

وزارت علوم تحقیقات و فناوری



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

گزارش نهائی طرح پژوهشی

عنوان طرح:

تهیه ی سیستم ناجور حلقه ی تترازینو فتالازین

شماره طرح ۲۲۰۷

مجری طرح:

امیر حسین امین

همکار: محمدباخرد

تیر ماه ۱۳۸۵

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری
دانشگاه صنعتی شاهرود
دانشکده‌ی شیمی

حوزه‌ی معاونت پژوهشی

گزارش نهایی طرح پژوهشی

عنوان طرح:
تهیه‌ی سیستم ناجورحلقه‌ی جدید تترازینوفتالازین

شماره‌ی طرح: ۲۲۰۱۷

ماه: تیر سال: ۱۳۸۵

مجری طرح: امیرحسین امین
همکار: محمد باخرد

این طرح با استفاده از اعتبارات پژوهشی دانشگاه صنعتی شاهرود انجام شده است و تاریخ‌های تصویب و خاتمه آن به ترتیب ۸۴/۴/۱۸ و ۸۵/۴/۱۶ می‌باشد.

به نام خداوند مهربان

چکیده

۱-۴-دی اکسو-۳-و-۴-دی هیدرو-۲(H)۱-فتالازین کربوتیوهیدرازید (۳) از طریق واکنش فتالیک انیدرید با تیوکربوهیدرازید تهیه شد. ترکیبات ۴ تا ۸، دارای سیستم حلقوی ناجور حلقه‌ی جدید تترازینوفتالازین، به ترتیب، از طریق تراکم حلقوی ترکیب ۳ با نری‌متیل اورتوفرمات، نری‌متیل اورتواستات، بنزویک انیدرید، سیانوژن برمید، و کربن دی‌سولفید تهیه شدند.

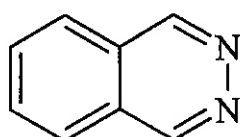
فهرست مطالب

۱		۱ مقدمه
۱		۱-۱ فتالازین ها
۳		۲-۱ فتالازینون
۴		۳-۱ و ۴- فتالازین دی اون
۱۲		۴-۱ نترازینوفتالازین ها
۱۴		۲ بحث و بررسی نتایج
۱۴		۲-۱ سنتز ۱-۴ دی اکسو-۳ و ۴- دی هیدرو-۲ (۱H) فتالازین کربوتیوهیدرازید
۱۵		۲-۲ سنتز ۱- تیوکسو-۲ و ۱- دی هیدرو [۵ و ۴ و ۲ و ۱] تترازینو [b-۲ و ۱] فتالازین-۱۱ و ۶- دی اون
۱۶		۲-۳ سنتز ۴- متیل-۱- تیوکسو-۲ و ۱- دی هیدرو [۵ و ۴ و ۲ و ۱] تترازینو [b-۲ و ۱] فتالازین-۱۱ و ۶- دی اون
۱۶		۲-۴ سنتز ۴- فنیل-۱- تیوکسو-۲ و ۱- دی هیدرو [۵ و ۴ و ۲ و ۱] تترازینو [b-۲ و ۱] فتالازین-۱۱ و ۶- دی اون
۱۷		۲-۵ سنتز ۴- آمینو-۱- تیوکسو-۲ و ۱- دی هیدرو [۵ و ۴ و ۲ و ۱] تترازینو [b-۲ و ۱] فتالازین-۱۱ و ۶- دی اون
۱۸		۲-۶ سنتز ۴- دی هیدرو-۲ و ۱- دی هیدرو [۵ و ۴ و ۲ و ۱] تترازینو [b-۲ و ۱] فتالازین-۱۱ و ۶- دی اون
۲۰		۳ بخش تجربی
۲۰		۳-۱ سنتز ۱-۴ دی اکسو-۳ و ۴- دی هیدرو-۲ (۱H) فتالازین کربوتیوهیدرازید
۲۰		۳-۲ سنتز ۱- تیوکسو-۲ و ۱- دی هیدرو [۵ و ۴ و ۲ و ۱] تترازینو [b-۲ و ۱] فتالازین-۱۱ و ۶- دی اون
۲۱		۳-۳ سنتز ۴- متیل-۱- تیوکسو-۲ و ۱- دی هیدرو [۵ و ۴ و ۲ و ۱] تترازینو [b-۲ و ۱] فتالازین-۱۱ و ۶- دی اون
۲۱		۳-۴ سنتز ۴- فنیل-۱- تیوکسو-۲ و ۱- دی هیدرو [۵ و ۴ و ۲ و ۱] تترازینو [b-۲ و ۱] فتالازین-۱۱ و ۶- دی اون
۲۲		۳-۵ سنتز ۴- آمینو-۱- تیوکسو-۲ و ۱- دی هیدرو [۵ و ۴ و ۲ و ۱] تترازینو [b-۲ و ۱] فتالازین-۱۱ و ۶- دی اون
۲۲		۳-۶ سنتز ۴- دی هیدرو-۲ و ۱- دی هیدرو [۵ و ۴ و ۲ و ۱] تترازینو [b-۲ و ۱] فتالازین-۱۱ و ۶- دی اون
۲۴		مراجع
۲۵		پیوست ها

۱ مقدمه

۱-۱ فتالازین‌ها

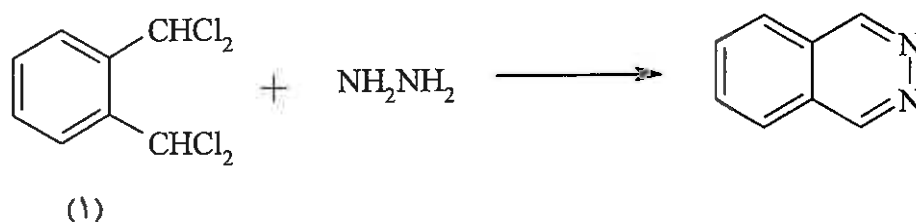
فتالازین‌ها ترکیب‌های ناجور حلقه‌ای هستند که در آنها یک حلقه‌ی شش‌ضلعی دارای دو اتم نیتروژن متصل به هم، به یک حلقه‌ی بنزنی جوش خورده است (شکل ۱).



شکل (۱)

علاوه بر ترکیب فتالازین (شکل ۱)، دو ترکیب هم‌خانواده‌ی آن، فتالازینون و ۱,۴-فتالازین‌دی‌اون، نیز وجود دارند. در زیر به روش‌های تهیه‌ی هر یک از این ترکیب‌ها به طور مختصر اشاره خواهد شد.

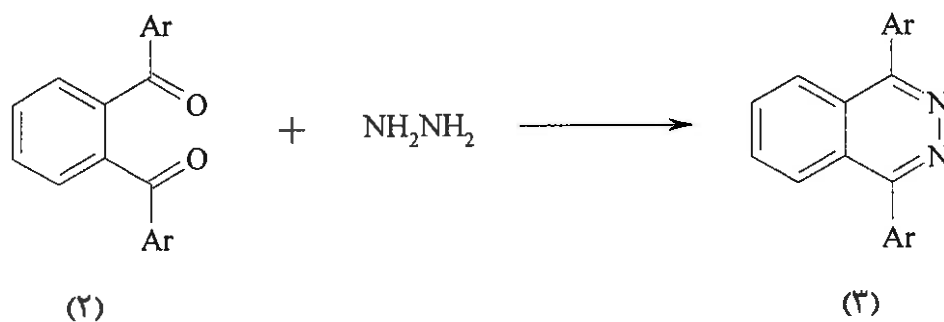
تهیه‌ی ترکیب فتالازین به بیش از یک صد سال پیش برمی‌گردد. اگر چه تاریخ دقیقی از تهیه‌ی این ترکیب در دست نیست، اما در قدیمی‌ترین روش تهیه‌ی آن، تتراکلروارتوزایلین (۱) با هیدرازین واکنش داده شده است [۱]:



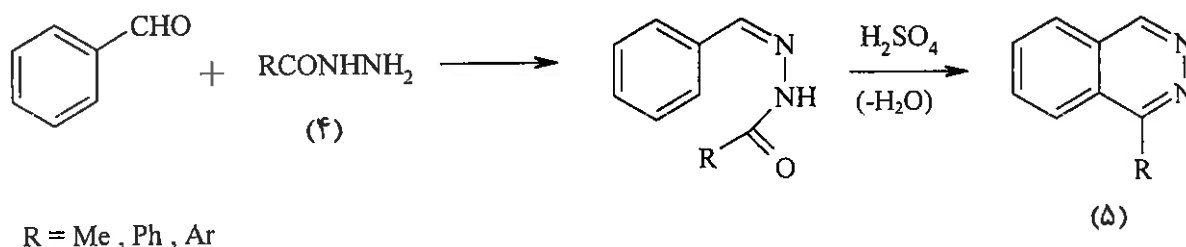
امروزه معمولاً از دو روش عمومی زیر برای تهیه‌ی فتالازین‌ها استفاده می‌شود:

۱-۱-۱ واکنش ارتوآروئیل‌بنزن (۲) با هیدرازین که منجر به ایجاد ۱,۴-دی‌آریل‌فتالازین (۳) می‌شود [۲,۳,۴,

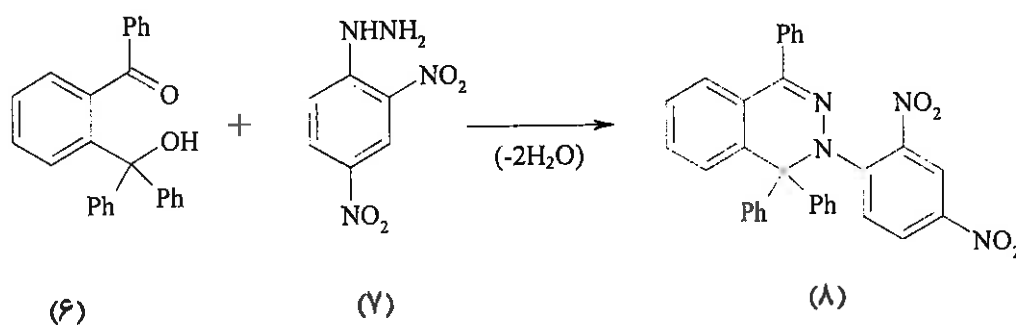
۵,۶,۷,۸,۹]:



۱-۲) واکنش هیدرازیدها با بنزالدهید [۱۰، ۱۱]. در این روش تهیه ابتدا یک واکنش تراکمی بین هیدرازید (۴) و بنزالدهید صورت گرفته و در مرحله‌ی بعد در محیط اسید سولفوریک در اثر حرارت یک واکنش جانشینی الکترون‌دوستی روی حلقه‌ی بنزنی انجام شده و فتالازین (۵) ایجاد می‌شود:



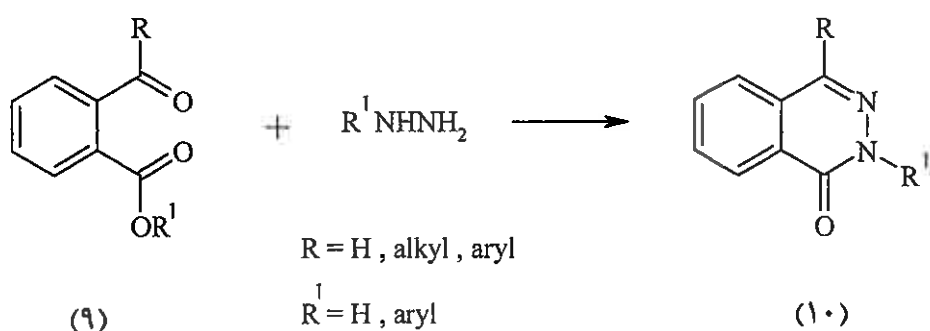
علاوه بر دو روش عمومی فوق بعضی روش‌های دیگر نیز برای تهیه‌ی فتالازین مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای مثال، ۲-(۴،۲-دی‌نیتروفنیل)-۱-تری‌فنیل-۲،۱-دی‌هیدروفتالازین (۸) از واکنش ارتوبنزویل‌تری‌فنیل‌کاربینول (۶) با ۴،۲-دی‌نیتروفنیل‌هیدرازین (۷) تهیه می‌شود [۱۲]:



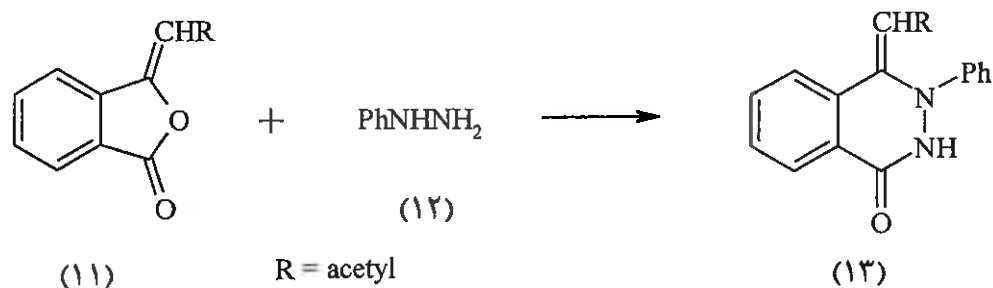
۲-۱ فتالازینون

روش‌های فراوانی برای تهیه‌ی فتالازینون‌ها وجود دارند که برای نمونه به چند مورد اشاره می‌شود.

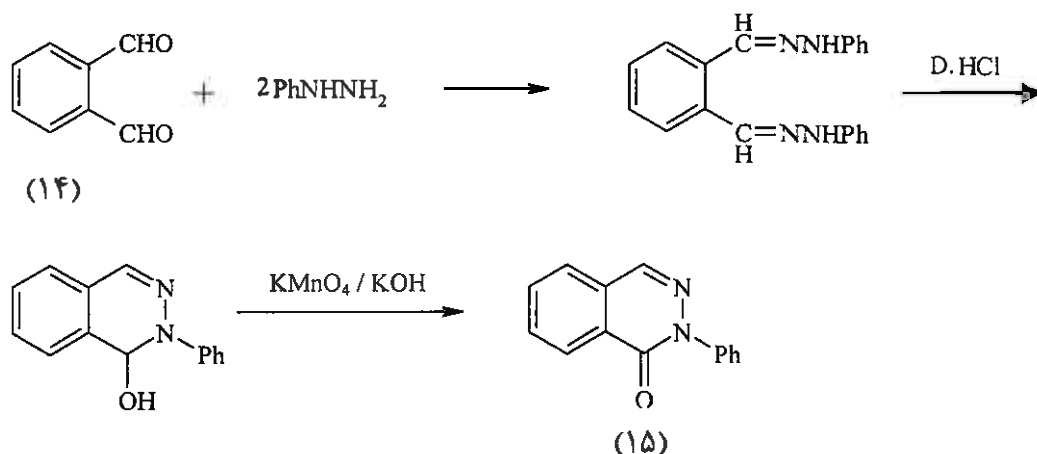
۱-۲-۱) با استفاده از واکنش اورتوآسیل‌بنزوئیک اسید (۹) (یا مشتقات آن) با مشتقات هیدرازین می‌توان مشتقات گوناگونی از ۴،۲-دی‌آلکیل (دی‌آریل)-۱(۲H)-فتالازینون (۱۰) را تهیه نمود [۱۷، ۱۶، ۱۵، ۱۴، ۱۳]:



۲-۲-۱) واکنش مشتقات ایزوبنزو فورانون (انول-لاکتون) (۱۱) با فنیل‌هیدرازین (۱۲) منجر به تولید ۴-آلکیلیدن-۳-فنیل-۴،۳-دی‌هیدرو-۱(۲H)-فتالازینون (۱۳) می‌شود [۱۸]:



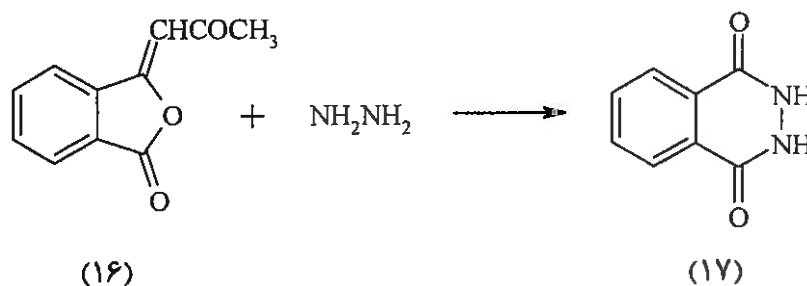
۳-۲-۱) با استفاده از واکنش فتال‌آلدهید (۱۴) با فنیل‌هیدرازین می‌توان ۲-فنیل-۱(۲H)-فتالازینون (۱۵) را تهیه نمود [۱۹]:



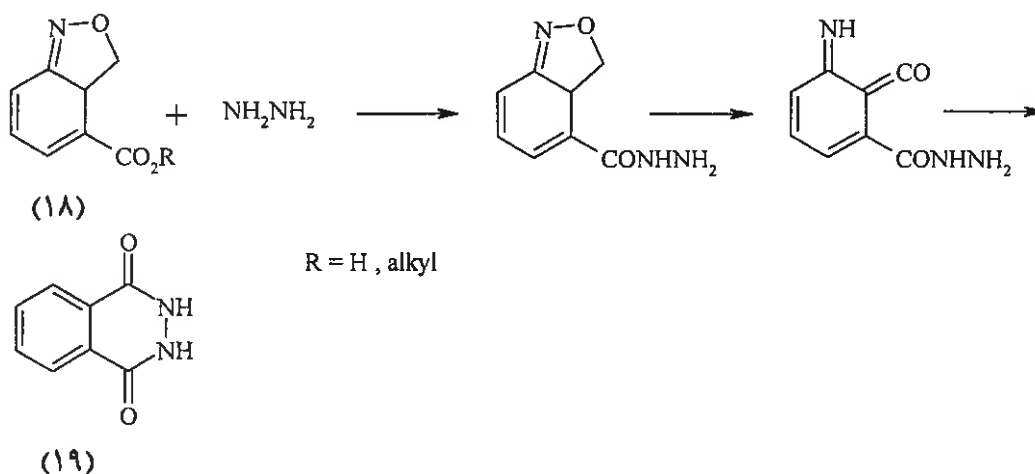
۳-۱-۴-فتالازین دی اون

از بین روش‌های فراوان مورد استفاده برای تهیه‌ی فتالازین دی اون‌ها تنها به چند روش مهم در زیر اشاره می‌شود.

