

وزارت علوم ، تحقیقات و فناوری

دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشگاه
شاهرود

حوزه معاونت پژوهشی و فناوری

گزارش نهایی

طرح پژوهشی

سنتز مشتقات جدید ۱- بنزیل تiazولو کینازولین با استفاده از کاتالیزگر پالادیم (جفت شدن سونوگاشیرا)

کد طرح ۲۲۰۲۵

سال : ۱۳۸۶

ماه : آذر

مجری : محمد باخرد

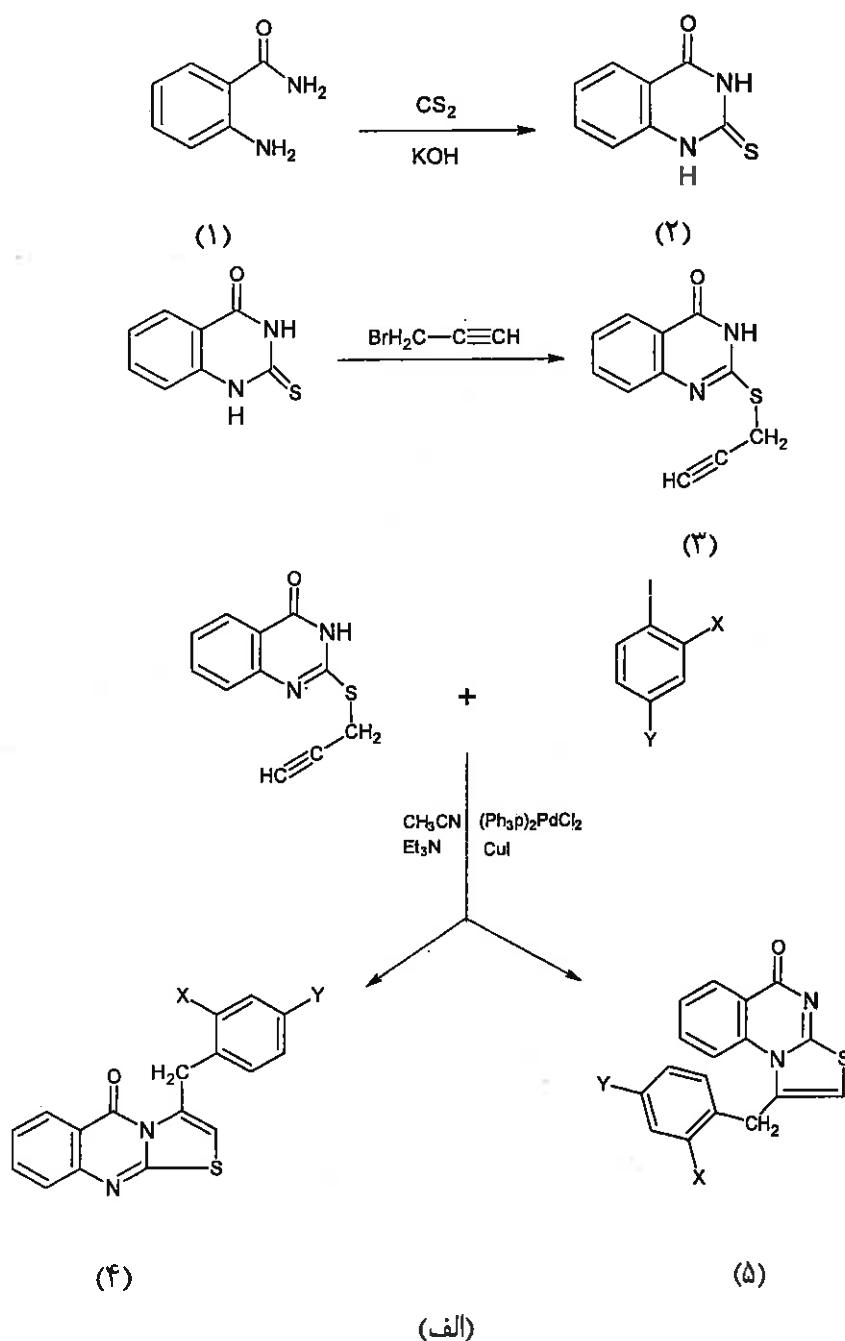
همکار: علی کیوانلو

این طرح با استفاده از اعتبارات پژوهشی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام شده است و تاریخ های تصویب و خاتمه ی آن به ترتیب ۸۶/۳/۱۶ و ۸۶/۹/۲۴ می باشد.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

چکیده

ابتدا از واکنش آنتراینیل آمید (۱) با کربن دی سولفید ترکیب کینازولین-۲-تیون-۴-اون (۲) به دست آمد. سپس این ترکیب با پروپارژیل برومید وارد واکنش شده ، ۲-پروپارژیل تیوکینازولین-۴-ون سنتز گردید. حلقوی شدن این ترکیب به وسیله واکنشگرهای گوناگون آرپل دیدید در حضور کاتالیزگرهای بیس تری فنیل فسفین پالادیم (II) کلرید و مس (I) دیدید مشتقاتی از ۵-بنزیل تiazolokینازولین (۵) را ایجاد کرد. جهت شناسایی مشتقات سنتز شده از روش های طیف سنجی استفاده شد.



فهرست

عنوان

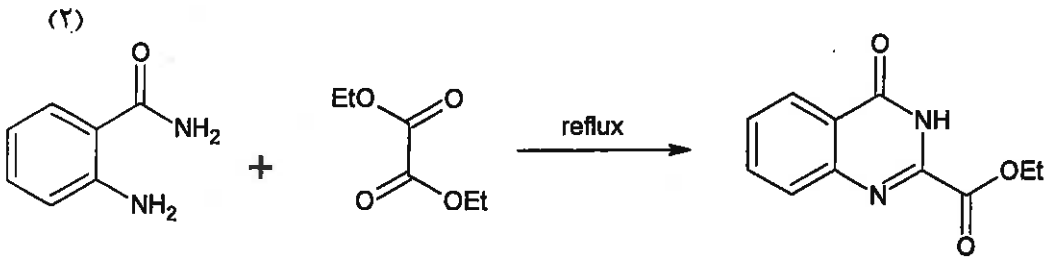
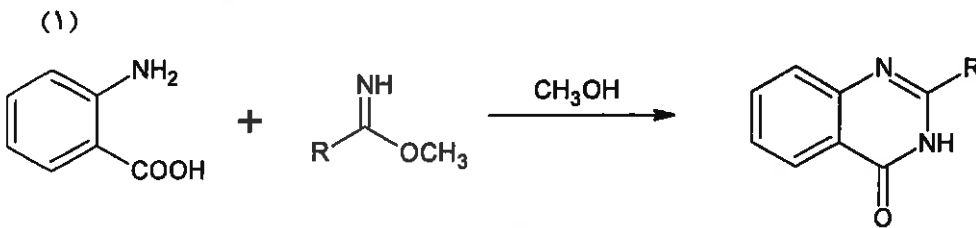
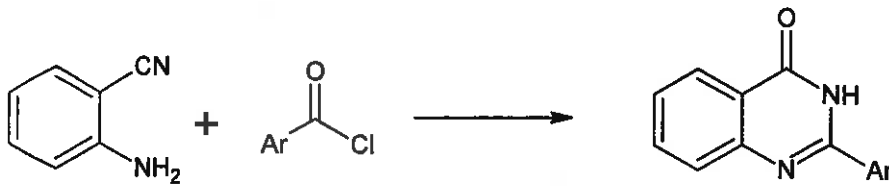
۱	مقدمه
۱	۱- ترکیبات ناجور حلقه کینازولینون
۸	۲- بحث و بررسی نتایج
۸	۲- ۱ - سنتز مشتقات جدید ۱- بنزیل تیاژولو [a-۲,۳] کینازولین
۱۱	۲- ۲ - بررسی جهت گیری بسته شدن حلقه
۱۲	۲- ۳ - شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده
۱۳	۲- ۴ - مکانیسم واکنش
۱۶	۳- بخش تجربی
۱۶	۳- ۱ - روش تهیه آریل یدیدها (۲)
۱۶	۳- ۲- روش تهیه بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم کلرید
۱۷	۳- ۳ - روش تهیه کینازولین -۲- تیون - ۴ - ون (۴)
۱۷	۳- ۴ - روش تهیه ۲- پروپارژیل تیو کینازولین -۴- ون (۵)
۱۷	۳- ۵ - روش تهیه مشتقات ۱- بنزیل-۵H-تیاژولو [a-۲,۳] کینازولین -۵- ون (۶)

۱-مقدمه

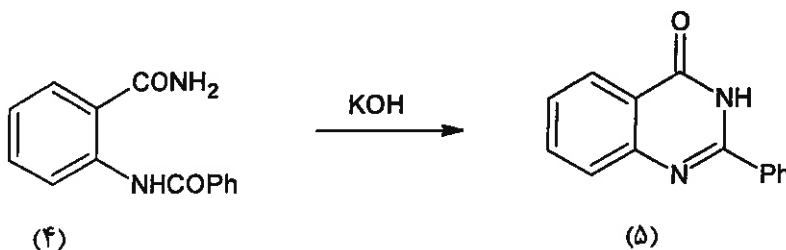
۱-۱- ترکیبات ناجور حلقه کینازولینون

سنتز ترکیبات ناجور حلقه کینازولینون به بیش از یک قرن پیش بر می گردد. از آنجا که این ترکیبات دارای خواص بیولوژیکی هستند بنابراین سنتز این ترکیبات از اهمیت خاصی برخوردار است. به عنوان مثال این ترکیبات در داروهای ضد سرطان، ضد تشنج، ضد التهاب و ضد فشار خون مورد استفاده قرار میگیرند [۱، ۲، ۳، ۴].

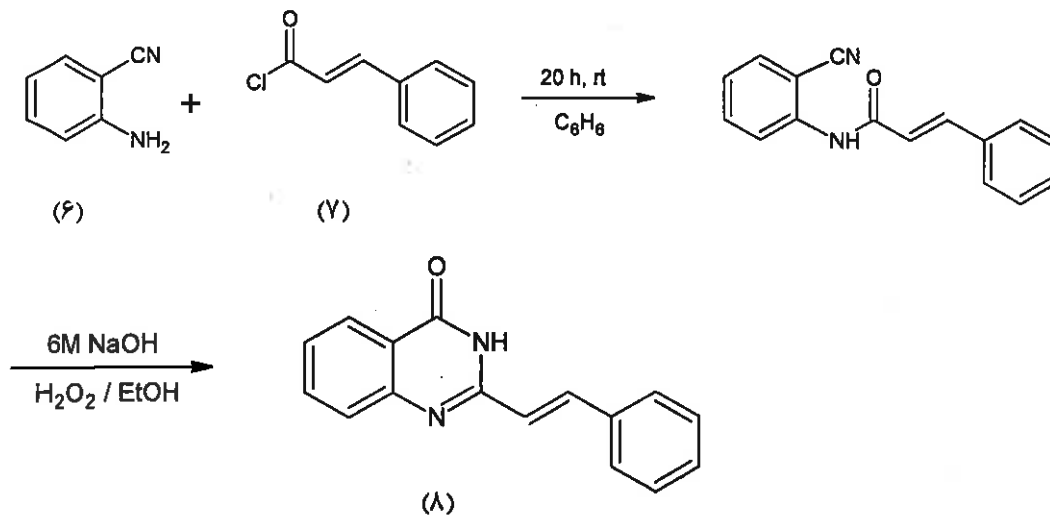
عمومی ترین روش جهت تهیه کینازولینون استفاده از آمید دار کردن ۲-آمینوبنزونیتریل (۱) [۵] ۲-آمینوبنزویک اسید (۲) [۶] و ۲-آمینو بنزو آمید (۳) [۷] طبق واکنشهای زیر می باشد.



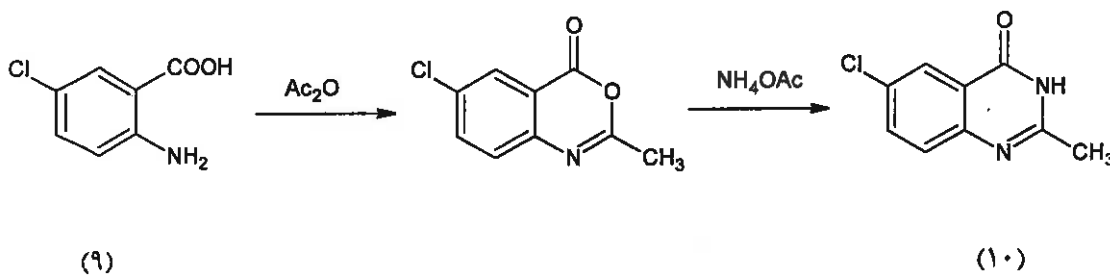
اولین مشتق ترکیب ۲-فنیل-کینازولین-۴-(۳H)-اون (۵) در سال ۱۸۸۷ توسط کرنر با استفاده از واکنش هیدروکسید پتاسیم با N-بنزوییل ارتوانیلید آمید (۴) طبق روش زیر تهیه شد [۸].



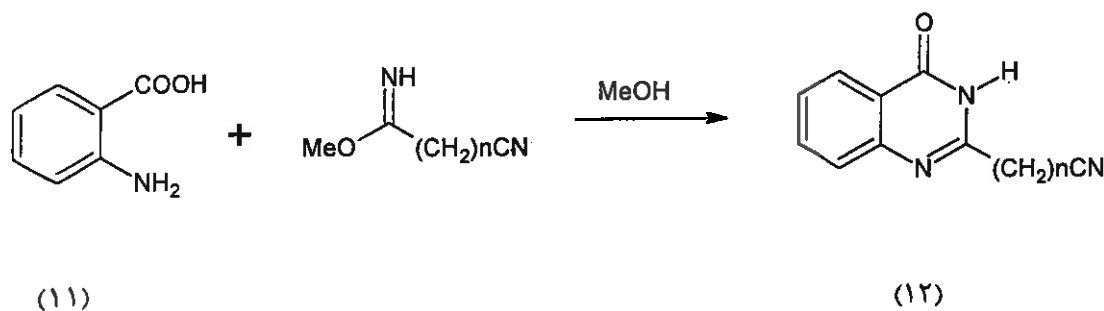
در سال ۱۹۰۲ بوگرت و هاند از واکنش ۲-آمینوبنزونیتریل (۶) با ۳-فنیل-اکریلوئیل کلراید (۷) طبق واکنش زیر ترکیب ۲-استایریل کینازولینون (۸) را سنتز کردند [۹، ۱۰].



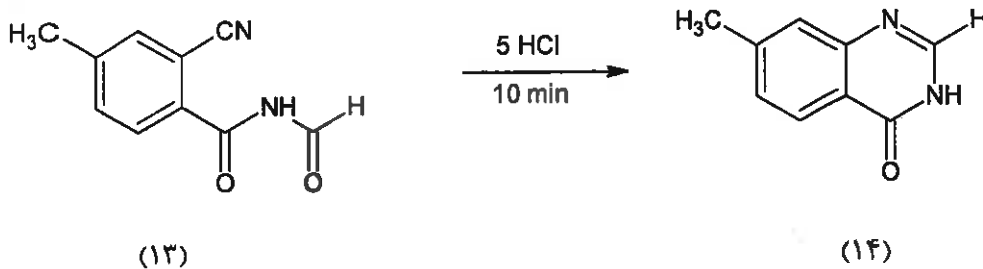
واگنر در سال ۱۹۴۹ با استفاده از واکنش ۵-کلروآنترانیلک اسید (۹) طبق مراحل زیر در استات آمونیوم ترکیب ۶-کلرو-۲-متیل کینازولین-۴-(۳H)-اون (۱۰) را سنتز کرد [۱۱].



