزد منان مسألت دارم.

سپاس شما دوستان و همکلاسان عزیزمی که با حضور، همراهی‌ها و همکاری‌هایتان غبار خستگی را از تنم زدودید و لحظاتی که در آزمایشگاه بودم را برایم به لحظاتی شیرین و به یاد ماندنی مبدل کردید. روزها و شبهای بهاری و پاییزی را در کنار هم سپری کردیم و فصلی به نام جوانی را با هم پشت سر گذاشتیم. برای همیشه، شما و خاطره این روزها را ارج می‌نهم و همواره به یاد خواهم داشت.

چگونه سر ز خجالت بر آورم بر دوست

که خدمتی بسزا بر نیامد از دستم

سعید باقرصاد مهرماه ۱۳۸۸

تقدیم به این و آن

این که با اولین فریادم در اوج درد آرام گرفت و لبخند زد

خواب را فراموش کرد به نظاره خوابم

و دست گرفت و پا به پا برد

تا این لحظه..... "مادرم"

و آن که در اولین دیدار، لبخند را برایم معنی نمود

و واژه جان را با نان جا به جا نمود

و از جان جای نان مایه گذاشت

و در نهایت اندوه تبسم ارزانیم داشت

تا این هنگام..... "پدرم"

چکیده

۳ و ۲-دی هیدروکوینازولین- $(1H)^4$ -اون ها و کوینازولین- $(3H)^4$ -اون ها دسته مهمی از هتروسیکها می باشند که دارای خواص فارموکولوژی و بیولوژیکی متنوعی هستند. روش های متعددی برای تهیه ۳ و ۲-دی-هیدروکوینازولین- $(1H)^4$ -اون ها و کوینازولین- $(3H)^4$ -اون ها گزارش شده است که شامل واکنش تراکمی بین ایزاتوئیک انیدرید، استات آمونیوم (یا آمین) و آلدهید در حضور واکنشگرها و کاتالیست های مختلف می باشد. برخی از روشهای گزارش شده معایبی نظیر زمان طولانی واکنش، بازده پایین محصولات، مشکل جداسازی محصولات را به همراه دارند. بنابراین بدلیل کاربردهای زیاد این ترکیبات، ارائه روش های جدید برای سنتز این ترکیبات تحت شرایط ملایم بسیار مهم می باشد.

در این پروژه واکنشی تک ظرفی برای تهیه ۳ و ۲-دی هیدروکوینازولین- $(1H)^4$ -اون ها و کوینازولین- $(3H)^4$ -اون ها از طریق واکنش بین ایزاتوئیک انیدرید، آمین ها و آلدهیدها در حضور بیسموت (III) نیترات پنج آبه تحت شرایط بدون حلال ارائه شده است. در ابتدا شرایط بهینه واکنش نظیر دما، مقدار کاتالیست و نسبت مولی مواد اولیه تعیین گردید. سپس تهیه، ۳ و ۲-دی هیدروکوینازولین- $(1H)^4$ -اون ها و کوینازولین- $(3H)^4$ -اون ها تحت شرایط بهینه مورد بررسی قرار گرفت. محصولات حاصل به وسیله نقاط ذوب و تکنیکهای دستگاهی مورد شناسایی قرار گرفتند. از مزایای این روش می توان به عدم استفاده از حلال های آلی، زمان نسبتاً کوتاه واکنش، راندمان بالای محصولات، سهولت جداسازی محصولات، ارزان و در دسترس بودن بیسموت (III) نیترات پنج آبه اشاره نمود که از نظر زیست محیطی و اقتصادی حائز اهمیت می باشد.

کلید واژه: بیسموت (III) نیترات پنج آبه، ۳ و ۲-دی هیدروکوینازولین- $(1H)^4$ -اون ها، کوینازولین- $(3H)^4$ -اون ها، تک ظرفی، بدون حلال

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه و مروری بر تحقیقات انجام شده

- ۱-۱- مقدمه ای در مورد کوینازولینون ها ۱
- ۲-۱- کوینازولینون هایی که در موقعیت ۲ و یا ۳ استخلاف دار شده اند ۳
- ۱-۲-۱- کوینازولینون هایی که در موقعیت ۲- استخلاف دار شده اند ۳
- ۲-۲-۱- کوینازولینون هایی که در موقعیت ۳- استخلاف دار شده اند ۴
- ۳-۲-۱- کوینازولینون هایی که در موقعیت ۲ و ۳ استخلاف دار شده اند ۶
- ۳-۱- کوینازولینون هایی که با حلقه پیرول جوش خورده اند ۷
- ۴-۱- کوینازولینون هایی که با حلقه پیرولوکینولین جوش خورده اند ۹
- ۵-۱- کوینازولینون هایی که با حلقه پپیریدین جوش خورده اند ۹
- ۶-۱- کوینازولینون هایی که با یک حلقه پپیرازین جوش خورده اند ۱۱
- ۷-۱- ساختار سه بعدی مشتقات کوینازولینون ها ۱۲
- ۸-۱- ۲ و ۳-دی هیدرو کوینازولین-۴(H)-اون ها ۱۳
- ۸-۱-۱- روش های تهیه ۲ و ۳-دی هیدرو کوینازولین-۴(H)-اون ها ۱۳
- ۹-۱- کاربرد بیسموت نترات پنج آبه در واکنش های آلی ۱۸
- ۱۰-۱- واکنش های در غیاب حلال ۲۱
- ۱۰-۱-۱- تهیه پلی پروپیلن و پلی کرینات ۲۲
- ۱۰-۱-۲- واکنش های افزایش رادیکالی ۲۳
- ۱۰-۱-۳- واکنش های کاتالیستی ۲۳
- ۱۰-۱-۴- واکنش های یونی ۲۵
- ۱۱-۱- هدف تحقیق ۲۶

