





دانشکده شیمی

رشته شیمی گرایش آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد

سنتز مشتقات تری آزول با استفاده از کاتالیزگر یدید مس تثبیت شده بر روی پوسته تخم مرغ

نگارنده: زینب قاسمی فر

استاد راهنما

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور

دکتر حسین نصر اصفهانی

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

شهریور ماه ۱۳۹۵

ب

تقدیم به

مقدس ترین واژه ها در لغت نامه ی دلم

مادر مهربانم که زندگیم را مدیون مهر و عطوفت او میدانم

و پدری که همیشه حامی و بردبار بود

ماحصل آموخته هایم را تقدیم می کنم به آنان که مهر آسمانی شان آرام بخش آلام زمینی ام است

به استوارترین تکیه گاه، دستان پرمهر پدرم

و به زیباترین نگاه زندگی، چشمان پر محبت مادرم

امروز هستی ام به امید شماست و فردا کلید باغ بهشتم رضای شما

ره آوردی گران سنگ تر از این ارزان نداشتم تا به خاک پایتان نثار کنم، باشد که حاصل تلاشم

گوشه ای از غبار خستگی تان را بزدايد.

و تقدیم به برادرم

دوست و همراه همیشگی که حضورش همیشه مایه دلگرمی من خواهد بود.

خوشبختی تان منتهای آرزویم است.

سپاس و ستایش مخصوص خدایی که یادش آرام بخش دلهاست

آفریدگاری که درهای علم را بر ما گشود و فرصتی عطا فرمود تا خویش را در طریق علم و معرفت
بیازماییم.

سپاسی بی پایان از جناب آقای دکتر باخرد که در تمام این مدت فراتر از یک استاد کمک هایش راه
گشای کارهایم شد.

تشکر ویژه از جناب آقای دکتر نصر اصفهانی که کمک های ایشان در این مدت خالصانه شامل حال
شد.

از اساتید داور محترم جناب آقای دکتر علی کیوانلو و دکتر مهدی میرزایی و همچنین از نماینده شورای
تحصیلات تکمیلی جناب آقای دکتر حسین نیکوفرد به خاطر شرکت در جلسه دفاع و مطالعه‌ی پایان
نامه قدردانی می‌نمایم.

تقدیم و تشکری بی نهایت از خانم دکتر راحله دوستی، دوست و راهنمایی دلسوز که در طی این مدت
از هیچ کمکی دریغ نکرد.

در پایان از همراهی و صمیمیت دوستان همیشه خوب و مهربانم در آزمایشگاه تشکر میکنم آنهایی که
با حضورشان همیشه باعث نشاط و دلگرمی من بودند.

سرمایه‌ی راهرو، "حضور" و "ادب" است

آنگاه یکی "همت" و دیگر "طلب" است

ناچار بُود رهرو از این چار اصول

ورنه به مراد دل رسیدن عجب است

تعهد نامه

اینجانب **زینب قاسمی** فر دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **سنتز مشتقات تری آزول با استفاده از کاتالیزگر یدید مس تثبیت شده بر روی پوسته تخم مرغ** تحت راهنمایی **دکتر محمد باخرد** 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

چکیده

۳،۲،۱-تری آزول ها دارای خواص بیولوژیکی متنوعی مانند ضدسرطان و ضدالتهاب می باشند، بنابراین ارائه روش های نوین سنتزی و سنتز مشتقات جدید آن ها دارای اهمیت است. در این پژوهش ابتدا کاتالیزگر ناهمگن جدید کمپلکس متفورمین-مس(I) یدید تثبیت شده بر روی پوسته تخم مرغ تهیه شد. در ادامه، از واکنش تک ظرفی ترکیبات آلکیل هالید با آلکین های انتهایی و سدیم آزید در حضور کاتالیزگر و حلال آب در دمای ۵۰ درجه سانتیگراد به مدت ۹۰-۶۰ دقیقه مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول با بهره ی بالا سنتز گردید. از مزایای این روش می توان به بهره ی بالای واکنش، استفاده از آب به عنوان حلال، خالص سازی آسان و زمان کوتاه واکنش اشاره کرد.