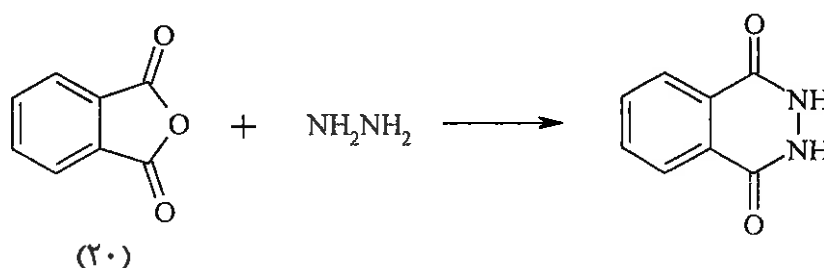
۱-۳-۱- شکسته شدن β -کتوانول لاکتون (۱۶) به وسیله‌ی هیدرازین که منجر به تولید ۳,۲-دی‌هیدرو-۱-۴-فتالازین دی اون (۱۷) می‌شود [۲۰]:



۱-۳-۲- استفاده از واکنش مشتقات اورتوکربوکسی بنزایزواکسازول (۱۸) یا استر آن با هیدرازین که در نهایت منجر به تولید فتالازین دی اون (۱۹) می‌گردد [۲۱]:

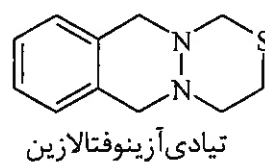
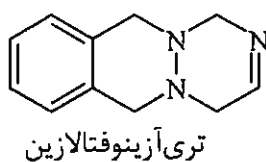
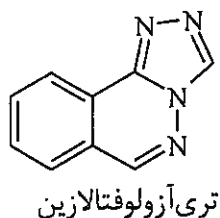
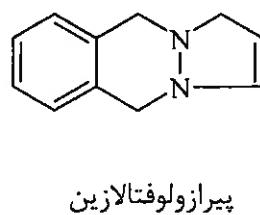
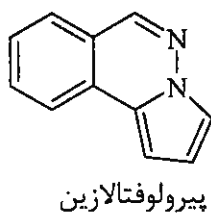
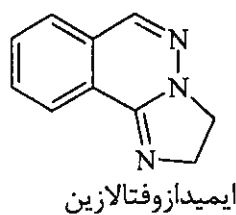


۳-۳-۱) با استفاده از واکنش فتالیک انیدرید (۲۰) با هیدرازین می‌توان فتالازین‌دی‌اون را تهیه نمود [۲۲]:



پس از سنتز مشتقات اولیه‌ی فتالازین‌ها، مشتقات گوناگونی از آنها تا به امروز تهیه شده‌اند که موارد استفاده‌ی فراوانی نیز پیدا نموده‌اند. به عنوان مثال، بسیاری از فتالازین‌ها جهت تهیه‌ی داروهای ضدقارچ [۲۳] و ضدباکتری [۲۴، ۲۵] مورد استفاده قرار گرفته و از بعضی از این ترکیب‌ها نیز برای اندازه‌گیری یون‌های موجود در خون استفاده می‌شود [۲۶، ۲۷، ۲۸، ۲۹، ۳۰].

از بین فتالازین‌های گوناگون تهیه شده می‌توان به ایمیدازوفتالازین، پیرولفتالازین، پیرازولوفتالازین، تری‌آزولوفتالازین، تری‌آزینوفتالازین و تیادی‌آزینوفتالازین اشاره نمود (شکل ۲).

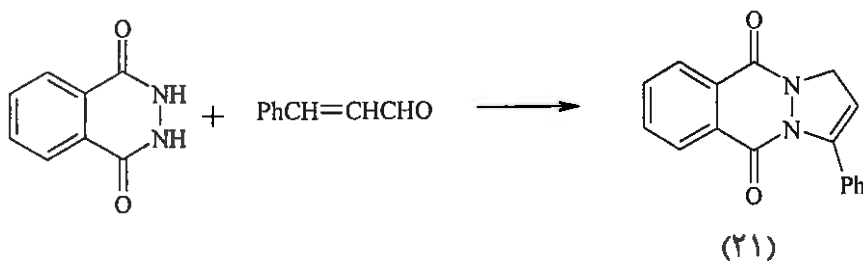


شکل (۲)

با توجه به اهمیت روش‌های تهیه‌ی این دسته از ترکیب‌های ناجور حلقه، به اختصار به چند مورد در زیر اشاره می‌شود.

الف) پیرازولوفتالازین

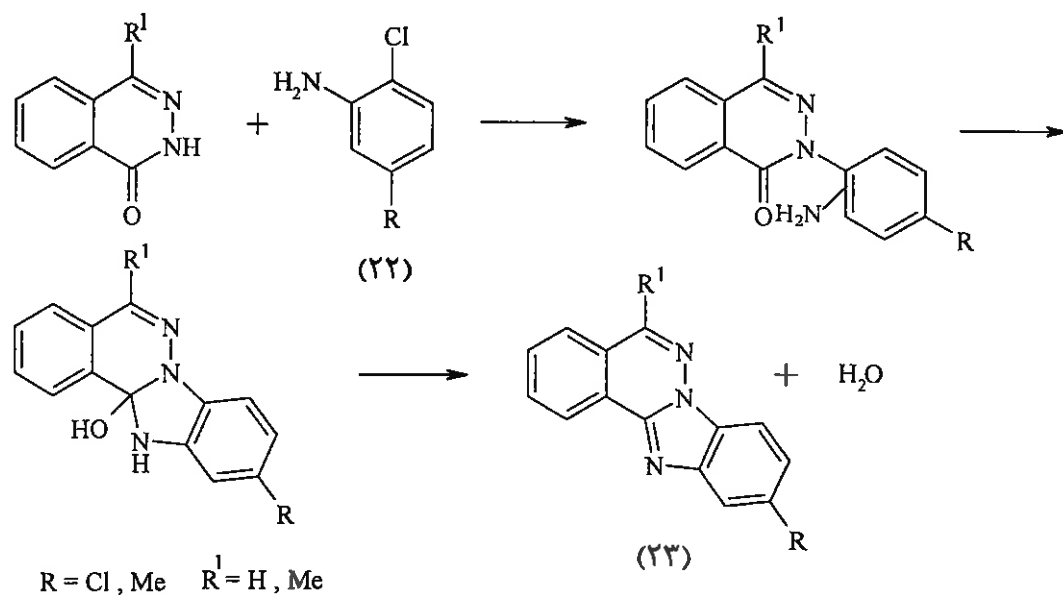
در سال ۱۹۲۱ میلادی پرکین و همکارانش ترکیب ناجور حلقه‌ی ۳-فنیل-۱H-پیرازولو[۱,۲-a]پتالازین-۲,۱-b] را از واکنش ۳,۲-دی‌هیدروفتالازین-۱,۴-دی‌اون با سینامالدهید به روش زیر تهیه نمودند [۳۱]:



ب) ایمیدازوفتالازین

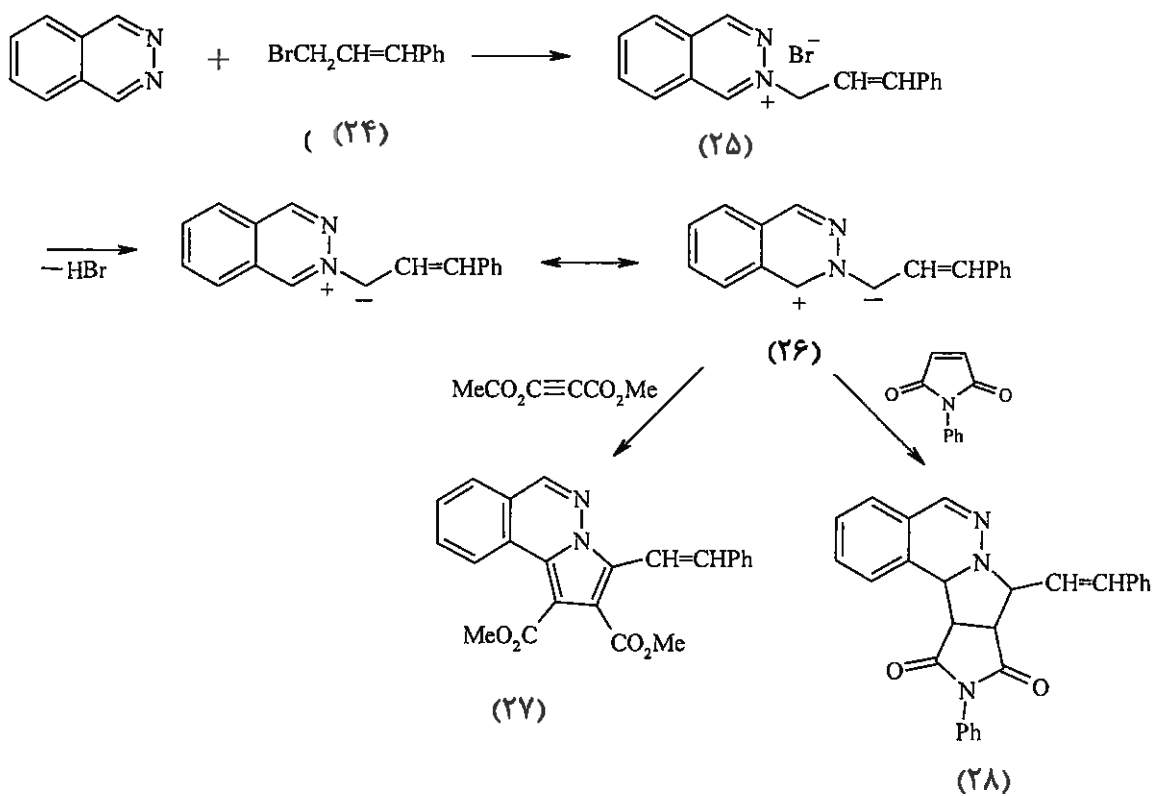
در سال ۱۹۳۷ میلادی تعدادی از مشتقات [۳,۱]بنزایمیدازو[۱,۲-a]فتالازین (۲۳) از واکنش فتالازینون با مشتقات آنیلین (۲۲) به روش زیر تهیه شدند [۳۲]. در این روش ابتدا یک حمله‌ی هسته‌دوستی روی اتم

کلر حلقه‌ی بنزنی انجام شده و در ادامه یک واکنش حلقه‌زایی از طریق حمله‌ی گروه آمین به گروه کربونیل صورت گرفته و با حذف آب ترکیب (۲۳) تهیه می‌شود.



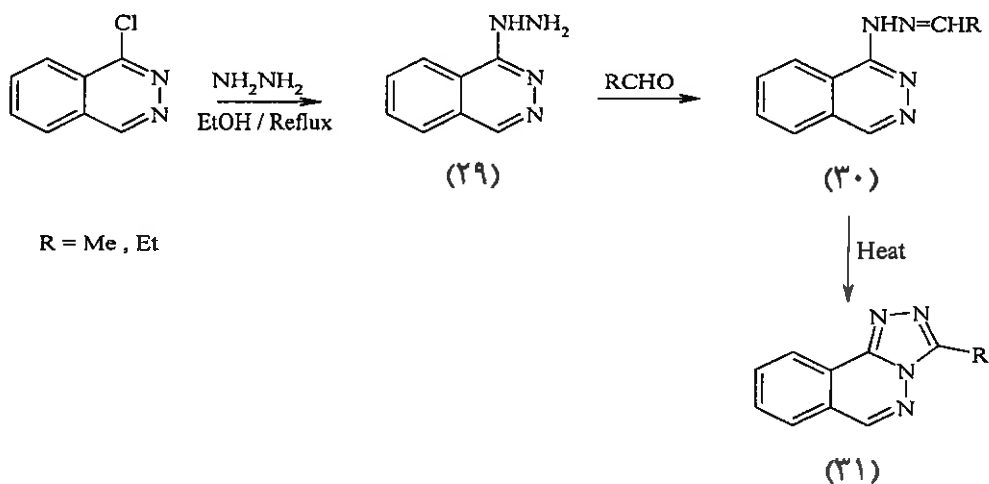
ج) پیروفلتالازین

در سال ۲۰۰۱ میلادی میورا و همکارانش تعدادی از مشتقات پیروفلتالازین را که خاصیت ضدقارچی دارند به روش زیر تهیه نمودند. در این روش ابتدا فتالازانیوم (۲۵) از واکنش فتالازین با ۱-برمو-۳-فنیل پروپین (۲۴) تهیه گردید و در ادامه، در اثر واکنش حلقه‌زایی ترکیب ۱،۳-دی‌پلار (۲۶) با وکنشگرهای دی‌متیل-۲-بوتین دی‌اوت و ۱-فنیل-۱H-پیرول-۲،۵-دی‌اون، به ترتیب، ترکیب‌های ناجور حلقه‌ی (۲۷) و (۲۸) تهیه شدند [۳۳]:

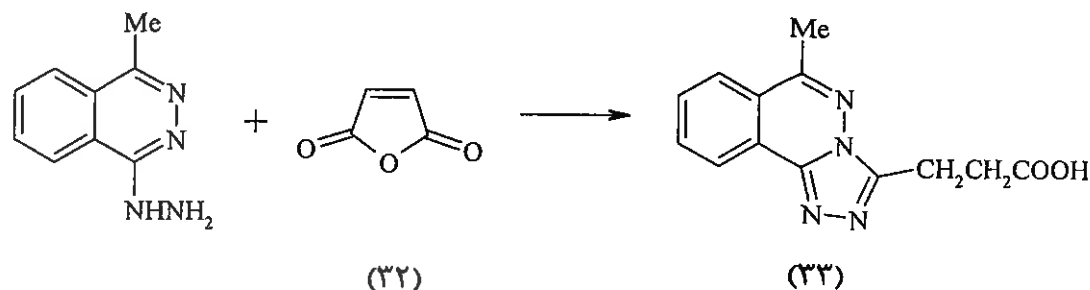


د) تری آزولوفتالازین

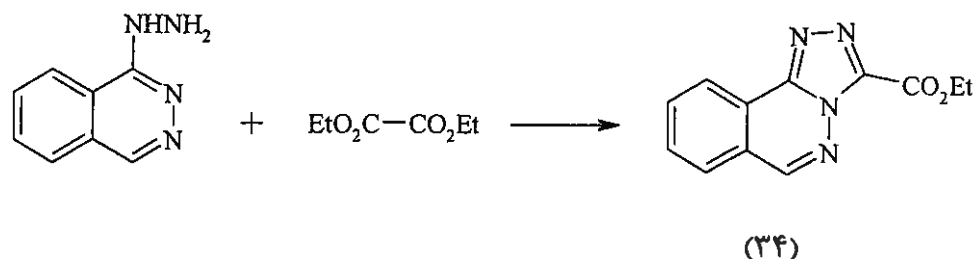
در سال ۱۹۵۱ میلادی مشتقاتی از تری آزولوفتالازین به روش زیر تهیه شدند. در این روش ابتدا از واکنش ۱-کلروفتالازین با هیدرازین، ترکیب ۲-هیدرازینوفتالازین (۲۹) تهیه گردید و سپس در مرحله بعد از واکنش این ترکیب با آلدهیدهای مختلف ابتدا مشتق هیدرازونفتالازین (۳۰) تهیه و پس از حرارت دادن، ناجورحلقه‌های ۳-آلکیل[۴,۲,۱]تری آزولوفتالازین [۳-ا،۴,۳]فتالازین (۳۱) تهیه شدند [۳۴]:



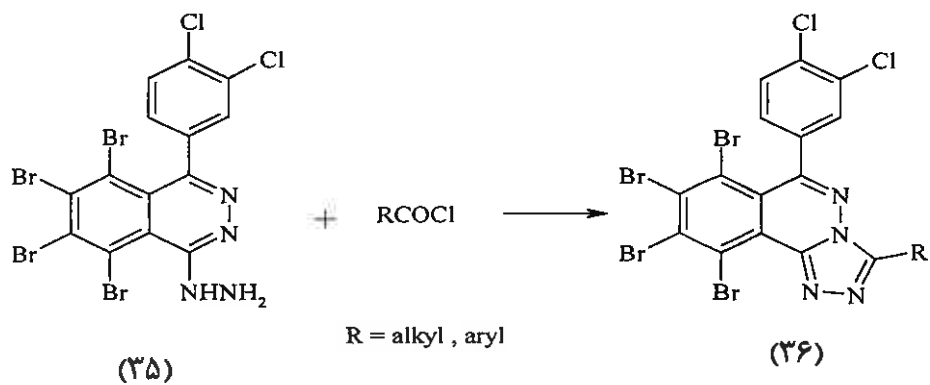
در سال ۱۹۹۱ میلادی یک گروه مصری تعدادی از مشتقات تری آزولوفتالازین را تهیه نمودند [۳۵]. در یک روش تهیه، از واکنش ۱-هیدرازینو-۴-متیل-فتالازین (۳۸) با سوکسینیک انیدرید (۳۲) ترکیب ناجور حلقه‌ی ۳-(۶-متیل [۴,۲,۱] تری آزولو [a-۴,۳] فتالازین-۳-یل) پروپانویک اسید (۳۳) تهیه شد:



در روشی دیگر، یک سری از ترکیب‌های تری آزولوتیادی آزین (۳۴) از واکنش ۱-هیدرازینوفتالازین با اتیل‌گزالات تهیه شدند که خاصیت ضدقارچی و ضدباکتری دارند [۳۶]:

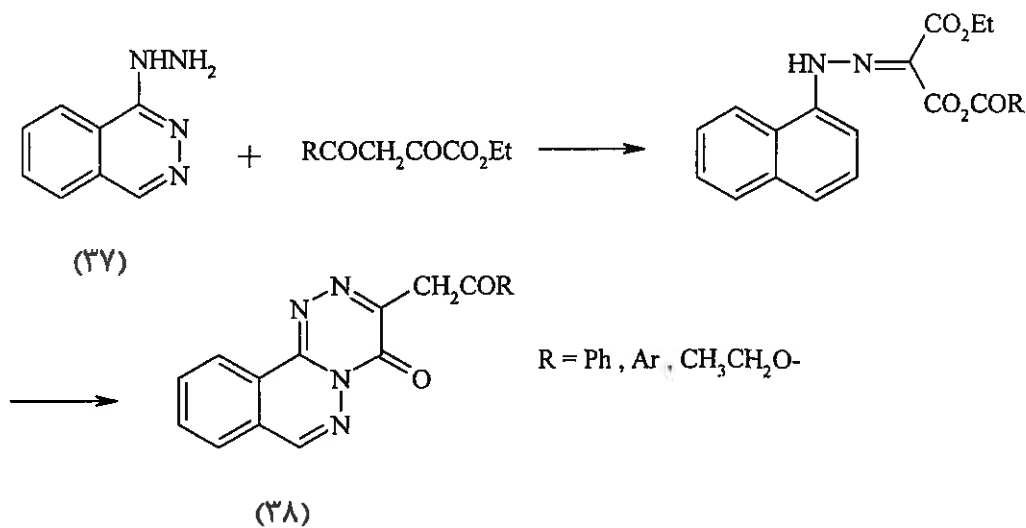


در سال ۱۹۹۵ میلادی مشتقات دیگری از تری آزولوفتالازین تهیه شدند که خاصیت بیولوژیکی از خود نشان می‌دهند [۳۷]. در این روش تهیه، از واکنش ۸,۷,۶,۵-تترابرومو-۱-(۴,۳-دی کلروفنیل)-۴-هیدرازینوفتالازین (۳۵) با آسیل کلریدها، ترکیب‌های ناجور حلقه‌ی ۱۰,۹,۸,۷-تترابرومو-۶-(۴,۳-دی کلروفنیل)-۳-آلکیل (آریل) [۴,۲,۱] تری آزولو [a-۴,۳] فتالازین (۳۶) تهیه می‌شوند.



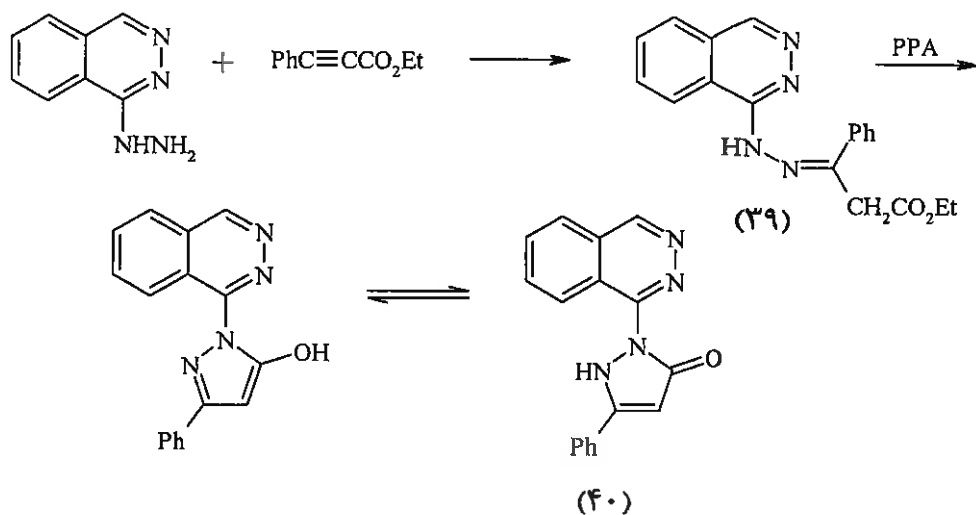
۵) تری آزینو فتالازین

در سال ۱۹۸۳ میلادی هانس و همکارانش مشتقات جدیدی از تری آزینو فتالازین را تهیه نمودند. در این روش، از واکنش ۱-هیدرازینو-فتالازین (۳۷) با واکنشگرهای ۷-دی کربونیل، مشتقات ۳-آکیل-۴H-۱،۲،۴-تری آزینو [۴،۲] تری آزینو [a-۴،۳] فتالازین-۴-اون (۳۸) تهیه می‌شوند:

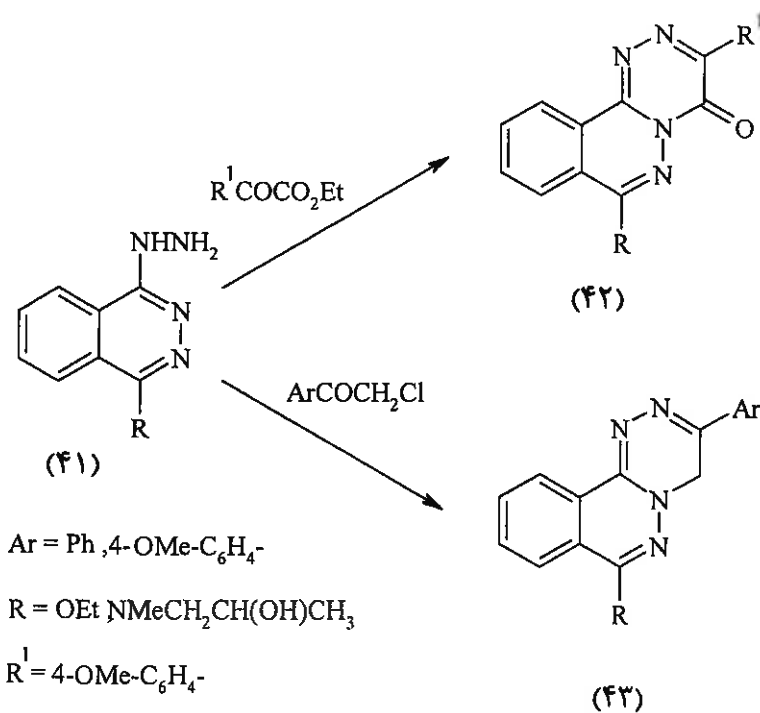


در واکنشی دیگر، اگر ترکیب (۳۹) در مجاورت پلی فسفریک اسید (PPA) قرار گیرد، به جای تولید تری آزینو فتالازین، مشتق ۵-فنیل-۲-(۱-فتالازینیل)-۱-دی هیدرو-۲H-پیرازو-۳-اون (۴۰) ایجاد می‌شود

:[۳۸]

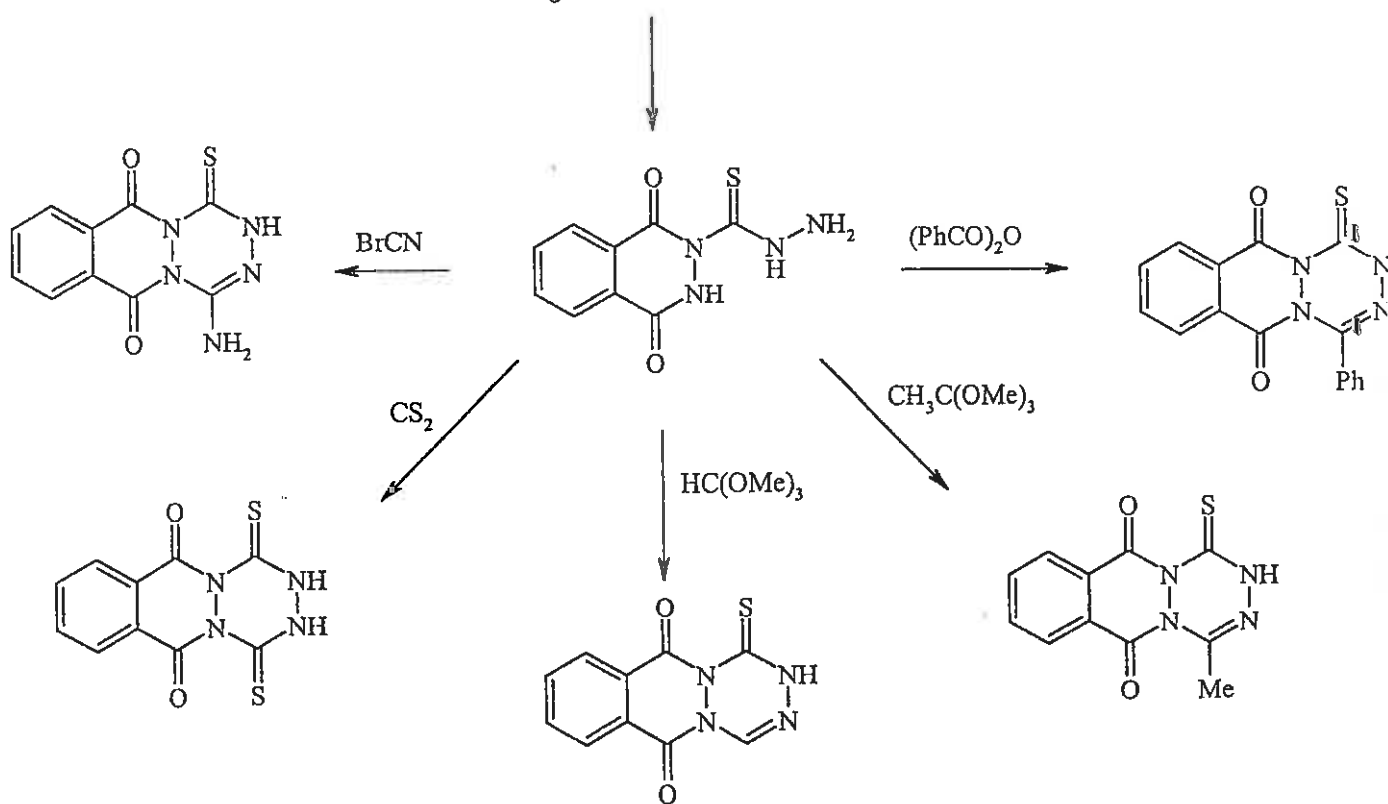
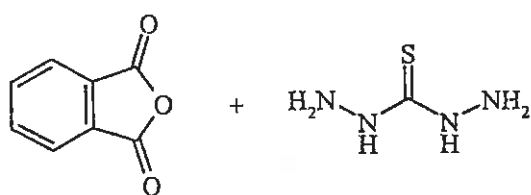
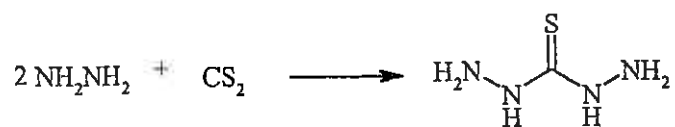


در سال ۱۹۸۹ میلادی مشتقات دیگری از تری‌آزینوفتالازین به روش زیر تهیه شدند که خاصیت دارویی دارند [۳۹]. در این روش، ترکیب ۱-هیدرازینوفتالازین‌های دارای استخلاف در موقعیت ۴ (۴۱) با واکنشگرهای مختلف کربونیلی ترکیب شده و مشتقات جدیدی از سیستم‌های ناجور حلقه‌ی تری‌آزینوفتالازین (۴۲) و (۴۳) را ایجاد می‌کند.



۴-۱ تترازینو فتالازین ها

با توجه به اهمیت ترکیب‌های ناجور حلقه‌ی فتالازین و کاربردهای فراوان آنها در صنایع دارویی و اثرات بیولوژیکی آنها که به برخی از آنها اشاره گردید، تصمیم گرفته شد که یک سری از ترکیب‌های دارای سیستم جدید تترازینو فتالازین که تاکنون تهیه نشده‌اند با استفاده از روشی مناسب و مواد اولیه‌ی مناسب طبق طرح ارائه شده در صفحه‌ی بعد تهیه گردند. انتظار می‌رود که این دسته از ترکیب‌ها نیز به مانند ترکیب‌های ناجور حلقه‌ی فتالازین دارای اثرات بیولوژیکی باشند.

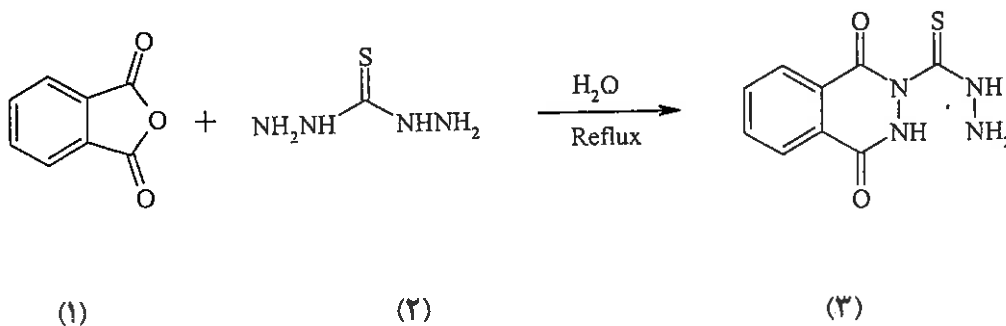


۲ بحث و بررسی نتایج

با توجه به اثرات بیولوژیکی ترکیب‌های ناجورحلقه‌ی فتالازین و نقش آنها در صنایع دارویی [۴۱،۴۰] تصمیم گرفته شد که یک سری ترکیب دارای سیستم جدیدی از فتالازین‌ها با استفاده از روشی مناسب تهیه گردند. با بررسی‌های انجام شده در منابع هیچ گزارشی مبنی بر تهیه‌ی تترازینوفتالازین‌ها مشاهده نشد، پس تصمیم گرفته شد که ترکیب‌هایی دارای این سیستم از مواد اولیه‌ی مناسب تهیه گردند. برای این منظور، ابتدا از واکنش تیوکربوهیدرازید و انیدرید فتالیک، ۴۱-دی‌اکسو-۳-۴-دی‌هیدرو-۲(۱H)فتالازین کربوتیوهیدرازید (۳) تهیه شده و سپس از واکنش این ترکیب با واکنشگرهای تری‌متیل‌اورتو فرمات، تری‌متیل‌اورتو استات، بنزویک انیدرید، سیانوژن برمید و کربن دی‌سولفید، ترکیب‌های تترازینو فتالازین استخلاف شده در موضع ۴ (ترکیب‌های ۴ تا ۸) تهیه گردیدند.

۱-۲ سنتز ۱-۴-دی‌اکسو-۳-۴-دی‌هیدرو-۲(۱H)فتالازین کربوتیوهیدرازید (۳)

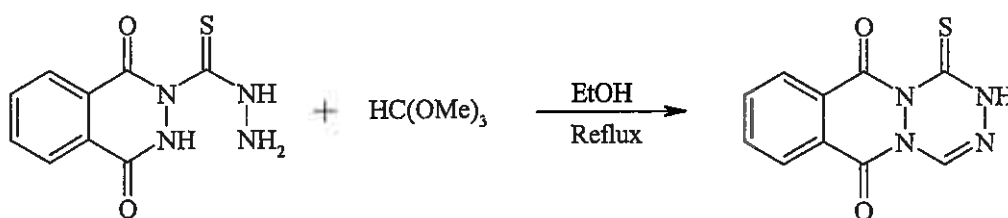
مخلوطی با مولاریته‌ی یکسان از فتالیک انیدرید (۱) و تیوکربوهیدرازید (۲) در حلال آب به مدت ۵ ساعت رفلاکس گردید. پس از پایان واکنش که به وسیله‌ی روش کروماتوگرافی لایه‌ی نازک (TLC) مشخص شد، محلول حاصل تا دمای اتاق سرد شد. رسوب به دست آمده صاف شده و در حلال آب تبلور مجدد گردید که در نتیجه، ترکیب (۳) به صورت بلورهای سفید رنگ با نقطه‌ی ذوب 227°C و بازده ۸۵ درصد به دست آمد.



طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (۳) که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است (طیف شماره‌ی ۱). پیک مربوط به گروه متیل حلال در ناحیه $\delta 2,4$ و پیک مربوط به حلال آب در ناحیه $\delta 3,4$ ظاهر شده است. پیک مربوط به گروه‌های NH تیوآمیدی و NH_2 آمینی را به صورت پهن در ناحیه‌ی $\delta 6,7-7,4$ ، پیک مربوط به حلقه‌ی فنیل را به صورت یکتایی در ناحیه‌ی $\delta 7,9-8,0$ و پیک مربوط به NH آمیدی را به صورت یکتایی در $\delta 9,6$ نشان می‌دهد. پیک‌های مربوط به گروه‌های آمینی، آمیدی و تیوآمیدی با D_2O حذف می‌شوند (طیف شماره‌ی ۲). طیف نگار جرم نیز $m/z, 235$ را برای این ترکیب نشان می‌دهد (طیف شماره‌ی ۳). در این طیف پیک پایه عدد ۱۵۹ را نشان می‌دهد که مربوط به جدا شدن گروه NH_2NHCHS از مولکول مادر است.