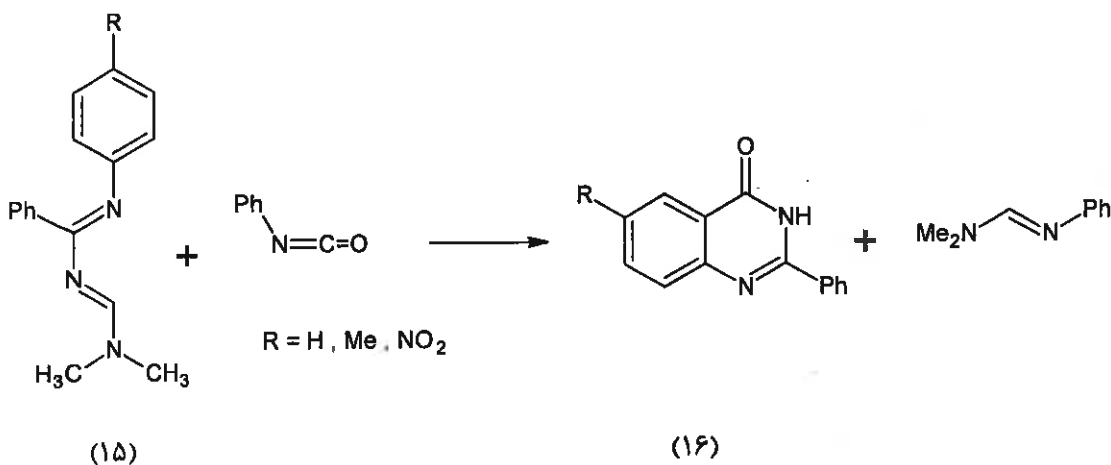
در روشی دیگر در سال ۱۹۶۲ راید از واکنش آنترانیلک اسید (۱۱) با ایمیداتها مشتقات دیگری از کینازولینها ی (۱۲) را تهیه کرد [۱۲] که به عنوان داروی ضد حساسیت [۱۳] و ضد سل [۱۴] از آن استفاده می شود.



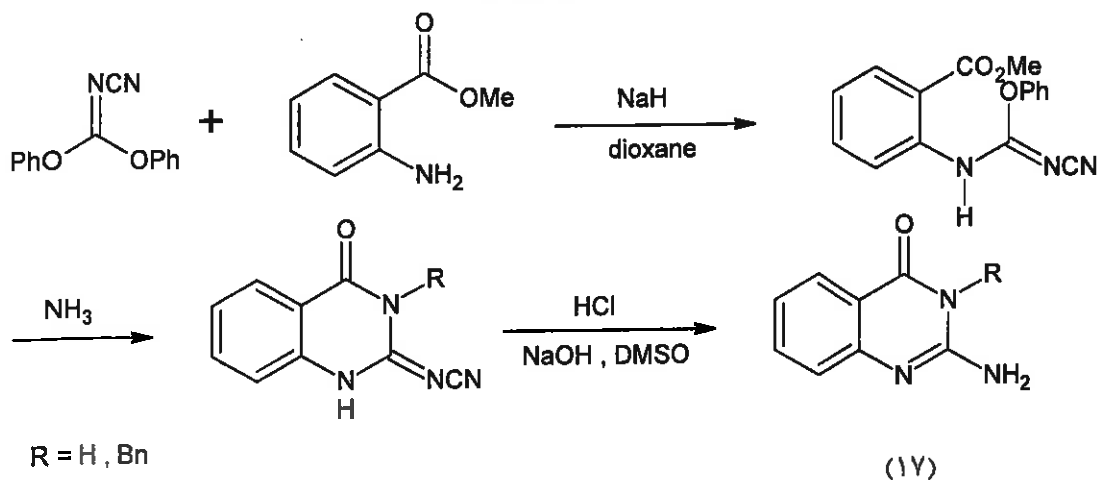
در سال ۱۹۸۰ مشتقات دیگری از کینازولین (۱۴) با استفاده از واکنش مشتقاتی از بنزونیتریل (۱۳) در محیط اسیدی در زمان کوتاه و با بازده بالا تهیه شد [۱۵].

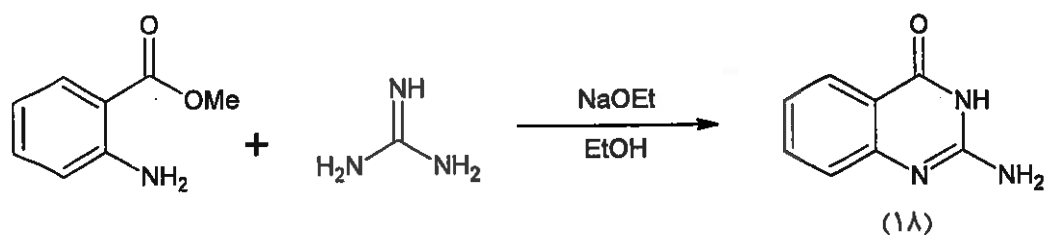


در یک روش متفاوت، ترکیب کینازولین با استفاده از واکنش دیلز آلدر تهیه گردید. در این واکنش ترکیب کینازولین (۱۶) از واکنش ۱-آریل-۴-دی متیل آمینو-۲-فنیل-۳،۱-آزا-۳،۱-بوتادین ها (۱۵) با فنیل ایزوسیانات در حلال تولوئن و دمای ۱۱۰ درجه سانتیگراد طبق واکنش زیر تهیه گردید. [۱۶]

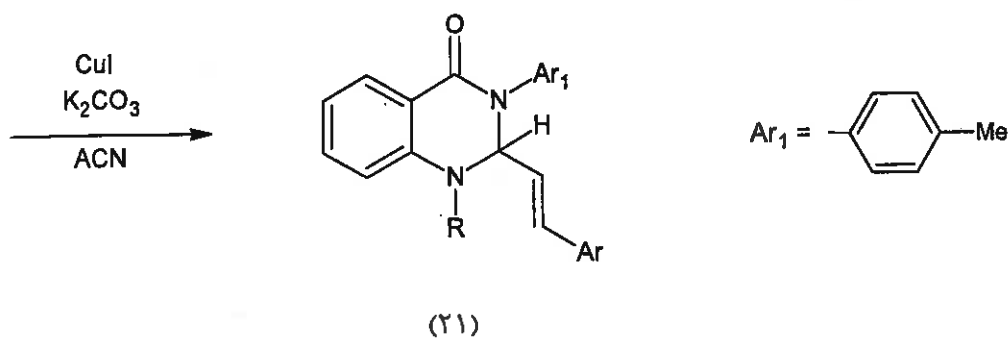
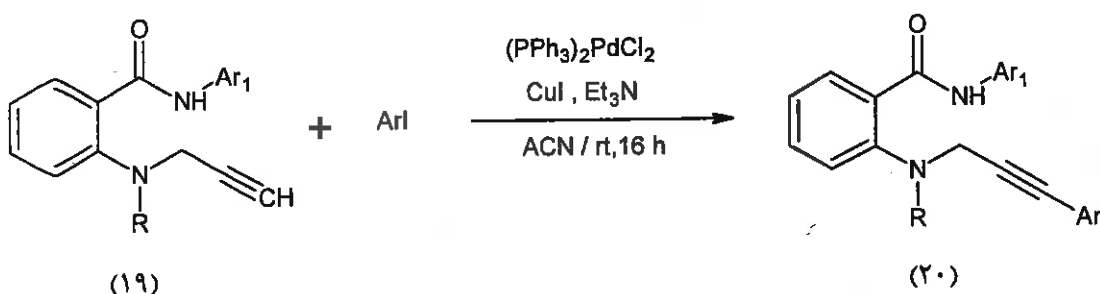


گرت و همکارانش مشتقات ۲-آمینو کینازولین های (۱۷) را طبق روش زیر تهیه کردند که در بررسیهایی که صورت گرفته مشخص شده که این مشتقات دارای خواص بیولوژیکی هستند [۱۷، ۱۸].

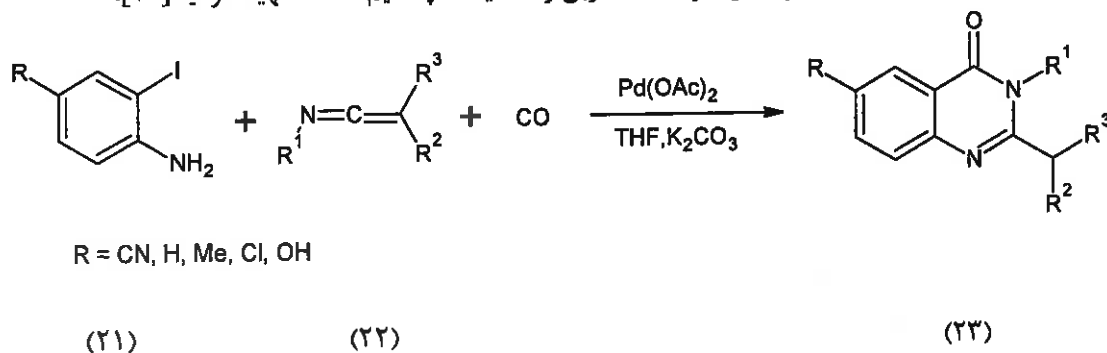




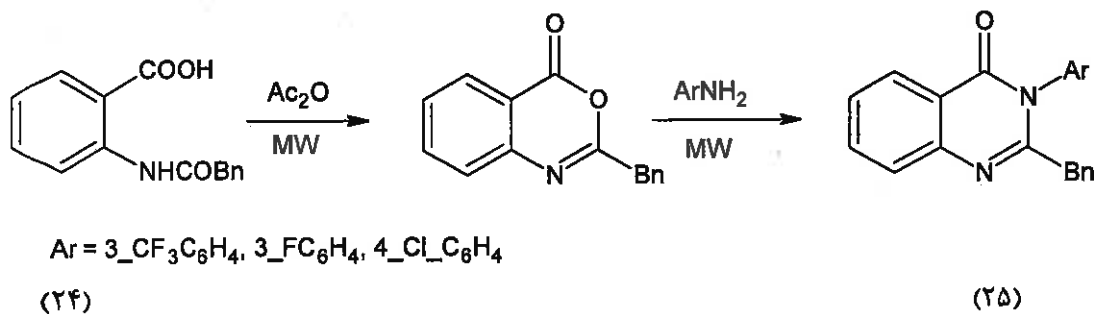
اخیراً نیز با استفاده از کاتالیستهای پالادیم و مس مشتقات جدیدی از ترکیبات کینازولین سنتز شده است که به عنوان مثال از واکنش ترکیب (۱۹) با آریل یدیدها در حضور کاتالیزگرهای پالادیم و مس ابتدا ترکیب آریل دار شده (۲۰) به دست آمد. در ادامه در اثر حرارت به کینازولین (۲۱) تبدیل گردید. نکته قابل توجه در این واکنش اینست که در این حالت فقط محصول E به دست میآید [۱۹].



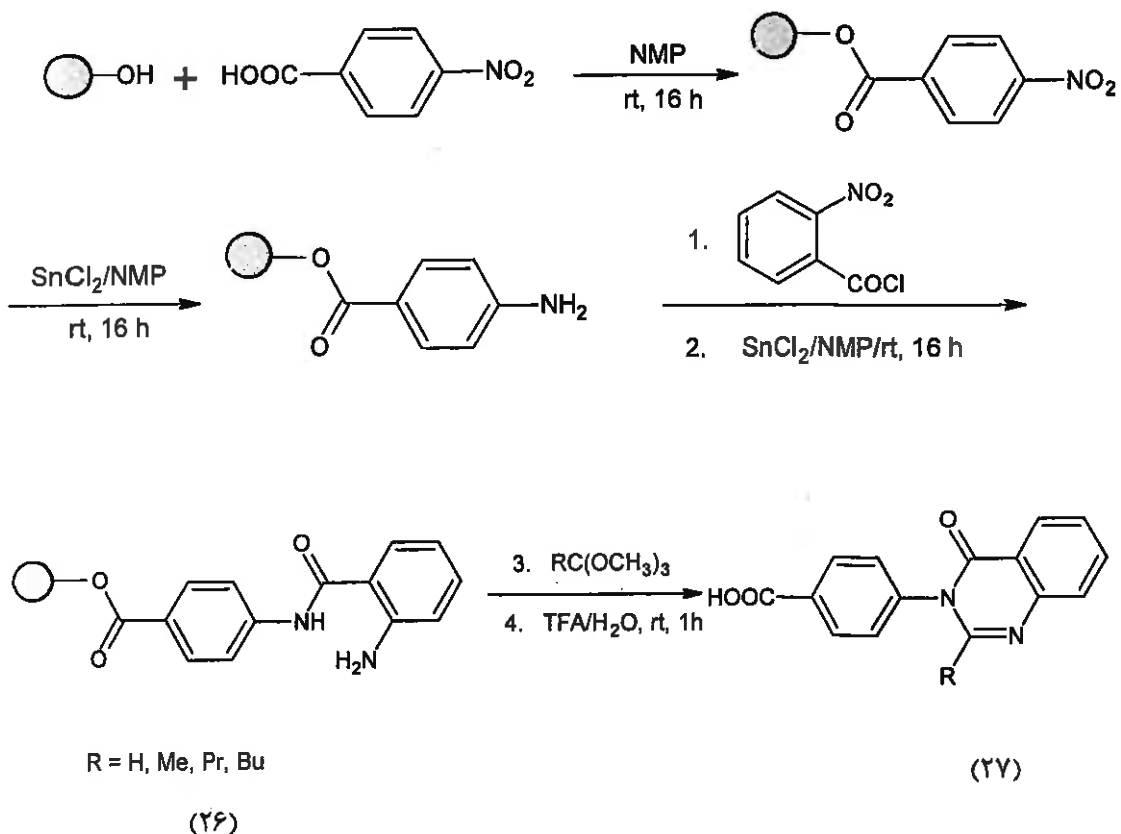
در روشی دیگر ۲- آلکیل-۴- (۳H)- کینازولینونها (۲۳) طبق روش زیر با استفاده از مشتقاتی از ۲- یدوآنیلین (۲۱) با کتن ایمینها (۲۲) به همراه گاز منو اکسید کربن و کاتالیست پالادیم استات تهیه گردید [۲۰].



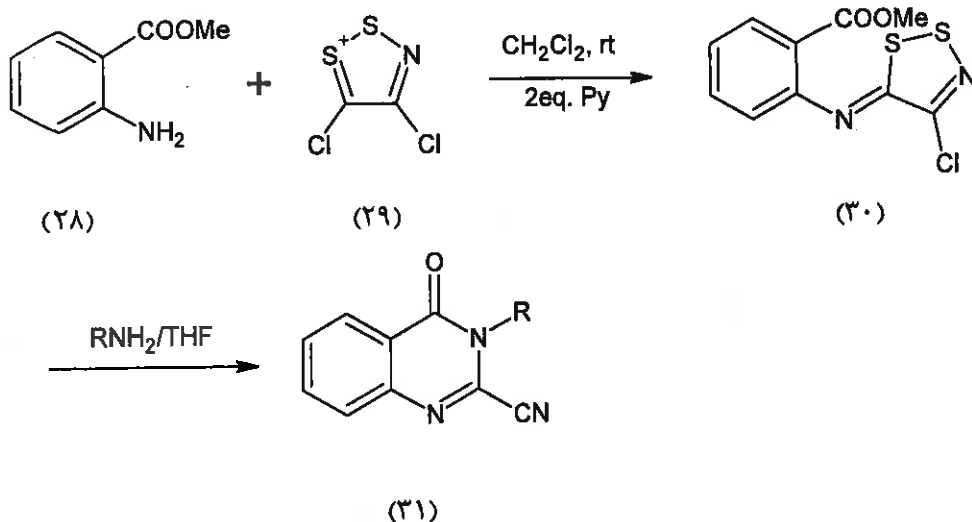
تعدادی از مشتقات کینازولینون با استفاده از امواج ماکروویو با بازده بالا و در زمانهای کوتاه سنتز شده اند. به عنوان مثال ترکیب ۲- بنزیل-۳- آریل-۴- (۳H) کینازولینون (۲۵) از واکنش ۲- [۲- فنیل استیل) آمینو] بنزونیتریک اسید (۲۴) در حلال انیدرید استیک و تحت امواج ماکروویو سنتز گردید [۲۱].