واژگان کلیدی: ۳،۲،۱-تری آزول، کمپلکس متفورمین-مس(I) یدید تثبیت شده بر روی پوسته تخم مرغ، واکنش تک ظرفی، سدیم آزید

فهرست

فصل اول: مقدمه	۱
(۱) مقدمه	۲
(۱-۱) شیمی ۳،۲،۱-تری آزول‌ها	۲
(۲-۱) کاربردها و خواص بیولوژیکی تری آزول‌ها	۳
(۳-۱) شیمی کلیک	۴
(۴-۱) حلقه‌زایی هویزگن	۵
(۵-۱) متفورمین	۶
(۶-۱) پودر پوسته تخم مرغ به عنوان کاتالیزگر	۷
(۷-۱) سنتز ۳،۲،۱-تری آزول و مشتقات آن	۸
فصل دوم: بحث و بررسی نتایج	۱۱
(۲) بحث و بررسی نتایج	۱۲
(۱-۲) سنتز کاتالیزگر متفورمین-مس (I) تثبیت شده بر روی پوسته تخم مرغ	۱۳
(۲-۲) بهینه کردن واکنش	۱۳
(۳-۲) سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول‌های استخلاف شده در موقعیتهای ۱ و ۴ با استفاده از کاتالیزگر متفورمین مس (I) دید تثبیت شده بر روی پوسته تخم مرغ	۱۵
(۴-۲) بازیافت کاتالیزگر متفورمین مس دید تثبیت شده بر روی پوسته تخم مرغ	۱۷

۱۹.....	۵-۲) مکانیسم واکنش
۲۰.....	۶-۲) شواهد طیفی مشتقات ۳،۲،۱-تریآزولهای استخلاف شده در موقعیتهای ۱ و ۴
۲۰.....	۲-۶-۱) ۱-بنزیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تریآزول (۲۹a)
۲۱.....	۲-۶-۲) (۱-۲-کلروبنزیل)-(۱H-۳،۲،۱-تریآزول-۴-ایل) متانول (۲۹c)
۲۱.....	۲-۶-۳) ۱-۲-کلروبنزیل)-(۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تریآزول (۲۹d)
۲۲.....	۲-۶-۴) (۱-۴-متیلبنزیل)-(۱H-۳،۲،۱-تریآزول-۴-ایل) متانول (۲۹f)
۲۳.....	۲-۶-۵) ۱-۴-متیل بنزیل)-(۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تریآزول (۲۹g)
۲۳.....	۲-۶-۶) ۲-۱-۲-کلروبنزیل)-(۱H-۳،۲،۱-تریآزول-۴-ایل)-(پروپان-۲-ال (۲۹i)
۲۴.....	۲-۶-۷) ۲-۱-۴-متیل بنزیل)-(۱H-۳،۲،۱-تریآزول-۴-ایل)-(پروپان-۲-ال (۲۹j)
۲۵.....	۲-۶-۸) ۲-۱-۴-کلروبنزیل)-(۱H-۳،۲،۱-تریآزول-۴-ایل)-(پروپان-۲-ال (۲۹k)
۲۶.....	۲-۶-۹) ۱-۱-۴-کلروبنزیل)-(۱H-۳،۲،۱-تریآزول-۴-ایل) اتان-۱-ال (۲۹l)
۲۶.....	۲-۶-۱۰) (۱-۴-کلروبنزیل)-(۱H-۳،۲،۱-تریآزول-۴-ایل) متانول (۲۹m)
۲۷.....	۷-۲) نتیجه گیری
۲۸.....	۸-۲) آینده نگری
۲۹.....	فصل سوم: بخش تجربی
۳۰.....	۳) بخش تجربی
۳۰.....	۳-۱) دستگاهها
۳۱.....	۳-۲) مواد اولیه

