

صفحه	عنوان
ش	چکیده فارسی
ص	چکیده انگلیسی
	فصل اول: مقدمه و تئوری
۲	۱-۱ مقدمه‌ای بر کینازولین
۵	۱-۲ ساختار کینازولین‌ها
۶	۱-۳ مایعات یونی
۷	۱-۴ دسته‌بندی مایعات یونی
۷	۱-۵ تهیه مایعات یونی
۸	۱-۶ کینازولینون‌ها
۹	۱-۷ روش‌های سنتز کینازولینون‌ها
۹	۱-۷-۱ سنتز کینازولینون‌ها در شرایط مایع یونی
۱۰	۱-۷-۲ سنتز کینازولینون‌ها در شرایط تابش ریزموج
۱۱	۱-۷-۳ تهیه کینازولینون‌ها در شرایط بدون حلال
۱۱	۲- واکنش‌های چند جزئی
۱۲	۱-۲ واکنش ایزوسیانید با الکترون دوست‌ها
۱۲	۲-۲ با هالورژنها
۱۲	۳-۲ با هالیدهای هیدروژن
۱۲	۴-۲ واکنش‌های تراکمی چند جزئی ایزوسیانیدها
۱۲	۵-۲ واکنش پاسرینی
۱۳	۶-۲ واکنش یوگی
۱۴	۷-۲ واکنش‌های حلقه‌زایی ایزوسیانیدها
۱۴	۸-۲ حلقه‌زایی [۱+۲] سه تایی ایزوسیانیدها
۱۶	۹-۲ حلقه‌زایی چهارتایی ایزوسیانیدها
۱۶	۱-۹-۲ حلقه‌زایی [۱+۲] با پیوندهای دو گانه و سه گانه
۱۶	۲-۹-۲ حلقه‌زایی [۱+۳] با ۱، ۳- دو قطبی‌ها
۱۶	۱۰-۲ حلقه‌زایی پنج تایی
۱۷	۱-۱۰-۲ واکنش حلقه‌زایی [۲+۲+۱] پنج تایی
۱۷	۲-۱۰-۲ واکنش حلقه‌زایی [۱+۴] پنج تایی
۱۷	الف - واکنش حلقه‌زایی [۱+۴] پنج تایی با کتون‌های سیر نشده - α, β
۱۸	ب- واکنش حلقه‌زایی [۱+۴] پنج تایی با آسیل ایمین‌ها
۱۸	پ- واکنش حلقه‌زایی [۱+۴] پنج تایی با (۲-آمینو - ۳-آزا - تیا بوتادین‌ها)
۱۹	ت- واکنش ایزوسیانیدها با استرها‌های استیلنی

فصل ۲: بحث و نتیجه گیری

- ۲۲ ۱-۲- هدف تحقیق
- ۲۳ ۲-۲- روش تحقیق
- ۲۴ ۳-۲- سنتز ترکیبات تیاژینو [b-۳،۲] کینازولین و اکسازینو [b-۳،۲] کینازولین
- ۲۶ ۱-۳-۲ مکانیسم سنتز کینازولین های **۵۶a-i**
- ۲۷ ۲-۳-۲ سنتزدی متیل ۲- (سیکلو هگزیل امینو) -۶- اکسو -۶،۴- دی هیدرو -
[۳،۱] اکسازینو [b-۲،۳] - کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات ۵۶a
- ۲۸ ۳-۳-۲ سنتز دی متیل ۲- (ترشری بوتیل امینو) -۶- اکسو -۶،۴- دی هیدرو -
[۳،۱] تیاژینو [b-۲،۳] - کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات ۵۶c
- ۳۰ ۴-۲- روش تحقیق
- ۳۱ ۱-۴-۲ مکانیسم محتمل برای واکنش تولید کینازولین از تراکم آنترانیل آمید و آلدهید
- ۳۲ ۲-۴-۲ سنتز مشتقات ۲،۳- دی هیدرو کینازولین - (۱H) -۴- اون ها
- ۳۴ ۳-۴-۲ سنتز ۳،۲- دی هیدرو -۲- (۴- تولیل) کینازولین - (۱H) -۴- اون (۷۴f)
- ۳۴ ۴-۴-۲ سنتز ۳،۲- دی هیدرو -۲- (۴- متوکسی) کینازولین - (۱H) -۴- اون (۷۴d)
- ۳۸ ۵-۲- نتیجه گیری
- ۳۹ ۶-۲- پیشنهاد برای کارهای آینده

فصل سوم: کارهای تجربی

- ۴۱ ۳- کارهای تجربی
- ۴۱ ۱-۳- تکنیک های عمومی
- ۴۲ ۲-۳- روش نمونه برای سنتز کینازولین
- ۴۲ ۱-۲-۳ تهیه دی متیل ۲- (سیکلو هگزیل امینو) -۶- اکسو -۶،۴- دی هیدرو -
[۳،۱] تیاژینو [b-۲،۳] کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات ۵۶a
- ۴۳ ۲-۲-۳ تهیه دی متیل ۲- (سیکلو هگزیل امینو) -۶- اکسو -۶،۴- دی هیدرو -
[۳،۱] اکسازینو [b-۲،۳] کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات ۵۶b
- ۴۴ ۳-۲-۳ تهیه دی متیل ۲- (ترشری بوتیل امینو) -۶- اکسو -۶،۴- دی هیدرو -
[۳،۱] تیاژینو [b-۲،۳] کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات ۵۶c
- ۴۴ ۴-۲-۳ تهیه دی متیل ۲- (ترشری بوتیل امینو) -۶- اکسو -۶،۴- دی هیدرو -
[۳،۱] اکسازینو [b-۲،۳] کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات ۵۶d
- ۴۵ ۵-۲-۳ تهیه دی متیل ۸- برومو -۲- (سیکلو هگزیل امینو) -۶- اکسو -۴،۶- دی هیدرو -
[۳،۱] تیاژینو [b-۲،۳] کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات ۵۶e
- ۴۵ ۶-۲-۳ تهیه دی متیل ۸- برومو -۲- (سیکلو هگزیل امینو) -۶- اکسو -۶،۴- دی هیدرو -
[۳،۱] اکسازینو [b-۲،۳] کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات ۵۶f
- ۴۵ ۷-۲-۳ تهیه دی اتیل ۲- (سیکلو هگزیل امینو) -۶- اکسو -۶،۴- دی هیدرو -
[۳،۱] تیاژینو [b-۳،۲] - کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات ۵۶i