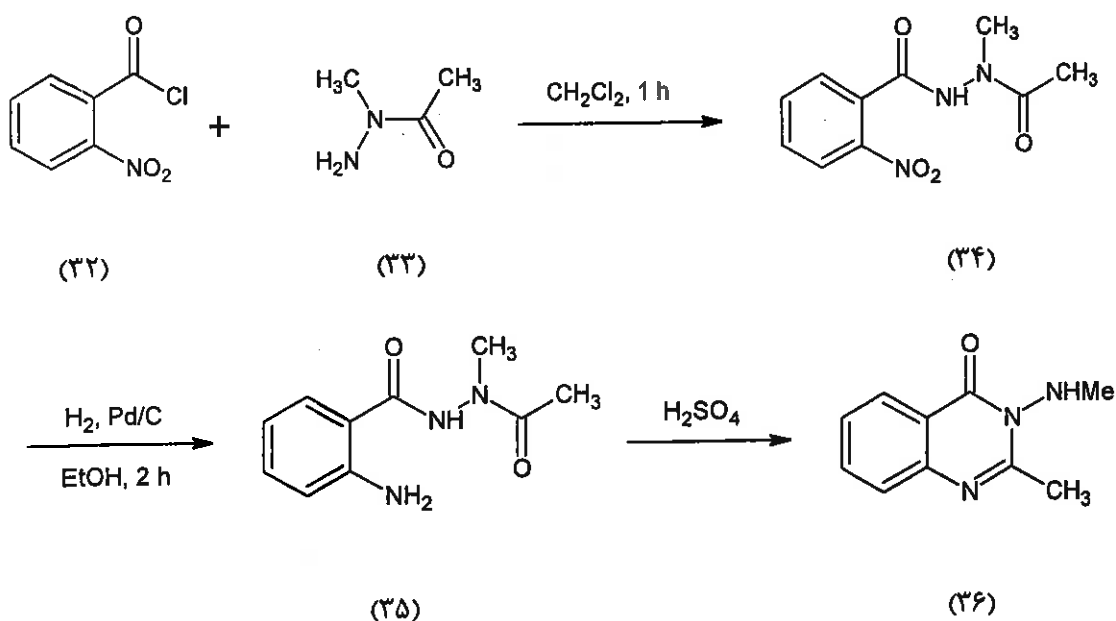
ماکینو و همکارانش در سال ۲۰۰۰ در یک روش متفاوت یک سری از مشتقات کینازولین (۲۷) را به وسیله حلقه زایی آنترا آمید (۲۶) که بر روی یک پلیمر نشانده شده بود با ارتوفرماتهای مختلف سنتز کردند. [۲۲] محیط ملایم اسیدی در این واکنش باعث می شود کینازولین با بازده بالا و درجه خلوص عالی به دست آید.



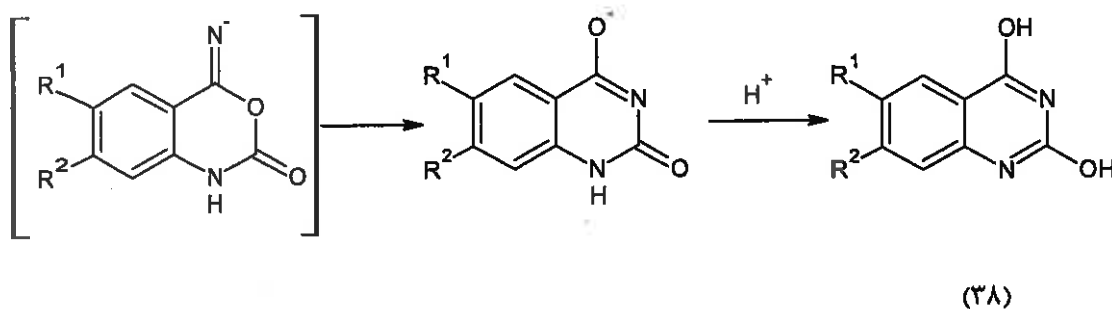
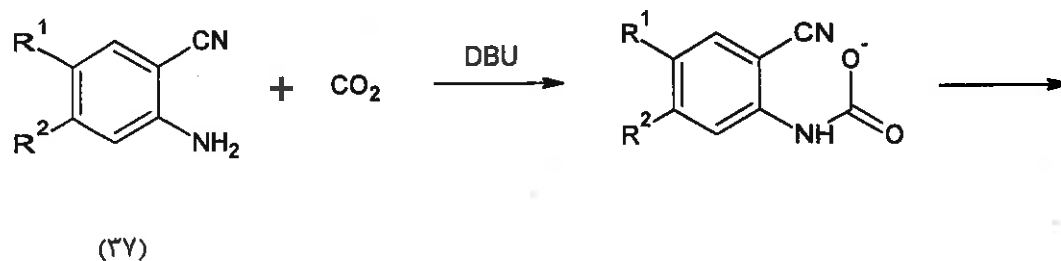
در یک روش ساده مشتقاتی از ۲-سیانو-۴-(۳H)-کینازولینون (۳۱) به وسیله واکنش آلکیل آمینها با ترکیب واسطه (۳۰) تهیه شد. این ترکیب واسطه (۳۰) از واکنش متیل آنترا آنیلات (۲۸) با ۵,۴-دی کلرو-۱,۲,۳-دیتiazولیونیوم کلرید (۲۹) که به نمک سیب مشهور است در حضور پیریدین تهیه می شود [۲۳].



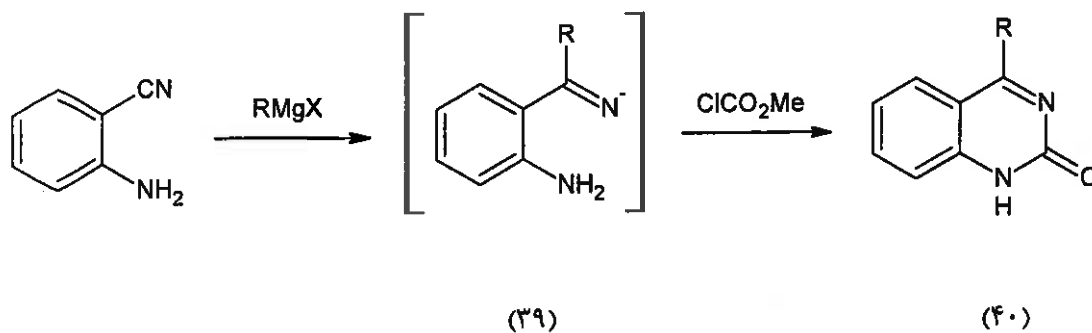
پت و همکارانش ترکیب کینازولینون (۳۶) را از واکنش حلقوی شدن ۲-آمینوبنزویک-*N*-استیل-*N*-متیل-هیدرازید (۳۵) در محیط اسیدی سنتز کردند. ابتدا از واکنش ارتونیتروبنزویل کلرید (۳۲) با ۱-استیل-۱-متیل هیدرازین (۳۳) ترکیب (۳۴) سنتز و در مرحله بعد از کاهش این ترکیب به وسیله گاز هیدروژن در حضور کاتالیزگر پالادیم/کربن ترکیب (۳۵) سنتز گردید [۲۴].



در یک روش کاملاً متفاوت با استفاده از واکنش گاز دی اکسید کربن با مشتقاتی از ۲-آمینو بنزونیتریل (۳۷) مشتقات جدیدی از کینازولینون (۳۸) تهیه گردید [۲۵].



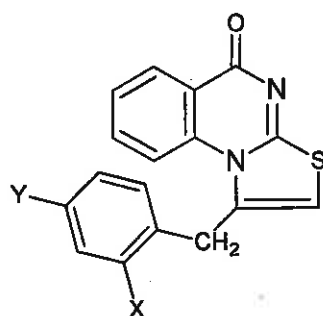
در سال ۲۰۰۳ برگمن ۲-آمینو بنزونیتریل را با معرف گرینیارد واکنش داده و ترکیب واسطه (۳۹) را تهیه کرد. در مرحله بعد، این ترکیب با متیل کلرو فرمات مشتقات دیگری از کینازولینون (۴۰) را به دست داد [۲۶،۲۷].



۲- بحث و بررسی نتایج

روش‌های متعددی برای سنتز تiazولو کینازولین‌ها گزارش شده است. در این پروژه سنتز مشتقات جدید

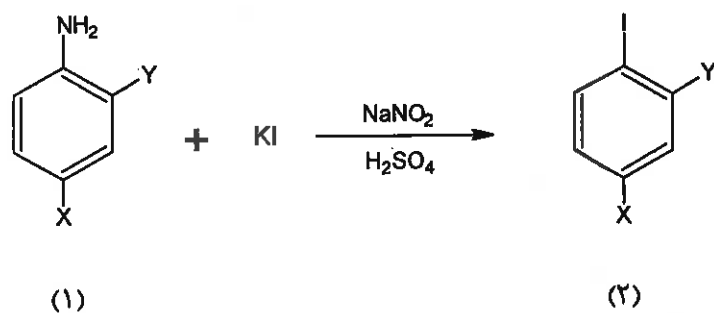
۱- بنزیل تiazولو [a-2,3] کینازولین‌های ۶ از ترکیبات پروپارزیل تیوی مربوطه و آریل‌یدیدها با استفاده از کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و یدیدمس (I) گزارش می‌گردد.



۲-۱ - سنتز مشتقات جدید ۱- بنزیل تiazولو [a-2,3] کینازولین

ابتدا از واکنش آریل‌آمین‌ها (۱) با نیتروزاسید در حضور پتاسیم یدید، آریل‌یدیدهای ۲ به دست

آمدند. جدول (۱-۲) خواص فیزیکی و بهره‌ی واکنش تعدادی از آریل‌یدیدها را نشان می‌دهد.

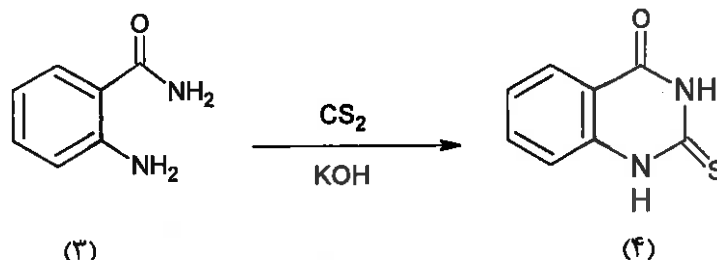


جدول (۱-۲) خواص فیزیکی و بهره‌ی واکنش آریل‌یدیدها (۲)

آریل‌یدید	X	Y	% بهره	دمای ذوب (°C)	حلال تبلور
۲a	NO ₂	H	۸۲	۱۶۷-۷	اتیل استات
۲b	NO ₂	Cl	۷۵	۱۰۳-۵	اتانول
۲c	H	NO ₂	۸۰	۵۱-۳	متانول
۲d	CN	H	۸۵	۱۲۷-۸	اتانول
۲e	Cl	CN	۷۸	۱۰۵-۷	اتانول

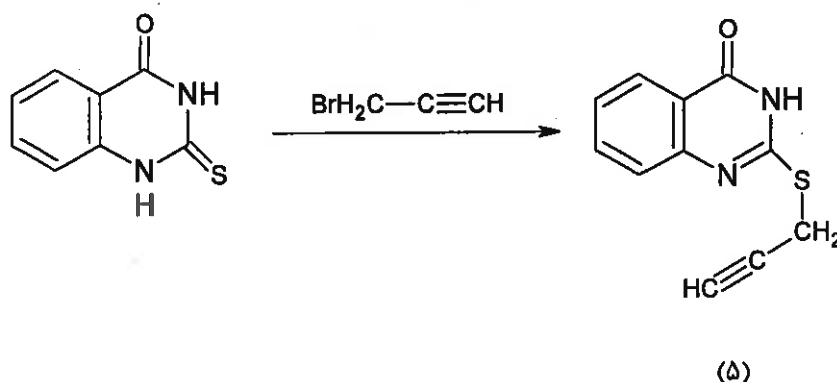
در مرحله بعد کینازولین-2-تیون-4-اون (4) از واکنش 2-آمینو بنزآمید (3) و کربن دی سولفید در حضور

پتاسیم هیدروکسید به دست آمد.



در نهایت کینازولین-2-تیون-4-اون در متوکسید سدیم با پروپارژیل برمید واکنش داده و 2-

پروپارژیل تیوکینازولین-4-اون (5) تهیه شد.



این ترکیب با آریل‌یدیدها در حضور کاتالیزگرهای بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید و دیدمس

(I) در حلال استونیتریل و باز تری اتیل آمین در دمای اتاق وارد واکنش شده و مستقیماً 1- بنزیل تiazولو [a-2,3]

کینازولین های 6 و 7 را با بهره‌ی بالا ایجاد می‌کند. در ترکیب 5، افزایش N-1 یا N-3 به پیوند سه گانه دو

جهت‌گیری متفاوت را در بسته شدن حلقه ایجاد می‌کند. بنابراین هنگام حلقوی شدن احتمال تشکیل دو محصول

یعنی مشتقات 1- بنزیل-5H-تiazولو [a-2,3] کینازولین-5-اون (6) و 3- بنزیل-5H-تiazولو [b-2,3] کینازولین-

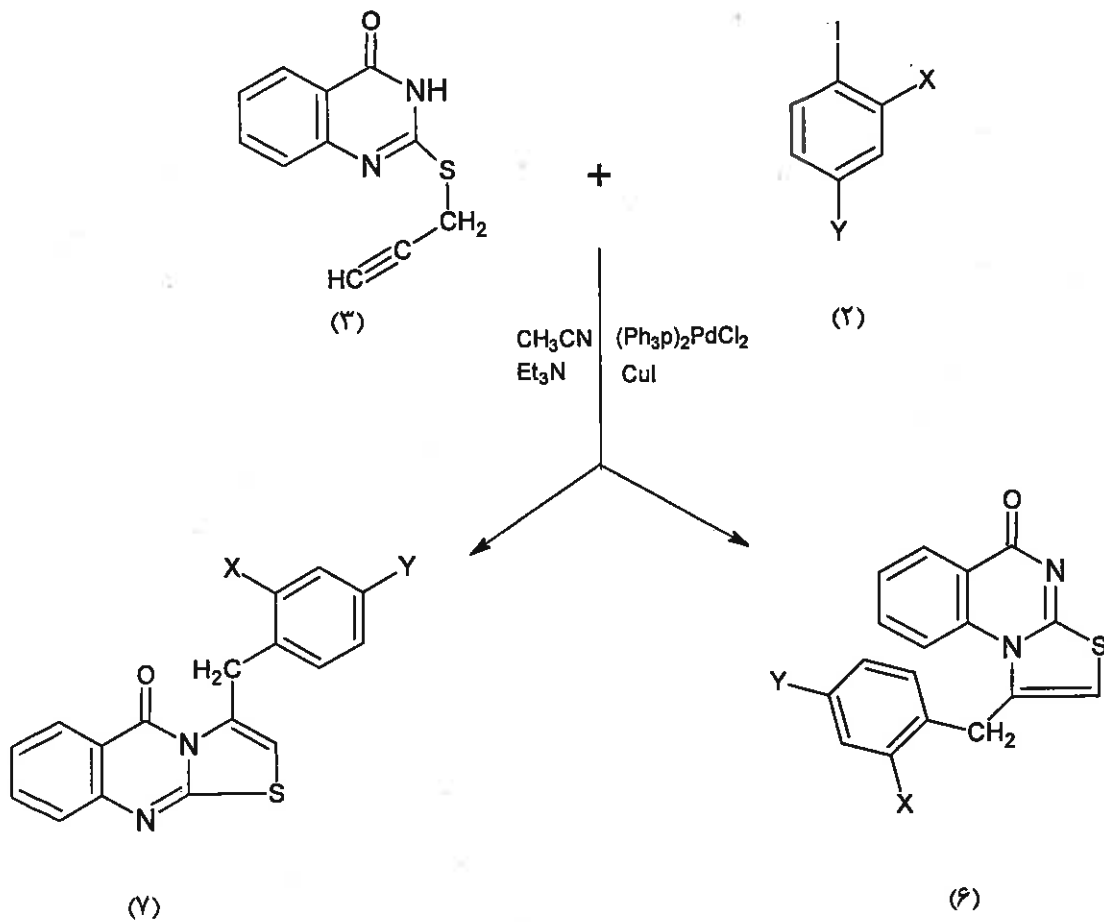
5- اون (7) وجود دارد.