فصل دوم: بخش تجربی

- ۱-۲- دستگاه های مورد استفاده ۲۷
- ۱-۱-۲- طیف بینی رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) ۲۷
- ۲-۱-۲- طیف بینی فرسرخ (IR) ۲۷

۲۷.....	۳-۱-۲- دستگاه نقطه ذوب
۲۸.....	۴-۱-۲- طیف بینی جرمی (Mass)
۲۸.....	۵-۱-۲- دستگاه آنالیز عنصری (CHNS)
۲۸.....	۲-۲- مواد مورد استفاده
۲۸.....	۳-۲- جداسازی و شناسایی محصولات
۲۸.....	۴-۲- بهینه سازی شرایط برای تهیه ۳و۲-دی هیدروکوینازولین-۴-(۱H)-اون ها
۲۸.....	۱-۴-۲- بهینه کردن مقدار کاتالیست مورد استفاده در تهیه ۳و۲-دی هیدروکوینازولین-۴-(۱H)-اون ها از طریق واکنش ایزاتوئیک انیدرید، اتیل آمین و ۴-کلروبنزآلدهید در حضور بیسموت(III) نیترات پنج آبه ...
۲۸.....	۲-۴-۲- بهینه کردن دمای واکنش در تهیه ۳و۲-دی هیدروکوینازولین-۴-(۱H)-اون ها از طریق واکنش ایزاتوئیک انیدرید، اتیل آمین و ۴-کلروبنزآلدهید در حضور بیسموت(III) نیترات پنج آبه ...
۲۹.....	۳-۴-۲- بهینه کردن مقدار ایزاتوئیک انیدرید مورد استفاده در تهیه ۳و۲-دی هیدروکوینازولین-۴-(۱H)-اون ها از طریق واکنش ایزاتوئیک انیدرید، اتیل آمین و ۴-کلروبنزآلدهید در حضور بیسموت(III) نیترات پنج آبه ...
۲۹.....	۵-۲- روش عمومی تهیه ۳و۲-دی هیدروکوینازولین-۴-(۱H)-اون ها از طریق واکنش ایزاتوئیک انیدرید، آمین های نوع اول و آلدهیدهای آروماتیک در حضور بیسموت(III) نیترات پنج آبه ...
۲۹.....	۱-۵-۲- تهیه ۲-(۴-کلروفنیل)-۳- اتیل-۲-و۳-دی هیدروکوینازولین-۴-(۱H)- اون به عنوان نمونه ای از روش عمومی
۳۰.....	۶-۲- بهینه سازی شرایط برای تهیه کوینازولین-۴-(۳H)-اون ها
۳۱.....	۱-۶-۲- بهینه کردن مقدار بیسموت(III) نیترات پنج آبه در تهیه کوینازولین-۴-(۳H)-اون ها از طریق واکنش ایزاتوئیک انیدرید، اتیل آمین و ۴-کلروبنزآلدهید در حضور بیسموت(III) نیترات پنج آبه ...
۳۱.....	۲-۶-۲- بهینه کردن دمای واکنش در تهیه کوینازولین-۴-(۳H)-اون ها از طریق واکنش ایزاتوئیک انیدرید، اتیل آمین و ۴-کلروبنزآلدهید در حضور بیسموت(III) نیترات پنج آبه ...
۳۱.....	۷-۲- روش عمومی تهیه تک ظرفی کوینازولین-۴-(۳H)-اون ها از طریق واکنش ایزاتوئیک انیدرید، آمین های نوع اول و آلدهیدهای آروماتیک در حضور بیسموت(III) نیترات پنج آبه ...
۳۲.....	۱-۷-۲- تهیه ۲-(۴-کلروفنیل)-۳- اتیل کوینازولین-۴-(۳H)- اون به عنوان نمونه ای از روش عمومی ...