- ۴۶ ۱-۳-۳- روش تهیه مایع یونی ۱-بوتیل ایمیدازولیوم تترا فلئوروبورات $[BMIm][BF_4]$
- ۴۷ ۲-۳-۳- روش تهیه مایع یونی ۱-بوتیل ایمیدازولیوم کلرید $[BMIm][Cl]$
- ۴۷ ۳-۳-۳- روش تهیه مایع یونی ۱-بوتیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات $[BMIm][HSO_4]$
- ۴۷ ۴-۳-۳- روش بازیافت مایع یونی از محیط واکنش
- ۴۷ ۵-۳-۳- روش تهیه ۲-(۴-کلرو فنیل) - ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-۴-اون (۶۶a)
- ۴۸ ۶-۳-۳- روش تهیه ۲-(۴،۲-دی کلرو فنیل) - ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-۴-اون (۶۶b)
- ۴۹ ۷-۳-۳- روش تهیه ۲-(۴-برومو فنیل) - ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-۴-اون (۶۶c)
- ۴۹ ۸-۳-۳- روش تهیه ۲-(۴-متوکسی فنیل) - ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-۴-اون (۶۶d)
- ۵۰ ۹-۳-۳- روش تهیه ۲-(۳-متوکسی فنیل) - ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-۴-اون (۶۶e)
- ۵۰ ۱۰-۳-۳- روش تهیه ۲-(۴-تولیل) - ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-۴-اون (۶۶f)
- ۵۱ ۱۱-۳-۳- روش تهیه ۲-فنیل - ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-۴-اون (۶۶i)

جداول

فصل دوم: بحث و نتیجه گیری

۲۳	جدول ۱-۲- دمای ذوب و بازده کینازولین های حاصل از واکنش انترانیل امید با تیو اور و اوره
۲۵	جدول ۲-۲- گزینش حلال مناسب برای واکنش ترکیب مبنای ۵۶a
۲۵	جدول ۳-۲- بازده فراورده های کینازولینی حاصل از واکنش کینازولین با استرهاستیلنی و الکیل-ایزوسیانیدها
۲۹	جدول ۴-۲- مشخصات فیزیکی ترکیبات سنتز شده
۳۲	جدول ۵-۲- مقایسه شرایط مختلف واکنش در سنتز فراورده ۶۶a
۳۶	جدول ۶-۲- سنتز مشتقات ۲،۳-دی هیدرو کینازولین- $(۳H)$ -۴-اون ها در حضور مایع یونی $[BMIm][HSO_4]$
۳۶	جدول ۷-۲- جدول مقایسه زمان واکنش/دمای واکنش/بازده ۲،۳-دی هیدرو کینازولین- $(۱H)$ -۴-اون در شرایط مایع یونی $[BMIm][HSO_4]$ با چند روش پیشین
۳۷	جدول ۸-۲- مقایسه شرایط مختلف واکنش در سنتز فراورده ۶۶a
۳۷	جدول ۹-۲- واکنش ۲-امینو بنز امید و ۴-کلرو بنز الدهید در مایع یونی $[BMIm][HSO_4]$ حاصل از دوره های بازیافت پایبی

شکل ها

فصل اول: مقدمه و تئوری

- شکل ۱-۱- ساختار پیوراساکسی فورمیس و گلو مرین ۲
- شکل ۲-۱- کینازولینهای دارویی ۳
- شکل ۳-۱- ساختار ۳- هیدروکسی پگان ۳
- شکل ۴-۱- ساختار ۲-متیل-۳-پارابن موفنیل-۴(H₃)-کینازولینون هیدروکلراید ۴
- شکل ۵-۱- داروهای موثر ضد تشنج ۴
- شکل ۶-۱- ساختار ۱،۳-دی آزانفتالن ۵

فصل دوم: بحث و نتیجه گیری

- شکل ۱-۲- آلدئیدهای مورد استفاده برای تهیه کینازولین ها ۳۳

فصل سوم: کارهای تجربی

- شکل ۱-۳- فراورده ۵۶a ۴۲
- شکل ۲-۳- فراورده ۵۶b ۴۳
- شکل ۳-۳- فراورده ۵۶c ۴۳
- شکل ۴-۳- فراورده ۵۶d ۴۴
- شکل ۵-۳- فراورده ۵۶e ۴۴
- شکل ۶-۳- فراورده ۵۶f ۴۵
- شکل ۷-۳- فراورده ۵۶i ۴۶
- شکل ۸-۳- فراورده ۶۶a ۴۷
- شکل ۹-۳- فراورده ۶۶b ۴۸
- شکل ۱۰-۳- فراورده ۶۶c ۴۹
- شکل ۱۱-۳- فراورده ۶۶d ۴۹
- شکل ۱۲-۳- فراورده ۶۶e ۵۰
- شکل ۱۳-۳- فراورده ۶۶f ۵۰
- شکل ۱۴-۳- فراورده ۶۶i ۵۱

طرح ها

فصل اول: مقدمه و تئوری

- طرح ۱-۱- تعادل بین فبریفوجین و ایزوفبریفوجین ۲
- طرح ۱-۲- سنتز کینازولینون از متاکوالون ۴
- طرح ۳-۱- تعادل نمک سدیم ۳-ترازولو کینازولینون ۱۵ با فراورده حاصل از آبکافت خود ۵
- طرح ۴-۱- توتومرهای ممکن کینازولین-۴(۳H)-اوان ۶
- طرح ۵-۱- سنتز کینازولینونها در شرایط مایع یونی ۹
- طرح ۶-۱- بنزوئیل دار شدن انترانیل امید در شرایط مایع یونی ۹
- طرح ۷-۱- سنتز کینازولین ها توسط تابش ریز موج ۱۰
- طرح ۸-۱- مکانیسم سنتز کینازولین در شرایط تابش ریز موج ۱۰
- طرح ۹-۱- سنتز کینازولین دو استخلافی از دو مولکول ایزاتوئیک انیدرید ۱۰
- طرح ۱۰-۱- تهیه کینازولینونها در شرایط بدون حلال ۱۱
- طرح ۱۱-۱- واکنش CC_4 پاسرني ۱۳
- طرح ۱۲-۱- مکانیسم محتمل واکنش پاسرني ۱۳
- طرح ۱۳-۱- واکنش CC_4 یوگی ۱۳
- طرح ۱۴-۱- مکانیسم واکنش CC_4 یوگی ۱۴
- طرح ۱۵-۱- نمونه‌هایی از واکنش حلقه‌زایی ایزوسیانیدها . ۱۴
- طرح ۱۶-۱- نمونه‌ای از واکنش حلقه‌زایی [۱+۲] سه‌تایی ایزوسیانیدها در حضور آلکین‌ها ۱۵
- طرح ۱۷-۱- نمونه‌ای از واکنش حلقه‌زایی سه‌تایی ایزوسیانیدها در حضور آلکین‌های کم‌الکترن ۱۶
- طرح ۱۸-۱- نمای کلی واکنش حلقه‌زایی چهارتایی [۱+۱+۲] ایزوسیانیدها با پیوند دوگانه ۱۶
- طرح ۱۹-۱- نمای کلی واکنش حلقه‌زایی چهارتایی [۱+۱+۲] ایزوسیانیدها با پیوند سه‌گانه ۱۶
- طرح ۲۰-۱- نمای کلی واکنش حلقه‌زایی چهارتایی [۱+۳] ایزوسیانیدها با ۱،۳-دوقطبی‌ها ۱۷
- طرح ۲۱-۱- نمونه‌ای از واکنش حلقه‌زایی پنج‌تایی ایزوسیانیدها با کتونهای کم‌الکترن ۱۷
- طرح ۲۲-۱- نمونه‌ای از واکنش حلقه‌زایی پنج‌تایی ایزوسیانیدها با کتون‌های سیر نشده- α, β ۱۸
- طرح ۲۳-۱- نمونه‌ای از واکنش حلقه‌زایی پنج‌تایی ایزوسیانیدها با کتون‌های سیر نشده- α, β حامل استخلاف الکترون کشنده ۱۸
- طرح ۲۴-۱- نمونه‌ای از واکنش حلقه‌زایی ایزوسیانیدها با آسیل ایمین‌ها ۱۸
- طرح ۲۵-۱- نمونه‌ای از واکنش حلقه‌زایی ایزوسیانیدها با ۲-آمینو-۳-آزا-۱-تیابوتادین ۱۸
- طرح ۲۶-۱- نمونه‌ای از واکنش ایزوسیانیدها با استرهای استیلن ۱۹
- طرح ۲۷-۱- نمونه‌ای از واکنش آریل ایزوسیانیدها با استرهای استیلن ۲۰

