بسم الله الرحمن الرحیم

دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده: شیمی

گروه: شیمی آلی

سنتز۱،۲،۳-تری‌آزول‌های جدید از ترکیبات استیلنی‌تری‌آزین و بنزوتری‌آزین

مصطفی لطفی

اساتید راهنما :

دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور:

دکتر محمد باخرد

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

دی ماه ۱۳۹۴

الهی!

تو را سپاس به خاطر توفیق آگاهی که به من عطا نمودی. خدایا به من قدرتی عطا کن که به استقبال آینده‌ای روشن پیش روم، صبر مرحمت فرما تا در سختی‌های روزگار همواره بکوشم.

با توجه به عنایات خاصه خداوند متعال، مساعدت و یاری خانواده عزیز، اساتید بزرگوار و دوستان خوبم، اکنون که پایان نامه خود را به پایان رسانده‌ام بر خود لازم می‌دانم تا در کمال ادب و احترام مراتب سپاس و قدردانی خالصانه و صمیمانه را از همه کسانی که من را در این پایان نامه یاری نموده‌اند ابراز داشته و کمال تشکر و امتنان را دارم. همچنین از خداوند متعال توفیق و سعادت همه‌ی پویندگان علم و دانش را خواهانم.

در ابتدا زحمات بی دریغ و حمایت‌های پدر، مادر و خواهر عزیزم را ارج می‌نهم که در طول دوران تحصیل، همواره موجب دلگرمی و آسودگی خاطر برایم بوده‌اند و بی شک در سایه ی حمایت‌های آنها امروز مرحله علمی دیگری را با موفقیت به پایان رسانده‌ام . در انتها از همراهی و همکاری کارکنان دانشکده شیمی که در این راه مرا یاری نموده اند کمال تشکر را دارم.

همچنین از استاد با کمالات و شایسته؛ جناب آقای دکتر کیوانلو که در کمال سعه صدر، با حسن خلق و فروتنی، از هیچ کمکی در این عرصه بر من دریغ ننموده و زحمت راهنمایی این پایان نامه را بر عهده گرفتند کمال تشکر و قدر دانی را دارم.

تعهد نامه

اینجانب **مصـــطفی لطفی** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته **شیمی آلی** دانشکده **شیمی** دانشگاه صنعتی شاهرود نویســـنده پایان نامه **ســـنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های جدید از ترکیبات اســـتیلنی‌تری‌آزین و بنزوتری‌آزین** تحت راهنمائی **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.*

چکیده

در این پروژه ابتـدا از واکنش ۶-متیل-۳-تیواکســـو-۴،۳-دی‌هیدرو-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون و ۲،۱-دی‌هیـدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین-۳(۴*H*)-تیون، بـا پروپارژیل برمید به ترتیب ترکیب‌های ۶-مـتـیـل-۳-(پـروپ-۲-ایـنـیـل‌تیو)-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون و ۳-(پروپ-۲-اینیـل‌تیو)-۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین بدست آمد. در ادامه از واکنش این ترکیبات با آزیدهای آروماتیک و یا به صـورت سـه جزئی با سـدیم آزید و هالیدهای آلیفاتیک در حضـور کاتالیزگر مس(II) اسـتات و سدیم‌آسکوربات در حلال DMF ترکیبات جدید ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های متصل شده به حلقه هتروسیکلی ۴،۲،۱-تری‌آزین و ۴،۲،۱-بنزوتری‌آزین با بهره بالا سنتز شد.

کلمات کلیدی: ۳،۲،۱-تری‌آزول، مس(II) استات ، سدیم آزید، ۴،۲،۱-تری‌آزین، هالید آلیفاتیک.

فهرست

فهرست طرح‌ها

فهرست جدول‌ها

فهرست طیف‌ها

فصل اول

مقدمه

۱) مقدمه:

۱-۱) شیمی کلیک

در سال‌های اخیر، شیمی کلیک[۱] به دلیل متصل کردن واحدهای کوچک به هم به یک واکنش بسیار مهم تبدیل شده است [۱]. شیمی کلیک کاربردهای گسترده‌ای در داروسازی [۲]، شیمی ترکیبی[۲] [۳]، سنتز مولکول‌های هدف در شیمی آلی [۴]، اتصال به DNA و پروتئین [۵] و در واکنش‌های اتصال دهنده‌ی ساختارهای زیستی [۶] دارد.

در سال ۲۰۰۱ کلب[۳]، فین[۴]و شارپلس[۵] مجموعه ای از معیارها را به منظور شناسایی واکنش‌های ویژه برای تولید مولکول‌های بزرگ از قطعه‌های کوچک و پیوندهای دارای هترواتم تعریف کردند که آن را شیمی کلیک نامیدند[۷]. شیمی کلیک مجموعه‌ای از واکنش‌های قدرتمند، قابل اعتماد و انتخابی برای سنتز سریع ترکیبات مفید جدید می‌باشد[۸]. شارپلس، مجموعه‌ای از معیارهای دقیق را برای شیمی کلیک تعریف کرده که به صورت زیر بیان می‌شود[۷]:

۱. واکنشی که بسیار هدفمند باشد و بازده‌ی بالایی از محصول تولید کند.
۲. در طی انجام واکنش، محصول‌های جانبی تولید نشود، و اگر محصول جانبی در واکنش حاصل می‌شود، بتوان آن‌را به وسیله‌ی روش‌های غیرکروماتوگرافی از واکنش حذف کرد.
۳. واکنش فضا ویژه باشد.
۴. شرایط انجام واکنش، کاملا ساده باشد. به عبارتی شرایط ایده‌آل و مراحل انجام واکنش به اکسیژن و آب حساس نباشد.

---

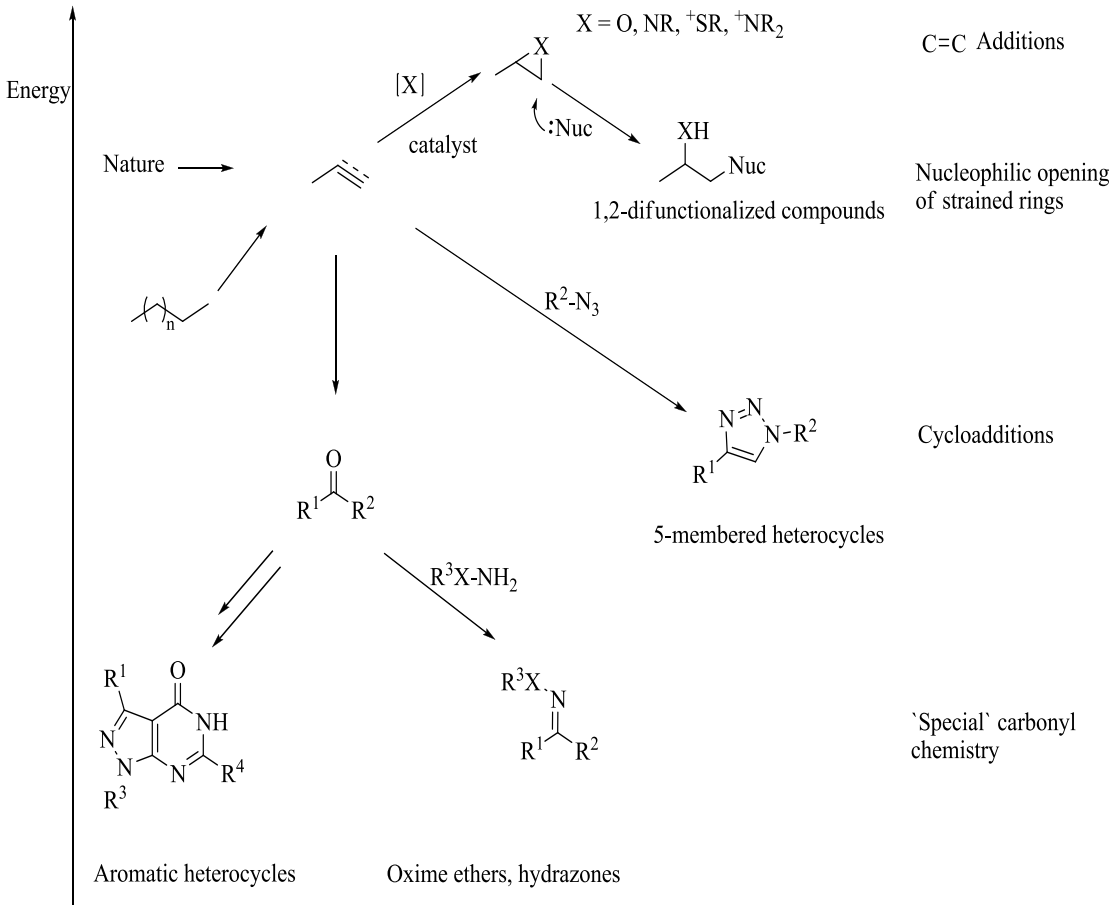
[۱]-Click Chemistry
[۲]-Combinatorial chemistry
[۳]-Kolb, H. C
[۴]-Finn, M. G
[۵]-Sharpless, K. B

۵. مواد اولیه و معرف‌ها در دسترس باشند.

۶. برای انجام واکنش از هیچ حلالی استفاده نشود و اگر وجود حلال الزامی است، از حلال بی خطر و سبز (آب، اتانول و...) استفاده شود که به آسانی از واکنش حذف گردد.

۷. واکنش برای تولید یک محصول، گزینش پذیر باشد.

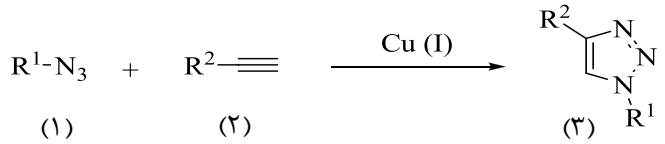
واکنش‌های تشکیل پیوند کربن-هترو اتم که به دلیل داشتن شرایط واکنش کلیک مورد مطالعه قرار گرفتند، شامل مثال‌های معروفی هستند که می‌توان آن‌ها را به صورت زیر معرفی نمود (طرح ۱-۱) [۹]:



طرح ۱-۱: واکنش‌های شیمی کلیک [۹]

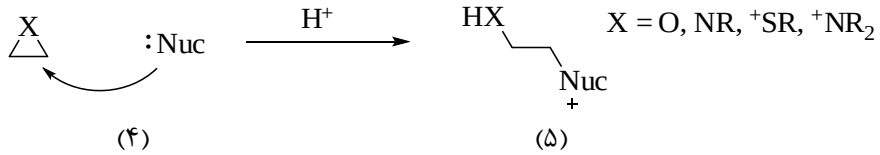
۱-۱-۱) طبقه بندی واکنش‌های کلیک:

۱. واکنش‌های حلقه‌زایی[۱]: این واکنش‌ها شامل حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی و حلقه‌زایی دیلز-آلدر[۲] است (طرح ۱-۲) [۱۰].



طرح ۱-۲: حلقه‌زایی هویزگن ۳،۱-دوقطبی آزید و آلکین انتهایی

۲. واکنش‌های بازشدن حلقه‌های هتروسیکلی توسط حمله‌ی هسته‌دوست‌ها: از هتروسیکل‌های تحت فشار الکترون‌دوست، می‌توان به آزیریدین‌ها، اپوکسیدها، سولفات‌های حلقوی، یون‌های آزیریدینیوم، یون‌های اپی‌سولفونیوم و غیره اشاره کرد (طرح ۱-۳)[۱۰].



طرح ۱-۳: بازشدن حلقه‌ی هتروسیکلی توسط حمله هسته‌دوست

۳. واکنش‌های شیمی کربونیل‌ها از نوع غیر آلدولی[۳]: این واکنش‌ها شامل تشکیل اوره‌ها، تیواوره‌ها، هیدرازون‌ها، اکسیم اترها، آمیدها، هتروسیکل‌های آروماتیک و غیره است. واکنش‌های کربونیل از نوع آلدولی[۴] به‌دلیل نیروی محرکه ترمودینامیکی کم، زمان واکنش طولانی و محصولات جانبی فراوان جزء واکنش‌های کلیک نیستند (طرح ۱-۴ و ۱-۵) [۹].

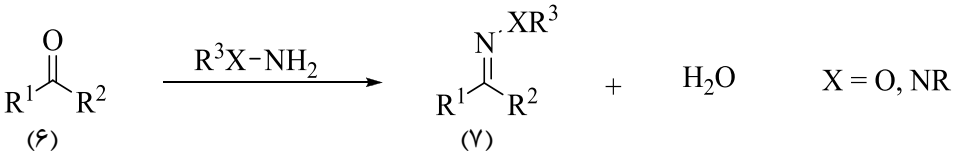
---

[۱]- Cycloadditions

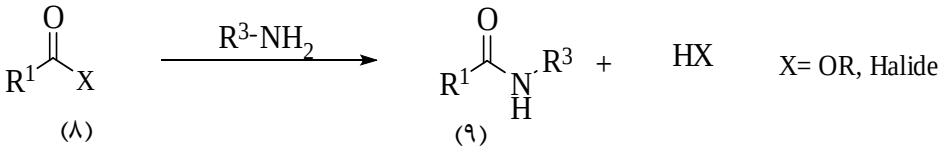
[۲]- Diels-Alder cycloadditions

[۳]- Non-aldol

[۴]- Aldol

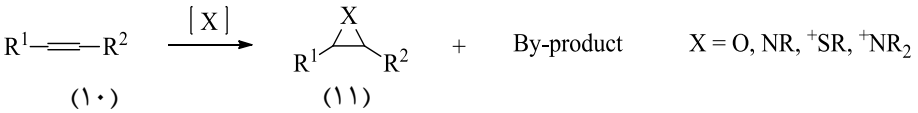


طرح ۱-۴: تشکیل هیدرازون/ اکسیم اتر

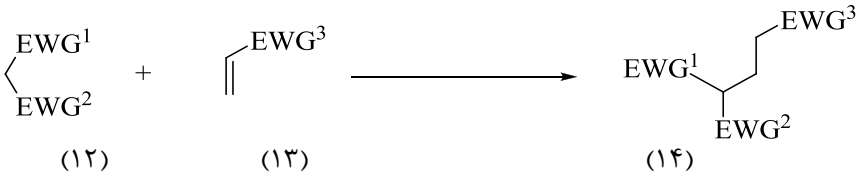


طرح ۱-۵: تشکیل آمید/ ایزو اوره

۴. واکنش‌های افزایشی به پیوندهای چندگانه کربن-کربن: این دسته از واکنش‌های افزایشی شامل واکنش‌های اکسایشی نظیر اپوکسیددار شدن[۱]، آزیریدینه کردن[۲]، افزایش سولفونیل هالیدها و نیتروزیل هالیدها بوده، و برخی از افزایش‌های مایکل[۳] را نیز دربر می‌گیرد (طرح ۱-۶ و ۱-۷) [۹،۱۰].



طرح ۱-۶: تشکیل حلقه‌های سه‌تایی



طرح ۱-۷: واکنش‌های افزایشی پیوندهای چندگانه کربن-کربن

۱- Epoxidation

۲- Aziridination

۳- Michael addition

۱-۱-۲) واکنش حلقه زایی هویزگن:

از میـان واکنش‌هـای مطرح شـــده، واکنش حلقـه‌زایی هویزگن[۱] که منجر به حلقه تری‌آزول می‌شود از اهمیت خاصی برخوردار است. توجه به ساختارهای تری‌آزول، نه فقط به علت راحتی سـنتز آنها بلکه به علت کاربردهای بیولوژیکی و فارماکولوژیکی آنها اسـت[۱۱]. برای تشـکیل حلقه‌ی تری‌آزول، واکنش حلقه‌زایی هویزگن از گسـتره‌ی بسیار وسیعی از استخلاف‌ها بر روی ترکیبات آزید(۱) و آلکین(۲) استفاده می‌کنند.

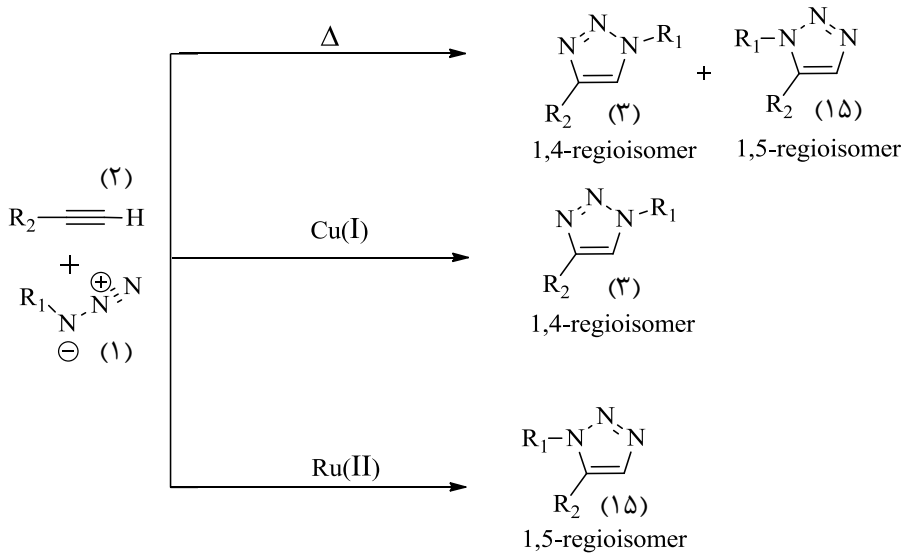
این واکنش بیش از ۴۰ سال دارای بازده‌ی کم، ایجاد مخلوطی از ایزومرهای[۲] ۱،۴- (۳) و ۱،۵- (۱۵)، نیـاز بـه حرارت، زمـان طولانی واکنش برای تکمیـل شـــدن و همچنین زمان زیاد برای جداکردن دو ایزومر با روش‌های کروماتوگرافی کلاسـیک بوده اسـت [۱۲]. در سال ۲۰۰۲، دو گروه تحقیقاتی شارپلس و ملدال[۳] بطور مستقل با بکار بردن نمک مس(I)، سرعت واکنش را به میزان ۱۰ میلیون بار تسـریع نمودند [۱۳]. کاتالیزگر مس(I) در دمای اتاق و یا با کمی حرارت دادن، فقط یکی از دو ایزومر، یعنی ایزومر جهـت گزین ۱،۴- (۳) را در واکنش مربوطـه ایجاد می‌نماید. همچنین کاتالیزگر روتنیوم(II)، منجر به محصـول ۱،۵- (۱۵) می‌شـود (طرح ۱-۸) [۱۴].

---

[۱] - Huisgen Cycloaddition

[۲]- Regioisomer

[۳]- Meldal



طرح ۱-۸: واکنش هویزگن در غیاب و حضور کاتالیزگر

۱-۲) شیمی ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها

۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها جزء مهمترین هتروسیکل‌های پنج عضوی دارای نیتروژن هستند که با توجه به طیف وسیعی از کاربردهای خود در پزشکی[۱۵]، علم مواد[۱۶]، و شیمی آلی ترکیبی[۱۷]، توجـه‌های زیادی را به خود جلب نموده‌اند[۱۸]. کاربرد تری‌آزول‌ها به عنوان عامل‌های دارویی، مواد شـــیمیایی، کاربردهای صـــنعتی مانند رنگ، مهار خوردگی، تثبیت کننده‌ی عکس و مواد عکاســی گزارش شده است. علاوه بر این ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها دارای خواص بیولوژیکی منحصر به فرد از قبیل ضـد ویروس، ضـد صـرع، ضـد آلرژی، ضـد سـرطان، ضـد ایدز و فعالیت‌های ضـد میکروبی در برابر باکتری‌های گرم مثبت می‌باشند[۱۹].

پایداری ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها نسـبت به اکسـایش و کاهش و عدم هیدرولیز در شـرایط اسیدی و بازی نشـــان از پایداری بالای آروماتیســـیته این مولکول‌ها دارد، که آنها را به عنوان مهمترین مولکول‌هـای دارویی مطرح می‌کنـد[۲۰]. ۳،۲،۱-تری‌آزول‌هـا دارای ممـان دوقطبی[۱] بـالا

[۱] -dipole moment

می‌باشـــند[۲۱]، که به مشـــارکت فعال آنها در تشـــکیل پیوند هیدروژنی و همچنین دوقطبی-دوقطبی[۱] منتهی می‌شـــود که موجب بهبود حلالیت آنها شـــده و باعث ســـهولت اتصـــال این مولکول‌ها به اهداف بیولوژیکی می‌شود[۲۳و۲۲].

بـه واســـطـه‌ی کـاربردهـای متنوع و مهم تری‌آزول در صـــنعـت و کشـــاورزی(علف‌کش‌ها، قارچ‌کش‌ها)[۲۴] و همچنین به دلیل موفقیت این ترکیبات در ورود به بازار دارویی، بسیاری از شـرکت‌ها و گروه‌های تحقیقاتی علاقه خود را به گسـترش شـیوه‌های جدید سـنتز و غربالگری بیولوژیکی این مواد اختصـــاص داده‌انـد[۲۵]. از جملـه کـاربردهـای تری‌آزول‌هـا می‌توان بـه اورگانوکاتالیزگر[۲۶]، مایعات یونی[۲۷] و گستره وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی اشاره کرد. بر اســاس مقالات به چاپ رســیده در مورد تری‌آزول‌ها به چند مورد از خواص دارویی آنها اشــاره می‌شـــود. ضـــد باکتری[۲۸،۲۹]، ضـــد قارچ[۳۰]، ضـــد ویروس[۳۱]، ß-لاکتاماز[۳۲]، ضـــد صـرع[۳۳]، ضـد پلاکت[۳۴]، ضـد اسـکیزوفرنی[۲][۳۵]، ضد التهابی[۳۶]، ضد آلرژی[۳۷]، ضد میکروبی[۳۸]، ضد تشنج[۳۹]، تری‌پانوزومی[۳][۴۰]، ضد آلزایمر[۴۱]، ضد سیکلو اکسیژناز[۴۲]، مهار کننده‌ی تولیدNO، (درمان ناتوانی جنســـی)[۴۳]، ضـــد میکروباکتریال(۱۶)[۴۴]، ضـــد خونکافت[۴] (۱۷)[۴۵]، ضـد سرطان‌خون(۱۸)[۴۶]، ضد ایدز(۱۹)[۴۶]، ضد سم مار[۴۷]، و ضد مالاریا(۲۰)[۴۸](طرح ۱-۹).

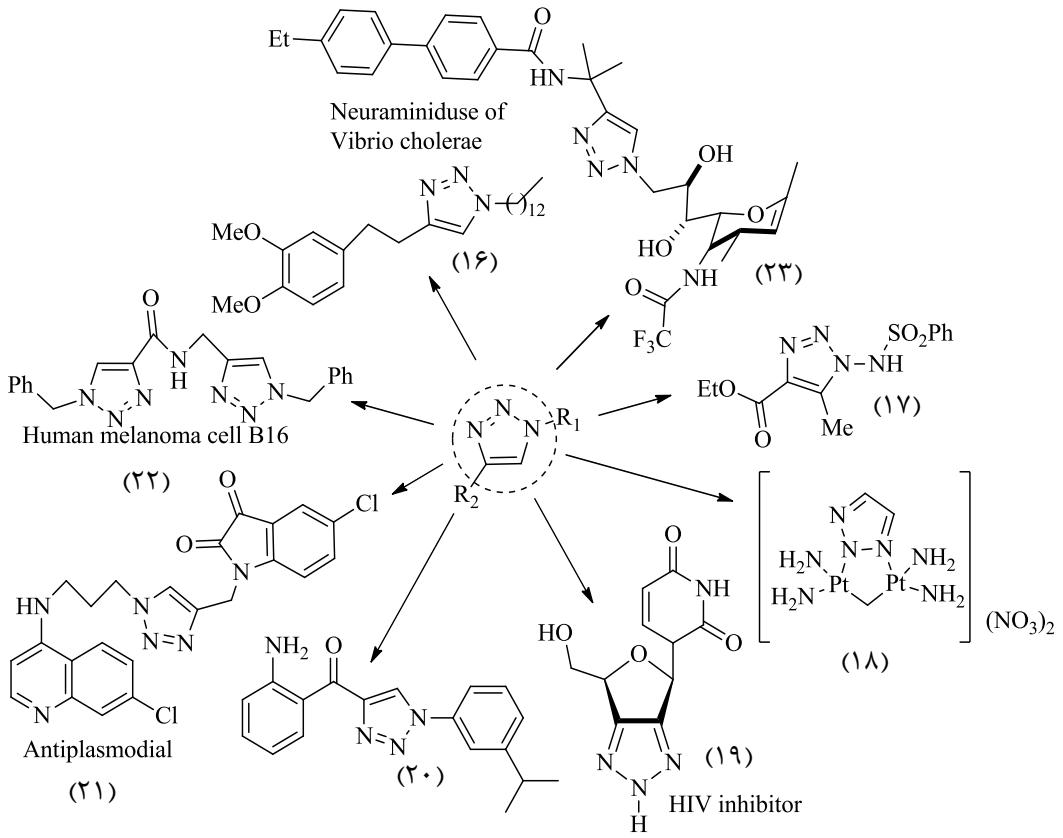
---

[۱] - dipole dipole

[۲] -schizophrenia

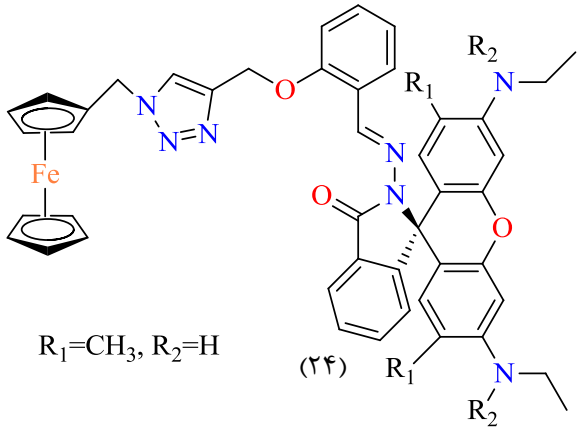
[۳] -tripanocidal

[۴] -hemolysis



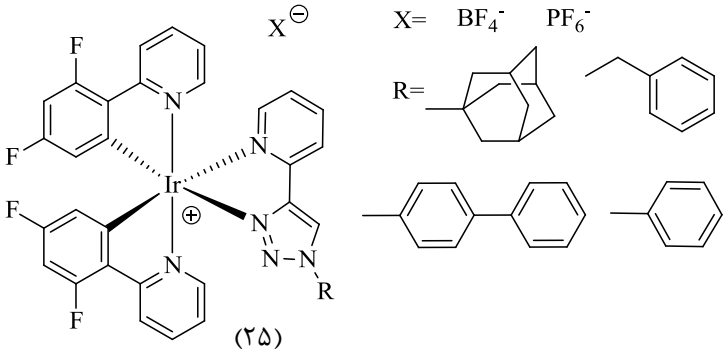
طرح ۱-۹: نمونه ای از برخی مشتق‌های ۱،۲،۳-تری‌آزول‌های فعال بیولوژیکی

پژوهشـگران تاثیر تری‌آزول‌ها در خواص الکتروشیمیایی، نوری و شناسایی کاتیون‌های فلزی به عنوان یک سـلول تصـویر برداری زنده که توانایی شناسایی و جذب یون Hg^{2+} را داراست مورد برسی قرار دادند(طرح ۱-۱۰)[۴۹]. از دیگر کاربردهای تری‌آزول‌ها می‌توان به سفید کننده‌های فلوئورسنت، پایدار کننده‌های نوری برای الیاف، پلاستیک، مواد عکاسی [۵۰] و رنگ اشاره کرد [۵۱].



طرح ۱-۱۰: استفاده از تری‌آزول‌ها به عنوان یک سنسور چند سیگنالی برای شناسایی Hg^{2+} و کاربرد در سلول تصویر برداری زنده [۴۹]

از دیگر کاربردهای تری‌آزول‌ها می‌توان به تبدیل مشـتقات تری‌آزول به نشر کننده‌ی نور آبی و استفاده در دیودهای نشر کننده آلی[۱] اشاره کرد (طرح ۱-۱۱)[۵۲].



طرح ۱-۱۱: کمپلکس‌های ایردیوم نشر کننده‌ی نور و نقش تری‌آزول‌ها در آن [۵۲]

۱-۲-۱) واکنش حلقه زایی آزید-آلکین کاتالیز شده با مس (CuAAC)

بهترین روش برای ســاخت ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها واکنش حلقه زایی آزید-آلکین کاتالیز شــده با نمک‌های مس(I)، موســوم به (CuAAC)[۲] می‌باشــد [۵۴ و۵۳] . نمک‌های مس(I) مورد نیاز

---

[۱] -OLED,s

[۲] - Cupper catalized Azid-Alkyne Cycloadition

واکنش به صـورت درجا[1] به وسـیله کاهش نمک مس(II)، اکسـایش فلز مس (0)، و یا تسـهیم نامتناسب مس (0)/مس(II) تولید می‌شود [۵۵]. نمک مس(I) به دلیل بی ثباتی ترمودینامیکی خود و تشـکیل نامطلوب محصولات ناشی از جفت شدن آلکین-آلکین، کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد[۵۶].

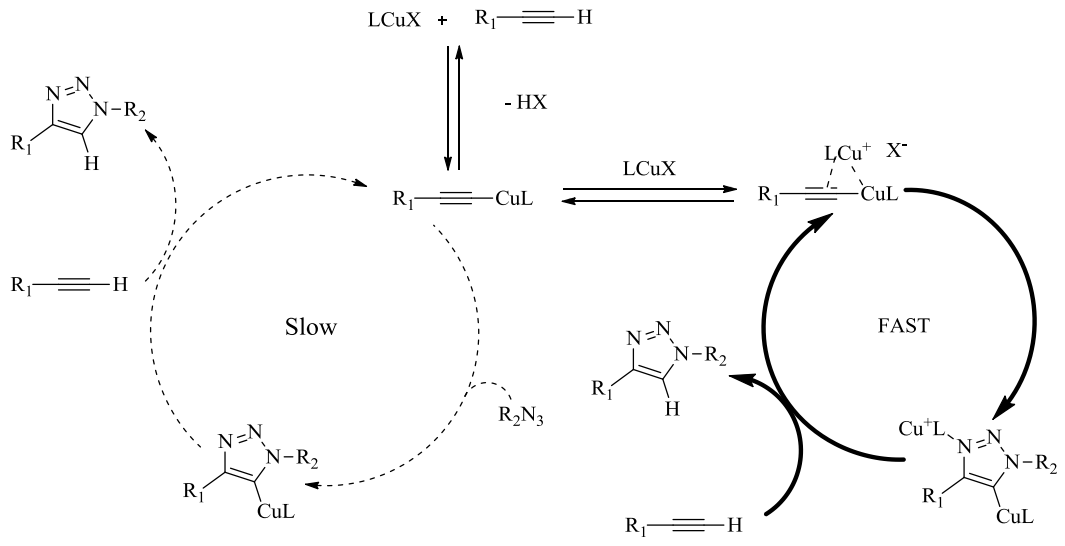
۱-۲-۱-۱) مکانیسم واکنش حلقه زایی آزید-آلکین کاتالیز شده با مس (CuAAC)

واکنش (CuAAC) به دلیل سـاده بودن، قدرت نگهداری گروه‌های عاملی زیاد و بازده‌ی بالا تمام زمینه‌های شـیمی از دانش مواد [۶۰-۵۷]، تا علوم طبیعی [۶۱ و۶۲] را تحت تاثیر قرار داده است. اولین مکانیسم پیشنهاد شده برای این واکنش مربوط به تشکیل کمپلکس مونو-مس اسـتیلید می‌باشـد؛ اگرچه اخیرا کمپلکس بیس-مس اسـتیلید بر اسـاس تجربه‌های سـینتیکی [۶۳]، و تحقیقات محاسباتی [۶۴] ارائه شده است. در سال ۲۰۱۳ فوکین و همکارانش مطالعات بسـیار ظریفی را انجام داده و بیان کرده‌اند که کمپلکس مونو-مس استیلید با آزید آلی واکنش نمی‌دهد مگر اینکه یک کاتالیزگر مس اگزوژن[2] اضـافه شـود [۶۵]. درمجموع مقایسه کمپلکس های مونو- و بیس-مس اسـتیلید نشـان می‌دهد که اگرچه هردو کمپلکس در چرخه کاتالیزگر فعال هستند، کمپلکس بیس از لحاظ سینتیکی بیشتر مورد توجه است (طرح ۱-۱۲).

---

[1] - In-situ

[2] -Exogenous

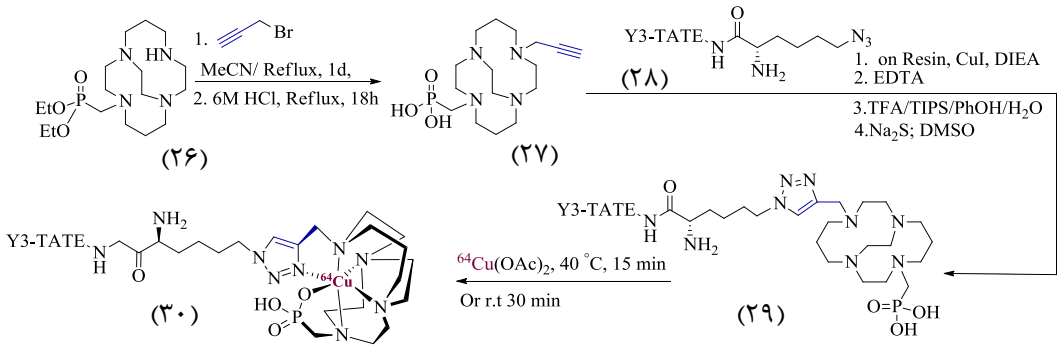


طرح ۱-۱۲: مکانیسم واکنش (CuAAC)

۱-۲-۲) سنتز ۱،۲،۳-تری‌آزول‌ها

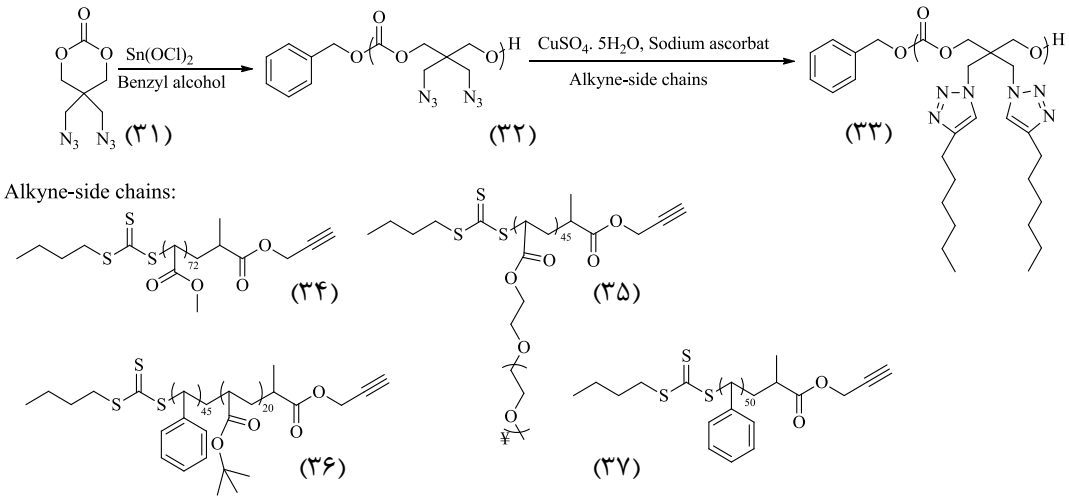
توانایی مهندسی و مشاهده‌ی درون سلول‌های زنده تا به حال تاثیر عمیقی بر پژوهش‌های بیولوژیکی گذاشته است که این قابلیت با کمک شیمی کلیک به شکل موثر فراهم شده است [۶۶] در سال ۲۰۱۵ اندرسون[۱] و همکارانش نوعی رادیو دارو را بر اساس شیمی کلیک سنتز کردندکه شامل آزید بهینه شده ETAT-Y3 (مدلی از گیرنده سوماتوستاتین به عنوان یک پپتید)، و لیگاند استیلنی چند دندانه بر پایه‌ی فسفونات با قابلیت متصل شدن به مس رادیواکتیو می‌باشد [۶۷] (طرح ۱-۱۳).

[۱] -Carolyn J. Anderson



طرح ۱-۱۳: تولید رادیو دارو با استفاده از شیمی کلیک

در سال ۲۰۱۵ فیلیپ[۱] و همکارانش برس‌های پلیمری سنتز کردند که به صورت سه بعدی در ابعاد نانو بوسیله شیمی کلیک سنتز شده و دارای زنجیره جانبی طویلی بود (طرح۱-۱۴)[۶۸].



طرح ۱-۱۴: سنتز برس‌های پلیمری با استفاده از شیمی کلیک [۶۸].

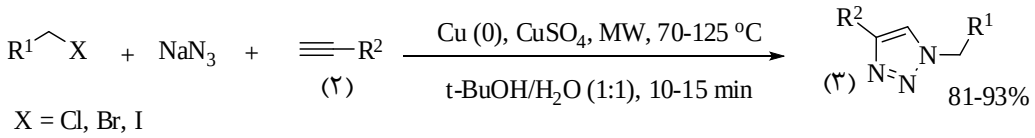
استفاده از امواج مایکروویو در واکنش‌های کلیک نخستین بار توسط ون‌درایکن[۲] و کاپه[۳] در سال ۲۰۰۴ مورد بررسی قرار گرفت (طرح۱-۱۵)[۶۹]. به‌دلیل موفقیت این روش واکنش‌های حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی بسیاری با استفاده از این روش گزارش شده است. از مزایای این روش می‌توان به افزایش قابل توجه سرعت و بهبود بازده واکنش اشاره نمود [۷۰].

---

۱ -William A. Phillip

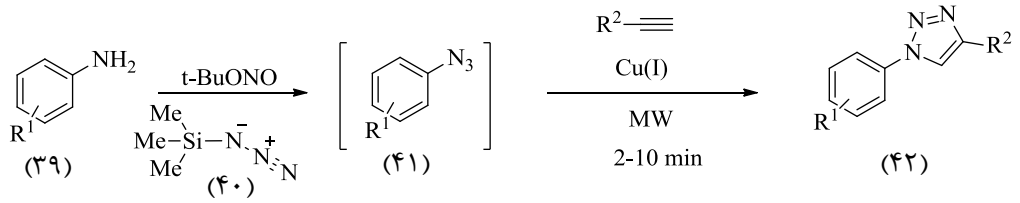
۲- Van der Eycken

۳- Kappe



طرح ۱-۱۵: استفاده از مایکروویو در سنتز ۱،۲،۳-تری‌آزول‌ها

اخیراً تحقیقات دیگری در این زمینه که مبتنی بر تولید همزمان[۱] آزید از آنیلین‌ها و در ادامه شرکت دادن آن در واکنش CuAAC است، توسط موسس[۲] و مورهوس[۳] ارائه شده است (طرح ۱-۲۰) [۷۱].