اما این واکنش‌ها ناحیه‌گزين هستند و منحصرأ، یک نوع محصول به صورت انتخابی ایجاد می‌گردد. یعنی

افزایش N-1 به پیوند سه گانه و بسته شدن حلقه، که منجر به تشکیل 1- بنزیل-5H-تiazولو [a-2,3] کینازولین-

5- اون ها (6) می‌شود. ساختار دقیق 6 با استفاده از طیف‌های $^1\text{H-NMR}$ ، IR، اثبات می‌گردد. جدول (1-3) دمای

ذوب، زمان انجام واکنش و بهره‌ی واکنش را برای مشتقات سنتز شده نشان می‌دهد.



۳- بنزیل- ΔH -تiazولو [b-۲,۳] کینازولین-۵- اون

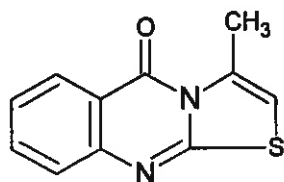
۱- بنزیل- ΔH -تiazولو [a-۲,۳] کینازولین-۵- اون

جدول (۲-۲): زمان و بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات ۱- بنزیل- ΔH -تiazولو [a-۲,۳] کینازولین-۵- اون (۶)

ترکیب	X	Y	بهره واکنش (%)	دمای ذوب ($^{\circ}\text{C}$)	زمان (h)
۶a	NO_2	H	۸۱	۲۵۸	۸
۶b	NO_2	Cl	۸۵	۲۴۴	۶
۶c	H	NO_2	۶۸	۲۳۹	۱۲
۶d	CN	H	۷۵	۲۲۹	۱۰
۶e	Cl	CN	۷۸	۲۸۷	۸

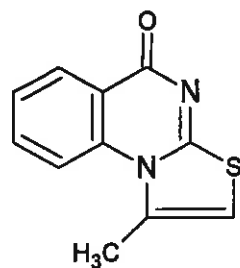
۲-۲. بررسی جهت گیری بسته شدن حلقه

- طیف UV مشتقات ΔH -تiazولو [a-۲,۳] کینازولین -۵ اون ها (۶) و ΔH -تiazولو [b-۲,۳] کینازولین -۵ اون ها (۷) تفاوت قابل ملاحظه ای را جذب ماکزیمم نشان نمی دهند. اما می توان از طیف IR را برای تشخیص این ایزومرها از یکدیگر، استفاده کرد. ۱-متیل- ΔH -تiazولو [a-۲,۳] کینازولین -۵ اون (۹) جذب گروه کربونیل را در ناحیه 1620 cm^{-1} و ترکیب ۳-متیل- ΔH -تiazولو [b-۲,۳] کینازولین -۵ اون (۱۰) همین جذب را در ناحیه 1800 cm^{-1} نشان می دهند [۲۸, ۲۹] بررسی طیف IR ترکیبات سنتز شده، جذب گروه کربونیل را در محدوده $1620-1630\text{ cm}^{-1}$ نشان می دهد. بنابراین طیف IR ساختار ΔH -تiazولو [a-۲,۳] کینازولین -۵ اون را برای ترکیبات سنتز شده تأیید می کند.



(۸)

$$\bar{\nu}_{\text{C=O}} = 1680$$



(۹)

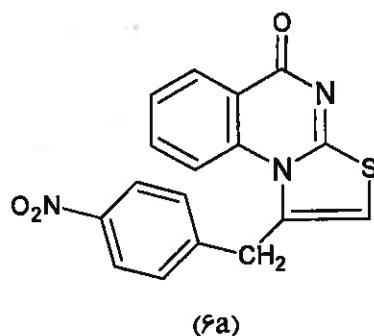
$$\bar{\nu}_{\text{C=O}} = 1620$$

جدول (۲-۳) داده های طیف های IR ترکیبات سنتز شده

ترکیب	$\bar{\nu}_{\text{C=O}}(\text{cm}^{-1})$
۶a	۱۶۲۵
۶b	۱۶۲۰
۶c	۱۶۲۵
۶d	۱۶۲۵
۶e	۱۶۲۰

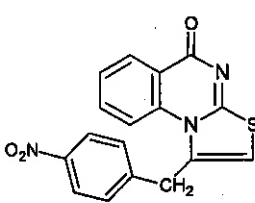
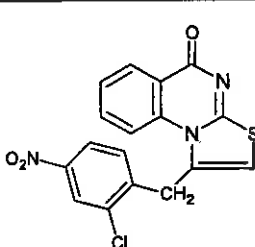
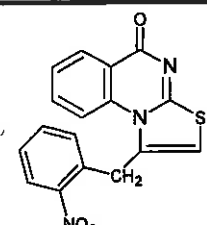
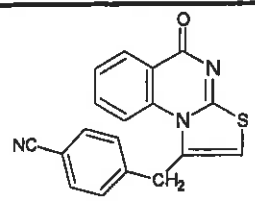
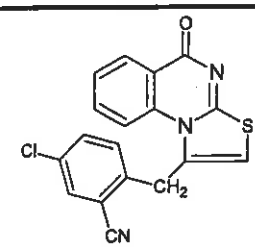
۲-۳ - شواهد طیفی ترکیبات سنتز شده

طیف‌های $^1\text{H-NMR}$ ، IR، سنتز مشتقات ۱- بنزیل-5H-تiazولو [a-2,3] کینازولین-5-اون (۶) را تأیید می‌کند. در اینجا شواهد طیفی سنتز ۱- (۴- نیتروبنزیل) - H - تiazولو [a-2,3] کینازولین-5-اون (۶a) بررسی می‌شود.



طیف FT- $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب در حلال $\text{d}_6\text{-DMSO}$ (طیف شماره ۱) یک پیک یکتایی، با سطح زیر پیک دو پروتون در δ ۴/۸۴ مربوط به گروه CH_2 را نشان می‌دهد. پروتون CH حلقه‌ی تiazولو در δ ۶/۶۶ به صورت یکتایی ظاهر شده است. پروتونهای حلقه‌های بنزیل به صورت دو دسته پیک چند تایی در δ ۷/۵۳-۷/۶۵ و δ ۸/۲۵-۸/۰۴ دیده می‌شوند. در طیف IR، جذب مربوط به گروه C=O آمیدی در 1625 cm^{-1} و ظهور پیک‌های جذبی کششی متقارن و کششی نامتقارن مربوط به گروه NO_2 در 1510 و 1340 cm^{-1} دلیل بر سنتز این ترکیب می‌باشد. که دلیل بر تشکیل ایزومر ۱- (۴- نیتروبنزیل) - H - تiazولو [a-2,3] کینازولین-5-اون می‌باشد.

جدول (۲-۴): مشخصات طیفی مشتقات مشتقات ۱-بنزیل-۵H-تiazولو [a-2,3] کینازولین-۵-ون (۶)

ترکیب	داده‌های FT- ¹ HNMR	داده‌های Mass IR
	۴/۸۴ s CH ₂ ۶/۶۶ s CH(تiazولو) ۷/۵۳-۷/۶۵ m Ar(۴H) ۸/۰۴-۸/۲۵ m Ar(۴H)	۱۶۲۵ cm ⁻¹ CO ۱۵۱۰ cm ⁻¹ NO ₂ ۱۳۴۰ cm ⁻¹ NO ₂ m/z ۳۳۷ (M ⁺)
	۴/۸۴ s CH ₂ ۶/۷۷ s CH(تiazولو) ۷/۶۰-۸/۴۱ m Ar(۷H)	۱۶۲۰ cm ⁻¹ CO ۱۵۱۸ cm ⁻¹ NO ₂ ۱۳۵۰ cm ⁻¹ NO ₂ m/z ۳۷۱ (M ⁺), ۳۷۳ (M+۲)
	۴/۹۵ s CH ₂ ۶/۶۴ s CH(تiazولو) ۷/۵۳-۷/۷۹ m Ar(۵H) ۸/۰۰-۸/۳۰ m Ar(۳H)	۱۶۲۵ cm ⁻¹ CO ۱۵۲۰ cm ⁻¹ NO ₂ ۱۳۵۰ cm ⁻¹ NO ₂ m/z ۳۳۷ (M ⁺)
	۴/۵۴ s CH ₂ ۶/۶۶ s CH(تiazولو) ۷/۵۰-۸/۲۱ m Ar(۸H)	۱۶۲۵ cm ⁻¹ CO ۲۲۴۰ cm ⁻¹ CN m/z ۳۱۷ (M ⁺)
	۴/۸۶ s CH ₂ ۶/۷۱ s CH(تiazولو) ۷/۴۹-۷/۸۳ m Ar(۷H)	۱۶۲۰ cm ⁻¹ CO ۲۲۴۰ cm ⁻¹ CN m/z ۳۵۱ (M ⁺), ۳۵۳ (M+۲)

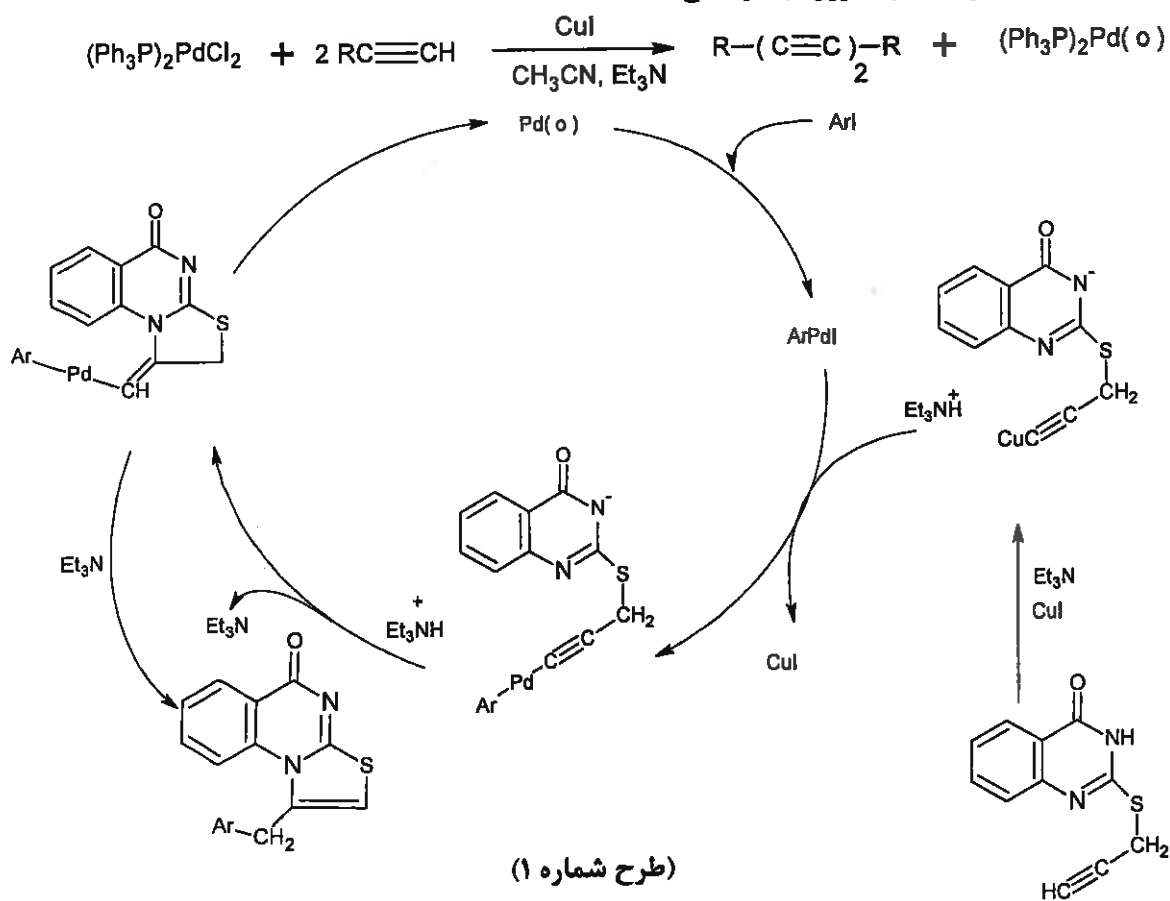
۲-۴ - مکانیسم واکنش

این واکنش‌ها توسط Pd(0) (پالادیم صفر) کاتالیز می‌شوند. این کاتالیزگر در محیط واکنش از کاهش

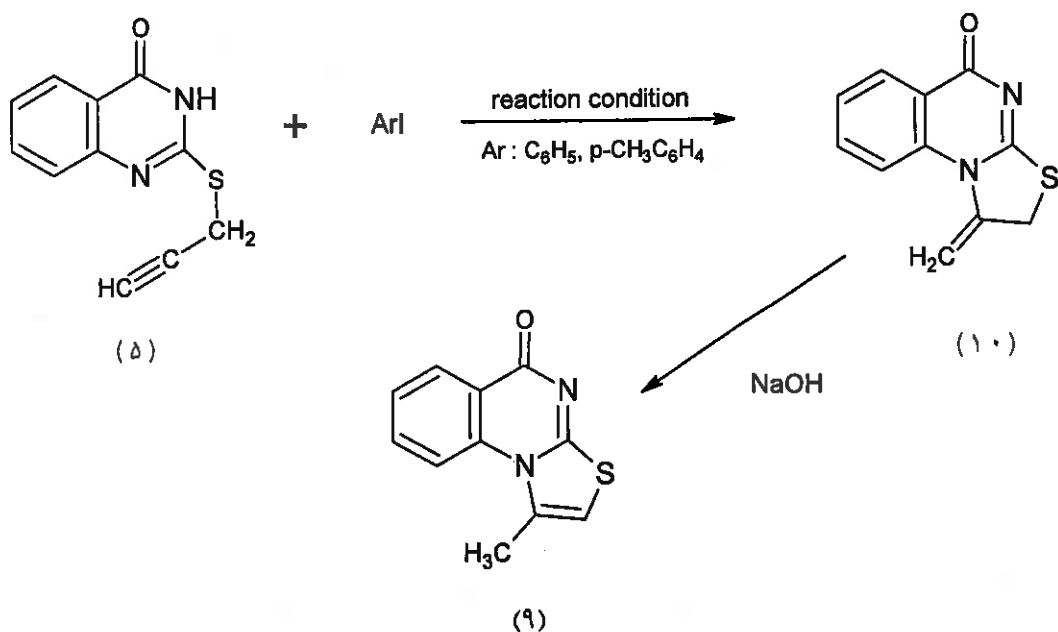
Pd(II) ایجاد می‌شود. Pd(0) نسبت به اکسیژن هوا حساس است، به سرعت به Pd(II) اکسید می‌شود. به عمیق دلیل واکنش‌ها باید زیر جو آرگون انجام شوند. برای نتایج بهتر حلالهای مورد استفاده (استونیتریل و تری‌اتیل آمین) به وسیله رفلکس با کلسیم‌هیدرید، خشک و با آرگون گاززدایی شدند. CuI به عنوان کمک کاتالیست عمل می‌کند و وجود آن برای انجام واکنش ضروری است. مقدار بهینه‌ی کاتالیزگرها برحسب مول آریل‌یدید مصرفی به صورت زیر است.



طرح شماره (۱) مکانیسم پیشنهادی سنتز ۱- بنزیل-۵H-تiazولو [a-2,3] کینازولین-۵- اونها را نشان می‌دهد. در این مکانیسم Pd(0) تداخل در پیوند Ar-I را انجام داده و به Pd(II) تبدیل می‌شود. ArPdI الکتین‌های انتهایی واکنش داده و Ar جایگزین هیدروژن الکتینی می‌گردد. با افزایش N⁻ به پیوند سه‌گانه عمل حلقوی شدن انجام گرفته و تiazولو [a-2,3] کینازولین-۵- اونها ایجاد می‌شوند. نهایتاً در حضور Et₃N پیوند دوگانه آگرو به داخل حلقه‌ی تiazولو مهاجرت می‌کند.



وجود گروه‌های الکترون گیرنده در آریل‌بندیها برای انجام واکنش ضروری است. هنگامی که از یدوبنزن و ۴- یدوتولون به عنوان ArI استفاده شود، حلقه‌ی تiazولو بدون مشارکت گروه آریل بسته می‌شود و ترکیب ۲،۱-دی‌هیدرو-۱-متیلن-۵H-تiazولو [a-2,3] کینازولین -۵-اون (۱۰) به وجود می‌آید. این ترکیب در حضور NaOH به ۱-متیل-۵H-تiazولو [a-2,3] کینازولین -۵-اون (۱۱) تبدیل می‌شود. طیف $^1\text{HNMR}$ و دمای ذوب این ترکیب با مرجع، کاملاً مطابقت دارد.