فصل دوم: بحث و نتیجه‌گیری

- طرح ۱-۲- ۳،۲- واکنش دی‌هیدرو فتالازین ۴،۱-دیون ، DMAD و ایزوسیانید ۲۱
- طرح ۲-۲- طرح کلی ساخت مشتقات کینازولین‌ها ۲۲
- طرح ۳-۲- واکنش تهیه کینازولین از انترانیک اسید امید و تیو اوره یا اوره ۲۳
- طرح ۴-۲- واکنش تهیه کینازولین از انترانیک اسید امید و تیو اوره در ماکروو یو ۲۴
- طرح ۵-۲- واکنش کلی سه‌جزئی سنتز کینازولین‌ها ۲۴
- طرح ۶-۲- مکانیسم سنتز کینازولین‌های **a-f** ۵۶ ۲۶

- ۲۷ طرح ۷-۲ - سنتز کینازولین **۵۶a**
- ۲۸ طرح ۸-۲ - سنتز کینازولین **۵۶c**
- طرح ۹-۲ - طرح کلی سنتز مشتقات ۲،۳-دی هیدرو کینازولین - $(3H)$ -۴-اون ها در حضور مایع یونی $[BMIm][HSO_4]$.
- ۳۰
- ۳۱ طرح ۱۰-۲ - مکانیسم پیشنهادی تشکیل ۲،۳-دی هیدرو کینازولین - $(3H)$ -۴-اون ها در حضور مایع یونی طرح ۱۱-۲ - واکنش مبنای آترانیل آمید با ۴-کلروبنزالدهید برای ارزیابی شرایط و کاتالیزگر مناسب سنتز ۳،۲-دی هیدرو کینازولین - $(1H)$ -۴-اون
- ۳۲
- طرح ۱۲-۲ - سنتز ۳،۲-دی هیدرو -۲- (۴-تولیل) کینازولین - $(1H)$ -۴-اون (**۶۶f**)
- ۳۴
- طرح ۱۳-۲ - سنتز ۳،۲-دی هیدرو -۲- (۴-متوکسی) کینازولین - $(1H)$ -۴-اون (**۶۶d**)
- ۳۵
- طرح ۱۴-۲ - فرآورده‌های سنتز شده از واکنش آترانیل آمید با آلدهیدهای متفاوت
- ۳۵
- طرح ۱۵-۲ - سنتز ۲،۳-دی هیدرو کینازولین - $(1H)$ -۴-اون با استفاده از واکنش ایزاتوییک انیدرید، آمونیوم استات و آلدهید
- ۳۷

فصل چهار : طیف ها

- ۵۳ طیف - IR و ¹H NMR دی متیل ۲-(سیکلو هگزیل امینو)-۶-اکسو-۶،۴-دی هیدرو-
[۳،۱] تیاژینو [b-۲،۳] کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶a)
- طیف - ¹H NMR دی متیل ۲-(سیکلو هگزیل امینو)-۶-اکسو-۶،۴-دی هیدرو-
[۳،۱] تیاژینو [b-۲،۳] کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶a)
- ۵۴ [۳،۱] تیاژینو [b-۲،۳] کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶a)
- ۵۸ طیف - ¹³C NMR دی متیل ۲-(سیکلو هگزیل امینو)-۶-اکسو-۶،۴-دی هیدرو-
[۳،۱] تیاژینو [b-۲،۳] کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶a)
- ۵۸ طیف - جرمی دی متیل ۲-(سیکلو هگزیل امینو)-۶-اکسو-۶،۴-دی هیدرو- [۳،۱] تیاژینو [b-۲،۳]
کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶a)
- ۵۹ طیف - IR دی متیل ۲-(سیکلو هگزیل امینو)-۶-اکسو-۶،۴-دی هیدرو- [۱،۳] کسازینو [b-۲،۳]
کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶b)
- ۵۹ طیف جرمی - دی متیل ۲-(سیکلو هگزیل امینو)-۶-اکسو-۶،۴-دی هیدرو- [۳،۱] کسازینو [b-۲،۳]
کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶b)
- ۶۰ طیف - IR دی متیل ۲-(ترشری بوتیل امینو)-۶-اکسو-۶،۴-دی هیدرو- [۳،۱] تیاژینو [b-۲،۳]
کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶c)
- ۶۰ طیف جرمی دی متیل ۲-(ترشری بوتیل امینو)-۶-اکسو-۶،۴-دی هیدرو- [۳،۱] تیاژینو [b-۲،۳]
کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶c)
- ۶۱ طیف - IR دی متیل ۲-(ترشری بوتیل امینو)-۶-اکسو-۴،۶-دی هیدرو-
[۳،۱] کسازینو [b-۲،۳] کینازولین -۳،۴- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶d)
- طیف - جرمی دی متیل ۲-(ترشری بوتیل امینو)-۶-اکسو-۴،۶-دی هیدرو-
[۳،۱] کسازینو [b-۲،۳] کینازولین -۳،۴- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶d)
- ۶۲ طیف - IR دی متیل ۸-برومو-۲-(سیکلو هگزیل امینو)-۶-اکسو-۴،۶-دی هیدرو-
[۳،۱] تیاژینو [b-۲،۳] کینازولین -۳،۴- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶e)
- طیف - جرمی دی متیل ۸-برومو-۲-(سیکلو هگزیل امینو)-۶-اکسو-۴،۶-دی هیدرو-
[۳،۱] تیاژینو [b-۲،۳] کینازولین -۳،۴- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶e)
- ۶۳ طیف - IR دی متیل ۸-برومو-۲-(سیکلو هگزیل امینو)-۶-اکسو-۶،۴-دی هیدرو-
[۳،۱] کسازینو [b-۲،۳] کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶f)
- طیف - جرمی دی متیل ۸-برومو-۲-(سیکلو هگزیل امینو)-۶-اکسو-۶،۴-دی هیدرو- [۳،۱]
کسازینو [b-۲،۳] کینازولین -۴،۳- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶f)
- ۶۴ طیف - IR دی اتیل ۲-(سیکلو هگزیل امینو)-۶-اکسو-۴،۶-دی هیدرو- [۱،۳] تیاژینو [b-۲،۳]-
کینازولین -۳،۴- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶i)
- طیف - جرمی دی اتیل ۲-(سیکلو هگزیل امینو)-۶-اکسو-۴،۶-دی هیدرو- [۳،۱] تیاژینو [b-۲،۳]-
کینازولین -۳،۴- دی کربو کسيلات: (فرآورده ۵۶i)