طرح ۱-۱۶: سنتز ۱،۲،۳-تری‌آزول‌ها با استفاده از دی‌آزوسیون آمین‌های آروماتیک به عنوان پیش ماده آزید

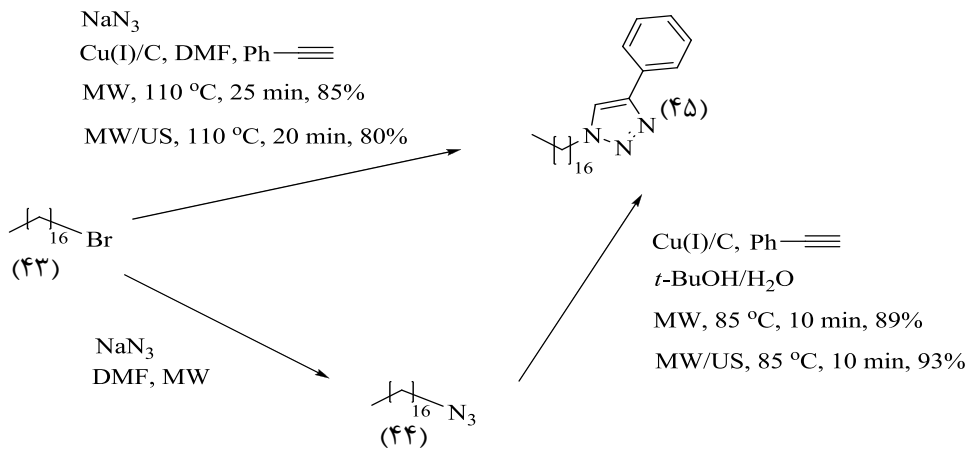
استفاده از تابش همزمان امواج مایکروویو و فرا صوت برای انجام واکنش CuAAC از فنیل‌استیلن با هپتادسیل‌برمید در حضور کاتالیزگر ناهمگن مس(I) تثبیت شده بروی زغال فعال (Cu(I)/C) را کراوتو[۴] و همکارانش گزارش کردند. اگرچه تابش مایکروویو باعث بازده بالا و سرعت بالای واکنش می‌شود(۱۰ دقیقه، ٪۸۹)، ولی استفاده همزمان امواج مایکروویو و ماوراء صوت موجب بهبود اندکی در بازده شده است (۱۰ دقیقه، ٪۹۳). واکنش در حالت تک ظرف و تولید همزمان آزید در محیط واکنش نیز با استفاده همزمان از تابش امواج مایکروویو و فرا صوت انجام شده است که زمان واکنش از ۲۵ دقیقه به۲۰ دقیقه کاهش یافته ولی بازده کمتر از ٪۸۰ شده است (در مقایسه با ٪۸۵) (طرح ۱-۱۷) [۷۲].

۱- *in-situ*

۲- Moses

۳- Moorhouse

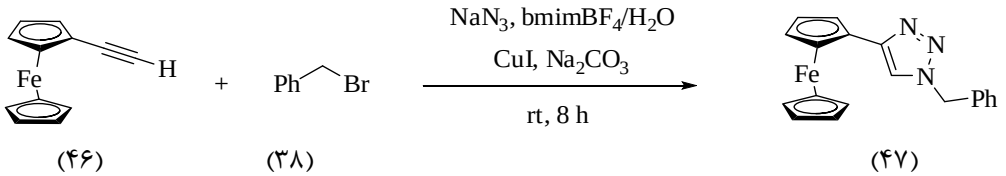
۴- Cravotto



طرح ۱-۱۷: کاربرد همزمان تابش امواج مایکروویو و تابش فرا صوت برای واکنش CuAAC

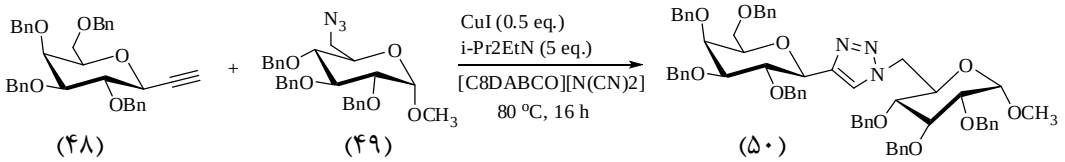
واکنش CuAAC اغلب به‌راحتی در آب به‌عنوان یک "حلال سبز" انجام می‌گیرد. عدم انحلال-پذیری واکنشگرهای آزید و استیلن گاهی اوقات می‌تواند مانع جدی برای استفاده از این محیط واکنش شود. به همین دلیل اخیراً جهت سنتز مواد آلی، مایعات یونی (ILs) به‌عنوان حلال‌های سازگار با محیط زیست مورد توجه بیشتری قرار گرفته‌اند [۷۳]. مایعات یونی نمک‌های مذاب با نقطه ذوب پایین بوده و معمولاً از کاتیون‌های آلی و آنیون‌های غیرآلی تشکیل شده‌اند. این ترکیبات، پایداری شیمیایی و حرارتی بالا و همچنین فشار بخار کم دارند که این ویژگی‌ها موجب گردیده تا این ترکیبات حلال خوبی برای طیف وسیعی از مواد آلی و غیرآلی باشند. بازیافت و استفاده مجدد از آنها از دیگر مزایای این خانواده از ترکیبات است [۷۳]. واکنش تک ظرف آزیدارکردن- CuAAC شامل واکنش فروسنیل‌استیلن (۴۶) و بنزیل برمید (۳۸) در مخلوطی از مایع یونی ۱-بوتیل-۳-متیل‌ایمیدازولیوم تترافلوئوروبورات ($[bmim]BF_4$) و آب (۱:۱) توسط لیانگ[۱] و همکارانش گزارش گردیده است (طرح ۱-۱۸).

[۱]- Liang



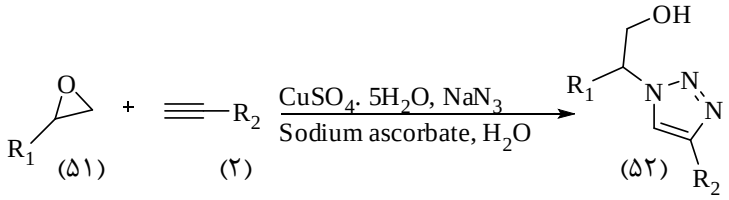
طرح ۱-۱۸: واکنش CuAAC با استفاده از مایع یونی و آب به عنوان حلال

در سال ۲۰۰۸، دوندونی[۱] و همکارانش مایعات یونی را به‌عنوان حلال در واکنش CuAAC اتینیل -C-گالاکتوزید (۴۸) و متیل-۶-آزیدوگلوکوپیرانوزید (۴۹) گزارش نمودند (طرح ۱-۱۹)[۷۳].



طرح ۱-۱۹: واکنش CuAAC با استفاده از مایع یونی به عنوان حلال

یکی از واکنش‌های کلیک-چندجزئی که اخیرا گزارش شـــده شـــامل ۲-آزیدوالکل‌های به‌وجود آمده از واکنش اپوکسیدها با سدیم آزید در واکنش با آلکین‌های انتهایی است که منجر به ایجاد ترکیبات شیمیایی جدیدی از β-هیدروکسی‌تری‌آزول‌ها شده است (طرح ۱-۲۰) [۷۴].



طرح ۱-۲۰: سنتز β-هیدروکسی‌تری‌آزول‌ها از واکنش بین اپوکسیدها، سدیم آزید و آلکین‌ها

[۱]- Dondoni

فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۲) بحث و بررسی نتایج

۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها نماینده یک دسته مهم از ترکیبات هتروسیکل پنج عضوی هستند که فعالیت‌های بیولوژیکی متنوع دارند. با توجه به موفقیت تری‌آزول‌ها در ورود به بازارهای دارویی و استفاده در پزشکی، بسیاری از شرکت‌ها و گروه‌های تحقیقاتی نسبت به توسعه روش‌های سنتز و ارزیابی بیولوژیکی این ترکیبات، علاقه نشان داده اند[۷۵].

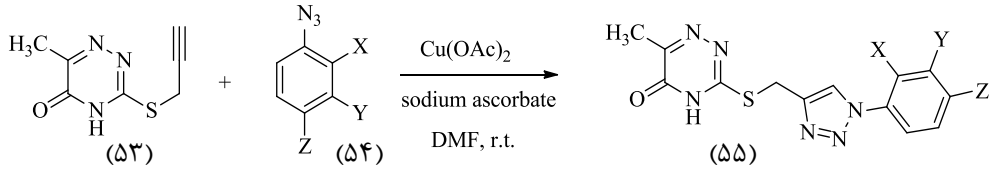
از طرفی انواع مختلف ۴،۲،۱-تری‌آزین‌های کشف شده دارای کاربردهایی از قبیل مصارف دارویی، علف‌کش، آفت‌کش و رنگ [۷۶] می‌باشند، به عنوان مثال آزانوکلئوزیدهای ۶-آزا سیتوزین[۱] و۶-آزا یوراسیل[۲] که دارای ساختار پایه ۴،۲،۱-تری‌آزین در هسته خود می‌باشند، فعالیت‌های بیولوژیکی موثری از جمله ضد تومور[۷۷]، ضد ویروس[۷۸]، ضد قارچ[۷۹]، ضد ایدز[۸۰]، و فعالیت های ضد میکروبی[۸۱]، دارند.

با توجه به مطالب گفته شده و اهمیت این دو سیستم هتروسیکلی برآن شدیم تا ترکیبات جدید حاصل از اتصال این دو سیستم هتروسیکلی را با استفاده از شیمی کلیک و واکنش CuAAC سنتز نماییم. در این پروژه ترکیبات جدیدی از ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های متصل شده به حلقه ۴،۲،۱-تری‌آزین و ۴،۲،۱-بنزوتری‌آزین با استفاده از ۶-متیل-۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۴) و ۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین (۵۷) و آزیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر مس(II)استات و سدیم‌اسکوربات با بهره بالا سنتز شدند (طرح ۲-۱).

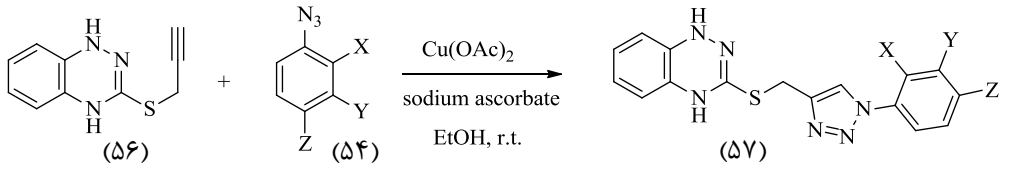
---

[۱] -6-azacytosine

[۲] -6-azauracil



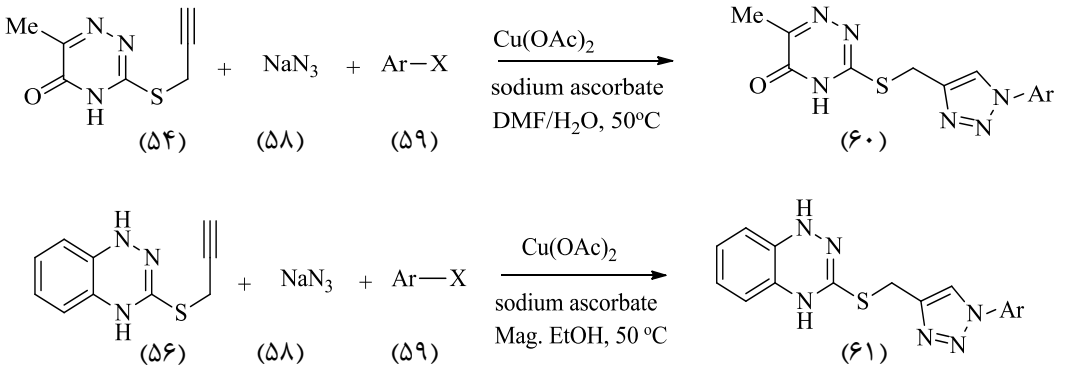
X= H, NO_2
Y= H, NO_2 , Cl
Z= H, NO_2 , COOH



X= H, NO_2
Y= H, NO_2 , Cl
Z= H, NO_2 , COOH

طرح ۲-۱: سنتز مشتقات جدید ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های متصل به حلقه‌های ۴،۲،۱-تری‌آزین و ۴،۲،۱-بنزوتری‌آزین

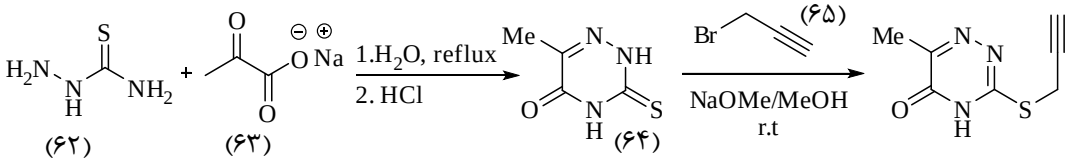
در بخش دیگری از این پژوهش سنتز سه جزئی تک ظرفی ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های جدید از واکنش ترکیبات استیلنی مربوطه با سدیم آزید و هالیدهای آلیفاتیک مختلف در حضور کاتالیزگر مس(II) استات و سدیم‌اسکوربات در حلال‌های اتانول مغناطیسی، DMF/H_2O و دمای ۵۰°C با بهره بالا انجام گردید (طرح ۲-۲).



طرح ۲-۲: سنتز سه جزئی تک ظرفی ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های جدید بر پایه ۴،۲،۱-تری‌آزین و ۴،۲،۱-بنزوتری‌آزین

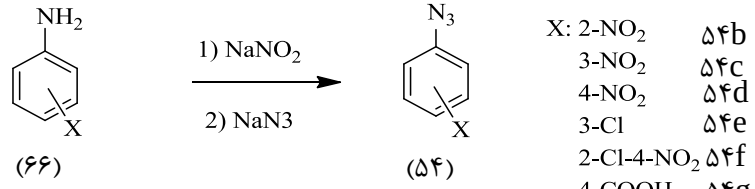
۲-۱) سنتز مشتقات جدید ۶-متیل-۳-{(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)متیل‌تیو}-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون

برای سنتز مشتقات ۶-متیل-۳-{(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)متیل‌تیو}-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵) ابتدا ترکیب ۶-متیل-۳-تیواکسو-۴،۳-دی‌هیدرو-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۶۴) با استفاده از تیوسمی‌کاربازید(۶۲)، و نمک سدیم پیرووات(۶۳)، با نسبت مولی برابر در حلال آب و شرایط رفلاکس سنتز شد، در ادامه این ترکیب با پروپارژیل برمید در حضور سدیم متوکسید در حلال متانول وارد واکنش شده و ترکیب ۶-متیل-۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۳) تهیه شد [۸۲] (طرح ۲-۳).



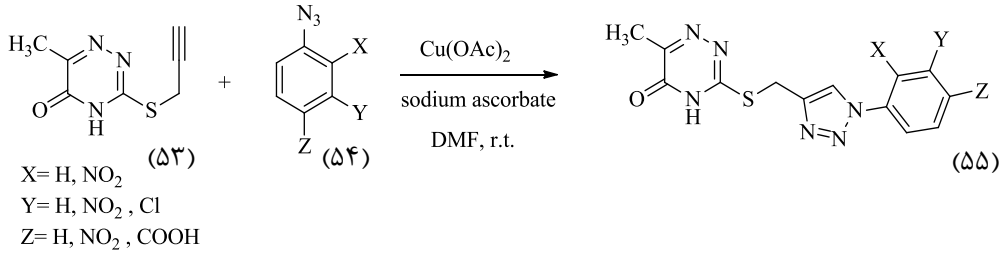
طرح ۲-۳ : سنتز ترکیب ۶-متیل-۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۳)

آزیدهای آروماتیک (۵۴) از دی آزوتاسیون آمین‌های آروماتیک (۶۶) در حضور سدیم آزید تهیه شدند (طرح ۲-۴).



طرح ۲-۴: سنتز آزیدهای آروماتیک

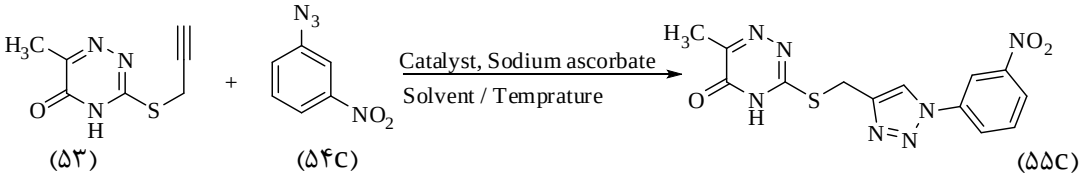
از واکنش ۶-متیل-۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۳) با آزیدهای آروماتیک (۵۴) در حضور کاتالیزگر مس(II) استات و سدیم‌اسکوربات در حلال DMF و دمای اتاق مشتقات ۶-متیل-۳-{(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)متیل‌تیو}-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵) تهیه شدند (طرح ۲-۵).



طرح ۲-۵: سنتز مشتقات جدید ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های متصل به حلقه‌ی ۴،۲،۱-تری‌آزین

۲-۱-۱) بهینه کردن ســنتز مشتقات ۶-متیل-۳-{(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)متیل‌تیو}-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون

برای بهینه کردن شـــرایط واکنش، از واکنش ترکیب ۶-متیل-۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵) بـا ۱-آزیـدو-۳-نیتروبنزن (۵۴c) در حضـــور کاتالیزگر نمک‌های مس(II) و ســدیم‌اســکوربات به‌عنوان واکنش مبنا استفاده شد (طرح۲-۶). در این واکنش اثرات نوع و میزان کاتالیزگر ، دما ، باز و حلال بر روی بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرار گرفت و نتایج بدست آمده در جدول (۲-۱) گزارش شده است.



طرح ۲-۶: واکنش ۶-متیل-۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵) با ۱-آزیدو-۳-نیتروبنزن (۵۴c) در حضور کاتالیزگر و حلال در دماهای متفاوت

جدول ۲-۱: بهینه کردن نوع کاتالیزگر، دما و حلال در واکنش (طرح ۲-۶)

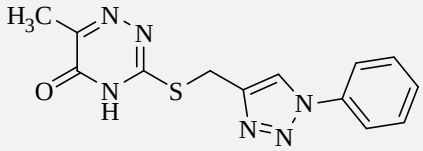
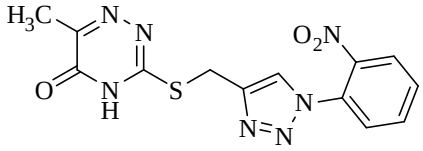
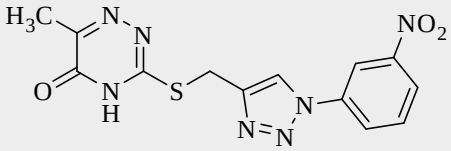
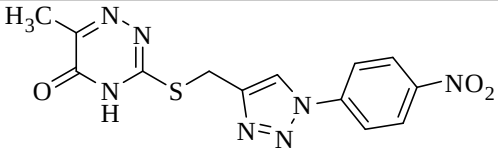
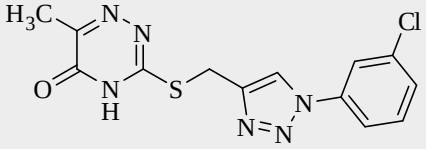
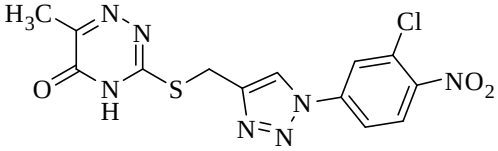
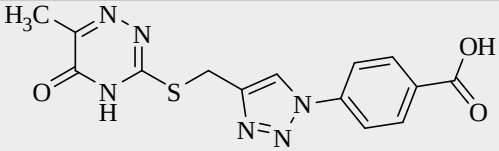
ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (mol%)	حلال	دما (°C)	زمان (h)	بهره (٪)
۱	$Cu(OAc)_2$	۵	EtOH	r.t	۱۲	۵۰
۲	$Cu(OAc)_2$	۱۰	EtOH	r.t	۸	۶۰
۳	**$Cu(OAc)_2$**	**۱۰**	**DMF**	**r.t**	**۱**	**۹۶**

ادامه‌ی جدول۲-۱: بهینه کردن نوع کاتالیزگر، دما و حلال در واکنش (طرح ۲-۶)

ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (mol%)	حلال	دما (°C)	زمان (h)	بهره (٪)
۴	$Cu(OAc)_2$	۱۰	CH_3CN	r.t	۲۴	۳۵
۵	$Cu(OAc)_2$	۱۰	Neat	r.t	۲۴	---
۶	$Cu(OAc)_2$	۱۰	DMF / H_2O	r.t	۹	۷۴
۷	$Cu(OAc)_2$	۱۰	THF	r.t	۲۴	---
۸	$Cu(OAc)_2$	۱۰	H_2O	r.t	۱۲	۳۸
۹	$Cu(OAc)_2$	۱۰	H_2O	۱۰۰	۱۰	۴۸
۱۰	$CuSO_4$	۱۰	DMF	r.t	۸	۸۰
۱۱	$CuSO_4$	۱۰	DMF	۱۰۰	۱۰	۸۵
۱۲	$CuCl_2$	۱۰	DMF	۶۰	۴۸	۷۰
۱۳	CuI	۱۰	DMF	r.t	۲۴	۸۰
۱۴	$Cu(OAc)_2$	۱۰	Mag. EtOH	r.t	۴	۸۵

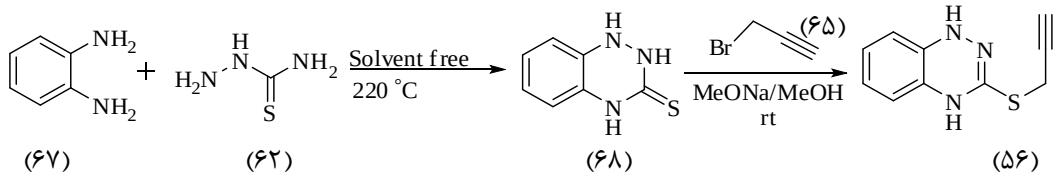
با توجه به جدول (۲-۱)، شـرایط بهینه برای سـنتز ترکیب ۳،۲،۱-تری‌آزول متصـل به حلقه ۴،۲،۱-تری‌آزین (۵۵c) ، مقدار ۱۰mol% از کاتالیزگر مس(II) اسـتات و ۲۰mol% سـدیم اسـکوربات به عنوان کاهنده و باز، در حلال DMF و دمای اتاق می‌باشـد. در این واکنش سدیم آسـکوربـات بـه‌عنوان کـاهنـده عمل کرده و مس(II) را به مس(I) کاهش می‌دهد. در ادامه با اسـتفاده از شـرایط بهینه مشتقات جدیدی از ۶-متیل-۳-{(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایـل)-متیـل‌تیو}-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-ون (۵۵)، سـنتز گردیـد. نتایج این سـنتزها در جدول(۲-۲) جمع‌آوری شده است.

جدول ۲-۲: نقطه ذوب، زمان و بهره‌ی واکنش سنتز مشتقات جدید ترکیب (۵۵)

ترکیب	ساختار	بهره واکنش(٪)	زمان (h)	نقطه ذوب (°C)
۵۵a		۸۵	۰/۵	۲۲۱-۲۲۳
۵۵b		۹۰	۳	۲۱۴-۲۱۶
۵۵c		۹۶	۱	۲۱۵-۲۱۶
۵۵d		۸۵	۴	۲۵۲-۲۵۳
۵۵e		۹۰	۰/۵	۲۲۶-۲۲۷
۵۵f		۸۵	۱	۲۴۴-۲۴۶
۵۵g		۹۰	۵	۲۳۷

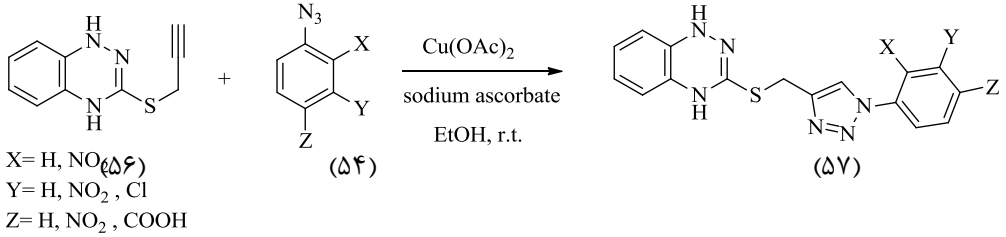
۲-۲) سنتز مشتقات جدید ۳-{(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل) متیل‌تیو}-۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین

برای سنتز مشتقات ۳-{(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)متیل‌تیو}-۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین(۵۷)، ابتدا ترکیب ۲،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین (۶۸) با استفاده از تیوسمی‌کاربازید (۶۲) و۲،۱-فنیلن دی‌آمین (۶۷)، با نسبت مولی برابر در شرایط بدون حلال و دمای ۲۲۰°C ، سنتز شد در اثر واکنش این ترکیب با پروپارژیل برمید در حضور باز سدیم متوکسید در حلال متانول، ترکیب ۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین (۵۶) سنتز شد [۸۳] (طرح ۲-۷).



طرح ۲-۷: سنتز ترکیب ۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین

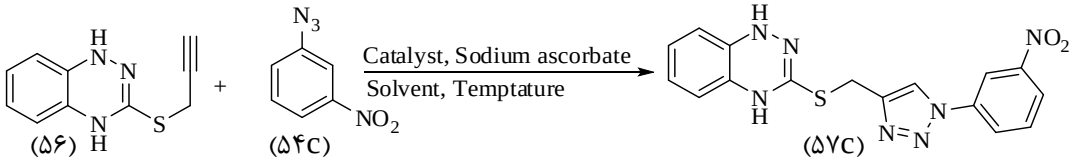
از واکنش ۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین(۵۶) با آزیدهای آروماتیک (۵۴) در حضور کاتالیزگر مس(II)استات و سدیم‌اسکوربات در حلال DMF و دمای اتاق مشتقات ۳-{(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)متیل‌تیو}-۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین(۵۷) سنتز شد (طرح ۲-۸).



طرح ۲-۸: سنتز مشتقات جدید ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های متصل به حلقه‌ی ۴،۲،۱-بنزوتری‌آزین

۲-۲-۱) بهینه کردن سنتز مشتقات ۳-{(۱-آریل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل) متیل‌تیو}-۱،۴-دی‌هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین

برای بهینه کردن شرایط واکنش، از واکنش ترکیب ۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۱،۴-دی‌هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین (۵۶) با ۱-آزیدو-۳-نیتروبنزن (۵۴c) در حضور کاتالیزگرهای نمک مس(II) و سدیم‌اسکوربات به‌عنوان واکنش مبنا استفاده شد (طرح۲-۹). در این واکنش اثرات میزان کاتالیزگر، دما، باز و حلال بر روی بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج بدست آمده در جدول (۲-۳) گزارش شده است.



طرح ۲-۹: واکنش ۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۱،۴-دی‌هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین(۵۶) با ۱-آزیدو-۳-نیتروبنزن (۵۴c) در حضور کاتالیزگر و حلال در دماهای متفاوت

جدول ۲-۳: بهینه کردن نوع و مقدار کاتالیزگر، دما، و حلال در واکنش (طرح۲-۹)

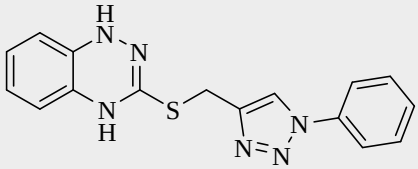
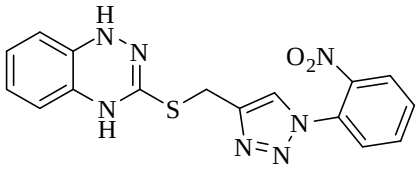
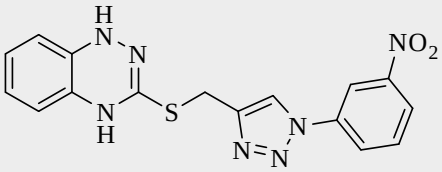
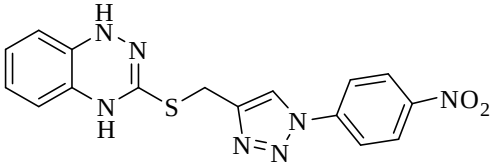
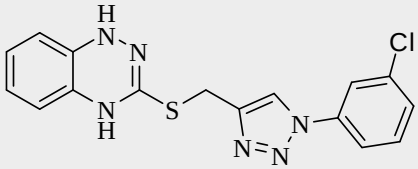
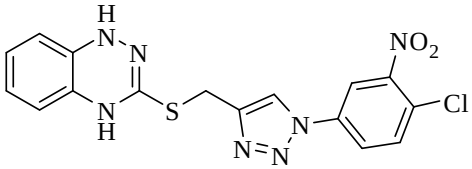
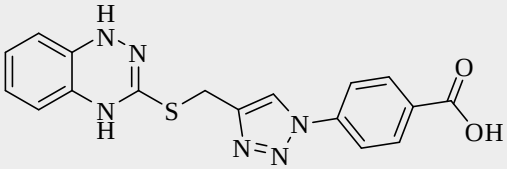
ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (mol%)	حلال	دما (°C)	زمان (h)	بهره (٪)
۱	$Cu(OAc)_2$	۵	EtOH	r.t	۲۴	۶۰
۲	$Cu(OAc)_2$	۵	DMF	r.t	۱۲	۷۰
۳	$Cu(OAc)_2$	۱۰	EtOH	r.t	۴	۹۰
۴	**$Cu(OAc)_2$**	**۱۰**	**DMF**	**r.t**	**۱**	**۹۵**
۵	$Cu(OAc)_2$	۱۰	THF	r.t	۲۴	---
۶	$Cu(OAc)_2$	۱۰	DMF/ H_2O	r.t	۹	۸۰
۷	$Cu(OAc)_2$	۱۰	THF	۱۰۰	۱۰	---

ادامه‌ی جدول۲-۳: بهینه کردن نوع و مقدار کاتالیزگر، دما، و حلال در واکنش (طرح۲-۹)

ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (mol%)	حلال	دما (°C)	زمان (h)	بهره (٪)
۸	$Cu(OAc)_2$	۱۰	H_2O	r.t	۶	۵۰
۹	$Cu(OAc)_2$	۱۰	H_2O	۱۰۰	۴	۶۵
۱۰	$CuSO_4$	۱۰	DMF	r.t	۱۲	۷۰
۱۱	$CuSO_4$	۱۰	EtOH	r.t	۱۲	۵۰
۱۲	$CuCl_2$	۱۰	DMF	۶۰	۲۴	۸۰
۱۳	$Cu(OAc)_2$	۱۰	$EtOH/H_2O$	r.t	۸	۵۵
۱۴	$Cu(OAc)_2$	۵	Mag. EtOH	r.t	۴	۸۰
۱۵	$Cu(OAc)_2$	۱۰	Mag. EtOH	r.t	۳	۹۰

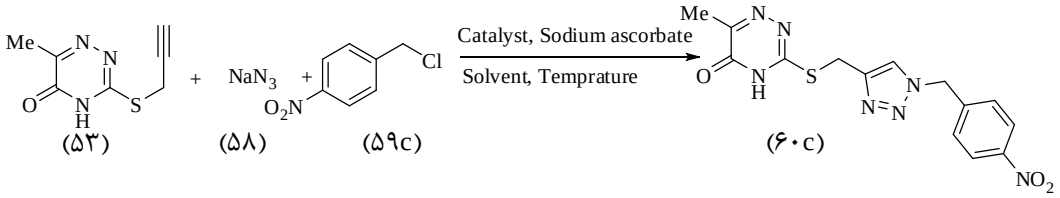
با توجه به جدول (۲-۳)، شرایط بهینه برای سنتز ترکیب ۳،۲،۱-تری‌آزول متصل به حلقه ۴،۲،۱-بنزوتری‌آزین (۵۷c)، مقدار ۱۰mol% از کاتالیزور مس(II)استات و ۲۰mol% سدیم‌اسکوربات به عنوان کاهنده و باز، در حلال DMF و دمای اتاق می‌باشد. در ادامه با استفاده از شرایط بهینه مشتقات جدیدی از ۳-{(۱-آریل-*H*۱-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین(۵۷)، سنتز و نتایج در جدول(۲-۴) جمع‌آوری شده است.

جدول ۲-۴: نقطه ذوب، زمان و بهره واکنش سنتز مشتقات جدید ترکیب (۵۷)

ترکیب	ساختار	بهره واکنش(٪)	زمان (h)	نقطه ذوب (°C)
۵۷a		۸۰	۲	۱۵۲
۵۷b		۸۵	۴	۱۶۰
۵۷c		۹۵	۱	۹۶-۹۸
۵۷d		۸۵	۲	۱۴۱-۱۴۴
۵۷e		۹۰	۱	۱۵۰-۱۵۲
۵۷f		۹۰	۲	۱۸۰-۱۸۱
۵۷g		۸۵	۳	۲۵۰-۲۵۲

۲-۳) سنتز سه جزئی مشتقات ۶-متیل-۳-{(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)-متیل تیو}-۴،۲،۱-تری آزین-۵(۴*H*)-اون

با استفاده از واکنش چند جزئی تک ظرفی، مشتقات ۶-متیل-۳-{(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۶۰) از واکنش۶-متیل-۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۳) با سدیم آزید (۵۸) و ۴-نیتروبنزیل‌کلراید (۵۹c) در حضور کاتالیزگر مس(II)استات و سدیم‌اسکوربات در حلال DMF/H_2O و دمای ۵۰°C سنتز شد. شرایط بهینه واکنش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج در جدول (۲-۵) جمع‌آوری شده است.



طرح ۲-۱۰: واکنش۶-متیل-۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۳) با سدیم آزید (۵۸) و ۲-کلروبنزیل‌کلراید (۵۹c) در حضور کاتالیزگر و حلال در دماهای متفاوت

جدول ۲-۵: بهینه کردن نوع کاتالیزگر، دما، و حلال در واکنش (طرح۲-۱۰)

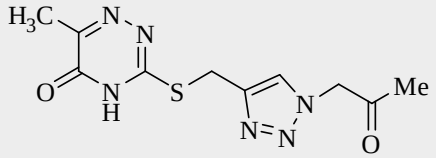
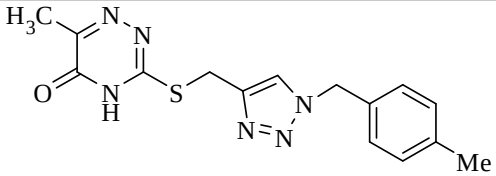
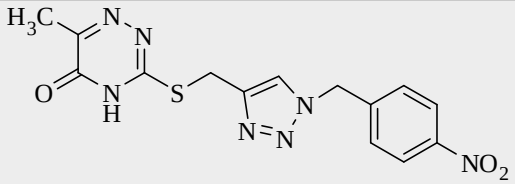
ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (mol%)	حلال	دما (°C)	زمان (h)	بهره (٪)
۱	$Cu(OAc)_2$	۱۰	EtOH	rt	۲۰	۲۲
۲	$Cu(OAc)_2$	۱۰	H_2O	rt	۲۴	۱۸
۳	$Cu(OAc)_2$	۱۰	H_2O	۸۰	۲۴	۴۰
۵	$Cu(OAc)_2$	۱۰	DMF	rt	۱۲	۴۳
۶	$Cu(OAc)_2$	۱۰	DMF	۸۰	۱۲	۶۸

ادامه‌ی جدول۲-۵: بهینه کردن نوع کاتالیزگر، دما، و حلال در واکنش (طرح۲-۱۰)

ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (mol%)	حلال	دما (°C)	زمان (h)	بهره (٪)
۷	**$Cu(OAc)_2$**	**۱۰**	**DMF/ H_2O**	**۵۰**	**۳**	**۸۵**
۸	$Cu(OAc)_2$	۱۰	DMSO	۸۰	۱۲	۸۰
۹	$Cu(OAc)_2$	۱۰	Mag. EtOH	۵۰	۶	۷۰
۱۰	$Cu(OAc)_2$	۱۰	Mag. EtOH	۸۰	۱۲	۷۵

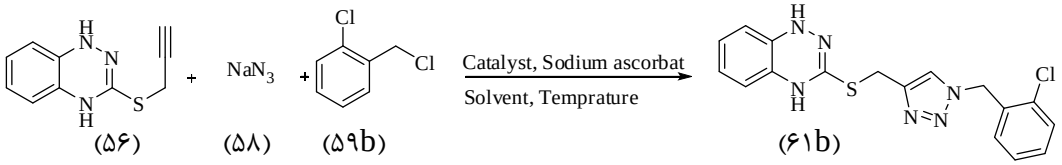
با توجه به جدول (۲-۵)، شرایط بهینه برای سنتز ترکیب ۳،۲،۱-تری‌آزول (۶۰c)، مقدار ۱۰mol% از کاتالیزگر مس(II) استات و ۲۰mol% سدیم اسکوربات به عنوان کاهنده و باز، در حلال DMF/H_2O و دمای۵۰°C می‌باشد. در ادامه با استفاده از شرایط بهینه مشتقات جدیدی از مشتقات ۶-متیل-۳-{(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-ون (۶۰) به صورت سه جزئی سنتز گردید. نتایج در جدول (۲-۶) جمع‌آوری شدند.

جدول ۲-۶: نقطه ذوب، زمان و بهره واکنش سنتز مشتقات جدیدی از ترکیب (۵۸)

ترکیب	ساختار	بهره واکنش(٪)	زمان (h)	نقطه ذوب (°C)
۶۰a		۷۵	۶	۱۸۹-۱۹۰
۶۰b		۸۰	۲	۲۰۳-۲۰۵
۶۰c		۸۵	۳	۱۶۵

۲-۴) سنتز سه جزئی مشتقات ۳-{(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین

با استفاده از واکنش سه جزئی تک ظرفی، مشتقات ۳-{(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)متیل‌تیو}-۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین (۶۱) از واکنش ۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو) ۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین (۵۶) با سدیم آزید (۵۸) و هالیدهای آلیفاتیک (۵۹) در حضور کاتالیزگر مس(II) استات و سدیم اسکوربات در حلال اتانول مغناطیسی و دمای ۵۰°C سنتز شد. شرایط بهینه واکنش مورد بررسی قرار گرفته و نتایج در جدول (۲-۷) جمع‌آوری شده است.