روش مورد استفاده برای سنتز مشتقات ۵H-تiazولو [a-2,3] کینازولین، آسان، مؤثر و بدون خطر است. این روش نسبت به سایر روش‌هایی که در سنتز تiazولو کینازولین‌ها به کار گرفته شده است، دارای امتیازات و ویژگی‌های زیر است:

- ۱- واکنش‌ها در شرایط بسیار ملایم انجام می‌گیرد، نیاز به دمای بالا و بازهای قوی نیست.
- ۲- واکنش‌ها یک ظرفی بوده و هیچ واسطه‌ای قابل جداسازی نیست. تراکم، حلقوی شدن و مهاجرت پیوند دوگانه به داخل حلقه و آروماتیک شدن در زمان کامل شدن واکنش انجام می‌گیرد.
- ۳- این واکنش‌ها ناحیه گزین هستند و منحصراً یک نوع محصول یعنی مشتقات ۱-بنزیل-۵H-تiazولو [a-2,3] کینازولین -۵-اون را با بهره‌ی بالا ایجاد می‌کنند.

۳- بخش تجربی

۳-۱- روش تهیه آریل یدیدها (۲)

مخلوطی از آریل آمین (0/036mol)، اسید سولفوریک غلیظ (4/2ml) و آب (30ml) به مدت یک ساعت در دمای اتاق هم زده شد. مخلوط تا دمای 0°C سرد شد و به آرامی (قطره قطره) به آن محلولی از نیتريت سدیم (0/036mol) در آب (8ml) اضافه گردید. دما نباید بیش از 10°C افزایش یابد. مخلوط حاصل به آرامی به محلولی از پتاسیم یدید (0/06mol) در آب (30ml) افزوده شد و هم زدن به مدت یک ساعت دیگر در دمای اتاق ادامه یافت. رسوب جدا شد و در حلال مناسب متبلور گردید. خواص فیزیکی و بهره‌ی واکنش در جدول (۳-۱) آمده است.

جدول (۳-۱) خواص فیزیکی بهره‌ی واکنش آریل یدیدها

آریل یدید	دمای ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش (%)	حلال تبلور
۴- یدونیتروبنزن	۱۷۶-۷	۸۲	اتیل استات
۳- کلرو-۴- یدونیتروبنزن	۱۰۳-۵	۷۵	اتانول
۲- یدونیتروبنزن	۵۱-۳	۸۰	متانول
۴- یدوبنزونیتریل	۱۲۷-۸	۸۵	اتانول
۲- یدو-۵- کلروبنزونیتریل	۱۰۵-۷	۷۸	اتانول

۳-۲- روش تهیه بیس (تری فنیل فسفین) پالادیم (II) کلرید

پالادیم (II) کلرید (1mmol) در آب (50ml) به مدت 20min در دمای 50°C هم زده شد. تری فنیل فسفین (2mmol) در اتانول مطلق (15ml) با گرما حل و به آرامی (قطره قطره) به مخلوط در حال هم زدن اضافه گردید. عمل هم زدن به مدت 30min در دمای اتاق ادامه یافت. رسوب صاف شد و در کلروفرم متبلور گردید. دمای ذوب محصول (decom.) 260°C و بهره‌ی واکنش 85/7% می‌باشد.

۳-۳- روش تهیه کینازولین-۲- تیون-۴- اون (۴)

به مخلوط ۲- آمینو بنزآمید (0/05mol) در اتانول (100ml) به آرامی پتاسیم هیدروکسید (0/05mol) اضافه شد. تا حل شدن کامل، عمل هم زدن ادامه یافت. سپس کربن دی سولفید (0/1mol) با احتیاط به محلول در حال هم زدن اضافه و مخلوط واکنش به مدت سه ساعت رفلاکس شد. حجم محلول را توسط تقطیر در فشار کم به نصف

کاهش داده و پس از خنثی‌سازی محلول توسط اسید هیدروکلریک ۱۰٪، رسوب تشکیل شده صاف گردید و در اتانول متبلور شد. دمای ذوب محصول ۳۳۰°C و بهره‌ی واکنش ۸۵٪ می‌باشد.

۳-۴- روش تهیه ۲- پروپارزایل تیو کینازولین ۴-اون (۵)

به محلول سدیم (۰/۰۴۳mol) در متانول (۱۰۰ml)، کینازولین ۲- تیون-۴-ون (۰/۰۳۵mol) افزوده شد. سپس پروپارزایل برمید (۰/۰۴mol) قطره قطره به مخلوط واکنش اضافه شد و هم زدن به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق ادامه یافت. حجم محلول با تبخیر در فشار کم، به نصف کاهش یافت. پس از اسیدی کردن مخلوط واکنش با هیدروکلریک اسید ۱۰٪، رسوب با آب شستشو داده شد و در اتانول متبلور گردید. دمای ذوب محصول ۲۰۶°C و بهره‌ی واکنش ۷۰٪ می‌باشد.

۳-۵- روش تهیه مشتقات ۱- بنزیل-۵H-تiazولو [a-2,3] کینازولین ۵-اون (۶)

(استونیتریل و تری‌اتیل‌آمین در رفلکس با کلسیم هیدرید خشک و توسط آرگون گاززدایی شدند). مخلوطی از آریل‌یدید (۱/۵mmol)، بیس(تری‌فنیل‌فسفین)‌پالادیم(II) کلرید (۰/۰۵mmol) و یدیدمس (I) (۰/۱۱mmol) در استونیتریل (۱۰ml) و تری‌اتیل‌آمین (۳mmol) در جو آرگون خشک به مدت ۲۰min هم زده شد. ۲- پروپارزایل تیو کینازولین ۴-ون (۲/۵۵mmol) به مخلوط واکنش اضافه شد و هم زدن تا کامل شدن واکنش در دمای اتاق ادامه یافت. رسوب به دست آمده صاف شد و سپس به ترتیب با حلال‌های آب، کلرفرم و متانول شستشو داده شد. زمان، بهره‌ی واکنش، دمای ذوب و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر است:

۶a: ۱- (۴- نیتروبنزیل) - ۵H-تiazولو [a-2,3] کینازولین ۵-اون (X=NO₂; Y=H)

زمان واکنش: ۸h بهره‌ی واکنش: ۸۱٪ دمای ذوب: ۲۵۸°C (decom.)

¹HNMR, δ (d₆-DMSO), ۴/۸۴ (s, ۲H, CH₂), ۶/۶۶ (s, ۱H, CH (تiazول)), ۷/۵۳-۷/۶۵ (m, ۴H, ArH), ۸/۰۴-۸/۲۵ (m, ۴H, ArH); IR, $\bar{\nu}$ (KBr disc): ۱۶۲۵, ۱۵۱۰, ۱۳۴۰ cm⁻¹; MS m/z ۳۳۷ (M⁺).

۶b: ۱- (۲- کلرو-۴- نیتروبنزیل) - ۵H-تiazولو [a-2,3] کینازولین ۵-اون (X=NO₂; Y=Cl)

زمان واکنش: ۶h بهره‌ی واکنش: ۸۵٪ دمای ذوب: ۲۴۴°C (decom.)

$^1\text{HNMR}$, δ (d_6 -DMSO), 4/84 (s, 2H, CH₂), 6/77 (s, 1H, CH تiazول), 7/60-8/41 (m, 7H, ArH); IR, $\bar{\nu}$ (KBr disc): 1620, 1518, 1350 cm^{-1} ; MS m/z 37 (M^+), 37 ($M+2$).

6c: 1- (2-nitrobenzyl) 5H-tiazolo [a-2,3] کینازولین-5-اون (X=H; Y=NO₂)

زمان واکنش: 12h بهره‌ی واکنش: 68% دمای ذوب: 229°C (decom.)

$^1\text{HNMR}$, δ (d_6 -DMSO), 4/95 (s, 2H, CH₂), 6/64 (s, 1H, CH تiazول), 7/53-7/79 (m, 5H, ArH), 8/00-8/30 (m, 2H, ArH); IR, $\bar{\nu}$ (KBr disc): 1625, 1520, 1350 cm^{-1} ; MS m/z 337 (M^+).

6d: 1- (4-cyanobenzyl) 5H-tiazolo [a-2,3] کینازولین-5-اون (X=CN; Y=H)

زمان واکنش: 10h بهره‌ی واکنش: 75% دمای ذوب: 239°C (decom.)

$^1\text{HNMR}$, δ (d_6 -DMSO), 4/54 (s, 2H, CH₂), 6/66 (s, 1H, CH تiazول), 7/50-8/21 (m, 8H, ArH); IR, $\bar{\nu}$ (KBr disc): 1625, 2240 cm^{-1} ; MS m/z 314 (M^+).

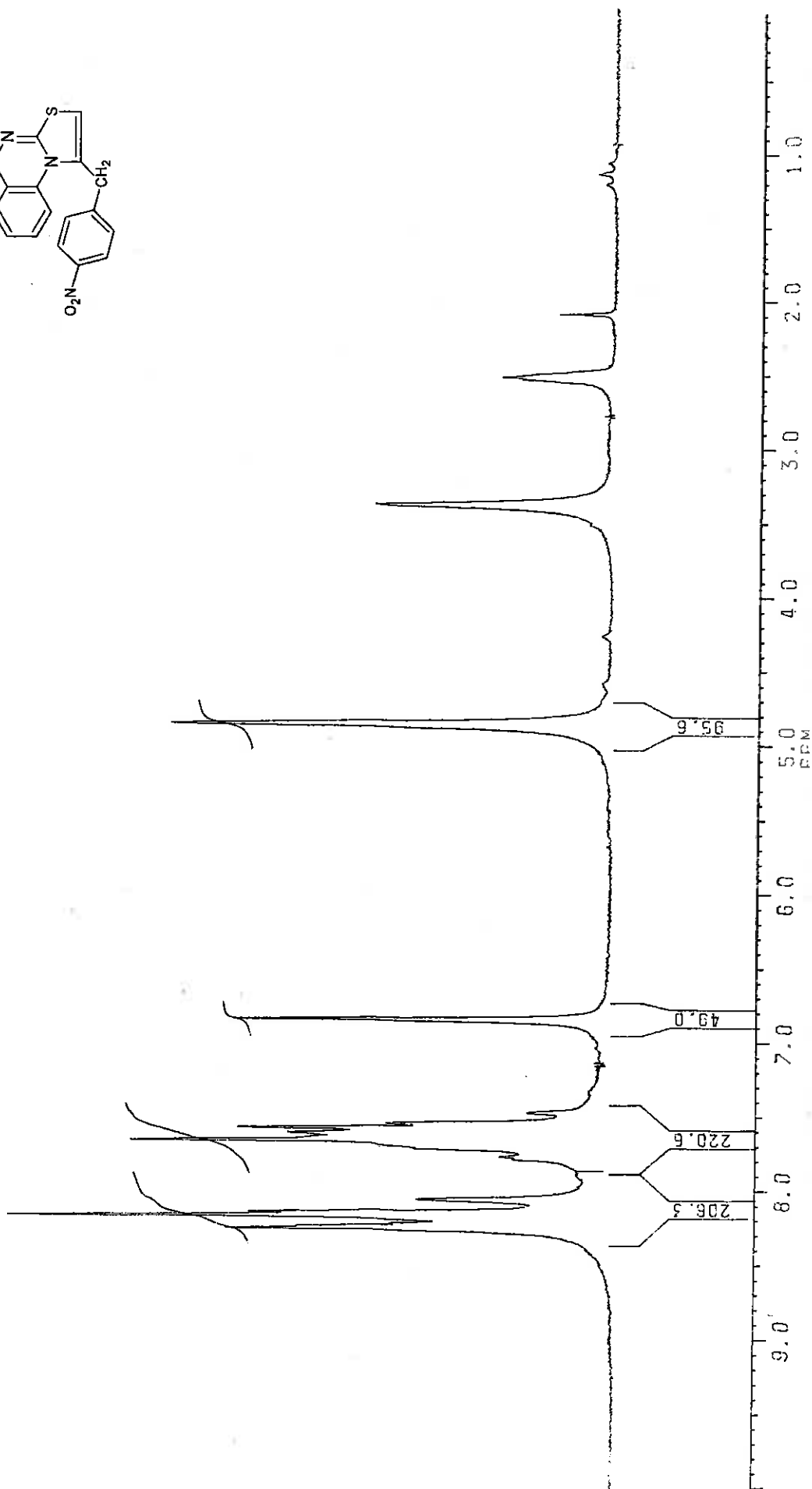
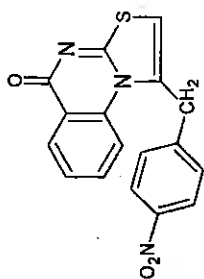
6e: 1- (4-chloro-2-cyanobenzyl) 5H-tiazolo [a-2,3] کینازولین-5-اون (X=Cl; Y=CN)

زمان واکنش: 8h بهره‌ی واکنش: 78% دمای ذوب: 287°C (decom.)

$^1\text{HNMR}$, δ (d_6 -DMSO), 4/86 (s, 2H, CH₂), 6/71 (s, 1H, CH تiazول), 7/49-7/83 (m, 7H, ArH); IR, $\bar{\nu}$ (KBr disc): 1620, 2240 cm^{-1} ; M.S m/z 35 (M^+), 35 ($M+2$).

مراجع

1. J. H. Chan, J. S. Hong, L. F. Kuyeper, M. L. Jones, D. P. Baccanari, R. L. Tansik, C. M. Boytos, S. K. Rudoulph, A. D. Brown, *J.Heterocyclic.Chem.*, 34, 145 (1997)
2. S. L. Gackenheimer, J. M. Schaus, D. R. Gehlert, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 732, 113 (1996)
3. R. O. Dempcy, E. B. Skibo, *Biochemistry.*, 30, 8480 (1991)
4. Nordisk-Droge. 18113; Patent, N. A. Ed.; Nordisk Droge and Kemi-Kalieforrentning AIS: Netherlands, 1965.
5. J. B. Jiang, D. P. Hesson, B. A. Dusak, D. L. Dexter, G. L. Kang, E. Hamel, *J.Med. Chem.*, 33, 1721 (1990)
6. M. Gruner, M. Rehwald, K. Eckert, K. Gewalt, *Heterocycles.*, 53, 2363 (2000)
7. B. R. Baker, P. I. Almaula, *J.Org. Chem.*, 27, 4672 (1962)
8. M. Korner, *J.Prackt. Chem.*, 36, 155 (1887)
9. M. T. Bogert, W. F. Hand, *J. Am. Chem. Soc.*, 24, 1031 (1902)
10. M. T. Bogert, W. F. Hand, *J. Am. Chem. Soc.*, 25, 935 (1903)
11. D. T. Zentmyer, E. C. Wagner, *J. Org. Chem.*, 14, 967 (1949)
12. W. Ried, W. Stephan, *Chem. Ber.*, 95, 3047 (1962)
13. J. H. Sellstedt, C. J. Guinosso, A. J. Begany, S. C. Bell, M. Rosenthale, *J. Med. Chem.*, 18, 926(1975).
14. V. Joshi, R. P. Chaudhari, *Indian J. Chem., Sect. B.*, 26 602 (1987)
15. G. A. Showell, *Synth. Commun.*, 10 241 (1980)
16. P. D. Croce, R. Ferracioli, C. La Rosa, *Heterocycles.*, 45, 1309 (1997)
17. P. J. Garratt, C. J. Hobbs, R. Wigglesworth, *J. Org. Chem.*, 54, 1064 (1989)
18. H. J. Hess, T. H. Cronin, A. Scriabine, *J. Med. Chem.*, 11, 130 (1968)
19. N. G. Kundu, G. Chaudhuri, *Tetrahedron Lett.*, 42, 2883 (2001)
20. C. Larksarp H. Alper *J. Org. Chem.*, 65, 2773 (2000)
21. A. Diana, R. Singh, P. Sarawgi *J. Fluorine Chem.*, 125, 1835 (2004)
22. S. Makino, N. Suzuki, E. Nakanishi, E. Takahashi, *Synlett.*, 11, 1670 (2000)
23. H. S. Lee, Y. G. Cahang, K. Kim, *J. Heterocycl. Chem.*, 61, 659 (1996)
24. N. P. Peet, S. Sunder, R. J. Cregge, *J. Org. Chem.*, 41, 2733 (1976)
25. T. Mizuno, N. Okamoto, T. Ito, T. Miyata, *Tetrahedron Lett.*, 41, 1051 (2000)
26. J. Bergman, A. Brynolf, B. Elman, E. Vuorinen, *Tetrahedron*, 42, 3967 (1986)
27. P. Wiklund, J. Bergman, *J. Org. Biomol. Chem.*, 1, 367 (2003)
28. D. Rajinder, K. Sudhir, H. K. Pujari, *Indian J. Chem., Sec. B.* 29 443 (1991)
29. M. K. A. Hussain, S. M. Gad-Alla, *Egypt. J. Pharm. Sci.* 31, 257 (1990)