۲-۲ سنتز ۱-تیوکسو-۲-اوی-۲-هیدرو[۵ا و ۲ا]تترازینو[۲ا-ب]فتالازین-۱۱-اوی-۱۱-اوی (۴)

مقادیر با اکی‌والان یکسان از ترکیب (۳) و تری‌متیل‌اورتوفرمات در حلال اتانول به مدت ۴ ساعت رفلکس شد. پس از پایان واکنش که به وسیله‌ی TLC مشخص گردید، محلول حاصل تا 14°C اتاق سرد شد. رسوب به دست آمده صاف شده و در حلال اتانول تبلور مجدد گردید که در نتیجه، ترکیب (۴) به صورت بلورهای سفید رنگ با نقطه‌ی ذوب 251°C و بازده ۷۰ درصد به دست آمد.



(۴)

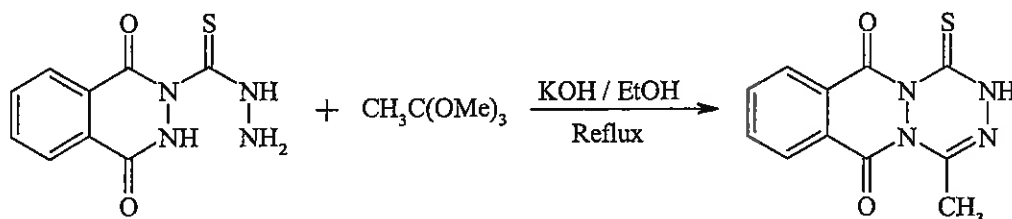
در طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (۴) که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است (طیف شماره‌ی ۴)، پیک مربوط به گروه متیل و حلال آب به ترتیب در ناحیه‌های $\delta 2,4$ و $\delta 3,4$ ظاهر شده است. این طیف پیک چندتایی مربوط به حلقه‌ی فنیل را در ناحیه‌ی $\delta 7,9-8,5$ ، پیک مربوط به حلقه‌ی تترازین را به صورت یکتایی در $\delta 9,4$ و پیک مربوط به NH تیوآمیدی را به صورت پهن در ناحیه‌ی $\delta 11,6-13,4$ نشان

می‌دهد. پیک مربوط به گروه تیوآمیدی با D_2O حذف می‌شود (طیف شماره‌ی ۵). طیف نگار جرم نیز $m/z, 245$ را برای این ترکیب نشان می‌دهد (طیف شماره‌ی ۶) که گواهی دیگر بر سنتز موفقیت‌آمیز آن می‌باشد.

۳-۲ سنتز ۴-متیل-۱-تیوکسو-۲-دی‌هیدرو[۵،۴و۲ا]تترازینو[۲ا-۱b]فتالازین-۱۱۶-

دی‌اون (۵)

مقادیر با اکی‌والان یکسان از ترکیب (۳) و تری‌متیل‌اورتواستات در حلال پتاس الکی به مدت ۵ ساعت رفلکس گردید. پس از پایان واکنش که به وسیله‌ی TLC مشخص گردید، محلول حاصل تا دمای اتاق سرد شده و سپس با اسید کلریدریک رقیق خنثی شد. رسوب به دست آمده صاف شده و در حلال اتانول تبلور مجدد گردید که در نتیجه، ترکیب (۵) به صورت بلورهای زرد رنگ با نقطه‌ی ذوب $362^\circ C$ و بازده ۵۰ درصد به دست آمد.



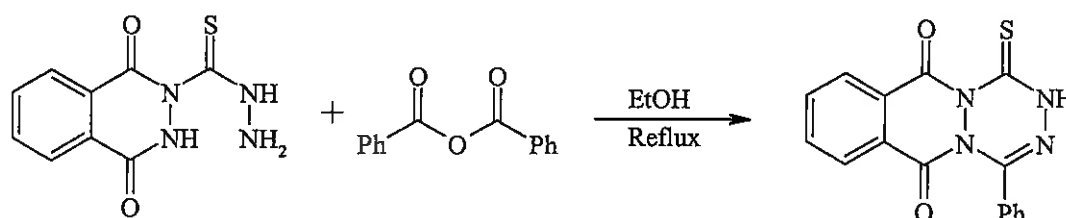
(۵)

درطیف ^1H-NMR ترکیب (۵) که در حلال دی‌متیل‌سولفوکسید دوتره گرفته شده است (طیف شماره‌ی ۷)، پیک مربوط به گروه متیل و حلال آب به ترتیب در ناحیه‌های $\delta 3.3$ و $\delta 2.2$ ظاهر شده است. این طیف پیک مربوط به گروه متیل را به صورت یکتایی در $\delta 3.8$ ، پیک مربوط به حلقه‌ی فنیل را به صورت چندتایی در ناحیه‌ی $\delta 7.9-8.2$ و پیک مربوط به NH تیوآمیدی را به صورت یکتایی پهن در $\delta 14.2$ نشان می‌دهد. پیک مربوط به گروه تیوآمیدی توسط D_2O حذف می‌شود (طیف شماره‌ی ۸). طیف نگار جرم نیز

m/z , ۲۶۰ را برای این ترکیب نشان می‌دهد (طیف شماره‌ی ۹). در این طیف پیک پایه عدد ۲۱۳ را نشان می‌دهد که مربوط به جدا شدن گروه CH_3CN از مولکول مادر است.

۴-۲ سنتز ۴-فنیل-۱-تیوکسو-۲-دی‌هیدرو[۵و۴و۲و۱]تترازینو[۲و۱b]فتالازین-۶و۱-دی‌اون (۶)

مقادیر با اکی‌والان یکسان از ترکیب (۳) و بنزوییک انیدرید در حلال اتانول به مدت ۶ ساعت رفلکس گردید. پس از پایان واکنش که به وسیله‌ی TLC مشخص گردید، مخلوط واکنش تا دمای اتاق سرد شد. رسوب به دست آمده صاف شده و در حلال اتانول تبلور مجدد گردید که در نتیجه، ترکیب (۶) به صورت بلورهای سفید رنگ با نقطه‌ی ذوب 196°C و بازده ۶۰ درصد به دست آمد.



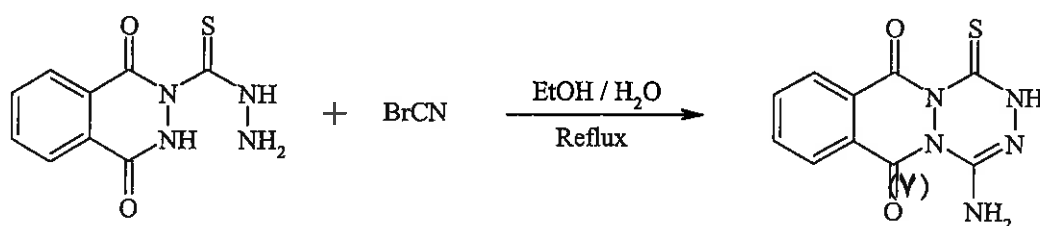
(۶)

طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (۶) که در حلال دی‌متیل سولفوکسید دوتره گرفته شده است (طیف شماره‌ی ۱۰)، پیک مربوط به گروه متیل حلال را در ناحیه δ_{TMS} ۵ و پیک مربوط به حلال آب را در ناحیه δ_{TMS} ۳ و پیک مربوط به دو حلقه‌ی فنیل را به صورت چندتایی در ناحیه‌ی δ_{TMS} ۷٫۵-۸٫۰ و پیک مربوط به NH تیوآمیدی را به صورت یکتایی پهن در δ_{TMS} ۱۰٫۷ نشان می‌دهد. پیک مربوط به گروه تیوآمیدی توسط D_2O حذف می‌شود (طیف شماره‌ی ۱۱). طیف نگار جرم نیز m/z , ۳۲۰ را برای این ترکیب نشان می‌دهد (طیف شماره‌ی ۱۲) که گواهی دیگر بر سنتز موفقیت‌آمیز آن می‌باشد.

۵-۲ ستیز ۴-آمینو-۱-تیوکسو-۲-دی هیدرو[۵و۴و۲و۱]تترازینو[b-۲و۱]فتالازین-۱۱و۶-

دی اون (۷)

مقادیر با اکی والان یکسان از ترکیب (۳) و سیانوژن برمید در حلال اتانول ۷۵ درصد به مدت ۶ ساعت رفلکس گردید. پس از پایان واکنش که به وسیله TLC مشخص گردید، محلول واکنش تا دمای اتاق سرد شده و به آن آب اضافه گردید. رسوب به دست آمده صاف شده و در حلال اتانول تبلور مجدد گردید که در نتیجه، ترکیب (۷) به صورت بلورهای زرد رنگ با نقطه ذوب 350°C و بازده ۴۵ درصد به دست آمد.

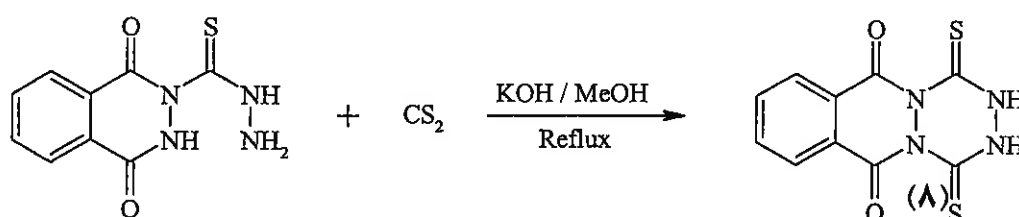


طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (۷) که در حلال دی متیل سولفوکسید دوتره گرفته شده است (طیف شماره ۱۳)، پیک مربوط به گروه متیل حلال و حلال آب را به ترتیب در نواحی $\delta 2/5$ و $\delta 3/3$ و پیک مربوط به NH_2 را به صورت یکتایی در $\delta 5/3$ ، پیک مربوط به حلقه فنیل را به صورت چندتایی در ناحیه $8-8/3$ ، و پیک مربوط به NH تیوآمیدی را به صورت یکتایی در $\delta 14/2$ نشان می دهد. پیک های مربوط به گروه های NH و NH_2 با D_2O حذف می شوند (طیف شماره ۱۴). طیف نگار جرم نیز $m/z, 261$ را برای این ترکیب نشان می دهد (طیف شماره ۱۵). در این طیف پیک پایه عدد ۲۱۳ را نشان می دهد که مربوط به جدا شدن گروه $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ از مولکول مادر است.

۶-۲ سنتز ۴-دی هیدرو-۲-دی هیدرو-۲-دی هیدرو [۵و۲و۲و۱] تترازینو [۲-ا و b] فتالازین-۱۱-دی اون

(۸)

مقادیر با اکی والان یکسان از ترکیب (۳) و کربن دی سولفید در حلال متانول دارای پتاس به مدت ۸ ساعت رفلاکس گردید. پس از پایان واکنش که به وسیله ی TLC مشخص گردید، محلول واکنش تا دمای اتاق سرد شد. رسوب به دست آمده صاف شده و در حلال اتانول تبلور مجدد گردید که در نتیجه، ترکیب (۸) به صورت بلورهای زرد رنگ با نقطه ی ذوب 322°C و بازده ۶۵ درصد به دست آمد.



طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب (۸) که در حلال دی متیل سولفوکسید دوتره گرفته شده است (طیف شماره ی ۱۶)، پیک مربوط به گروه متیل حلال و حلال آب را به ترتیب در نواحی $\delta 2/5$ و $\delta 3/7$ و پیک مربوط به حلقه ی فنیل را به صورت چندتایی در ناحیه ی $7/4-8/4$ و پیک مربوط به دو گروه NH تیوآمیدی را به صورت دو پیک یکتایی در ناحیه ی $14/5-14/2$ نشان می دهد. پیک های مربوط به گروه های تیوآمیدی با D_2O حذف می شوند (طیف شماره ی ۱۷). طیف نگار جرم نیز عدد $m/z, 276$ را برای این ترکیب نشان می دهد (طیف شماره ی ۱۸) که گواهی دیگر بر سنتز موفقیت آمیز آن می باشد.

۳ بخش تجربی

۱-۳ سنتز ۲-اوسو-۴-دی هیدرو-۲(۱H)فتالازین کربوتیوهیدرازید (۳)

مخلوطی از فتالیک انیدرید (g ۱/۴۸، mol ۰/۰۱) و تیوکربوهیدرازید (g ۱/۰۶، mol ۰/۰۱) در حلال آب (۱۰ mL) به مدت ۵ ساعت رفلکس گردید. پس از پایان واکنش که به وسیله‌ی روش کروماتوگرافی لایه‌ی نازک (TLC) با نسبت حلال کلروفرم به متانول ۹۵ به ۵ تشخیص داده شد، محلول حاصل تا دمای اتاق سرد شد که در نتیجه، ۲۰ g جامد بلورین سفید رنگ (ترکیب ۳) با نقطه‌ی ذوب $8-227^{\circ}\text{C}$ و بازده ۸۵ درصد به دست آمد.

$^1\text{H-NMR}$: σ (d_6 -DMSO), 4.5-6.7 (broad, 3H, NH₂), 7.9-8.0 (m, 4H, Ph), 9.6 (s, H, NH of phtalazine)

IR: ν (KBr disc): ν , 3350, 3150, 1810, 1745 Cm^{-1}

MS: m/z , 235 (M)

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C 45.76, H 3.39, N 23.73, S 13.56; Found C 44.83, H 3.27, N 23.90, S 13.56

۲-۳ سنتز ۱-تیوکسو-۲-اوسو-۴-دی هیدرو [۵,۴,۲,۱]تترازینو [b-۲,۱]فتالازین-۱۱-اوسو-۱۱-اوسو (۴)

مخلوطی از ترکیب (۳) (g ۰/۲۱۲، mol ۰/۰۰۱) و تری‌متیل‌اورتوفرمات (g ۰/۲۱۹، mL ۰/۲) در حلال اتانول (۵ mL) به مدت ۴ ساعت رفلکس گردید. پس از پایان واکنش که به وسیله‌ی TLC با نسبت حلال کلروفرم به متانول ۹۵ به ۵ تشخیص داده شد، محلول حاصل تا دمای اتاق سرد شد. رسوب به دست آمده صاف شده و پس از شستشو با آب در حلال اتانول متبلور گردید که در نتیجه، ۰/۱۷ g جامد بلورین سفید رنگ (ترکیب ۴) با نقطه‌ی ذوب $2-251^{\circ}\text{C}$ و بازده ۷۰ درصد به دست آمد.

$^1\text{H-NMR}$: σ (d_6 -DMSO), 7.9-8.5 (m, 4H, Ph), 9.4 (s, 1H, H of tetraazine), 11.6-13.4 (broad, 1H, NH)

IR: ν (KBr disc): 3200, 1780, 1750 Cm^{-1} ; m/z : 245 (M^+)

MS: m/z , 245 (M^+)

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C 48.78, H 2.44, N 22.76, S 13.01; Found C 49.52, H 2.41, N 23.12, S 12.30

۳-۳ سنتز ۴-متیل-۱-تیوکسو-۲-او-دی هیدرو[۵و۴و۲او]تترازینو[b-۲او]فتالازین-۱و۶-۱

دی اون (۵)

مخلوطی از ترکیب (۳) (g ۰/۲۳۶، mol ۰/۰۰۱)، تری متیل اورتو استات (mL ۰/۲، g ۰/۲۴۰، mol ۰/۰۰۲) و هیدروکسید پتاسیم (g ۰/۲۳، mol ۰/۰۰۴) در حلال اتانول (mL ۱۰) به مدت ۵ ساعت رفلکس گردید. پس از پایان واکنش که به وسیله TLC با نسبت حلال کلروفرم به متانول ۹۵ به ۵ تشخیص داده شد، محلول حاصل تا دمای اتاق سرد شده و سپس با اسید کلریدریک رقیق خنثی شد. رسوب به دست آمده صاف شده و پس از شستشو با آب در حلال اتانول متبلور گردید که در نتیجه، g ۰/۱۳ جامد بلورین زرد رنگ با نقطه ذوب °C ۲۶۲-۳ و بازده ۵۰ درصد به دست آمد.

¹H-NMR: σ (d₆-DMSO), 3.5 (s, 3H, CH₃), 7.9-8.2 (m, 4H, Ph), 14.3 (s, 1H, NH)

IR: ν (KBr disc): 3200, 1790, 1750 Cm⁻¹

MS: m/z, 260 (M)

Anal. Calcd for C₁₁H₈N₄O₂S: C 50.77, H 3.07, N 21.54, S 12.31; Found C 50.21, H 2.90, N 21.78, S 12.44

۳-۴ سنتز ۴-فنیل-۱-تیوکسو-۲-او-دی هیدرو[۵و۴و۲او]تترازینو[b-۲او]فتالازین-۱و۶-۱

دی اون (۶)

مخلوطی از ترکیب (۳) (g ۰/۲۳۶، mol ۰/۰۰۱) و بنزویک انیدرید (g ۰/۲۲۶، mol ۰/۰۰۱) در حلال اتانول (mL ۱۰) به مدت ۶ ساعت رفلکس گردید. پس از پایان واکنش که به وسیله TLC با نسبت حلال کلروفرم به متانول ۹۵ به ۵ تشخیص داده شد، محلول حاصل تا دمای اتاق سرد شد. رسوب به دست آمده صاف شده و پس از شستشو با آب در حلال اتانول متبلور گردید که در نتیجه، g ۰/۲ جامد بلورین سفید رنگ با نقطه ذوب °C ۱۹۶-۷ و بازده ۶۰ درصد به دست آمد.