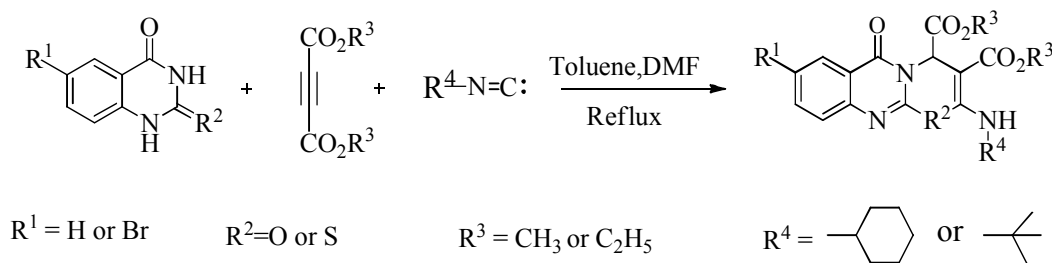
- ۶۵ طیف- IR ۲-(۴-کلرو فنیل) - ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-(۱H)-۴-اون: (فرآورده ۶۶a)
- ۶۵ طیف- IR ۲-(۲،۴-کلرو فنیل) - ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-(۱H)-۴-اون: (فرآورده ۶۶b)
- ۶۶ طیف IR ۲-(۴-برومو فنیل) - ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-(۱H)-۴-اون: (فرآورده ۶۶c)
- ۶۶ طیف- IR ۲-(۴-متوکسی فنیل) - ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-(۱H)-۴-اون: (فرآورده ۶۶d)
- ۶۷ طیف- IR ۲-(۳-متوکسی فنیل) - ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-(۱H)-۴-اون: (فرآورده ۶۶e)
- ۶۷ طیف IR ۲-(۴-تولیل) - ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-(۱H)-۴-اون: (فرآورده ۶۶f)
- ۶۸ طیف- IR ۲-فنیل - ۳،۲-دی هیدرو کینازولین-(۱H)-۴-اون: (فرآورده ۶۶i)
- ۶۹ مراجع

چکیده

بررسی امکان اجرای یک واکنش چند جزئی ایزوسیانید برای سنتز مشتقات جدید کینازولین

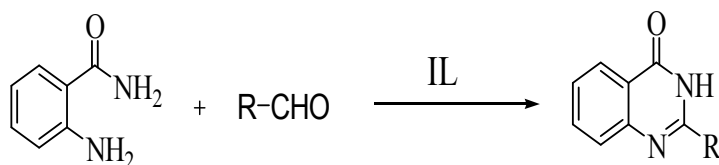
مجتبی بآبری

بخش اول این پایان نامه در ارتباط با واکنش سه جزئی جدید بین یک آلکیل ایزوسیانید، دی الکیل استیلن دی کربوکسیلات و $2(1H)$ - تی اکسوکینازولین- $4(3H)$ - اون یا $3H,1H$ - کینازولین- $2,4$ - دی اون می باشد. به دلیل حلالیت کم کینازولین ها این واکنش در محلول DME- تولوئن در دمای $110^{\circ}C$ بهتر انجام می شود تا بازده متوسطی از محصولات تیزایون [b-3,2] کینازولین- $4(3H)$ - اون یا اکسازایون [b-3,2] کینازولین- $4(3H)$ - اون مورد نظر بدست بیاید. بازده ی متوسطی از محصولات مورد نظر از طریق TLC و همچنین به وسیله Gc-mass تایید شدند. از آنجایی که محصولات بدست آمده به ناخالصی هایی الوده بودند، نتوانستیم طیف NMR دقیقی از همه ی محصولات مورد نظر ثبت شد. هر چند طیف های NMR یکی از محصولاتی که به طور موفقیت آمیزی جدا شده بود تطابق خوبی با ساختار مورد نظر نشان داد.



در بخش دوم این پایان نامه، روش جدیدی برای سنتز $2,3$ - دی هیدرو کینازولین- $4(1H)$ - اون از تراکم حلقه ای آنترانیک اسید با یک آریل آلدئید در مایع یونی $[\text{BMIm}][\text{HSO}_4]$ در دمای اتاق ارائه گردید. همان طوری که انتظار داشتیم، واکنش های ذیل با سرعت بی نظیری در محیط مایع یونی پیش رفت. این مشاهده به وجود حالت های گذار قطبی در واکنش دلالت دارد که پایداریشان در محیط مایع یونی دلیل افزایش سرعت واکنش است.

این واکنش ها دارای بازده ی بالای محصولات در زمان های نسبتاً کوتاه است، لذا استفاده مجدد از مایع یونی ویژگی دیگر این روش است.



فصل اول:

مقدمه و تئوری

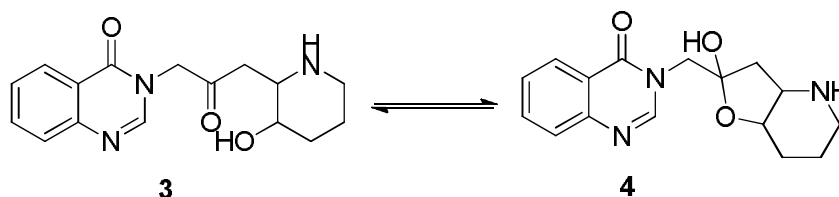
1 - مقدمه‌ای بر کینازولین

بیش از 130 سال است که از نخستین بار سنتز کینازولین می‌گذرد [1]. کینازولین‌ها با داشتن خواص متنوع مورد توجه بسیاری از شیمیدانان و زیست‌شناسان واقع شده‌اند. بسیاری از کینازولین‌های طبیعی را می‌توان از گیاهان بدست آورد ولی بخش اندکی را نیز می‌توان از منابع دیگر مانند جانوران و موجودات ریز زنده تهیه نمود. برای نمونه مشتق 1 از یک سخت‌پوست دریایی به نام پیوراساکسی فورمیس¹ [2] و ترکیب 2 که گلومرین² نام دارد از یک هزارپا جدا شده‌است. (شکل 1-1)