- ۳-۳) سنتز کاتالیزگر متفورمین- مس (I) یدید تثبیت شده بر روی پودر پوسته تخم مرغ ۳۱
- ۴-۳) تهیه مشتقات ۳،۲،۱-تریآزولهای استخلاف شده در موقعیتهای ۱ و ۴ ۳۱
- ۳-۴-۱) ۱-بنزیل-۴-فنیل- H -۱-۳،۲،۱-تریآزول (۲۹a) ۳۲
- ۳-۴-۲) ۱- (۲-کلروبنزیل)- H -۱-۳،۲،۱-تریآزول (۴-ایل) متانول (۲۹c) ۳۲
- ۳-۴-۳) ۱- (۲-کلروبنزیل)-۴-فنیل- H -۱-۳،۲،۱-تریآزول (۲۹d) ۳۲
- ۴-۴-۱) ۱- (۴-متیلبنزیل)- H -۱-۳،۲،۱-تریآزول (۴-ایل) متانول (۲۹f) ۳۳
- ۴-۴-۵) ۱- (۴-متیلبنزیل)-۴-فنیل- H -۱-۳،۲،۱-تریآزول (۲۹g) ۳۳
- ۴-۴-۶) ۲- (۲-کلروبنزیل)- H -۱-۳،۲،۱-تریآزول (۴-ایل)- پروپان-۲-ال (۲۹i) ۳۳
- ۴-۴-۷) ۲- (۴-متیلبنزیل)- H -۱-۳،۲،۱-تریآزول (۴-ایل)- پروپان-۲-ال (۲۹j) ۳۴
- ۴-۴-۸) ۲- (۴-کلروبنزیل)- H -۱-۳،۲،۱-تریآزول (۴-ایل)- پروپان-۲-ال (۲۹k) ۳۴
- ۴-۴-۹) ۱- (۴- (۴-کلروبنزیل)- H -۱-۳،۲،۱-تریآزول (۴-ایل)- اتان-۱-ال (۲۹l) ۳۴
- ۴-۴-۱۰) ۱- (۴-کلروبنزیل)- H -۱-۳،۲،۱-تریآزول (۴-ایل) متانول (۲۹m) ۳۵
- ضمیمه ۳۷

فصل اول

مقدمه

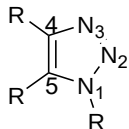
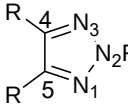
(۱) مقدمه

(۱-۱) شیمی ۳،۲،۱-تری آزولها

نام تری آزول برای اولین بار توسط بلادین^۱ برای ساختار حلقوی با فرمول $C_2N_3H_3$ به کار رفت. وی برای اولین بار در سال ۱۸۸۵ اولین مشتقات تری آزول را از واکنش سیانوژن، فنیل هیدرازین و متعاقب آن حلقوی کردن ترکیبات حاصل در محیط استیک اسید به دست آورد [۱].

ترکیبات ناجور حلقه تری آزول دارای سه اتم نیتروژن در حلقه خود می باشند. این ناجور حلقه به علت داشتن سه اتم الکترون گاتیو دچار کمبود الکترون است. واکنش های جانشینی الکترون دوستی روی کربن در سیستم های حلقوی تقریباً غیر معمول می باشد؛ و الکترون دوست ها ترجیحاً به نیتروژن حمله می کنند.

۳،۲،۱-تری آزولها به سه دسته با عنوان $1H$ ، $2H$ ، $4H$ -۳،۲،۱-تری آزولها در چکیده های شیمیایی نامگذاری می شوند. تری آزولهایی که دارای استخلاف روی نیتروژن هستند تحت عنوان $1H$ یا $2H$ در نظر گرفته می شوند.