¹H-NMR: σ (d₆-DMSO), 7.5-8.0 (m, 9H, 2Ph), 10.6 (s, 1H, NH)

IR: (KBr disc): ν (KBr disc): 3300, 1800, 1740 Cm⁻¹

MS: m/z, 321 (M⁺)

Anal. Calcd for C₁₆H₁₀N₄O₂S: C 59.62, H 3.10, N 17.74, S 9.94; Found C 59.93, H 2.91, N 17.50, S 9.62

۳-۵ سنتز ۴-آمینو-۱-تیوکسو-۲-دی‌هیدرو[۵و۴و۲]تترازینو[۱b-۲ا]فتالازین-۱۱و۶-

دی‌اون (۷)

مخلوطی از ترکیب (۳) (g ۰/۲۳۶، mol ۰/۰۰۱) و سیانوژن برمید (g ۰/۱۰۶، mol ۰/۰۰۱) در حلال اتانول ۷۵٪ (۱۰ mL) به مدت ۶ ساعت رفلکس گردید. پس از پایان واکنش که به وسیله TLC بانسبت حلال کلروفرم به متانول ۹۵ به ۵ تشخیص داده شد، محلول حاصل تا دمای اتاق سرد شده و سپس به آن آب (۲ mL) اضافه گردید. رسوب به دست آمده صاف شده و سپس در حلال اتانول متبلور گردید که در نتیجه، g ۰/۱۱ جامد بلورین زرد رنگ با نقطه‌ی ذوب °C ۱-۳۵۰ و بازده ۴۵ درصد به دست آمد.

¹H-NMR: σ (d₆-DMSO), 5.3 (s, 2H, NH₂), 7.8-8.3 (m, 4H, Ph), 14.2 (s, 1H, NH)

IR: (KBr disc): ν (KBr disc): 3300-3150, 1770, 1710 Cm^{-1}

MS: m/z, 261 (M)

Anal. Calcd for C₁₀H₇N₅O₂S: C 45.98, H 2.68, N 26.82, S 12.26; Found C 46.15, H 2.45, N 27.10, S 11.92

۳-۶ سنتز ۴-دی‌تیوکسو-۲-دی‌هیدرو[۵و۴و۲]تترازینو[۱b-۲ا]فتالازین-۱۱و۶-دی‌اون

(۸)

مخلوطی از ترکیب (۳) (g ۰/۲۳۶، mol ۰/۰۰۱) و کربن دی‌سولفید (g ۰/۱۵۲، mL ۰/۱۲) در حلال متانول (۱۰ mL) دارای هیدروکسید پتاسیم (g ۰/۱۱۲، mol ۰/۰۰۲) به مدت ۸ ساعت رفلکس گردید. پس از پایان واکنش که به وسیله TLC با نسبت حلال کلروفرم به متانول ۹۵ به ۵ تشخیص داده شد، محلول حاصل تا دمای اتاق سرد شده و سپس به آن آب (۵ mL) اضافه گردید. رسوب به دست آمده صاف شده و پس از شستشو با آب در حلال اتانول متبلور گردید که در نتیجه، g ۰/۱۸ جامد بلورین زرد رنگ با نقطه‌ی ذوب °C ۳-۳۲۲ و بازده ۶۵ درصد به دست آمد.

¹H-NMR: σ (d₆-DMSO), 7.8-8.4 (m, 4H, Ph), 14.2-14.5 (s, 2H, 2NH)

IR: ν (KBr disc): 3200, 3100, 1810, 1760 Cm^{-1}

MS: m/z, 277 (M⁺)

Anal. Calcd for $C_{10}H_6N_4O_2S_2$: C 43.17, H 2.16, N 20.14, S 23.02; Found C 42.76, H 2.31, N 20.35, S 22.70

مراجع

- ١ Pinkus, G., *Belstin*, 26, 2210.
- ٢ Blicke, F. F. and Swisher, R. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 56, 923 (1934).
- ٣ Blicke, F. F. and Weiskauff, O. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 1454 (1932).
- ٤ Clar, E., John, F. and Hawran, B., *Ber.*, 62B, 940 (1929).
- ٥ Dischendorfer, O., *Monatsh.*, 66, 201 (1935).
- ٦ Guyot, A. and Pignet, P., *Compt. Rend.*, 146, 984 (1908).
- ٧ Guyot, A. and Valette, F., *Ann. chim. phys.*, 23, 363 (1910).
- ٨ Scholl, R. and Neumann, H., *Ber.*, 66B, 118 (1922).
- ٩ Seer, C. and Dischendorfer, O., *Monatsh.*, 34, 1493 (1913).
- ١٠ Aggarwal, J. S., Darbari, N. L. and Ray, J. N., *J. Chem. Soc.*, 1929, 1941.
- ١١ Aggarwal, J. S., Khera, I. D. and Ray, J. N., *J. Chem. Soc.*, 1930, 2354.
- ١٢ Seidel, F. and Bezner, O., *Ber.*, 66B, 1566 (1932).
- ١٣ Kuroda, C. and Perkin, W. H., *J. Chem. Soc.*, 123, 2094 (1923).
- ١٤ Mitter, P. C. and Sen, J. N., *J. Chem. Soc.*, 111, 988 (1917).
- ١٥ Badger, G. M., *J. Chem. Soc.*, 1941, 351.
- ١٦ Bethiasx, F., *Ber.*, 32, 1104 (1899).
- ١٧ Borsche, W. and Heimbürger, G., *Ber.*, 48, 966 (1915).
- ١٨ Ruggli, P. and Zickendraht, C., *Helv. Chim. Acta.*, 28, 1377 (1945).
- ١٩ Thiele, J. and Falb, K. G., *Ann.*, 347, 112 (1906).
- ٢٠ Deseniss, M., *Ber.*, 39, 2275 (1906).
- ٢١ Gleu, K. and Pfannstiel, K., *J. prakt. Chem.*, 146, 137 (1936).
- ٢٢ Curtius, T., *J. Prakt. Chem.*, [2] 60, 275 (1894).
- ٢٣ Blaxksjia, J. J. and Bakels, H. A., *Rec. Trav. Chim.*, 56, 497 (1939).
- ٢٤ Drake, K. L. and Peck, R. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1313 (1946).
- ٢٥ Kautshy, H. and Hohn, H., *Kolloid-Z.*, 76, 164 (1936).
- ٢٦ Geyer, B. P. and Smith, G. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 3071 (1941).
- ٢٧ Langenbech, W. and Ruge, U., *Ber.*, 70B, 367 (1937).
- ٢٨ Richter, O., *Radiologica.*, 1, 50 (1937).
- ٢٩ Steigmann, A., *Chemistry & Industry*, 1941, 889.
- ٣٠ Steigmann, A., *J. Soc. Chem. Ind.*, 61, 36 (1942).
- ٣١ Fargher, R. G. and Perkip, W. H., *J. Chem. Soc.*, 119, 1721 (1921).
- ٣٢ Rowe, F. M. and Dunbar, C., *J. Chem. Soc.*, 11 (1932).
- ٣٣ Caprosu, M. C. and Andrei, M., *Arkivoc.*, 2001, 66-75.
- ٣٤ Druey J. and Ringier, B. H., *Helv. Chim. Acta.*, 34, 195-210 (1951).
- ٣٥ El-Feky, J. and Al-Ashmawi, S., *Poly.Chem.*, 1991, 65 (9-10) 1645-57.
- ٣٦ Faidallah Hassan, M. and Makki, M. S., *Afindad.*, 1998, 55 (475) 202-206.
- ٣٧ Yassin, F. A., Abd-El-Motti, F. and El-Fararg, A. F., *Bull. Nati. Res. Cent.*, 1995, 20 (21) 153-61.
- ٣٨ Adel, A. and Hans, Z., *J. Heterocyclic Chem.*, 1983, 20 (5) 1231-81.
- ٣٩ Occelli, E. Tarzia, G. and Barone, D., *Farmaco.*, 1989 44 (1), 29-37.
- ٤٠ Kazayasu, N., Tadashi, M., *Anti-cancer* 14 (9):683, 2003.
- ٤١ Haack, T., Fattori, R., Napoletano, M., *Bioorganic and medicinal chemistry*, vol 13, 4425, 2005.

پیوست‌ها

شرح دستگاه‌های استفاده شده

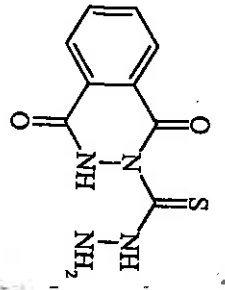
در بررسی‌های طیف‌سنجی و اندازه‌گیری دماهای نقطه ذوب ترکیبات سنتز شده از دستگاه‌های زیر استفاده شده است:

۱- دستگاه FT-NMR Bruker AC 100 MHz

۲- دستگاه طیف نگار جرم Massens Poektrometer

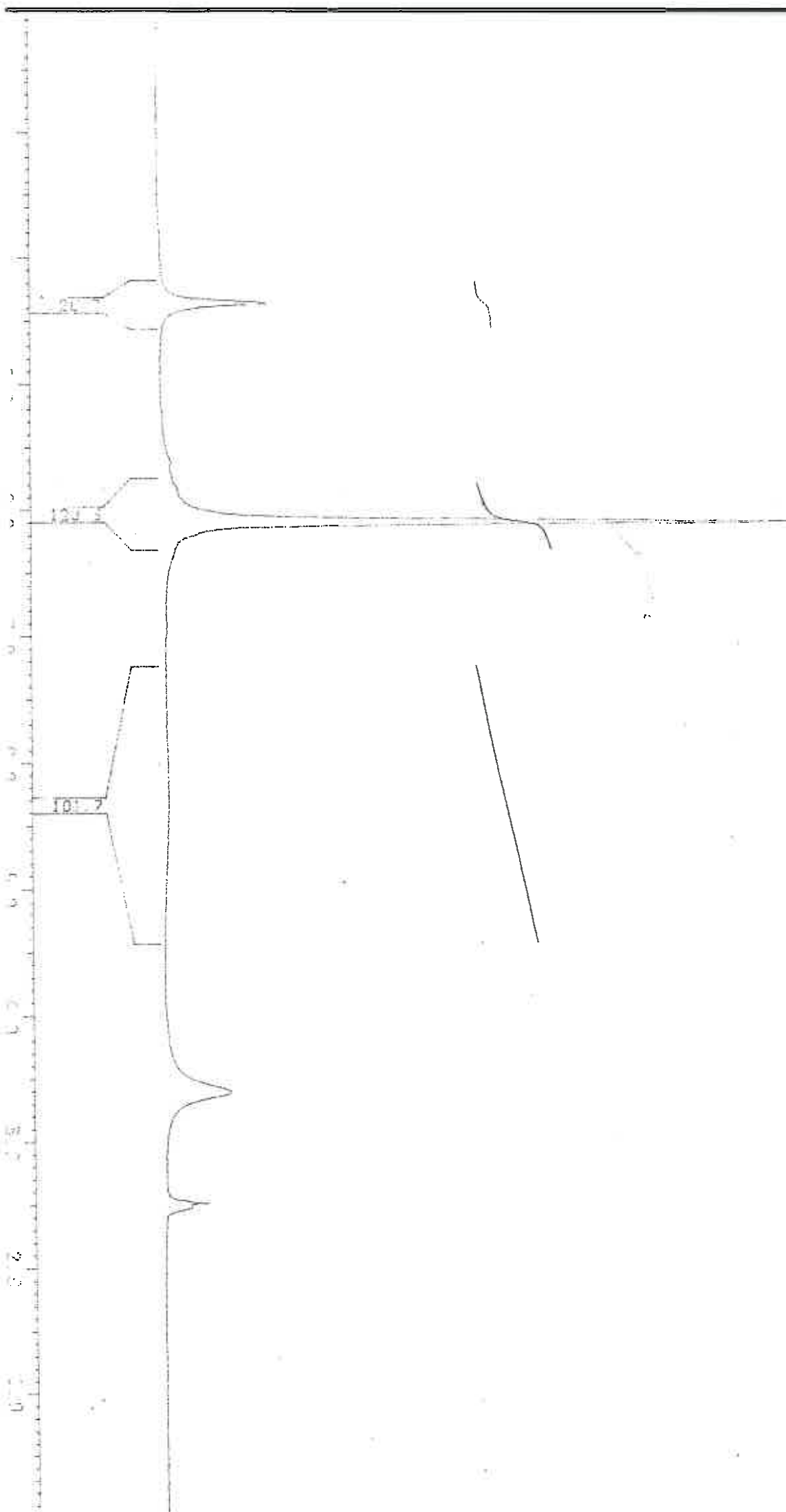
۳- دستگاه نقطه ذوب Electrothermal 9100

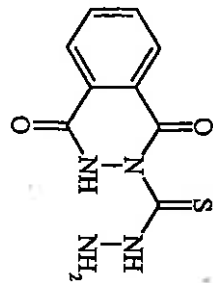
۴- دستگاه آنالیز عنصری Thermo Finnigan Flash EA microanalyser