(شکل 1-1) ساختار پیوراساکسی فورمیس 1 و گلومرین 2

در چین باستان از گیاه فبریفوجا³ برای درمان مالاریا استفاده می‌کردند. این خاصیت دارویی به آلکالوئیدهای کینازولین فبریفوجین³ و ایزوفبریفوجین⁴ موجود در این گیاه نسبت داده شده است [3]. (طرح 1-1)



(طرح 1-1) تعادل بین فبریفوجین 3 با ایزوفبریفوجین 4

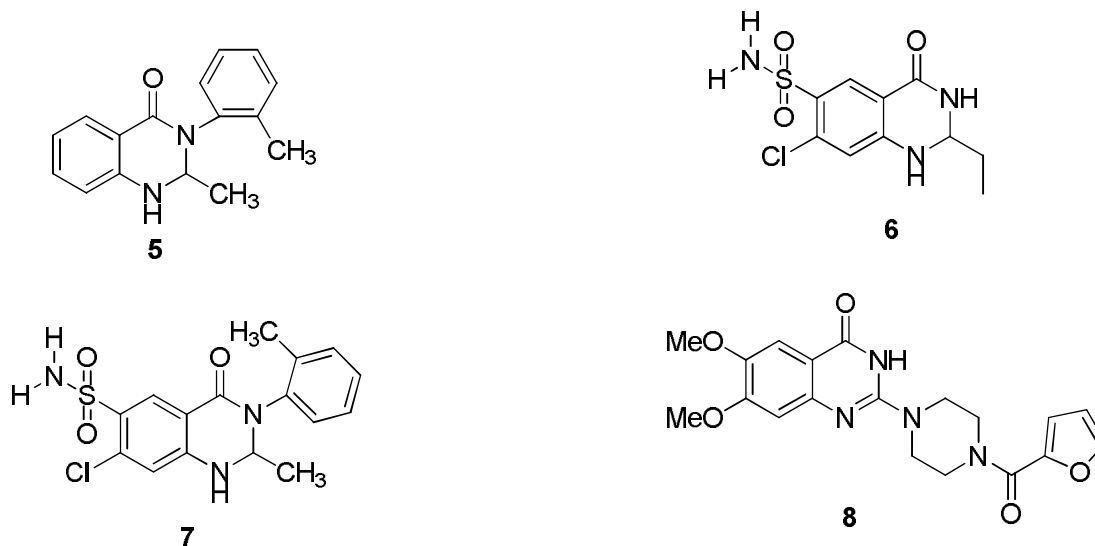
مطالعات زیست‌شاختی که بر روی مشتقات کینازولین سنتزی انجام شده نشان داده است که این ترکیبات دارای خواص دارویی متنوعی مانند ضد مالاریا [4]، انگل‌کشی [5]، باکتری‌کشی [6]، بازدارنده سرطان خون [7]، تعدیل‌کننده قند خون [8]، تنظیم‌کننده ضربان قلب [9] و ضد تومور [10] هستند.

برای نمونه، متاکوالون⁵ به طور وسیعی به عنوان داروی مسکن، خواب‌آور، ضد تشنج، ضد اسپاسم و بی‌حس‌کننده موضعی به کار رفته است [11]. کوپین‌تازون⁶ و متولازون⁷ به عنوان داروهای مدر و مکمل در درمان ورم ناشی از نارسایی قلبی عرضه شده‌اند

¹ - Pyura Sacciformis
² - Glomeris marginata
³ - Dichroa febrifuga
⁴ - Iso febrifugine
⁵ - Febrifugine

[12]. پرازوسین 8 در حال حاضر به عنوان یکی از داروهای ضد فشار خون که موجب گشادی رگها می شود به کار می رود [13].

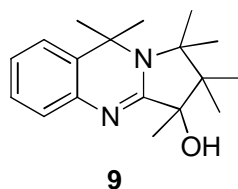
(شکل 1-2)



(شکل 1-2) کینازولینهای دارویی

پگانین یا 3- هیدروکسی پگان 9 که نخستین بار از برگهای یک گیاه هندی¹ جدا شد نیز در درمان آسم مورد استفاده قرار گرفت

[14]. (شکل 1-3)

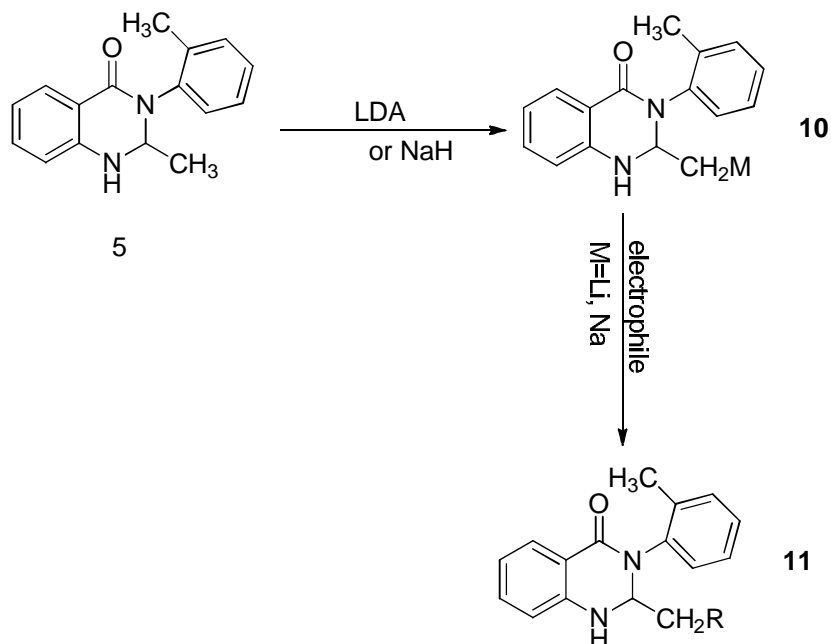


(شکل 1-3) ساختار 3- هیدروکسی پگان 9

از طرف دیگر چنانچه گروه استخلافی موقعیت 2- در این ترکیبات یک گروه آلیفاتیک مانند CH_3 باشد قادر خواهند بود یک مرکز کربانیونی بر روی آن به وجود آورند و در واکنش با الکترون دوست های مختلف محصولاتی را حاصل کنند که خواص زیستی جدیدی از خود نشان می دهند [15].

