

اللَّهُ الرَّحْمَنُ الرَّحِيمُ



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز سیستم هتروسیکلی جدید تترازولو-
[۴،۲،۱]تری آزولوکینوکسالیین

زهرا علمی

استاد راهنما:

دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور:

دکتر محمد باخرد

بهمن ۱۳۹۰

سر آغاز

به نام آن خدایی
است و پیغام او مفتاح فتوح است و سلام او
در وقت صبح مؤمنان را صبح است و ذکر او

مرهم دل مجروح است و مهر او بلا نشینان را
کشتی نوح است.

ای کریمی که بخشنده عطایی و ای حکیمی که
پوشنده خطایی و ای صمدی که از ادراک خلق
جدایی و ای احدی که در ذات و صفات بی
همتایی و ای خالقی که راهنمایی و ای
قادری که خدایی را سزایی. جان ما را صفای
خود ده و دل ما را هوای خود ده و چشم
ما را ضیای خود ده و ما را آن ده که ما
را آن به و مگذار به که و مه.

الهی، تو آنی که از احاطت او هام
بیرونی و از ادراک عقول مصئونی، نه مدرک
عیونی، کارساز هر مفتونی و شادساز هر
محزونی، در حکم بیچرا و در ذات بی چند و
در صفات بیچونی. الهی، عذر ما بپذیر و
بر عیبهای ما مگیر.

(فرازی از مناجات خواجه عبدالله انصاری)

تقدیم به :

خانواده مهربانم ؛

آنان که گرمای امیدبخش وجودشان در
این سردترین روزگاران بهترین پشتیبان
است. دعای خالصانه‌شان بدرقه راه و
محبت‌های بی دریغشان هرگز فروکش
نمی‌کند .

قدردانی

حال که به لطف و رحمت لایتناهی حضرت حق، مراحل این پایان‌نامه رو به اتمام نهاده، بر خود لازم دانسته تا از همه دوستانی که در پیشبرد اهداف این پایان‌نامه اینجانب را مساعدت و یاری نموده‌اند، سپاس و قدردانی به عمل آورم.

ابتدا بر خود لازم می‌دانم تا از زحمات و پشتیبانی بی‌دریغ و بی‌شائبه استاد محترم جناب آقای دکتر علی کیوانلو که راهنمایی این تحقیق را بر عهده داشته‌اند و از هرگونه راهنمایی و مساعدت مضایقه ننموده‌اند، تشکر و قدردانی ویژه‌ای داشته باشم. بیشک بدون حمایت و پشتیبانی ایشان انجام این تحقیق مقدور نمی‌بود.

همچنین از کمک‌های بی‌شائبه جناب آقای دکتر حسین نصر اصفهانی، جناب آقای دکتر سید علی نقی طاهری، جناب آقای دکتر محمد باخرد، جناب آقای دکتر کلی، آقای مهندس مؤمنی و سرکار خانم جعفری کمال تشکر را دارم.

در انتها سپاس‌گزار کلیه دوستان و عزیزانی هستم که در مراحل مختلف تحصیلی مرا یاری نمودند؛ رعنا، اعظم، ندا، سعیده، ماهرخ و فائزه مهربان و همچنین از دوستان آمایشگاه تحقیقاتی شماره ۱ و بقیه دوستان (هر چند) که مجالی برای بیان نام تکتکی این عزیزان نیست؛ لیکن همیشه خود را مرهون لطف و مهربانی آن‌ها دانسته و

امیدوارم به لطف الهی روزی توان جبران
محبت‌هایشان را داشته باشم .

تعهد نامه

اینجانب زهرا اعلمی دانشجوی دوره کارشناسی ارشد
رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود
نویسنده پایان نامه سنتز سیستم هتروسیکلی جدید
تترازولو [۴،۲،۱] تری آزولو کینوکسالین تحت راهنمایی
جناب آقای دکتر علی کیوانلو متعهد می شوم .

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است .
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید .
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد .
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج ، کتاب ، برنامه های رایانه ای ، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود .
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد .

* متن این صفحه نیز باید در ابتدای نسخه های تکثیر شده پایان نامه وجود داشته باشد .

چکیده

کینوکسالینها دارای طیف وسیعی از فعالیت های بیولوژیکی مانند خواص ضدویروسی، ضدباکتری و ضدسرطان می باشد. همچنین در کشاورزی به عنوان قارچکش، علفکش و حشره کش استفاده می شود.

در این تحقیق، سنتز یک ظرفی مشتقات جدیدی از تترازولو [a-5،1] [4،2،1] تری آزولو [c-4،3] کینوکسالیین به سه روش گزارش می گردد.

۱- واکنش ۳،۲-دی کلروکینوکسالیین با هیدرازین و آلدهیدهای آروماتیک و سپس افزایش برم و سدیم آزید در آب

۲- واکنش ۲،۳-دی کلروکینوکسالیین با هیدرازین، بنزوئیل کلریدها و سپس افزایش سدیم آزید در دی اکسان

۳- واکنش ۲،۳-دی کلروکینوکسالیین با هیدرازین و تری-متیل ارتوفرمات و سپس افزایش سدیم آزید در اتانول ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده های طیفسنجی تأیید گردید. از ویژگی های این روش شرایط ملایم، تکظرفی بودن و بهره ی بالای مشتقات سنتز شده می باشد.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده	
<u>فصل اول: مقدمه</u>	
۱-۱- خواص بیولوژیکی و دارویی کینوکسالیین	۲
۲-۱- شیمی تری آزولو کینوکسالیین و تتر آزولو کینوکسالیین ها	۳
<u>فصل دوم: بحث و بررسی نتایج</u>	
۲- بحث و بررسی	۱۲
نتایج	
۱-۲- سنتز مشتقات ۶- آریل تتر آزولو [a-۵، ۱] [۴، ۲، ۱] تری- آزولو [c-۴، ۳] کینوکسالیین با استفاده از آلدهیدها (روش A)	۱۲
۱-۱-۲- مکانیسم و اکنش	۱۳
۲-۲- سنتز مشتقات ۶- آریل تتر آزولو [a-۵، ۱] [۴، ۲، ۱] تری- آزولو [c-۴، ۳] کینوکسالیین با استفاده از بنزوئیل کلریدها (روش B)	۱۴
۱-۲-۲- مکانیسم و اکنش	۱۴

۳-۲- سنتز تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری‌آزولو [۴،۳]--۴-	۱۵
[c] کینوکسالین با استفاده از تری‌متیل ارتوفرمت (روش C)	
۲-۳-۱- مکانیسم و اکنش	۱۶
۲-۴- مقایسه روش‌ها	۱۶
۲-۵- شو اهد طیفی مشتقات تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری-	
آزولو [c-۴،۳] کینوکسالین	۱۹
۲-۶- نتیجه‌گیری	۲۳
۲-۷- آیند‌نگری	۲۳
فصل سوم : بخش تجربی	
۳- بخش تجربی	
۳-۱- دستگاره‌ها	۲۵
۳-۲- مواد اولیه	۲۵
۳-۳- تهیه مشتقات تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری-	
آزولو [c-۴،۳] کینوکسالین با استفاده از آلد‌هید‌های آروماتیک	۲۶
۳-۴- تهیه مشتقات تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری-	
آزولو [c-۴،۳] کینوکسالین با استفاده از بنزوئیل‌کلرید‌ها	۲۶

۳-۵- تهیه تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری‌آزولو [۳،۴]-
[c] کینوکسالین با استفاده از
تری‌متیل‌ارتو فرمات

۲۷

مراجع

مراجع

۳۱

ضمیمه

ضمیمه

۳۴

فصل اول

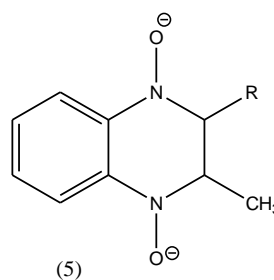
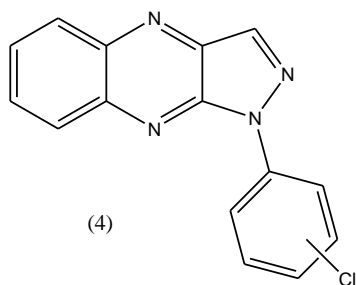
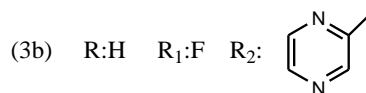
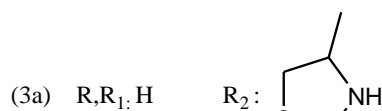
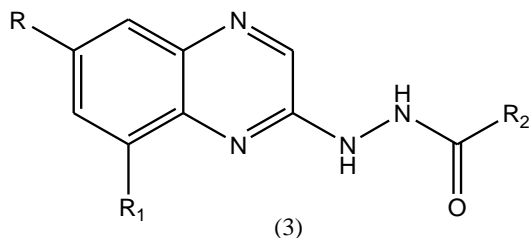
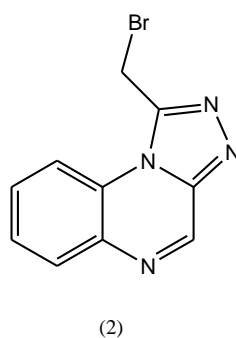
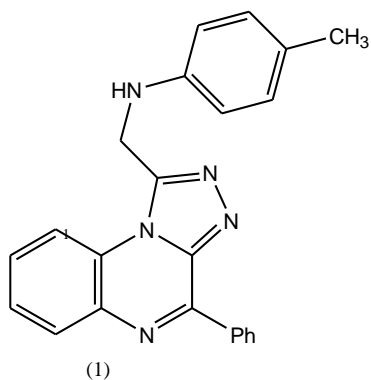
مقدمه

۱-۱- خواص بیولوژیکی داروهای کینوسالین

ترکیبات هتروسیکل داروهای تروژن، واحدهای مهمی از نظر شیمیایی و بیوشیمیایی می‌باشد. از میان طبقات مختلف ترکیبات هتروسیکلی، کینوسالین‌ها بخش مهمی از ترکیبات دارویی را شامل می‌گردند. از خواص مهم این ترکیبات هتروسیکلی می‌توان به اثر بازدارنده‌ی رشد باکتریایی، عوامل بازدارنده‌ی پیشرفت تومورهای سرطانی،

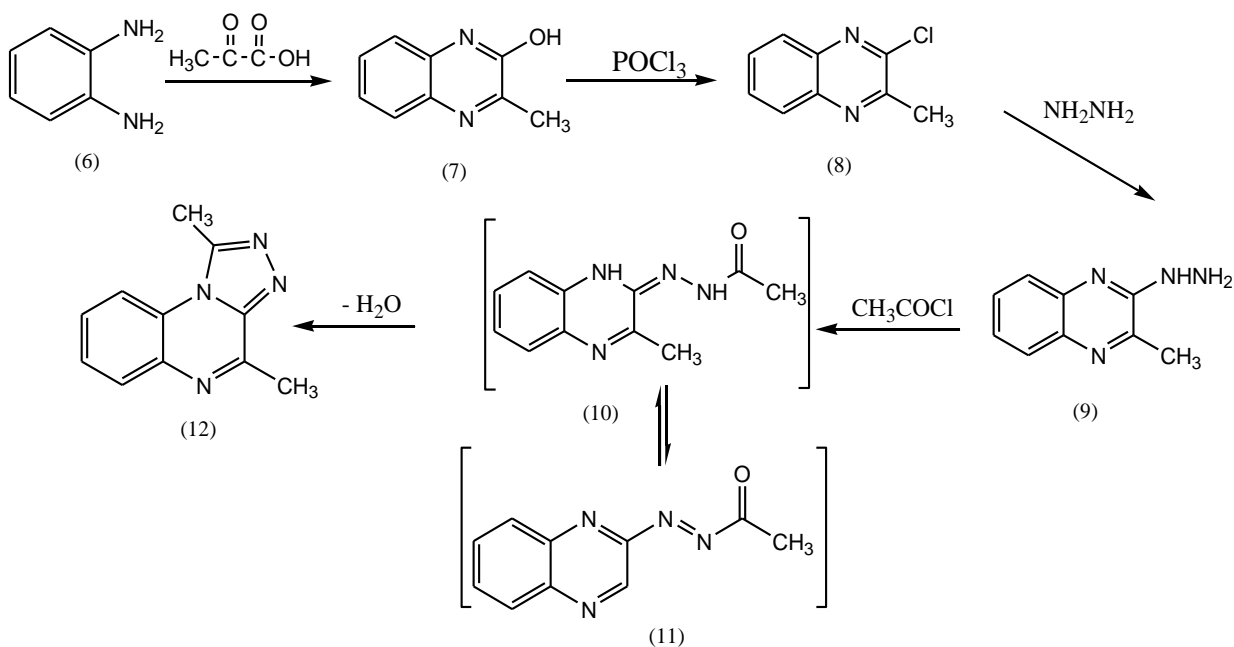
اثرات ضد انگلی، عوامل ضدقارچ، داروهای ضد ایدز و ... اشاره نمود.

تری آزولو کینوکسالیین های (۱) و (۲) خواص ضد قارچی [۱]، کینوکسالیین های استخلاف شده (۳) اثرات ضد سرطانی [۲] و پیرازولو کینوکسالیین (۴) دارای اثر بازدارنده ویروس HIV می باشد [۳]، همچنین بسیاری از مشتقات کینوکسالیین-۱،۴-دی-N-اکسیدها - (۵) به عنوان عوامل ضد باکتریایی سنتز گردیده است [۴].

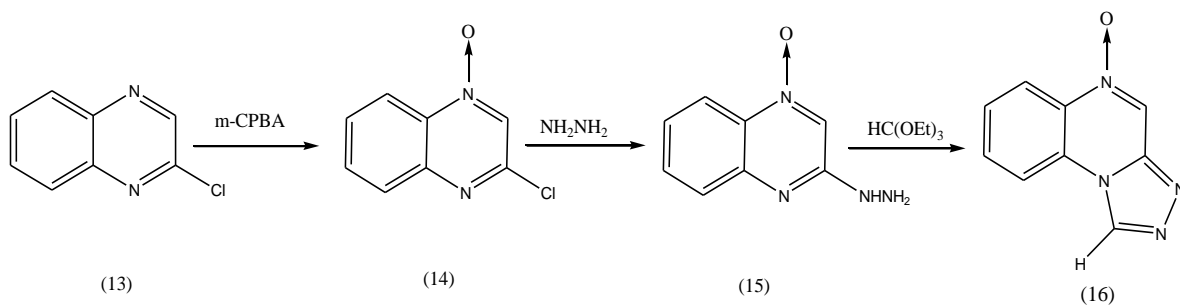


۱-۲-شیمی تری آزولو کینوکسالیین و تترازولو کینوکسالیین ها

تری آزولو [a-۴،۳] کینوکسالین (۱۲) اولین بار در سال ۱۹۶۰ توسط شیهو^۱ و تاگامی^۲ از واکنش دهنده های ۱،۲-دی-آمینوبنزن (۶) و پیروویک اسید مطابق روش زیر در چند مرحله سنتز گردید [۵].

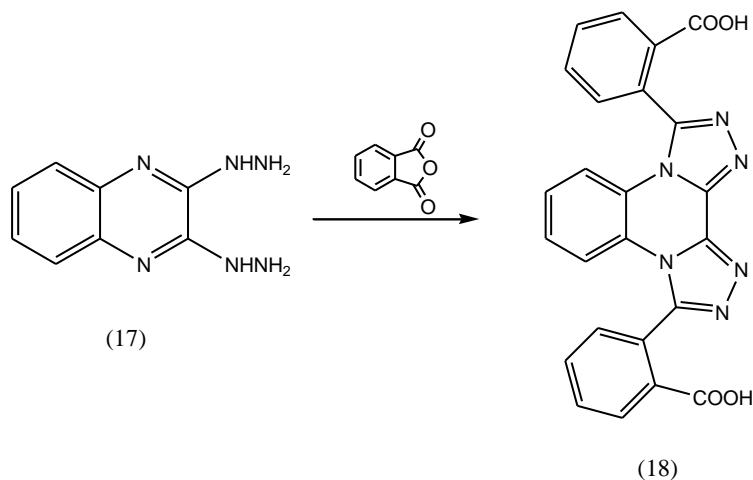


در سال ۱۹۷۸ در پژوهشی از واکنش ۳-کلروکینوکسالین (۱۳) با متاکلروپربنزوئیک اسید، ترکیب ۳-کلروکینوکسالین-۱-اکسید (۱۴) تهیه شده است. از واکنش این ترکیب با هیدرازین، ۳-هیدرازینو کینوکسالین-۱-اکسید (۱۵) سنتز شده، در ادامه در اثر رفلکس ترکیب (۱۵) با تری اتیل-ارتوفرمات ترکیب (۱۶) تهیه گردیده است [۶].

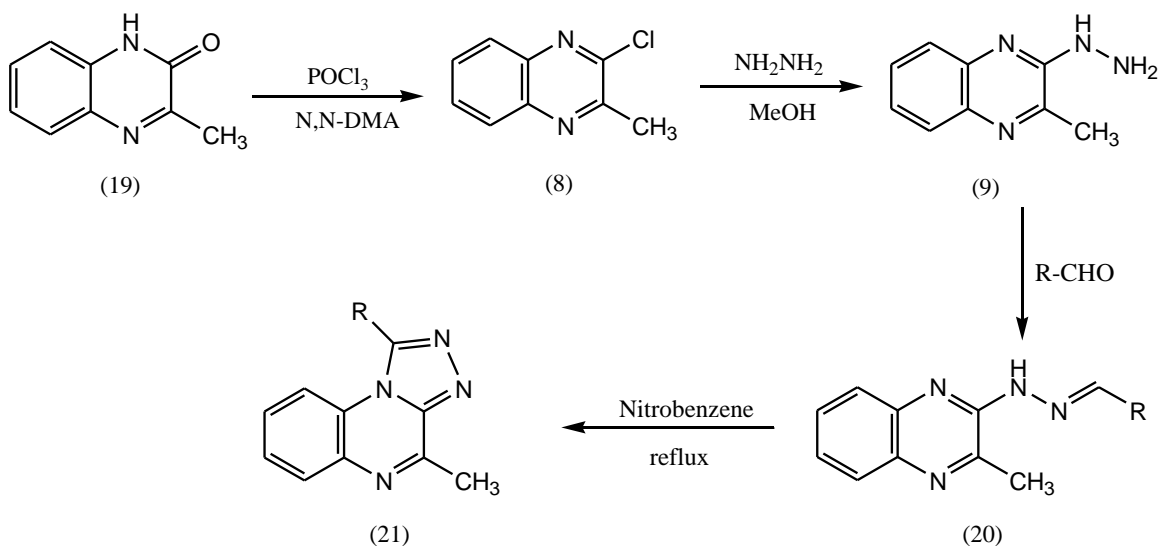


1. Shiho
2. Tagami

در سال ۱۹۹۵ از واکنش ۲،۳-دی‌هیدرازینو کینوکسالیین (۱۷) با فتالیک‌انیدرید، مشتقی از بیستری‌آزولو کینوکسالیین (۱۸) سنتز شده است [۷].