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

۱-۳- تهیه ۳و۲-دی هیدروکوینازولین-۴(H۱)- اونها از طریق واکنش ایزاتوئیک انیدرید، آمین‌های خطی و آلدئیدهای مختلف در حضور بیسموت (III) نیترات پنج آبه.....	۳۵
۱-۱-۳- بهینه کردن مقدار کاتالیست مورد استفاده در تهیه ۳و۲-دی هیدروکوینازولین-۴(H۱)- اونها ۳۵	۳۵
۲-۱-۳- بهینه کردن دما در تهیه ۳و۲-دی هیدروکوینازولین-۴(H۱)- اونها.....	۳۶
۳-۱-۳- بهینه کردن نسبت مولی واکنشگرها در تهیه ۳و۲-دی هیدروکوینازولین-۴(H۱)- اونها.....	۳۷
۴-۱-۳- بررسی نتایج تهیه ۳و۲-دی هیدروکوینازولین-۴(H۱)- اونها در غیاب حلال.....	۳۸
۲-۳- تهیه کوینازولین-۴(H۳)- اونها از واکنش ایزاتوئیک انیدرید، آمین‌های خطی و آلدئیدهای مختلف در حضور بیسموت (III) نیترات پنج آبه.....	۴۴
۱-۲-۳- بهینه کردن مقدار بیسموت (III) نیترات پنج آبه مورد استفاده به عنوان کاتالیست و معرف اکسید کننده در تهیه کوینازولین-۴(H۳)- اونها.....	۴۴
۲-۲-۳- بهینه کردن دما در تهیه کوینازولین-۴(H۳)- اونها.....	۴۶
۳-۲-۳- بررسی نتایج تهیه کوینازولین-۴(H۳)- اونها در غیاب حلال.....	۴۶
۳-۳- مکانیسم پیشنهادی برای تهیه ۳و۲-دی هیدروکوینازولین-۴(H۱)- اونها و کوینازولین-۴(H۳)- اونها	۵۲
در حضور بیسموت (III) نیترات پنج آبه.....	۵۲
۴-۳- نتیجه گیری.....	۵۴
۵-۳- نقاط ذوب و داده‌های طیفی.....	۵۵
منابع و مأخذ.....	۹۹

فهرست شکل‌ها

صفحه	عنوان
	فصل اول: مقدمه و مروری بر تحقیقات انجام شده
۱.....	شکل ۱-۱
۲.....	شکل ۲-۱
۳.....	شکل ۳-۱
۴.....	شکل ۴-۱
۴.....	شکل ۵-۱
۵.....	شکل ۶-۱
۶.....	شکل ۷-۱
۶.....	شکل ۸-۱
۶.....	شکل ۹-۱
۷.....	شکل ۱۰-۱
۸.....	شکل ۱۱-۱
۹.....	شکل ۱۲-۱
۹.....	شکل ۱۳-۱
۱۰.....	شکل ۱۴-۱
۱۱.....	شکل ۱۵-۱
۱۲.....	شکل ۱۶-۱
۱۳.....	شکل ۱۷-۱
۱۴.....	شکل ۱۸-۱
۱۵.....	شکل ۱۹-۱
۱۵.....	شکل ۲۰-۱
۱۶.....	شکل ۲۱-۱
۱۶.....	شکل ۲۲-۱
۱۷.....	شکل ۲۳-۱

صفحه	عنوان
۱۷.....	شکل ۱-۲۴.....
۱۸.....	شکل ۱-۲۵.....
۱۹.....	شکل ۱-۲۶.....
۱۹.....	شکل ۱-۲۷.....
۲۰.....	شکل ۱-۲۸.....
۲۰.....	شکل ۱-۲۹.....
۲۰.....	شکل ۱-۳۰.....
۲۱.....	شکل ۱-۳۱.....
۲۳.....	شکل ۱-۳۲.....
۲۳.....	شکل ۱-۳۳.....
۲۴.....	شکل ۱-۳۴.....
۲۵.....	شکل ۱-۳۵.....
۲۵.....	شکل ۱-۳۶.....
۲۵.....	شکل ۱-۳۷.....

فصل دوم: بخش تجربی

۳۰.....	شکل ۲-۱.....
۳۳.....	شکل ۲-۲.....

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

۳۸.....	شکل ۳-۱.....
۴۷.....	شکل ۳-۲.....
۵۳.....	شکل ۳-۳.....
۵۴.....	شکل ۳-۴.....
۷۵.....	شکل ۳-۵- طیف FT-IR ترکیب (4c).....
۷۶.....	شکل ۳-۶- طیف جرمی ترکیب (4c).....
۷۷.....	شکل ۳-۷- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (4c).....
۷۸.....	شکل ۳-۸- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (4c).....