تعداد نسبتاً زیادی از ترکیبات 2-آلکیل-3-آریل-4(3H)- کینازولینون 10 و نیز 2-آریل-3-آلکیل-4(3H)- کینازولینون 11 سنتز شده اند که بر روی سیستم اعصاب مرکزی مؤثر می باشند [16]. (طرح 1-2)

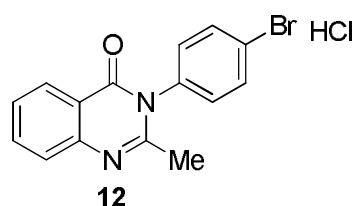
¹ - Adhadota Vasica



(طرح 1-2) سنتز کینازولیون 11 از متاکوالون 5

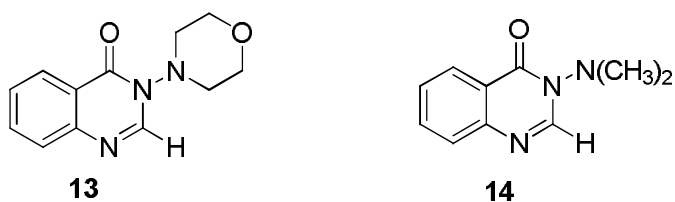
ترکیب 2-متیل-3-پاراابرموفنیل-4(3H)-کینازولیون هیدروکلراید 12 به عنوان یکی از مؤثرترین داروهای ضد تشنج به کار می-

رود [17] (شکل 4-1)



(شکل 4-1) ساختار 2-متیل-3-پاراابرموفنیل-4(3H)-کینازولیون هیدروکلراید 12

ترکیبات 13 و 14 نیز در سال 1983 به عنوان داروهای مؤثر ضد تشنج گزارش شدند. [18]. (شکل 5-1)

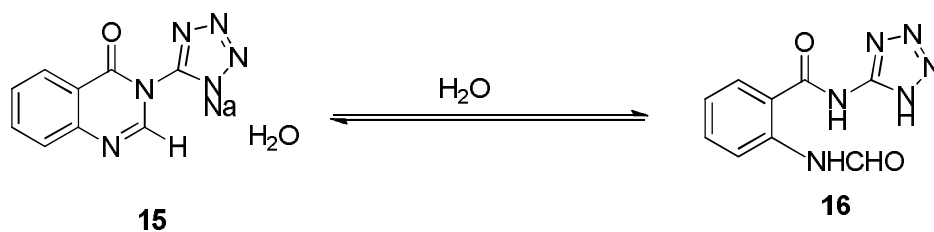


(شکل 5-1) داروهای مؤثر ضد تشنج

مشتق کینازولین 15 به عنوان یک ترکیب فعال ضد آلرژی گزارش شده است. در محلول آبی، این ترکیب با مشتق حاصل از

آبکافت حلقه پیریمیدینی خود 16 در تعادل است و مخلوط تعادلی در pH بین 6 تا 9 شامل 96 درصد از 15 و 4 درصد از 16

خواهد بود [19]. (طرح 3-1)

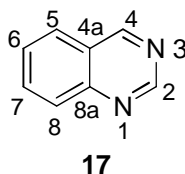


(طرح 1-3) تعادل نمک سدیم 3-تترازولو کینازولینون 15 با فراورده حاصل از آبکافت خود

از کینازولین ها به عنوان حدواسط تهیه هتروسیلکهای پیچیده تر [20]، رنگدانه‌ها، رنگبرهای بی‌بو و در چاپ عکس [21] نیز استفاده می‌شود.

1-2 - ساختار کینازولین‌ها

کینازولین (1،3-دی‌آزانتالن) توسط گابریل¹ در سال 1903 سنتز شد، اما اولین مشتق آن توسط گریس² 34 سال بعد سنتز شد. نام کینازولین نخستین بار توسط ویدج³ پیشنهاد گردید. نامهای دیگر مانند فن‌میزین⁴، بنزو-1،3-دی‌آزین⁵ و 5،6-بنزوپیریمیدین⁶ به ندرت استفاده می‌شوند. نام‌گذاری حلقه که توسط پال و بوش⁷ پیشنهاد شد هنوز هم مورد استفاده قرار می‌گیرد. (شکل 1-6)



(شکل 1-6) ساختار 1،3-دی‌آزانتالن

مطالعات انجام شده بر روی طول پیوندها معرف خاصیت آروماتیکی قابل ملاحظه این ترکیب است که تاثیر شایانی بر سهولت تهیه آن می‌گذارد. کینازولینون‌ها از مهمترین مشتقات کینازولین هستند. به نظر می‌رسد که از بین سه توتومر ممکن برای کینازولین-4-اون ساختار 18 از پایداری و غلظت بیشتری برخوردار باشد. این پایداری در ساختار 18 مرهون پایداری حاصل از رزونانس آمیدی است. این پایداری به ترتیب در ساختارهای 19 و 20 به حداقل می‌رسد [22]. (طرح 1-4)

¹ - S. Gabriel

² - P. Greiss

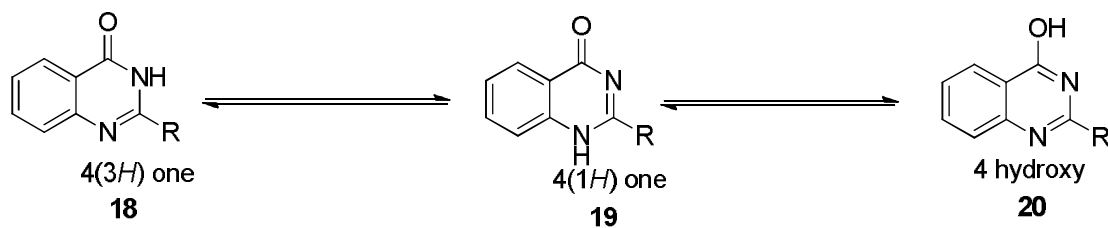
³ - Widdege

⁴ - Phenmiazine

⁵ - benzo-1,3- diazine

⁶ - 5,6- benzopyrimidine

⁷ - C. Paal and M. Busch



(طرح 1-4) توتومرهای ممکن کینازولین-4(3H)-اون

3-1) مایعات یونی

این حلالها از دو بخش آنیونی و کاتیونی تشکیل می‌شوند. اجزای آنیونی یا کاتیونی این حلالها را می‌توان به منظور دست یافتن به هدف خاصی یا داشتن خواص ویژه‌ای تغییر داد.