طرح ۲-۱۱: واکنش ۳-(پروپ-۲-اینیل‌تیو) ۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین(۵۶) با سدیم آزید (۵۸) و هالیدهای آلیفاتیک (۵۹) در حضور کاتالیز و حلال در دماهای متفاوت

جدول ۲-۷: بهینه کردن نوع کاتالیزگر، دما و حلال در واکنش (طرح ۲-۱۱)

ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (mol%)	حلال	دما (°C)	زمان (h)	بهره (٪)
۱	$Cu(OAc)_2$	۵	EtOH	۶۰	۲۴	۵۰
۲	$Cu(OAc)_2$	۱۰	EtOH	۶۰	۱۲	۷۰
۳	$Cu(OAc)_2$	۱۰	EtOH	۸۰	۱۲	۶۵
۴	$Cu(OAc)_2$	۱۰	DMSO	۶۰	۱۲	۷۵
۵	$Cu(OAc)_2$	۱۰	DMSO	۸۰	۱۲	۸۰
۶	$Cu(OAc)_2$	۱۰	DMSO	۱۰۰	۱۲	۸۰

ادامه‌ی جدول ۲-۷: بهینه کردن نوع کاتالیزگر، دما و حلال در واکنش (طرح ۲-۱۱)

ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (mol%)	حلال	دما (°C)	زمان (h)	بهره (٪)
۷	$Cu(OAc)_2$	۱۰	DMF	۸۰	۱۴	۶۰
۸	$Cu(OAc)_2$	۱۰	DMF/H_2O	r.t	۸	۶۵
۹	$Cu(OAc)_2$	۱۰	DMF/H_2O	۵۰	۴	۸۵
۱۰	$Cu(OAc)_2$	۱۰	DMF/H_2O	۸۰	۶	۸۵
۱۱	**$Cu(OAc)_2$**	**۱۰**	**Mag. EtOH**	**۵۰**	**۲**	**۹۰**
۱۲	$Cu(OAc)_2$	۱۰	Mag. EtOH	۸۰	۲	۹۰
۱۳	$CuSO_4$	۱۰	Mag. EtOH	۶۰	۱۲	۵۰
۱۴	$CuCl_2$	۱۰	Mag. EtOH	۸۰	۲۴	۷۰

بـا توجه به جدول (۲-۷)، شـــرایط بهینه برای ســـنتز ترکیب ۳،۲،۱-تری‌آزول (۶۱b)، مقدار ۱۰mol% از کاتالیزگر مس(II) اســتات و ۲۰mol% سدیم اسکوربات به عنوان کاهنده و باز، در حلال اتانول مغناطیســی و دمای ۵۰°C می‌باشــد. اتانول مغناطیســی با اســتفاده از دســتگاه مغناطیسـی کردن حلال‌ها به مدت ۱۵ دقیقه چرخش اتانول در دستگاه به‌دست آمده است. در ادامه با اســتفاده از شــرایط بهینه مشــتقات جدیدی از مشــتق‌های۳-{(۱-آریل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۴-دی‌هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین(۶۱) به صورت سه جزئی سنتز گردید. نتایج درجدول (۲-۹) جمع‌آوری شده است.

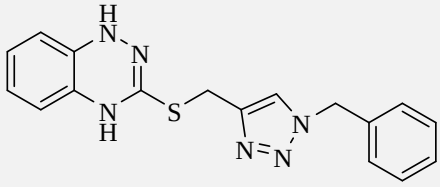
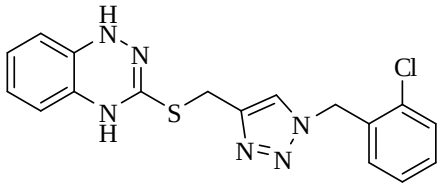
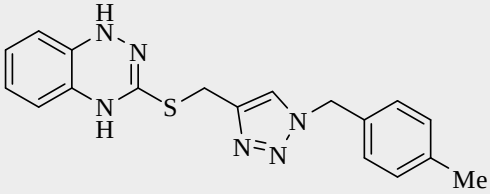
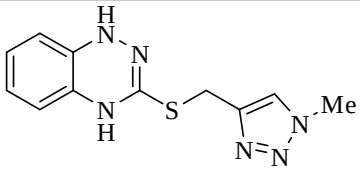
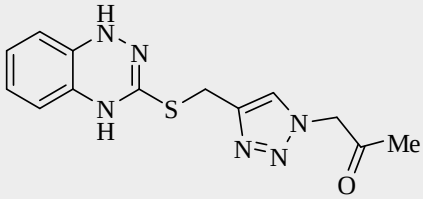
به منظور بهینه کردن شرایط واکنش در اتانول مغناطیسی، واکنش‌هایی در حلال اتانول، اتانول مغناطیسـی شـده در زمان‌های۲، ۵ و ۱۵ دقیقه چرخش اتانول در دسـتگاه مغناطیسی انجام و نتایج در جدول (۲-۸) جمع‌آوری گردید.

جدول ۲-۸: بهینه کردن شرایط واکنش در اتانول مغناطیسی

حلال	اتانول	اتانول مغناطیسی ۲ دقیقه	اتانول مغناطیسی ۵ دقیقه	اتانول مغناطیسی ۱۵ دقیقه
زمان تکمیل واکنش (دقیقه)	۱۲	۴	۲	۲

با توجه به جدول حداکثر میزان مغناطیسی شدن اتانول در دستگاه مغناطیسی ۵ دقیقه می‌باشد.

جدول ۲-۹: نقطه ذوب، زمان و بهره واکنش سنتز مشتقات جدید ترکیب (۶۱)

ترکیب	ساختار	بهره واکنش(٪)	زمان (h)	نقطه ذوب (°C)
۶۱a		۸۰	۱۲	۱۶۰-۱۶۲
۶۱b		۹۰	۲	۱۷۷-۱۷۸
۶۱c		۹۰	۴	۸۱-۸۳
۶۱d		۷۵	۴	روغنی
۶۱e		۸۵	۴	۱۷۰

۲-۵) شواهد طیفی مشتقات ۶-متیل-۳-{(۱-آریل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون

۲-۵-۱) ۶-متیل-۳-{(۱-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵a)

در طیف ^{1}HNMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است(طیف ۴-۱ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیل به صورت یک قله‌ی یکتایی در جابجایی شیمیایی ۲/۱ ppm با سطح زیر پیک سه هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۵ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک به صورت یک قله‌ی چندتایی در ۷/۸-۸/۰ ppm با سطح زیر پیک پنج هیدروژن و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۸/۷ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است(طیف ۴-۲ ضمیمه)، جذب کششی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۰۰ و $1600 cm^{-1}$ و جذب کششی پیوند (C-H) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در ۳۱۲۴ و $2923 cm^{-1}$ ظاهر شده است. ارتعاش کششی پیوند (NH) در ۳۴۵۰ و ارتعاش کششی پیوند کربونیل آمیدی در $1617 cm^{-1}$ قابل مشاهده می‌باشد.

۲-۵-۲) ۶-متیل-۳-{(۱-(۲-نیتروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵b)

در طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۳ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیل به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۲/۱ ppm با سطح زیر پیک سه هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۶ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های حلقه آروماتیک به

صــورت چندتایی در ppm ۸/۴-۷/۷ با ســطح زیر پیک چهار هیدروژن و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صـورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۸/۶ با سـطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۴ ضــمیمه)، جذب کشــشــی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۵۰و cm^{-1} ۱۶۰۰ و جذب کشــشــی (NH) در cm^{-1} ۳۴۵۰ ظاهر شــده اســت. در cm^{-1}۱۶۳۰ ارتعاش مربوط به گروه کربونیل آمیدی و همچنین در ناحیه ۱۳۶۰ وcm^{-1} ۱۵۴۰ ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن مربوط به گروه نیترو ظاهر شده است.

۲-۵-۳) ۶-مــتــیــل-۳-{(۱-(۳-نــیــتروفنیــل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایــل)-متیل‌تیو}-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵c)

در طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۵ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیل به صورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۲/۱ با سـطح زیر پیک سـه هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن به صـورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۴/۵ با ســطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون پارا نســبت به گروه نیترو حلقـه آرومـاتیـک بـه صــورت چنـدتایی درppm۸/۰-۷/۹ با ســطح زیر پیک یک هیدروژن، پروتون‌هـای اورتو و متـا نســبـت بـه گروه نیترو در حلقه آروماتیک به صــورت چندتایی در ppm۸/۵-۸/۲ بـا ســطح زیر پیـک دو هیدروژن، پروتون اورتو نســبت به گروه نیترو و حلقه آروماتیک به صـورت چندتایی درppm۸/۸-۸/۶ با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صــورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۸/۹ با ســطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب (طیف ۴-۶ ضمیمه)، جذب کششی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۸۰و cm^{-1} ۱۶۰۰ و جذب کششی پیوند (NH) در cm^{-1} ۳۴۵۰ ظاهر شده است. در cm^{-1} ۱۶۴۰ ارتعاش مربوط به گروه کربونیل آمیدی و همچنین در ناحیه ۱۳۴۵و cm^{-1}۱۵۲۰ ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن مربوط به گروه نیترو ظاهر شده است.

۲-۵-۴) ۶-متیل-۳-{(۱-(۴-نیتروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵d)

در طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۷ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیل به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۲/۱ ppm با سطح زیر پیک سه هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۶ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های حلقه آروماتیک به صورت چندتایی در۸/۰-۸/۵ ppm با سطح زیر پیک چهار هیدروژن و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۸/۹ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۸ ضمیمه)، جذب کششی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۶۰و cm^{-1} ۱۶۰۰ و جذب کششی پیوند (NH) در cm^{-1} ۳۵۰۰ ظاهر شده است. در cm^{-1} ۱۶۳۰ ارتعاش مربوط به گروه کربونیل آمیدی و همچنین در ناحیه۱۳۴۰وcm^{-1} ۱۵۲۰ ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن مربوط به گروه نیترو ظاهر شده است.

۲-۵-۵) ۶-متیل-۳-{(۱-(۳-کلروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵e)

در طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۹ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیل به صورت یک قله‌ی یکتایی در جابجایی شیمیایی ۲/۱ppm با سطح زیر پیک سه هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن

به صـــورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۵ ppm با ســـطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های حلقه آروماتیک به صـــورت چندتایی در ۷/۴-۸/۰ ppm با ســـطح زیر پیک چهار هیدروژن و پروتون C-H حلقـه‌ی تری‌آزول بـه صـــورت یک قله‌ی یکتایی در ۸/۸ ppm با ســـطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۱۰ ضـــمیمه)، جذب کشـــشـــی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۸۰و cm^{-1} ۱۵۹۰ و جذب کشـــشـــی پیوند (NH) در cm^{-1} ۳۴۸۰ ظاهر شـــده است. در cm^{-1} ۱۶۴۰ ارتعاش مربوط به گروه کربونیل آمیدی ظاهر شده است.

۲-۵-۶) ۶-متیل-۳-{(۱-(۴-نیترو-۳-کلروفنیل)-۱*H*-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵f)

در طیف HNMR[1] این ترکیب(طیف ۴-۱۱ ضـــمیمه)، پروتون‌های گروه متیل به صـــورت یک قله‌ی یکتایی در ۲/۱ ppm با ســـطح زیر پیک سه هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۶ ppmبا ســـطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون پارا نسبت به گروه نیترو در حلقه آروماتیک به صـورت دابلت در ۷/۹-۸/۱ ppm با سطح زیرپیک یک هیدروژن، پروتون متا نســـبت به گروه نیترو در حلقه آروماتیک به صورت دابلت-دابلت در ۸/۲-۸/۴ ppm با سطح زیرپیک یک هیدروژن، پروتون اورتو نســـبت به گروه نیترو در حلقه آروماتیک به صـــورت یک قله‌ی یکتایی در ۸/۷ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۸/۸ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۱۲ ضـــمیمه)، جذب کشـــشـــی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۸۰و cm^{-1} ۱۶۰۰ و جذب کشـــشـــی پیوند (NH) در cm^{-1} ۳۴۰۰ ظاهر شـــده است. در cm^{-1} ۱۶۴۰ ارتعاش مربوط به گروه کربونیل آمیدی و همچنین در ناحیه۱۳۶۰وcm^{-1} ۱۵۴۰ ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن مربوط به گروه نیترو ظاهر شده است.

۲-۵-۷) ۴-(۴-{۶-متیل-۵-اکسو-۴،۵-دی‌هیدرو-۱،۲،۴-تری‌آزین-۳-ایل‌تیو)-متیل}-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-بنزوئیک اسید (۵۵g)

در طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۱۳ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیل به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۲/۱ ppm با سطح زیر پیک سه هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یک قله‌ی یکتایی در۴/۶ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های حلقه آروماتیک را به صورت چندتایی در۸/۲-۷/۹ ppm با سطح زیر پیک چهار هیدروژن، قله مربوط به اسید کربوکسیلیک با پیک آب تداخل پیدا کرده و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در۸/۸ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۱۴ ضمیمه)، جذب کششی پیوند (NH) در ۳۴۱۰ cm^{-1} ظاهر شده است. ارتعاش کششی مربوط به پیوند OH اسیدی در ۲۴۰۰ تا ۳۵۰۰ cm^{-1} مشاهده می‌شود، ارتعاش مربوط به پیوند (C=O) کششی آمیدی در ۱۶۱۶ cm^{-1} ظاهر شده، همچنین در ارتعاش مربوط به پیوند (C=O) اسیدی در ۱۷۰۰cm^{-1} ظاهر شده است.

۲-۵-۸) ۶-متیل-۳-((۱-(۲-اکسوپروپیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو)-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۶۰a)

در طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۱۵ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیل به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۲/۱ppm با سطح زیر پیک سه هیدروژن، پروتون‌های گروه متیل متصل به گروه کربونیل به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۲/۲ ppm با سطح زیر پیک سه هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن متصل به گوگرد به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۵ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن متصل به نیتروژن حلقه تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۵/۴ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۷/۹ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۱۶ ضمیمه)، جذب کششی پیوند (NH) در cm^{-1} ۳۵۰۰ ، همچنین ارتعاش مربوط به پیوند (C=O) آمیدی نیز در ناحیه cm^{-1} ۱۶۵۰مشاهده می‌شود، ارتعاش گروه کربونیل متصل به حلقه تری‌آزول درcm^{-1} ۱۷۳۱ ظاهر شده است.

۲-۵-۹) ۶-متیل-۳-((۱-(۴-متیل بنزیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو)-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۶۰b)

در طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۱۷ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیل به صورت یک قله‌ی یکتایی درppm ۲/۱ با سطح زیر پیک سه هیدروژن، پروتون‌های گروه متیل متصل به حلقه آروماتیک به صورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۲/۳ با سطح زیر پیک سه هیدروژن مشاهده می‌شود. پروتون‌های گروه متیلن متصل به گوگرد به صورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۴/۶ با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن متصل به نیتروژن حلقه تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۵/۵ با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود. همچنین پروتون‌های حلقه آروماتیک را به صورت چندتایی درppm ۷/۲-۷/۱ با سطح زیر پیک چهار هیدروژن و پروتون CH حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۸/۰ با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۱۸ ضمیمه)، جذب کششی پیوند (NH) در cm^{-1} ۳۴۵۵، جذب کششی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۵۹و cm^{-1} ۱۵۹۰، همچنین ارتعاش مربوط به پیوند (C=O) آمیدی نیز در ناحیه cm^{-1} ۱۶۱۹مشاهده می‌شود.

۲-۵-۱۰) ۶-متیل-۳-((۱-(۴-نیترو بنزیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو)-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۶۰c)

در طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۱۹ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیل به صورت یک

قله‌ی یکتایی درppm ۲/۱ با سطح زیر پیک سه هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن متصل به گوگرد به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۴ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن متصل به نیتروژن حلقه تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۵/۸ با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود. همچنین پروتون‌های موقعیت متا نسبت به گروه نیترو در حلقه آروماتیک به صورت دابلت در ppm ۷/۴-۷/۶ با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های موقعیت اورتو نسبت به گروه نیترو در حلقه آروماتیک را به صورت دابلت در ۸/۲-۸/۳ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن و پروتون گروه C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۸/۱ با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۲۰ ضمیمه)، جذب کششی پیوند (NH) در cm^{-1} ۳۴۵۰، جذب کششی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۵۸و cm^{-1} ۱۵۹۵، ارتعاش مربوط به پیوند (C=O) آمیدی در ناحیه cm^{-1}۱۶۲۰ مشاهده می‌شود، همچنین در ناحیه۱۳۴۲و cm^{-1}۱۵۲۰ ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن مربوط به گروه نیترو ظاهر شده است.

۲-۶) شواهد طیفی مشتقات ۳-{(۱-آریل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل) متیل‌تیو}-۱،۴-دی‌هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین (۵۷)

۲-۶-۱) ۳-{(۱-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۴-دی‌هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین (۵۷a)

در طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۲۱ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یک قله‌ی یکتایی درppm ۴/۷ با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های حلقه آروماتیک متصل به تری‌آزین، حلقه آروماتیک متصل به حلقه تری‌آزول و NH تری‌آزین به صورت چندتایی در

۷/۰-۸/۰ppm با سطح زیر پیک یازده هیدروژن و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۸/۷ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب (طیف ۴-۲۲ ضمیمه)، جذب کششی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۰۰و cm^{-1} ۱۶۰۰ ظاهر شده‌اند، همچنین جذب کششی پیوند NH در $۳۴۷۰cm^{-1}$ ظاهر شده است.

۲-۶-۲) ۳-{(۱-(۲-نیتروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۴،۱-دی هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین (۵۷b)

در طیف HNMR[1] این ترکیب(طیف ۴-۲۳ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۷۵ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های حلقه آروماتیک متصل به تری‌آزین، حلقه آروماتیک متصل به حلقه تری‌آزول و NH تری‌آزین به صورت چندتایی در ۷/۰-۸/۵ppm با سطح زیر پیک ده هیدروژن و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۸/۶ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۲۴ ضمیمه)، جذب کششی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده cm^{-1} ۱۶۰۰ و جذب کششی پیوند (NH) در cm^{-1} ۳۴۰۰ ظاهر شده‌اند. همچنین در ناحیه ۱۳۴۰ وcm^{-1} ۱۵۳۳ ارتعاشات متقارن و نامتقارن مربوط به گروه نیترو ظاهر شده‌اند.

۲-۶-۳) ۳-{(۱-(۳-نیتروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۴،۱-دی هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین (۵۷c)

در طیف HNMR[1] این ترکیب(طیف ۴-۲۵ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۷ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های حلقه آروماتیک متصل به تری‌آزین، پروتون موقعیت پارا نسبت به گروه نیترو در حلقه آروماتیک متصل به حلقه

تری‌آزول و NH تری‌آزین بـه صـــورت چندتایی درppm ۸/۱-۷/۰ با ســـطح زیر پیک هفت هیدروژن، پروتون‌های موقعیت اورتو و متا نسـبت به گروه نیترو در حلقه آروماتیک به صـورت چندتایی درppm ۸/۵-۸/۲ با سـطح زیر پیک دو هیدروژن مشـاهده می‌شود. همچنین پروتون موقعیت اورتو نسبت به گروه نیترو و حلقه آروماتیک به صورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۸/۷ با سطح زیر پیک یک هیدروژن، پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۹/۰ با سـطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون N-H حلقه‌ی بنزوتری‌آزین به صورت یک قله‌ی پهن در ppm ۱۲/۶ با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۲۶ ضـمیمه)، جذب کشـــشـــی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده cm^{-1} ۱۴۴۰ و جذب کشـــشـــی پیوند (NH) در cm^{-1} ۳۴۸۰ ظاهر شـده‌اند. در ناحیه ۱۳۴۰ و cm^{-1} ۱۵۲۵ ارتعاشـات کشـــشـــی متقارن و نامتقارن مربوط به گروه نیترو ظاهر شـده است.

۲-۶-۴) ۳-{(۱-(۴-نیتروفنیل)-*H*۱-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۴-دی هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین (۵۷d)

طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۲۷ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۴/۸ با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک بنزوتری‌آزین و NH بنزوتری‌آزین به صـورت چندتایی درppm ۸/۷-۷/۰ با ســطح زیر پیک پنج هیدروژن و پروتون‌های حلقه‌ی آروماتیک متصل به حلقه‌ی تری‌آزول به صورت چندتایی درppm ۸/۷-۸/۱ با سـطح زیر پیک چهار هیدروژن مشاهده می‌شود. همچنین پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صـــورت یکتـایی در ppm ۸/۶ بـا ســـطح زیر پیـک یـک هیـدروژن و پروتون N-H حلقه‌ی بنزوتری‌آزین به صورت یک قله‌ی پهن در ppm ۱۲/۶ با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

درطیف IR این ترکیب(طیف ۴-۲۸ ضـــمیمه)، جذب کشـــشـــی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده cm^{-1} ۱۶۰۰ و جذب کشـــشـــی پیوند (NH) در cm^{-1} ۳۴۰۰ ظاهر شـــده‌اند. در ناحیه ۱۳۴۰ وcm^{-1} ۱۵۲۰ ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن مربوط به گروه نیترو ظاهر شده است.

۲-۶-۵) ۳-{(۱-(۳-کلروفنیل)-۱*H*-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۴،۱-دی هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین (۵۷e)

طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۲۹ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۷ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های آروماتیک و NH بنزوتری‌آزین را به صـــورت چندتایی درppm ۸/۳-۶/۹ با ســـطح زیر پیک ده هیدروژن، پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی در ۸/۸ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

درطیف IR این ترکیب(طیف ۴-۳۰ ضـــمیمه)، جذب کشـــشـــی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۰۰و cm^{-1} ۱۶۰۰ و جذب کششی پیوند (NH) در cm^{-1} ۳۴۶۰ ظاهر شده است.

۲-۶-۶) ۳-{(۱-(۴-کلرو-۳-نیتروفنیل)-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۴،۱-دی هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین (۵۷f)

طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۳۱ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۸ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های آروماتیک و NH بنزوتری‌آزین را به صـــورت چندتایی درppm ۸/۷-۷/۰ با ســـطح زیر پیک نه هیدروژن، پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی در ۸/۹ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

درطیف IR این ترکیب(طیف ۴-۳۲ ضـــمیمه)، جذب کشـــشـــی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۴۰و cm^{-1} ۱۶۰۰و جذب کشـــشـــی پیوند (NH) در cm^{-1} ۳۵۰۰ ظاهر شـــده‌اند. همچنین در ناحیه ۱۳۵۰ وcm^{-1} ۱۵۲۰ ارتعاشـات کشـشی متقارن و نامتقارن مربوط به گروه نیترو ظاهر شده است.

۲-۶-۷) ۴-(۴-((۴،۱-دی هـیـدرو[e]۴،۲،۱-تـری آزیـن-۳-ایـل تیو)-۱*H*-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل تیو)-بنزوئیک اسید (۵۷g)

طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۳۳ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیلن به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۷ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های آروماتیک و NH بنزوتری‌آزین را به صـورت چندتایی در ۸/۲-۶/۹ ppm با سـطح زیر پیک ده هیدروژن، پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی در ۸/۸ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

درطیف IR این ترکیب(طیف ۴-۳۴ ضـــمیمه)، جذب کشـــشـــی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۶۰و cm^{-1} ۱۶۱۰و جذب کشـــشـــی پیوند (NH) در cm^{-1} ۳۴۸۰ ظاهر شـــده‌اند. ارتعاش کشـشی پیوند OH اسیدی در ناحیه همچنین در ناحیه ۱۷۰۰ وcm^{-1} ۱۷۴۰ ارتعاشات مربوط به گروه کربونیل اسیدی ظاهر شده است.

۲-۶-۸) ۳-{(۱-(بنزیـل)-۱*H*-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)-متیل تیو}-۴،۱-دی‌هیدرو بنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین (۶۱a)

در طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۳۵ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیلن متصل به گوگرد به صورت یک قله‌ی یکتایی درppm ۴/۶ با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن متصـل به نیتروژن حلقه تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۵/۵ ppm با سطح زیر پیک دو هیـدروژن قـابـل مشـــاهـده می‌بـاشـــد. پروتون‌هـای آرومـاتیک به صـــورت چندتایی در

ppm ۷/۰-۷/۶ با سطح زیر پیک نه هیدروژن و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی در ppm ۸/۱ با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود. همچنین پروتون N-H حلقه‌ی بنزوتری‌آزین به صورت یکتایی در ppm ۱۱/۲ با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۳۶ ضمیمه)، جذب کششی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۴۰و $۱۶۰۰cm^{-1}$، جذب کششی پیوند (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در۳۱۰۰ و ۲۹۲۰ تا cm^{-1} ۳۰۰۰ ظاهر شده. همچنین جذب کششی پیوند (NH) در cm^{-1} ۳۴۰۰ ظاهر شده است.

۲-۶-۹) ۳-{(۱-(۲-کلروبنزیل)-*H*۱-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل تیو}-۱،۴-دی‌هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین (۶۱b)

در طیف HNMR[1] این ترکیب(طیف ۴-۳۷ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیلن متصل به گوگرد به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۶ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن متصل به نیتروژن حلقه تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۵/۶ با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود. پروتون‌های آروماتیک به صورت چندتایی در ppm ۷/۰-۷/۶ با سطح زیر پیک هشت هیدروژن و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی در ppm ۸/۱ با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۳۸ ضمیمه)، جذب کششی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۸۰ و cm^{-1} ۱۶۰۰ و جذب کششی مربوط به پیوند C-H آروماتیک درcm^{-1} ۳۱۰۰ و C-H آلیفاتیک در$۲۹۸۰cm^{-1}$ قابل مشاهده است. همچنین جذب کششی مربوط به پیوند N-H در cm^{-1} ۳۵۰۰ مشاهده شده است.

۲-۶-۱۰) ۳-{(۱-(۴-متیل‌بنزیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل تیو}-۱،۴-دی‌هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین (۶۱c)

در طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۳۹ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیل متصل به حلقه آروماتیک به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۲/۲ ppm با سطح زیر پیک سه هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن متصل به گوگرد به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۶ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن متصل به نیتروژن حلقه تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۵/۵ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود. پروتون‌های آروماتیک و NH حلقه بنزو تری‌آزین به صورت چندتایی در ۶/۹-۷/۶ ppm با سطح زیر پیک نه هیدروژن و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی در ۸/۱ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۴۰ ضمیمه)، جذب کششی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده ۱۴۶۰ و ۱۶۰۰ cm^{-1} و جذب کششی مربوط به پیوند C-H حلقه آروماتیک در ۳۱۰۰ cm^{-1} و C-H آلیفاتیک در ۲۷۵۰ cm^{-1} قابل مشاهده است، همچنین جذب کششی مربوط به پیوند N-H در ۳۴۵۰ cm^{-1} مشاهده شده است.

۲-۶-۱۱) ۳-{(۱-متیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل تیو}-۱،۴-دی‌هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین (۶۱d)

در طیف ^{1}HNMR این ترکیب(طیف ۴-۴۱ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیل متصل به نیتروژن حلقه تری‌آزول به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۰ ppm با سطح زیر پیک سه هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن متصل به گوگرد به صورت یک قله‌ی یکتایی در ۴/۶ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود. همچنین پروتون‌های آروماتیک به صورت چندتایی در

ppm ۶/۹-۷/۶ با سطح زیر پیک چهار هیدروژن و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی در ppm ۸/۰ با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۴۲ ضمیمه)، جذب کششی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده $۱۶۰۰cm^{-1}$و جذب کششی مربوط به پیوند C-H حلقه آروماتیک در cm^{-1} ۳۱۰۰ و C-H آلیفاتیک در $۲۹۰۰cm^{-1}$ قابل مشاهده است.

۲-۶-۱۲) ۴-(۴-((۴،۱-دی هیدرو[e]۱،۲،۴-تری آزین-۳-ایل تیو)-*H*۱-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو)-پروپان-۲-ون (۶۱e)

در طیف HNMR[1] این ترکیب(طیف ۴-۴۳ ضمیمه)، پروتون‌های گروه متیل متصل به گروه کربونیل به صورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۲/۱ با سطح زیر پیک سه هیدروژن، پروتون‌های گروه متیلن متصل به گوگرد به صورت یک قله‌ی یکتایی در ppm ۴/۶ با سطح زیر پیک دو هیدروژن قابل مشاهده می‌باشد. پروتون‌های آروماتیک و NH حلقه بنزو تری‌آزین به صورت چندتایی در ppm ۶/۸-۷/۸ با سطح زیر پیک پنج هیدروژن و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی در ppm ۸/۲ با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون N-H دیگر حلقه‌ی بنزوتری‌آزین به صورت یکتایی در ppm ۱۲/۷ با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شود.

در طیف IR این ترکیب(طیف ۴-۴۴ ضمیمه)، جذب کششی (C=C) آروماتیک در محدوده $۱۴۰۰cm^{-1}$ ظاهر شده است. همچنین جذب کششی مربوط به C-H های حلقه آروماتیک در cm^{-1} ۳۱۰۰ و در $۱۷۲۰cm^{-1}$ ارتعاش مربوط به گروه کربونیل مشاهده شده است.

۲-۷) نتیجه گیری

واکنش‌های کلیک، گستره وسیعی از علوم زیستی تا علوم مواد را در برمی‌گیرد. سادگی و انعطاف‌پذیری این واکنش‌ها منجر به کاربرد آنها در تمامی زمینه‌های شیمی و بیوشیمی شده است. در این تحقیق، مشتقات جدیدی از ترکیبات هتروسیکل۳-{(۱-(آریل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۴-دی‌هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین و ۶-متیل-۳-{(۱-آریل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-ون با استفاده از مواداولیه‌ی قابل دسترس، در حضور کاتالیزگرهای ارزان قیمت و طی یک سری واکنش‌های تک‌ظرفی و به صورت جداگانه بر اساس اصول شیمی کلیک تهیه گردید.

از مزیت‌های این روش می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱-انجام واکنش در دمای اتاق یا ۵۰°C که دمای بالایی نمی‌باشد و باعث کاهش مصرف انرژی می‌گردد.

۲- بهره بالای واکنش

۳ - تک ظرفی بودن واکنش که نیازی به جداسازی واسطه‌ها نیست در نتیجه بازده واکنش کاهش نمی‌یابد.

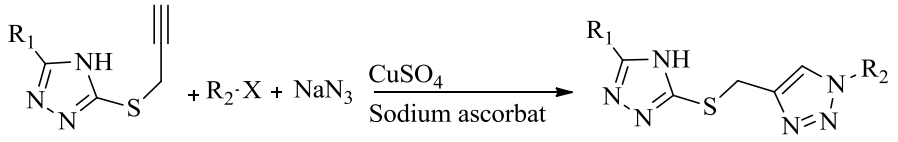
۴- زمان نسبتا کوتاه واکنش

۵-انجام واکنش بدون نیاز به جو خنثی

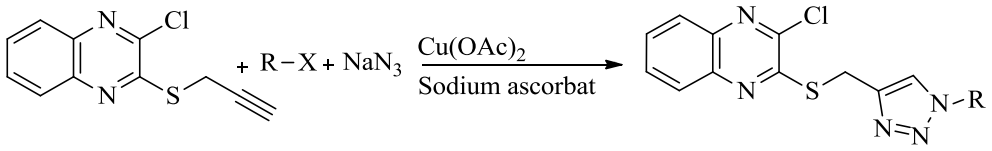
۲-۸) آینده نگری

با توجه به این که حضـور دو یا چند هسـته فعال دارویی در یک سـاختار واحد، سـبب تقویت فعالیت بیولوژیکی و یا ایجاد خواص بیولوژیکی برای آن ترکیب می‌گردد، می‌توان تری‌آزول‌های متصل به سایر حلقه‌های هتروسیکلی را تهیه کردکه به دو مورد اشاره می‌گردد:

۱- ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های متصل به حلقه هتروسیکلی ۴،۲،۱-تری‌آزول



۲- ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های متصل به حلقه هتروسیکلی کینوکسالین



فصل سوم

بخش تجربی

۳) بخش تجربی

۳-۱) تکنیک‌های عمومی

۳-۱-۱) مواد اولیه

مواد اولیه شـــیمیایی از شـــرکت‌های تجاری اکروس[1]، فلوکا[2] و مرک[3] خریداری شـــده و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته است، حلال‌ها از برخی از شرکت های داخلی تهیه شدند. پیشـرفت واکنش‌ها توسـط کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با استفاده از صفحه‌های سیلیکاژل مرک 60F 254 کنترل شـــد وترکیبـات توســـط تابش‌دهی با نور ماوراء بنفش (UV) با طول موج‌های ۲۵۴ و nm ۳۶۶ ویا بوسیله نشر کردن با بخارات ید مشاهده شدند. فراورده‌های تهیه شده توسط تکنیک‌های استخراج، تبلور مجدد و ستون کروماتوگرافی جداسازی و خالص سازی شـدند. در روش سـتون کروماتوگرافی از سـیلیکاژل مرک 100F 254 برای جداسـازی و خالص سازی استفاده شد.

۳-۱-۲) دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیسـی هسـته‌ای (^{1}H NMR) MHz ۸۰ توسـط بخش آنالیز دسـتگاهی دانشگاه صـنعتی شـاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته بصورت یکتایی (S)، چندتایی(m)، دوتایی(d) مشخص شده‌اند. طیف‌های مادون‌قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه IR Spectrometer 470 Shimadzu ثبت شده‌اند. طیف‌های ترکیبات به صورت قرص KBr گرفته شـده است. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند. نقطه‌ی ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه‌گیری شده است.

1.Across

۲ .fluka

2.Merck

۳-۲) تهیه آزیدهای آروماتیک

۳-۲-۱) سنتز آزیدهای آلی مایع

ابتـدا در یـک بـالن mL ۱۰۰، نســبت مســاوی (mL ۲۵) از آب مقطر و(mL ۲۵) اســید هیدروکلریک M ۱۲ریخته و در حمام یخ قرار داده شـد. سـپس آنیلین (0.96 mL, 10 mmol) به آن اضافه شد و به وسیله‌ی همزن مغناطیسی به مدت ۳۰ دقیقه هم زده شد. سدیم نیتریت (0.828 g, 12 mmol) در mL ۷/۵ آب حل شد و طی ۴۵ دقیقه و به صورت قطره قطره به بالن اضـافه شـد. سـدیم آزید (0.78 g, 12 mmol) در ۴mL آب حل گردید و به آرامی به مخلوط واکنش اضـافه گردید و مخلوط واکنش به مدت نیم سـاعت به‌سـرعت همزده شد. بعد از کامل شـدن واکنش، به‌وسـیله‌ی دی‌کلرومتان محصـول استخراج شد. با تبخیر حلال رسوب به‌دست آمده در حلال اتانول متبلور گردید [۸۴].

۳-۲-۲) سنتز آزیدهای آلی جامد

ابتدا در یک بالن ۱۰۰mL، نسـبت مساوی از آب مقطر و اسید هیدروکلریک M ۱۲ریخته و در حمام یخ قرار داده شــد، ســپس ۴-نیتروآنیلین(1.38 g, 10 mmol)، را به بالن اضــافه کرده و توسـط همزن مغناطیسی به مدت ۴۵ دقیقه همزده شد، بعد از حل شدن کامل ترکیب، سدیم نیتریت (1 g, 15 mmol) در mL ۴ آب حل شد و طی ۴۵ دقیقه به صورت قطره قطره به بالن اضـافه شـد. سـدیم آزید (0.97 g, 15 mmol) در ۴mL آب حل شد و به صورت قطره قطره به مخلوط واکنش اضافه شد. بعد از رسیدن دمای بالن به دمای محیط، رسوب صاف شده و با آب مقطر شــســت و شــو داده شــد تا آب شستشو رسوب به pH خنثی رسید، سپس رسوب بدست آمده در اتانول متبلور شد [۸۵].

۳-۳) تهیه ۶-متیل-۳-تیواکسو-۴،۳-دی‌هیدرو-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۶۴)

تیوسمی‌کاربازید (0.914 g, 10 mmol) و نمک سدیم پیرووات (1.1 g, 10 mmol) در ۱۰ mL آب مقطر به مدت ۸ ساعت رفلاکس شد، (پیشرفت واکنش به وسیله TLC برسی شد) محلول حاصل با اسید هیدروکلریک ۱۰٪ اسیدی شد، رسوب بدست آمده صاف و بوسیله آب متبلور گردید [۸۲].

۴-۳) تهیه ۶-متیل-۳(پروپ-۲-اینیل‌تیو)-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۳)

ابتدا سدیم (0.15 g, 6.5 mmol)، در ۲۵ mL متانول و به مدت ۳۰ دقیقه هم‌زده شد. ترکیب (۶۱)(0.716 g, 5 mmol)، به محلول اضافه شد. پروپارژیل برمید (۶۵) (0.64 mL, 5.7 mmol) به صورت قطره قطره به مخلوط واکنش اضافه گردید. پس از اطمینان از اتمام واکنش به وسیله TLC، مخلوط واکنش به وسیله هیدروکلریک اسید رقیق اسیدی و رسوب سفید رنگ ایجاد شده صاف گردید. رسوب بعد از خشک شدن در آب متبلور شد [۸۲].

۵-۳) تهیه مشتقات ۶-متیل-۳-{(۱-آریل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل) متیل تیو}-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵)

ترکیب (۵۳) (0.09 g, 0.5 mmol)، و آزید آروماتیک (0.6 mmol)، در ۳ mL حلال N,N-دی‌متیل فرم‌آمید (DMF) حل شد، مس(II)استات (0.001 g, 10 mol%) و سدیم‌آسکوربات (0.002 g, 20 mol%) به مخلوط واکنش اضافه شد. واکنش در دمای محیط هم‌زده شد. پایان

واکنش توسط TLC تائید شد. حلال واکنش تبخیر و رسوب به‌دست آمده توسط ستون کروماتوگرافی با حلال کلوفرم-متانول با نسبت (۱:۳۰) خالص گردید. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

- **۶-متیل-۳-{(۱-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵a)**

دمای ذوب: °C ۲۲۳- ۲۲۱ زمان واکنش: h ۰/۵ بهره واکنش: ٪۹۲

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.7 (s, 1H, CH), 7.8-8.0 (m, 5H, ArH), 4.5 (s, 2H, CH_2), 2.1 (s, 3H, CH_3).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3450 (NH), 3100, 1617 (C=O), 1359,1508, 1261, 759 cm^{-1}.

- **۶-متیل-۳-{(۱-(۲-نیتروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵b)**

دمای ذوب: °C ۲۱۶- ۲۱۴ زمان واکنش: h ۳ بهره واکنش: ٪۹۰

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.6 (s, 1H, CH), 7.7-8.4 (m, 4H, ArH), 4.6 (s, 2H, CH_2), 2.1 (s, 3H, CH_3).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3450 (NH), 2850, 2990, 3100, 1640 (C=O), 1458, 1530,1340 (NO_2), 850 cm^{-1}.

- **۶-متیل-۳-{(۱-(۳-نیتروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل تیو}-۴،۲،۱-تری آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵c)**

دمای ذوب: ۲۲۶ -۲۲۷ °C زمان واکنش: ۱h بهره واکنش: ٪۹۶

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.9 (s, 1H, CH), 8.0-8.5 (m, 4H, ArH), 4.6 (s, 2H, CH_2), 2.1 (s, 3H, CH_3).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3500 (NH), 2800,2990, 3100, 1640 (C=O), 1460, 1345,1520 (NO_2), 850 cm^{-1}.

- **۶-متیل-۳-{(۱-(۴-نیتروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل تیو}-۴،۲،۱-تری آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵d)**

دمای ذوب: ۲۵۲ -۲۵۳ °C زمان واکنش: ۴h بهره واکنش: ٪۸۶

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.9 (s, 1H, CH), 8.0-8.5 (m, 4H, ArH), 4.5 (s, 2H, CH_2), 2.1 (s, 3H, CH_3)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3500 (NH), 2800,2990, 3100, 1630 (C=O), 1460, 1340,1520 (NO_2), 850 cm^{-1}.