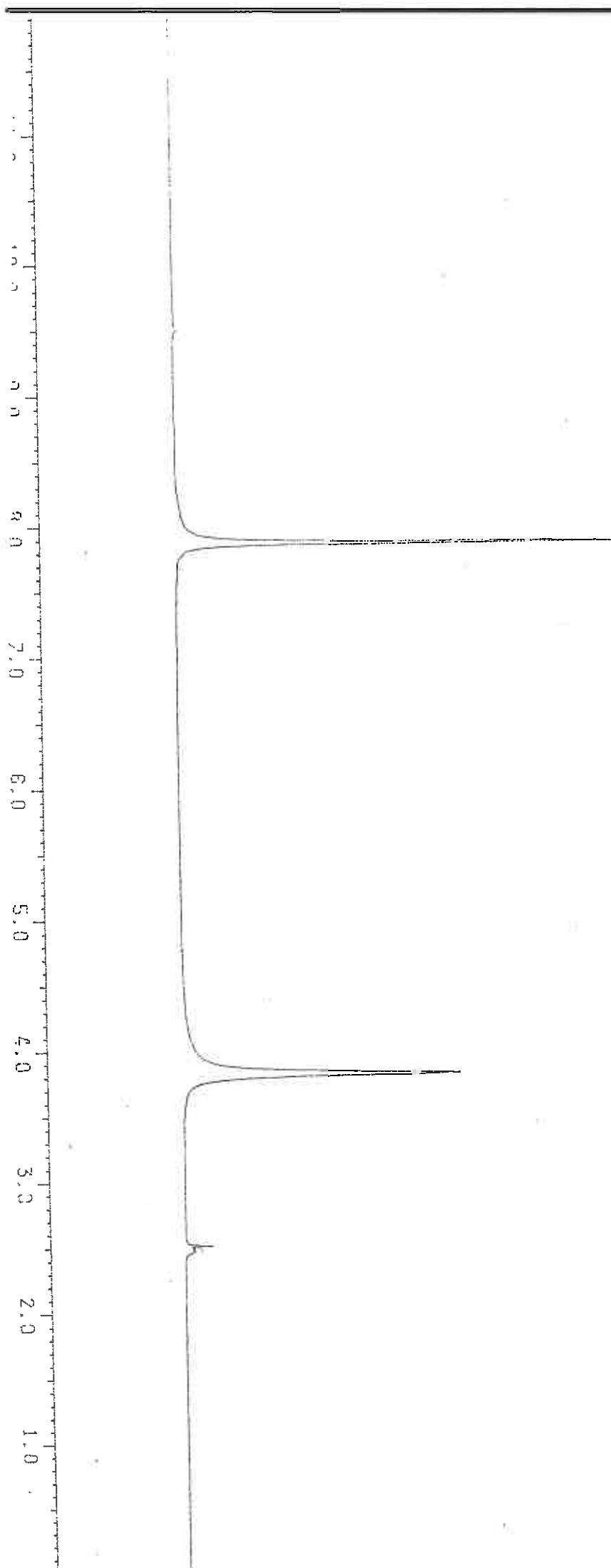
9.0332

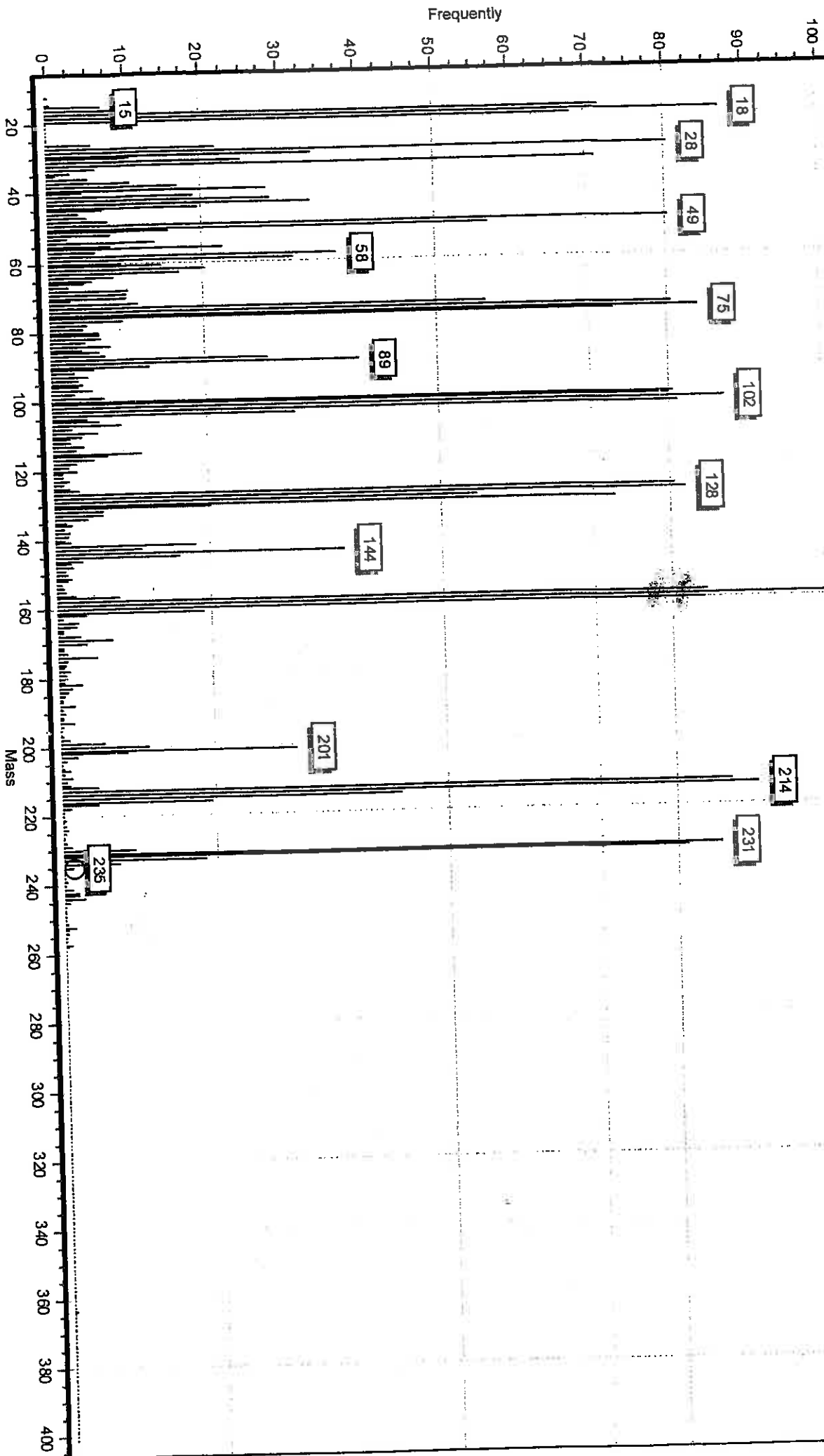
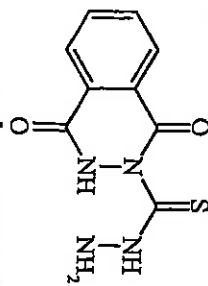
7.8332

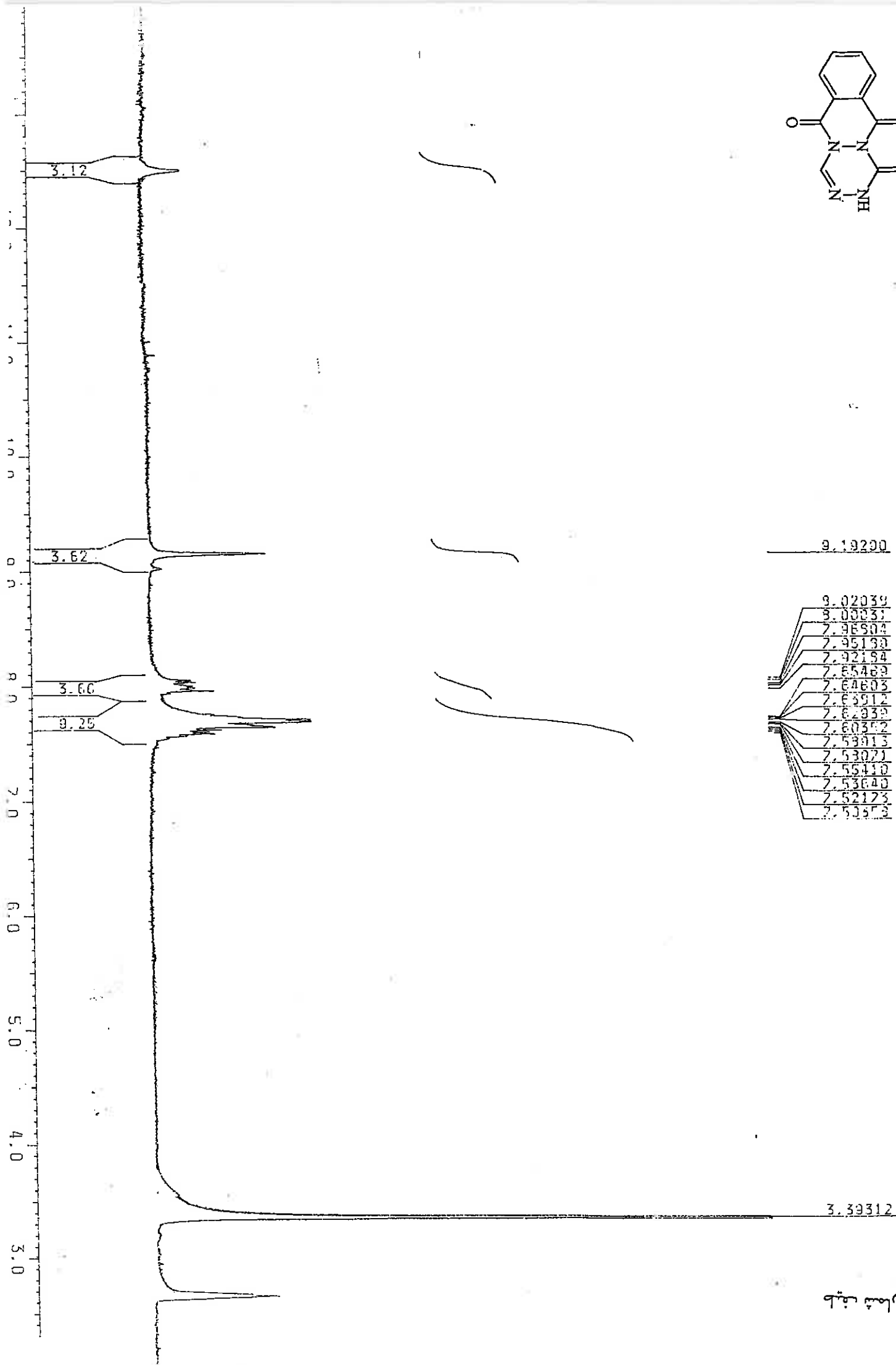
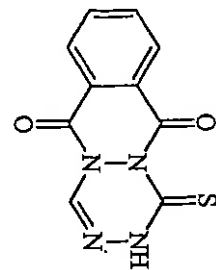




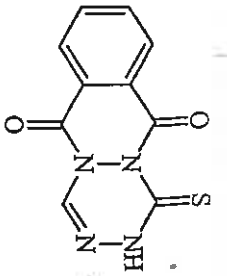
7.85924



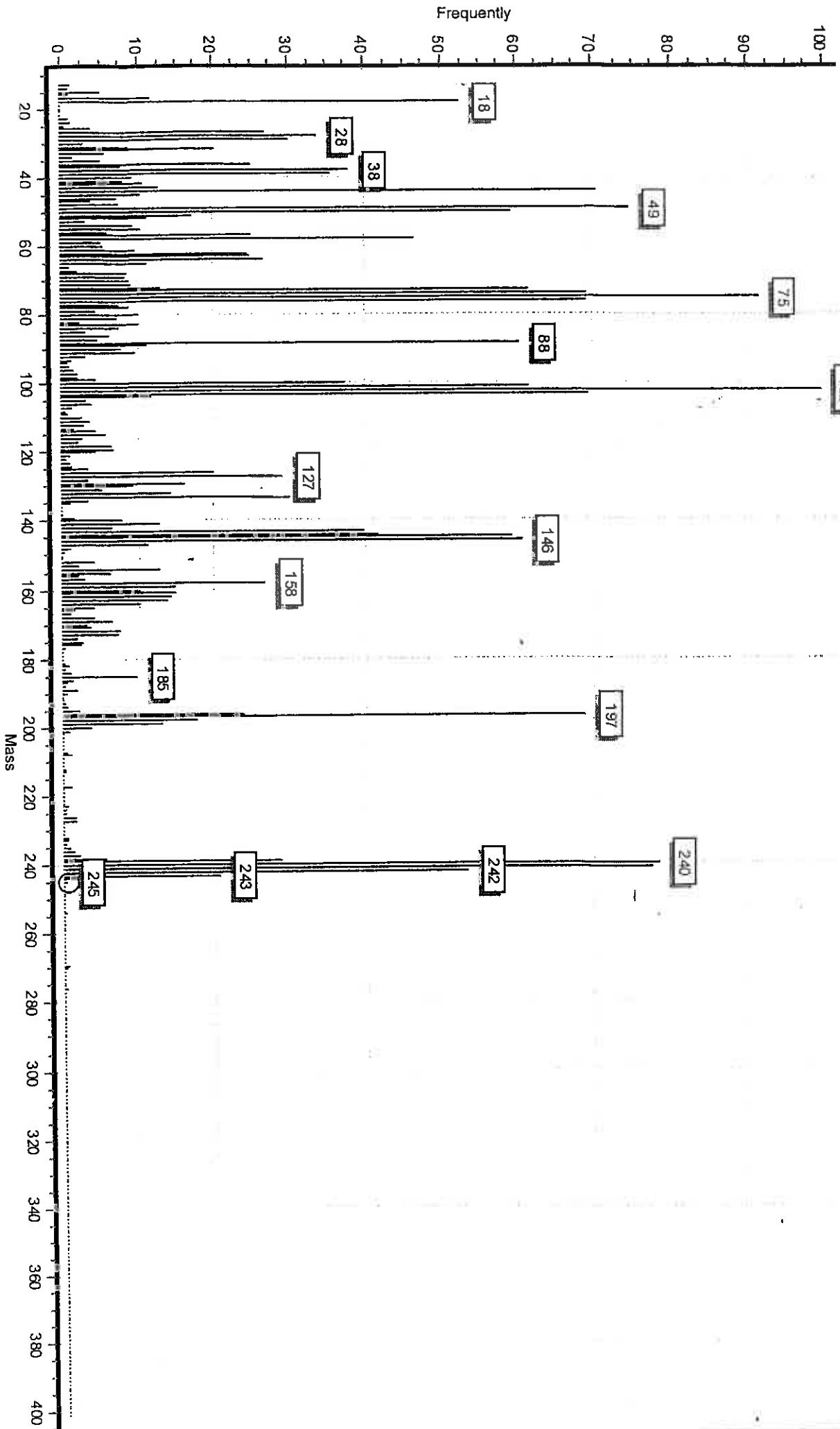




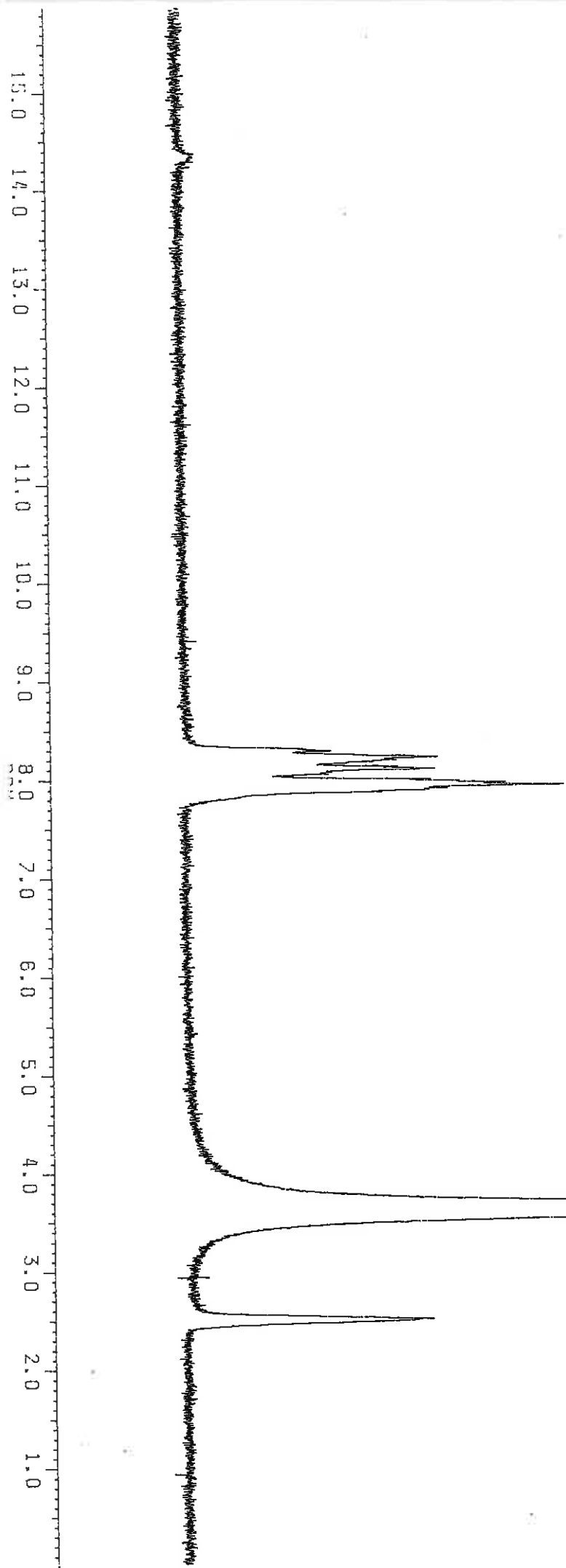
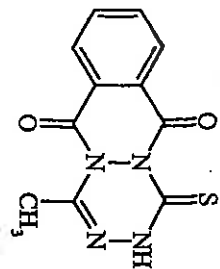
970 40960

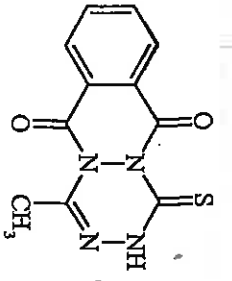


Chem. Dep., Sciences Faculty, Ferdowsi Univ., Mashhad, IRAN
 Mass Spectroscopy Laboratory

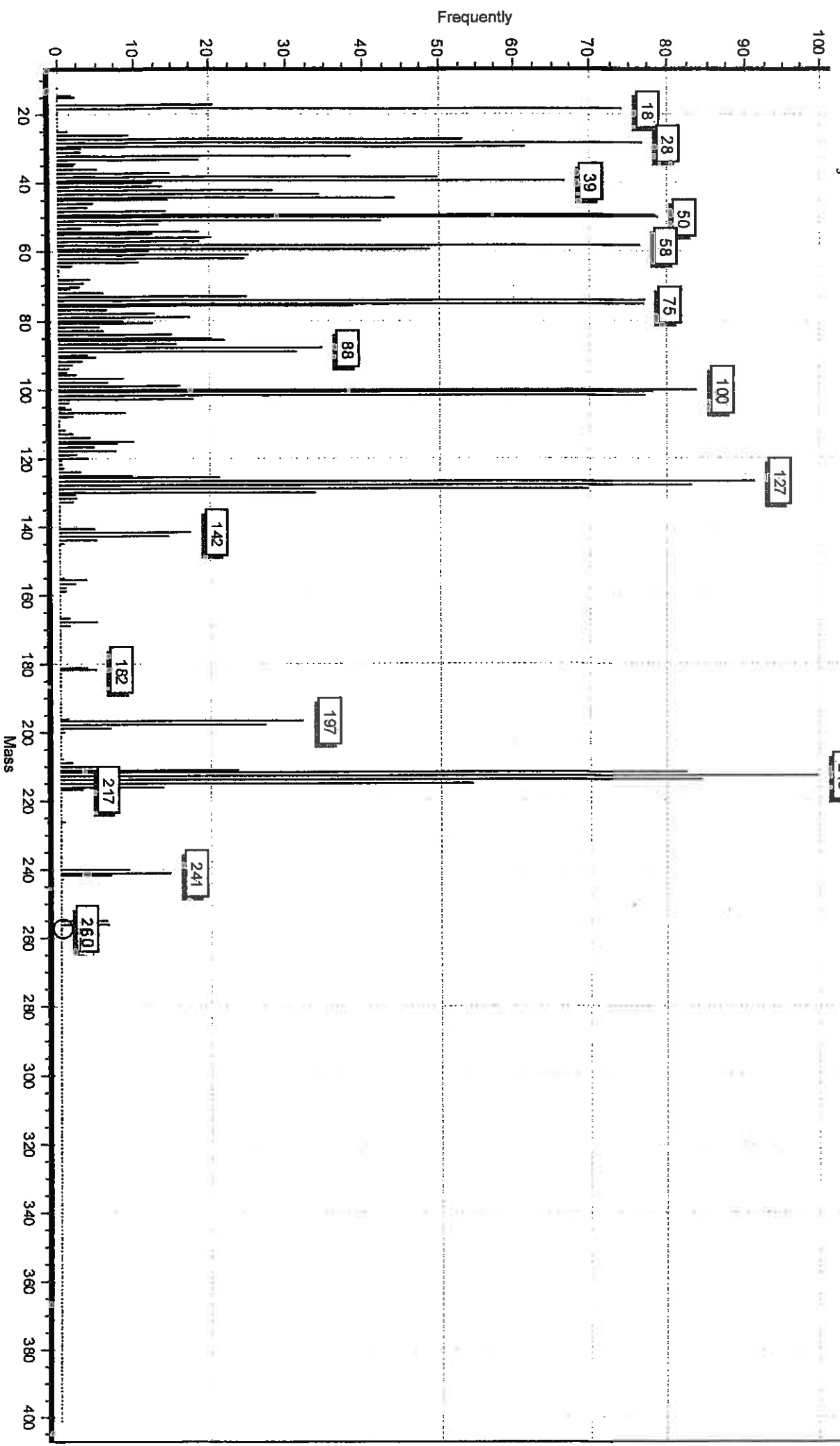


Name: نام نمونه Sample: Ph2 Date: 2005/05/01 Time: 10:40:24 Powered By: www.dadtahabar.com