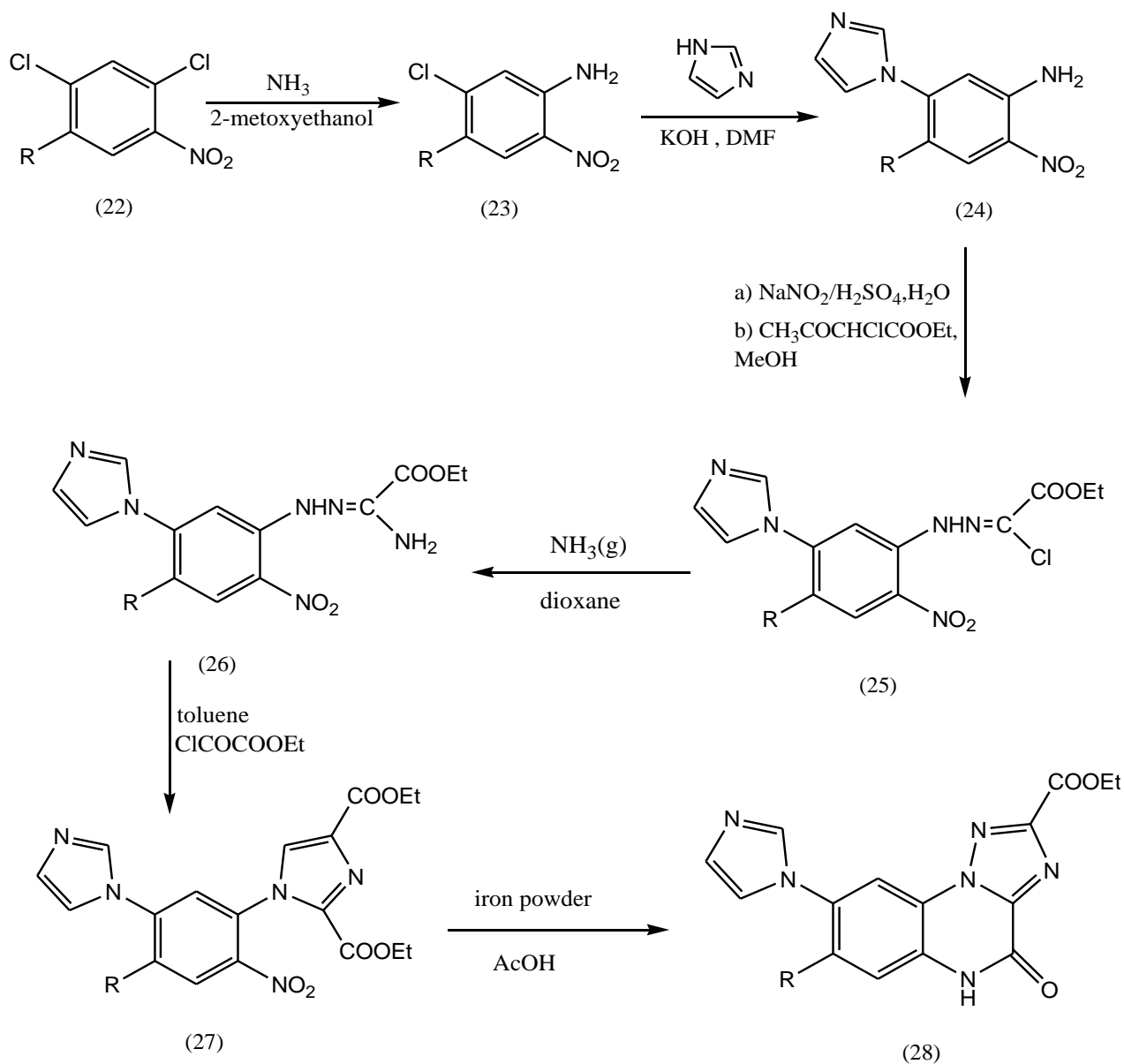
در سال ۲۰۰۸ مشتقاتی از تری‌آزولو [۳،۴-ا] کینوکسالیین (۱۹) مطابق روش زیر از ۳-متیل کینوکسالیین-۲-اون (۱۹) سنتز شده است [۸].



R : Biphenyl, 4-CH₃O-C₆H₄, 4-F-C₆H₄

در پژوهشی دیگر مشتقات جدیدی از ۴،۵-دی‌هیدرو [۱،۲،۴]-تری‌آزولو [۵،۱-ا] کینوکسالیین (۲۸) از مواد اولیه ۵،۱-دی-

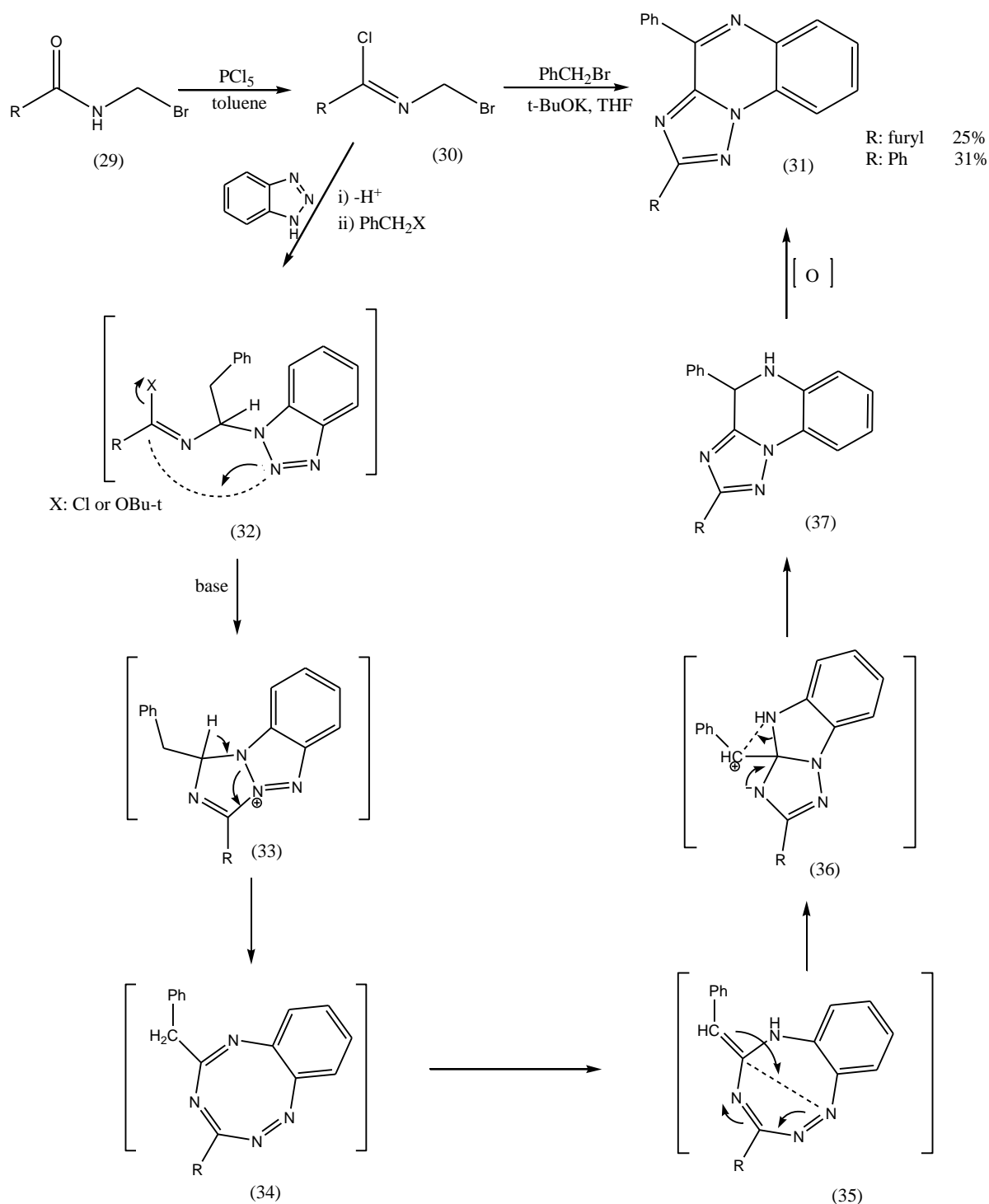
کلرو-۲-نیتروبنزن (۲۲) و آمونیاک طی چند مرحله مطابق روش زیر تهیه شده است [۹].



R: Cl, CF_3

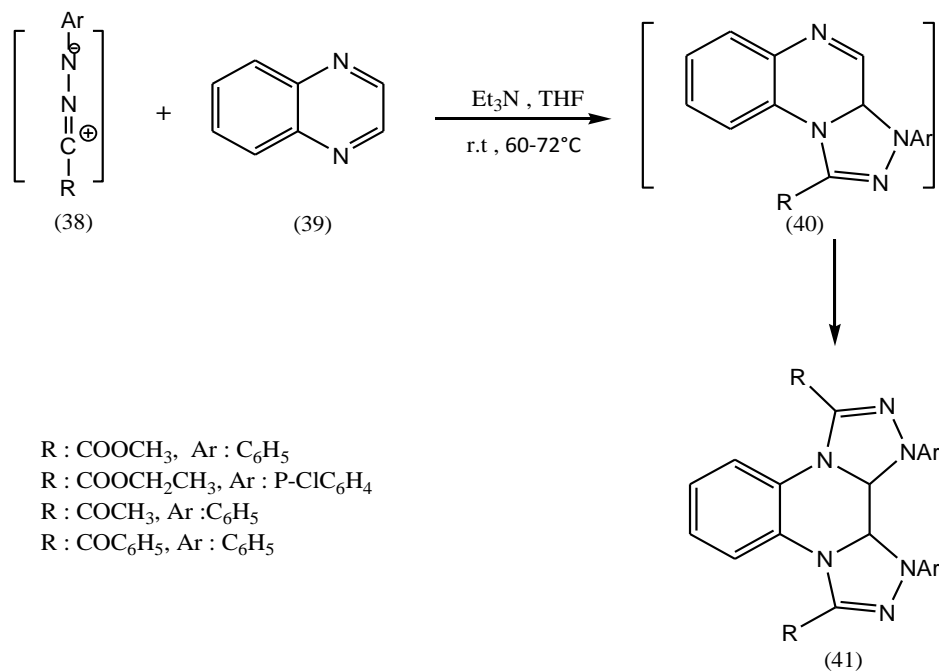
در سال ۲۰۰۱ مشتقات [۴،۲،۱] تری آزولو [۱،۵-a]-کینوکسالین (۳۱) از واکنش دهنده های N-(برمو متیل)-

بنزآمید (۲۹) و بنزیل برمید طی مکانیسم زیر سنتز شده است [۱۰].

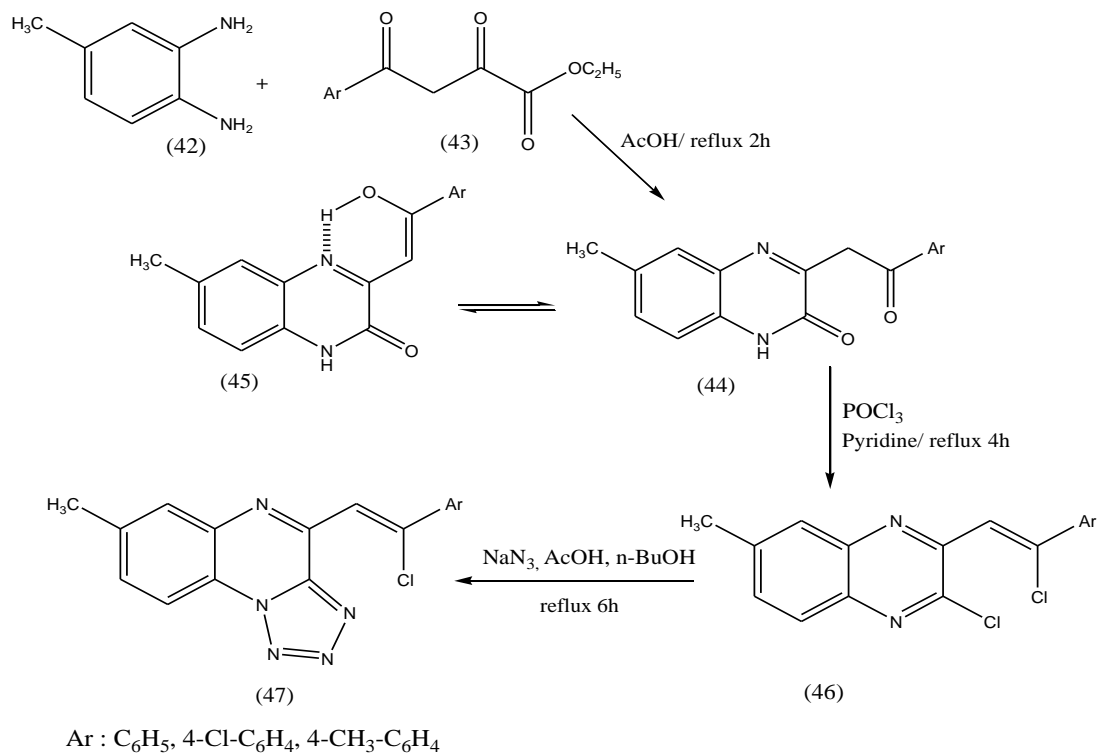


در سال ۲۰۰۹ مشتقاتی از بیستری آزولوکینوکسالین (۴۱) از واکنش نیتریل ایمین (۳۸) که از کلروآریل هیدرازین

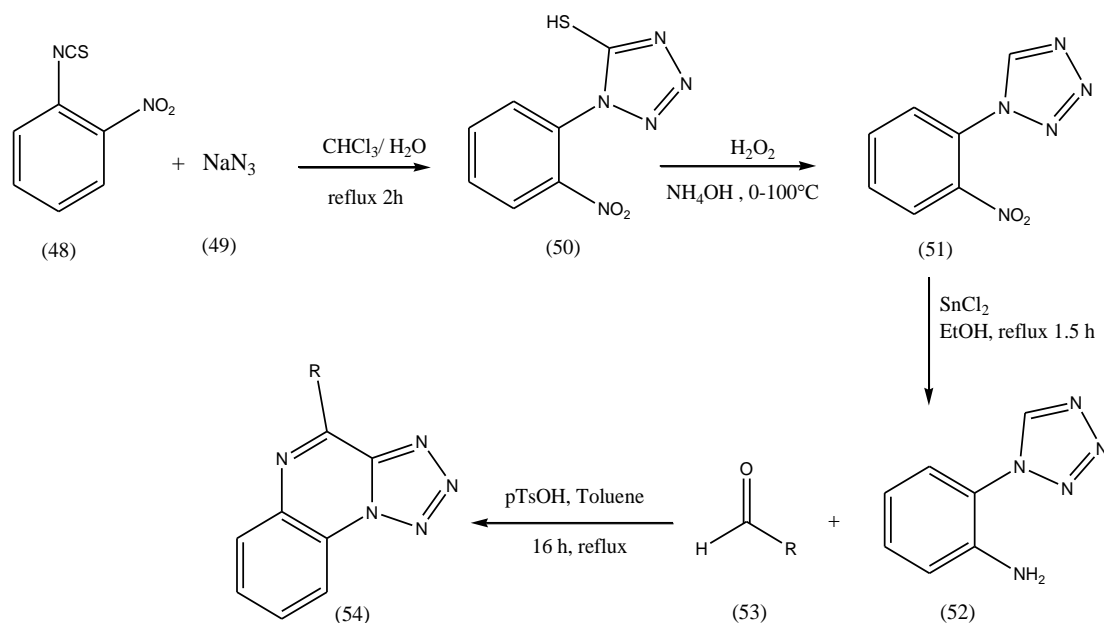
تهیه می‌شود، با کینوکسالین (۳۹) مطابق روش زیر سنتز شده است [۱۱].



در پژوهشی دیگر مشتقات تترازولو [۱،۵-a] کینوکسالین از مواد اولیه ۴-متیل فنیلن دی‌آمین (۴۲) و α -دی-کربونیل (۴۳) طی چند مرحله مطابق روش زیر تهیه شده است [۱۲].

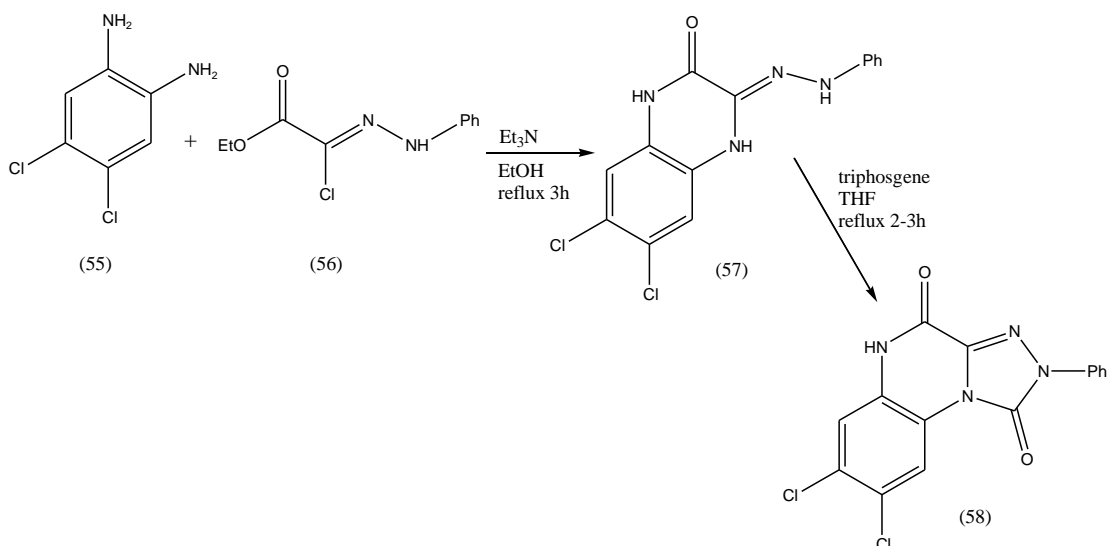


در سال ۲۰۰۸ مشتقاتی از تترازولو [۱،۵-ا] کینوکسالین (۴۸) مطابق روش زیر از ۱-ایزوتیوسیاناتو-۲-نیتروبنزن (۴۹) و سدیم آزید (۴۹) سنتز شده است [۱۳].