ترمودینامیک و سینتیک واکنشها در مایعات یونی نسبت به واکنشهایی که در حلالهای مرسوم انجام می‌شوند می‌تواند تفاوت زیادی داشته باشد. بنابراین مایعات یونی خواص جالب زیادی دارند که آنها را به عنوان حلالهای طراحی شده و سبز¹ جهت انجام واکنشهای متنوعی مناسب می‌نمایند [23]. این ترکیبات اغلب در دمای اتاق مایع هستند و جانشینهای تازه‌ای برای حلالهای آلی فرار محسوب می‌شوند. در مقایسه با 300 حلال آلی که به طور وسیع در صنعت شیمیایی استفاده می‌شوند، برخی از مزایای مایعات یونی نسبت به حلالهای مولکولی را می‌توان به قرار ذیل برشمرد [24]

- 1- آنها نمکهایی هستند که در دمای اتاق ذوب می‌شوند زیرا حضور کاتیون‌های بسیار بزرگ تشکیل شبکه منظم جامد بلورین را با مشکل مواجه می‌کند.
- 2- آنها فشار بخار قابل توجهی ندارند، زیرا جاذبه بین یونها آنقدر قوی است که از متلاشی شدن و بخار شدن آنها جلوگیری می‌کند. مایع یونی بخار خطرناکی ندارد و در جریان فرایند بازیابی خیلی کم هدر می‌رود.
- 3- آتشگیر نیستند و پایداری گرمایی بالایی دارند.
- 4- اگرچه خصلت یونی دارند، اما می‌توانند ترکیبات کووالانسی را به همان خوبی نمکهای یونی در نزدیکی دمای اتاق در خود حل کنند.
- 5- قدرت هسته‌دوستی مایعات یونی به آنیون‌های آنها وابسته است و در مقایسه با حلالهای بازی قطبی بسیار کمتر است.

6- مایعات یونی را می توان متناسب با نیاز واکنش طراحی کرد. تنوع وسیع مایعات یونی امکان انتخاب یک نوع مطلوب و مناسب را برای واکنشی خاص فراهم می آورد.

4-1) دسته بندی مایعات یونی

مایعات یونی را به دو گروه دسته بندی می کنند [25]:

1- مایعات یونی دوتایی (جفتی)

2- نمک های ساده

گروه نخست یعنی مایعات یونی نسل اول شامل مخلوطی از هالید فلز و یک مایع یونی هستند، این مایعات یونی، برای مثال مخلوط آلومینیوم کلرید در آلکیل ایمیدازولیوم کلرید، شامل چندین گونه یونی هستند و خواص فیزیکی آنها بستگی به جزء مولی یون های سازنده دارد.

دسته دوم، که مایعات یونی نسل دوم نامیده می شوند، شامل آنیون ها و کاتیون های ساده می باشند. به عنوان مثال اتیل آمونیوم نیترات $C_2H_5NH_3NO_3$ و بوتیل متیل ایمیدازولیوم برومید $[BMIM][Br]$ در این دسته قرار می گیرند.

به طور کلی مایعات یونی از کاتیون های آلی بزرگ و آنیون های معدنی یا آلی تشکیل می شوند که دمای ذوب بین $96^\circ C$ تا $100^\circ C$ دارند. کاتیون ها عمدتاً از نوع فسفونیوم و آمونیوم چهارتایی هستند.

5-1) تهیه مایعات یونی

دو روش اساسی برای تهیه مایعات یونی وجود دارند:

1- سنتز یک نمک هالید از فلز گروه 1 یا نمک آمونیوم آنیون مطلوب

2- واکنش های خنثی سازی اسید و باز

مایع یونی تترا آلکیل آمونیوم تترا آلکیل بوراید معمولاً از واکنش تترا آلکیل آمونیوم برومید و لیتیم تترا آلکیل بوراید تهیه می شوند [26]. واکنش تری آلکیل بوران با واکنشگر آلکیل لیتیم مناسب در هگزان خشک لیتیم تترا آلکیل بوراید مورد نیاز را تولید می کند [27]. برخی مایعات یونی مفید دیگر از چهارتایی شدن آمین های مناسب ساخته می شوند. این روش برای تهیه تعدادی از نمک های 1- آلکیل-3-متیل ایمیدازولیوم تری فلورومتان سولفونات استفاده شده است [28]. نمک های متو آلکیل آمونیوم نیترات به خوبی از خنثی

کردن محلولهای آبی آمین با اسید نیتریک تهیه می‌شوند سپس این مایعات یونی با حذف آب اضافی در خلاء خشک می‌شوند [29].

روش دیگری که برای سنتز مایعات یونی استفاده می‌شود ترکیب مستقیم یک نمک هالید با یک هالید فلز است. مایعات یونی متشکل از هالوآلومینات (III) و کلروکوپرات (I) به این روش تهیه شدند [30].

مایعات یونی کلروکوپرات (I) مخصوصاً به اکسیژن حساس هستند و استفاده رایجی در سنتزها ندارند. مایع یونی [EMIM][BF₄] از واکنش I [EMIM] با Ag[BF₄] در متانل تهیه شد [31]. این نمک که در 12 °C ذوب می‌شود بعدها با بازده بیشتر و خیلی ارزانتر با استفاده از [NH₄][BF₄] در استون تهیه شد [32].

سادگی تهیه، پایداری در مقابل رطوبت و امتزاج ناپذیری با شماری از حلالهای آلی دلایل عمده‌ی گسترش کاربرد این نمکها به عنوان کاتالیزگرهای دوفازی بوده‌اند.

نمک [EMIM][PF₆]، که از واکنش Cl [EMIM] با HPF₆ تهیه شد [33] در 60 °C ذوب می‌شود به این دلیل این نمک برای فرایندهایی که در دمای اتاق اجرا می‌شوند اهمیت کمتری از [EMIM][BF₄] دارد.

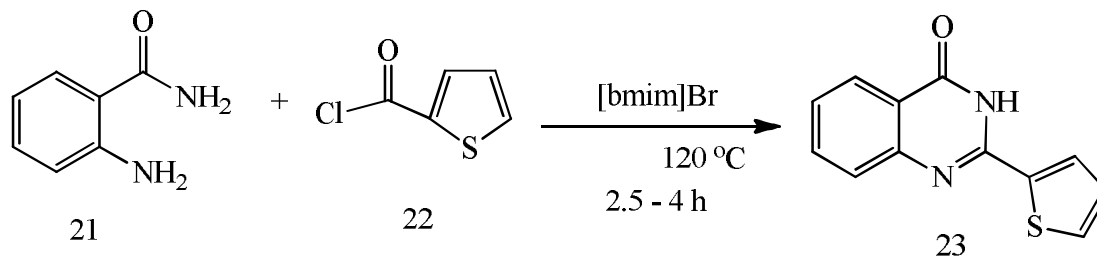
6-1 کینازولینون‌ها

کینازولینون‌ها دسته مهمی از هتروسیکل‌های جوش خورده هستند که به دلیل داشتن فعالیت‌های زیستی و دارویی مورد توجه قرار گرفته‌اند. بسیاری از این ترکیبات فعالیت‌هایی مانند ضدسرطان، ضدباکتری، ضدقارچ، ضدتومور، ضددیابت، ضدآلرژی و ضد درد از خود نشان داده‌اند. هسته کینازولینون در بسیاری از ترکیبات طبیعی فعال زیستی یافت می‌شوند. کینازولینون اسکلت ساختاری بازهای طبیعی پورین، آلکالوئیدها و بسیاری از ترکیبات فعال زیستی و حدواسط‌های سنتزی ارزشمند است. به علت اهمیت زیست شناختی هسته کینازولینون و فعالیت ضدباکتری این ترکیبات طراحی و سنتز مشتقات جدید کینازولین بسیار مورد توجه قرار گرفته است [34].