		
$1H$ -۳،۲،۱-تری آزول	$2H$ -۳،۲،۱-تری آزول	$4H$ -۳،۲،۱-تری آزول

¹ Beladin

در سال ۱۸۸۹ اندرئوسی^۱ این سیستم حلقوی را به عنوان عضوی از ترکیبات مشابه پیرول در نظر گرفت و آن را پیرودی آزول نام نهاد. اما این نظریه رد شد و نام تری آزول مورد قبول همگان قرار گرفت [۲].

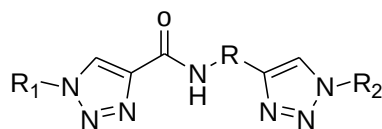
۳،۲،۱-تری آزولها پذیرنده الکترون π هستند و خواص اسیدی و بازی را به طور همزمان نشان می دهند. به خاطر قدرت بازی کم، حلقه های ۳،۲،۱-تری آزول در pH های فیزیولوژیک پروتون دار نمی شوند. علاوه بر این تری آزولها دارای یک گشتاور قوی دو قطبی [۵/۶-۵/۲ دبی^۲] می باشند که یکی از آنها خواص آروماتیکی و دیگری قدرت خوب در پذیرش پیوند هیدروژنی را نشان می دهد [۳].

(۲-۱) کاربردها و خواص بیولوژیکی تری آزولها

شیمیدانها به دلیل خواص بیولوژیکی بسیار مهم ۳،۲،۱-تری آزولها در حوزه دارویی بر روی سنتز این ترکیبات تمرکز کرده اند. در قرن بیستم تحقیقات بر روی تأثیر احتمالی ۳،۲،۱-تری آزولها در بهبود سرطان و تومورهای وخیم گسترش یافت.

این ترکیبات به عنوان مهارکننده ی تیروزیناز (آنزیمی که باعث بیماری های پوستی و خراب شدن مواد غذایی می شود) عمل می کنند. متون علمی نشان می دهد که مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول خواص بیولوژیکی مختلفی از جمله ضد دیابت [۴]، ضد سل [۵]، ضد التهاب [۶]، ضد قارچ [۷]، ضد ویروس و ضد باکتری [۸] را از خود نشان می دهند.

سنتز ترکیب بیس تری آزول (۱) که دارای خاصیت ضد سرطان می باشد، در سال ۲۰۱۲ گزارش گردیده است [۹].



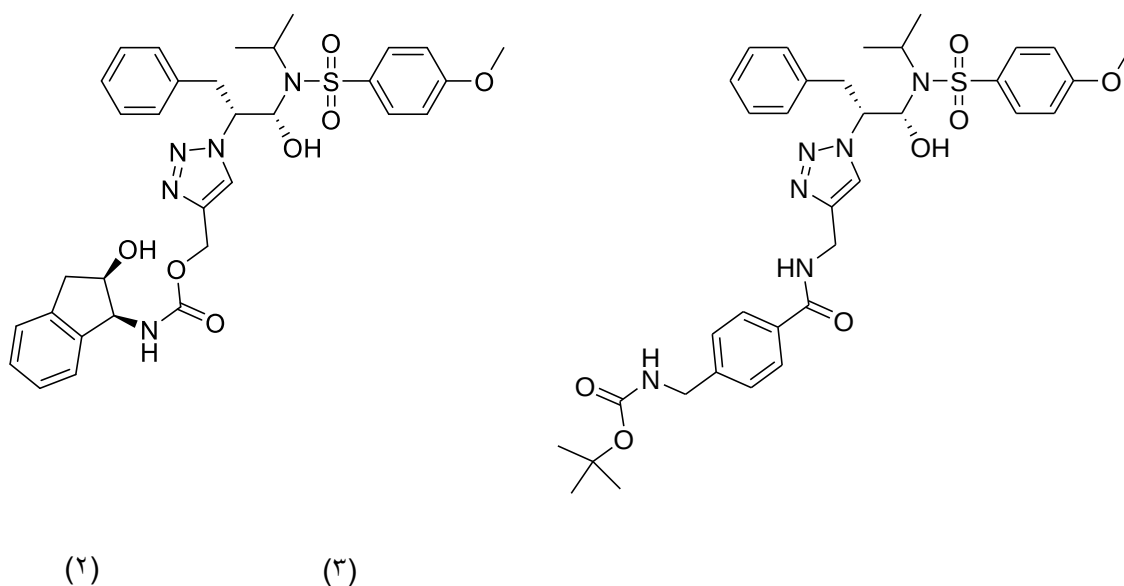
بیس تری آزول (۱)