2.50183

3.56495

4.94394

6.35583

7.53700

7.56222

7.60111

7.65867

8.04585

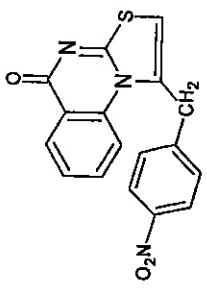
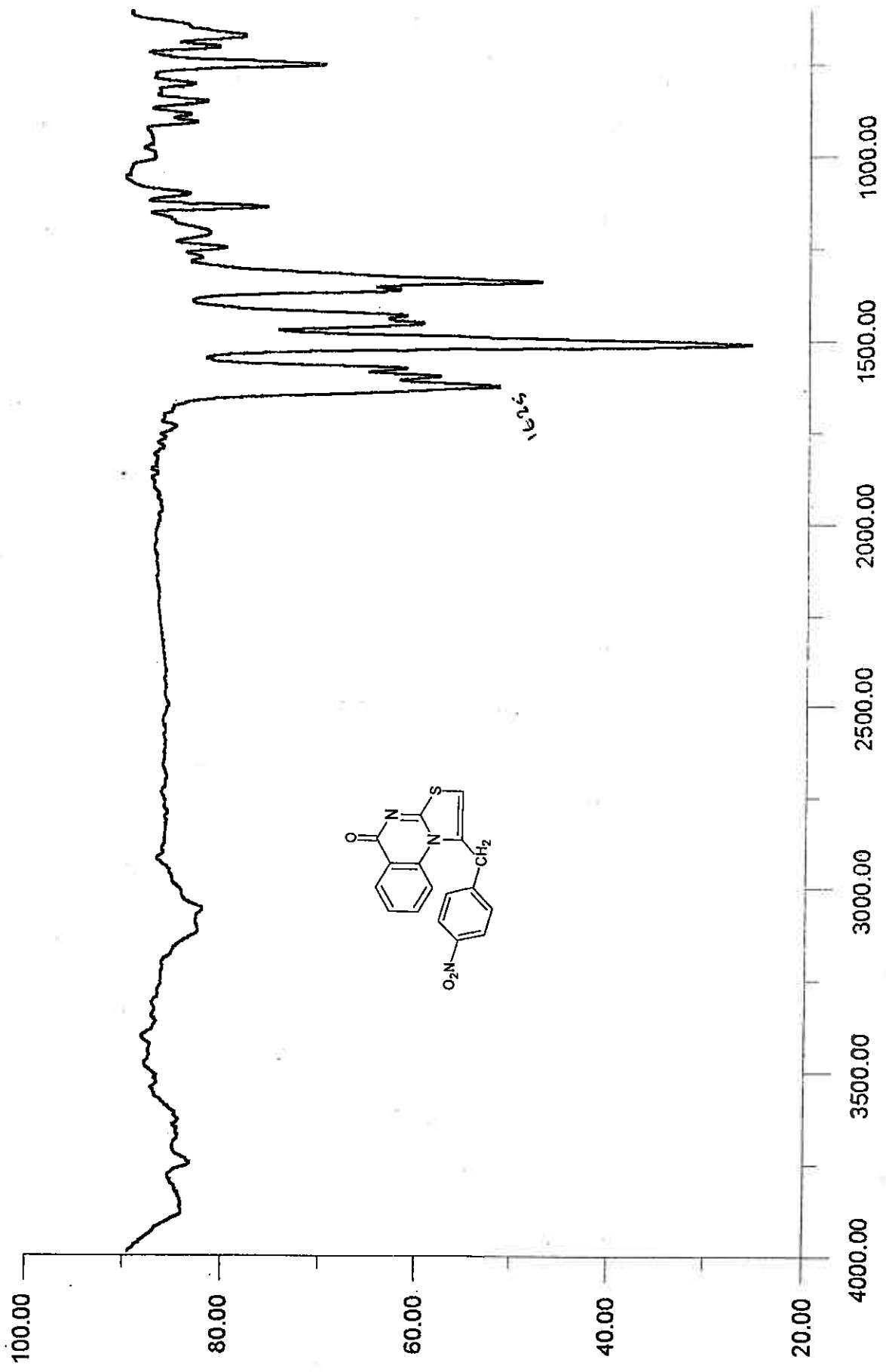
8.13499

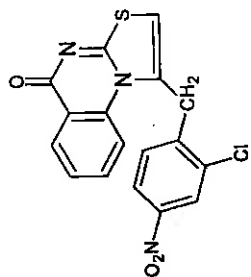
8.15835

8.20928

8.24655

PPM





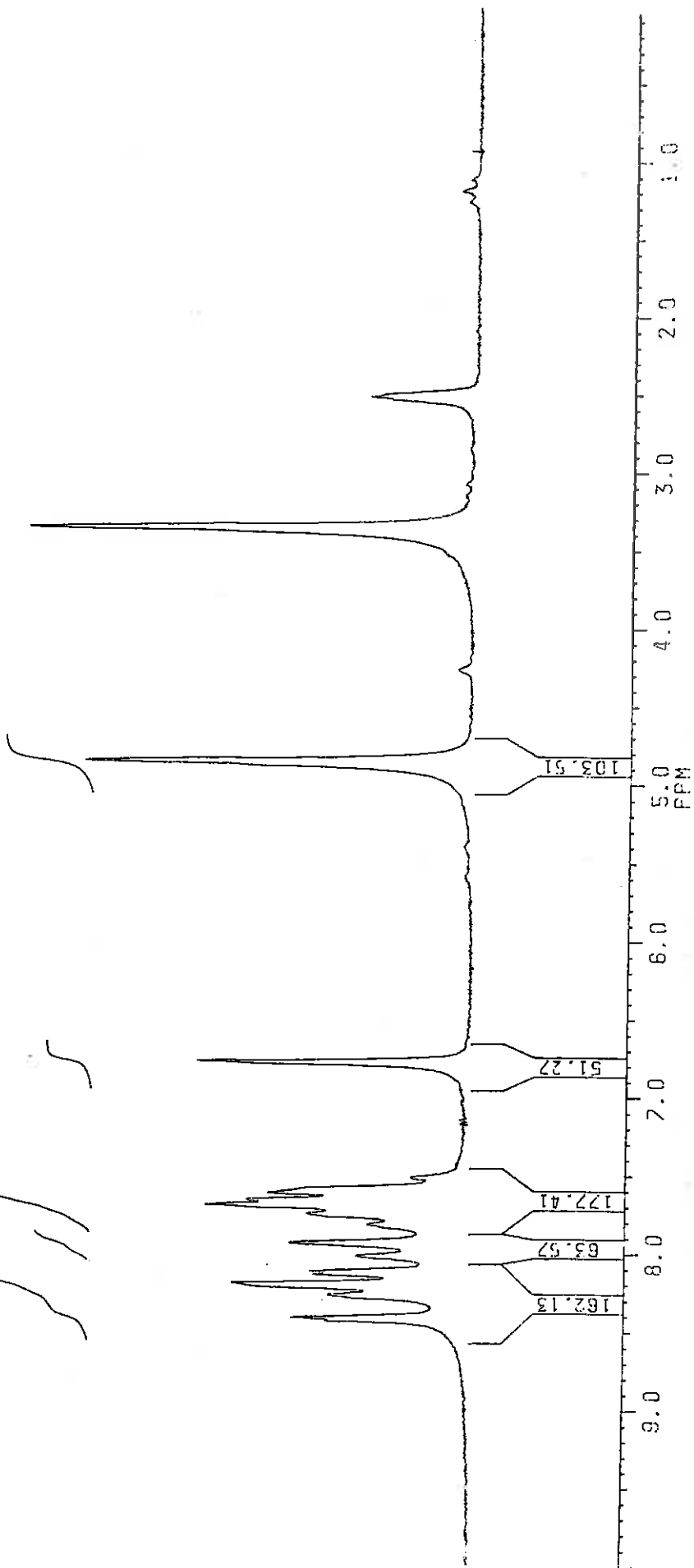
2.50340

3.55330

4.54666

6.26904

8.41737
8.39813
8.25799
8.13442
8.12332
8.10200
8.00500
7.92103
7.80353
7.75427
7.63306
7.64669
7.60432



103.51

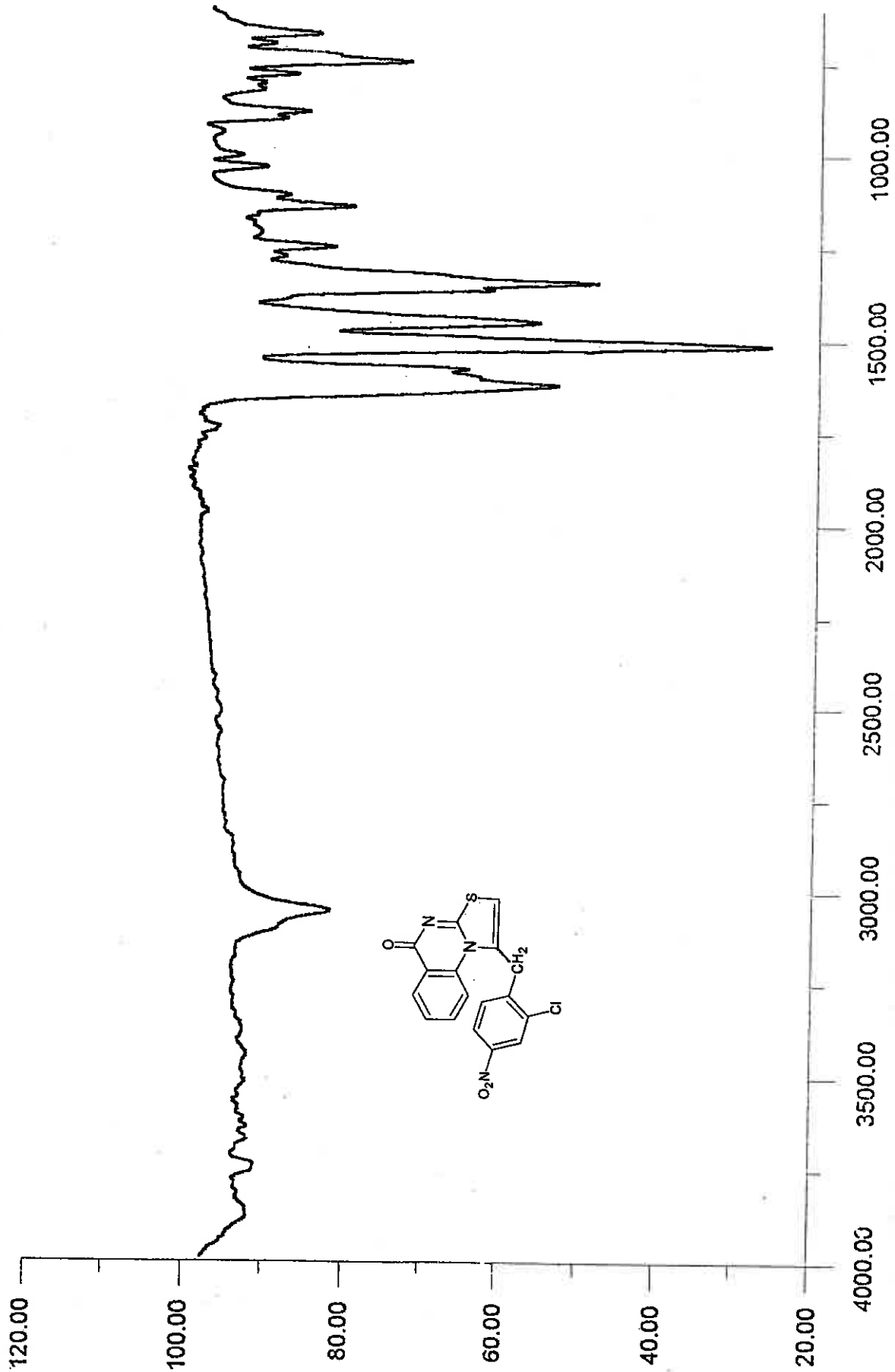
51.27

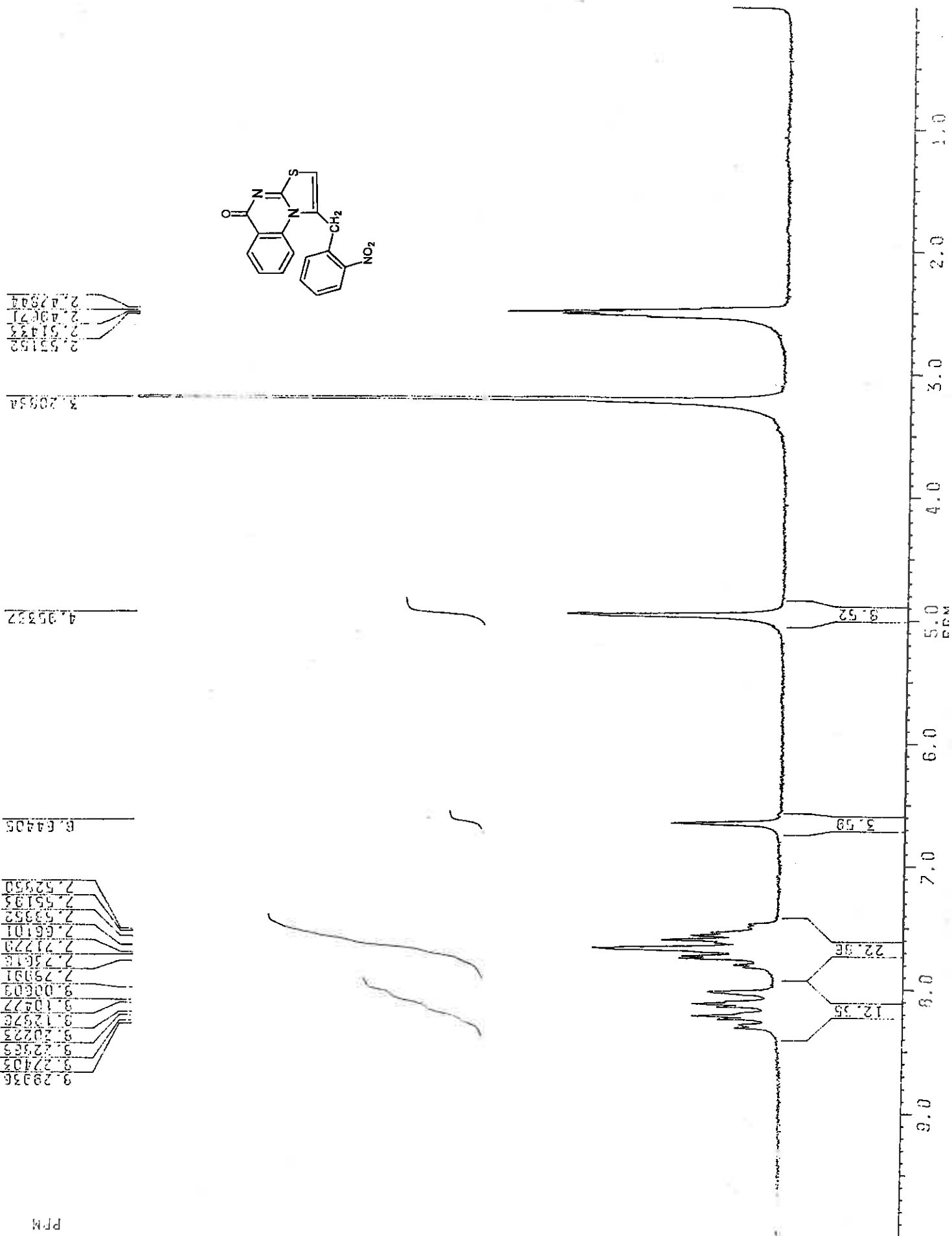
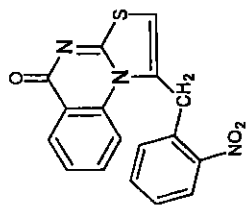
127.41