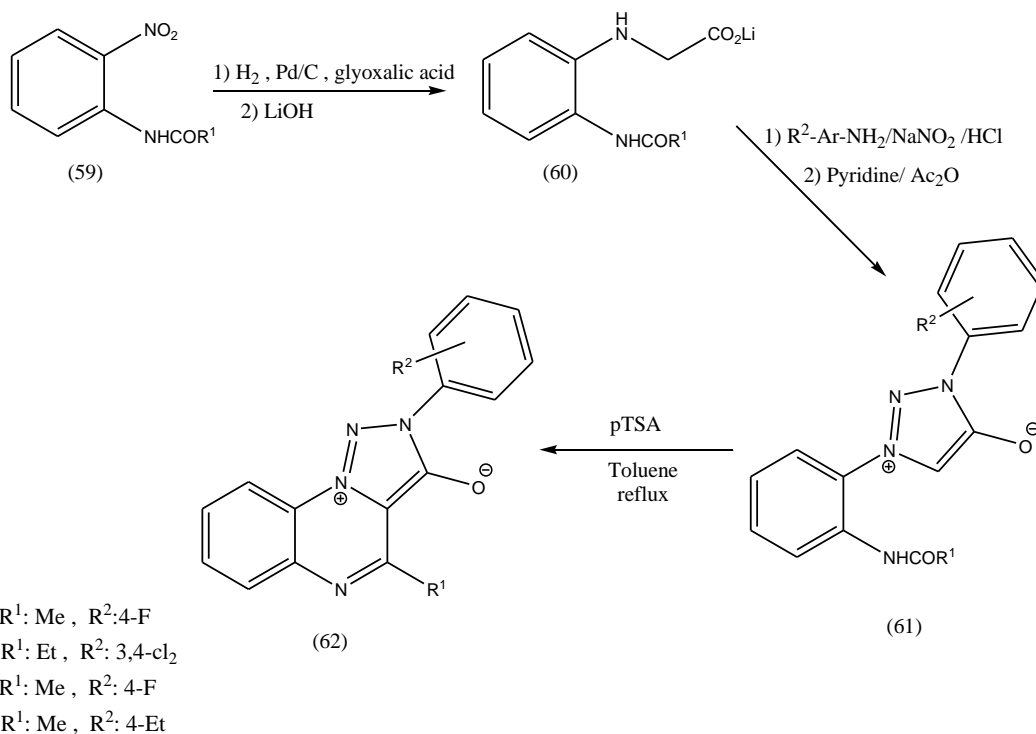


R: 4-CH₃-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 2-OH-C₆H₄

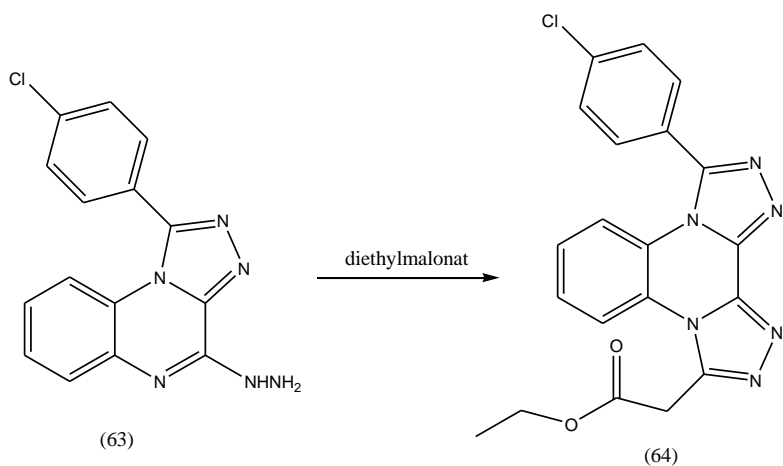
در سال ۲۰۰۳ از واکنش ۱،۲-دی‌آمینو-۴،۵-دی‌کلرو بنزن (۵۵) با اتیل-۲-کلرو-۲-فنیل هیدرازونو) استات (۵۶) در حلال اتانول و در شرایط رفلکس ترکیب (۵۷) تهیه شده است. سپس از رفلکس ترکیب (۵۷) در حضور تری‌فسژن در حلال تتراهیدروفوران ترکیب ۸،۷-دی‌کلرو-۲-فنیل- [۱،۲،۴]-تری-آزولو [۳،۴-ا] کینوکسالین-۱،۴-دی‌اون (۵۸) سنتز گردیده است [۱۴].



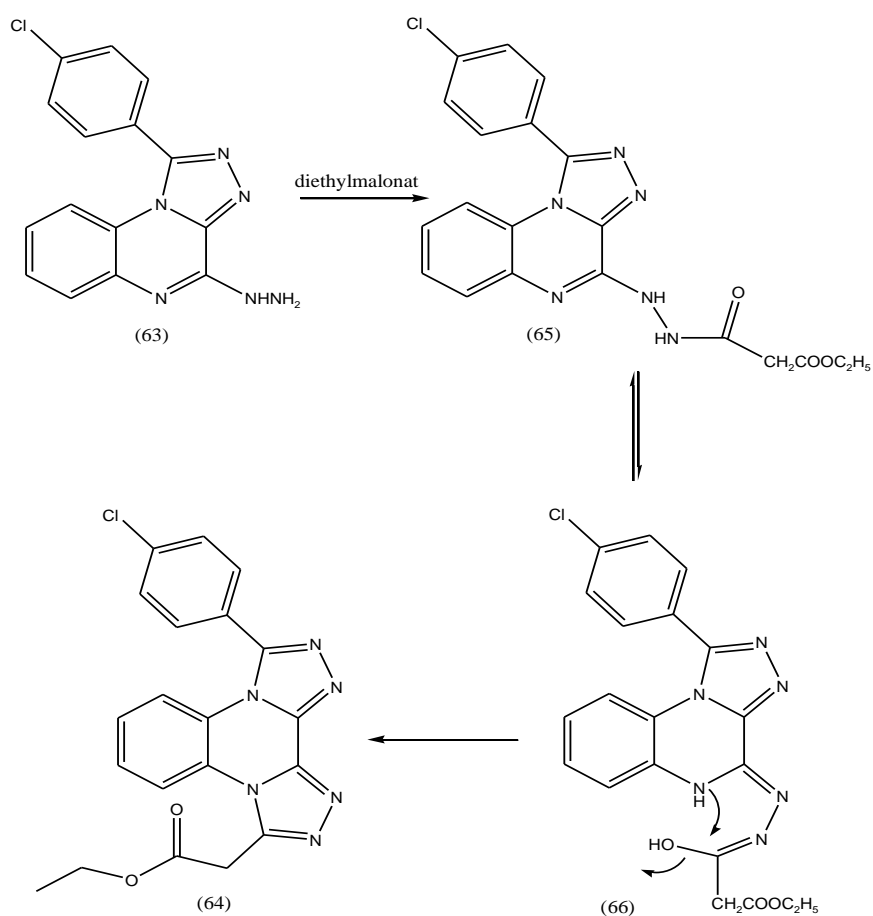
همچنین از هیدروژناسیون ۲-نیتروانیلین آسیله شده (۵۹) و واکنش با نمک دیازونیوم و یک آمین آروماتیک مناسب طی فرایند زیر، مشتقات [۱،۲،۳] تری‌آزولو [۵،۱-ا] کینوکسالین (۶۲) سنتز شده است [۱۵].



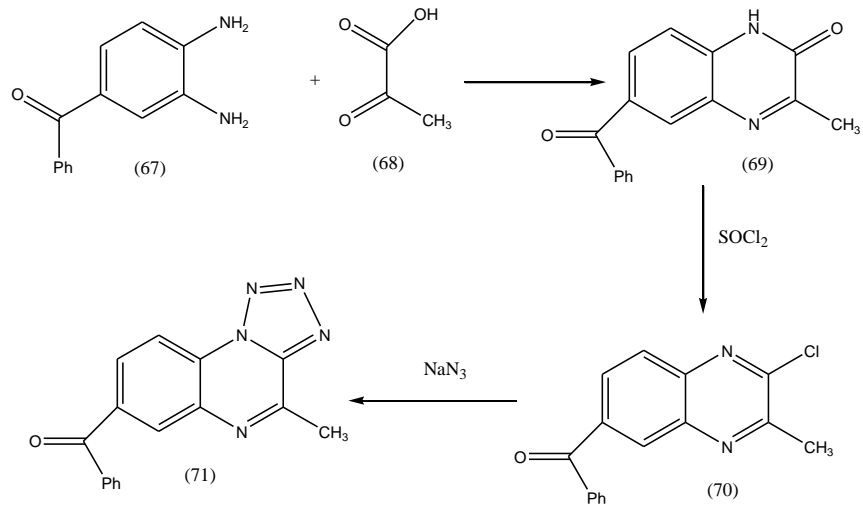
در پژوهشی دیگر [۱،۲،۴] بیستری‌آزولو [۳،۴-ا] -۴،۳' در کینوکسالین (۶۴) از واکنش هیدرازینو کینوکسالین (۶۲) با دی‌اتیل‌مالونات مازاد سنتز گردیده است [۱۶].



مکانیسم این واکنش در زیر نشان داده شده است.



همچنین مشتق تترازولو کینوکسالین طی فرایند زیر از مواد اولیه دی‌آمینو بنزن (۶۷) و پیروویک اسید (۶۸) سنتز شده است [۱۷].



فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۲- بحث و بررسی نتایج

کینوکسالیین‌ها به علت داشتن خواص بیولوژیکی فراوان در صنایع داروسازی کاربردهای وسیعی دارند. بنابراین با توجه به اهمیت کاربردی که این ترکیبات دارند، ارزیابی روش‌های جدید سنتزی جهت ساخت این ترکیبات حائز اهمیت می‌باشد. به همین منظور در این پروژه سه روش جدید برای سنتز مشتقات جدیدی از تترازولو [۴،۲،۱]-تری‌آزولو-کینوکسالیین (۷۴ a-h) ارزیابی گردیده است.

در روش اول مشتقات جدیدی از ۶-آریل‌تترازولو [a-۵،۱]- [۴،۲،۱] تری‌آزولو [c-۴،۳] کینوکسالیین (۷۴ a-g) به صورت تک‌ظرفی از واکنش دی‌کلروکینوکسالیین (۷۲)، با هیدرازین، آلدهیدهای آروماتیک (۷۳)، برم، و سدیم آزید، در آب تهیه شد.

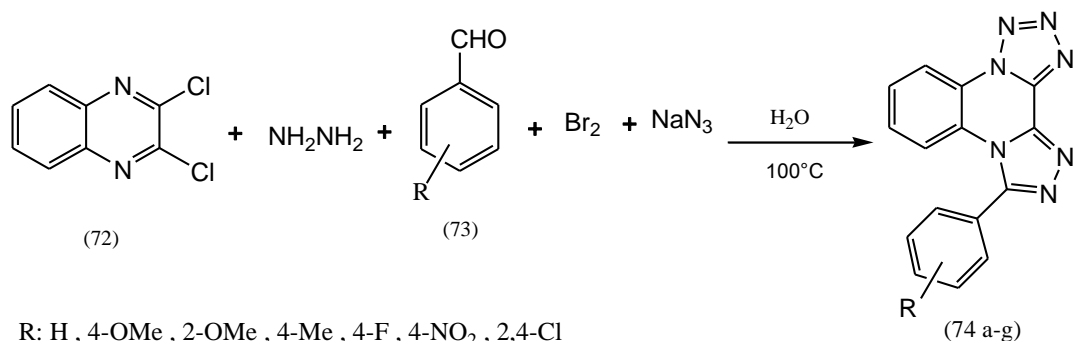
در روش دوم جهت تهیه مشتقات ۶-آریل‌تترازولو [a-۵،۱]- [۴،۲،۱] تری‌آزولو [c-۴،۳] کینوکسالیین (۷۴ a-g) از واکنش دی‌کلروکینوکسالیین (۷۲)، با هیدرازین، بنزوئیل کلریدها (۷۵)، و سدیم آزید، در حلال دی‌اکسان استفاده شد.

در روش سوم سنتز تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری‌آزولو- [c-۴،۳] کینوکسالیین که فاقد استخلاف در موقعیت ۶ می‌باشد، از واکنش دی‌کلروکینوکسالیین (۷۲)، با هیدرازین، تری‌متیل‌ارتوفرمت (۷۶) و سدیم آزید در حلال اتانول استفاده شد.

۲-۱- سنتز مشتقات ۶-آریل‌تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری-آزولو [c-۴،۳] کینوکسالیین با استفاده از آلدهیدها (روش A)

واکنش به صورت تک‌ظرفی انجام شد. به مخلوط ۲،۳-دی‌کلروکینوکسالیین (۷۲) در آب در فواصل زمانی معین در دمای اتاق به ترتیب هیدرازین، آلدهید (۷۳)، برم و سدیم آزید

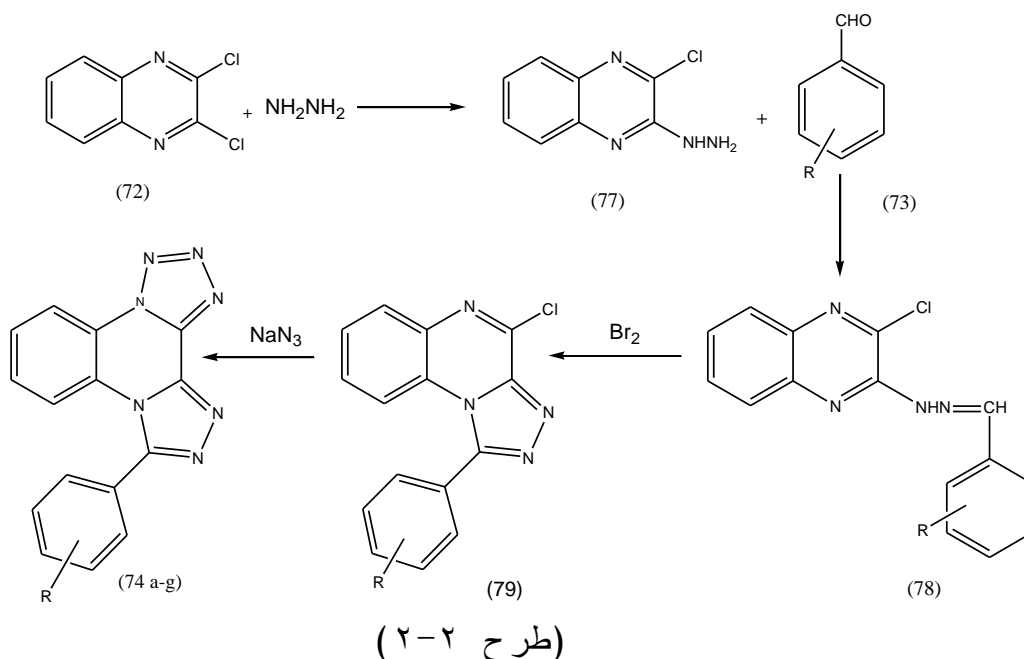
اضافه گردید و سپس مخلوط حاصل در دمای ۱۰۰°C تا کامل شدن واکنش حرارت داده شد. (طرح ۲-۱)



(طرح ۲-۱)

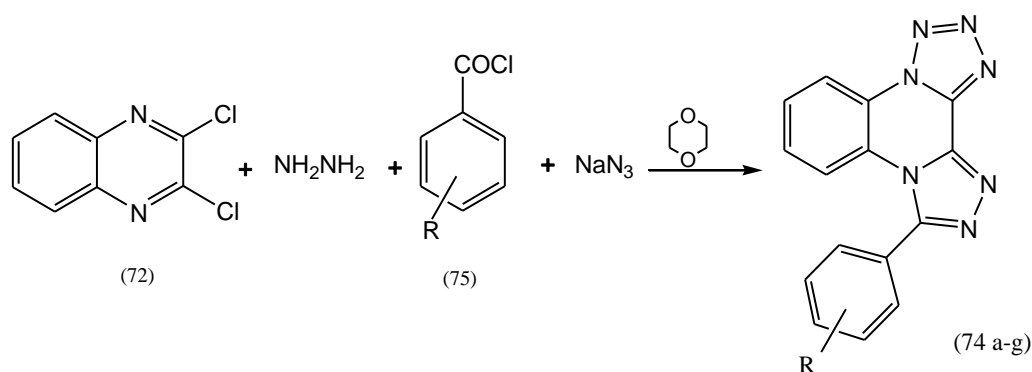
۲-۱-۱- مکانیسم و واکنش

ابتدا از واکنش دی‌کلروکینوکسالین (۷۲) با هیدرازین ترکیب ۲-کلرو-۳-هیدرازینوکینوکسالین (۷۷) به وجود می‌آید. در مرحله‌ی بعد، از واکنش این ترکیب با آلدهیدهای آروماتیک (۷۳) مشتقات ۲- (آریل هیدرازونو)-۳-کلروکینوکسالین (۷۸) تولید می‌شود. هیدرازونوهای تشکیل شده در اثر واکنش با برم حلقوی شده و تری‌آزولو-کینوکسالین (۷۹) ایجاد می‌گردد. در مرحله پایانی جایگزینی کلر باقیمانده با سدیم آزید و حلقوی‌شدن، محصول نهایی ۶-آریل‌تترازولو [۱،۵-ا] [۱،۲،۴] تری‌آزولو [۳،۴-] -c کینوکسالین تشکیل می‌گردد. (طرح ۲-۲)



**۲-۲- سنتز مشتقات ۶-آریل تترازولو [۱،۵-ا] [۱،۲،۴] تری-
 آزولو [۳،۴-سی] کینوکسالین با استفاده از بنزوئیل-
 کلریدها (روش B)**

در این روش به جای بنزالدهیدها از بنزوئیل کلریدها استفاده شد. در این واکنش تک ظرفی به محلول ۲،۳ دی کلرو-کینوکسالین (۷۲) در حلال دی اکسان در فواصل زمانی معین و در دمای اتاق به ترتیب هیدرازین، بنزوئیل کلرید (۷۵) و سدیم آزید اضافه گردید و به مدت ۶ ساعت رفلکس گردید.
 (طرح ۳-۲)

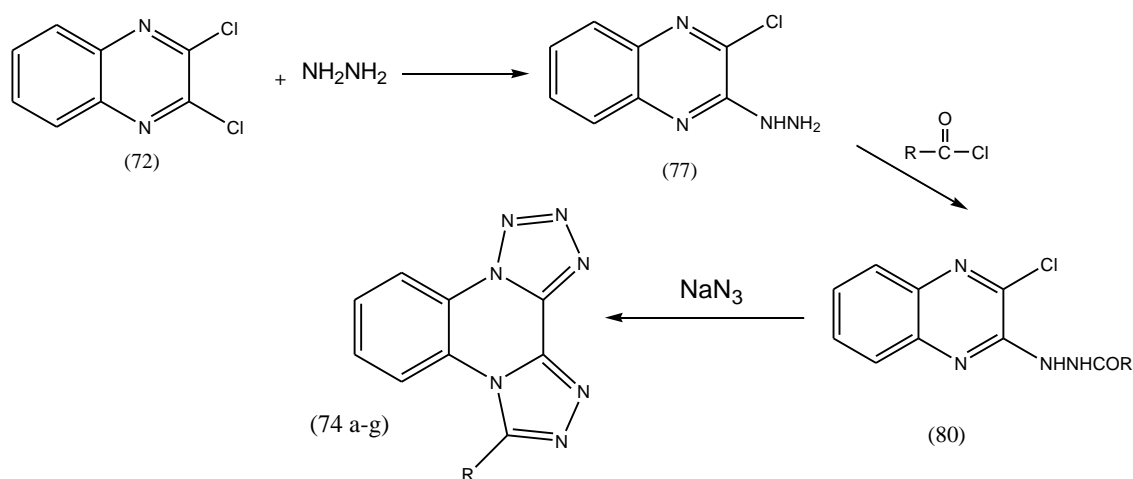


R: H, 4-OMe, 2-OMe, 4-Me, 4-F, 4-NO₂, 2,4-Cl₂

(طرح ۳-۲)