صفحه	عنوان
۷۹	شکل ۳-۹- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (4c)
۸۰	شکل ۳-۱۰- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (4c)
۸۱	شکل ۳-۱۱- طیف FT-IR ترکیب (4s)
۸۲	شکل ۳-۱۲- طیف جرمی ترکیب (4s)
۸۳	شکل ۳-۱۳- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (4s)
۸۴	شکل ۳-۱۴- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (4s)
۸۵	شکل ۳-۱۵- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (4s)
۸۶	شکل ۳-۱۶- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (4s)
۸۷	شکل ۳-۱۷- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (4s)
۸۸	شکل ۳-۱۸- طیف FT-IR ترکیب (5f)
۸۹	شکل ۳-۱۹- طیف جرمی ترکیب (5f)
۹۰	شکل ۳-۲۰- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (5f)
۹۱	شکل ۳-۲۱- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (5f)
۹۲	شکل ۳-۲۲- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (5f)
۹۳	شکل ۳-۲۳- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (5f)
۹۴	شکل ۳-۲۴- طیف IR ترکیب (5q)
۹۵	شکل ۳-۲۵- طیف جرمی ترکیب (5q)
۹۶	شکل ۳-۲۶- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (5q)
۹۷	شکل ۳-۲۷- طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب (5q)
۹۸	شکل ۳-۲۸- طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب (5q)

فهرست جدول‌ها

عنوان	صفحه
فصل سوم: بحث و نتیجه گیری	
جدول ۳-۱: واکنش ایزاتوئیک انیدرید، اتیل‌آمین و ۴-کلروبنزآلدهید در حضور مقادیر مختلف بیسموت (III) نیترات پنج آبه	۳۶
جدول ۳-۲: واکنش ایزاتوئیک انیدرید، اتیل‌آمین و ۴-کلروبنزآلدهید در حضور بیسموت (III) نیترات پنج آبه در دماهای متفاوت	۳۷
جدول ۳-۳: واکنش ایزاتوئیک انیدرید، اتیل‌آمین و ۴-کلروبنزآلدهید در حضور بیسموت (III) نیترات پنج آبه با نسبت‌های مولی متفاوت ایزاتوئیک انیدرید	۳۸
جدول ۳-۴: واکنش ایزاتوئیک انیدرید، اتیل‌آمین و آلدهیدهای آروماتیک در حضور کاتالیست بیسموت (III) نیترات پنج آبه برای تهیه ۳و۲-دی‌هیدروکوینازولین-۴(H)-۱-اونها	۳۹
جدول ۳-۵: واکنش ایزاتوئیک انیدرید، بوتیل‌آمین و آلدهیدهای آروماتیک در حضور کاتالیست بیسموت (III) نیترات پنج آبه برای تهیه ۳و۲-دی‌هیدروکوینازولین-۴(H)-۱-اونها	۴۲
جدول ۳-۶: واکنش ایزاتوئیک انیدرید، ایزوبوتیل‌آمین و آلدهیدهای آروماتیک در حضور کاتالیست بیسموت (III) نیترات پنج آبه برای تهیه ۳و۲-دی‌هیدروکوینازولین-۴(H)-۱-اونها	۴۳
جدول ۳-۷: تهیه کوینازولین-۴(H)-۳-اونها از طریق واکنش ایزاتوئیک انیدرید، اتیل‌آمین و ۴-کلروبنزآلدهید در حضور مقادیر مختلف بیسموت (III) نیترات پنج آبه به عنوان کاتالیست و معرف اکسید کننده	۴۵
جدول ۳-۸: تهیه کوینازولین-۴(H)-۳-اونها از طریق واکنش ایزاتوئیک انیدرید، اتیل‌آمین و ۴-کلروبنزآلدهید در حضور بیسموت (III) نیترات پنج آبه در دماهای متفاوت	۴۶
جدول ۳-۹: واکنش ایزاتوئیک انیدرید، اتیل‌آمین و آلدهیدهای آروماتیک در حضور بیسموت (III) نیترات پنج آبه برای تهیه کوینازولین-۴(H)-۳-اونها	۴۸
جدول ۳-۱۰: واکنش ایزاتوئیک انیدرید، بوتیل‌آمین و آلدهیدهای آروماتیک در حضور بیسموت (III) نیترات پنج آبه برای تهیه کوینازولین-۴(H)-۳-اونها	۴۹
جدول ۳-۱۱: واکنش ایزاتوئیک انیدرید، ایزوبوتیل‌آمین و آلدهیدهای آروماتیک در حضور بیسموت (III) نیترات پنج آبه برای تهیه کوینازولین-۴(H)-۳-اونها	۵۱

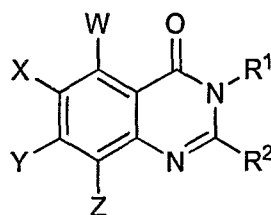
فصل اول

مقدمه و مروری بر تحقیقات انجام شده

۱-۱- مقدمه‌ای در مورد کوینازولینون‌ها

کوینازولینون^۱ (شکل ۱-۱) واحد ساختاری حدود ۱۵۰ ترکیب آکالوئید طبیعی است که از بافت‌های

جانوری یا گیاهی استخراج شده است.