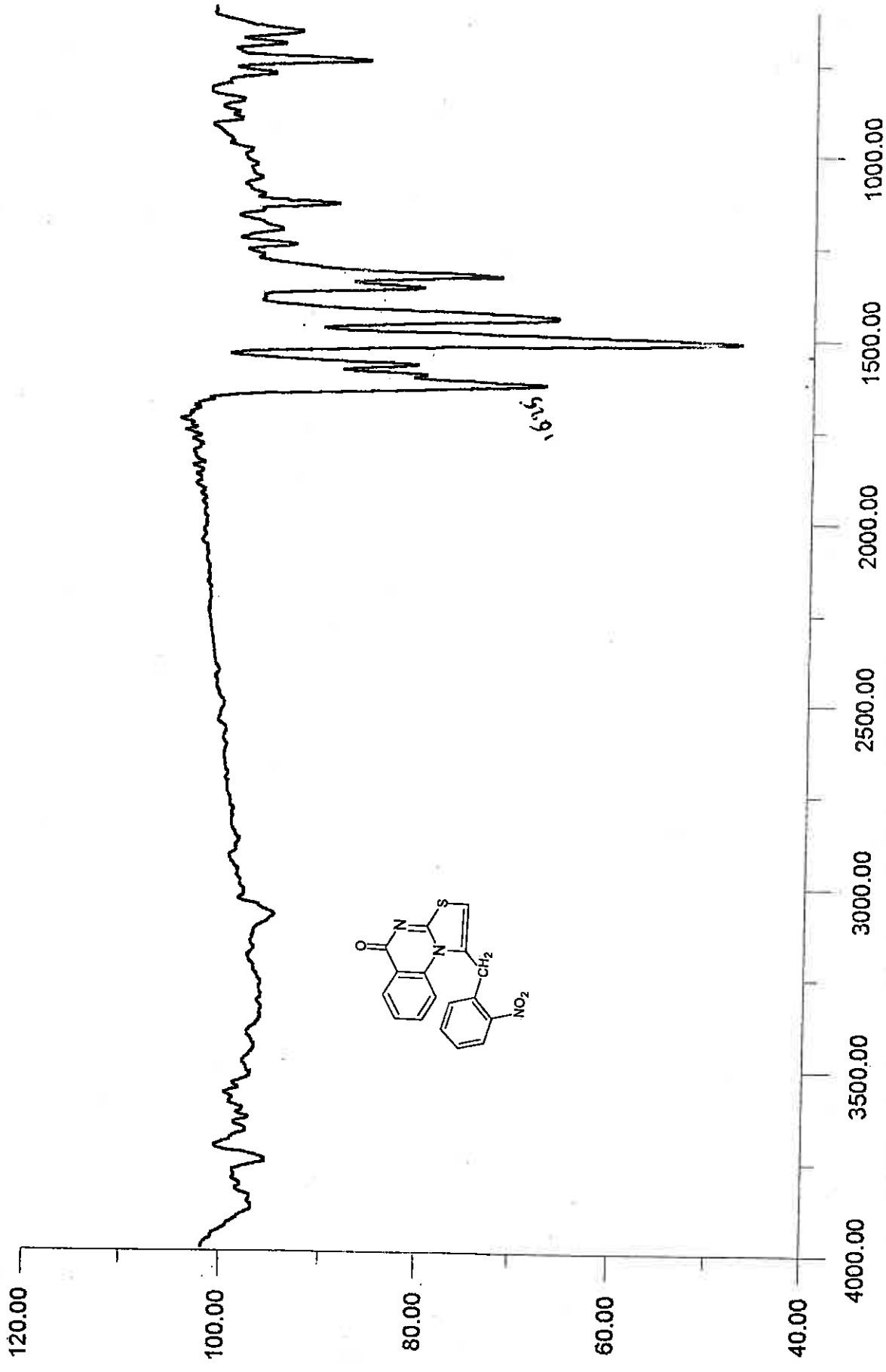
63.57

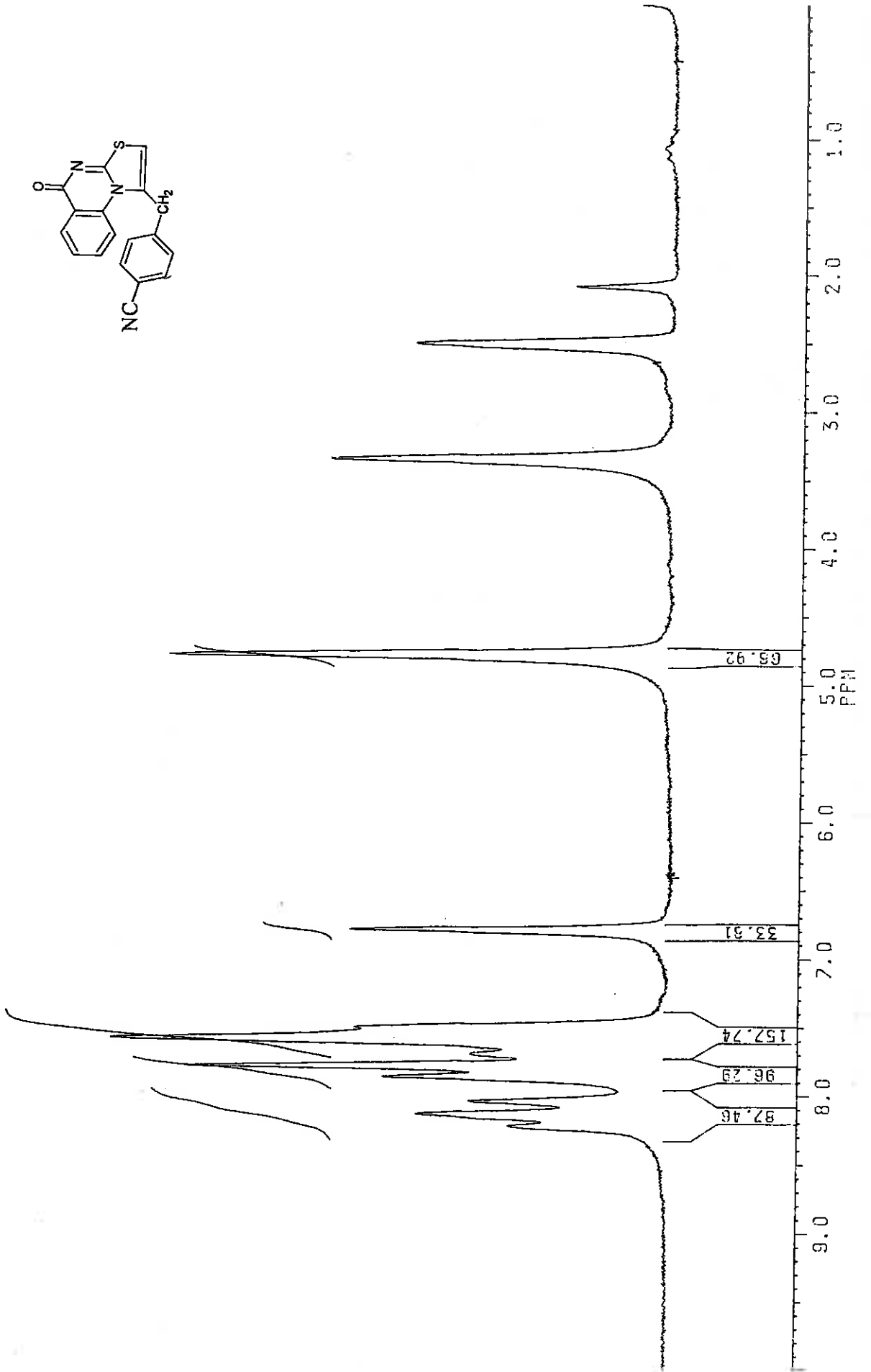
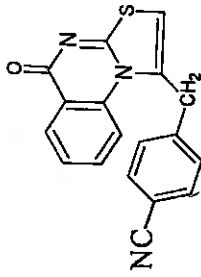
162.13

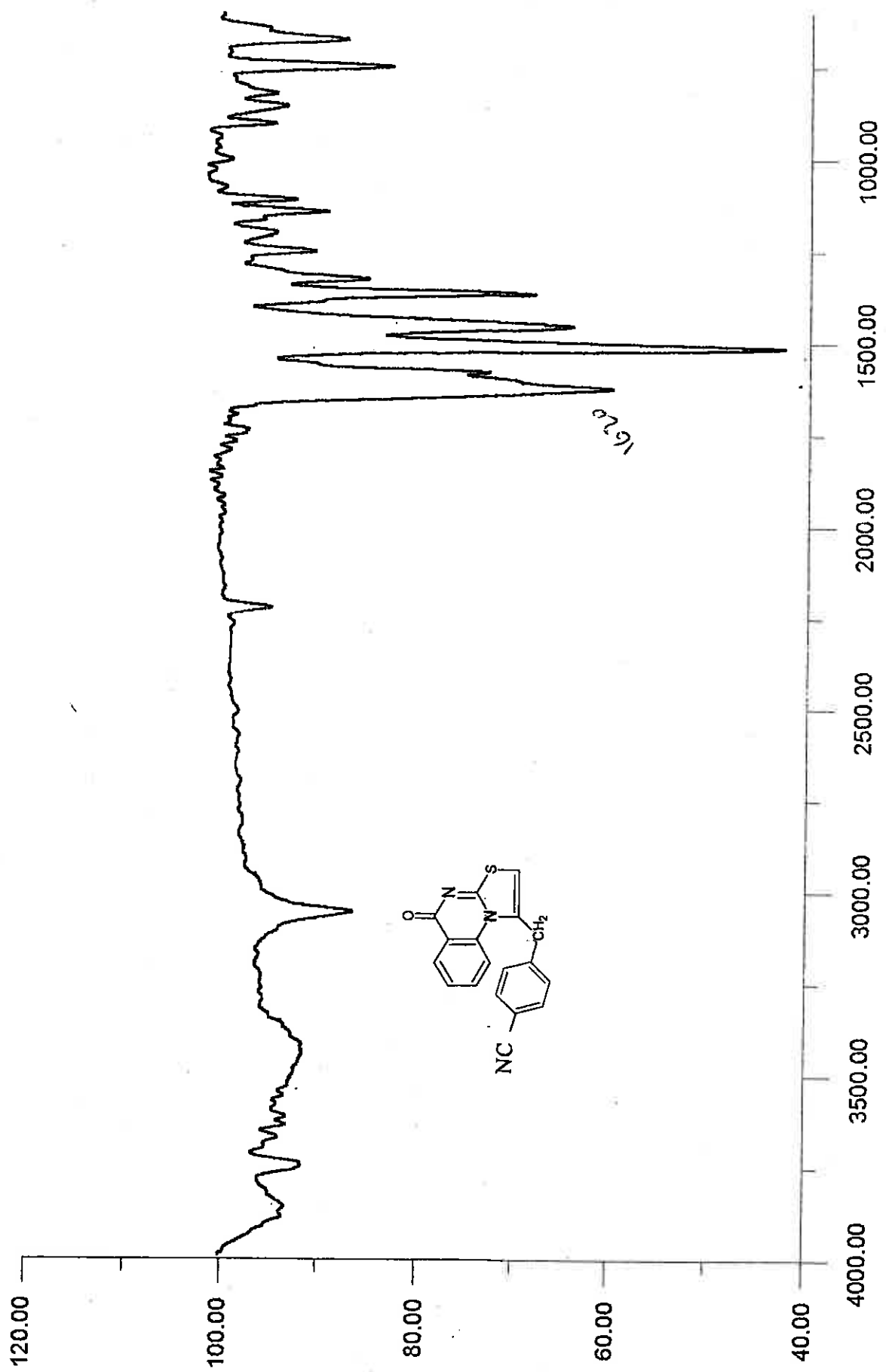
PPM

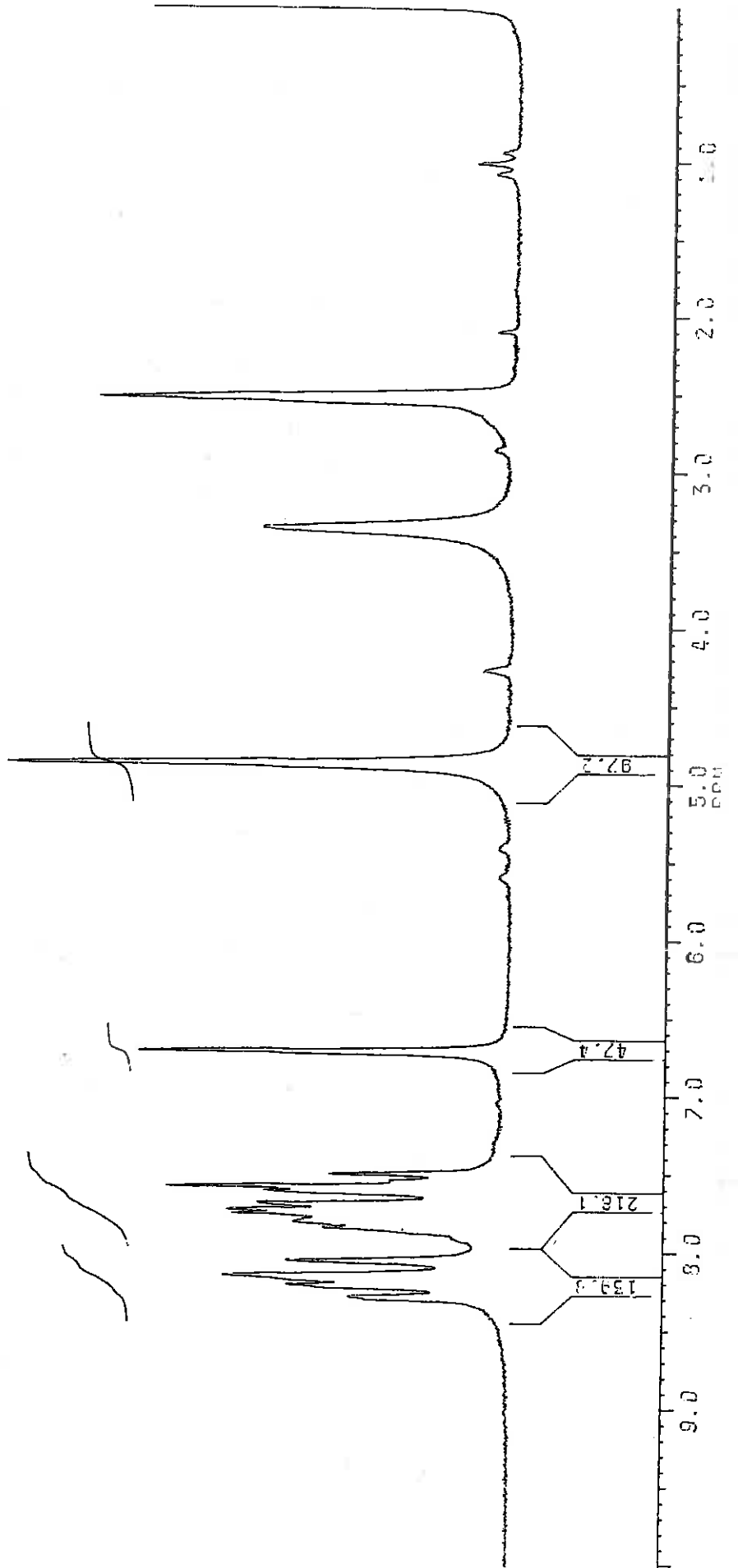
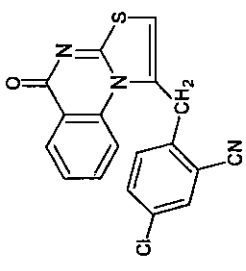