از جمله موادی که در سنتز کینازولینون‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند ایزاتوییک انیدرید است، که عموماً به عنوان حدواسط در سنتزهای آلی استفاده می‌شوند و طیف وسیعی از ترکیبات را تولید می‌کنند. آنها همچنین به عنوان حدواسط در سنتز ترکیبات هتروسیکل مانند کینازولین‌ها، کینازولون‌ها، بنزایمیدازولون‌ها، پیرولوکینازولون‌ها استفاده می‌شوند [35].

7-1 روشهای سنتز کینازولینونها

1-7-1 سنتز کینازولینونها در شرایط مایع یونی [36-37]

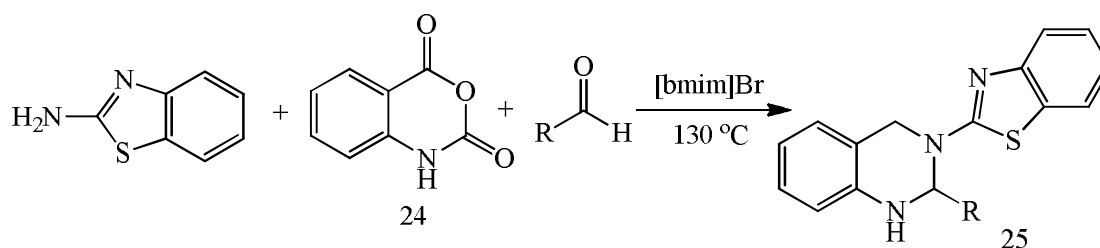


(طرح 5-1) سنتز کینازولینونها در شرایط مایع یونی

در این واکنش تیوفن 2-کربونیل کلرید 22 با 2-آمینوبنزامید 21 متراکم شدند و 2-آریل-4(3H)-کینازولینونها 23 را تولید کردند (طرح 5-1).

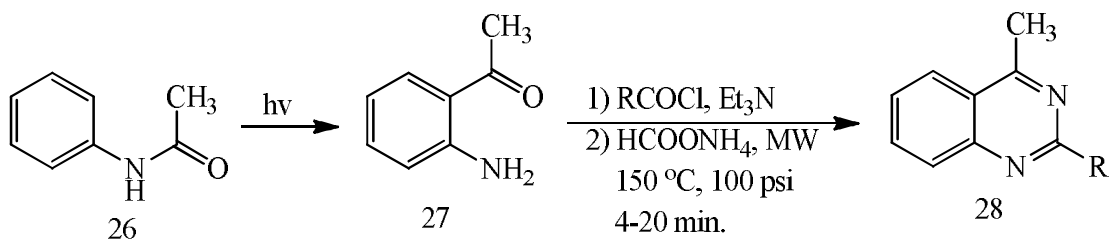
در این موارد محیط یونی مایع یونی موجب افزایش قطبش پذیری گروه کربونیل ترکیب کربونیل کلرید می شود که در نتیجه بنزوئیل دار شدن آنترانیل آمید 21 و حلقه آرایبی آن با سهولت و سرعت بیشتری اتفاق می افتد (طرح 5-1).

فرایند زیر که منجر به محصول 25 می شود نمونه دیگری از این دسته واکنشها است [38].



(طرح 6-1) بنزوئیل دار شدن آنترانیل آمید در شرایط مایع یونی

2-7-1) سنتز کینازولینون‌های 28 از فنیل استامید 26 از طریق حد واسط 27 در شرایط تابش ریز موج

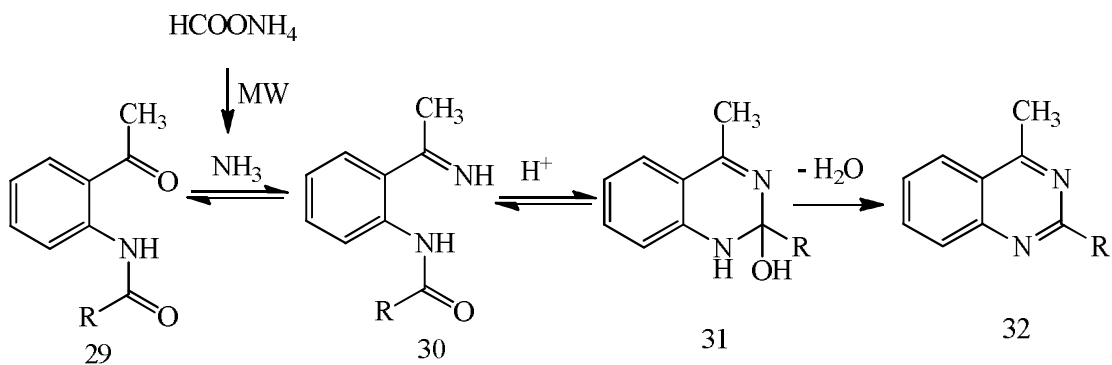


(طرح 7-1) سنتز کینازولینون‌ها توسط تابش ریز موج

مکانیسم احتمالی این واکنش به این صورت است که در اثر گرما HCOONH_4 تجزیه می‌شود و NH_3 تولید می‌شود. در مرحله

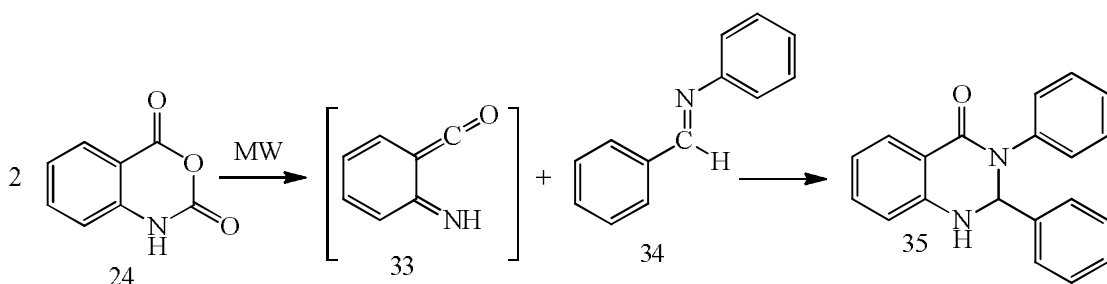
بعد یک ایمین 30 ایجاد می‌شود که در محیط اسیدی ناشی از حضور فرمیک اسید حلقه‌آرایی می‌کند و با حذف یک مولکول آب

31 فرآورده‌ی کینازولین 32 موردنظر را تولید می‌کند.



(طرح 8-1) مکانیسم سنتز کینازولینون در شرایط تابش ریز موج

در روش دیگری، فرآورده‌ی کینازولین 35 از افزایش آزومتین 34 به کینین 33 حاصل از ایزاتوئیک انیدرید 24 تهیه شده است.



(طرح 9-1) سنتز کینازولینون دو استخلافی از دو مولکول ایزاتوئیک انیدرید