- **۶-متیل-۳-{(۱-(۳-کلروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل تیو}-۴،۲،۱-تری آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵e)**

دمای ذوب: ۲۲۶ -۲۲۷ °C زمان واکنش: ۵/ h بهره واکنش: ٪۹۱

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.8 (s, 1H, CH), 7.5-8.0 (m, 4H, ArH), 4.5 (s, 2H, CH_2), 2.1 (s, 3H, CH_3)

IR, (KBr, cm^{-1}): 3480 (NH), 2800,2990, 3100, 1640 (C=O), 1460, 860, 780 cm^{-1}.

- **۶-متیل-۳-{(۱-(۴-کلرو-۳-نیتروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۵۵f)**

دمای ذوب: ۲۴۴ -۲۴۶ °C زمان واکنش: ۱h بهره واکنش: ٪۸۷

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.7 (s, 1H, ArH), 7.9-8.3 (m, 2H, ArH), 8.8 (s, 1H, CH), 4.3(s, 2H, CH_2), 2.1 (s, 3H, CH_3).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3460 (NH), 2800,2990, 3100, 1630 (C=O), 1460, 1350,1530 (NO_2), 740 cm^{-1}.

- **۴-(۴-{۶-متیل-۵-اکسو-۴،۵-دی‌هیدرو-۴،۲،۱-تری‌آزین-۳-ایل‌تیو)-متیل}-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-بنزوئیک اسید (۵۵g)**

دمای ذوب: ۲۳۶ -۲۳۷ °C زمان واکنش: ۵h بهره واکنش: ٪۹۰

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.7 (s, 1H, CH), 7.9-8.3 (m, 4H, ArH), 4.6(s, 2H, CH_2), 2.1 (s, 3H, CH_3).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3410 (NH), 2880,2990, 3100, 1700 ($C=O_{acid}$), 1616 (C=O), 1480, 750 cm^{-1}.

۳-۶) تهیه ۲،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین (۶۸)

۲،۱-فنیلن دی‌آمین ۶۷ (1.1g, 10 mmol) و تیوسمی‌کاربازید ۶۲ (0.91g, 10 mmol) در هاون به‌خوبی ساییده شد، مخلوط درون بالن ۵۰mL ریخته و به آرامی تا دمای ۲۲۰°C حرارت داده شد. ابتدا مخلوط جامد به صورت محلول درآمد و در ۱۹۰°C جامد شد. دمای واکنش تا دمای ۲۲۰°C افزایش یافت. پس از کامل شدن واکنش، مخلوط تا دمای تاق سرد شد. جامد به‌دست آمده را در آب جوش ریخته و رسوب حاصل صاف شد [۸۳].

۳-۷) تهیه ۳-(پروپ-۲-اینیل تیو)-۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین (۵۶)

سدیم (0.15 g, 6.5 mmol) در ۲۵ mL متانول حل و به مدت ۳۰ دقیقه هم‌زده شد. ترکیب (۶۸) (0.825 g, 5 mmol) به محلول فوق اضافه شد. سپس پروپارژیل برمید (۶۵) (0.64 mL, 5.7 mmol) به صورت قطره قطره به مخلوط واکنش اضافه گردید. پایان واکنش به وسیله TLC ، حلال واکنش تبخیر و رسوب ایجاد شده با آب شسته و در متانول متبلور شد.

۳-۸) تهیه مشتقات ۳-{(۱-آریل-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل تیو}-۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین (۵۷)

ترکیب ۷۸ (0.1 g, 0.5 mmol) و آزید آروماتیک (0.6 mmol) در ۳ mL N,N-دی‌متیل فرم‌آمید (DMF) حل شد. مس(II)استات (0.001 g, 10 mol%) و سدیم‌آسکوربات (0.002 g, 20 mol%) به مخلوط واکنش اضافه شد. واکنش در دمای محیط هم‌زده شد. پس از تائید پایان واکنش به‌وسیله TLC، حلال واکنش تبخیر و رسوب به‌دست آمده توسط ستون کروماتوگرافی با حلال کلروفرم-متانول با نسبت (۱:۳۰) خالص گردید. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

- **۳-{(۱-فنیل-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل تیو}-۴،۱-دی-هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین (۵۷a)**

دمای ذوب: ۱۵۰ -۱۵۲ °C زمان واکنش: ۲h بهره واکنش: ٪۸۱

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.7 (s, 1H, CH), 7.0-8.0 (m, 9H, ArH), 4.7 (s, 2H, CH_2).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3450 (NH), 3100, 1500,1400, 1380, 1050,1100, 800 cm^{-1}.

- **۳-{(۱-(۲-نیتروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۴-دی-هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین (۵۷b)**

دمای ذوب: ۱۵۹ -۱۶۰°C زمان واکنش: ۴h بهره واکنش: ٪۸۵

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 12.6 (b, 1H, NH), 8.6 (s, 1H, CH), 8.1-8.5 (m, 4H, ArH), 6.9-7.6 (m, 5H, ArH, NH), 4.7 (s, 2H, CH_2).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH), 3136, 1512,1429, 1348,1533 (NO_2), 1348, 750 cm^{-1}.

- **۳-{(۱-(۳-نیتروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۴-دی-هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین (۵۷c)**

دمای ذوب: ۹۶ -۹۸ °C زمان واکنش: ۱h بهره واکنش: ٪۹۵

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 9.0 (s, 1H, CH), 8.8 (s, 1H, ArH), 8.2-8.4 (m, 2H, ArH), 6.9-8.0 (m, 7H, ArH, 2NH), 4.7 (s, 2H, CH_2).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH), 1530,1350 (NO_2), 1540, 890,800,740 cm^{-1}.

- **۳-{(۱-(۴-نیتروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۱،۴-دی-هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین (۵۷d)**

دمای ذوب: ۲۱۳ -۲۱۴ °C زمان واکنش: ۲h بهره واکنش: ٪۸۵

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 9.0 (s, 1H, CH), 8.1-8.5 (m, 4H, ArH), 7.0-7.5 (m, 6H, ArH, 2NH), 4.7 (s, 2H, CH_2).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH), 1540,1350 (NO_2), 850 cm^{-1}.

- **۳-{(۱-(۳-کلروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل تیو}-۴،۱-دی-هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری آزین (۵۷e)**

دمای ذوب: ۲۲۰-۲۲۲ °C زمان واکنش: ۱h بهره واکنش: ۹۲٪

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.8 (s, 1H, CH), 6.9-8.3 (m, 10H, ArH, NH), 4.7 (s, 2H, CH_2).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH), 3100, 1500, 1400, 1380, 1100, 800 cm^{-1}.

- **۳-{(۱-(۳-کلرو-۴-نیتروفنیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل تیو}-۴،۱-دی‌هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری آزین (۵۷f)**

دمای ذوب: ۱۸۰ -۱۸۱°C زمان واکنش: ۲h بهره واکنش: ۹۰٪

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.9 (s, 1H, CH), 7.0-8.7 (m, 9H, ArH), 4.7 (s, 2H, CH_2).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3470 (NH), 1520,1340 (NO_2), 1540, 1260, 1040, 740 cm^{-1}.

- **۴-(۴-((۴،۱-دی هیدرو[e]۱،۲،۴-تری آزین-۳-ایل تیو)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل تیو)بنزوئیک اسید (۵۷g)**

دمای ذوب: ۲۵۱ -۲۵۲ °C زمان واکنش: ۳h بهره واکنش: ۸۸٪

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.8 (s, 1H, CH), 7.6-8.3 (m, 6H, ArH, 2NH), 6.9-7.5 (m, 4H, ArH), 4.6 (s, 2H, CH_2).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3480 (NH), , 3100, 2800, 1720 ($C=O_{acide}$), 1700, 1680, 1600, 1420, 1260, 760, 720 cm^{-1}.

۳-۹) تهیه‌مشتقات ۶-متیل-۳-{(۱-آریل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)متیل تیو}-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۶۰)

در یک بالن ۲۵ میلی لیتری ترکیب ۵۳ (0.09 g, 0.5 mmol)، سدیم‌آزید (0.052 g, 0.8 mmol) و هالیدآلیفاتیک (0.6 mmol) در DMF (۳mL) و آب (۰/۵ mL) حل شد. مس(II)استات (0.001g, 10 mol%) و سدیم‌آسکوربات (0.002g, 20 mol%) به ظرف واکنش اضافه شد. واکنش در دمای محیط هم‌زده شد. پس از تائید پایان واکنش به‌وسیله TLC حلال واکنش تبخیر و رسوب بدست آمده توسط ستون کروماتوگرافی با حلال کلروفرم-متانول با نسبت (۱:۳۰) خالص گردید.

- **۶-متیل-۳-((۱-(۲-اکسوپروپیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو)-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۶۰a)**

دمای ذوب: ۱۹۰ -۱۹۱°C زمان واکنش: ۶h بهره واکنش: ٪۷۵

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 7.9 (s, 1H, CH), 5.4 (s, 2H, CH_2-N), 4.5 (s, 2H, CH_2-S), 2.2 (s, 3H, CH_3), 2.1 (s, 3H, CH_3).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3472 (NH), , 3168, 2944, 2784, 1731 (C=O), 1596, 1539, 1456, 1360, 1257, 1059, 784, 547 cm^{-1}.

- **۶-متیل-۳-((۱-(۴-متیل بنزیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل تیو)-۱،۲،۴-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۶۰b)**

دمای ذوب: ۲۰۳ -۲۰۵ °C زمان واکنش: ۲h بهره واکنش: ٪۸۰

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.0 (s, 1H, CH), 7.1-7.2 (m, 4H, ArH), 5.5 (s, 2H, CH_2-N), 4.6 (s, 2H, CH_2-S), 2.1 (s, 3H, CH_3), 2.3 (s, 3H, CH_3).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3455 (NH), 3152, 2950, 2736, 1619 (C=O), 1590, 1523, 1459, 1363, 1257, 1040, 840, 780, 770, 550 cm^{-1}.

- **۶-متیل-۳-((۱-(۴-نیتروبنزیل)-*H*۱-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو)-۴،۲،۱-تری‌آزین-۵(۴*H*)-اون (۶۰c)**

دمای ذوب: °C ۱۶۶- ۱۶۵ زمان واکنش: ۳h بهره واکنش: ٪۸۵

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.1 (s, 1H, CH), 8.2-8.3 (d, 2H, ArH), 7.4-7.6 (d, 2H, ArH), 5.8 (s, 2H, CH_2-N), 4.4 (s, 2H, CH_2-S), 2.1 (s, 3H, CH_3).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3450 (NH), 3110, 2800, 1620 (C=O), 1520,1342 (NO_2), 1260, 1040, 840, 738, 540 cm^{-1}.

۳-۱۰) تهیه مشتقات ۳-((۱-(آریل)-*H*۱-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل تیو)-۱،۴-دی‌هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری‌آزین (۶۱)

ترکیب ۵۶ (0.1 g, 0.5 mmol)، سدیم‌آزید (0.04 g, 0.6 mmol) و هالید آلیفاتیک (0.6 mmol) در اتانول (۴ mL) مغناطیسی حل شد، سپس مس(II) استات (0.001 g, 10 mol%) و سدیم آسکوربات (0.002 g, 20 mol%) به مخلوط واکنش اضافه شد. واکنش در دمای محیط هم‌زده شد. پس از تائید پایان واکنش به‌وسیله TLC، حلال واکنش تبخیر و رسوب بدست آمده توسط ستون کروماتوگرافی با حلال کلروفرم-متانول با نسبت (۱:۳۰) خالص گردید.

دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

- **۳-{(۱-(بنزیل)-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۴،۱-دی-هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین (۶۱a)**

دمای ذوب: $^{\circ}C$ ۱۷۷- ۱۷۶ زمان واکنش: h ۱۲ بهره واکنش: ٪۷۹

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 11.2 (b, 1H, NH), 8.1 (s, 1H, CH), 7-7.6 (m, 9H, ArH), 5.6 (s, 2H, CH_2-N), 4.6 (s, 2H, CH_2-S).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3450 (NH), 3100, 1400, 740 cm^{-1}.

- **۳-{(۱-(۲-کلروبنزیل)-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۴،۱-دی-هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین (۶۱b)**

دمای ذوب: $^{\circ}C$ ۱۷۸- ۱۷۷ زمان واکنش: ۳h بهره واکنش: ٪۹۰

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.1 (s, 1H, CH), 6.9-7.6 (m, 9H, ArH, NH), 5.7 (s, 2H, CH_2-N), 4.6 (s, 2H, CH_2-S).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3500 (NH), 2950, 1520,1400, 1340, 1040,1100, 800, 750 cm^{-1}.

- **۳-{(۱-(۴-متیل‌بنزیل)-۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)-متیل‌تیو}-۴،۱-دی-هیدروبنزو[e]-۴،۲،۱-تری‌آزین (۶۱c)**

دمای ذوب: $^{\circ}C$ ۸۳- ۸۲ زمان واکنش: ۴h بهره واکنش: ٪۸۸

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.1 (s, 1H, CH), 6.9-7.6 (m, 9H, ArH, NH), 5.5 (s, 2H, CH_2-N), 4.6 (s, 2H, CH_2-S), 2.2 (s, 3H, CH_3).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3500 (NH), 3088, 2944, 1606, 1430,1270, 1056, 854 cm^{-1}.

- **۳-{(۱-متیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل تیو}-۱،۴-دی-هیدروبنزو[e]-۱،۲،۴-تری آزین (۶۱d)**

دمای ذوب: wax زمان واکنش: ۴h بهره واکنش: ٪۷۵

^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 8.0 (s, 1H, CH), 6.9-7.6 (m, 4H, ArH), 4.6 (s, 2H, CH_2-S), 4.0 (s, 3H, CH_3).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3500 (NH), 3072, 2800, 2656, 1430, 1552, 1427, 1267, 748 cm^{-1}.

- **۴-(۴-((۱،۴-دی هیدرو[e]۱،۲،۴-تری آزین-۳-ایل تیو)-۱*H*-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل)-متیل تیو)پروپان-۲-اون (۶۱e)**

دمای ذوب: ۱۷۰ -۱۷۱°C زمان واکنش: ۴h بهره واکنش: ٪۸۶

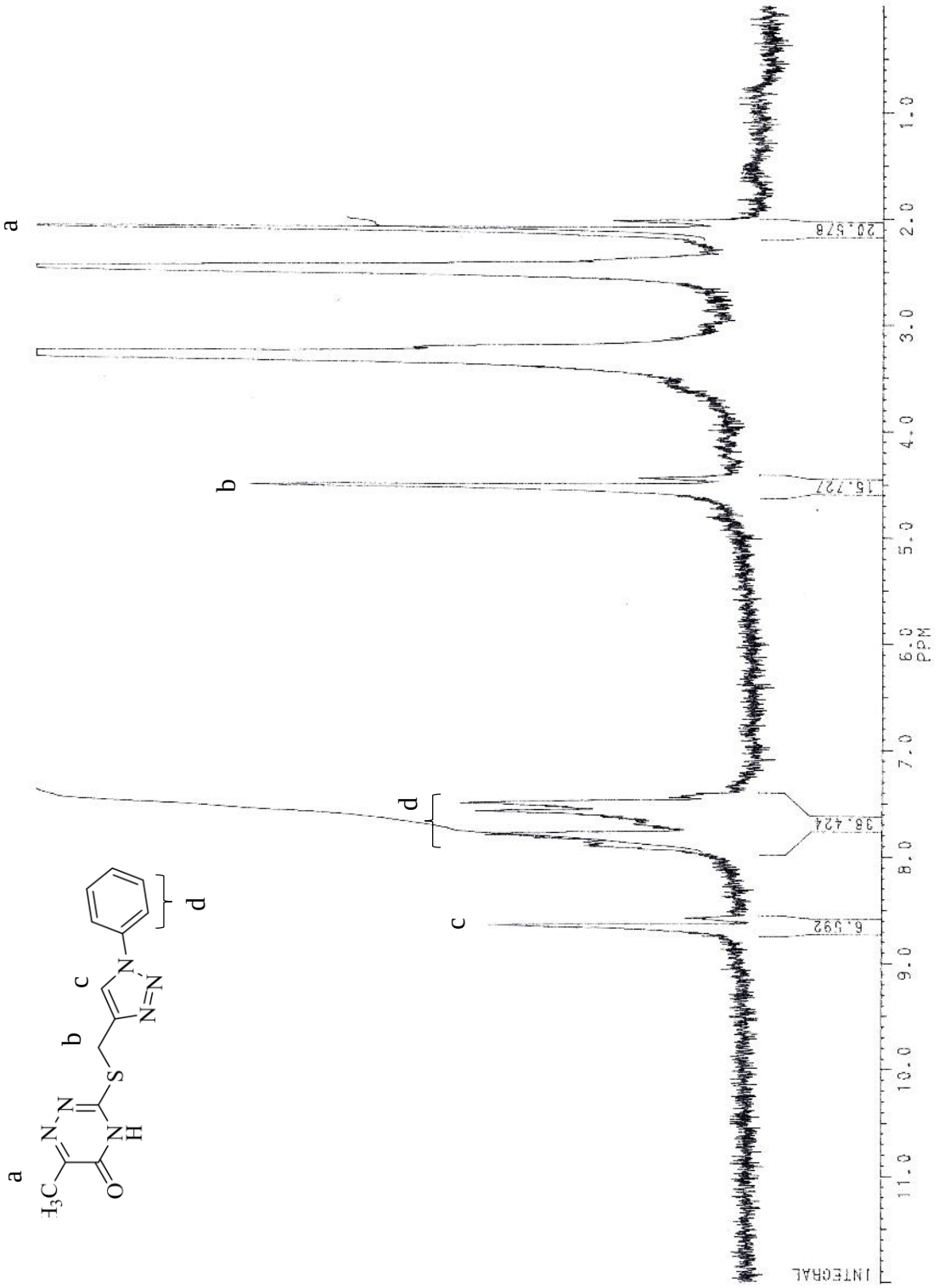
^{1}H-NMR, (80 MHz, DMSO-d_6): 12.7 (b, 1H, NH), 8.0 (s, 1H, CH), 6.8-7.7 (m, 5H, ArH, NH), 5.7 (s, 2H, CH_2-N), 4.6 (s, 2H, CH_2-S).

IR, (KBr, cm^{-1}): 3500 (NH), 3152, 3056, 2960, 2608, 1718, 1408, 1353, 1270, 1225, 1177, 979, 745, 560 cm^{-1}.

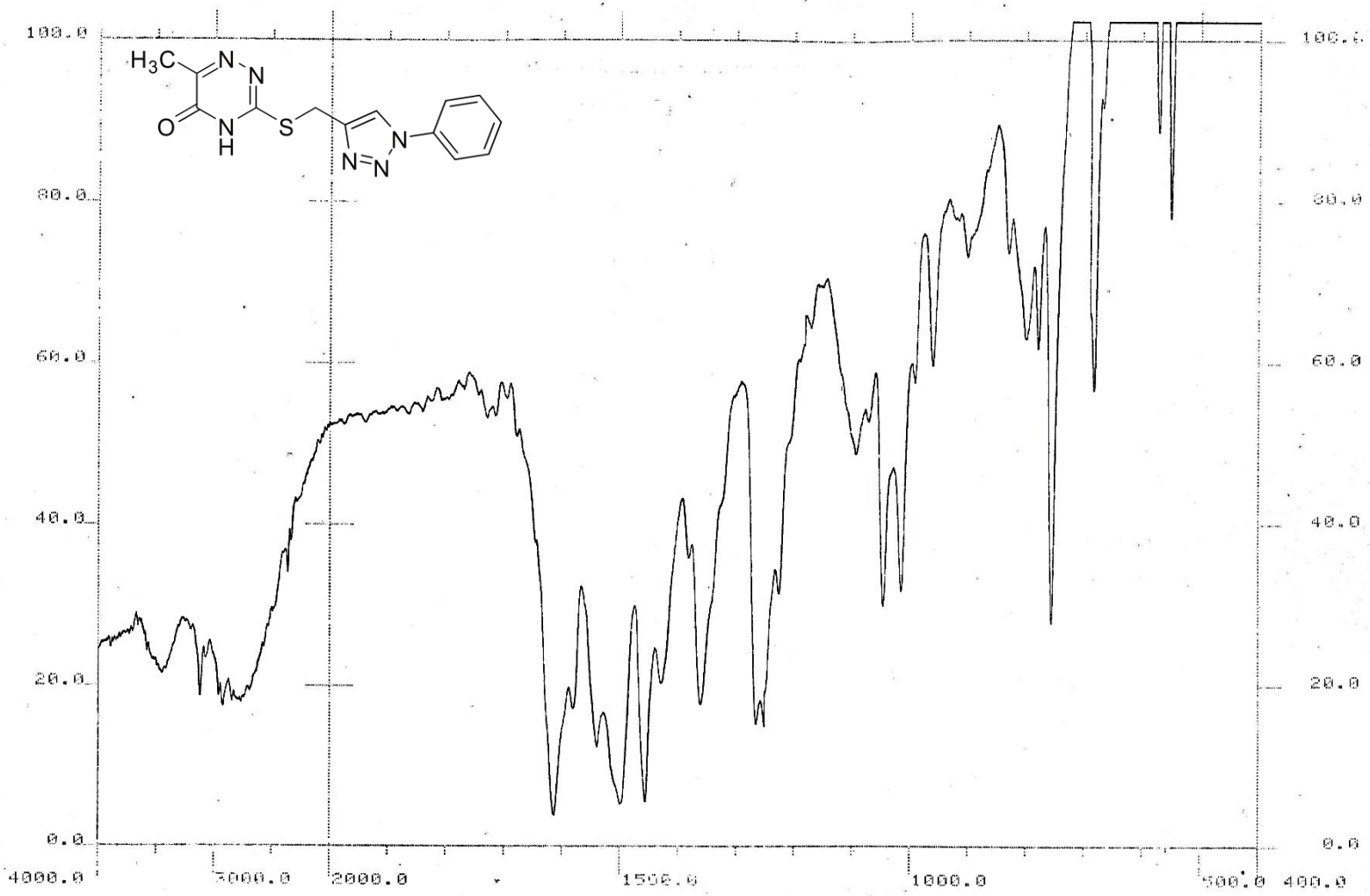
ضمیمه

طیف‌های IR, ^{1}H-NMR

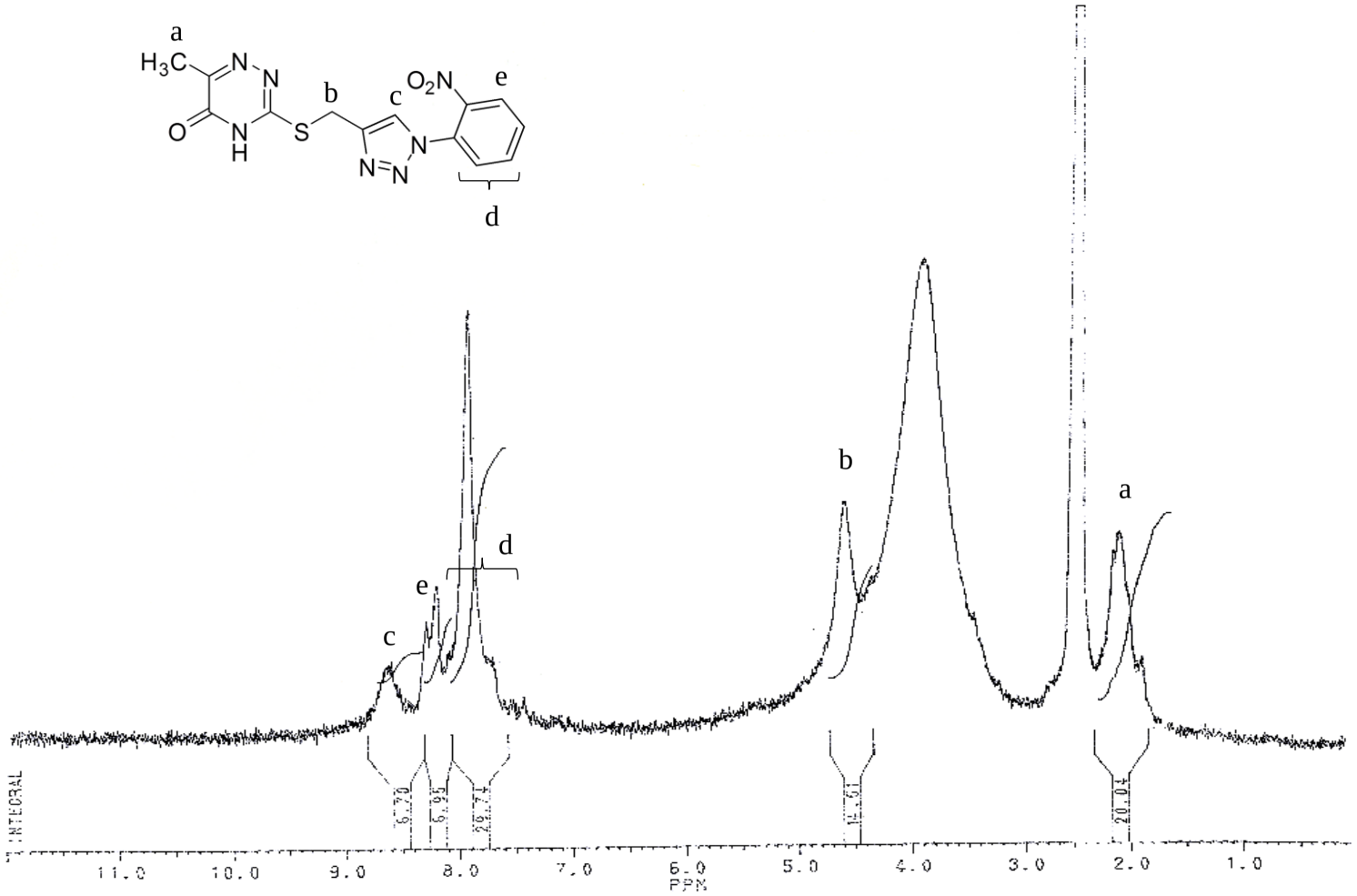
۴) ضمیمه



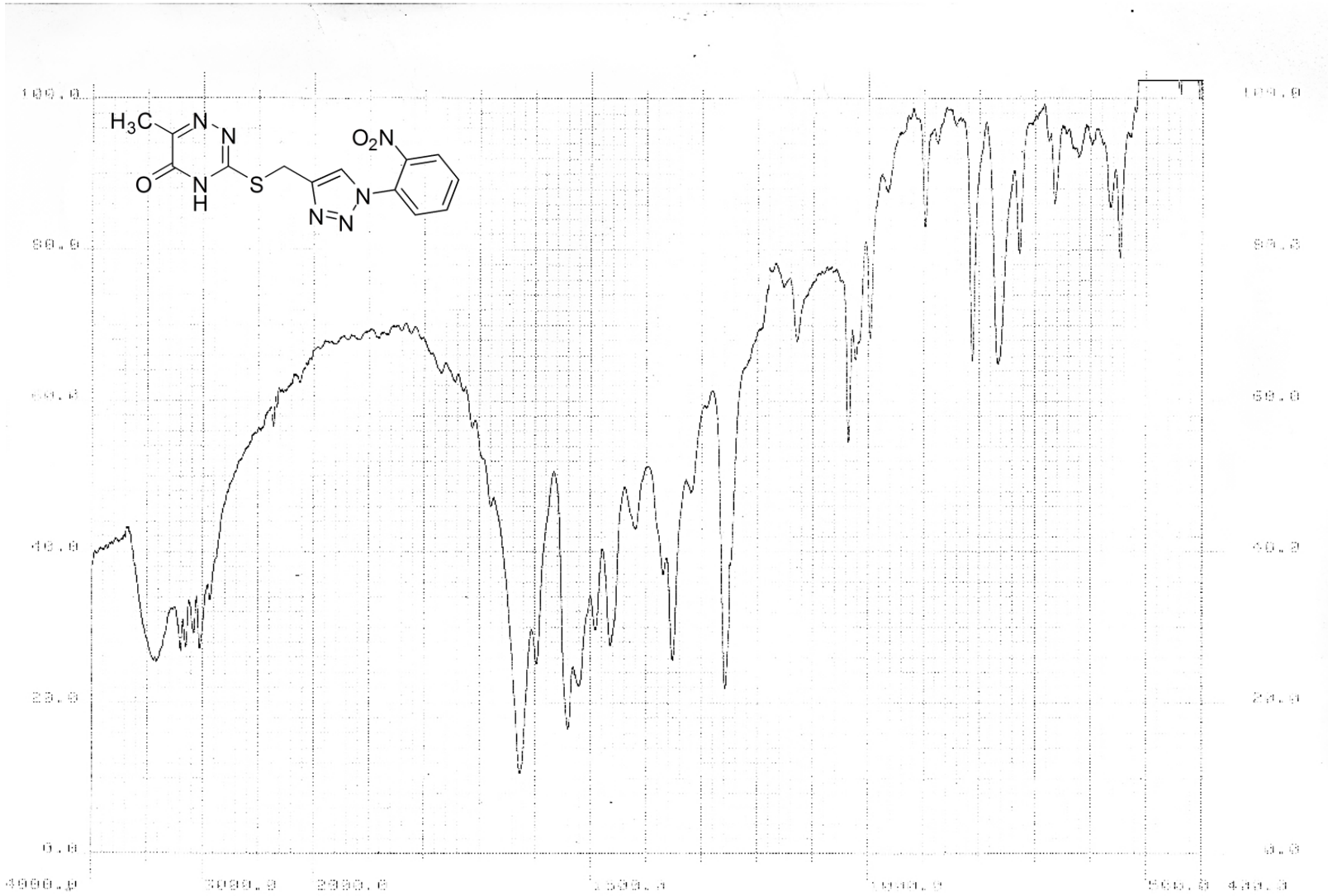
طیف ۳۴-۱: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۵۵a)



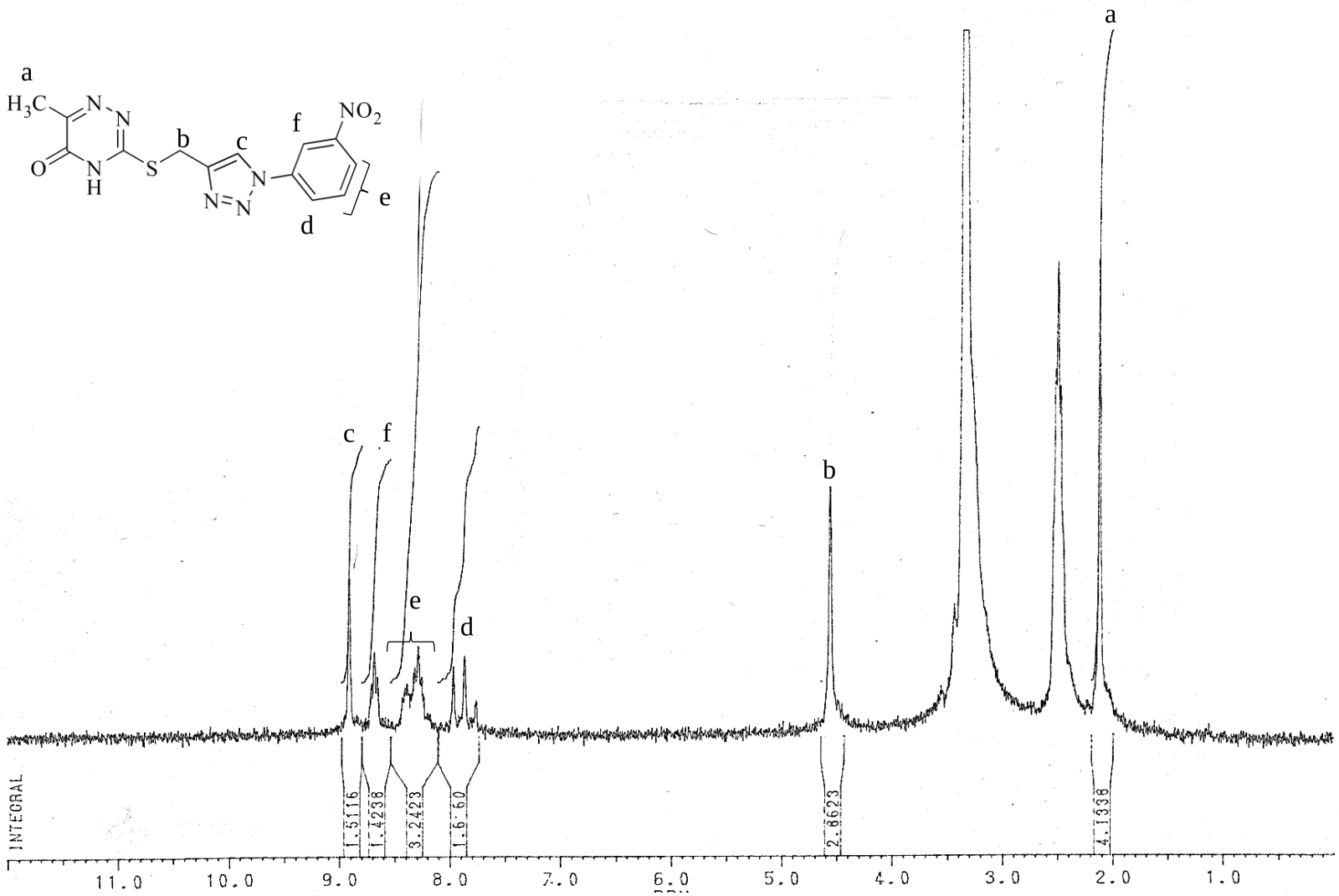
طیف ۴-۲: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۵۵a)



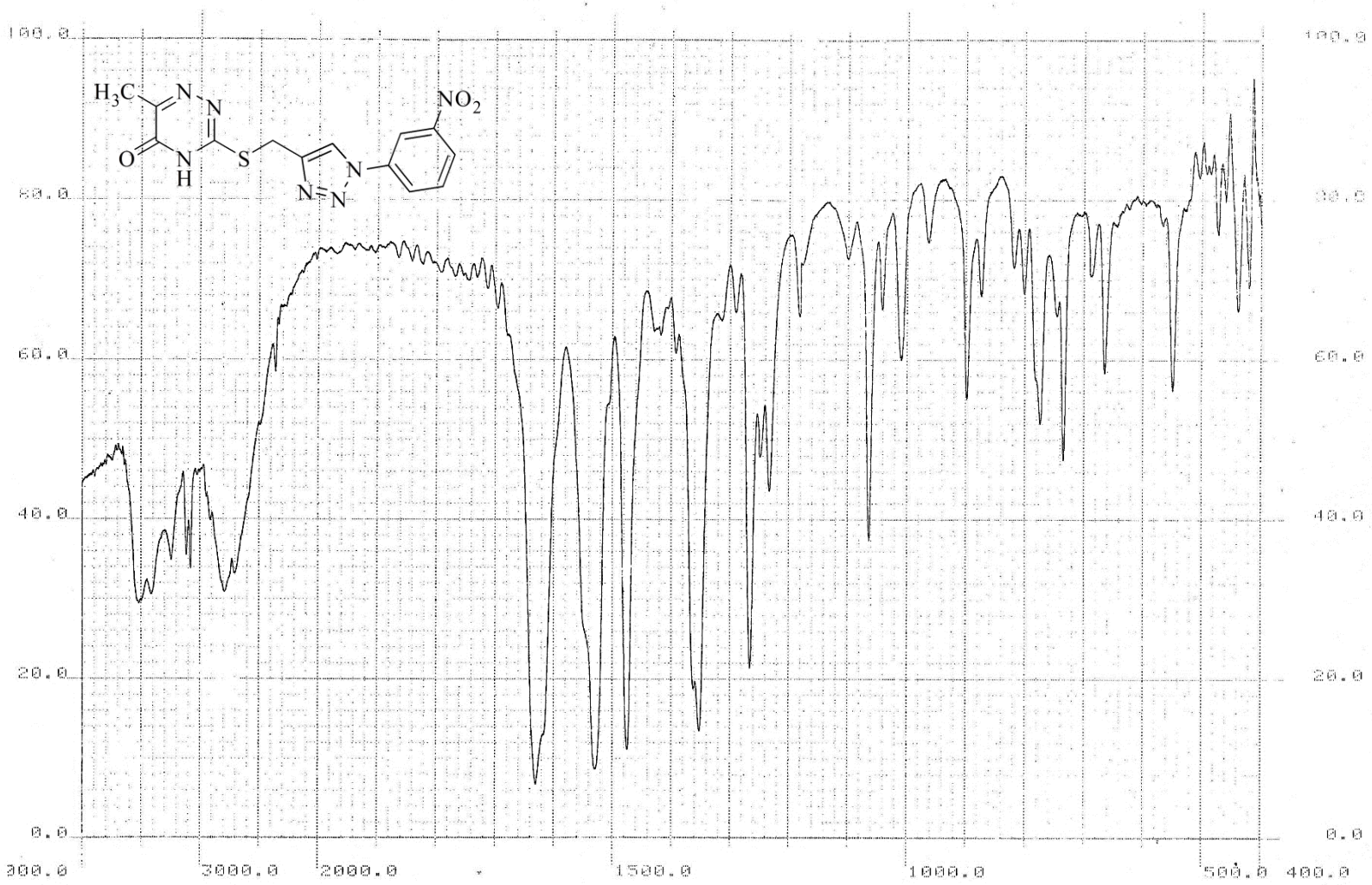
طیف ۴-۳: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۵۵b)