۲-۲-۱- مکانیسم و واکنش

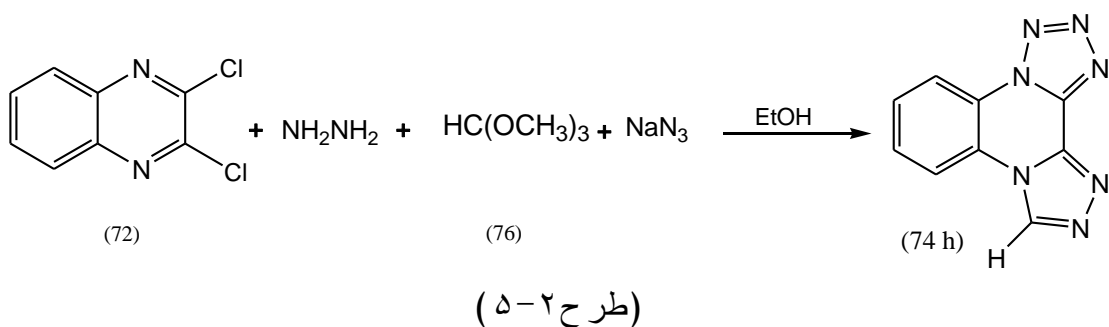
ابتدا از واکنش دی‌کلروکینوکسالیلین (۷۲) با هیدرازین ترکیب ۲-کلرو-۳-هیدرازینوکینوکسالیلین (۷۷) به وجود می‌آید. در مرحله‌ی بعد، از واکنش این ترکیب با بنزوئیل کلریدهای مختلف (۷۵)، مشتقات N^1 - (۳-کلروکینوکسالیلین-۲-آیل) کربوهیدرازید (۸۰) تولید می‌شود. با اضافه کردن سدیم آزید و رفلکس مخلوط واکنش به مدت ۶ ساعت فرایند حلقوی شدن انجام شده و محصول نهایی ۶-آریلتترازولو [۱،۵-ا]- [۴،۲،۱] تری‌آزولو [۳،۴-سی] کینوکسالیلین (۷۴a-g) ایجاد می‌گردد. (طرح ۲-۴)



(طرح ۲-۴)

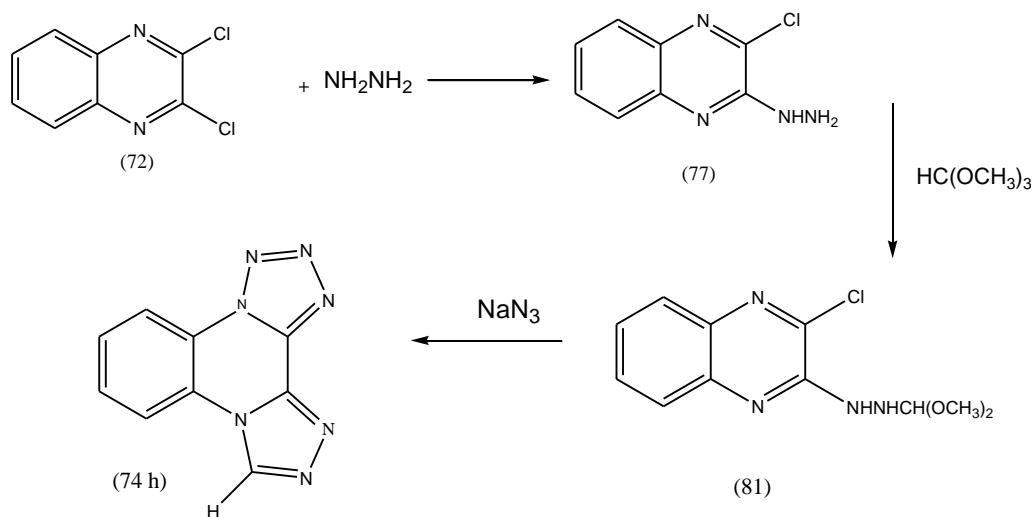
۲-۳- سنتز تترازولو [۱،۵-ا] [۴،۲،۱] تری‌آزولو-
[۳،۴-سی] کینوکسالیلین با استفاده از تری‌متیل-
ارتوفرمات (روش C)

این واکنش به صورت چهار جزئی انجام شد. مخلوطی از ۲،۳-دی‌کلروکینوکسالیلین (۷۲)، هیدرازین، تری‌متیل‌ارتوفرمات (۷۶) و سدیم آزید در اتانول به مدت ۷ ساعت رفلکس شد. پس از پایان واکنش خالصسازی به وسیله تبلور مجدد در اتانول انجام گرفت. (طرح ۲-۵)



۲-۳-۱- مکانیسم و اکنش

ابتدا از واکنش دی‌کلروکینوکسالین (۷۲) با هیدرازین ترکیب ۲-کلرو-۳-هیدرازینوکینوکسالین (۷۷) به وجود می‌آید. در مرحله‌ی بعد، از واکنش این ترکیب با تری‌متیل‌ارتوفرمات (۷۶) مشتق ۲-کلرو-۳-(دی‌متوکسی‌متیل) هیدرازین (۸۱) تولید می‌شود. در ادامه واکنش با سدیم آزید و فرایندهای حلقوی‌شدن محصول نهایی (۷۴h) را ایجاد می‌کند. (طرح ۲-۶)



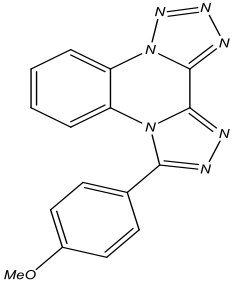
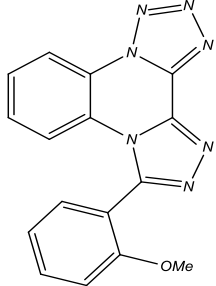
۲-۴- مقایسه‌ی روش‌ها

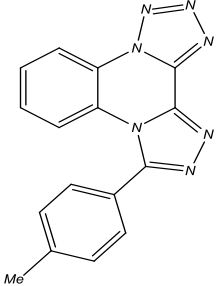
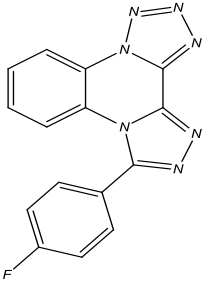
با توجه به قابل دسترس بودن مواد اولیه می‌توان از هر کدام از روش‌ها برای تهیه مشتقات تترازولو [۱،۵-a] [۱،۲،۴]-

تری آزولو [c-۴،۳] کینوکسالین استفاده کرد. آلدهیدها فراوانتر هستند، ولی استفاده از بنزوئیل کلریدها محصولات با بهره بالاتر را ایجاد می‌کند، از طرف دیگر واکنش با ارتوفرمات‌ها نیاز به کنترل ندارد و واکنش به صورت چهار جزئی انجام می‌شود و محصول تمیزتری را ایجاد می‌کند به طوری که نیاز به کروماتوگرافی ندارد. از مزیت دیگر این روش این است، مشتقی را ایجاد می‌کند که در موقعیت ۶ فاقد استخلاف می‌باشد.

جدول (۱-۲) مقایسه بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری آزولو [c-۴،۳] کینوکسالین (۷۴a-h) را نشان می‌دهد.

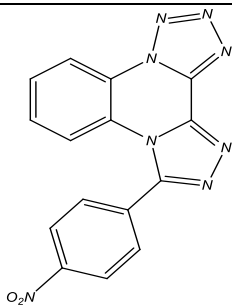
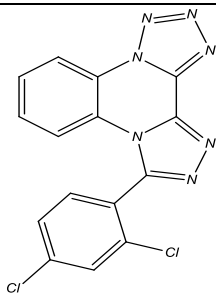
جدول (۱-۲) مقایسه بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات تترازولو- [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری آزولو [c-۴،۳] کینوکسالین (۷۴a-h)

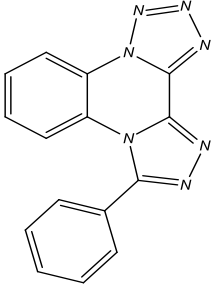
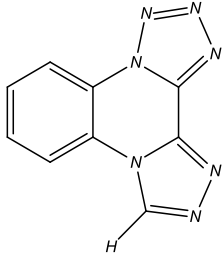
ترکیب	ساختار	دمای ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش	
			روش A	روش B
۷۴a		۲۳۴-۲۳۶	٪۷۵	٪۸۲
۷۴b		۲۶۳-۲۶۵	٪۷۳	٪۸۴

۷۴c		۲۵۶-۲۵۹	٪۷۱	٪۸۴
۷۴ d		۲۸۳-۲۸۵	٪۸۵	٪۹۰

جدول (۱-۲) مقایسه بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات تترازولو-

[۴،۲،۱]تری‌آزولو [۳،۴-c]کینوکسالین (۷۴a-h)

ترکیب	ساختار	دمای ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش	
			روش A	روش B
۷۴ e		۲۹۵-۲۹۸	٪۸۴	٪۹۱
۷۴ f		۲۸۶-۲۸۸	٪۸۷	٪۹۳

۵۳g		۲۷۵-۲۷۷	٪۷۲	٪۸۳
۵۳h		۲۸۲	٪۹۷	

۲-۵-شواهد طیفی مشتقات تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱]-
تریازولو [c-۴،۳] کینوکسالین

۶- (۴-متوکسی فنیل) تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تریازولو [۴،۳]-
[c] کینوکسالین (۷۴a)

طیف ¹H NMR این ترکیب که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متوکسی را به صورت یکتایی در $\delta 3/92$ با سطح زیر پیک سه پروتون نشان می‌دهد. پروتون‌های آروماتیک به صورت دو دسته، یکی به صورت چندتایی در $\delta 7/48-7/62$ با سطح زیر پیک ۷ پروتون و دیگری به صورت دوتایی در $\delta 8/57$ با سطح زیر پیک یک پروتون (H_g) مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۱).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است. جذب کششی مربوط به پیوند C-H آروماتیک در 3100cm^{-1} ، پیوند C-H آلیفاتیک در حدود 2900cm^{-1} ، پیوند C=C آروماتیک در 1580 و 1450cm^{-1} ، کششی پیوند C-O در 1100cm^{-1} و جذب

خمشی خارج از صفحه ای پیوند C-H حلقه آروماتیک نیز در 760 cm^{-1} و 690 cm^{-1} مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۲).

۶- (۲-متوکسی فنیل) تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری‌آزولو [۴،۳] - [c] کینوکسالین (۷۴b)

طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متوکسی را به صورت یکتایی در $\delta 3/67$ با سطح زیر پیک سه پروتون نشان می‌دهد. پروتون‌های آروماتیک به صورت دو دسته، یکی به صورت چند-تایی در $\delta 7/62$ - $7/48$ با سطح زیر پیک ۷ پروتون و دیگری به صورت دوتایی در $\delta 8/57$ با سطح زیر پیک یک پروتون (H_h) مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۳).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است. جذب کششی مربوط به پیوند C-H آروماتیک 3100 cm^{-1} ، پیوند C-H آلیفاتیک در حدود 2900 cm^{-1} ، پیوند C=C آروماتیک در 1600 و 1475 cm^{-1} ، کششی پیوند C-O در 1100 cm^{-1} و جذب خمشی خارج از صفحه ای پیوند C-H حلقه آروماتیک نیز در 800 cm^{-1} و 750 cm^{-1} مشاهده می‌شود (طیف شماره ۴).

۶- (۴-متیل فنیل) تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری‌آزولو [c-۴،۳] - کینوکسالین (۷۴c)

طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون‌های گروه متیل به صورت یکتایی در $\delta 3/17$ با سطح زیر پیک سه پروتون دیده می‌شود. پروتون‌های آروماتیک به صورت دو دسته، یکی به صورت چندتایی در $\delta 7/78$ - $7/52$ با سطح زیر پیک ۷ پروتون و دیگری به صورت دوتایی در $\delta 8/6$ با سطح زیر پیک یک پروتون (H_g) مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۵).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است. جذب کششی مربوط به پیوند C-H آروماتیک 3100 cm^{-1} ، پیوند

C-H آلیفاتیک در حدود 2900cm^{-1} ، پیوند C=C آروماتیک در 1620 و 1450cm^{-1} و جذب خمشی خارج از صفحه ای پیوند C-H حلقه آروماتیک نیز در 820 و 750cm^{-1} مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۶).

۶- (۴-فلوئورو فنیل)تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱]تری‌آزولو [c-۴،۳]-
کینوکسالین (۷۴d)

طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون‌های آروماتیک به صورت پنج دسته، یکی به صورت دوتایی در $\delta 7/39$ با سطح زیر پیک یک پروتون (H_a)، به صورت چندتایی در $\delta 7/57-7/66$ با سطح زیر پیک ۳ پروتون، به صورت دوتایی در $\delta 7/78$ با سطح زیر پیک یک پروتون، به صورت چندتایی در $\delta 7/8-7/84$ با سطح زیر پیک ۲ پروتون و در $\delta 8/6$ به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون (H_f) مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۷) و (طیف شماره ۷-الف).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است. جذب کششی مربوط به پیوند C-H آروماتیک در 3100cm^{-1} ، پیوند C=C آروماتیک در 1620 و 1460cm^{-1} ، C-F آروماتیک در 1250cm^{-1} و جذب خمشی خارج از صفحه ای پیوند C-H حلقه آروماتیک نیز در 830cm^{-1} و 760cm^{-1} مشاهده می‌شود (طیف شماره ۸).

۶- (۴-نیتروفنیل)تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱]تری‌آزولو [c-۴،۳]-
کینوکسالین (۷۴e)

طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون‌های آروماتیک به صورت دو دسته، یکی به صورت چندتایی در $\delta 7/69-7/74$ با سطح زیر پیک ۷

پروتون و دیگری به صورت دوتایی در $\delta 8/57$ با سطح زیر پیک یک پروتون (H_f) مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۹). در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است. جذب کششی مربوط به پیوند C-H آروماتیک در 3100cm^{-1} ، دو نوار با شدت تقریباً یکسان مربوط به ارتعاش کششی نا-متقارن NO_2 در 1540cm^{-1} و 1360cm^{-1} ، پیوند C=C آروماتیک در 1630cm^{-1} و 1480cm^{-1} و جذب خمشی خارج از صفحه‌ای پیوند C-H حلقه آروماتیک نیز در 810cm^{-1} و 750cm^{-1} مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۰).

۶- (۲، ۴-دی‌کلروفنیل) تترازولو [۱، ۵-a] [۱، ۲، ۴] تری‌آزولو [۳، ۴] -
 [c] کینوکسالین (۷۴f)

طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون‌های آروماتیک به صورت پنج دسته، یکی به صورت دوتایی در $\delta 7/28$ با سطح زیر پیک یک پروتون (H_a)، در $\delta 7/7$ با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت سه‌تایی، به صورت چندتایی در $\delta 7/87-7/77$ با سطح زیر پیک ۳ پروتون، در $\delta 8/12$ با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتایی (H_f) و در $\delta 8/63$ نیز با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتایی (H_g) مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۱۱) و (طیف شماره ۱۱-الف).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است. جذب کششی مربوط به پیوند C-H آروماتیک در 3100cm^{-1} ، پیوند C=C آروماتیک در 1660cm^{-1} و 1460cm^{-1} ، C-Cl آروماتیک در 1050cm^{-1} و جذب خمشی خارج از صفحه‌ای پیوند C-H حلقه آروماتیک نیز در 810cm^{-1} و 750cm^{-1} مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۲)

۶-فنیل- تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری آزولو [c-۴،۳] - کینوکسالین (۷۴g)

طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون‌های آروماتیک به صورت دو دسته، یکی به صورت چندتایی در $\delta 7/5-7/65$ با سطح زیر پیک ۸ پروتون و دیگری به صورت دوتایی در $\delta 8/61$ با سطح زیر پیک ۱ پروتون (Hg) مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۱۳). در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است. جذب کششی مربوط به پیوند C-H آروماتیک در 3100cm^{-1} ، پیوند C=C آروماتیک در 1660 و 1460cm^{-1} و جذب خمشی خارج از صفحه ای پیوند C-H حلقه آروماتیک نیز در 770cm^{-1} و 690cm^{-1} مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۴).

تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری آزولو [c-۴،۳] کینوکسالین (۷۴h)

طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است، پروتون‌های آروماتیکی حلقه‌های بنزن به صورت چهاردسته چندتایی به ترتیب در $\delta 7/76-8/63$ ، در $8/12-$ ، $8/0$ ، در $8/35-8/5$ ، در $8/68-8/82$ هر کدام با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. پروتون حلقه تری‌آزول نیز به صورت یکتایی در $\delta 10$ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود (طیف شماره ۱۵). در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است. جذب کششی مربوط به پیوند C-H آروماتیک 3100cm^{-1} ، پیوند C=C آروماتیک در 1660 و 1460cm^{-1} ، جذب خمشی خارج از صفحه ای پیوند C-H حلقه آروماتیک نیز در 760 و 680cm^{-1} مشاهده می‌شوند (طیف شماره ۱۶).

۲-۶- نتیجه‌گیری

روش مورد استفاده برای سنتز مشتقات تترازولو [a-۵،۱]- [۴،۲،۱]تری‌آزولو [c-۴،۳]کینوکسالین (۷۴a-h) آسان، موثر و بدون خطر است. این روش نسبت به سایر روش‌هایی که در سنتز تترازولوکینوکسالین‌ها و تری‌آزولوکینوکسالین‌ها به کار گرفته شده است، دارای ویژگی‌های زیر است:

- ۱- واکنش‌ها در حلال آب انجام می‌گیرد، نیاز به دمای بالا نیست.
- ۲- واکنش‌ها یک ظرفی بوده و نیاز به جداسازی واسطه‌ها نیست.

۲-۷- آینده‌نگری

با توجه به خواص بیولوژیکی و دارویی مشتقات کینوکسالین، تهیه مشتقات جدیدی از تترازولو تری‌آزولو-کینوکسالین‌ها و ارایه روش‌های جدید سنتزی از اهمیت بالایی برخوردار است. در این راستا موارد زیر پیشنهاد می‌شود:

- ۱) استفاده از آلدئیدها و اسیدکلریدهای آلیفاتیک
- ۲) انجام واکنش در مایعات یونی
- ۳) انجام واکنش در شرایط مایکروویو برای کاهش زمان

فصل سوم

بخش تجربی

بخش تجربی

۳-۱- دستگا ه ها

رزونانس مغناطیسی هسته‌ای هیدروژن ($^1\text{H-NMR}$) با میدان 400MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه مازندران و میدان 80MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای به صورت یکتایی (s)، دوتایی (d)، سه‌تایی (t) و چندتایی (m) مشخص شده‌اند. از (TMS) نیز به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف‌های مادون قرمز (IR) با استفاده از دستگاه IR 470 Shimadzu Spectrometer ثبت شده است. طیف ترکیبات جامد به صورت قرص‌های KBr گرفته شده است. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند. نقطه ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead اندازه‌گیری شده و تصحیح صورت نگرفته است.

۳-۲- مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری آکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ تهیه و به همان شکل مورد استفاده قرار گرفته است.