^۱ Anderocci

^۲ Debey

همچنین این ترکیبات کاربرد وسیعی در صنعت پیدا کرده‌اند، به عنوان مثال می‌توان به سفید کننده‌های فلوئورسنت، شفاف کننده‌های نوری، پایدار کننده‌های نوری برای الیاف، پلاستیک‌ها و رنگ اشاره کرد [۱۰].

در سال ۲۰۱۵ از واکنش حلقه‌زایی [۲+۳] یک ترکیب آزید و آلکین کاتالیز شده با مس برای تولید چند نمونه مهار کننده‌ها استفاده شد که از نمونه آن‌ها می‌توان به شکل (۲) و (۳) اشاره کرد که فعالیت ضد بیماری HIV دارند [۱۱].



۳-۱) شیمی کلیک^۱

نخستین بار شیمی کلیک توسط شارپلس و همکارانش^۲ معرفی شد. در سال ۲۰۰۱ شارپلس خصوصیات واکنش کلیک را اینگونه مطرح کرد [۱۲]:

۱- بازده بالا

^۱ Click Chemistry

^۲ Dr. Barry Sharpless group

۲- نداشتن فراورده‌های جانبی (و یا تولید فراورده‌های جانبی که توسط روش‌های غیر از کروماتوگرافی قابل حذف می‌باشند)

۳- فضاگزینی

۴- شرایط ساده واکنش (حساس نبودن واکنش نسبت به آب و اکسیژن)

۵- خالص سازی آسان محصولات

۶- عدم استفاده از حلال و یا استفاده از حلال‌هایی که به راحتی از محیط واکنش حذف می‌شوند.

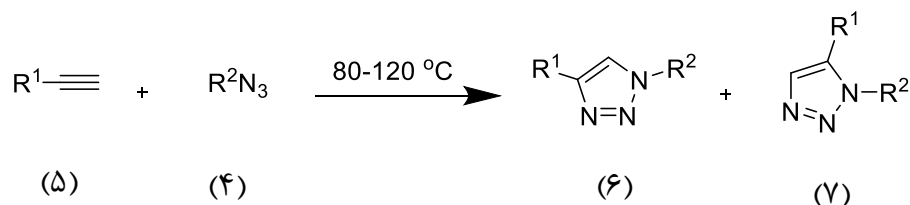
چهار دسته از واکنش‌هایی که با مفهوم شیمی کلیک سازگار هستند، عبارتند از:

۱- واکنش حلقه‌زایی ۲- واکنش‌های باز شدن هتروسیکل‌های تحت فشار

۳- واکنش‌های شیمی کربونیل‌ها ۴- واکنش‌های افزایشی به پیوندهای چندگانه کربن-کربن

۴-۱) حلقه‌زایی هویزگن^۱

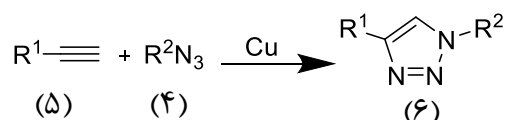
واکنش ۱، ۳-دو قطبی مشتق‌های آزید (۴) و آلکین انتهایی یا داخلی (۵) به حلقه‌زایی هویزگن معروف است [۱۳]. محصول این واکنش، ۱،۲،۳-تری‌آزول می‌باشد که مخلوطی از دو ایزومر مختلف (۶) و (۷) را تولید می‌کند (طرح ۱-۱). گزینش‌ناپذیری واکنش به دلیل نزدیک بودن انرژی فعال‌سازی تشکیل این دو ایزومر است [۱۴].