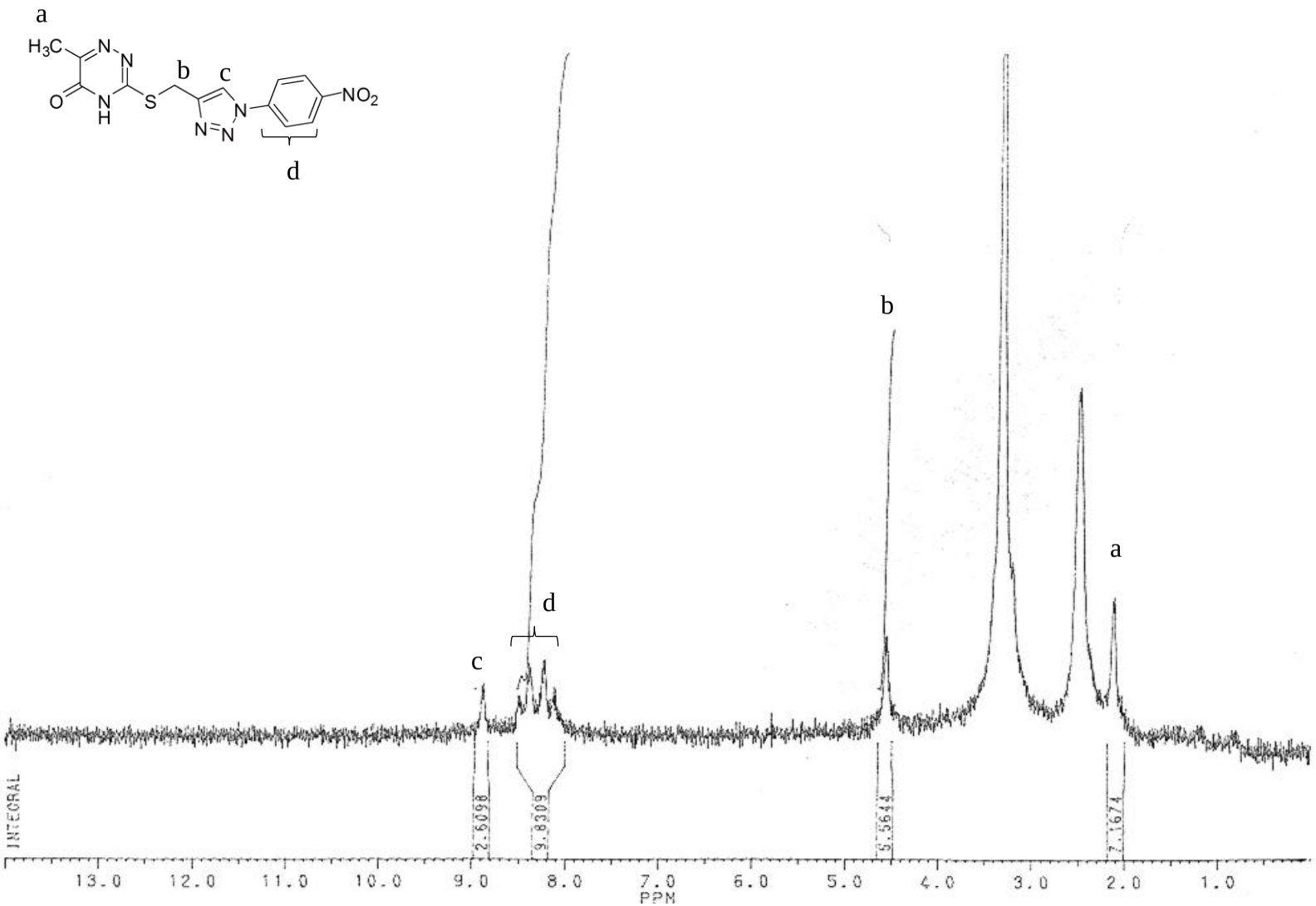
طیف ۴-۴: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۵۵b)



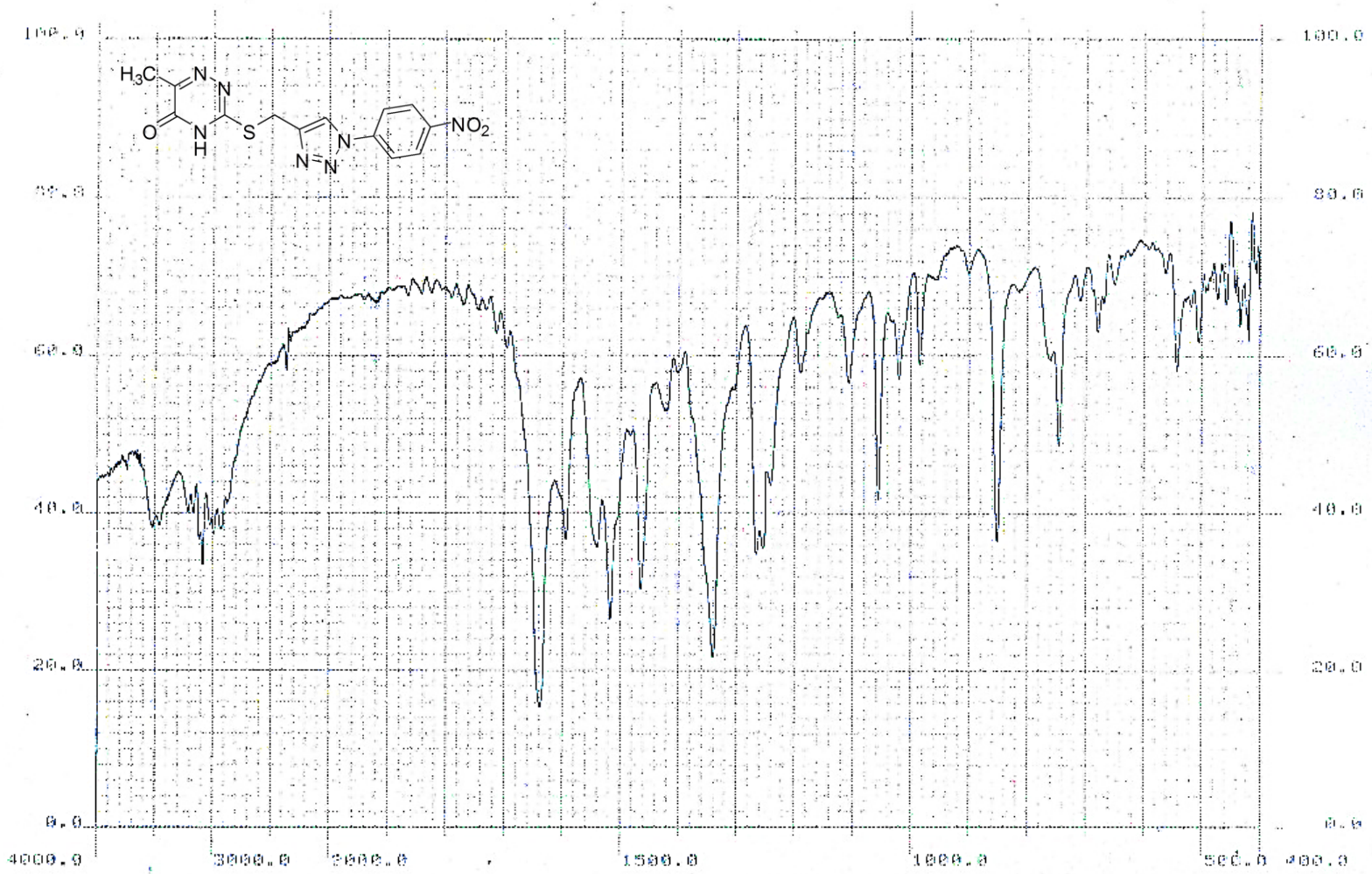
طیف ۴-۵: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۵۵c)



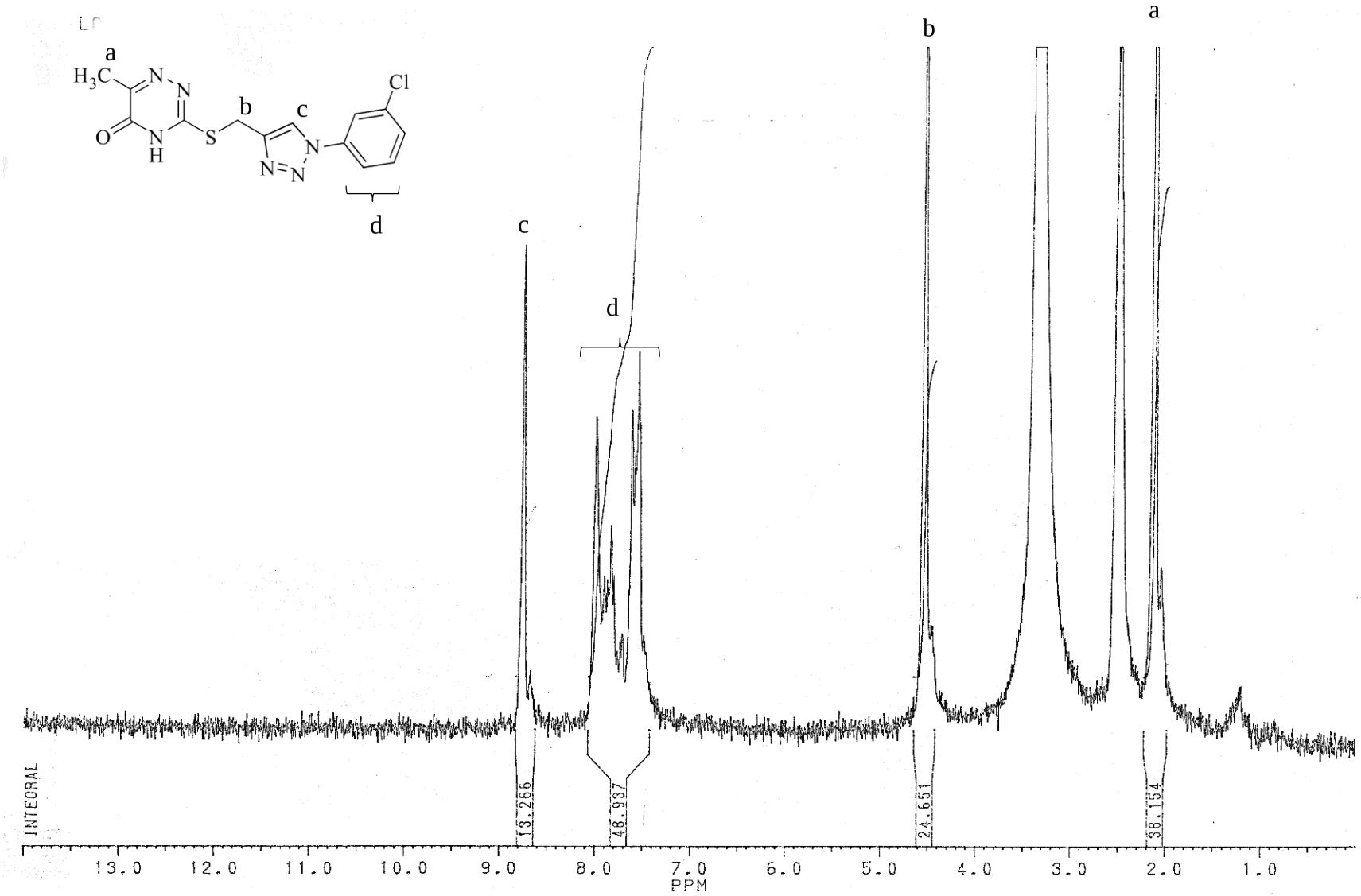
طیف ۴-۶: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۵۵C)



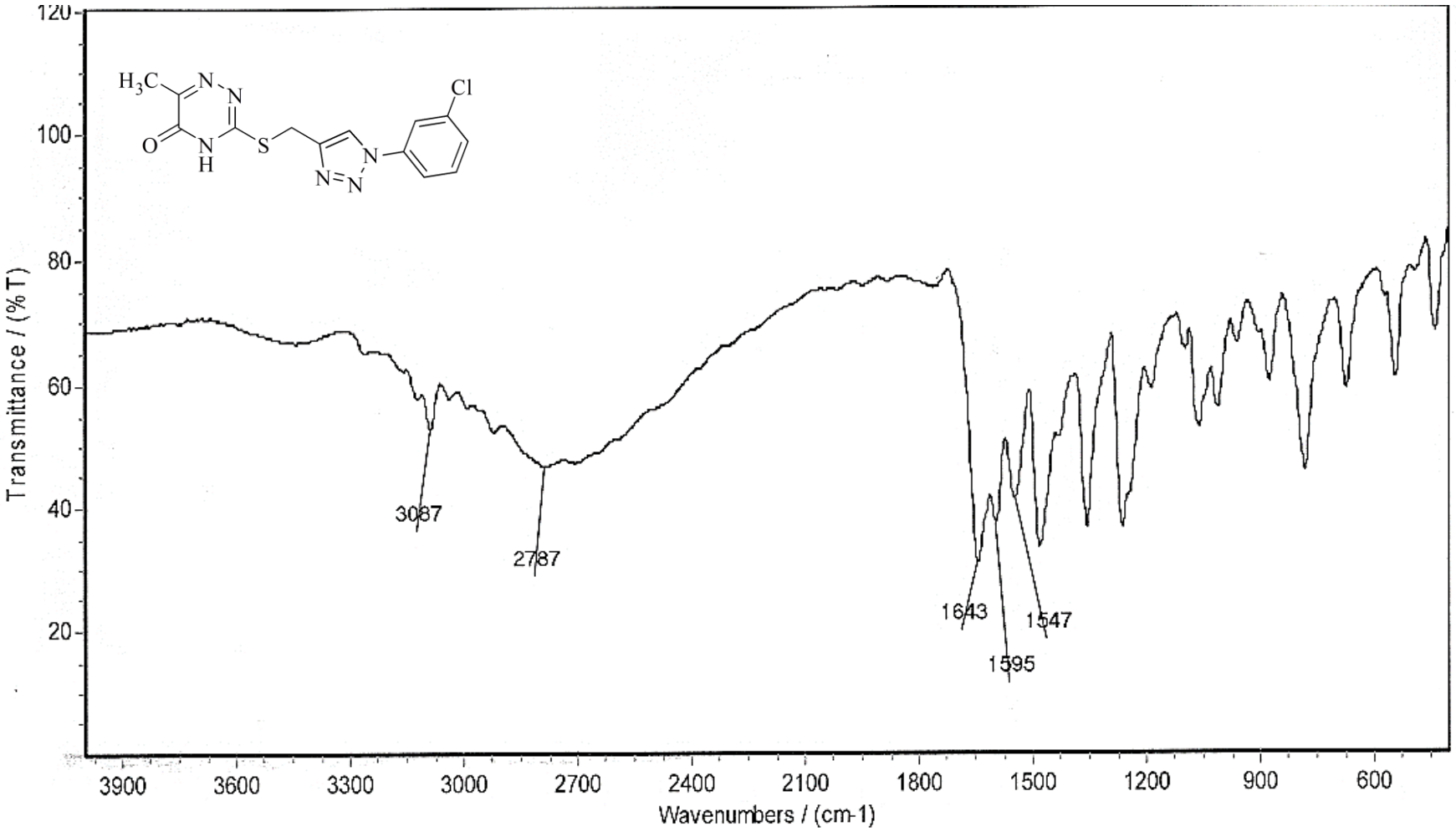
طیف ۴-۷: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۵۵d)



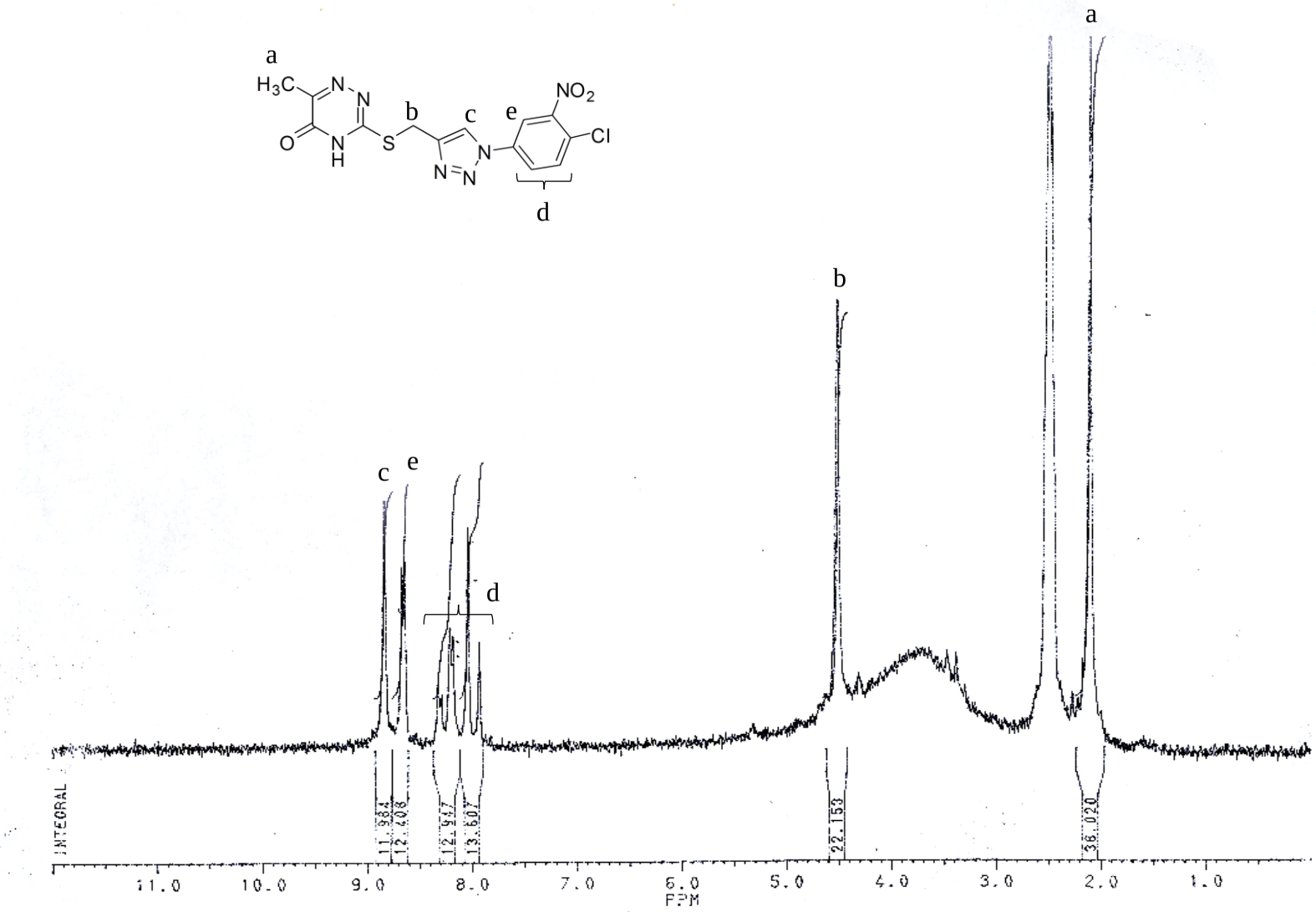
طیف ۴-۸: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۵۵d)



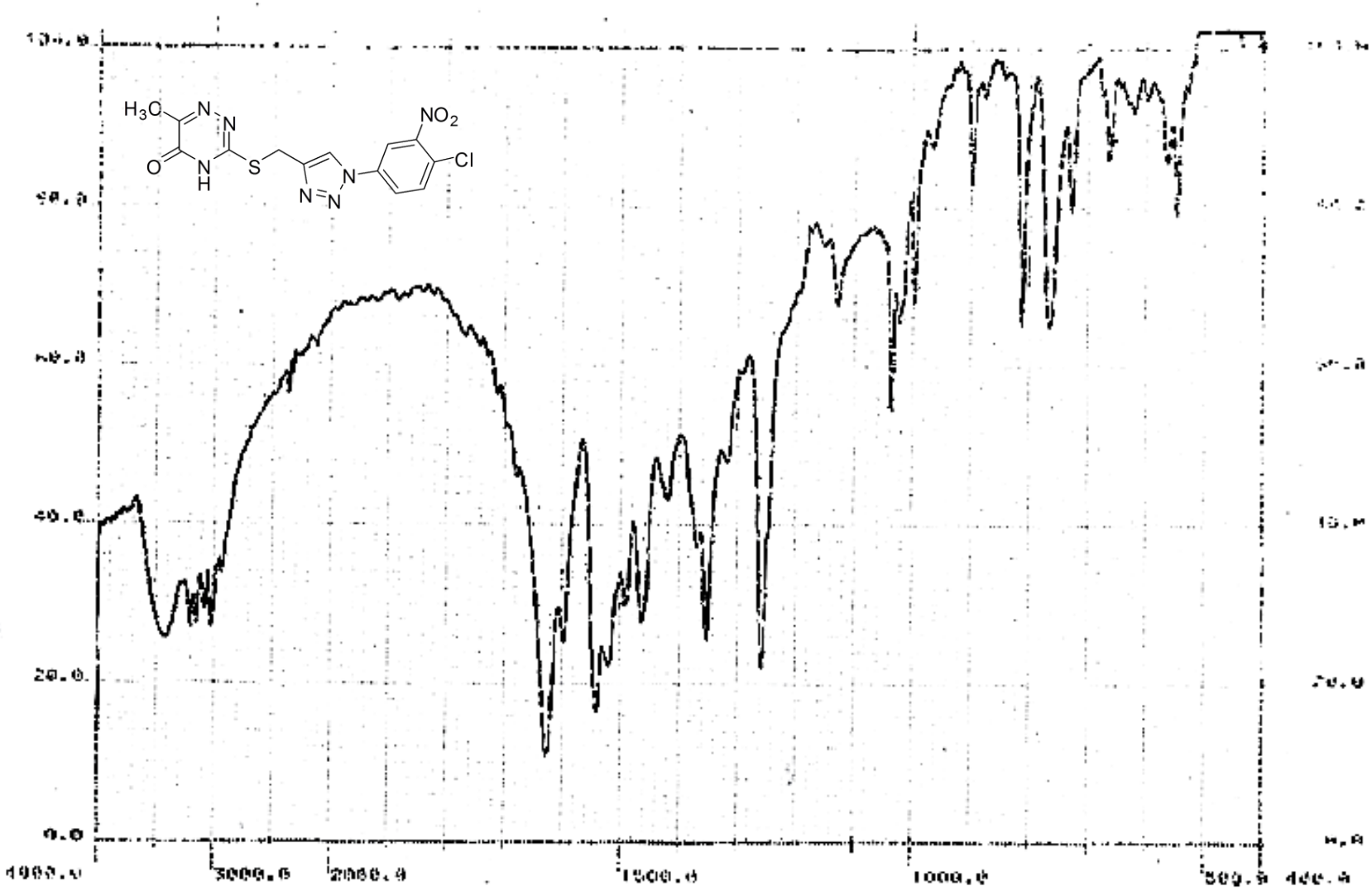
طیف ۴-۹: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۵۵e)



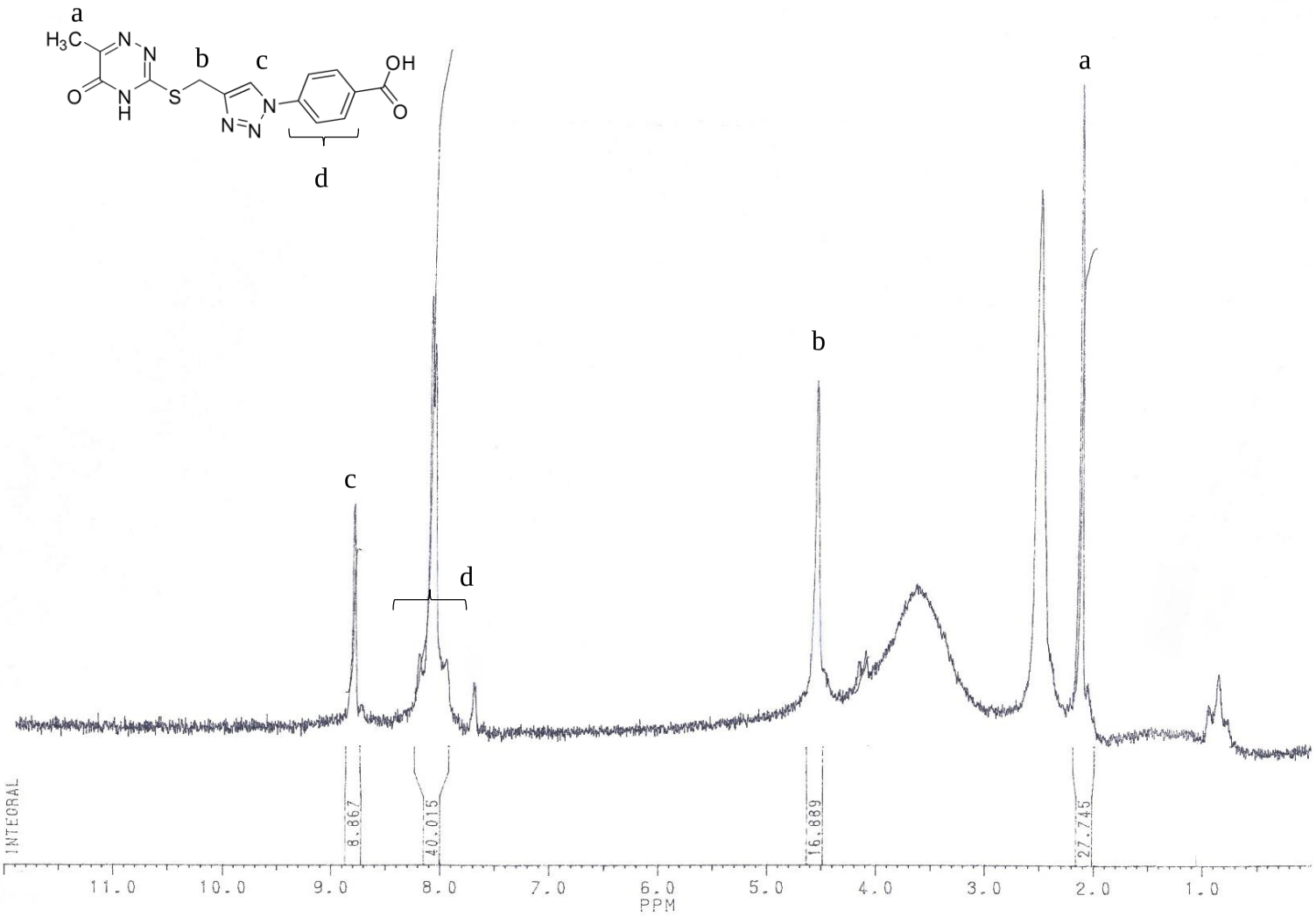
طیف ۴-۱۰: طیف FT-IR ترکیب شماره‌ی (۵۵e)



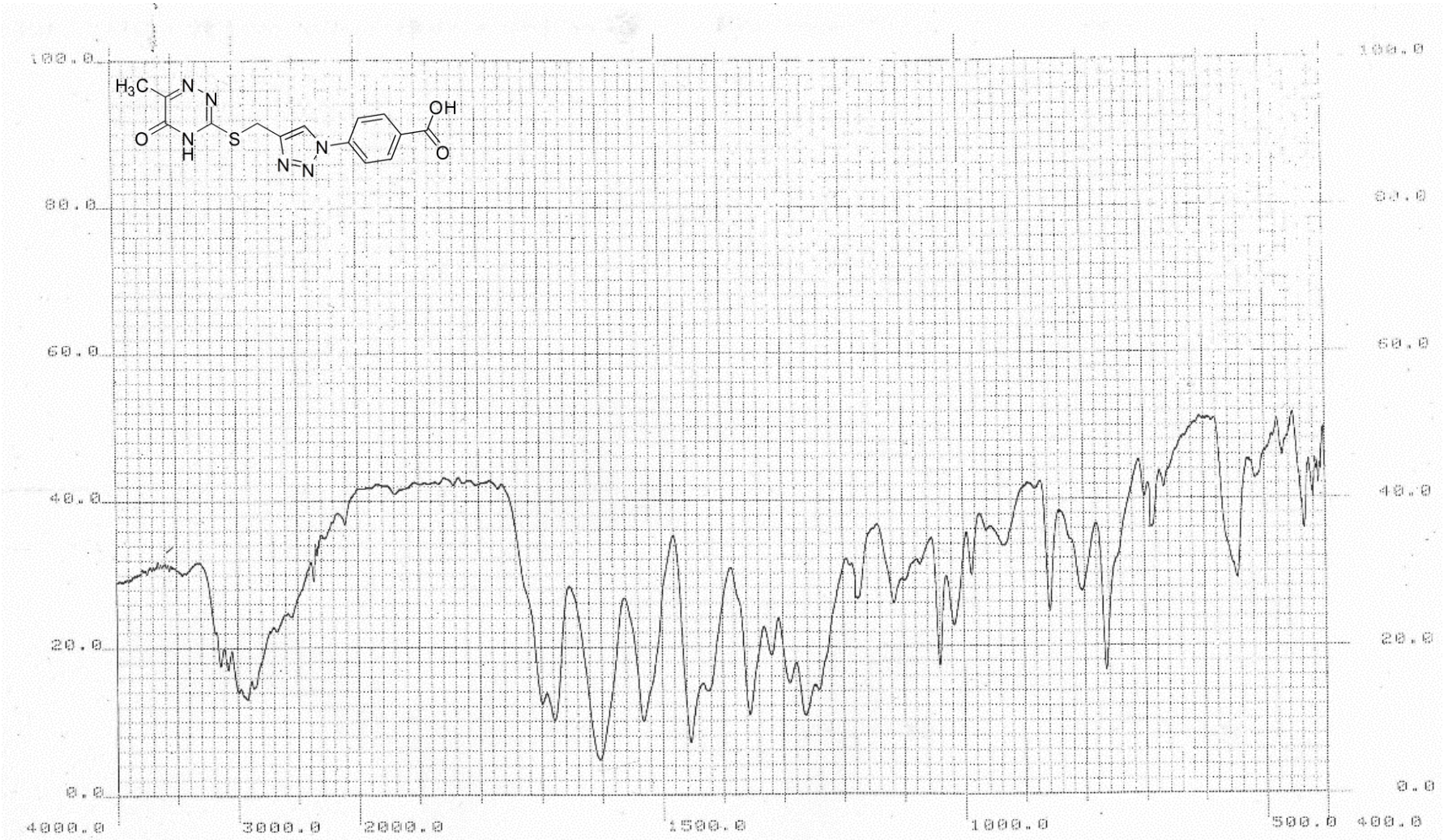
طیف ۴-۱۱: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۵۵f)



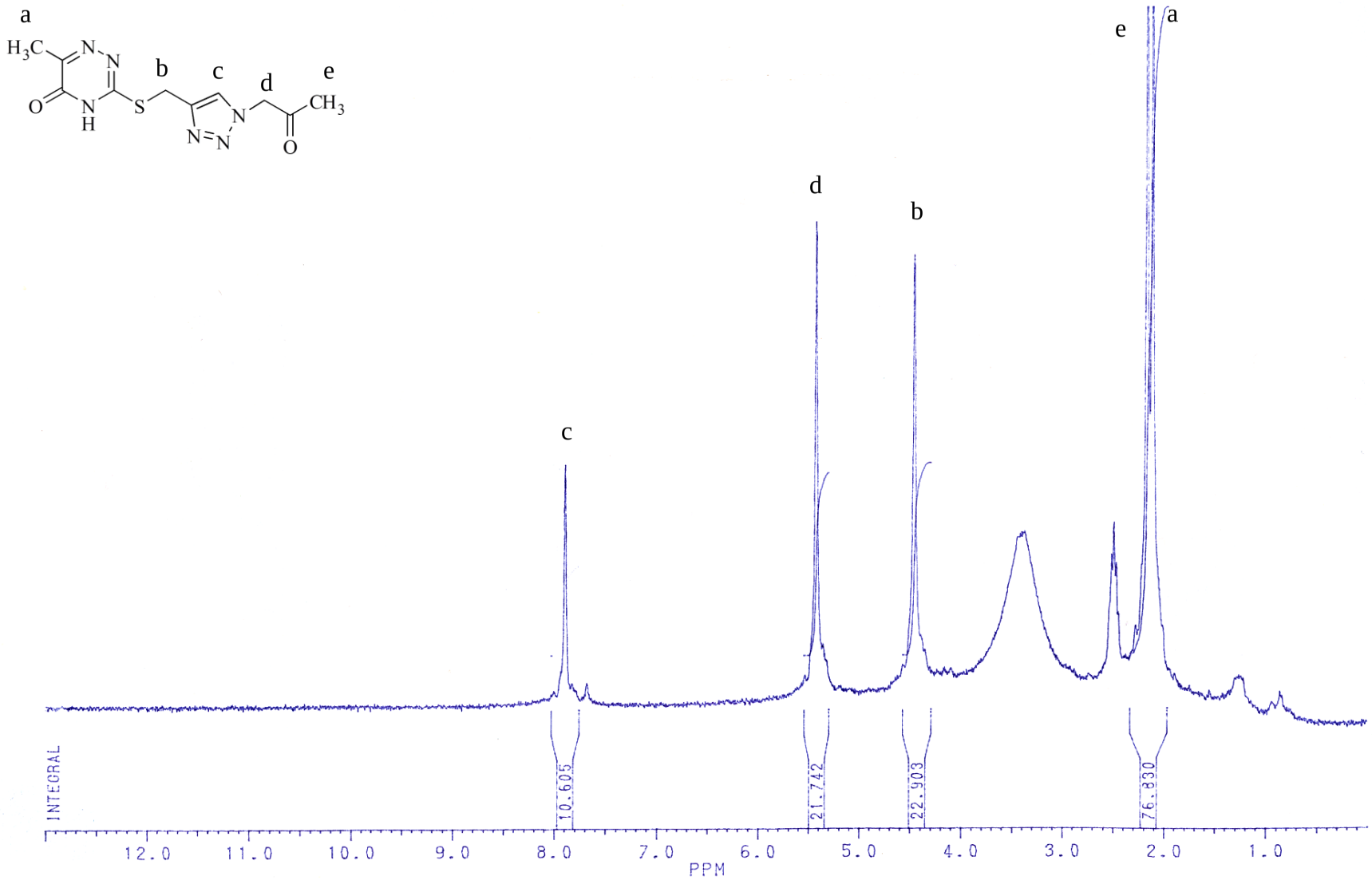
طیف ۴-۱۲: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۵۵f)



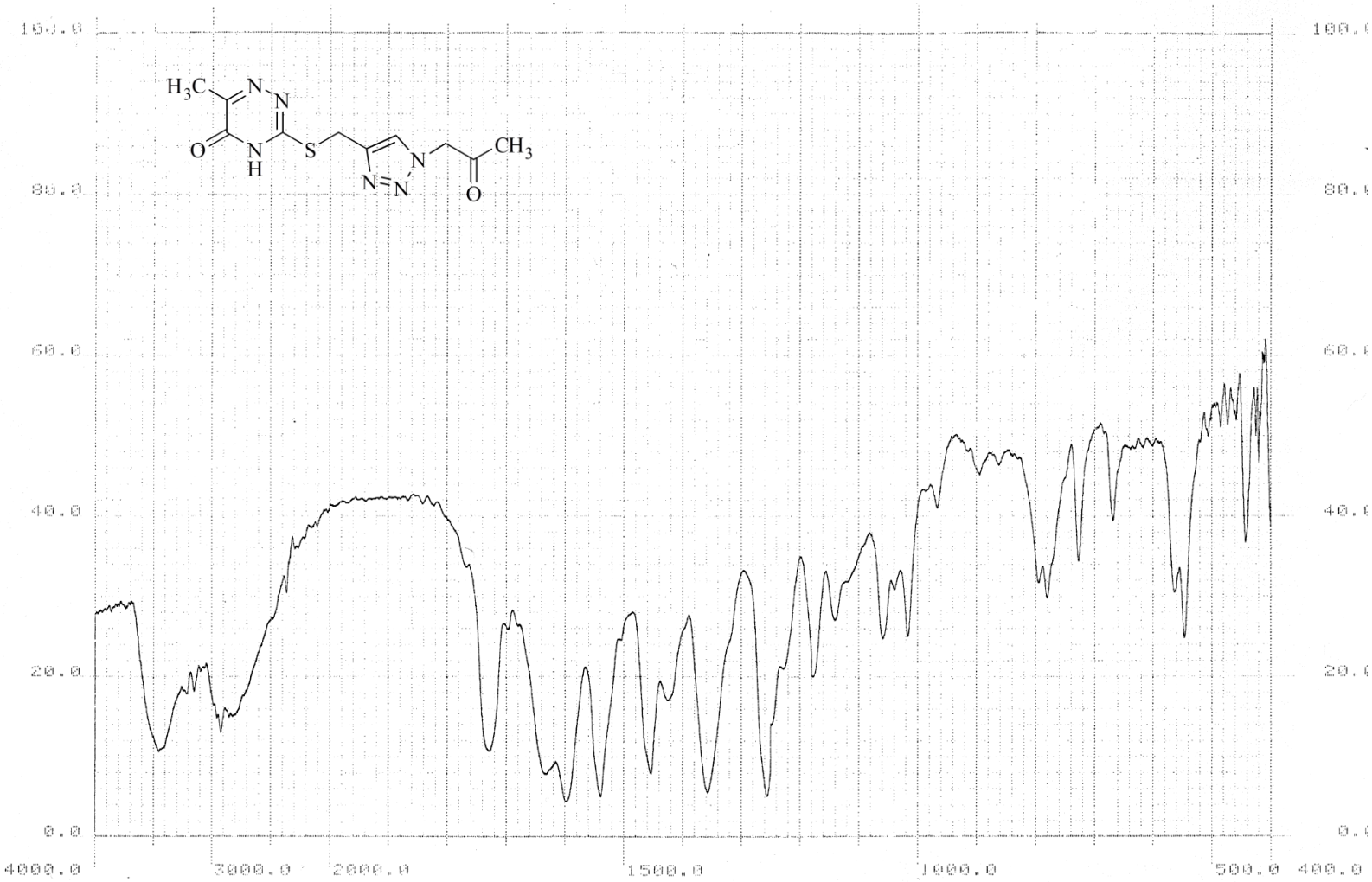
طیف ۴-۱۳: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۵۵g)



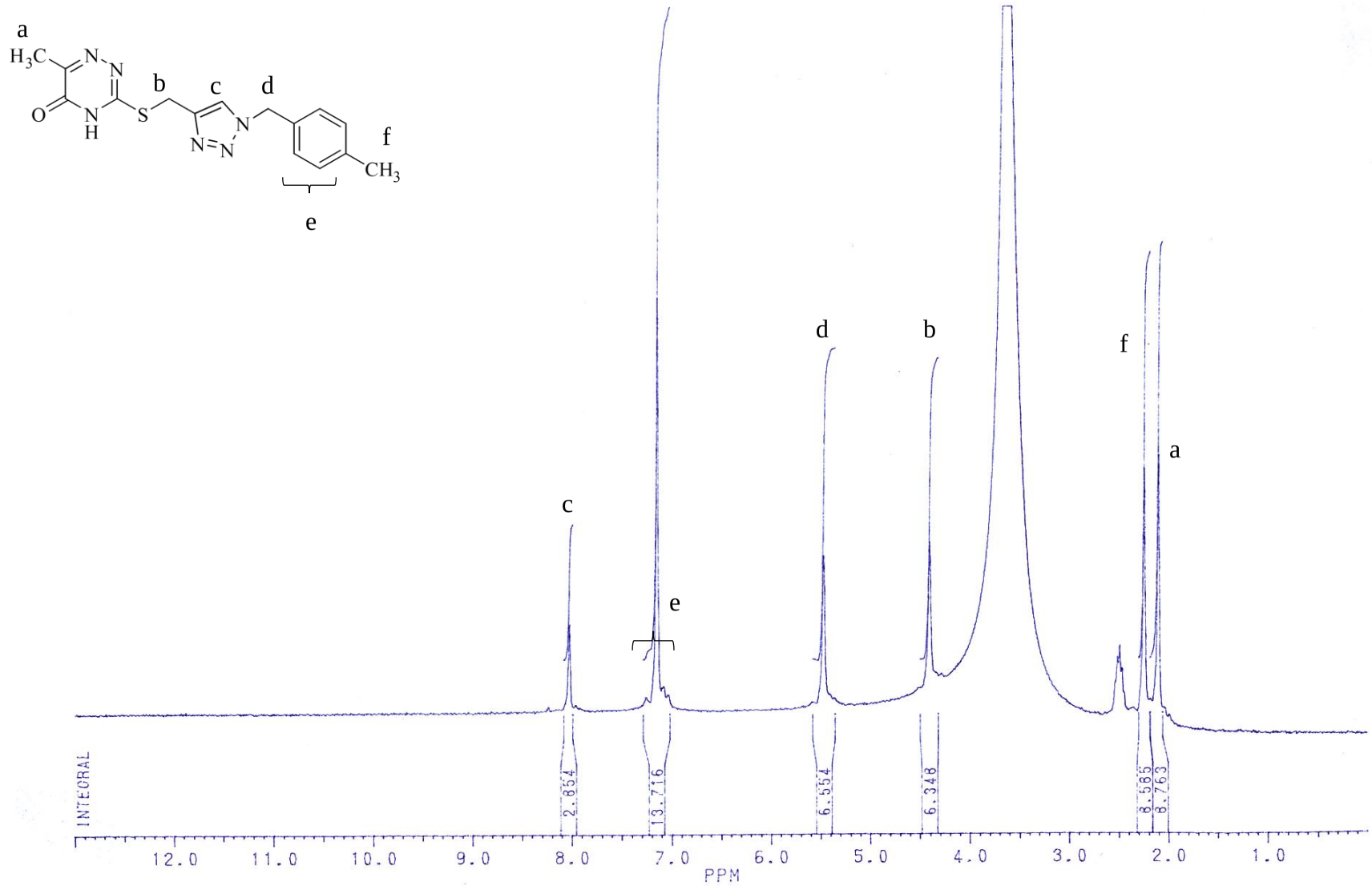
طیف ۴-۱۴: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۵۵g)