۳-۳- تهیه مشتقات تترازولو [۱،۵-a] [۱،۲،۴]-تری-

آزولو [۳،۴-c] کینوکسالین با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک

مخلوطی از ۲،۳-دی‌کلروکینوکسالین (۱ میلی‌مول) و هیدرازین (۲ میلی‌مول) در آب (۵ میلی‌لیتر) و در دمای

¹-Across

²-Fluka

³-Merck

اتاق به مدت ۳۰ دقیقه به هم زده شد. آلدهید آروماتیک (۱ میلی‌مول) به مخلوط واکنش اضافه شده، هم زدن به مدت ۳۰ دقیقه دیگر ادامه یافت. پس از آن برم (۱ میلی‌مول) نیز به مخلوط واکنش اضافه شد و هم زدن به مدت ۲۰ دقیقه دیگر ادامه یافت. سدیم آزید (۱/۲ میلی‌مول) اضافه گردیده، مخلوط واکنش به مدت ۵ ساعت رفلکس گردید. رسوب حاصل صاف و با استفاده از حلال کلروفرم-متانول (۲٪) به وسیله‌ی ستون کروماتوگرافی سیلیکاژلی جداسازی گردید.

۳-۴- تهیه مشتقات تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری-آزولو [c-۴،۳] کینوکسالین با استفاده از بنزوئیل-کلریدها

مخلوطی از ۲،۳-دی‌کلروکینوکسالین (۱ میلی‌مول) و هیدرازین (۲ میلی‌مول) در حلال دی‌اکسان (۵ میلی‌لیتر) در دمای اتاق به مدت ۳۰ دقیقه به هم زده شد. بنزوئیل کلرید (۱ میلی‌مول)، به مخلوط واکنش اضافه شده، هم زدن به مدت ۳۰ دقیقه دیگر ادامه یافت. سدیم آزید (۱/۲ میلی‌مول) اضافه گردید؛ و واکنش به مدت ۵ ساعت رفلکس شد. رسوب حاصل صاف و با استفاده از حلال کلروفرم-متانول (۲٪) به وسیله‌ی ستون کروماتوگرافی سیلیکاژلی جداسازی گردید.

۳-۵- تهیه تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری‌آزولو- [c-۴،۳] کینوکسالین با استفاده از تری‌متیل‌ارتو-فرمات

مخلوطی از ۲،۳-دی‌کلروکینوکسالین (۱ میلی‌مول) و هیدرازین (۲ میلی‌مول) در حلال اتانول (۵ میلی‌لیتر) در

دمای اتاق به مدت ۳۰ دقیقه به هم زده شد. تری‌متیل‌ارتو-فرمات (۱ میلی‌مول)، به مخلوط واکنش اضافه شده، هم زدن به مدت ۳۰ دقیقه دیگر ادامه یافت. سدیم آزید (۱/۲ میلی-مول) اضافه گردید؛ و واکنش به مدت ۷ ساعت رفلکس شد. رسوب حاصله، صاف و به وسیله اتانول نوبلور شد. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

۶- (۴-متوکسی‌فنیل) تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری‌ازولو [c-۴،۳]-
کینوکسالین (۷۴-a)

دمای ذوب : ۲۳۴-۲۳۶°C

روش a : ۷۵ %

بهره‌ی واکنش:

روش b : ۸۲ %

¹HNMR, δ(80MHz, ۳/۹۲ (s, ۳H, CH₃) , ۷/۴۸-۷/۶۲ (m, ۷H, ArH)

DMSO-d₆):

۸/۵۷ (d, ۱H, ArH) ;

: ۳۱۰۰ , ۲۹۰۰ , ۱۵۸۰ , ۱۴۵۰ , ۱۱۰۰ (C-O), ۷۶۰ , ۶۹۰ cm⁻¹.

IR (KBr)

۶- (۲-متوکسی‌فنیل) تترازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری‌ازولو [c-۴،۳]-

[c] کینوکسالین (۷۴-b)

دمای ذوب : ۲۶۳-۲۶۵°C

روش a : ۷۳ %

بهره‌ی واکنش:

روش b : ۸۴ %

¹HNMR, δ(80MHz, ۳/۶۷ (s, ۳H, CH₃) , ۷/۴۸-۷/۶۲ (m, ۷H, ArH)

DMSO-d₆):

۸/۵۷ (d, ۱H, ArH) ;

: ۳۱۰۰ , ۲۹۰۰ , ۱۶۰۰ , ۱۴۷۵ , ۱۱۰۰ (C-O) , ۸۰۰ , ۷۵۰ cm⁻¹.

IR (KBr)

۶- (۴-متیل فنیل) تتر ازولو [a-۵,۱] [۴,۲,۱] تری آزولو [۴,۳]-
[c] کینوکسالین (۷۴-c)

دمای ذوب : ۲۵۹-۲۵۶°C

روش a : ۷۱ %

بهره‌ی واکنش:

روش b : ۸۴ %

$^1\text{HNMR}$, δ (80MHz, ۳/۱۷ (s, ۳H, CH₃) , ۷/۵۲-۷/۷۸ (m, ۷H, ArH)

DMSO-d₆):

۸/۶ (d, ۱H, ArH) ;

IR (KBr) : ۳۱۰۰ , ۱۶۲۰, ۲۹۰۰, ۱۴۵۰ , ۸۲۰ , ۷۵۰ cm⁻¹.

۶- (۴-فلوئوروفنیل) تتر ازولو [a-۵,۱] [۴,۲,۱] تری آزولو -

[c-۴,۳] کینوکسالین (۷۴-d)

دمای ذوب : ۲۸۵-۲۸۳°C

روش a : ۸۵ %

بهره‌ی واکنش:

روش b : ۹۰ %

$^1\text{HNMR}$, δ (400MHz, ۷/۳۹ (d, ۱H, ArH) , ۷/۵۷-۷/۶۶ (m, ۳H, ArH)

DMSO-d₆):

۷/۷۸ (d, ۱H, ArH) , ۷/۸-۷/۸۴ (m, ۲H, ArH) , ۸/۶ (d, ۱H, ArH) ;

IR (KBr) : ۳۱۰۰ , ۱۶۲۰ , ۱۴۶۰ , ۱۲۵۰ (C-F) , ۸۳۰ , ۷۶۰ cm⁻¹.

۶- (۴-نیترو فنیل) تتر ازولو [a-۵,۱] [۴,۲,۱] تری آزولو -

[c-۴,۳] کینوکسالین (۷۴-e)

دمای ذوب : ۲۹۸-۲۹۵°C

روش a : ۸۴ %

بهره‌ی واکنش:

روش b : ۹۱ %

$^1\text{HNMR}$, δ (80MHz, DMSO-۷/۶۹-۷/۷۴ (m, ۷H, ArH) , ۸/۵۷ (d, ۱H, ArH)

d₆):

: ۳۱۰۰ , ۱۶۳۰, ۱۴۸۰ , ۱۵۴۰, ۱۳۶۰ (NO₂), ۸۱۰, ۷۵۰ cm⁻¹.

IR (KBr)

۶- (۲،۴-دی‌کلروفنیل) تتر ازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری‌ازولو-

[c-۴،۳] کینوکسالیین (۷۴-f)

دمای ذوب : ۲۸۶-۲۸۸°C

روش a : ۸۷ %

بهره‌ی واکنش:

روش b : ۹۳ %

¹HNMR, δ (400MHz, DMSO-d₆): ۷/۲۸ (d, ۱H, ArH) , ۷/۷ (t, ۱H, ArH)

m, ۳H, ArH) , ۸/۱۲ (d, ۱H, ArH) , ۸/۶۳ (d, ۱H, ArH) ;

۷/۷۷-۷/۸۷ (

IR (KBr) : ۳۱۰۰ , ۱۶۶۰ , ۱۴۶۰ , ۱۰۵۰ (C-Cl) , ۸۱۰ , ۷۵۰ cm⁻¹.

۶- فنیل تتر ازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری‌ازولو [c-۴،۳]-

کینوکسالیین (۷۴-g)

دمای ذوب : ۲۷۵-۲۷۷°C

روش a : ۷۲ %

بهره‌ی واکنش:

روش b : ۸۳ %

¹HNMR, δ (80MHz, DMSO-d₆): ۷/۵-۷/۶۵ (m, ۸H, ArH) , ۸/۶۱ (d, ۱H, ArH)

IR (KBr) : ۳۱۰۰ , ۱۶۶۰ , ۷۷۰, ۱۴۶۰ , ۶۹۰ cm⁻¹.

تتر ازولو [a-۵،۱] [۴،۲،۱] تری‌ازولو [c-۴،۳] کینوکسالیین (h)-

(۷۴)

دمای ذوب : ۲۸۲°C

بهره‌ی واکنش : ۹۷ %

¹HNMR, ۷/۶۳-۷/۷۶ (m, ۱H, ArH) , ۸/۰-۸/۱۲ (m, ۱H, ArH),

δ (80MHz, DMSO-d₆):

m, ۱H, ArH) , ۸/۶۸-۸/۸۲ (m, ۱H, ArH) , ۱۰ (s, ۱H, triazol) ;

۸/۳۵-۸/۵ (

IR (KBr) : ۱۶۶۰, ۳۱۰۰ , ۱۴۶۰ , ۷۶۰ , ۶۸۰ cm⁻¹.

مرآة

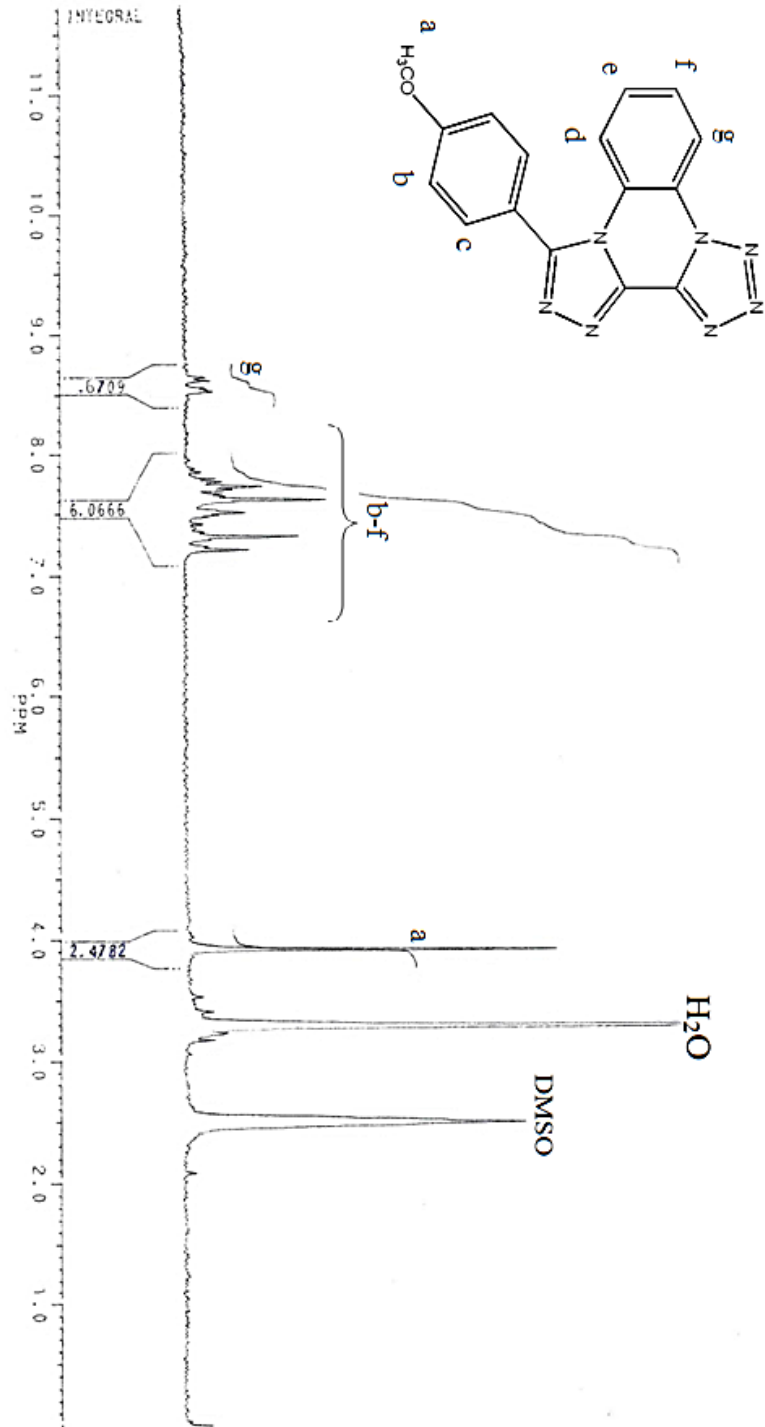
- [2] Fedora, G., Francesca, A., Osvaldo, D., Antonella, B., Antonio, G., (2007), *Bioorg. Med. Chem*, 15, 288.
- [3] Kurasawa, Y., Muramatsu, M., Yamazaki, K., Okamoto, Y., Takada, A., (1986), *J. Heterocyclic Chem*, 23, 1387.
- [4] Francis, J., Landquist, J. K., Levi, A. A., Silk, J. A., Thorpe, J. M., (1956), *J. Biochem*, 64, 455.
- [5] Shiho, D. I., Tagami, S., (1960), *J. Am. Chem. Soc*, 82, 4044.
- [6] Cue, B. W., Czuba, L. J., Dirlam, J. P., (1978), *J. Org. Chem*, 43, 4125.
- [7] Zayed, S. E., Taha, M. M., Mohammed, A. L., (1995), *J. Pharm. Sci*, 11, 266.
- [8] Wagle, S., Adhikari, A. V., Kumri, N. S., (2008), *Eur. J. Med. Chem*, 20, 1.
- [9] Daniela, C., Vittoria, C., Flavia, V., Francesca, R. C., Guido, F., Alessandro, G., Chiara, C., Vincenzo C., (2004), *J. Med. Chem*, 47, 262.
- [10] Alan, R. K., Tian-Bao, H., Olga, V.D., (2002), *J. Org. Chem*, 67, 3118.
- [11] Lauria, A., Guarcello, A., (2009), *Tetrahedron Lett*, 50, 7333.
- [12] Haya A. Abubshait., (2008), *Arabian. J. Chem*, 1, 183.
- [13] B. Saha., S. Sharma., D. Sawant., B. Kundu., (2008), *Tetrahedron Lett*, 64, 8676.
- [14] Colotta, V., Catarzi, D., Varano, F., (2003), *Bioorg. Med. Chem*, 11, 3541.
- [15] Abbott, P. A., Bonnert, R.V., Caffrey, M.V., (2002), *Tetrahedron*, 58, 3185.
- [16] Wagle, S., Adhikari, A. V., Kumera, N. S., (2008), *Eur. J. Med. Chem*, 20, 1.
- [17] Ali, M. M., Iamail, M. M. F., El-Gaby, M. S. A., Zahran, M. A., Ammar, Y. A., (2000), *Molecules*, 5, 864.