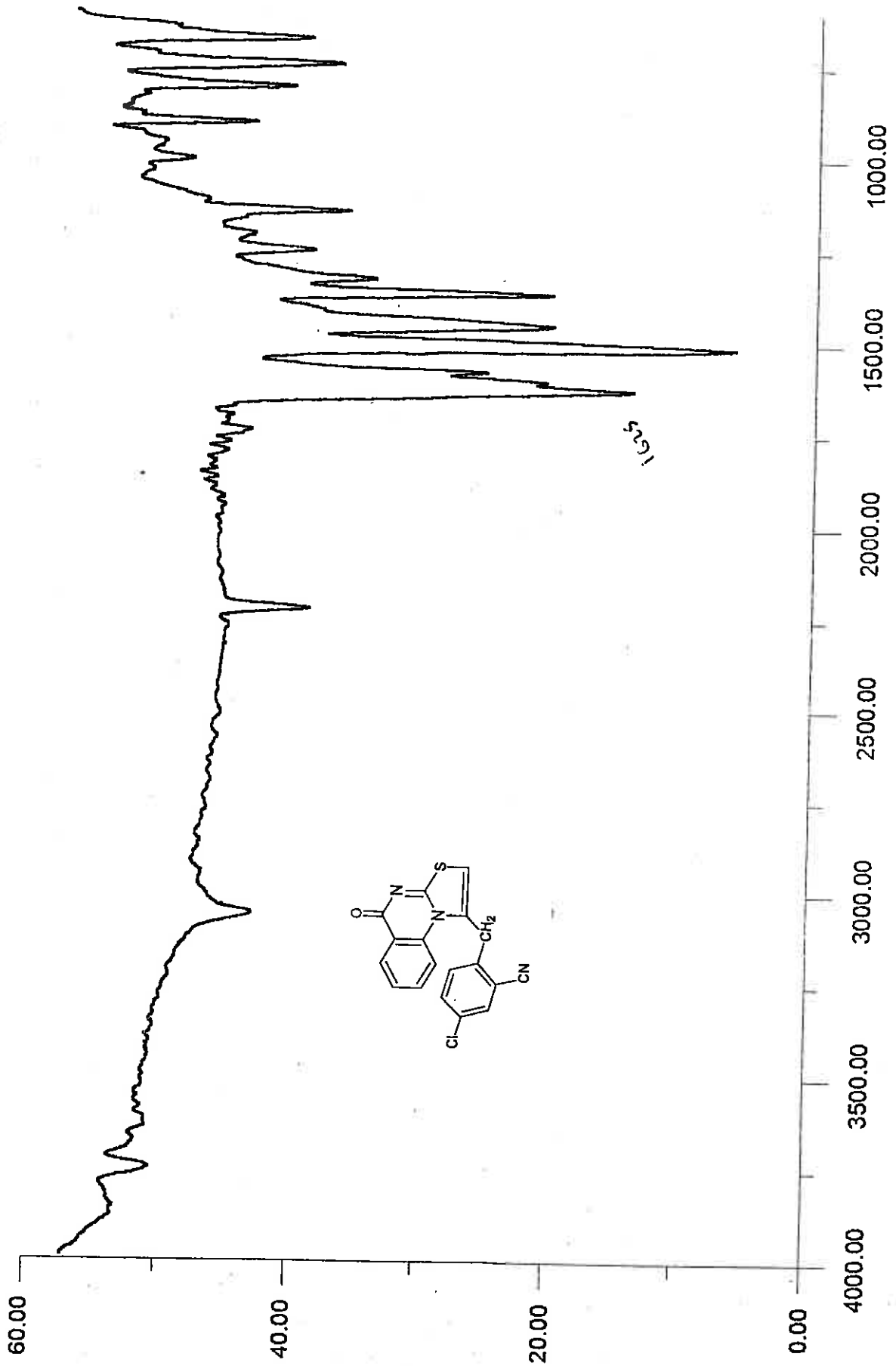
2.51123

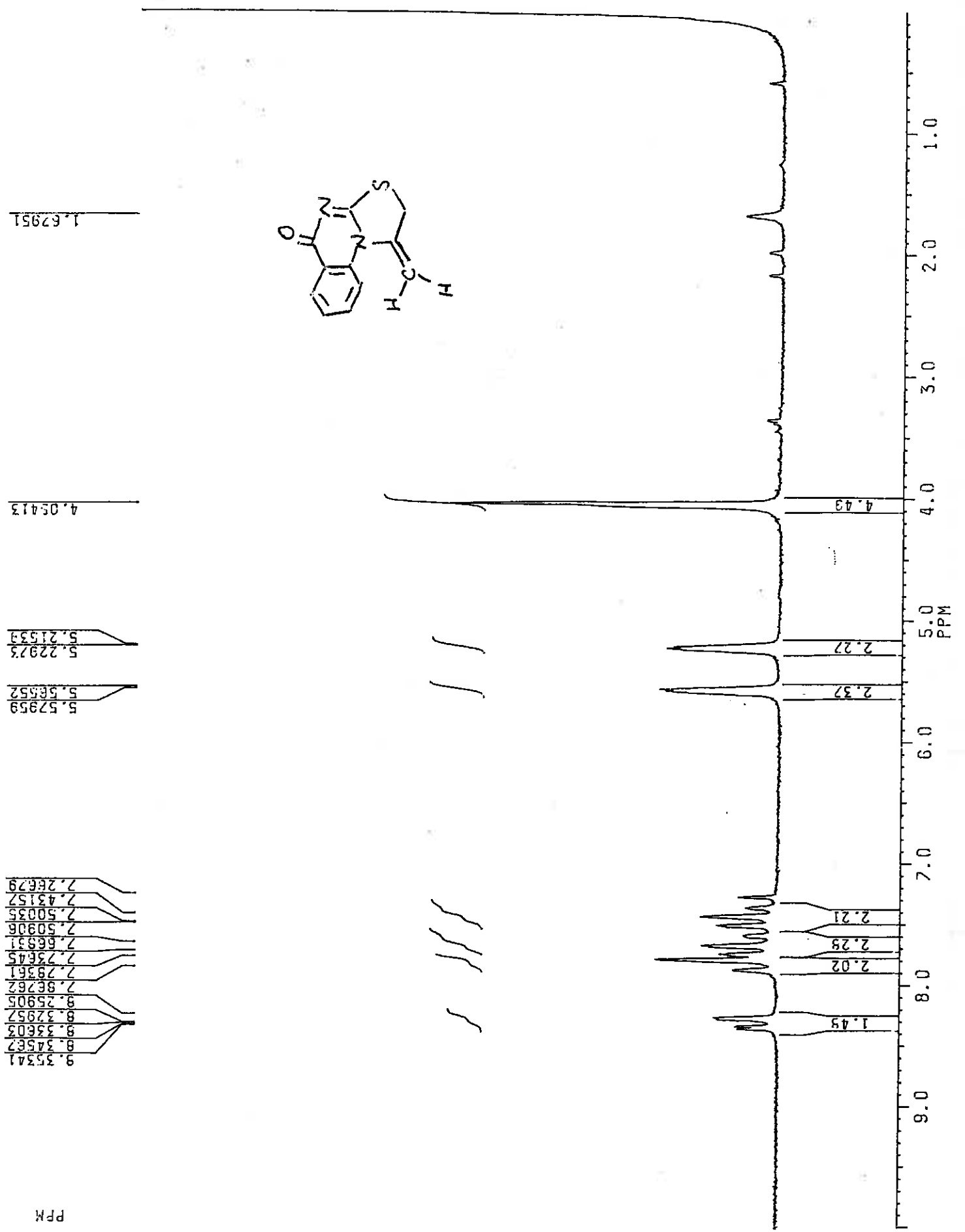
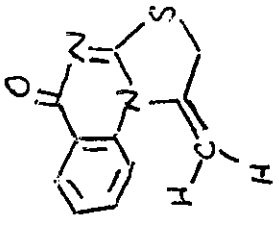
3.85373

4.86099

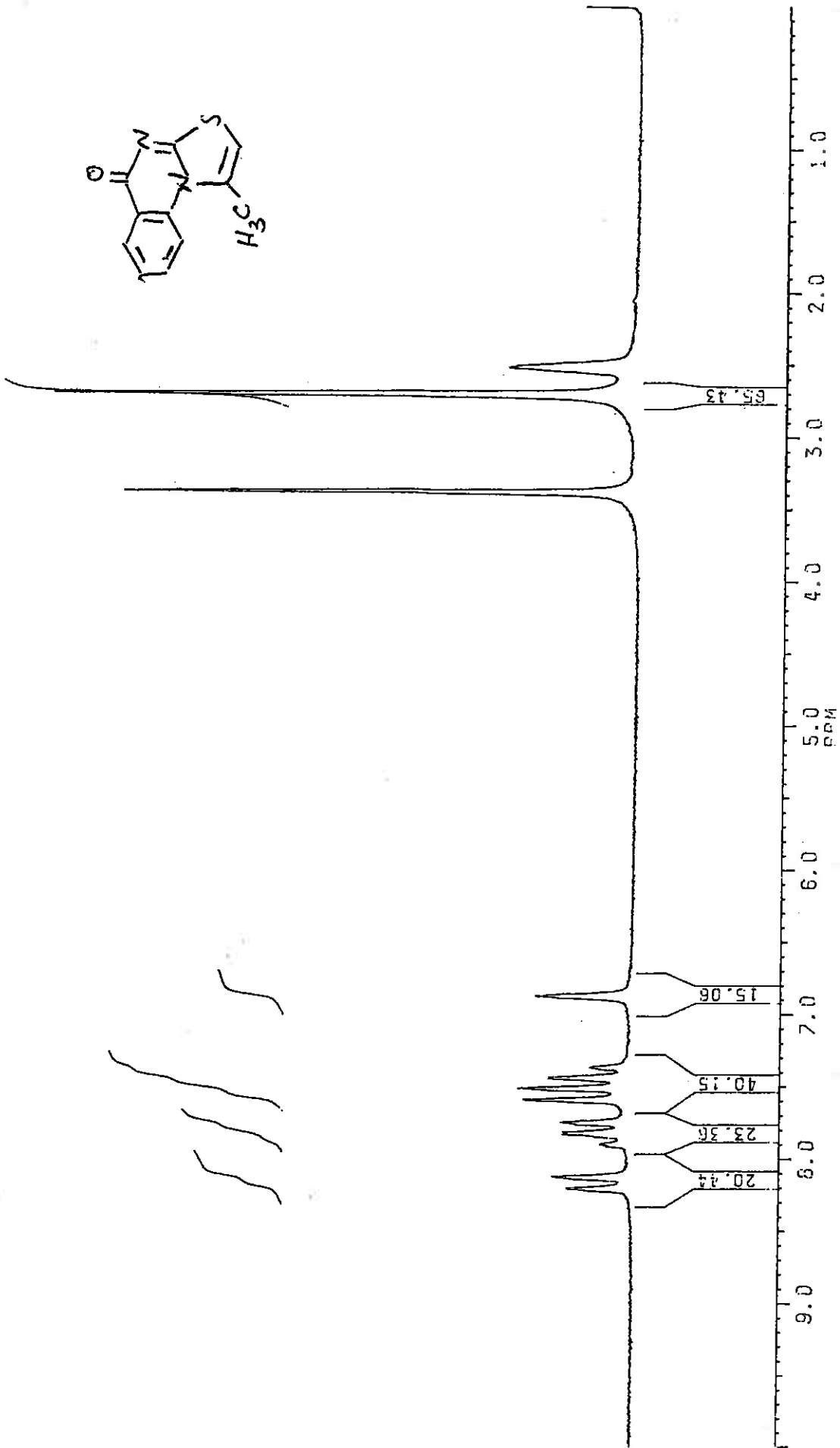
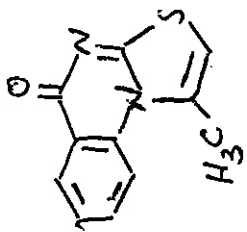
6.20643

7.49376
 7.52320
 7.60192
 7.66132
 7.72505
 7.74666
 7.79551
 7.85134
 8.02237
 8.14337
 8.19253
 8.22313





PPM

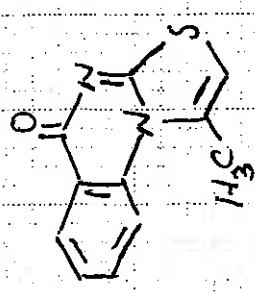
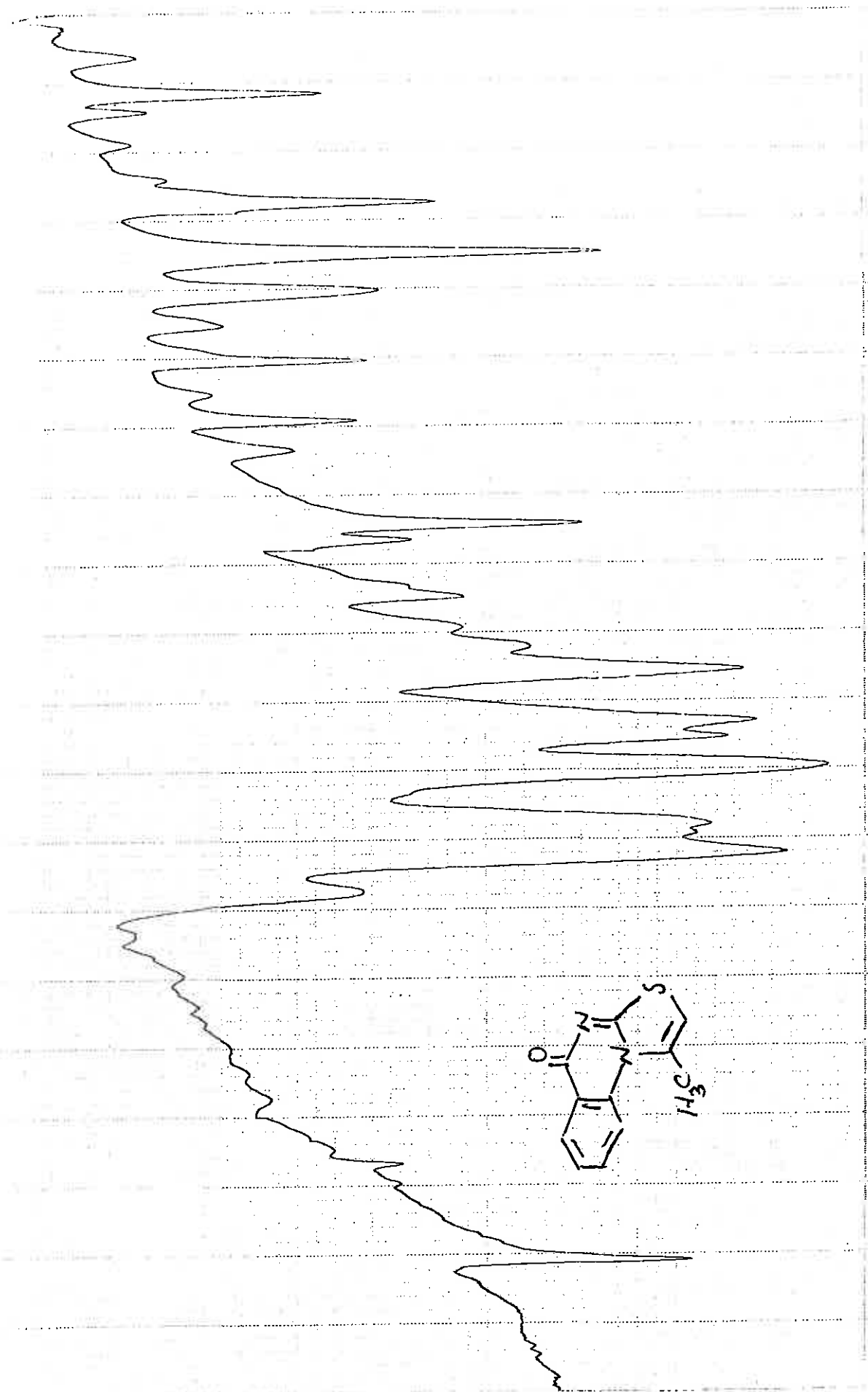


2.51705
2.70412

3.53069

9.19223
9.11746
7.99171
7.90955
7.74078
7.53593
7.50213
7.43907
7.42966
7.31981
6.96897

000000



000000

2000.0

115.0

600

1000