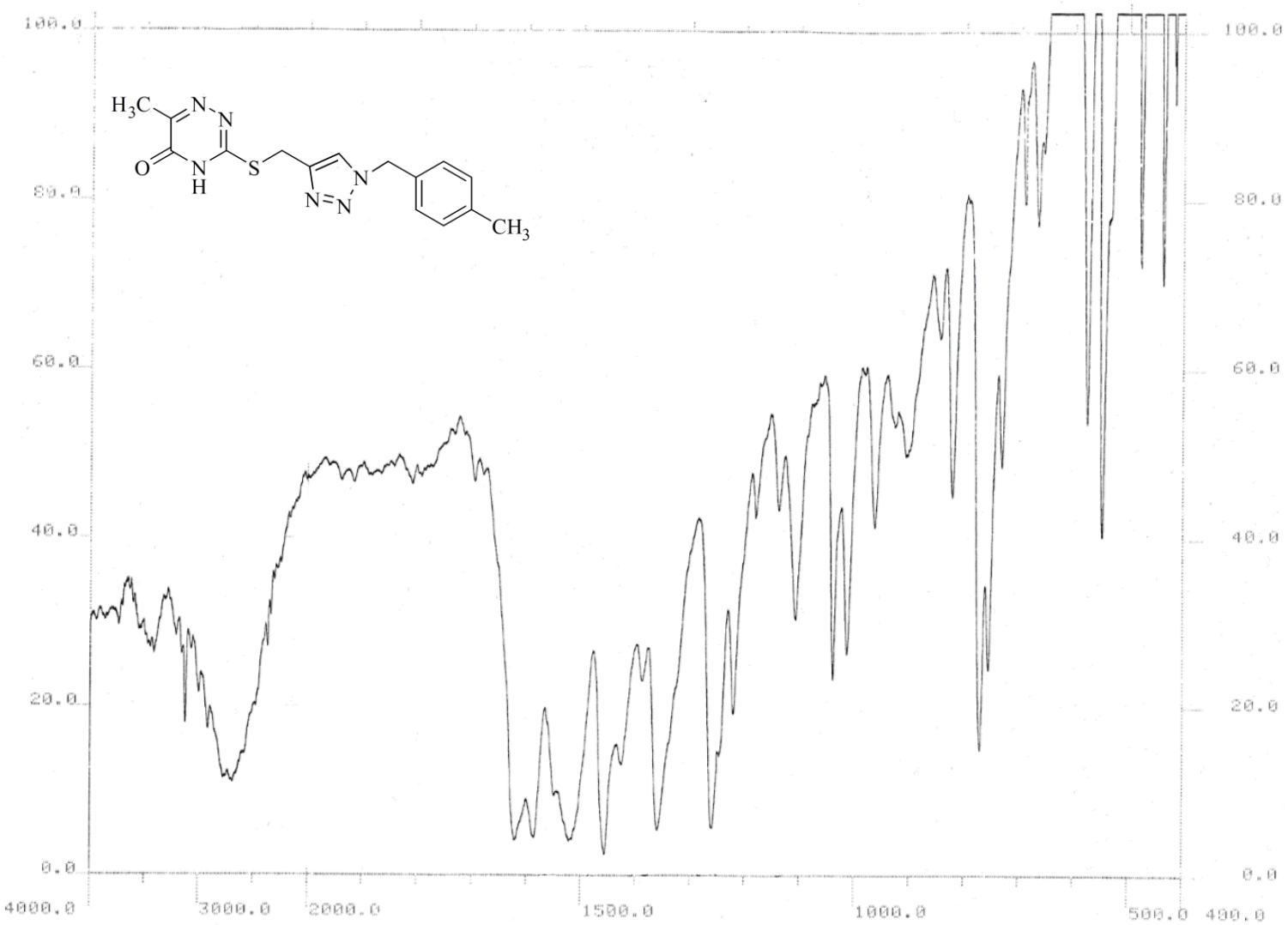
طیف ۴-۱۵: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۶۰a)



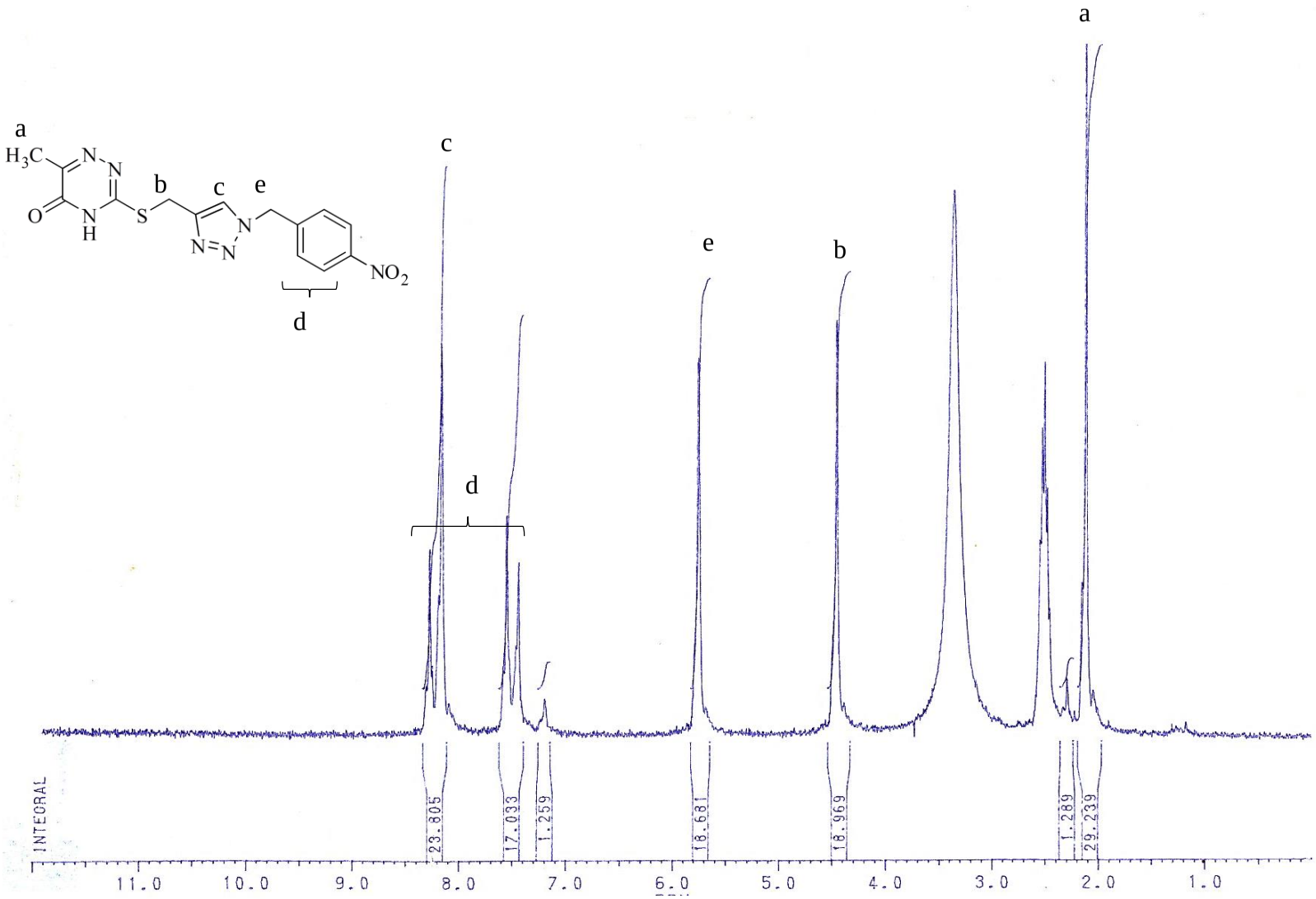
طیف ۴-۱۶: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۶۰a)



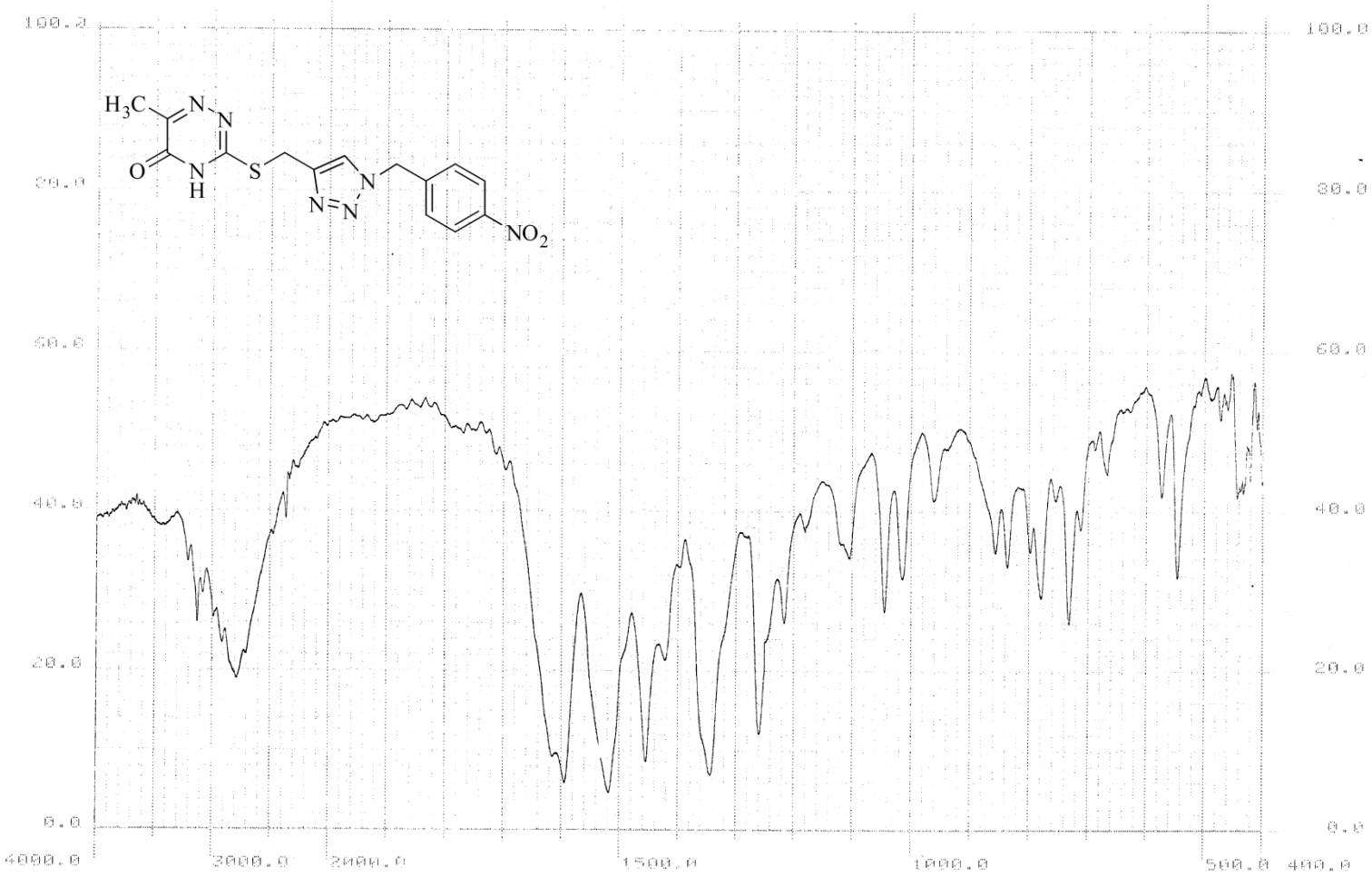
طیف ۴-۱۷: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۶۰b)



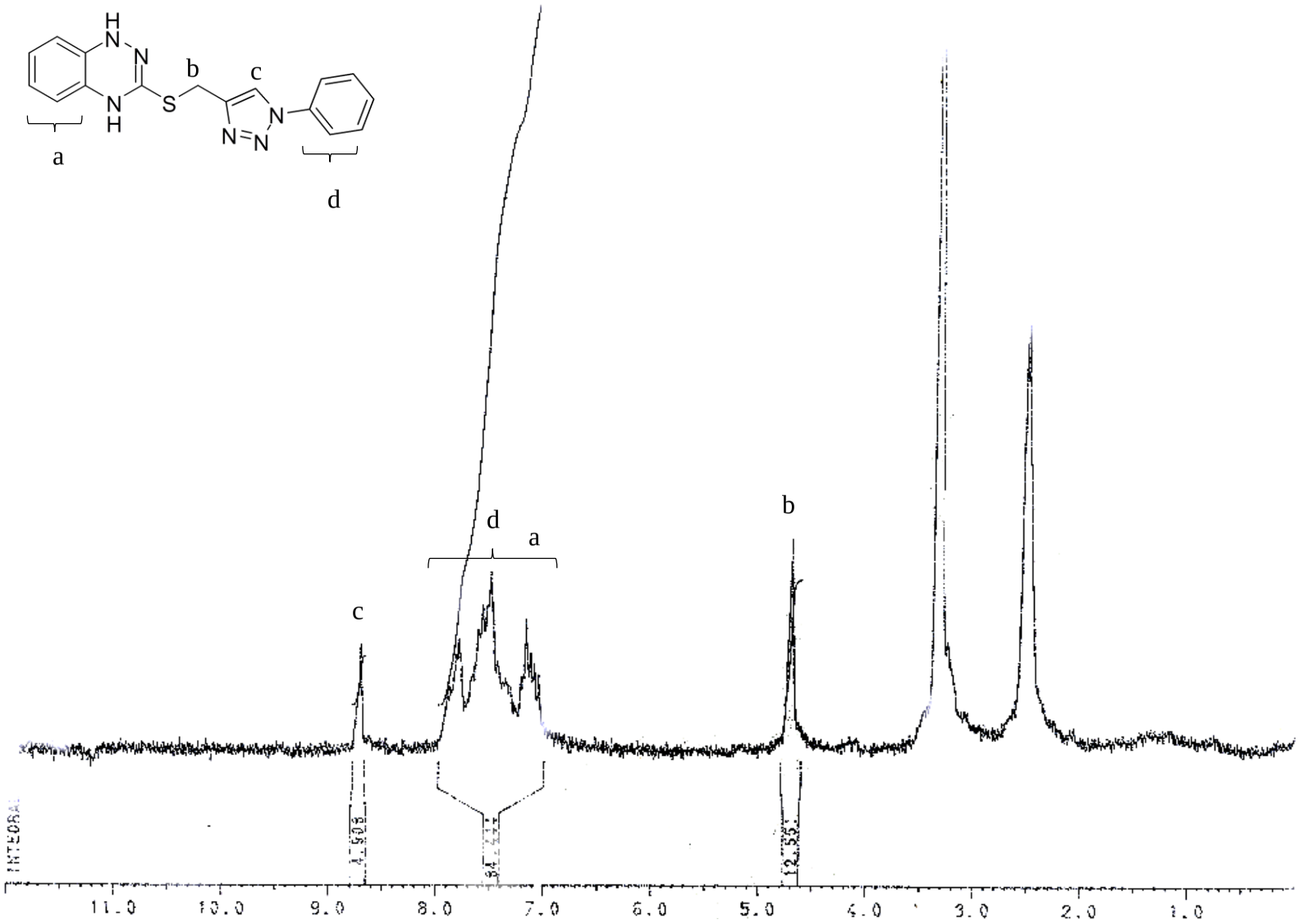
طیف ۴-۱۸: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۶۰b)



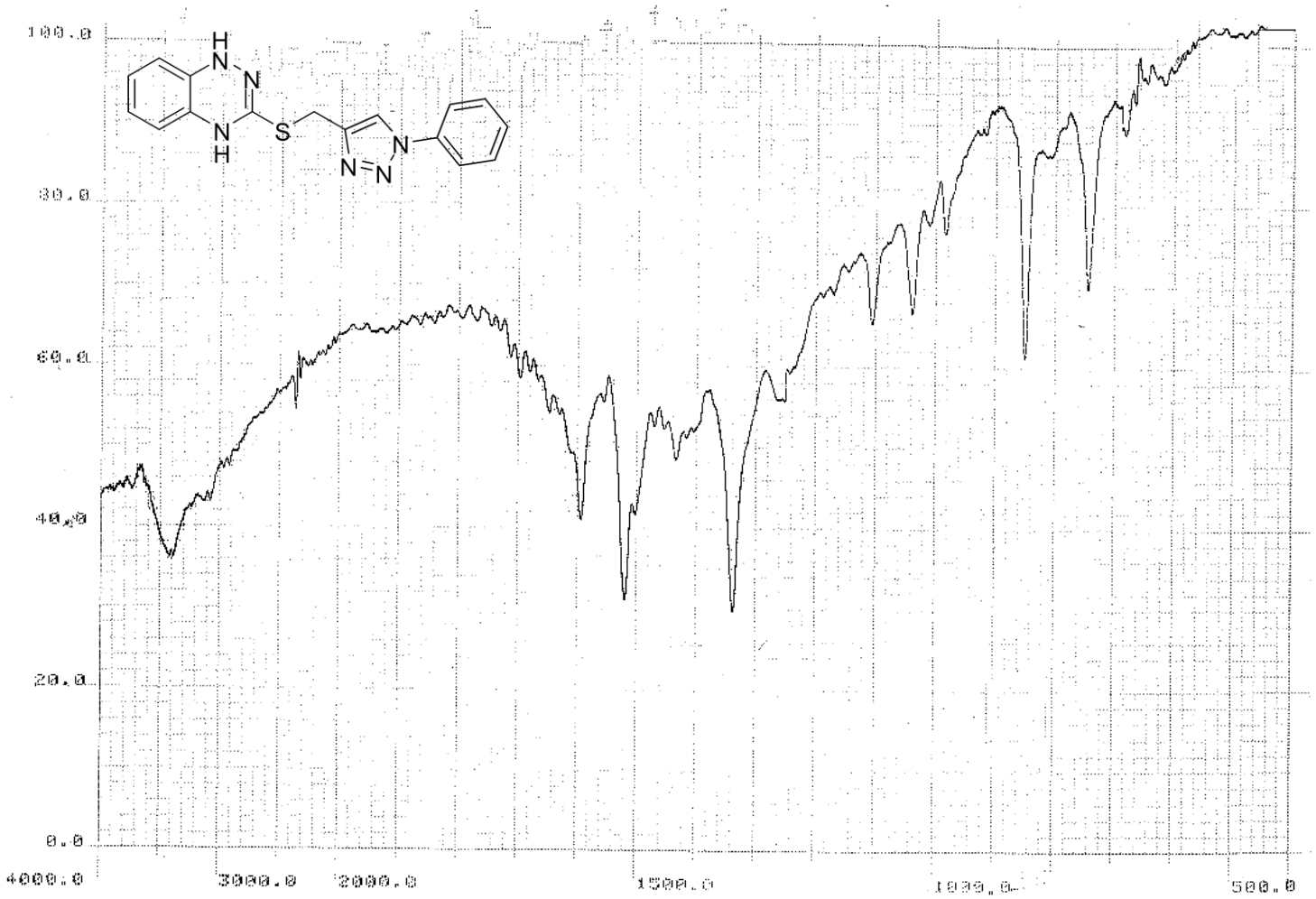
طیف ۴-۱۹: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۶۰c)



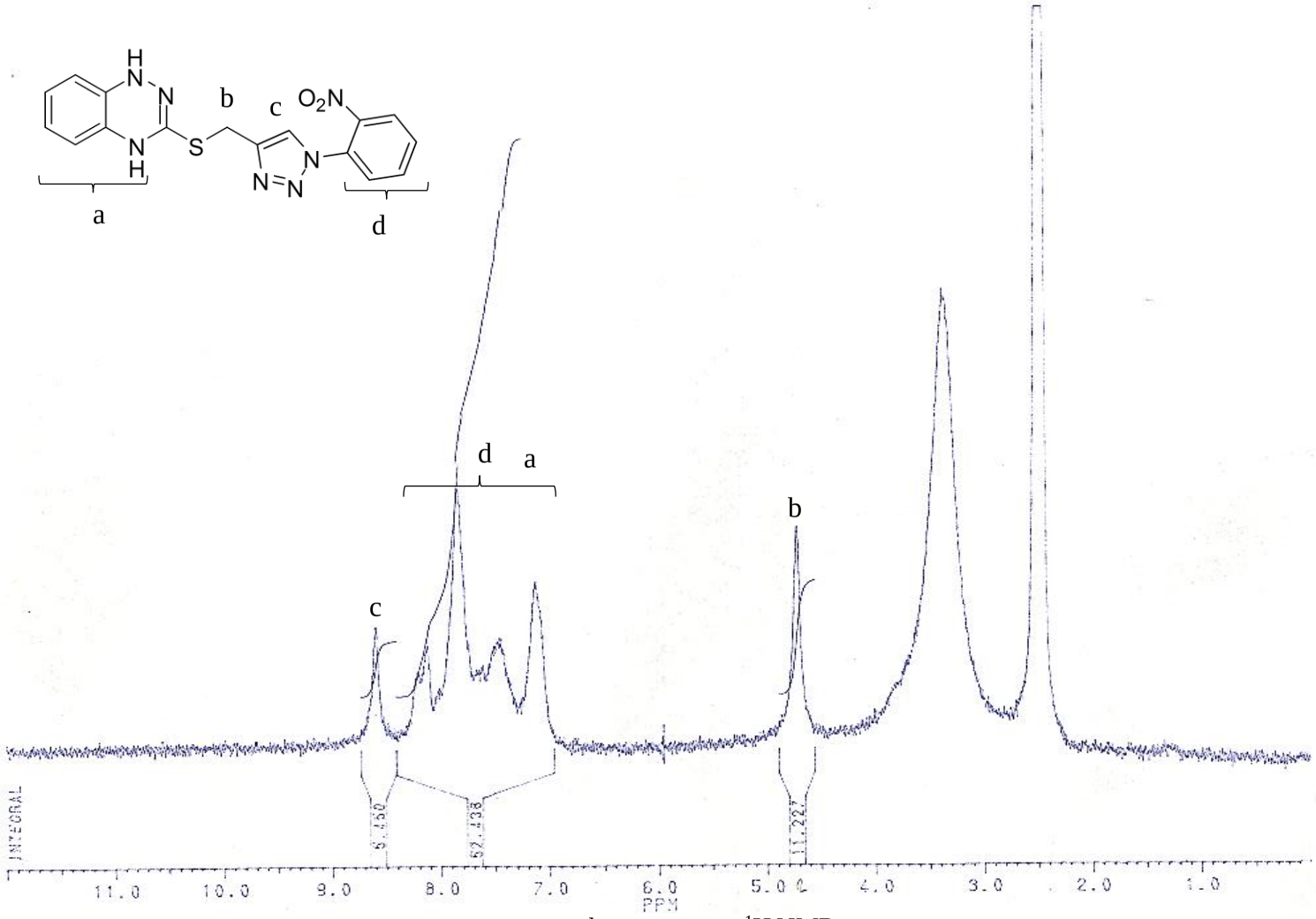
طیف ۴-۲۰: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۶۰C)



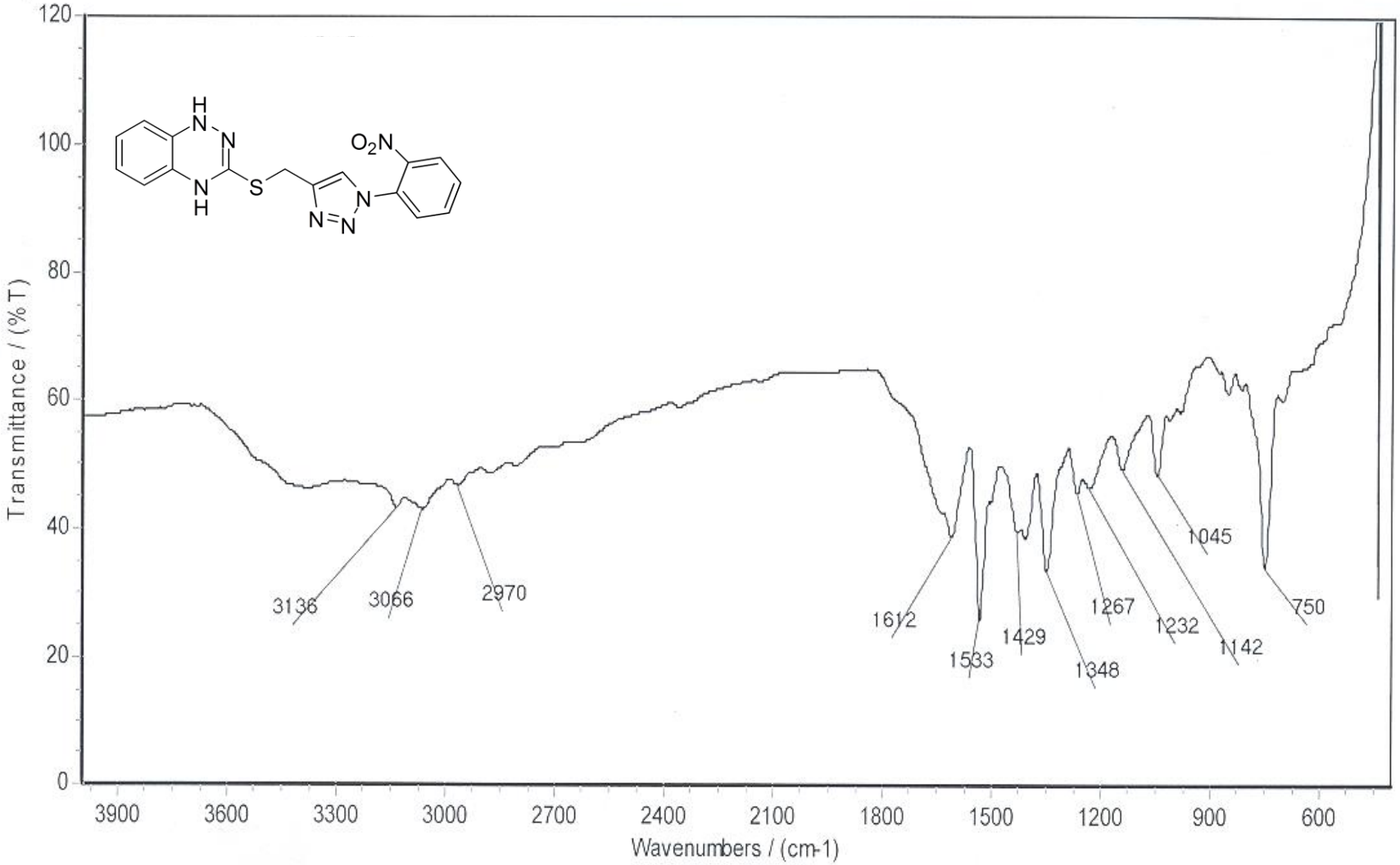
طیف ۴-۲۱: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۵۷a)



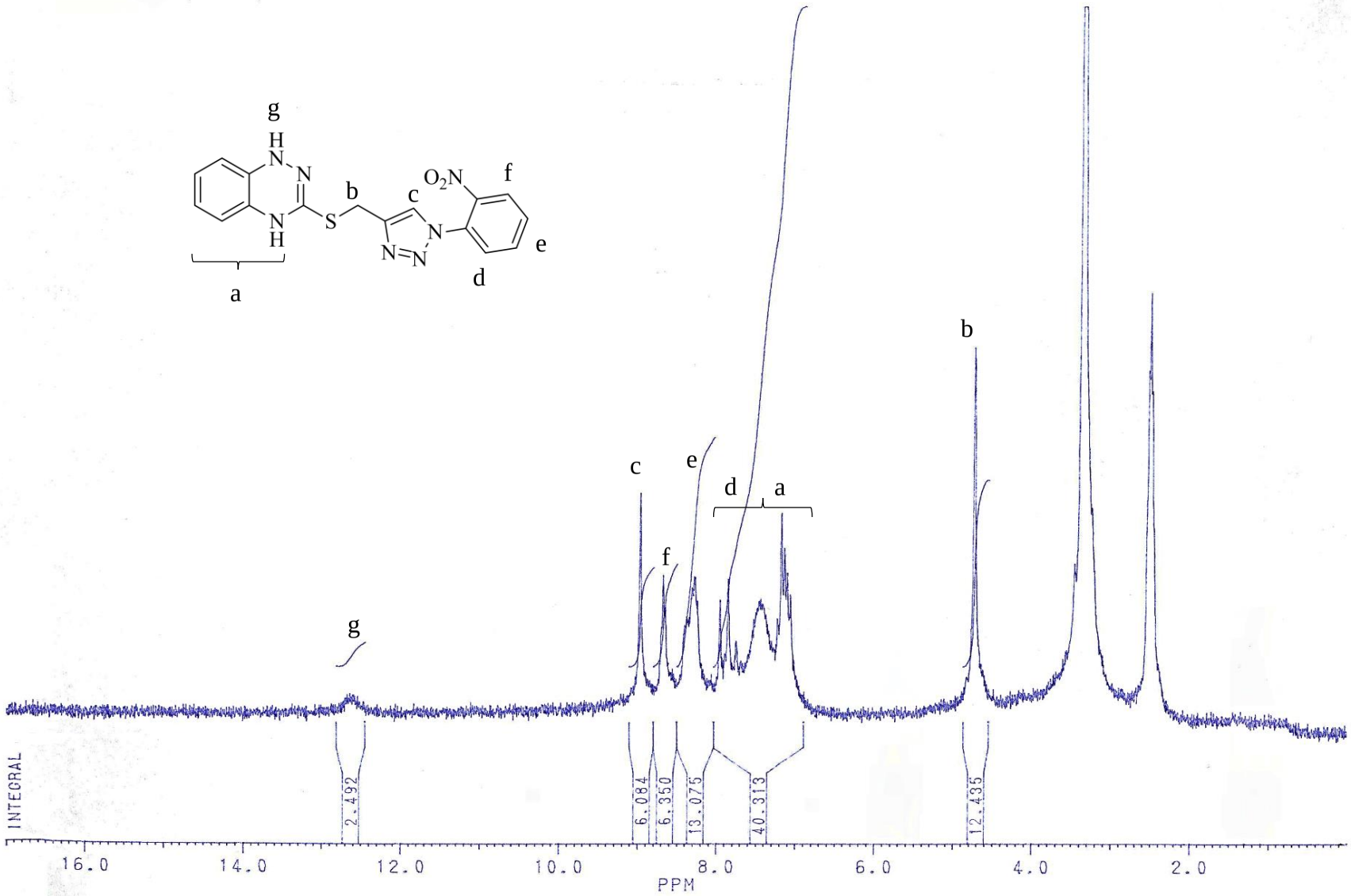
طیف ۴-۲۲: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۵۷a)



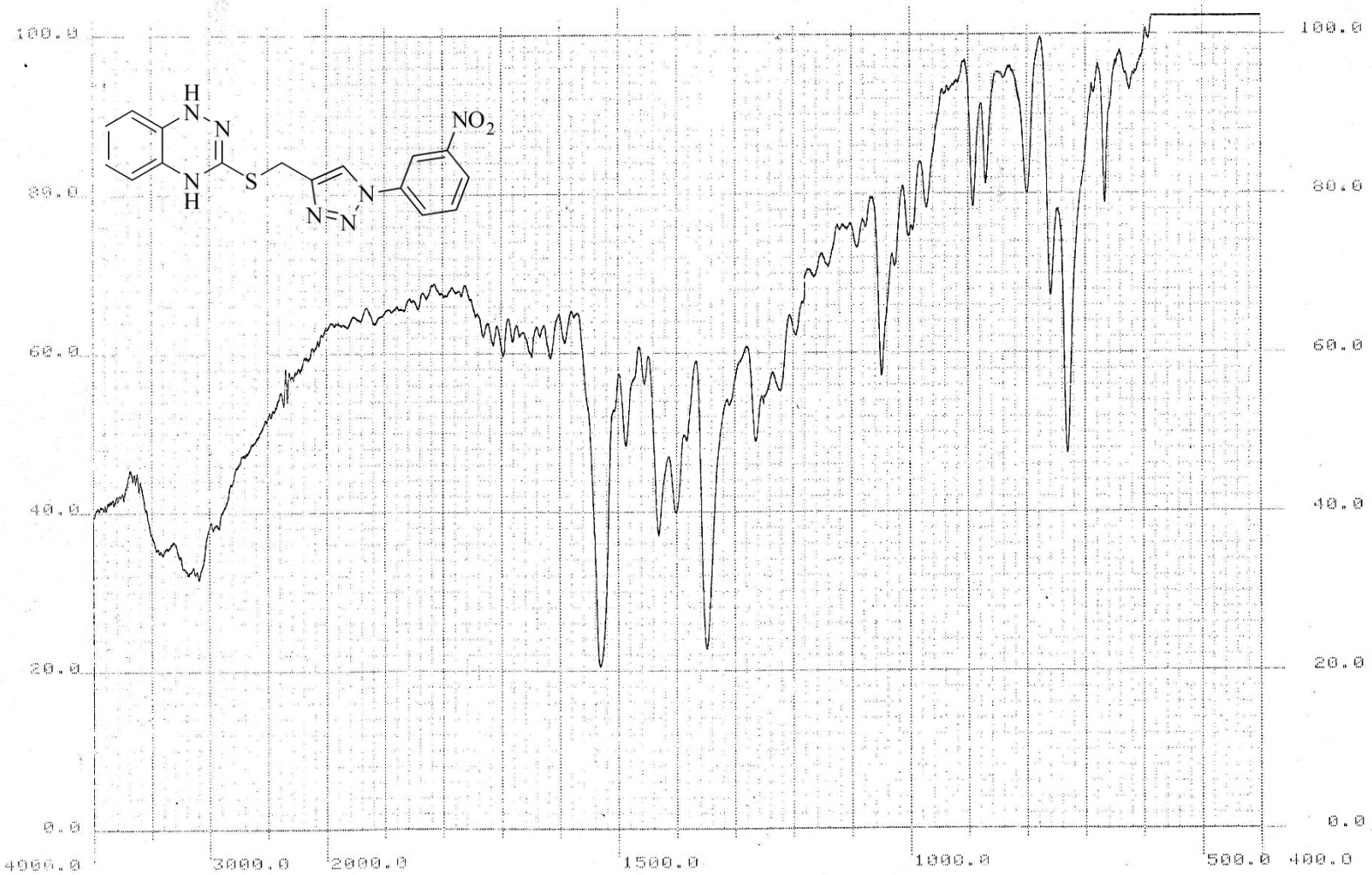
طیف ۴-۲۳: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۵۷b)



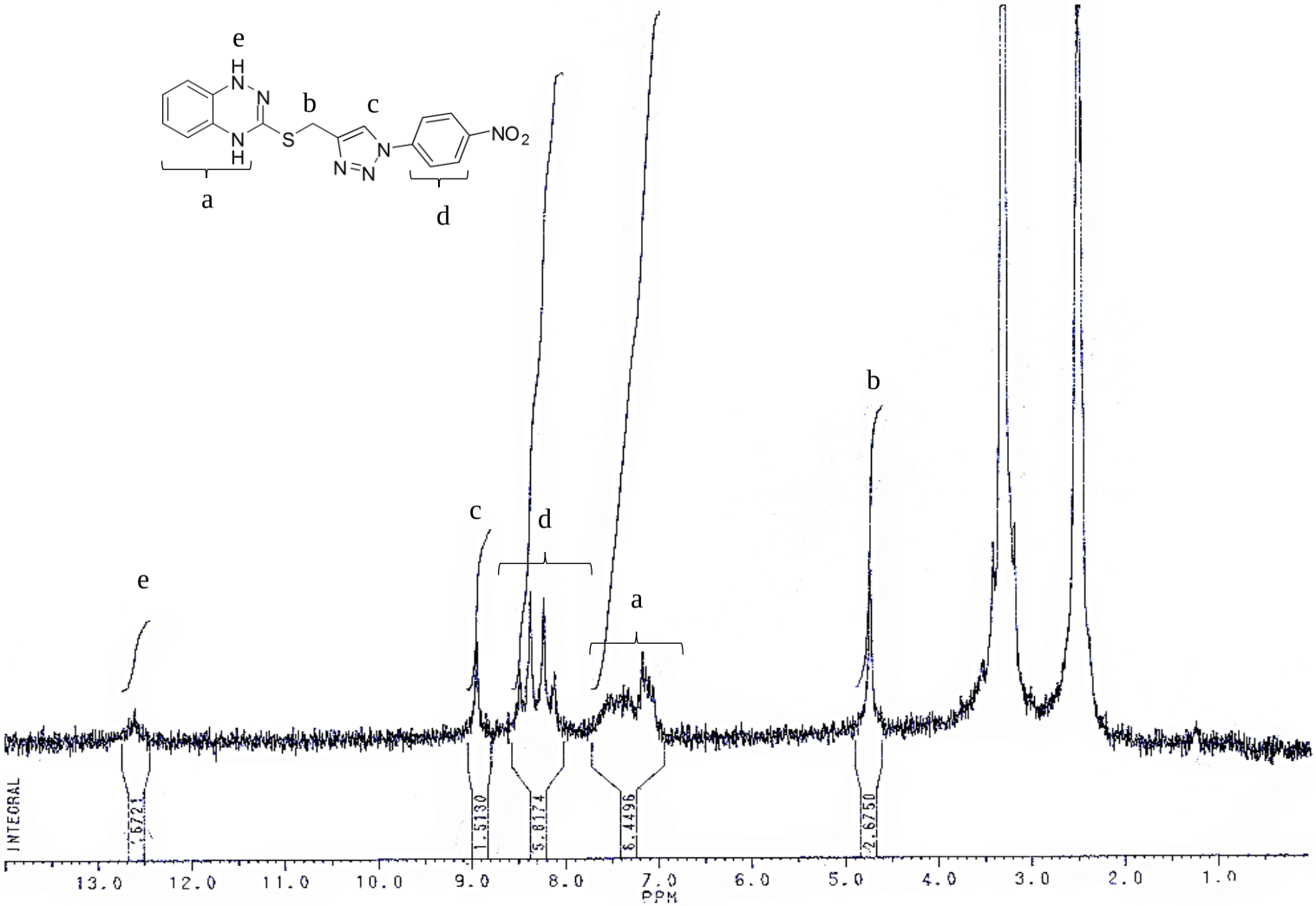
طیف ۴-۲۴: طیف FT-IR ترکیب شماره‌ی (۵۷b)