ضمیمه

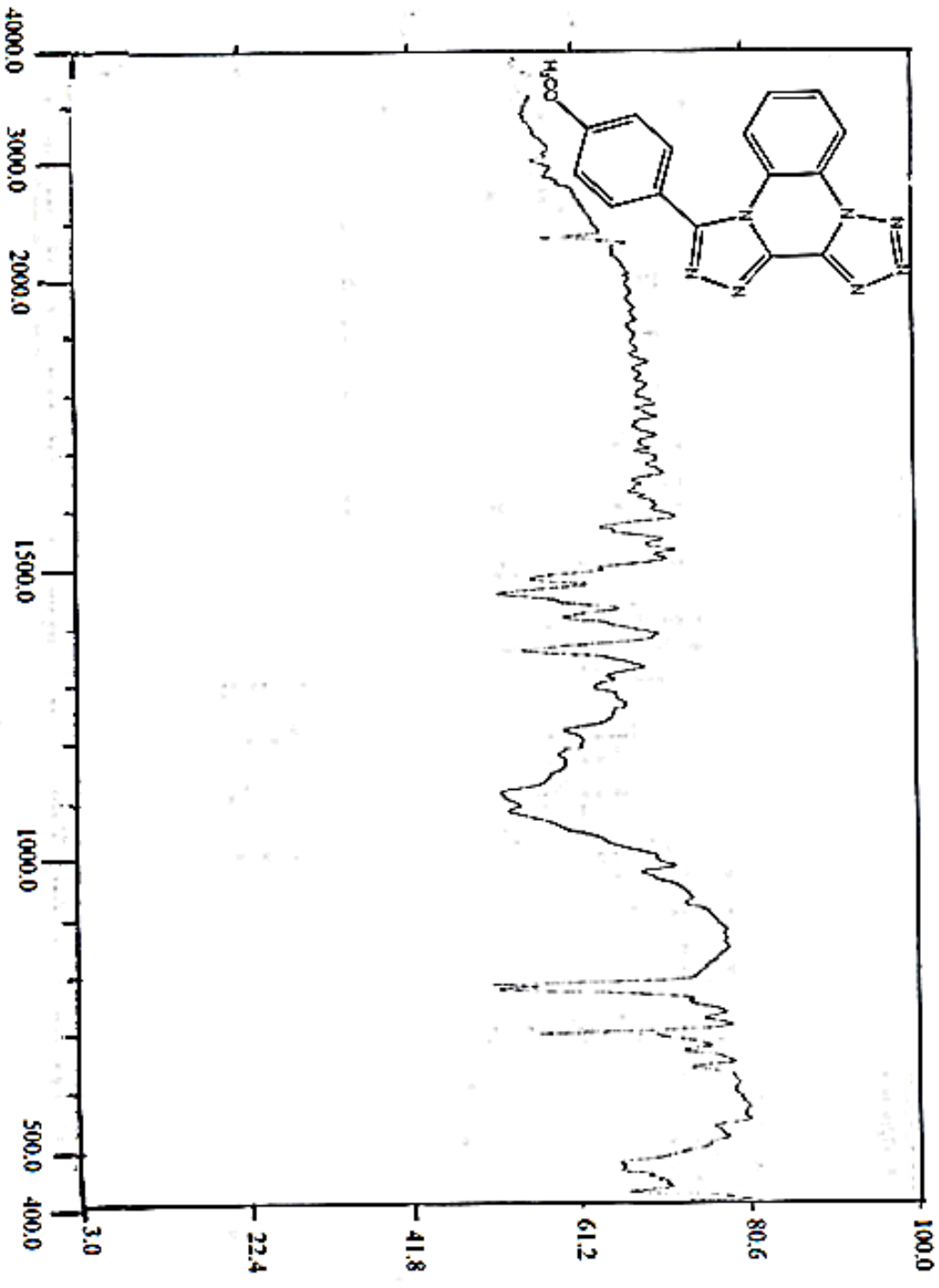
ضمیمه

طیف‌های IR و $^1\text{NMRH}$

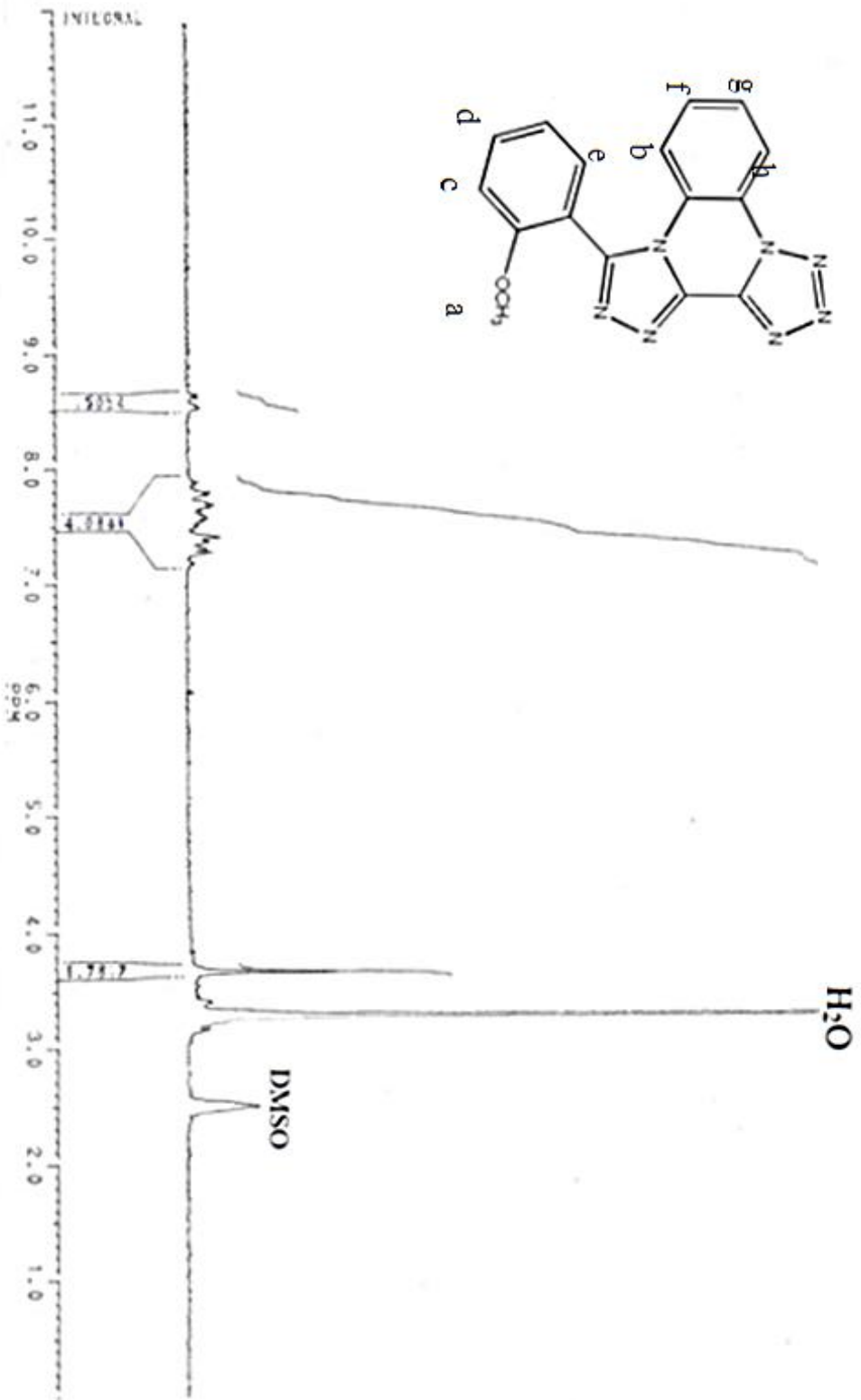
(طیف شماره ۱)



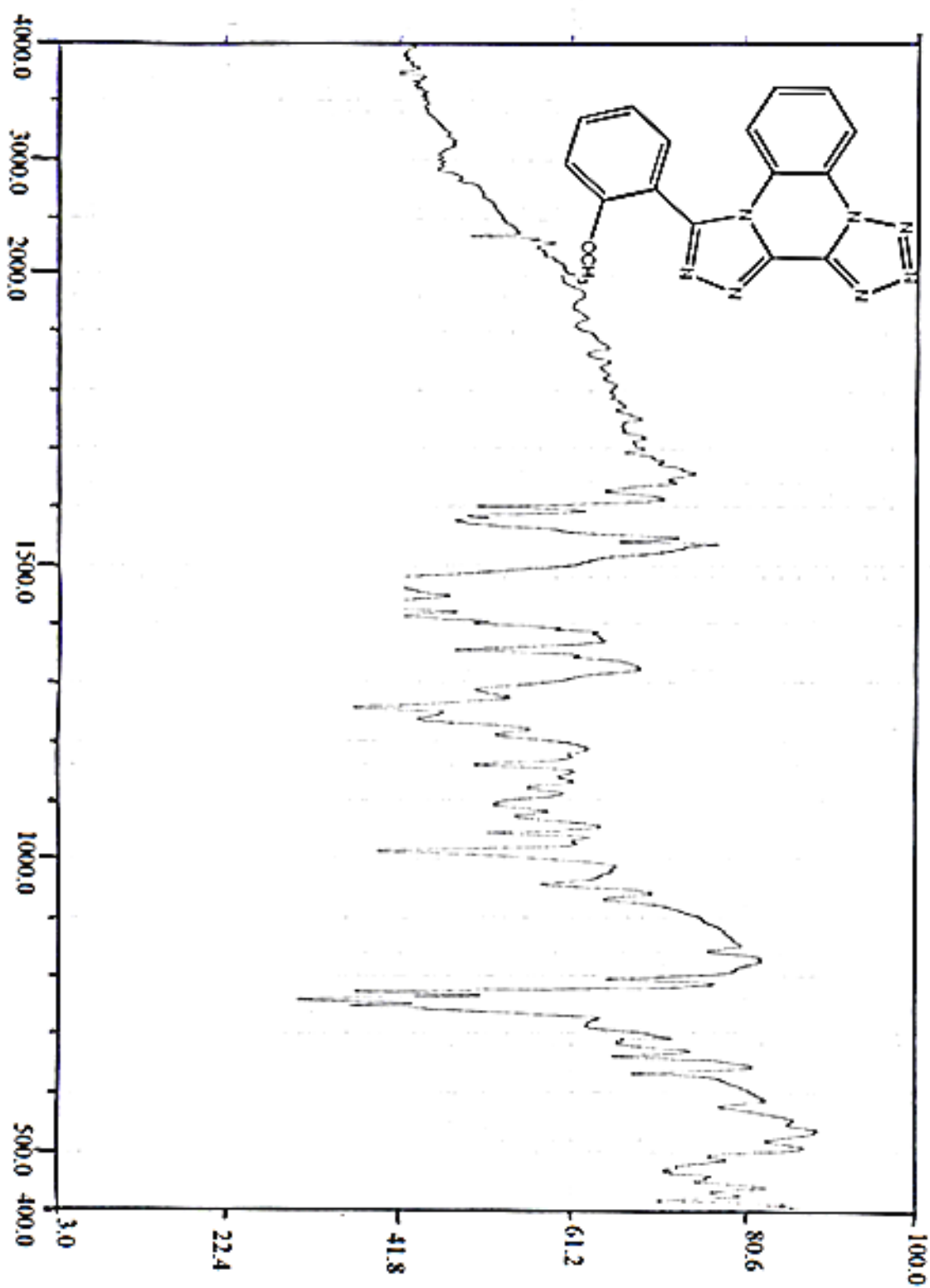
(طیف شماره ۲)



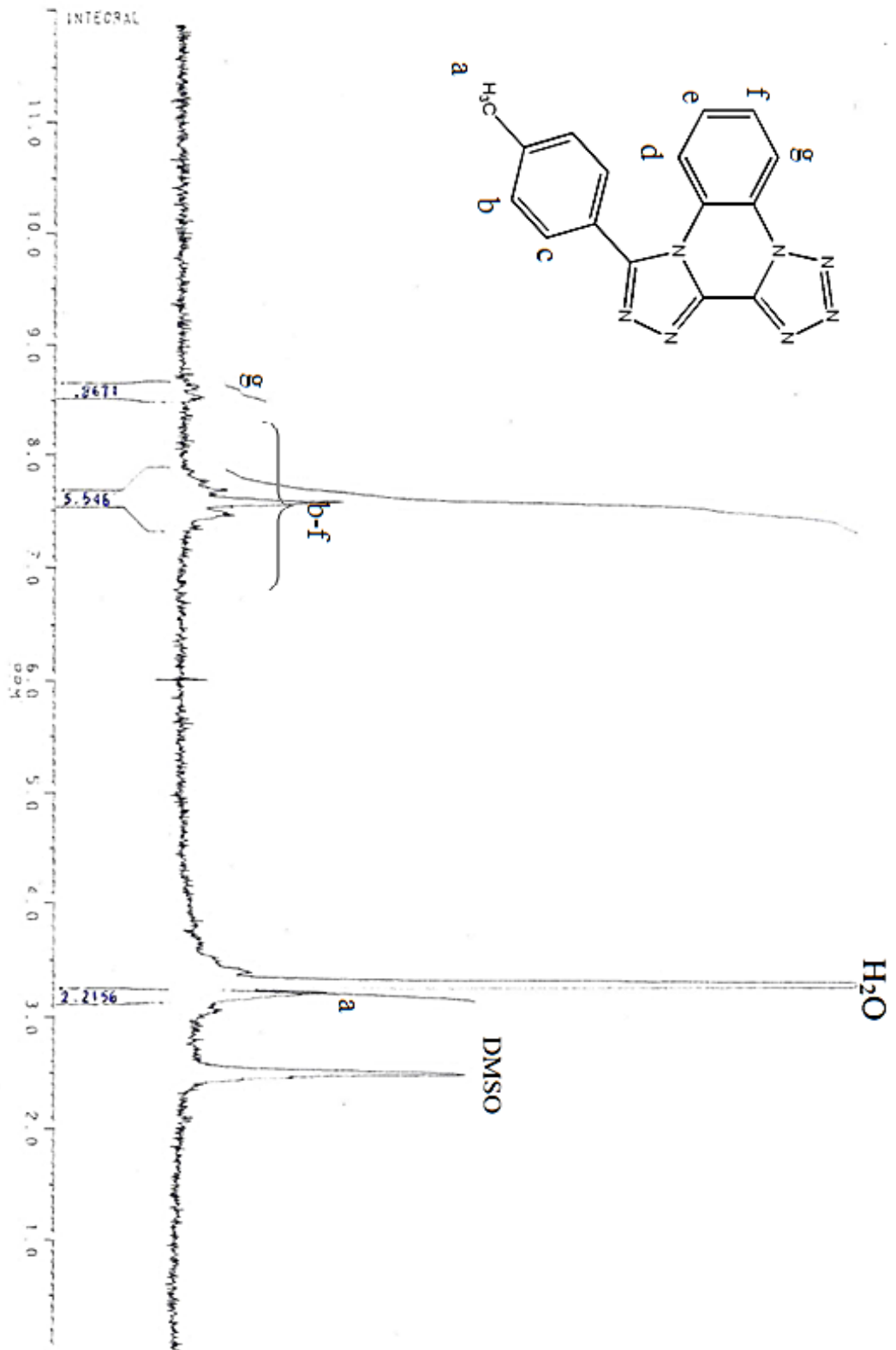
(طیف شماره ۳)



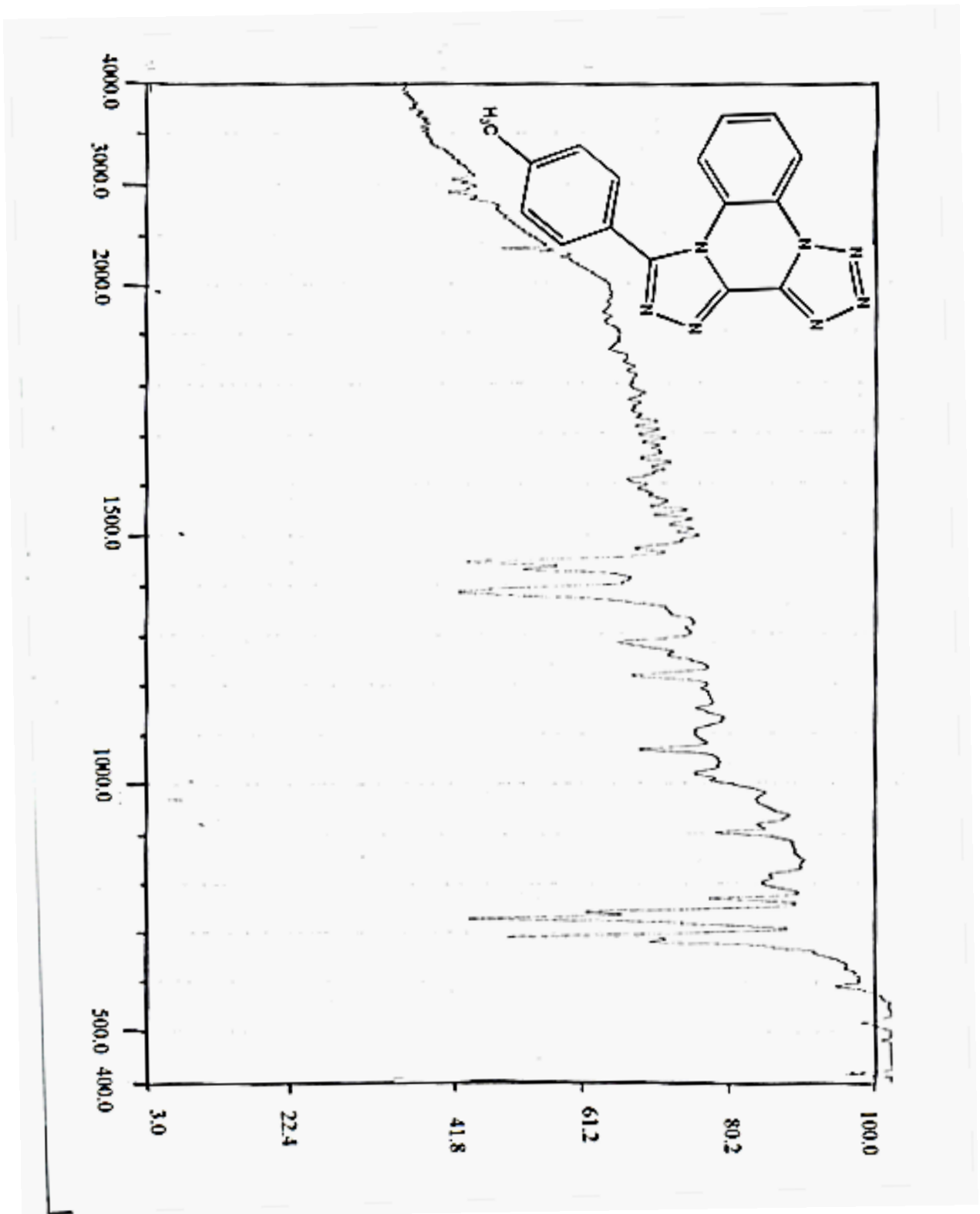
(طيف شماره ۴)



(طيف شماره ۵)

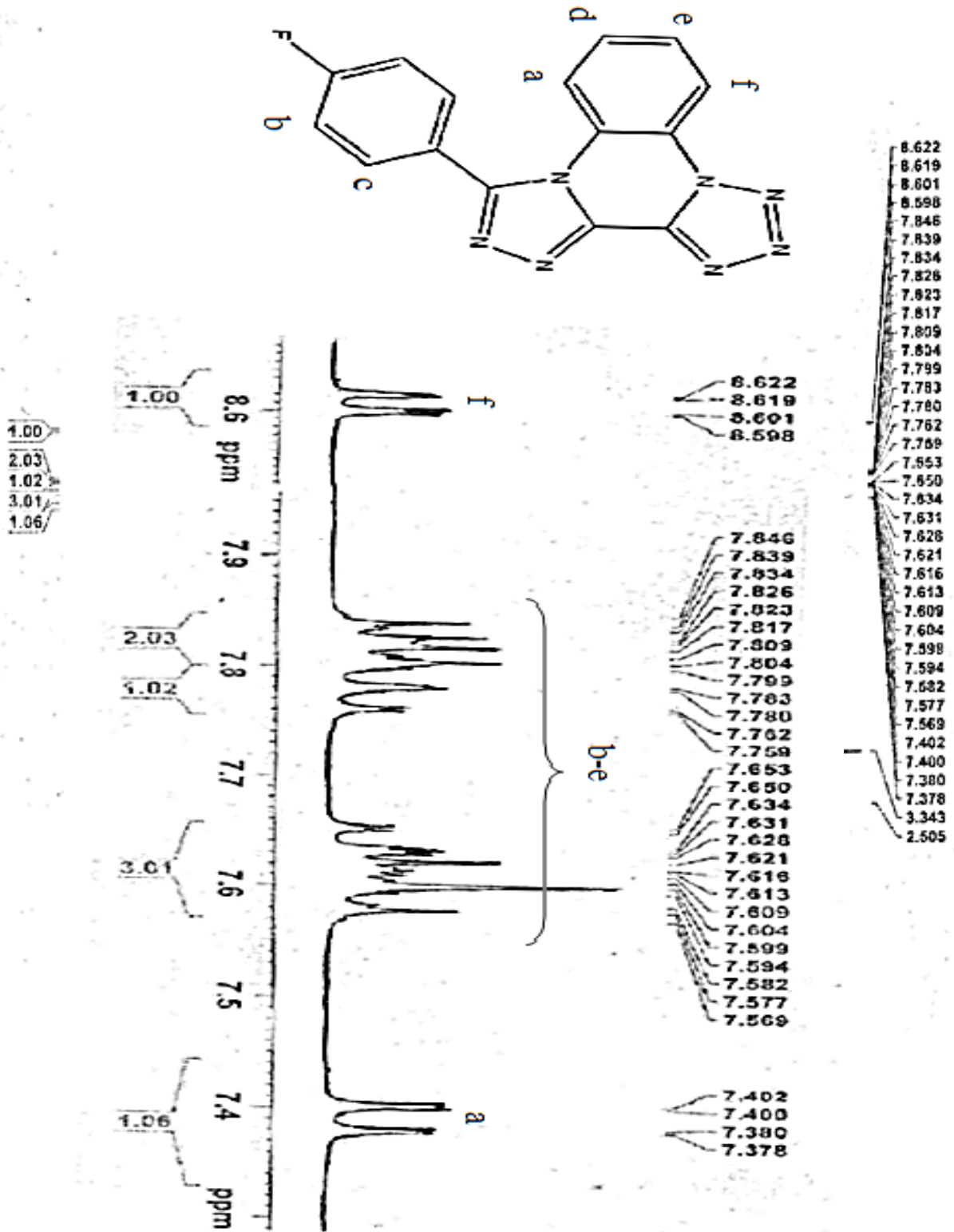


طيف شماره ٦

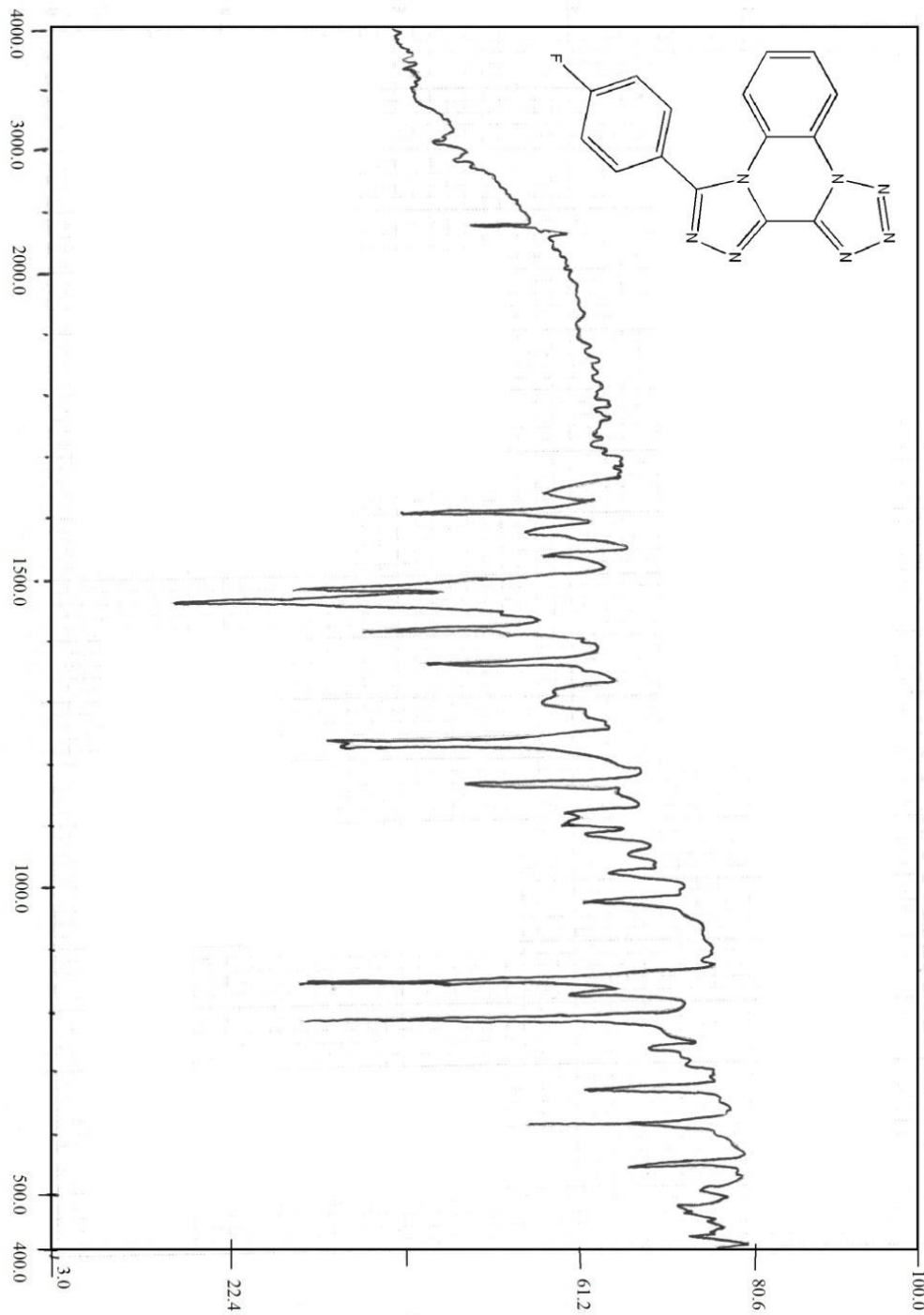


(طيف شماره ۷)