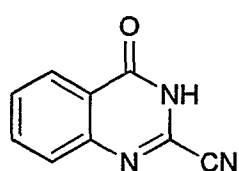
شکل ۱-۱

اولین کوینازولینون در اواخر دهه ۱۸۶۰ میلادی از آنترانیلک اسید و سیانوژن برای تهیه ۲-سیانو کوینازولینون^۱ گزارش شد (شکل ۲-۱) [۱] بررسی شیمی دارویی مشتقات کوینازولینون‌ها با ساختار آکالوئیدی در اوایل دهه ۱۹۵۰ میلادی مورد توجه قرار گرفت. فبریفیکین^۲ (شکل ۲-۱) به عنوان ماده موثر دارویی موجود در تیره‌ای از گیاه دارویی چین باستان شناخته شده است که برای بیماری مالاریا مورد استفاده قرار گرفته است [۲].

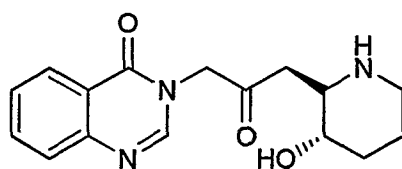
^۱ Quinazolinone

^۲ Febrifugine

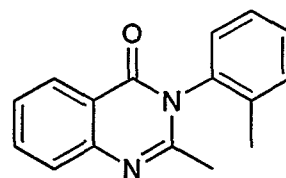
برای دستیابی به داروهای بر پایه کوینازولینون، کوینازولینون‌های استخلاف شده متعددی سنتز شده‌اند که منجر به سنتز متاکوآلون^۱ (شکل ۱-۲) شده است. متاکوآلون اولین بار در سال ۱۹۵۱ میلادی سنتز شد [۳] و مشهورترین داروی سنتزی کوینازولینون است که به عنوان مسکن^۲ و خواب آور^۳ مورد استفاده قرار می‌گیرد [۴].



2-Cyanoquinazolinone 1



Febrifugine 2



Methaqualone 3

شکل ۱-۲

با کشف متاکوآلون فعالیت‌های تحقیقاتی وسیعی جهت جداسازی، سنتز و مطالعه روی خصوصیات دارویی مشتقاتی از کوینازولینون و ترکیبات مرتبط با آن آغاز شد. بر اساس این تحقیقات امروزه محدوده وسیعی از رفتارهای بیولوژیکی و دارویی کوینازولینون‌ها و مشتقات آن، مانند خواب‌آوری، مسکن، ضد تشنج^۴، ضد سرفه^۵، ضد باکتری^۶، ضد دیابت^۷ و ضد تومور^۸ گزارش شده است [۵ و ۶]. مشتقات کوینازولینون‌ها به خاطر خواص دارویی آنها مانند فعالیت پیش‌گیرنده پروتئین تیروزین کیناز^۹ ضد افسردگی^{۱۰} و ضد حساسیت^{۱۱} مورد توجه قرار گرفته‌اند [۸ و ۷]. در مهم‌ترین روش‌های سنتزی برای تهیه ترکیبات کوینازولینون از ۲-آمینوبنزوئیک اسید و یا مشتقاتش، ۲-آمینوبنزامید، ۲-آمینوبنزونیتریل، ایزاتوتیک انیدرید، ۲-کربومتوکسی فنیل ایزوسیانات‌ها، نمک‌های *N*-آریل‌نیتربلیوم و (۴H)-۱،۳-بنزاکسازینون‌ها، به عنوان مواد اولیه مناسب استفاده می‌شود. در زمینه سنتز فاز جامد از معرف‌های لیتیم و فلزات واسطه برای تهیه این ترکیبات استفاده شده است. از سایر روش‌های مهم دیگر می‌توان به تراکم ارتومتیل بوتیرولاکتام با آترانلیک اسید، حلقه زایی^{۱۲} ایمینوکتن آترانلیک اسید بامتیل

¹ Methaqualone

² Sedative

³ Hypnotic

⁴ Anti-convulsant

⁵ Anti-tussive

⁶ Anti-bacterial

⁷ Anti-diabetic

⁸ Anti-tumor

⁹ Protein tyrosine kinase inhibitory

¹⁰ Anti-depressant

¹¹ Anti-inflammatory

¹² Cycloaddition

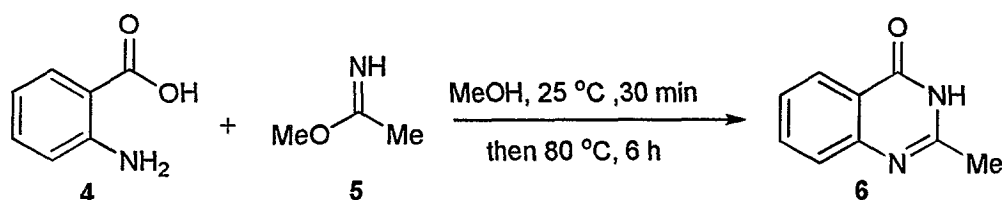
بوتیرولاکتام (از طریق انیدرید سولفون آمید) و واکنش‌های مشتقات آنترانیلیک با معرف‌هایی نظیر ایمیدات‌ها و ایمینوهایلدها، واکنش آنترانیلیک اسید و ایمیدات استخلاف‌دار شده مناسب در یک واکنش تک‌ظرفی^۱، واکنش آنترانیلیک اسید با آمین‌ها و فرمیک اسید (یا ارتواستر) و ایزاتوئیک انیدرید تحت تابش ریز موج^۲ اشاره اشاره نمود [۹].