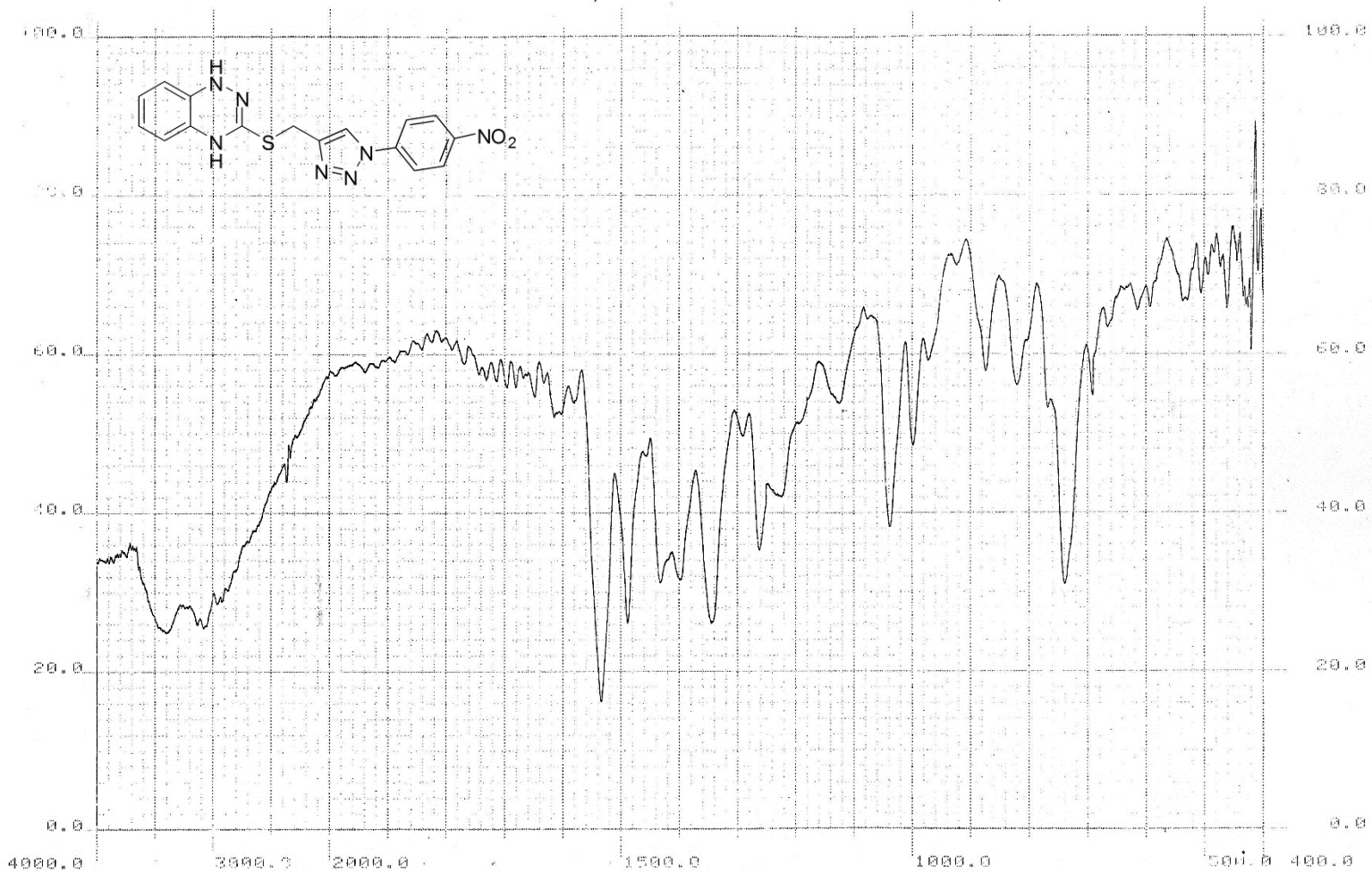
طیف ۴-۲۵: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۵۷c)



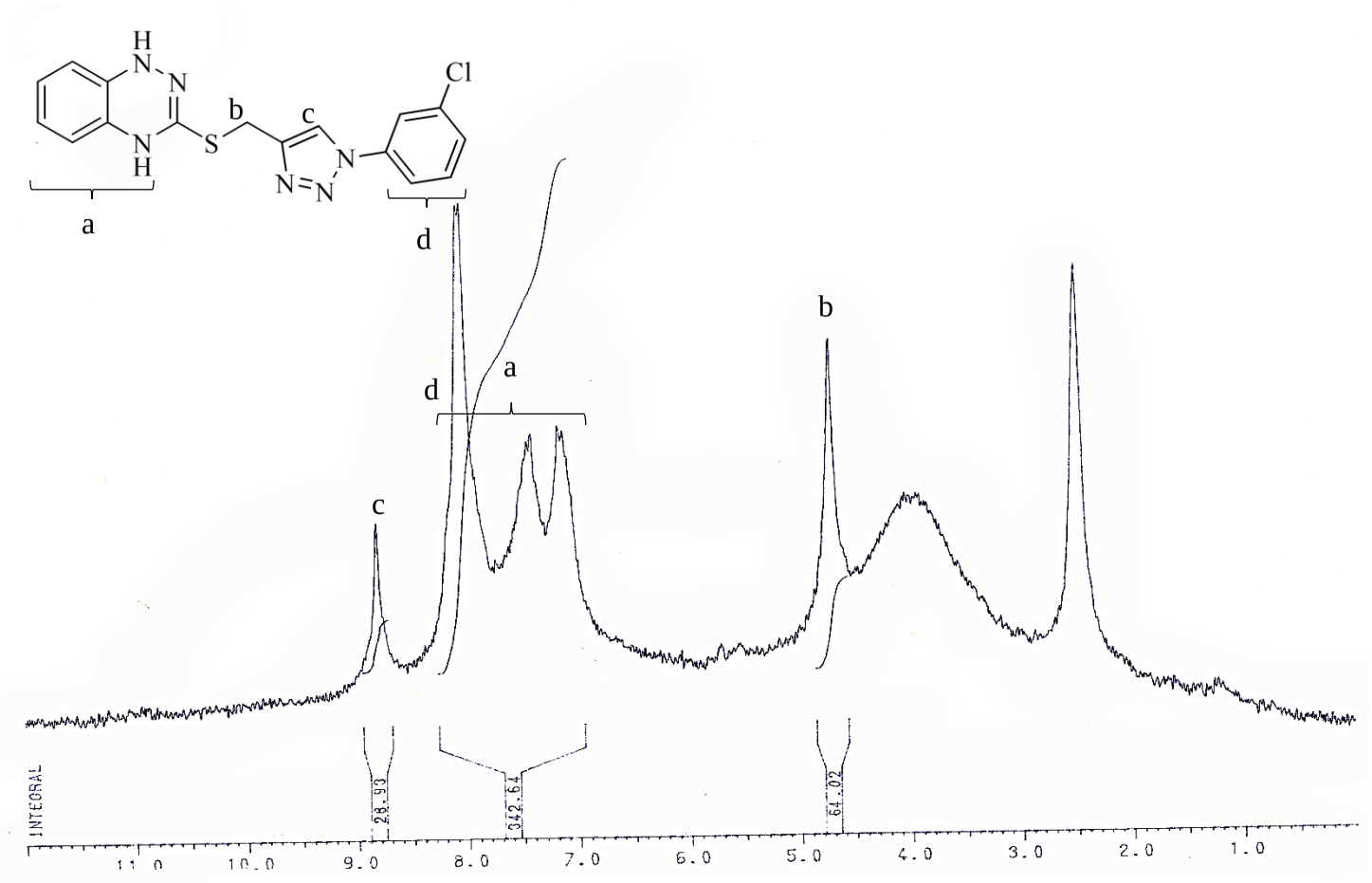
طیف ۴-۲۶: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۵۷C)



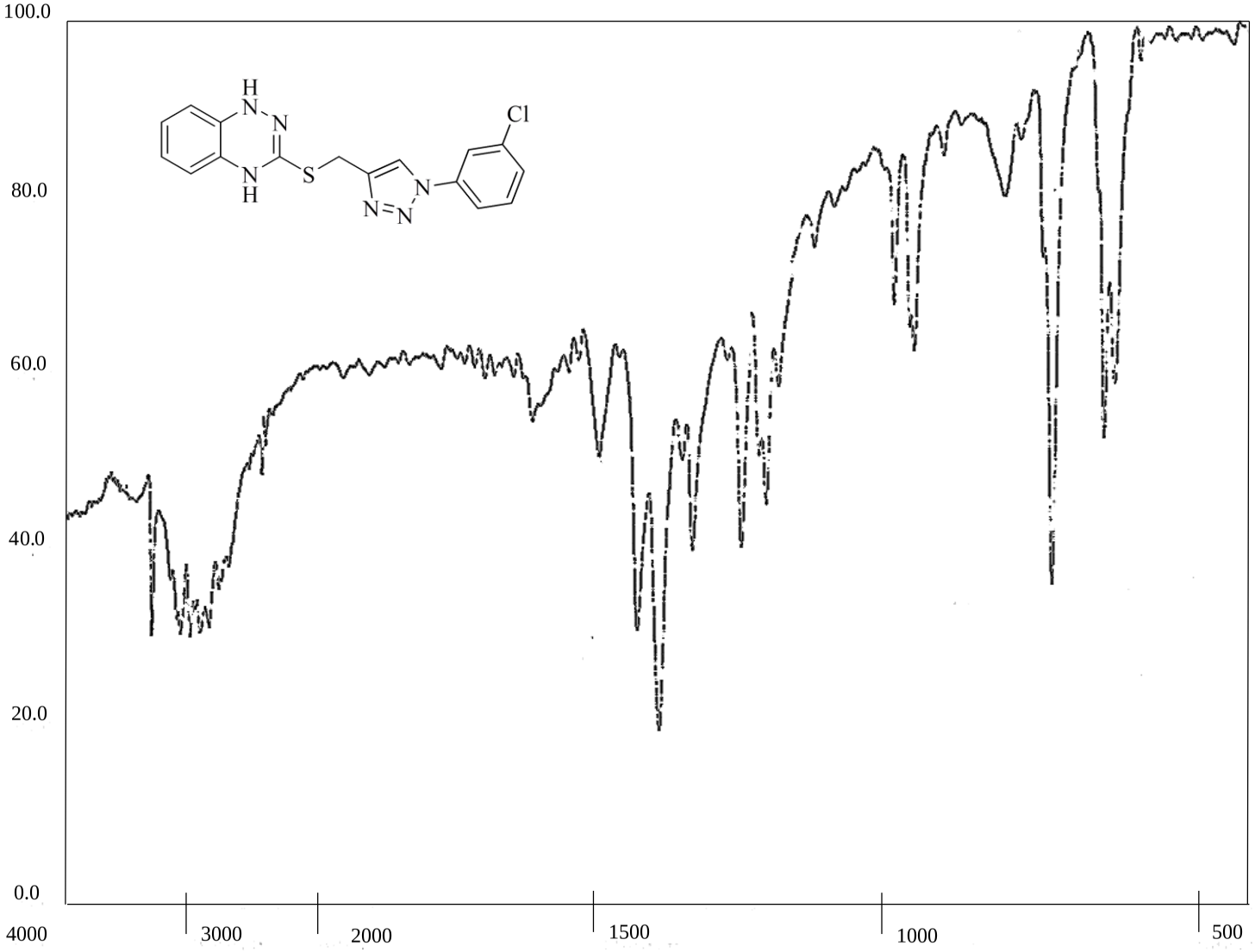
طیف ۴-۲۷: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۵۷d)



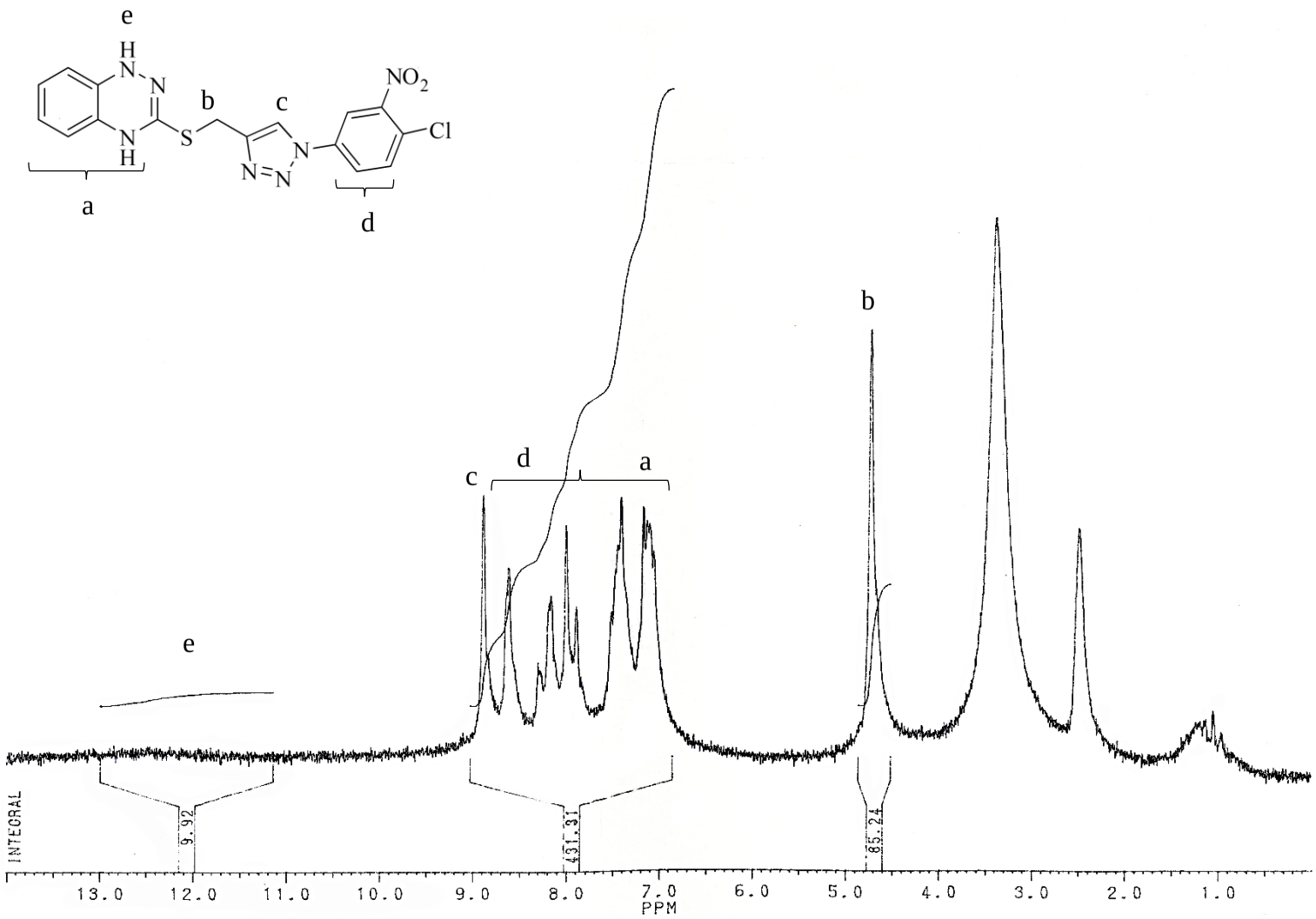
طیف ۴-۲۸: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۵۷d)



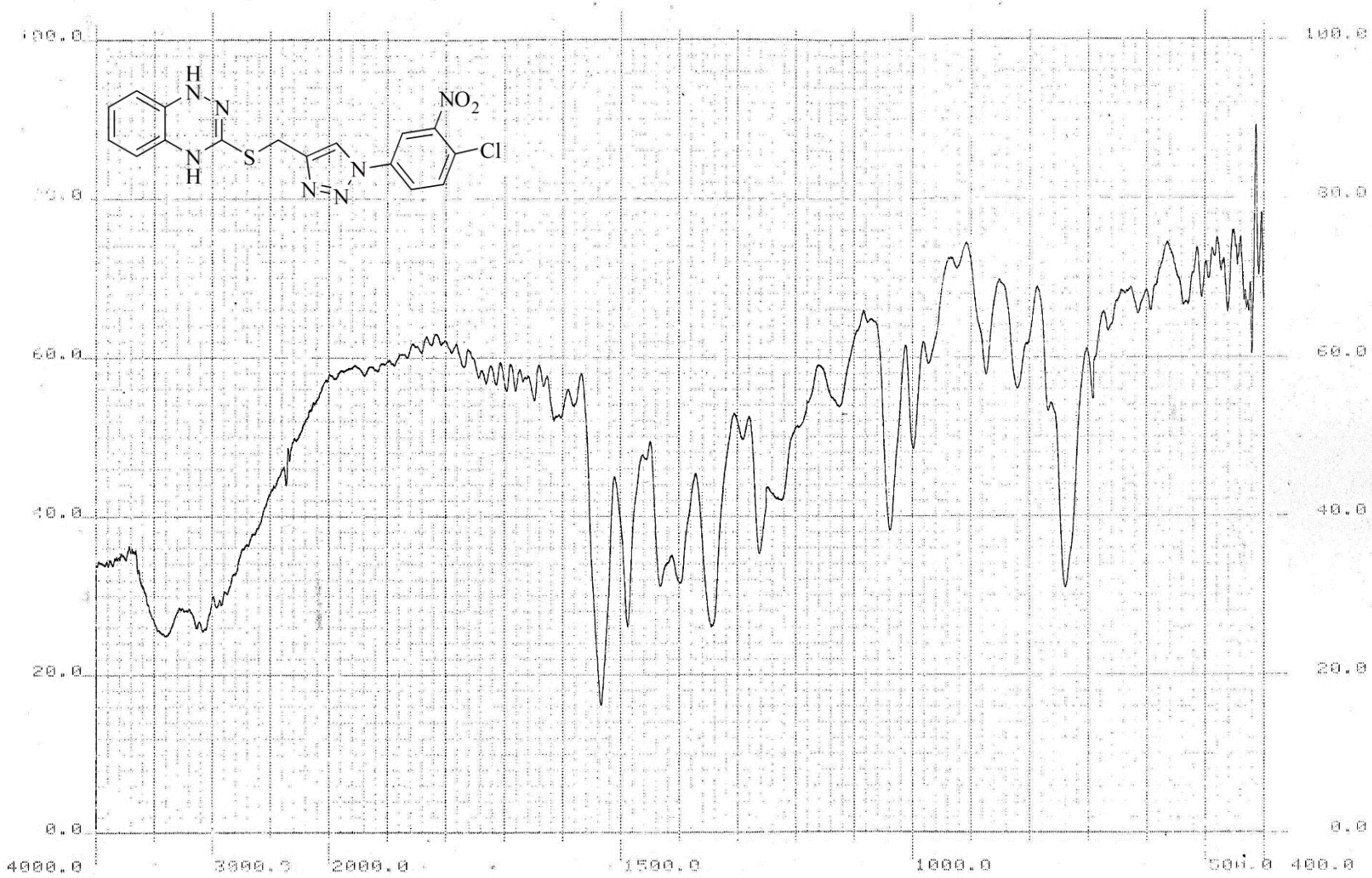
طیف ۴-۲۹: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۵۷e)



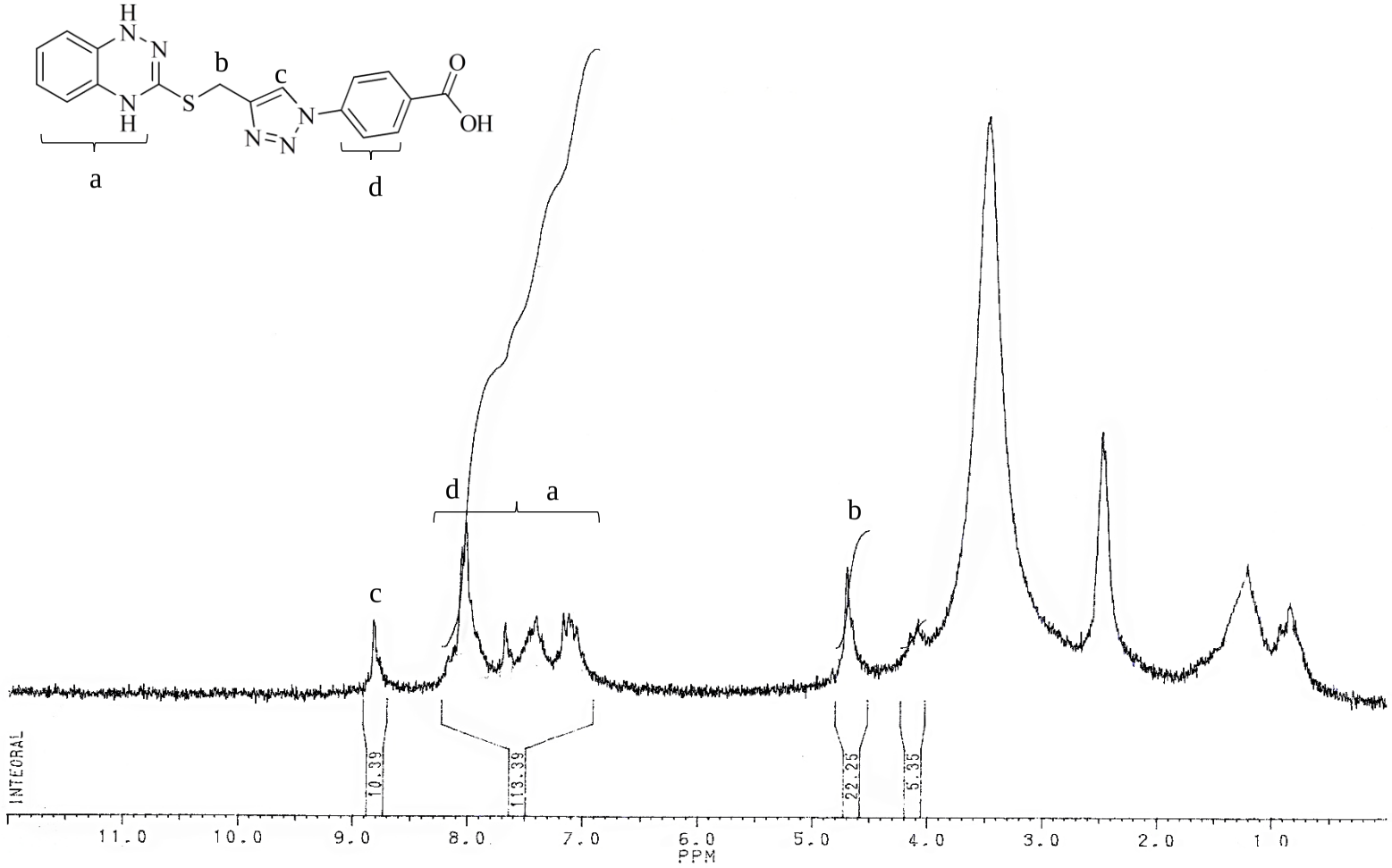
طیف ۴-۳۰: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۵۷e)



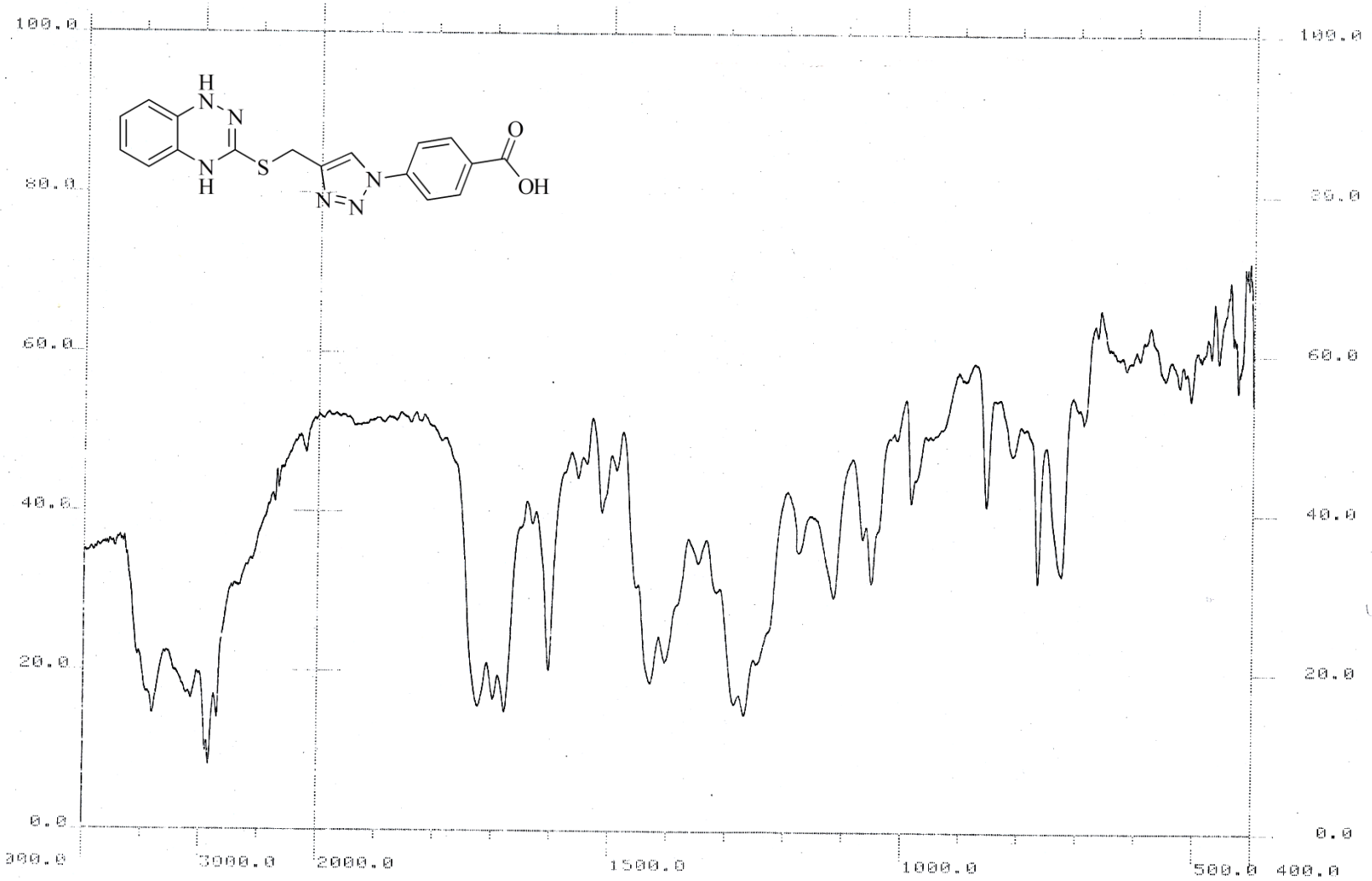
طیف ۴-۳۱: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۵۷f)



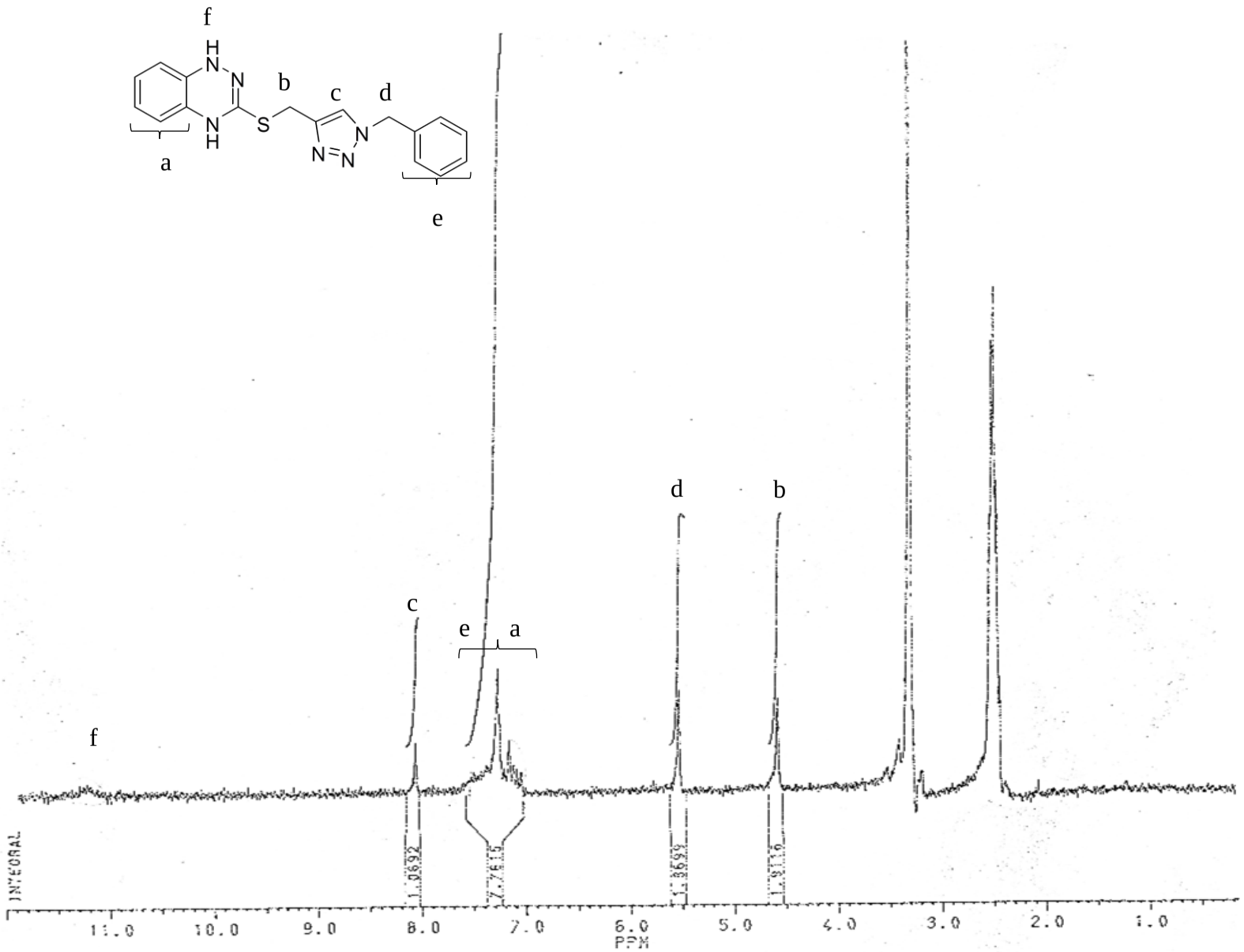
طیف ۴-۳۲: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۵۷f)



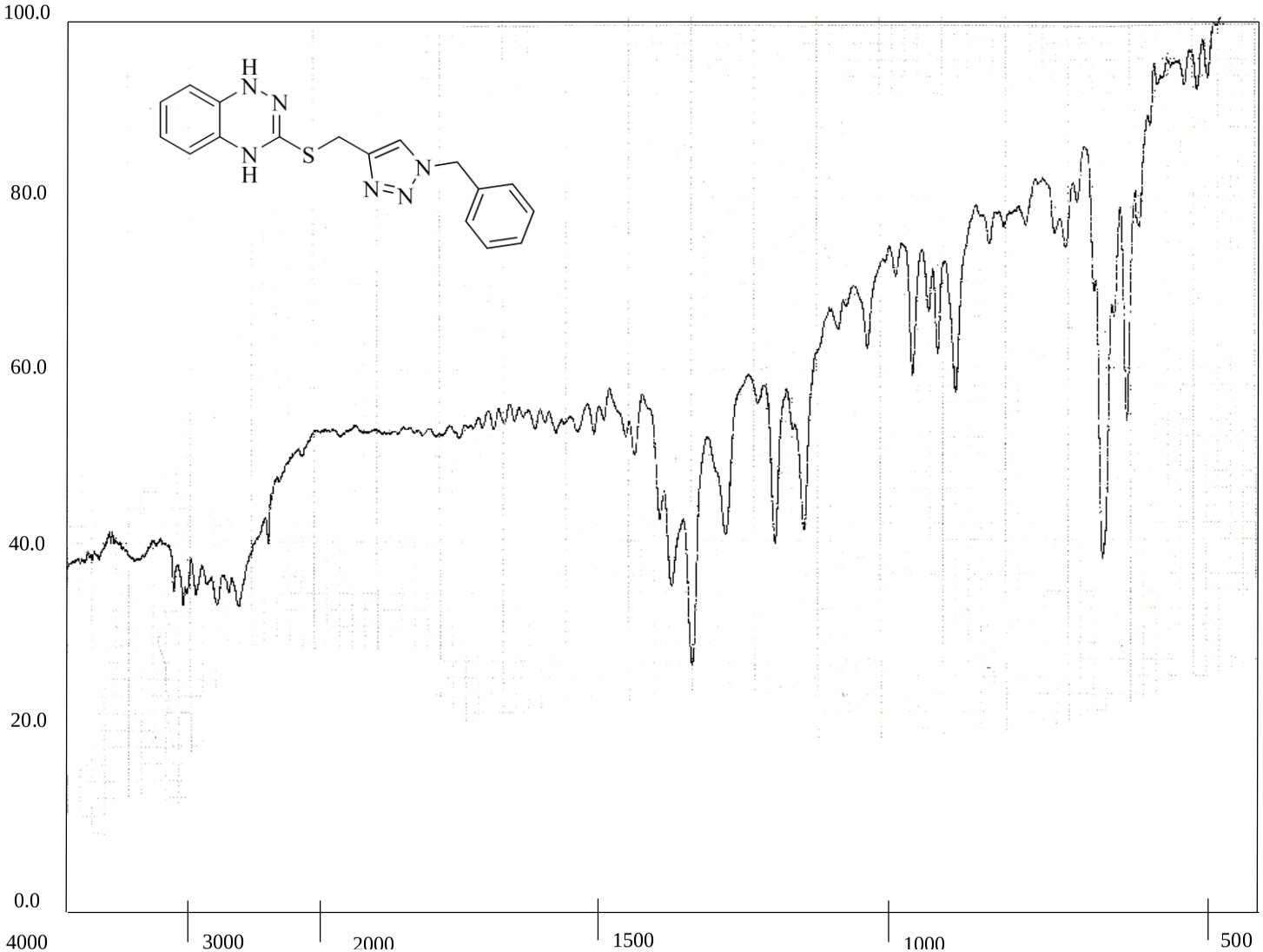
طیف ۴-۳۳: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۵۷g)



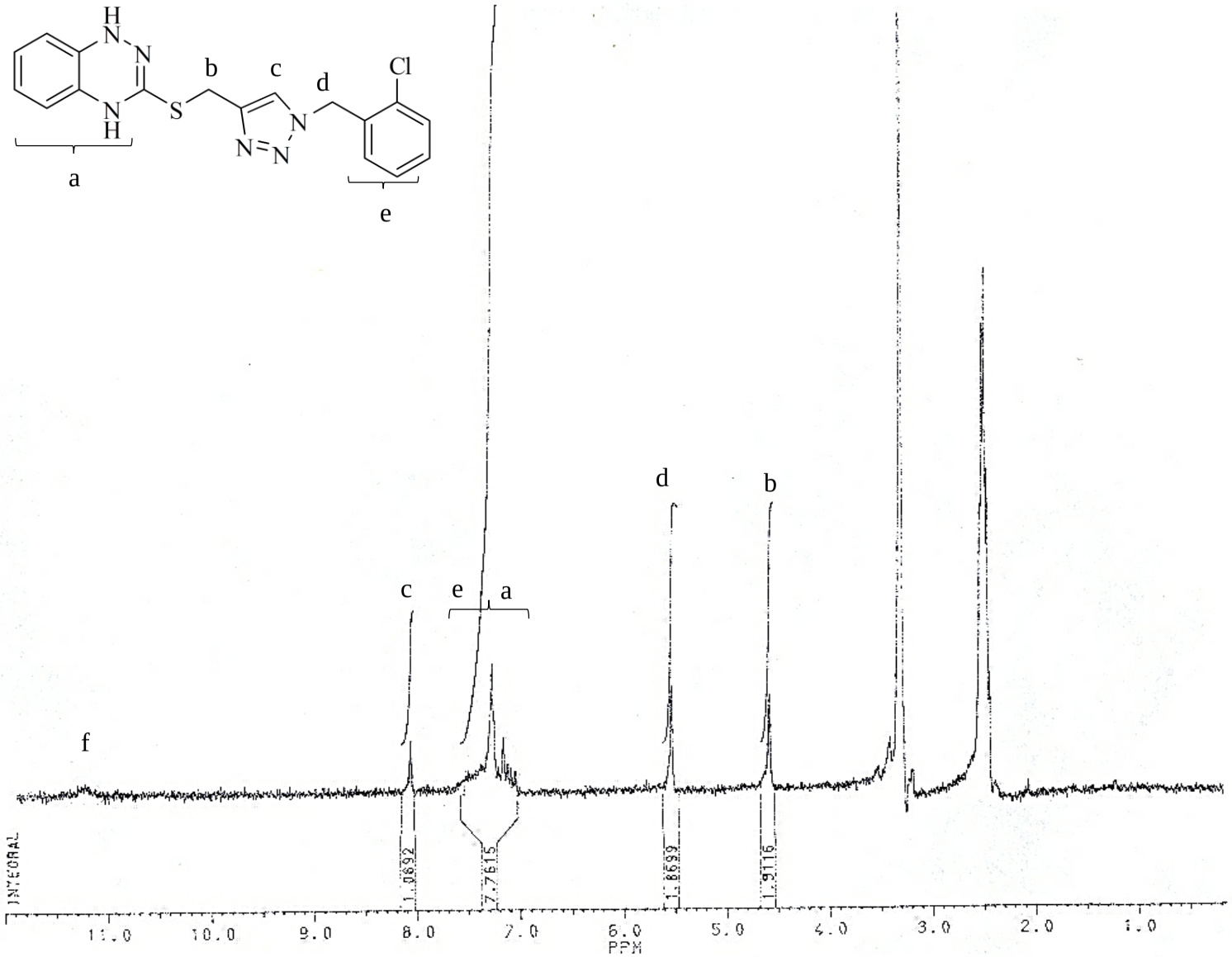
طیف ۴-۳۴: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۵۷g)