(طيف شماره ۷-الف)

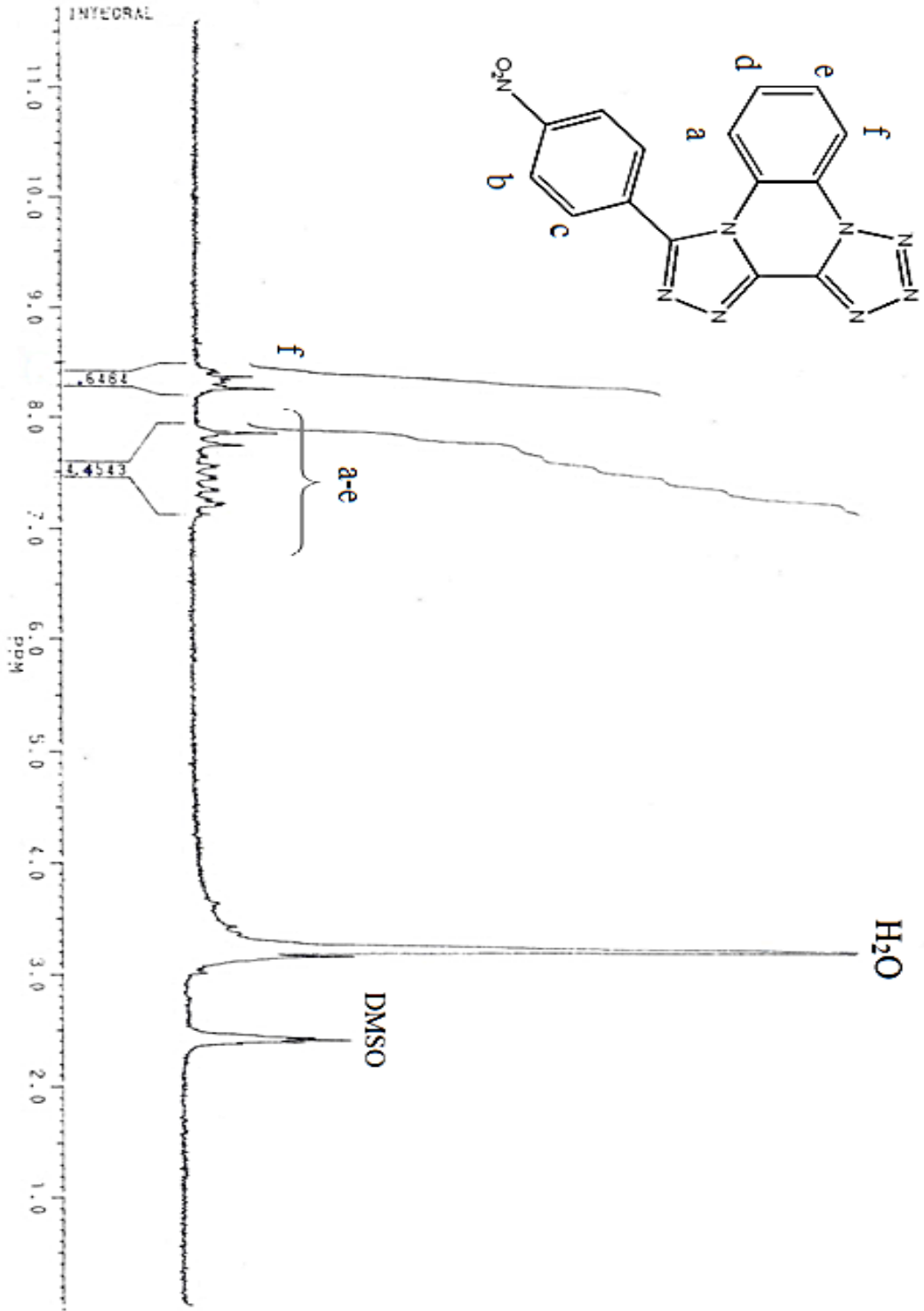


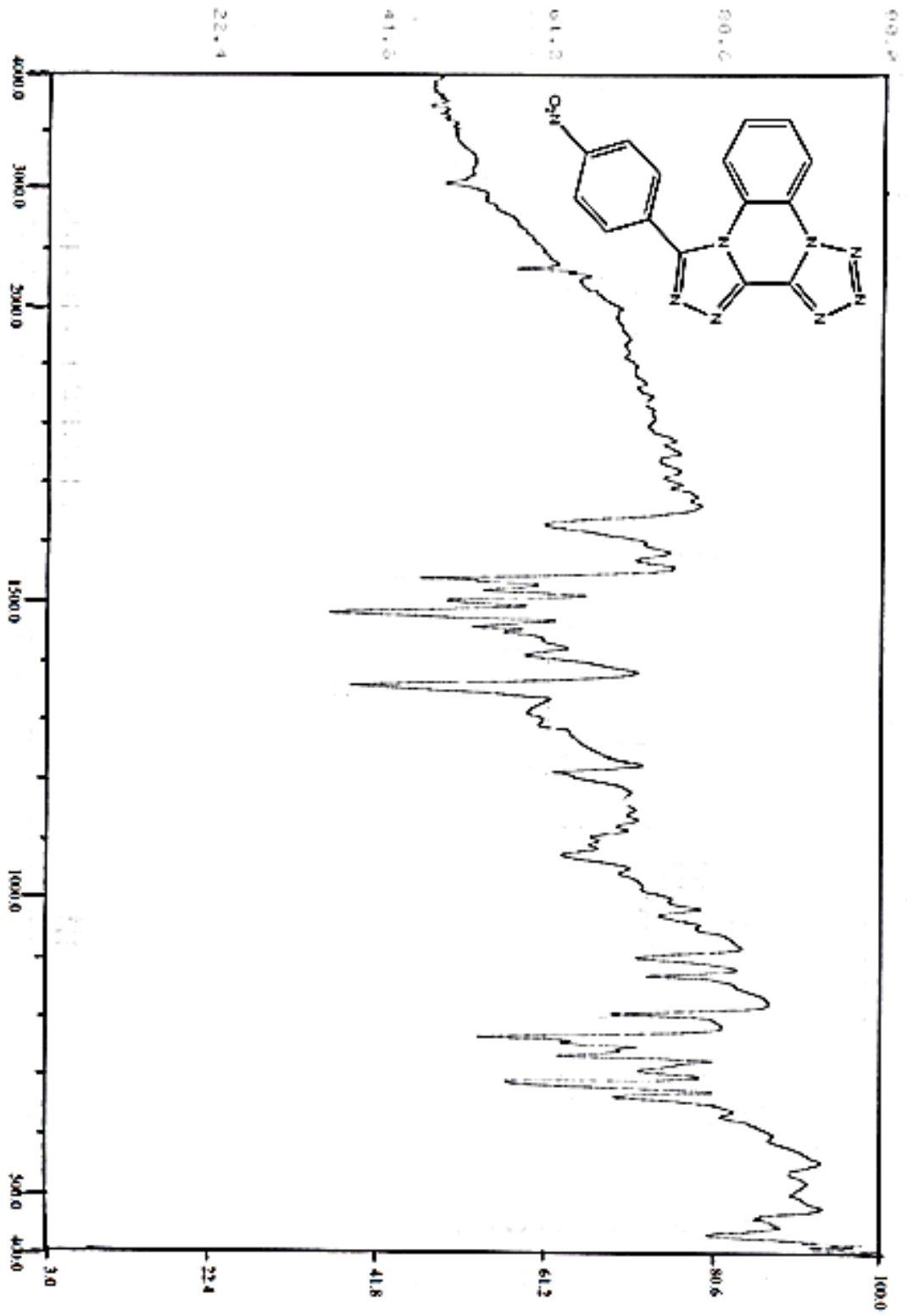
(طيف شماره ۸)



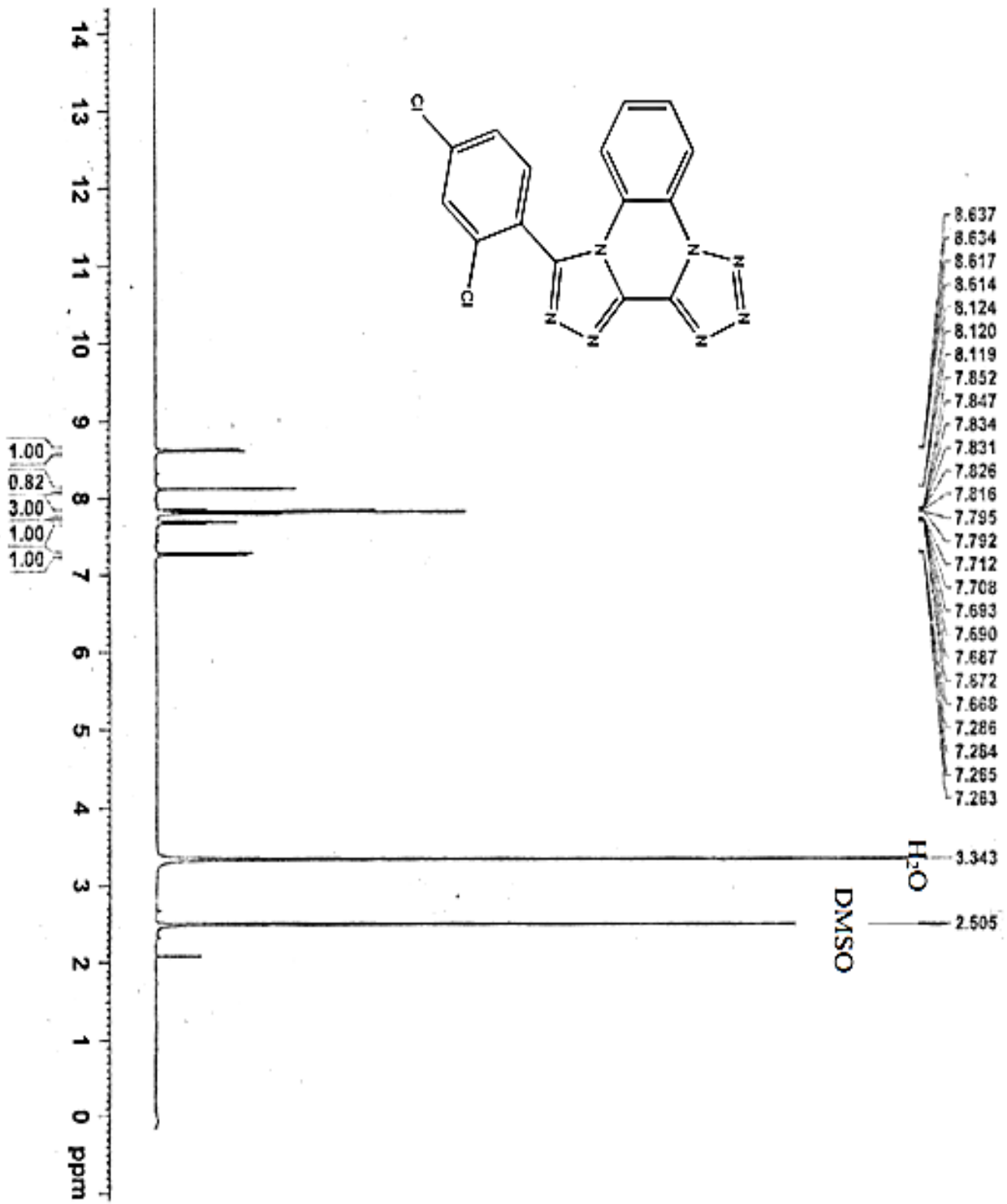
(طيف شماره ۹)

(طيف شماره ۱۰)

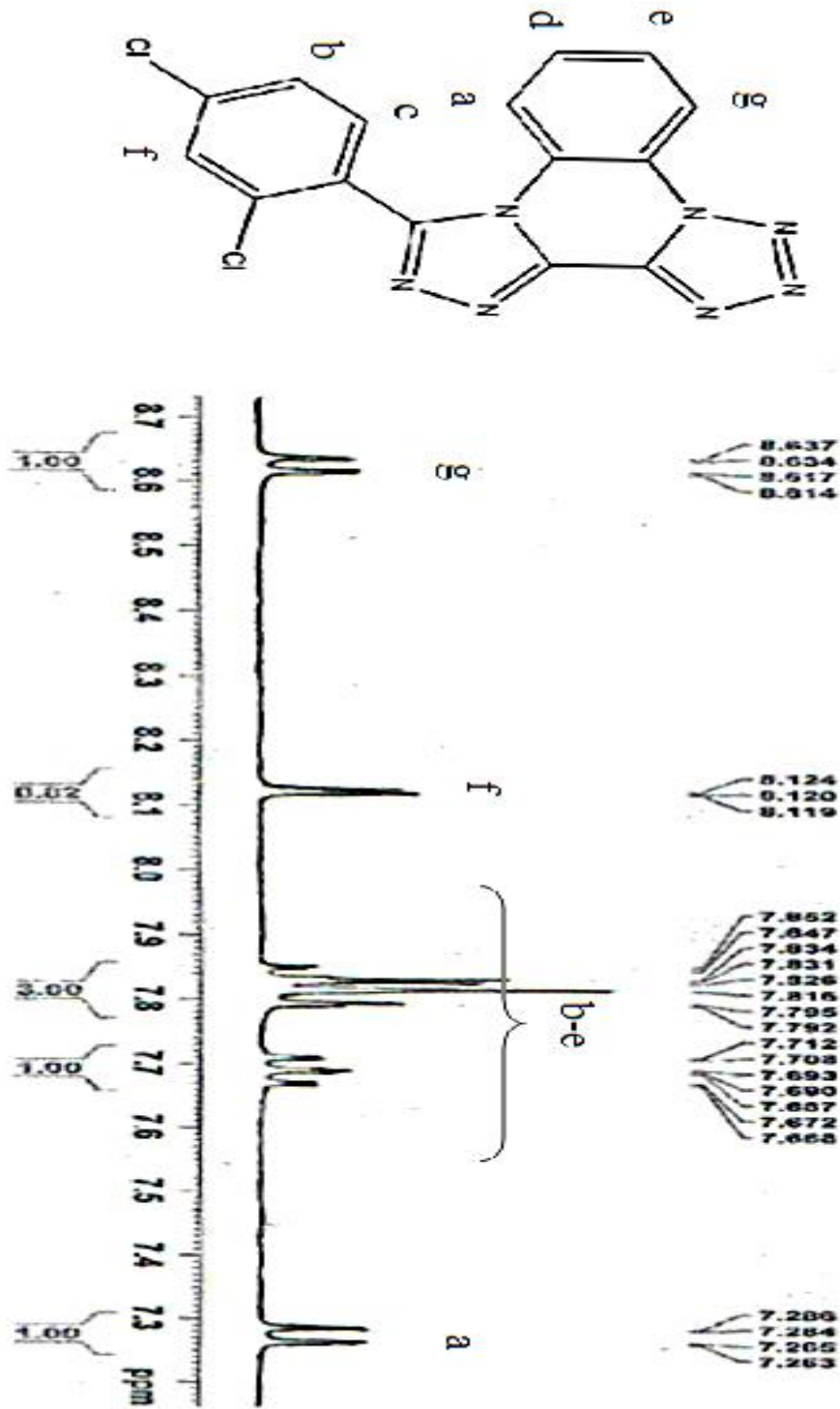




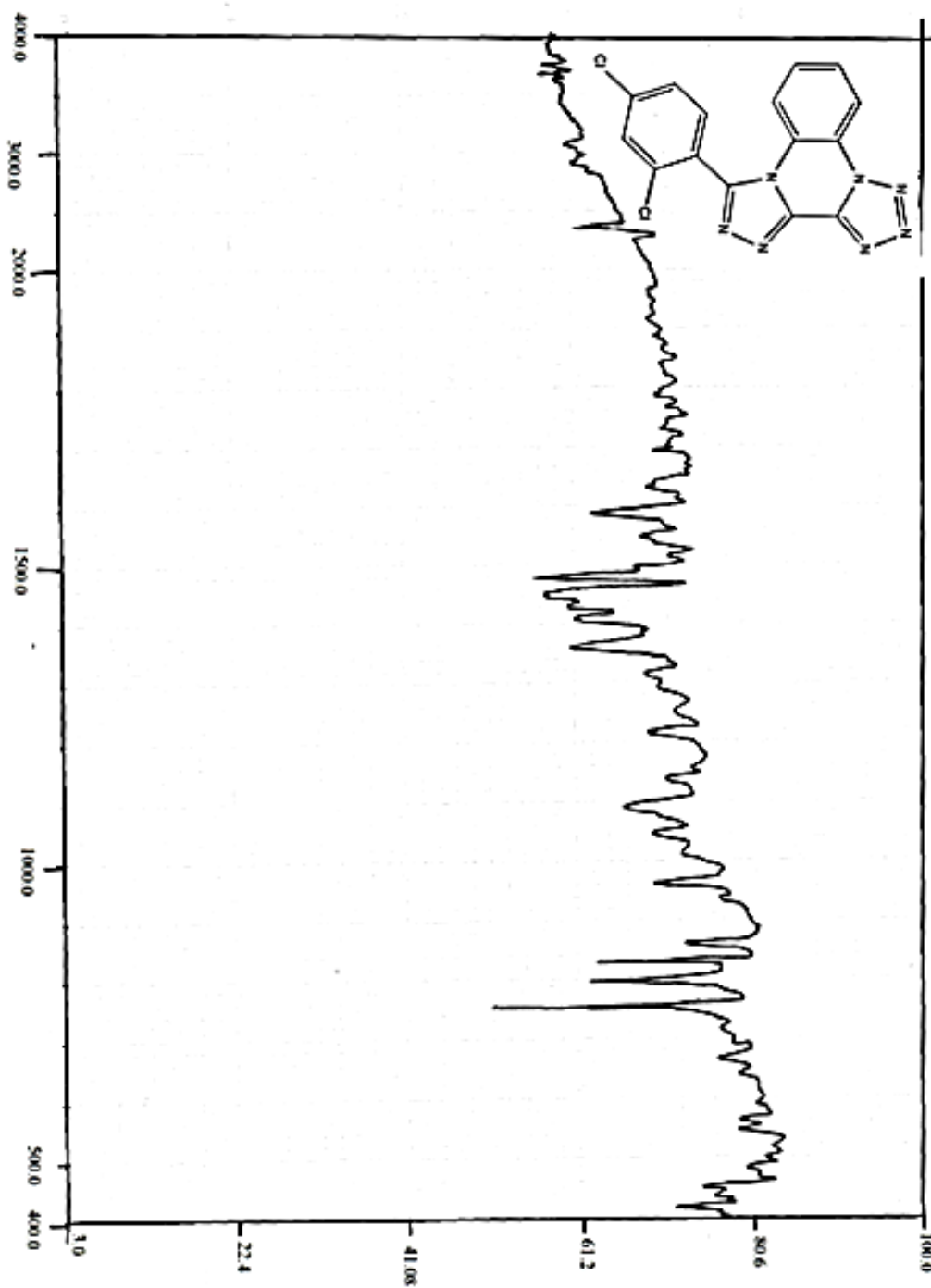
(طيف شماره ۱۱)