این آلكالوئیدها با توجه به ویژگی‌های ساختاریشان به شش طبقه مهم تقسیم می‌شوند و تقسیم‌بندی هر طبقه وابسته به الگوی استخلاف آنها می‌باشد.

۱-۲- کوینازولینون‌هایی که در موقعیت ۲ و یا ۳ استخلاف‌دار شده‌اند

۱-۲-۱- کوینازولینون‌هایی که در موقعیت ۲- استخلاف‌دار شده‌اند

نخستین بار ۲-متیل-۴-(۳H)-کوینازولینون ۶ از میکرواورگانیسم باسیلوس سروس^۳ جدا شده است [۱۰]. [۱۰]. اخیراً این ترکیب توسط کونولی^۴ و گوری^۵ سنتز شده است [۱۱]. مسیر عمومی سنتز این نوع از آلكالوئیدها شامل تراکم مستقیم بین آنترانیلیک اسید ۴ و ایمیدات‌های متفاوت با فرمول عمومی RC(=NH)OMe در متانول جوشان می‌باشد (شکل ۱-۳). به عنوان مثال از تراکم آنترانیلیک اسید ۴ و ایمیدات ۵، آلكالوئید ۶ با بازده ۴۲ درصد تهیه می‌شود.



شکل ۱-۳

در یک واکنش که توسط کامیتانی^۶ و همکارانش گزارش شده است از واکنش تک‌ظرفی^۱ بین

آنترانیلیک اسید و تیونیل کلراید ترکیب طبیعی گلیکوزمینین ۸ از حد واسط ۷ با بازده ۴۰ درصد تهیه شده است (شکل ۱-۴) [۱۲].

¹ One-pot

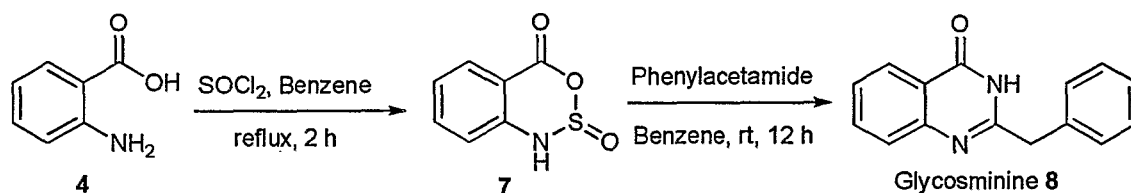
² Microwave

³ Bacillus cereus

⁴ Connolly

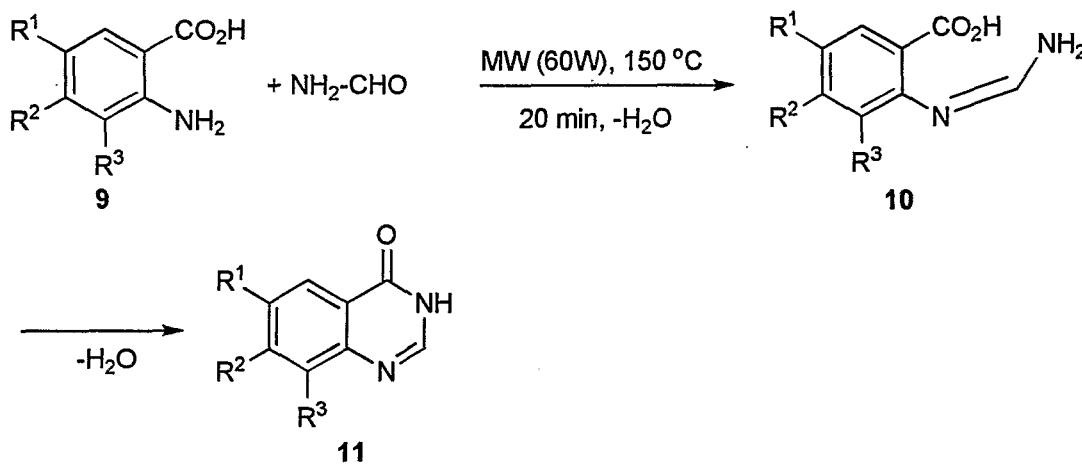
⁵ Guiry

⁶ Kametani



۱-۲-۲- کوینازولینون‌هایی که در موقعیت ۳- استخلاف‌دار شده‌اند

هیدراکین^۲ A به عنوان یک ترکیب طبیعی جدید جدا شده از *Hydrangea Chinesis* گزارش شده است [۱۳]. بیسون^۳ و همکارانش سنتز کوینازولین-۴(۳H)-اون‌ها را تحت شرایط تابش ریز موج گزارش نمودند، که از مزایای این روش، بازده بالای محصولات (۷۰-۹۰ درصد) و مدت زمان پایین واکنش می‌باشد (شکل ۵-۱) [۱۴].