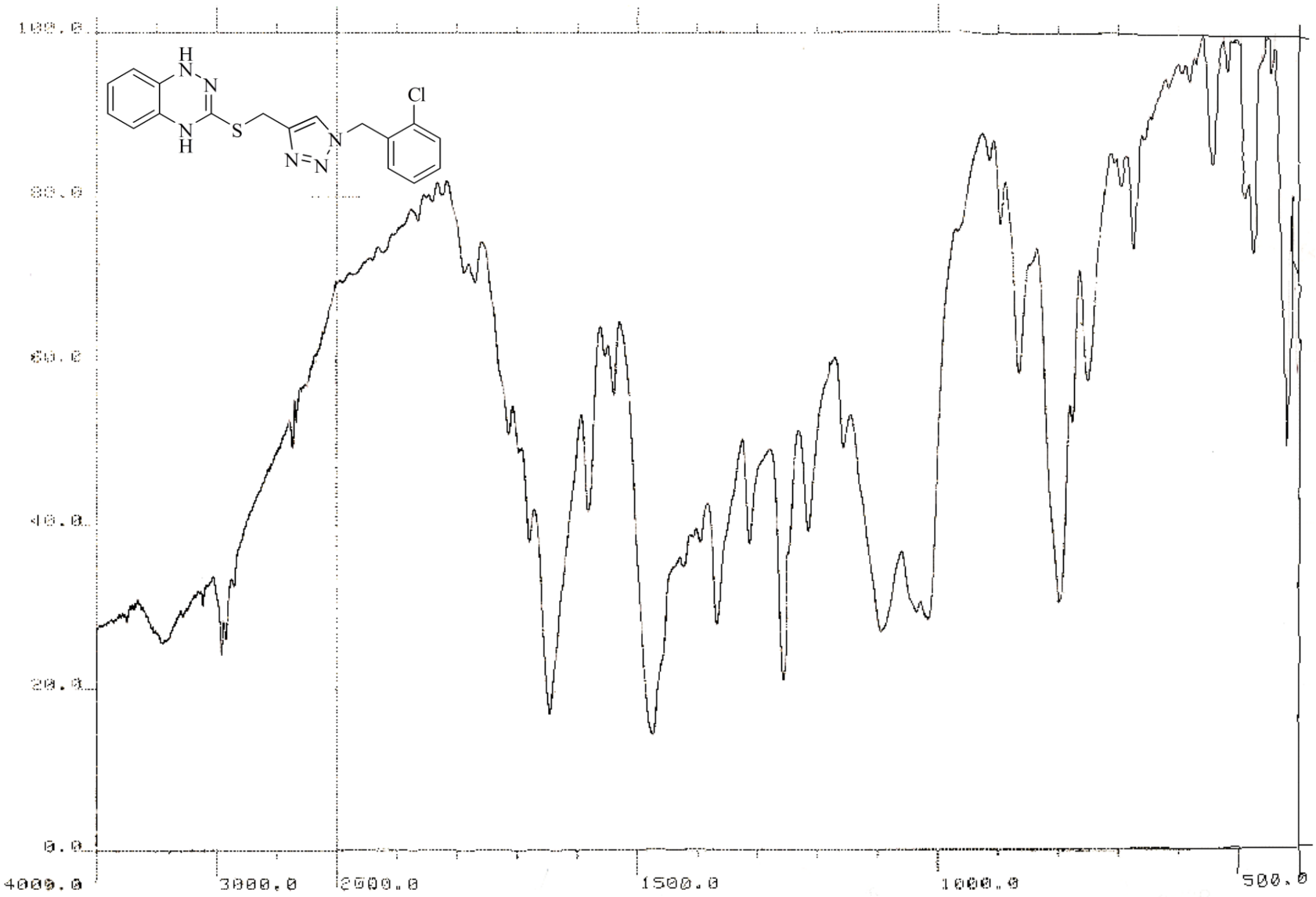
طیف ۴-۳۵: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۶۱a)



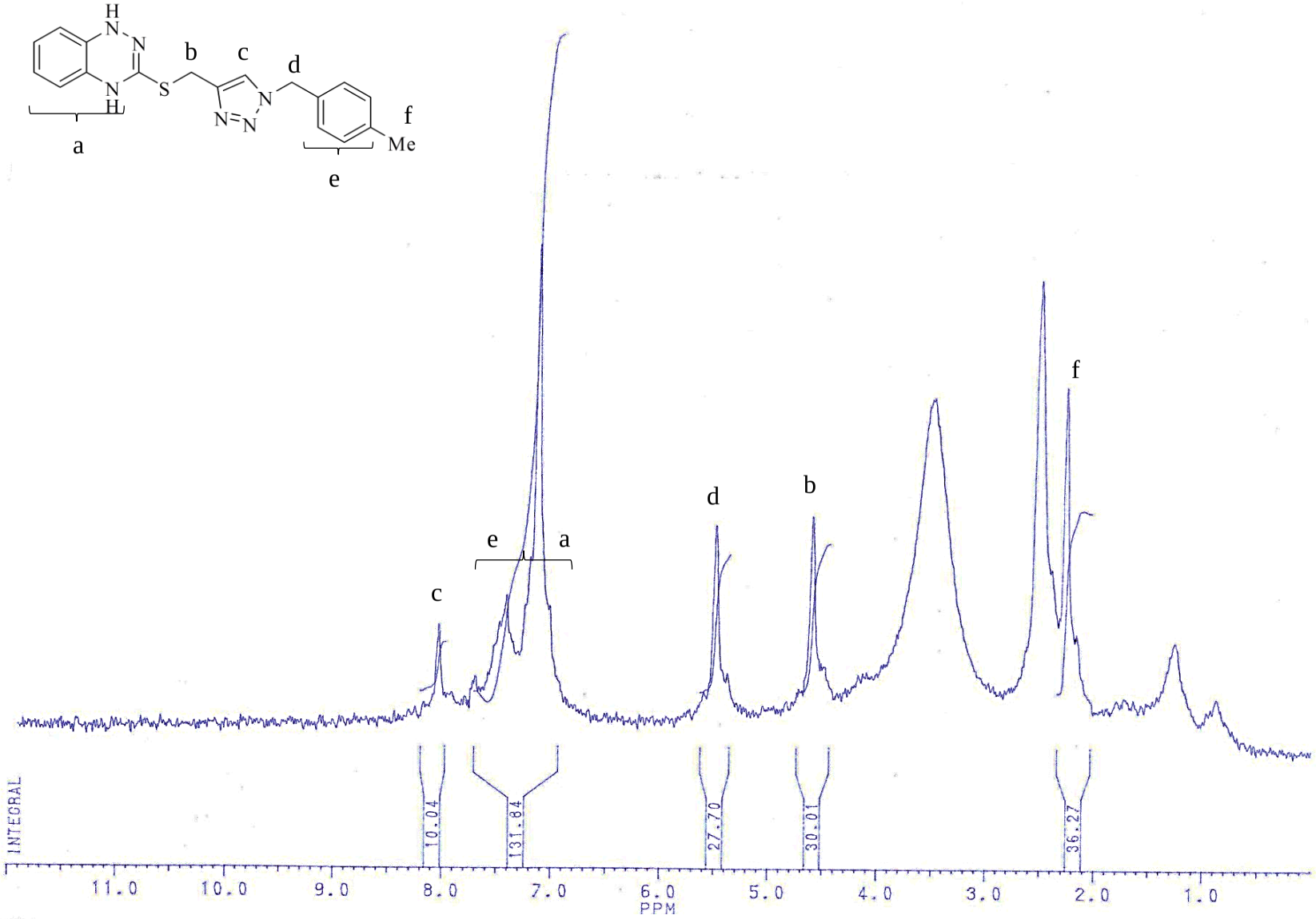
طیف ۴-۳۶: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۶۱a)



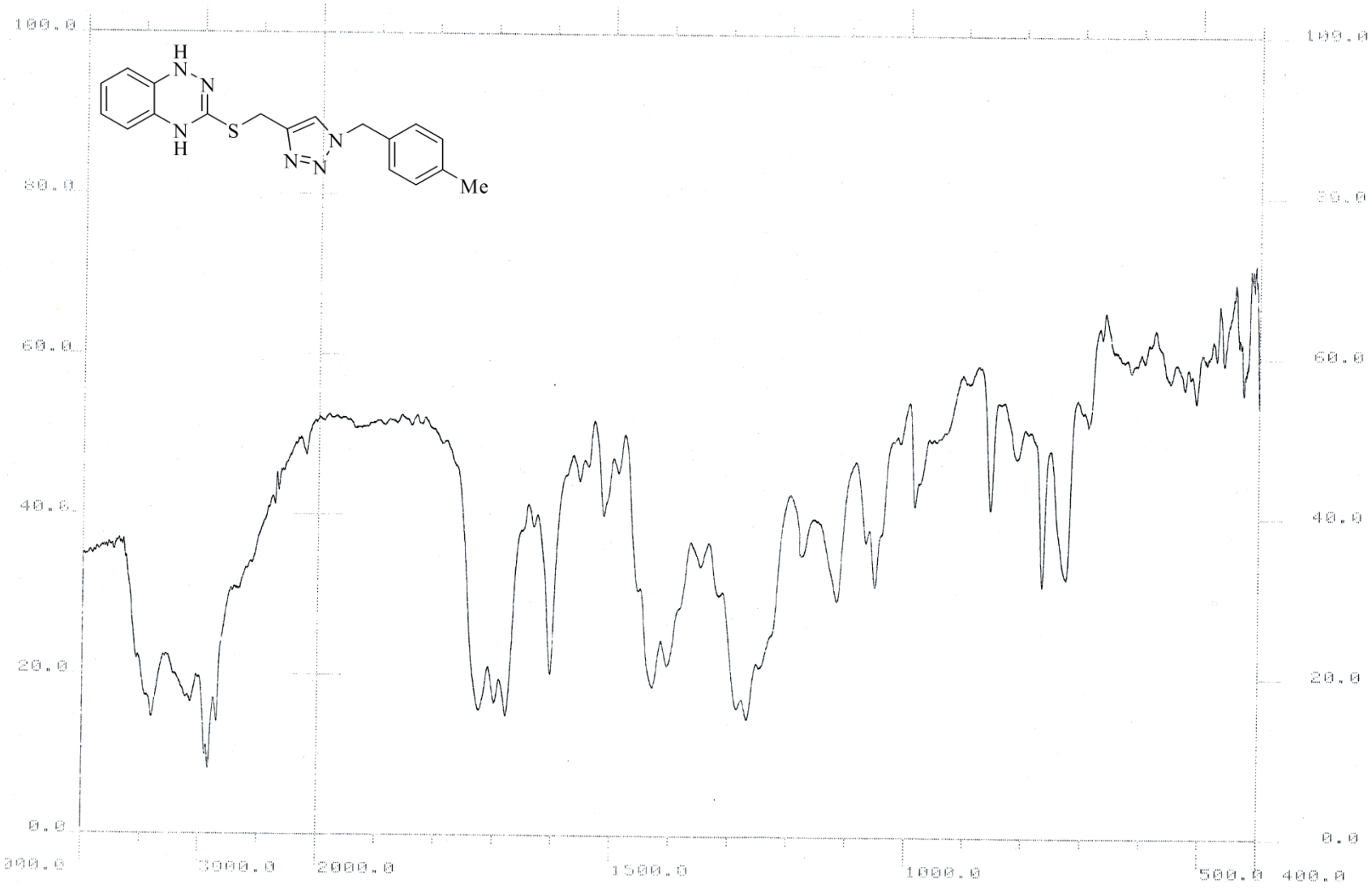
طیف ۴-۳۷: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۶۱b)



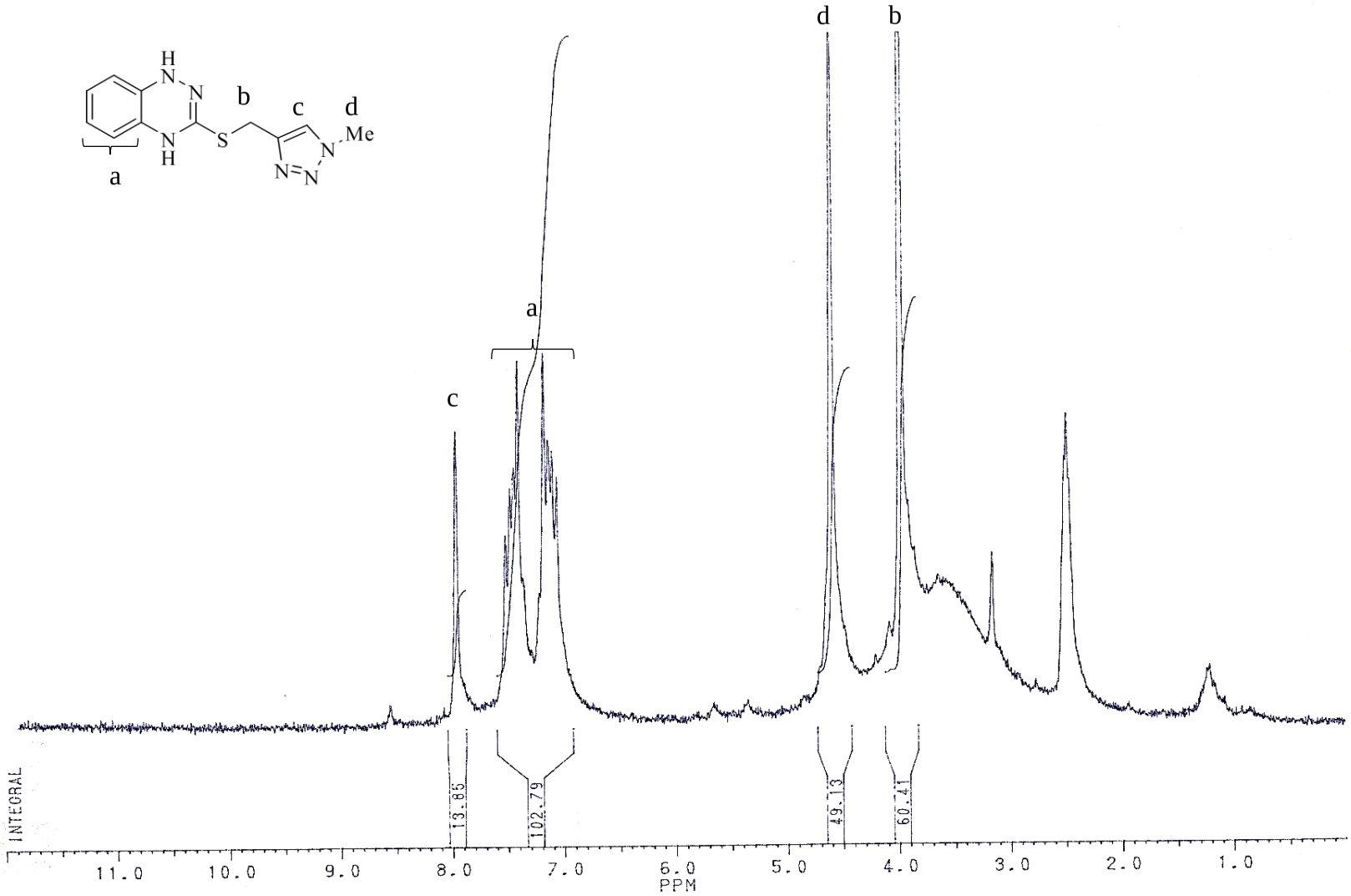
طیف ۴-۳۸: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۶۱b)



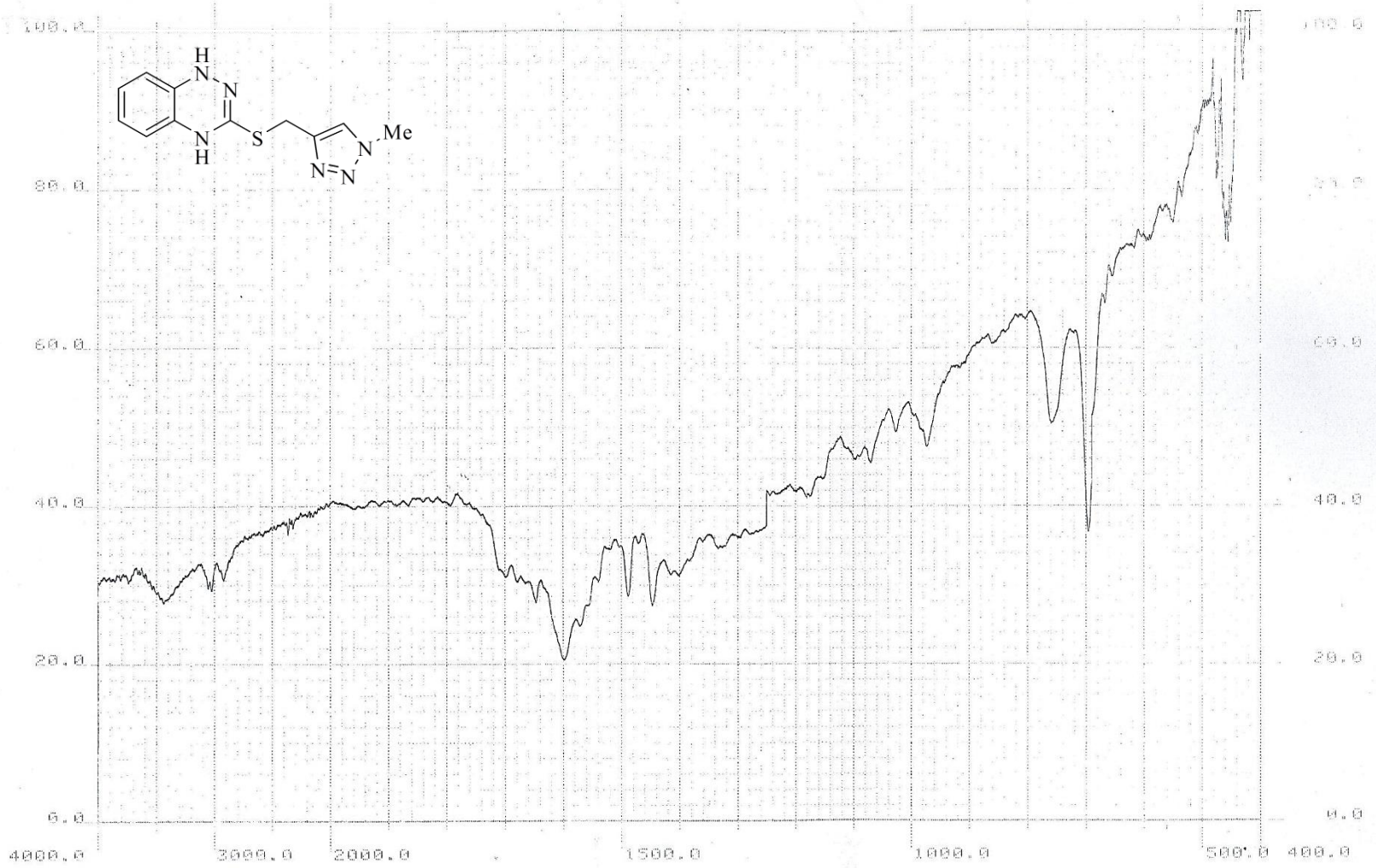
طیف ۴-۳۹: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۶۱c)



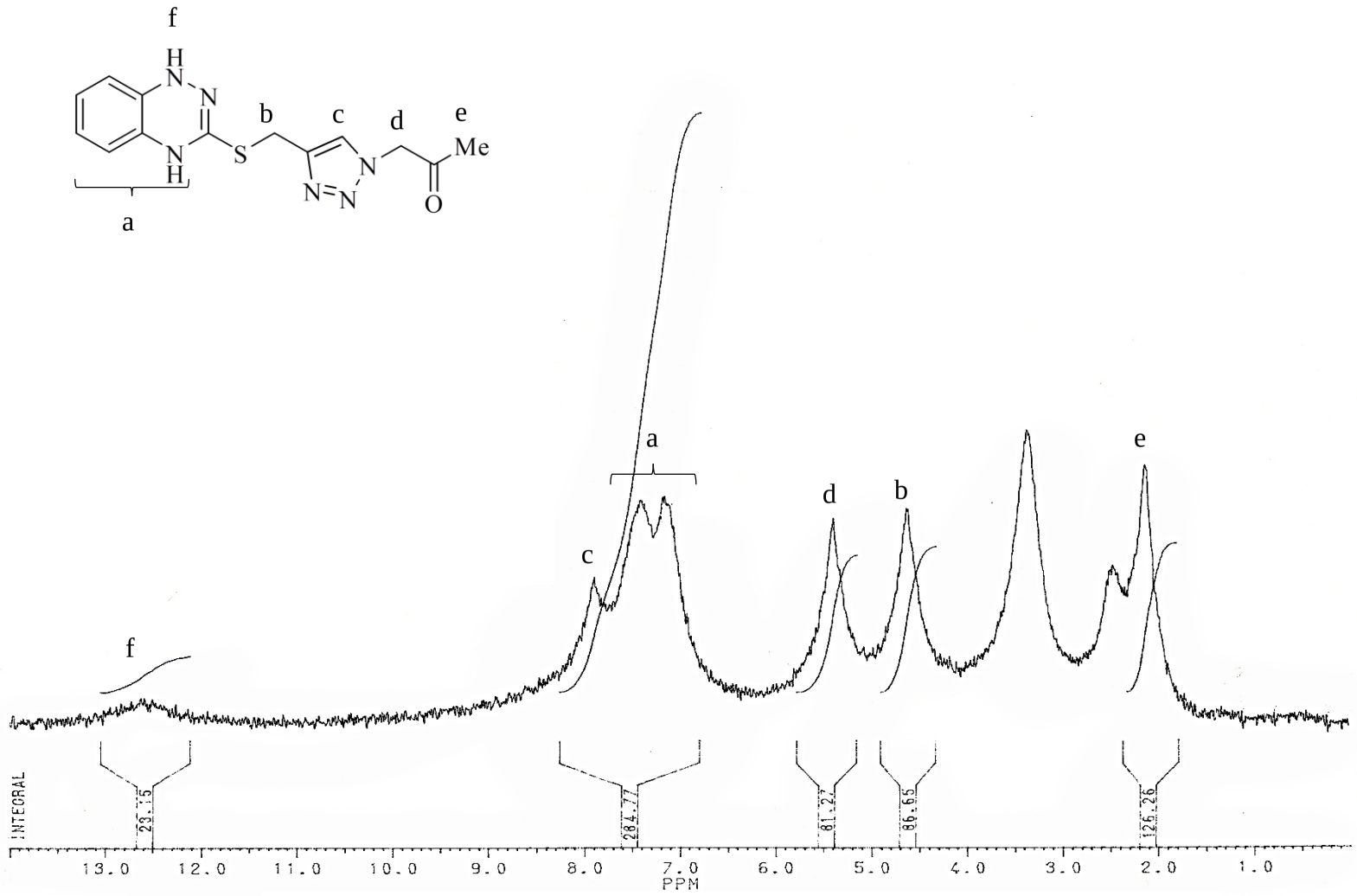
طیف ۴-۴۰: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۶۱c)



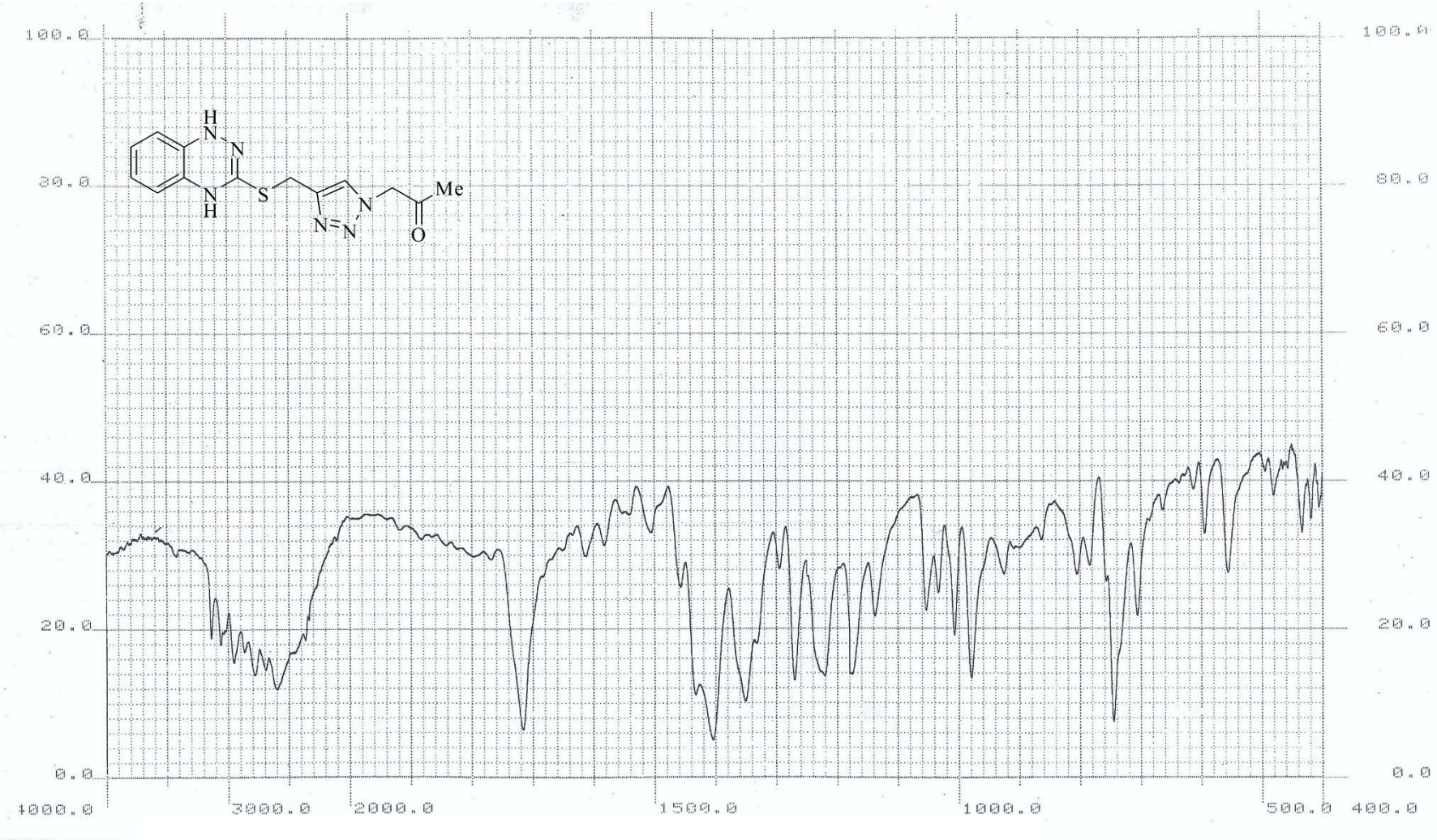
طیف ۴-۴۱: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۶۱d)



طیف ۴-۴۲: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۶۱d)



طیف ۴-۴۳: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۶۱e)



طیف ۴-۴۴: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۶۱e)

منابع

۵) منابع

[1] M. Dunkle, C. West, A. Pereira, S. der Plas, A. Madder and W. Farrell, *Chromatogr*, **2014**, *6*, 85.

[2] Schramm H., Saak W., Hoenke C., Christoffers J., *Eur. J. Org. Chem*. **2010**, 1745.

[3] Kolb H. C., Walsh, *J. C. Chimia*, **2010**, *64*, 29.

[4] Wang Q., Chan T. R., Hilgraf R., Fokin V. V., Sharpless K. B., Finn M., *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 3192.

[5] Hong V., Presolski S. I., Ma C., Finn M. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9879.

[6] Niwano Y., Seo A., Kanai K., Hamaguchi H., Uchida K., Yamaguchi H., *Antimicrob. Agents Chemother*. **1994**, *38*, 2204.

[7] Daugaard, E. A.; (**2009**), PhD. thesis, "Functional Materials by Click Chemistry", Danish Polymer Centre, Technical University of Denmark.

[8] Kolb C. H., Finn M. G., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 2004.

[9] Blum C. A., Zheng X., De Lombaert S., *J. Med. Chem*. **2004**, *47*, 2318.

[10] Coura J. R., De Castro S. L., *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **2002**, *97*, 3.

[11] Breccia A., Cavalleri B., Adams G. E. In *"Nitroimidazoles; Chemistry, Pharmacology and Clinical Applications*", Plenum Press, New York, **1982**.

[12] Huisgen R., "1,3-Dipolar cycloadditions-Introduction, survey, mechanism. Padwa A, editor. 1,3-Dipolar cycloaddition chemistry. New York: *Wiley*; **1984**.

[13] Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

[14] Totobenazara J., Burke A. J., *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2853.

[15] Bohacek R. S., McMartin C., Guida W. C., *Med. Res. Rev*, **1996**, *16*, 3.

[16] Chu C., Liu R., *Chem. Soc. Rev*. **2011**, *40*, 2177.

[17] Chattopadhyay B., Gevorgyan V., *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, *51*, 862.

[18] Murthy Y. L. N., Samsonu D., Diwakar B.S., *Org. Commun*. **2013**, *6*, *125*.

[19] Anderson M. O., Zhang J., Liu Y., Yao C., Phuan P. W., Verkman, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5942.

[20] Haider S., Alam M. S., Hamid H., **2014**, *1*, 12.

[21] Bourne Y, Kolb H. C., Radic Z., Sharpless K. B., Taylor P., Marchot P., *Acad. Sci. USA*. **2004**, *101*, 1449.

[22] Whiting M., Muldoon J., Lin Y. C., Silverman S. M., Lindstron W., Olson A. J., *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 1435.

[23] Horne W. S., Yadav M. K., Stout C. D., Ghadiri M. R., *J. Amer. Chem. Soci*. **2004**, *126*, 15366.

[24] Appukkuttan P., Dehaen, W., Fokin V. V., Eycken E. V., *Org. Lett*. **2004**, *6*, 4223.

[25] Dehaen Wim, Bakulev ,Vasiliy A., in: "Biological Properties of 1H-1,2,3- and 2H-1,2,3-Triazoles", *Springer-Verlag*, 124, 117, **2015**.

[26] Yan Z. Y., Niu Y. N., Wei H. L., et al, *Tetrahedron Asymmetry*, **2006,** *17*, 3288.

[27] Yoshida Y., Takizawa S., Sasai H., *Tetrahedron Asymmetry*, **2012**, *23*, 843.

[28] Pereira D., Fernandes P., *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2001**, *21*, 510.

[29] Lima-Neto R. G., Cavalcante N. N. M., Srivastava R. M. et al, *Molecules*, **2012**, *17*, 5882.

[30] Kategaonkar A. H., Shinde P. V., *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 3142.

[31] Leaver D. J., Dawson R. M.,White J. M., *Org. Biomol. Chem*., **2011**, *9*, 8465.

[32] Im C., Maiti S. N., Micetich R. G., *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1030.

[33] Palhagen S, Canger R, Henriksen O et al, *Epilepsy Res*, **2001**, 43:115–124.

[34] Jorda ˜o A. K., Ferreira V. F., Lima E. S., *Bioorg. Med. Chem*. **2009**, *17*, 3713.

[35] Menegatti R., Cunha A. C., Ferreira V. F., *Bioorg. Med. Chem*. **2003**, *11*, 4807.

[36] Assis S. P. O., Silva M. T., Oliveira R. N., *Sci. World J*. **2012**, 1.

[37] a) Biagi G., Dell'Omodarme G., Ferretti M., *Farmaco*. **1999**, *47*, 335.

[38] Santos F. C., Castro H. C., Lourenc ¸o M. C., *Curr. Microbiol*. **2012**, *65*, 455.

[39] Kelley J. L., Koble C. S., Davis R. G., *J. Med. Chem*. **1995**, *38*, 4131.

[40] Bakunov S. A., Bakunova S. M., Wenzler T., *J. Med. Chem*. **2010**, *53*, 254.

[41] Monceaux C. J., Hirata-Fukae C., Lam P. C., *Med. Chem. Lett*. **2011**, *21*, 3992.

[42] Wuest F., Tang X., Kniess T., *Bioorg. Med. Chem*. **2009**, *17*, 1146.

[43] Yoon J., Cho L., Lee S. K., *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2011**, *21*,1953.

[44] Lo Conte M., Marra A., Chambery A., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6326.

[45] Campos V. R., Abreu P. A., Castro H. C., *Bioorg. Med. Chem*. **2009**, *17*, 7429.

[46] Tong W., Wu J. C., Sandstrom A., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *46*, 3037.

[47] Domingos T. F. S., Moura L. A., Carvalho C., *BioMed. Res. Int*. **2013**, 1.

[48] Raj R., Singh P., Singh P., *Eur. J. Med. Chem*. **2013**, *62*, 590.

[49] Tan S. L., Pause A., Shi V., Sonenberg N., *Nature Rev. Drug. Discov*. **2002**, *1*, 867.

[50] a) Prusiner P., Sundaralingam M., *Nat. New. Biol*. **1973**, *244*, 116.

[51] Smith R. A., Knight V., Smith J. A. D., *(eds) Clinical applications of ribavirin. Academic*, New York, **1984**.

[52] Sidwell R. W., Revankar G. R., Robins R. K , *Pergamon, New York*, 49, **1985**.

[53] Mydlak M., Bizzarri C., Hartmann D., Sarfert W., Schmid G., De Cola L., *Adv. Funct. Mater*. **2010**, *20*, 1812.

[54] Cai Z., Li B. T., Wong E. H., Weisman G. R., Anderson C. J., *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 3945.

[55] Wamhoff H, In "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", Pergamon: Oxford. *5*, 669, **1984**.

[56] Wu Y. M, Deng J, Fang X, Chen Q. Y., *Journal of Fluorine Chemistry*, **2004**, *125*, 1415.

[57] Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B., *Angew. Chem*. **2002**, *114*, 2708.

[58] R. Huisgen, *Angew. Chem*. **1963**, *75*, 604; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1963**, *2*, 565.

[59] Quader S., Boyd S. E., Jenkins I. D., Houston T. A., *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 1962.

[60] Siemsen P., Livingston R. C., Diederich F., *Angew. Chem*. **2000**, *112*, 2740; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2000**, *39*, 2632.

[61] Evans R. A., *Aust. J. Chem*. **2007**, *60*, 384.

[62] Golas P. L., Matyjaszewski K., *Chem. Soc. Rev*. **2010**, *39*, 1338.

[63] Hua Y., Flood A. H., *Chem. Soc. Rev*. **2010**, *39*, 1262.

[64] Liang L., Astruc D., *Chem. Rev*. **2011**, *255*, 2933.

[65] He X., Xie P., Tang Y., *Curr. Med. Chem*. **2012**,*19*,2399.

[66] Rodionov V. O., Fokin V. V., Finn M. G., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **2005**, *44*, 2210.

[67] Fokin K. B., Fokin V. V., *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 210.

[68] Ahlquist M., Fokin V. V., *Organometallics*, **2007**, *26*, 4389.

[69] Worrell B. T., J. A. Malik, V. V. Fokin, *Science*, **2013**, *340*, 457.

[70] Nikić I., J. Kang H., Girona G. E., *Nat. Protocol*, **2015**, *10*, 780.

[71] Zhengxin C., Wong L., Edward H., *Dalton Trans*, **2015**, *14*, 3945.

[72] Shi Y., Wang X., Graff R. W., Phillip W. A., Gao H., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem* **2015**, *53*, 239.

[73] Gallagher T. F., Seibel G. L., Kassis S., Laydon J. T., Blumenthal M. J., Lee J. C. Lee D., Boehm J. C., Fier-Thompson S. M., Abt J. W., *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 49.

[74] Claiborne C. F., Liverton N. J., Nguyen K. T., *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 8939.

[75] Liverton N. J., Butcher J. W., Claiborne C. F., Claremon D. A., Libby B. E., Nguyen K. T., Pitzenberger S. M., Selnick H. G., Smith G. R., Tebben, *Med. Chem*. **1999**, *42*, 2180.

[76] Lozinskaya N. A., Tsybezova V. V., Proskurnina M. V., Zefirov N. S., *Russ. Chem. Bull.* **2003**, *52*, 674.

[77] Yadav J. S., Subba Reddy B. V., Reddy G. M., Chary D. N., *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8773.

[78] Ferreira V. F., da Rocha D. R., da Silva F. C., Ferreira P. G., Boechat N. A., Magalhães J. L., *Expert Opin. Ther. Patents*, **2013**, *23*, 319.

[79] Sztanke K., Pasternak K., Rzymowska J., Sztanke M., Kandefer-Szerszeń M., *Eur. J. Med. Chem*. **2008**, *43*, 1085.

[80] Walters T., Aur R., Hernandez K., Vietti T., Pinkel D., *Cancer*, **1972**, *29*, 1057.

[81] Falke D., Rada B., *Acta Virol*, **1970**, *14*, 115.

[82] Matolcsy G., *Acta Phytopathol*, **1996**, *1*, 245.

[83] Abdel-Rahman R.M., *Pharmazie*, **2001**, *56*, 275.

[84] Ali T., Abdel-Aziz S., El-Shaaer H., Hanafy F., El-Fauomy, A. *Elem* **2008**, *183*, 2139.

[85] Heravi M. M., bakavoli M., *j. Research in sci. and Ind*., **1990**, *28*.

[86] Heravi M. M., Aghapoor K., Nooshabadi M. A., Mojtahedi M. M., *Monatshefte ftir Chemie*, **1997**, *128*, 1143.

[87] Furniss B. S., Hannaford A. J., Smith P. W. G., Tatchell A. R., in: "*Vogel's Textbook of practical organic chemistry - 5th ed*", Longman Group UK Limited, 920, **1989**.

[88] Bräse S., Gil C., Knepper K., Zimmermann V., *Angew Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 5188.

Abstract

Reaction of 6-methyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-one and 1,2-dihydro benzo[e][1,2,4]triazine-3(4H)-thione with propargyl bromide, afforded 6-methyl-3-(prop-2-ynylthio)-1,2,4-triazin-5(4H)-one and 3-(prop-2-ynylthio)-1,4-dihydrobenzo[e][1,2,4]triazine respectively. Treatment of these prepared compounds with aromatic azides in the presence of copper(II)acetate and sodium ascorbate in DMF or EtOH produced new derivative of 1,2,3-triazole-linked 1,2,4-triazine and 1,2,4-benzotriazine with good-to-high yields.

In continue novel 1,2,3-triazole beased on the mention heterocyclic scaffolds were prepared using aliphatic halides, sodium azide and realated acetylenic compounds via copper-catalyzed click reaction.

Keywords: 1,2,3-triazole, copper (II) acetate, sodium azide, 1,2,4-triazine, aliphatic halide.

Shahrood University of Technology

Faculty of Chemistry

M. Sc. Thesis in Organic Chemistry

Synthesis of new 1,2,3-triazoles from acetylenic triazine and benzotriazine compounds

Mostafa Lotfi

Supervisor:

Dr. Ali Keivanloo

Adviser:

Prof. Mohammad Bakherad

Desember 2015