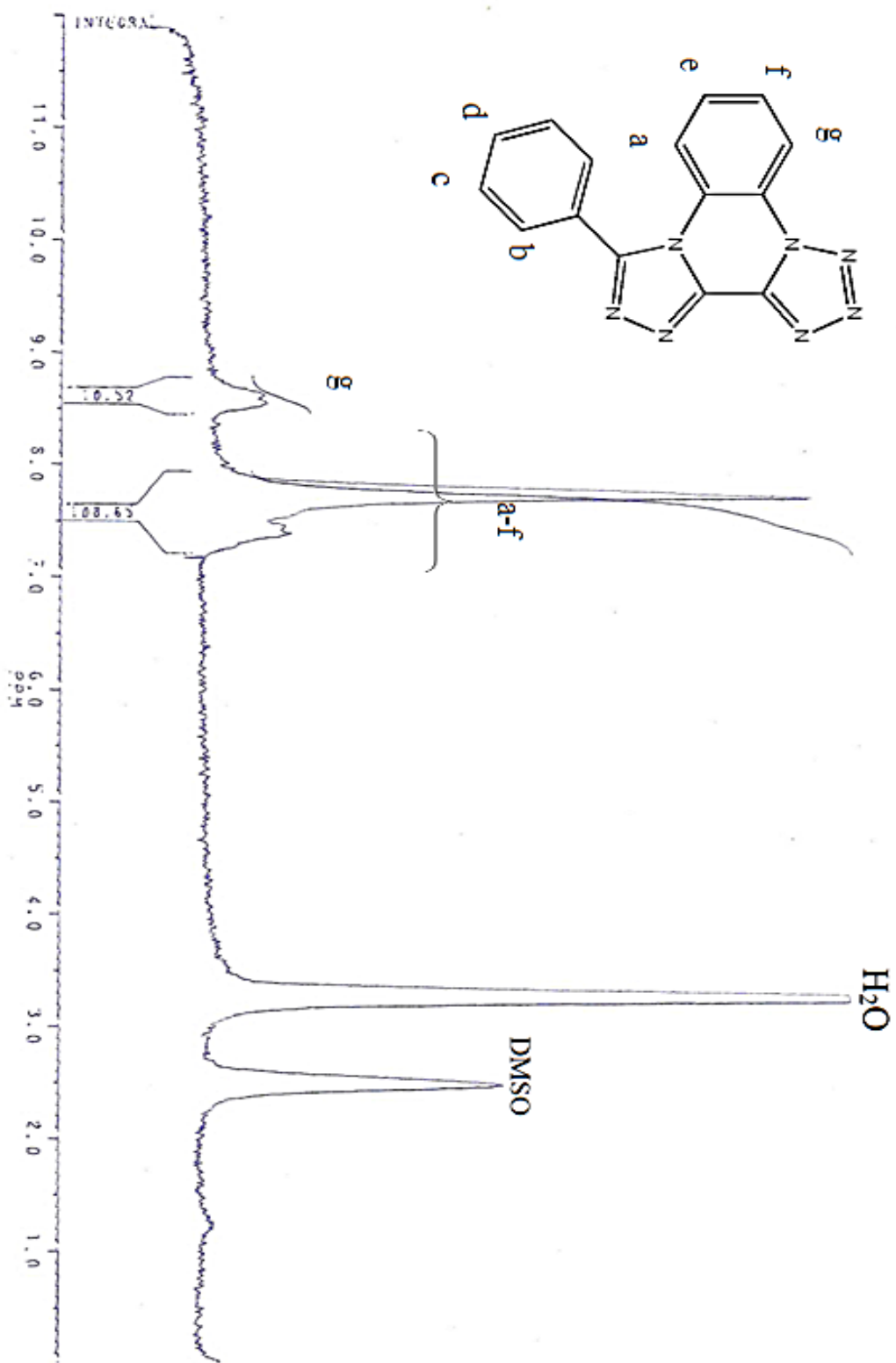
(طيف شماره ۱۱-الف)



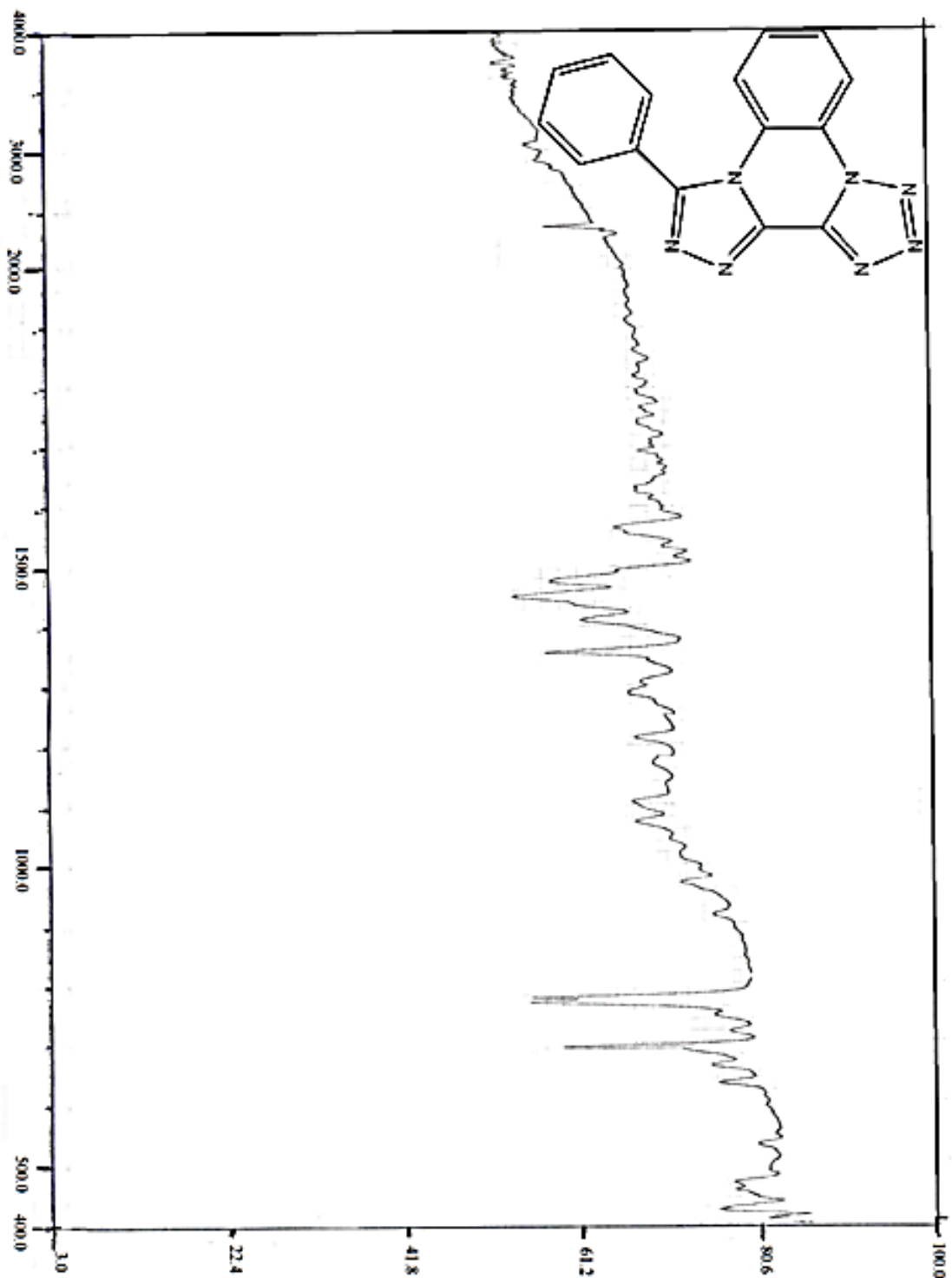
(طيف شماره ۱۲)



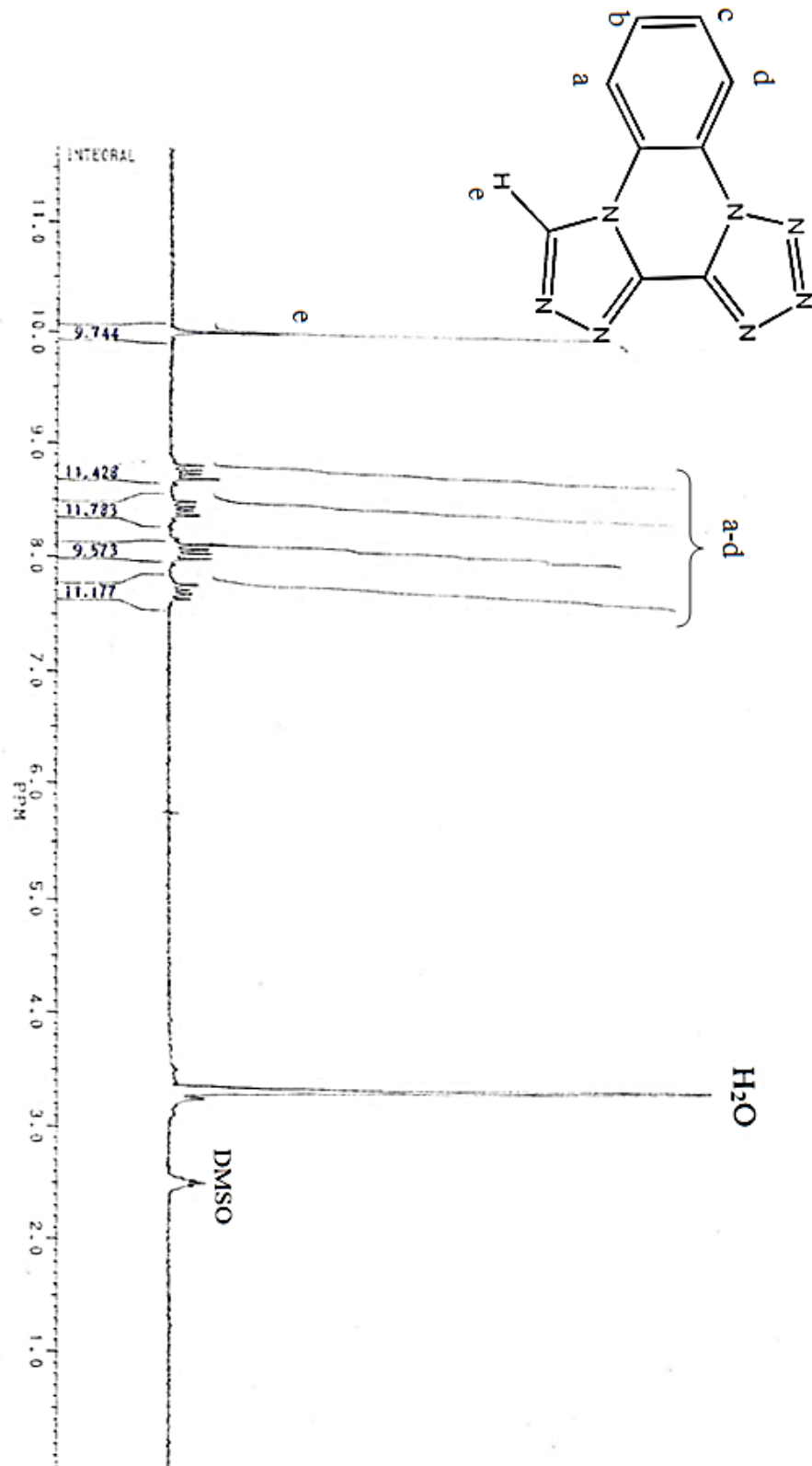
(طيف شماره ۱۳)



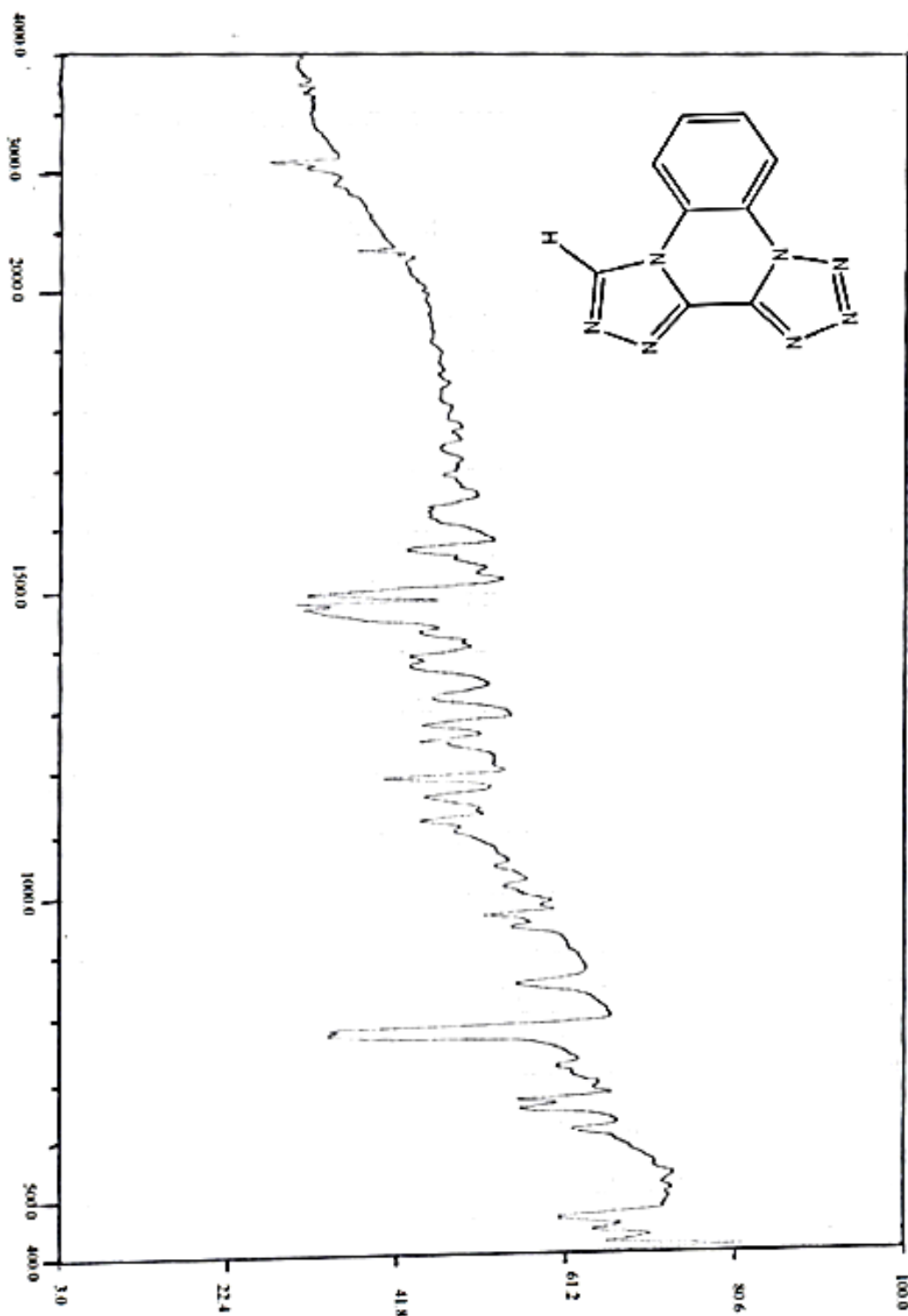
(طيف شماره ۱۴)



(طيف شماره ١٥)



(طيف شماره ۱۶)



Abstract

The quinoxalines are present in many pharmaceutical agents which exhibit a broad spectrum of biological activities such as antiviral, antibacterial, and anticancer properties. They are also used in the agricultural field as fungicides, herbicides, and insecticides.

In this work, one pot synthesis of new derivatives of tetrazolo [1,5-a] [1,2,4]triazolo [3,4-c] quinoxaline are reported using three different categories of starting material.

- 1- Reactions of 2,3-dichloroquinoxaline with hydrazine and various aromatic aldehydes, followed by addition of bromine and sodium azide in water.
- 2- Reactions of 2,3-dichloroquinoxaline with hydrazine, various aromatic acid chlorides, followed by addition of bromine and sodium azide in dioxane.
- 3- Reactions of 2,3-dichloroquinoxaline with hydrazine and trimethyl ortho formate, followed by addition of sodium azide in ethanol.

The structures of the products were established using various spectroscopic methods.

In conclusion, our described methods for the synthesis of tetrazolo[1,5-a] [1,2,4] triazolo [3,4-c] quinoxaline are easy and one-pot procedure which lead to high yields of products.



Shahrood University of Technology

School of chemistry

M. Sc. Thesis in Organic Chemistry

**Synthesis of novel heterocyclic system Tetrazolo[1,2,4]triazolo
quinoxaline**

Zahra alami

Supervisor:

Dr. A. Keivanloo

Advisor:

Dr. M. Bakherad

Jan 2012