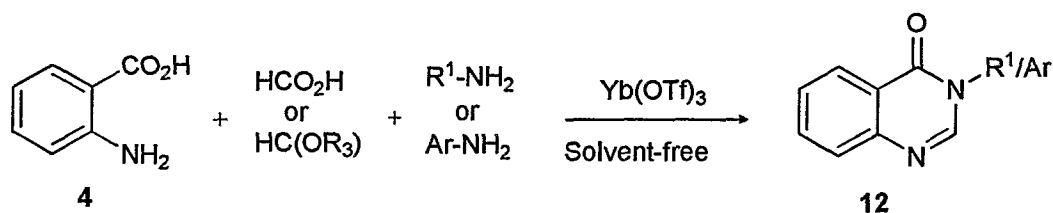


یک روش ساده‌تر دیگر شامل سنتز تک ظرفی کوینازولین-۴(۳H)-اون‌ها از طریق واکنش آنترانیلیک اسید^۴، ارتو استر (یا فرمیک اسید) و آمین‌ها در حضور $Yb(OTf)_3$ به عنوان کاتالیست تحت شرایط بدون حلال می‌باشد [۹]. در مقایسه با روش‌های سنتز قدیمی‌تر، این روش سنتزی جدید مزایای از قبیل بازده بالا (۷۵-۹۹ درصد)، زمان کوتاه (چند دقیقه) و قابلیت بازیابی کاتالیست را دارا می‌باشد (شکل ۶-۱).