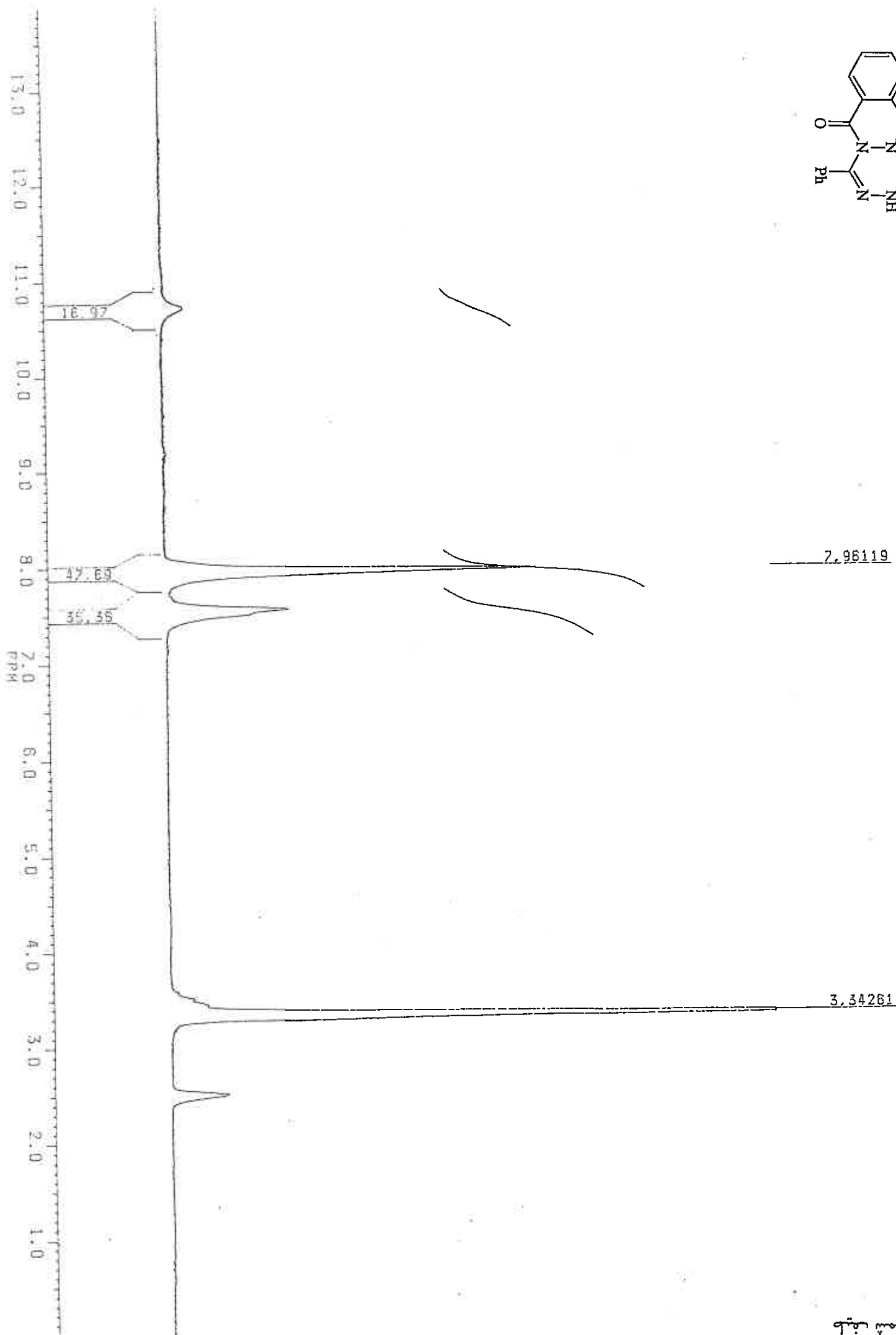
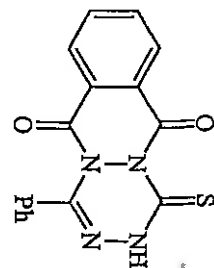


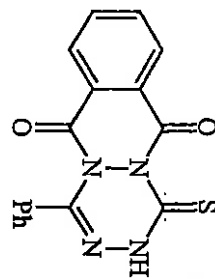


Chem. Dep., Sciences Faculty, Ferdowsi Univ., Mashhad, IRAN
 Mass Spectroscopy Laboratory



Name: نام نمونه Sample: P13 Date: 2005/06/06 Time: 09:32:43 Powered By: www.dadtabzar.com





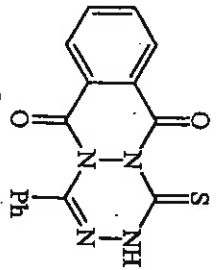
10.3825
10.5993

8.4101
8.2392
7.9449
7.5469

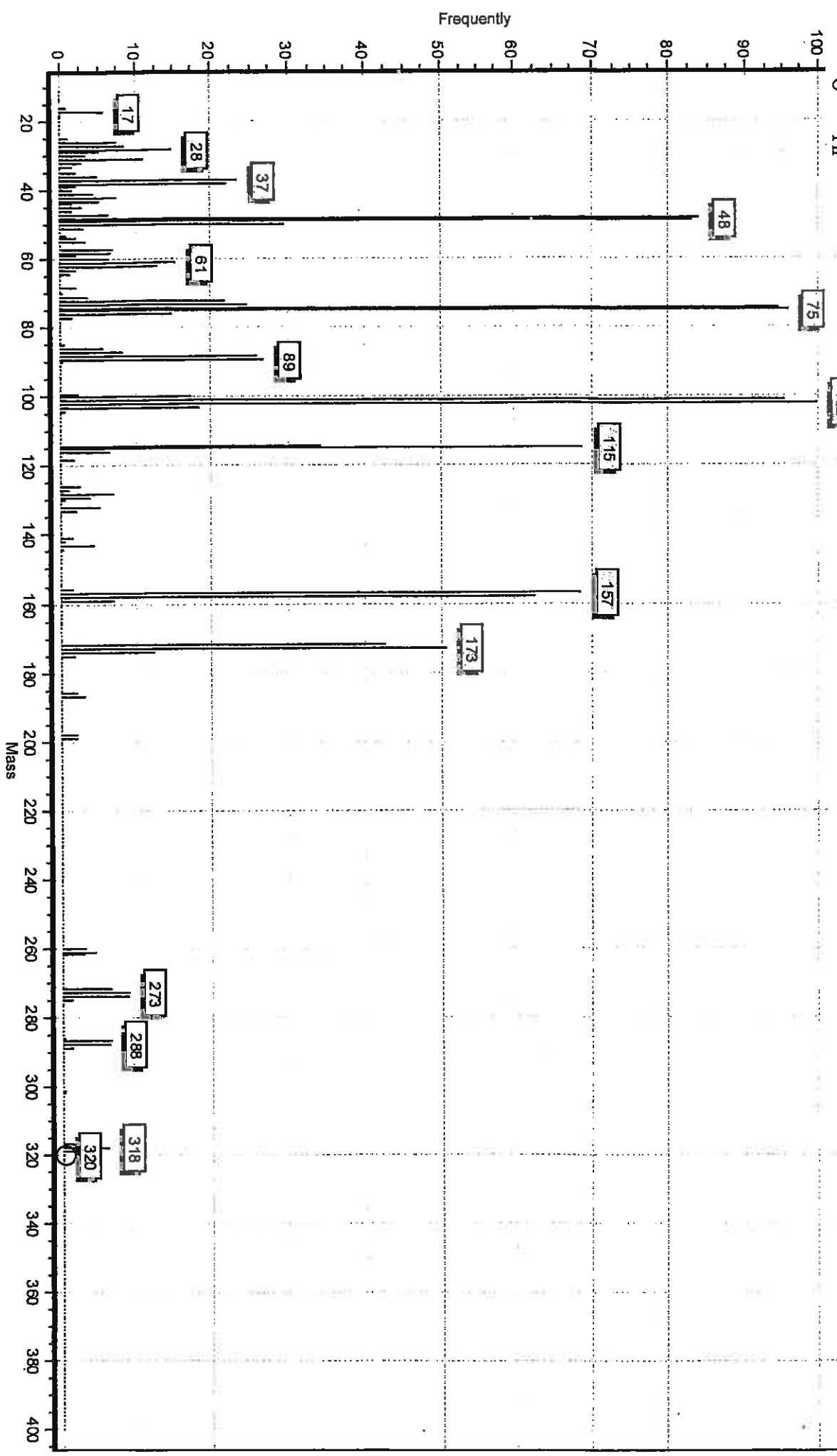
3.5259
3.3944

2.5020

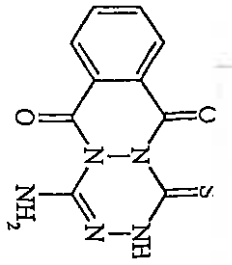
1.1165
1.0483
0.9774



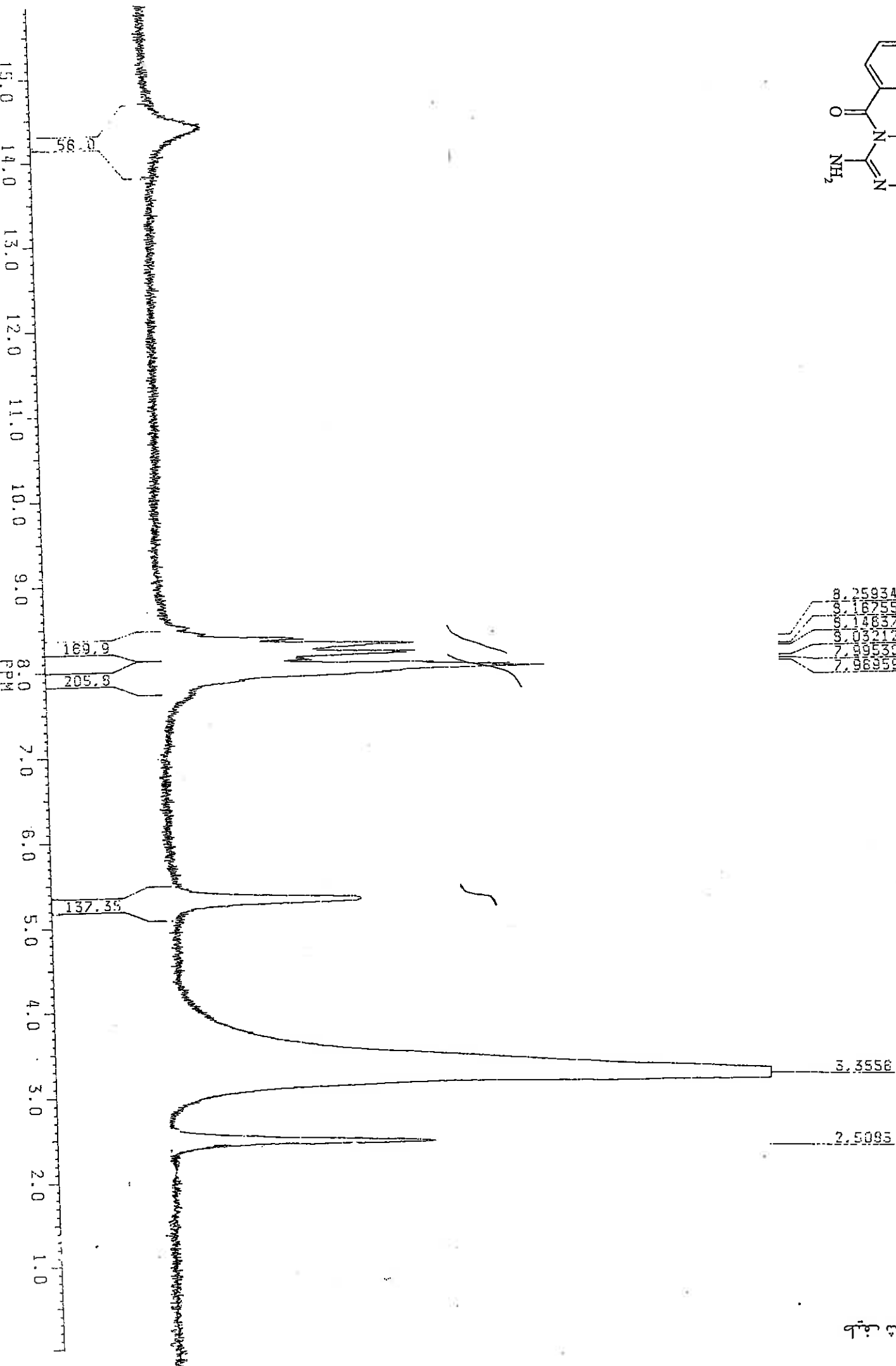
Chem. Dep. Sciences Faculty, Ferdowsi Univ., Mashhad, IRAN
 Mass Spectroscopy Laboratory

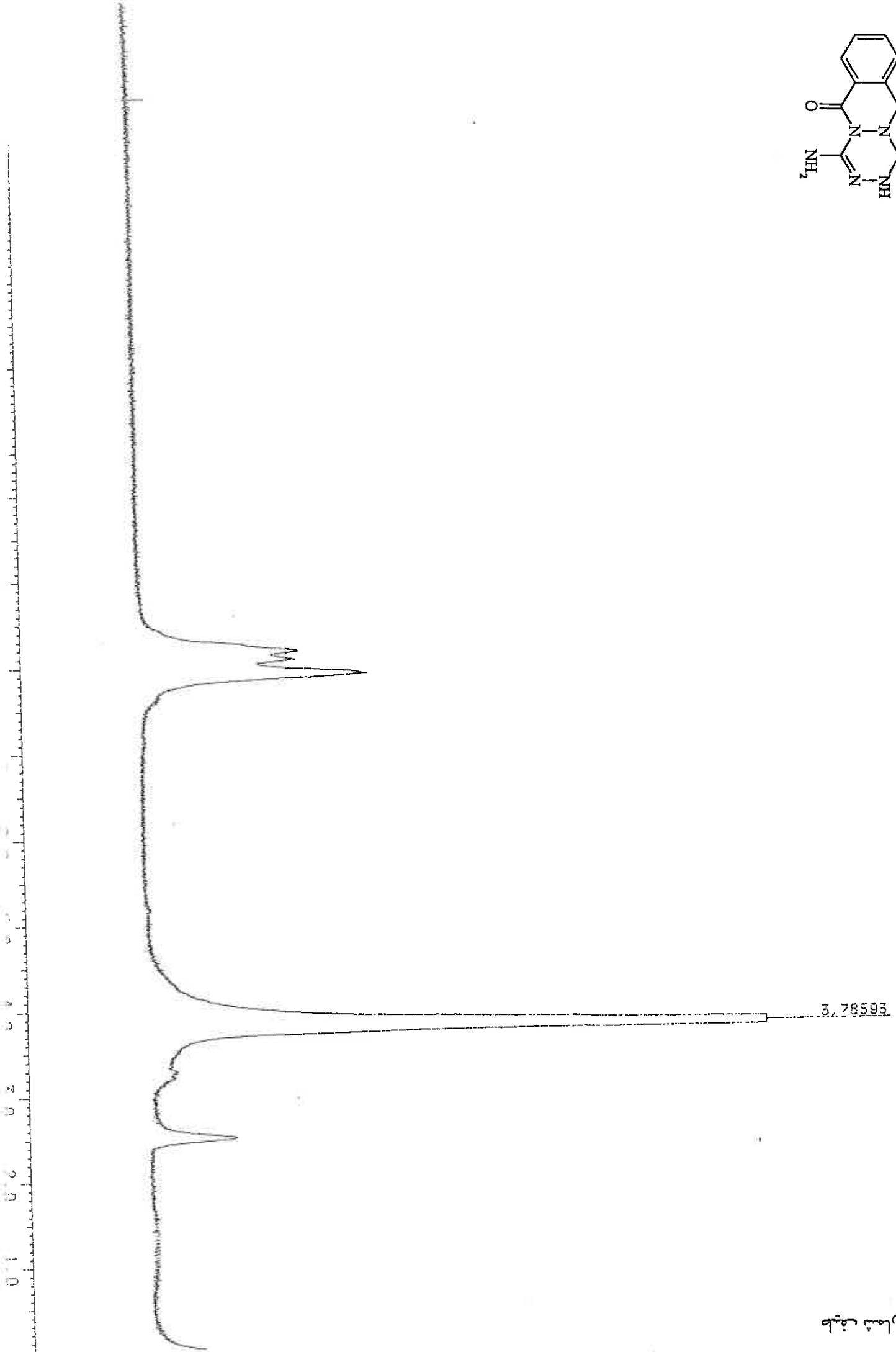
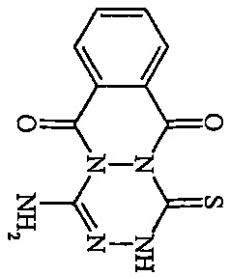