¹ One-pot

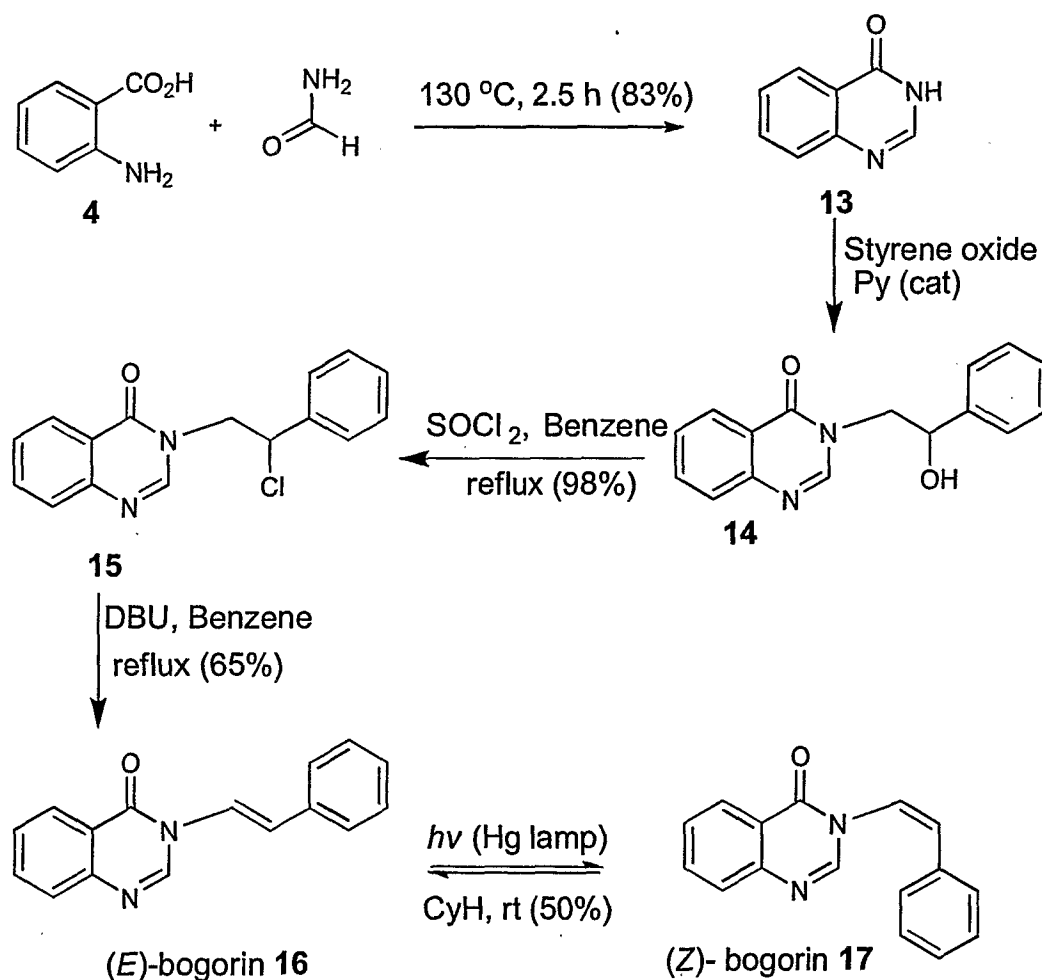
² Hydrachine A

³ Besson



شکل ۶-۱

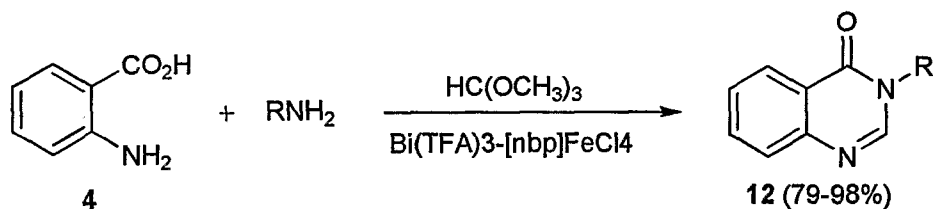
Z-بوغورین^۱ آلکالوئید جدیدی است که از *Javanese Glycosmis cf. Chlorosperma* جدا شده است. این ترکیب فعالیت ضد قارچ از خود نشان می‌دهد. مسیر سنتزی این ترکیب در شکل ۷-۱ آورده شده است. حذف هیدروژن کلرید از ترکیب ۱۵ توسط باز منجر به تولید E-بوغورین^۲ می‌شود. ایزومریزاسیون فوتوشیمیایی ترکیب ۱۶ مخلوطی از E و Z-بوغورین را با نسبت یک به یک تولید می‌کند [۱۵].



شکل ۷-۱

^۱ (Z)-Bogorin
^۲ (E)-Bogorin

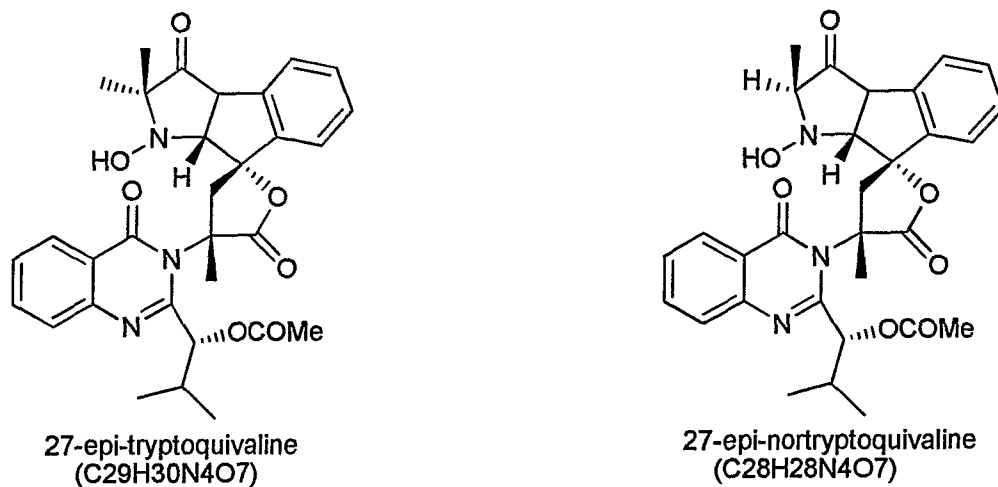
همچنین روشی برای تهیه کوینازولینون^۴ (۳ H)-اون‌هایی که در موقعیت ۳ استخلاف‌دارمی‌باشند از طریق واکنش آنترانیلیک اسید^۴ و تری متیل ارتو فرمات و یک آمین نوع اول در حضور کاتالیست $\text{Bi}(\text{TFA})_3[\text{nbp}]\text{FeCl}_4$ گزارش شده است. از مزایای این روش می‌توان به بازده بالای محصولات و زمان کوتاه واکنش اشاره کرد (شکل ۸-۱) [۱۶].



شکل ۸-۱

۳-۲-۱- کوینازولینون‌هایی که در موقعیت ۲ و ۳ استخلاف دار شده‌اند

۲۷- اپی تریپتو کووالین^۱ و ۲۷-نوروتریتو کووالین^۲ اپیمری^۳ از آلکالوئیدهای شناخته شده‌ای هستند که از *Aspergillus Clavatus* جدا شده است [۱۷]. تریپتو کووالین اولین بار توسط ناگاگاو^۴ و همکارانش سنتز شده است (شکل ۹-۱) [۱۸].



شکل ۹-۱

^۱ 27-epi-Tryptoquivaline

^۲ 27-epi-nortryptoquivaline

^۳ Epimers

^۴ Nakagawa