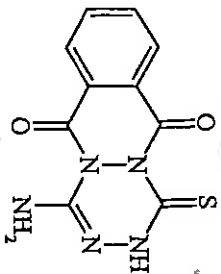
Name: ۲۰۰۵/۰۶/۰۶ Sample: Ph4 Date: 2005/06/06 Time: 10:16:17 L.J Powered By: www.dadgahzar.com



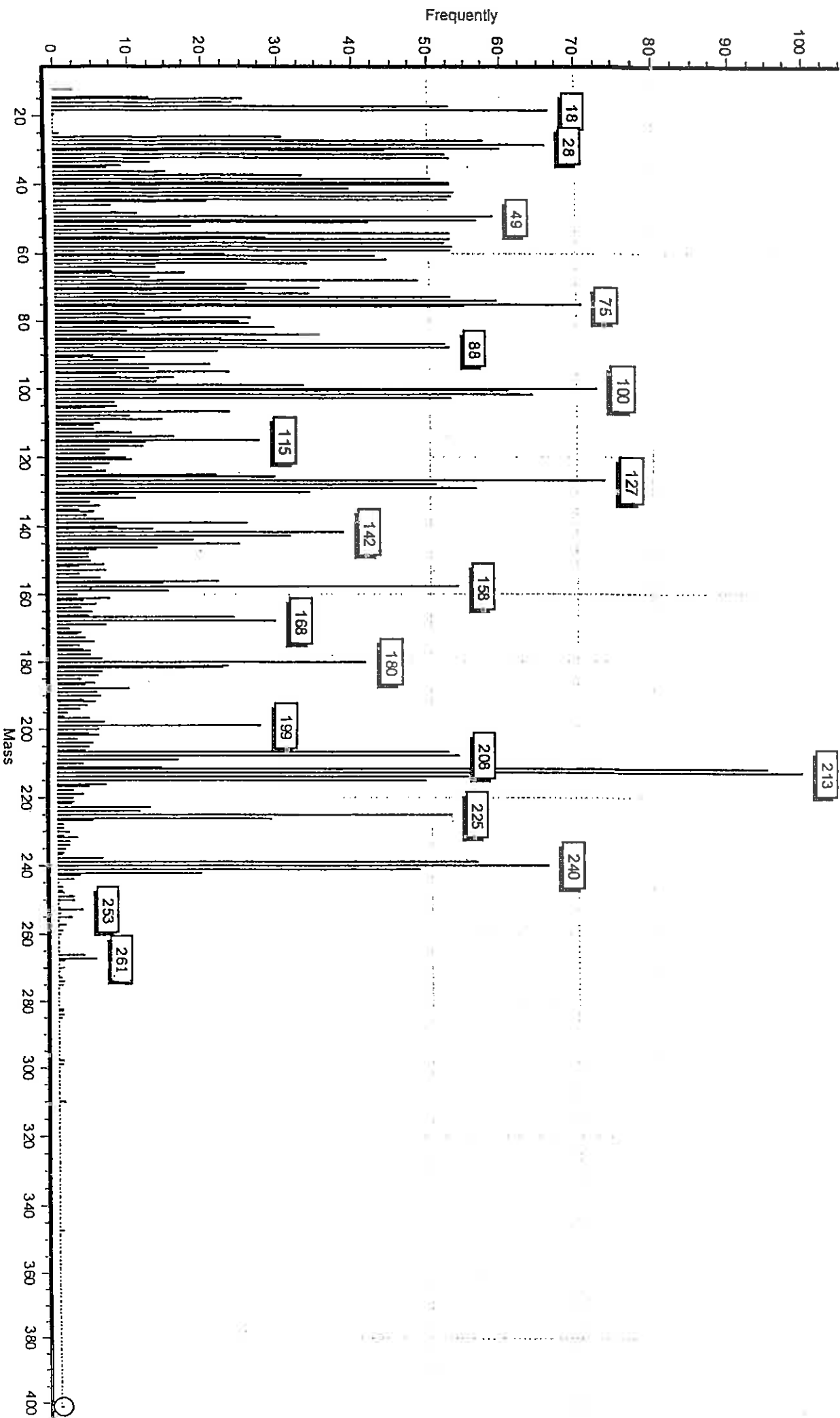
8	259.34
7	167.55
7	158.57
7	132.12
7	99.539
7	99.59



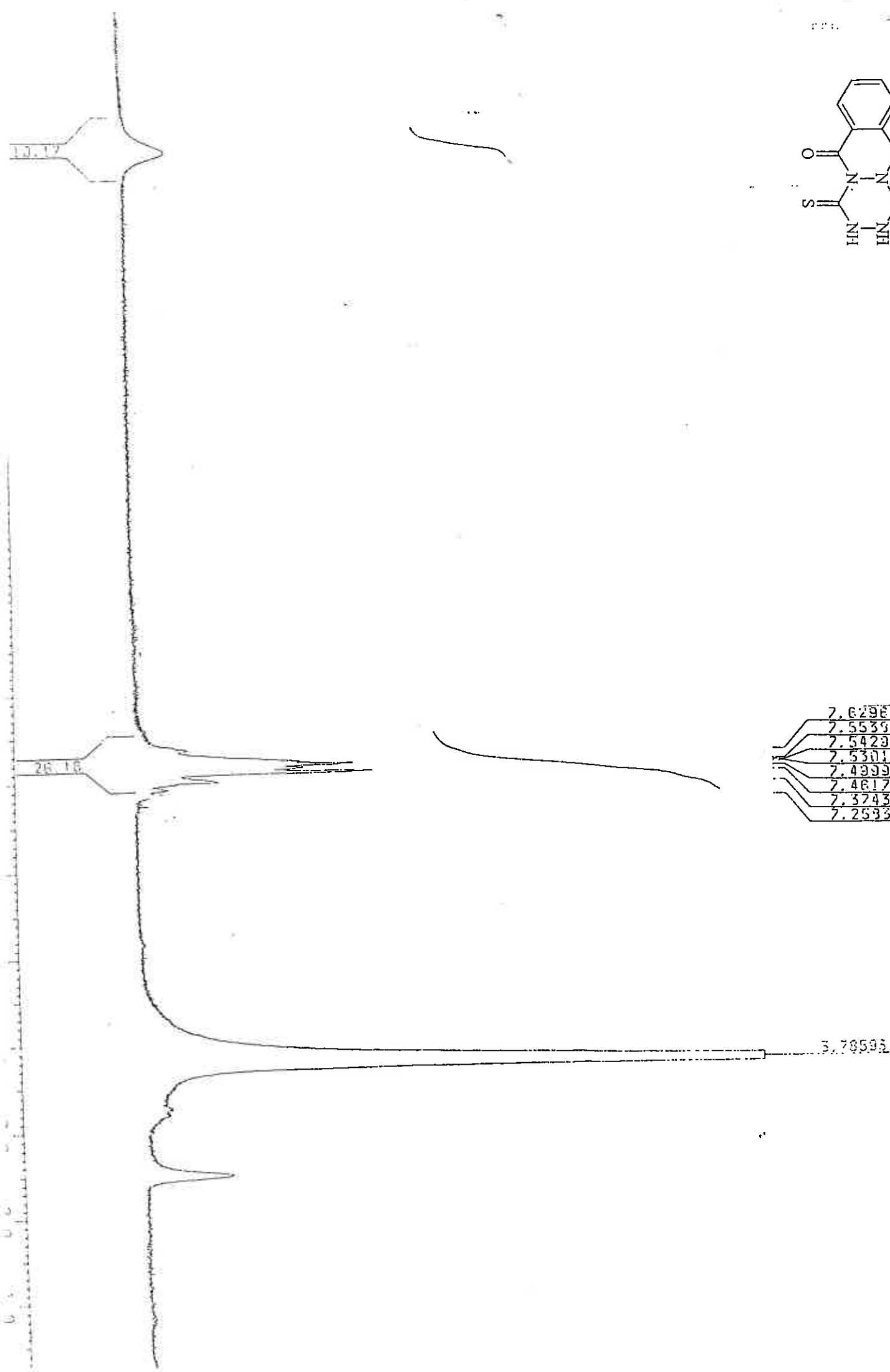
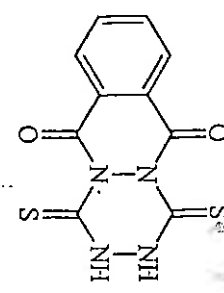


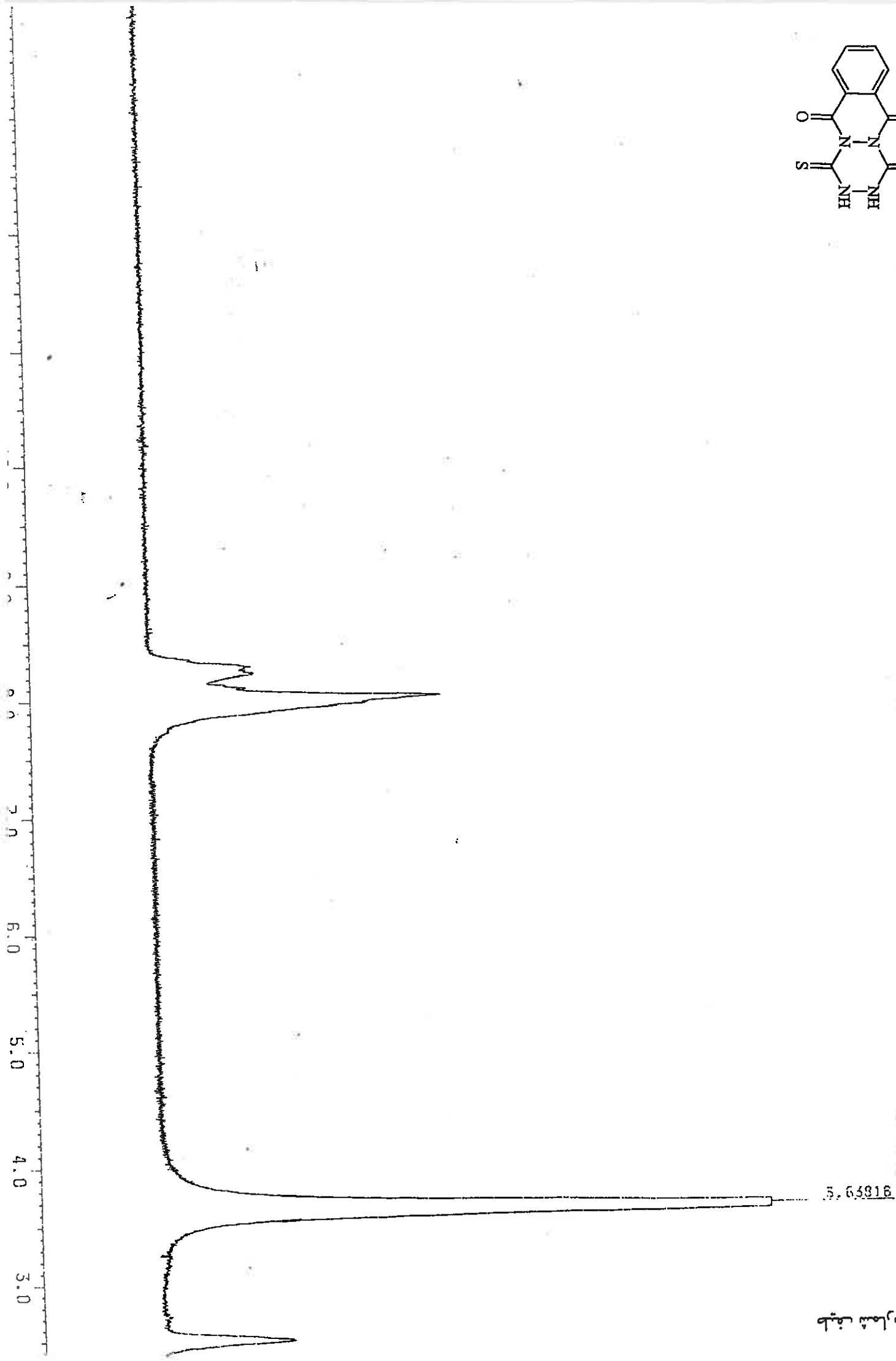
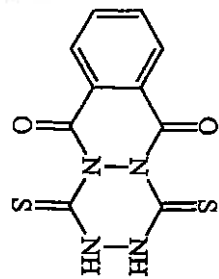


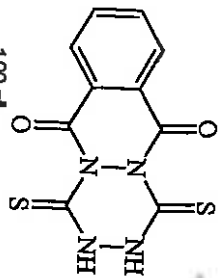
Chem. Dep., Sciences Faculty, Ferdowsi Univ., Mashhad, IRAN
 Mass Spectroscopy Laboratory



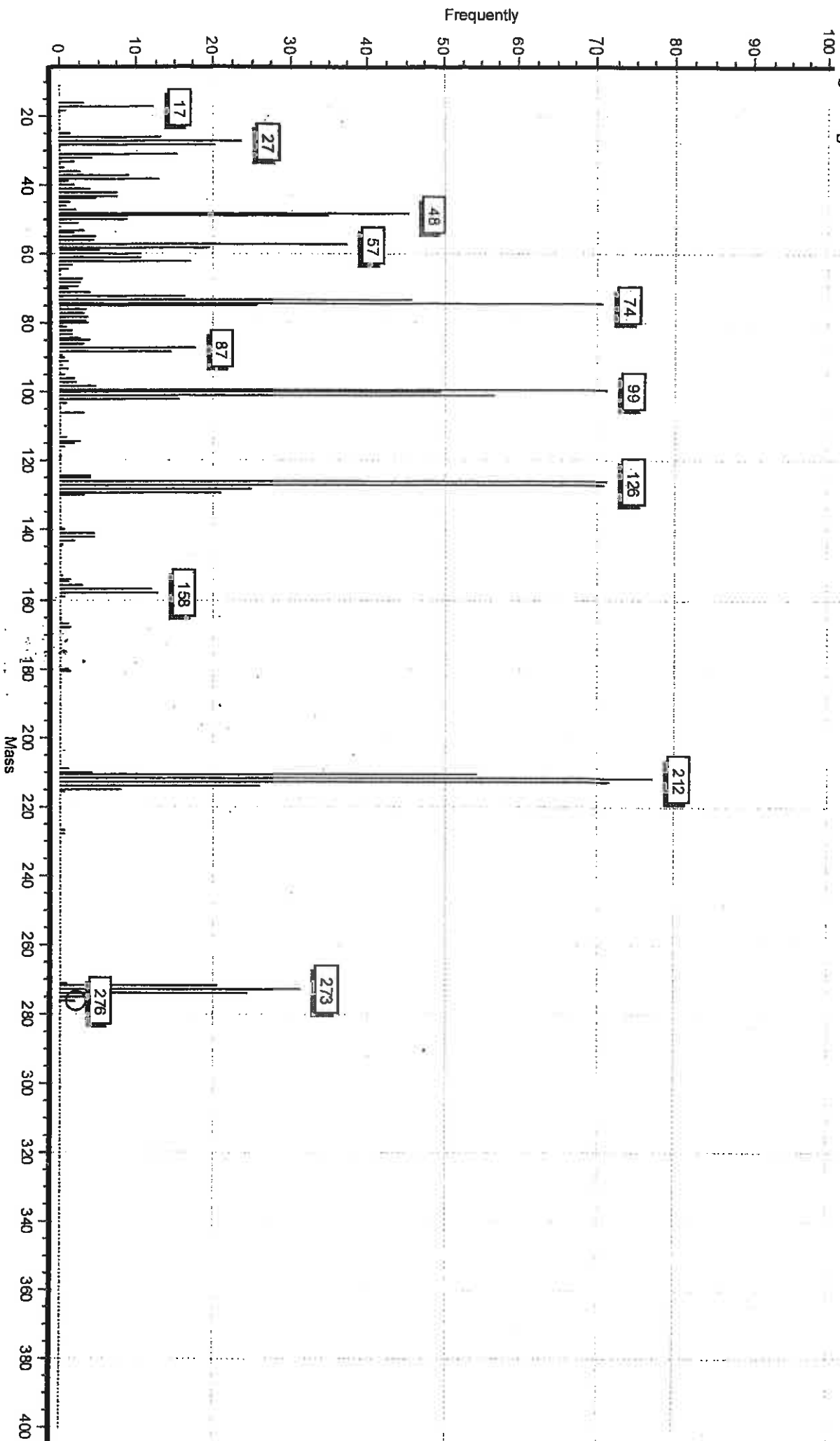
Name: jst jst Sample: Ph_b Date: 2005/08/20 Time: 10:13:21 Powered By: www.datatabzar.com







Chem. Dep., Sciences Faculty, Ferdowsi Univ., Mashhad, IRAN
Mass Spectroscopy Laboratory



Name: *طیف ماسه* Sample: Ph6 Date: 2005/06/06 Time: 10:04:16 ط. ج. Powered By: www.dadgahzar.com

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری
دانشگاه صنعتی شاهرود
دانشکده‌ی شیمی

حوزه‌ی معاونت پژوهشی

گزارش نهایی طرح پژوهشی

عنوان طرح:
تهیه‌ی سیستم ناجور حلقه‌ی جدید تترازینوفتالازین

شماره‌ی طرح: ۲۲۰۱۷

سال: ۱۳۸۵

ماه: تیر

مجری طرح: امیرحسین امین
همکار: محمد باخرد