۱-۱: حلقه‌زایی هویزگن

^۱ Huisgen Cycloaddition

در مجاورت نمک مس (I)، سرعت انجام واکنش ۱۰ میلیون بار بیشتر می‌شود. همچنین، جفت شدن آزید و آلکین انتهایی به صورت جهت ویژه صورت می‌گیرد (طرح ۱-۲). این نتایج به صورت مستقل توسط شارپلس و ملدال^۱ گزارش شده است. به علاوه واکنش حلقه‌زایی در دمای اتاق و محیط آبی نیز انجام می‌شود و اکثر گروه‌های عاملی می‌توانند در مولکول وجود داشته باشند [۱۵].



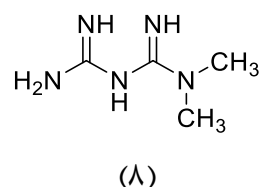
۱-۱: واکنش حلقه‌زایی هویزگن کاتالیز شده به وسیله مس (I)

۵-۱) متفورمین^۲

از وقتی گوانیدین‌های استخلاف‌دار به عنوان ترکیبات ضد میکروبی گزارش شده‌اند، مشتقات گوانیدین‌ها با فعالیت ضد میکروبی و ضد قارچی به عنوان دارو و به عنوان یک عامل ضد عفونی کننده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. متفورمین (N,N-دی‌متیل ایمیدودی‌کربن‌ایمیدیک دی‌آمین^۳) (۸) به عنوان یک داروی ضد دیابت سنتزی، به طور گسترده برای درمان دیابت نوع ۲ استفاده شده است.

بازهای قوی مانند آمیدین، گوانیدین و بی‌گوانیدین در واکنش‌های سنتزی آلی توجه زیادی را به خود جلب کرده و به عنوان جاذب‌های پروتون به حساب می‌آیند.

متفورمین با فرمولکولی C₄H₁₁N₅ به عنوان یک لیگاند دنداندار، دو گروه ایمین مجاور سه گروه آمینو دارد که باعث می‌شود بازی قوی‌تر نسبت به آمین‌ها، آمیدین‌ها و گوانیدین‌ها باشد [۱۶].

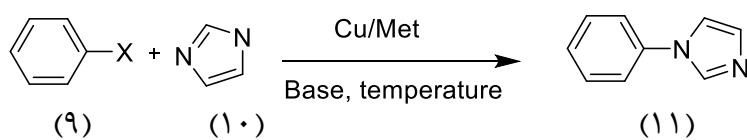


^۱ Meldal

^۲ Metformin

^۳ (N,N-Dimethylimido dicarbonimide diamine)

از خصوصیات بارز این ترکیب، در دسترس بودن و سهولت استفاده از آن می‌باشد. این ترکیب با مس (I) تشکیل کمپلکس داده، در آب به طور کامل حل می‌شود و به آسانی قابل جداسازی از مخلوط است [۱۷]. از جمله کاربردهای متفورمین به عنوان کاتالیزگر می‌توان به واکنش هالوبنزن‌ها (۹) با ایمیدازول (۱۰) برای تشکیل ترکیبات هتروسیکل (۱۱) اشاره کرد. در این واکنش از کمپلکس متفورمین-مس به همراه یک باز در دماهای بالا استفاده شده است (طرح ۱-۳) [۱۷].



۲-۱: سنتز هتروسیکل‌های جدید با استفاده از کاتالیزگر متفورمین-مس

۶-۱) پودر پوسته تخم مرغ^۱ به عنوان کاتالیزگر

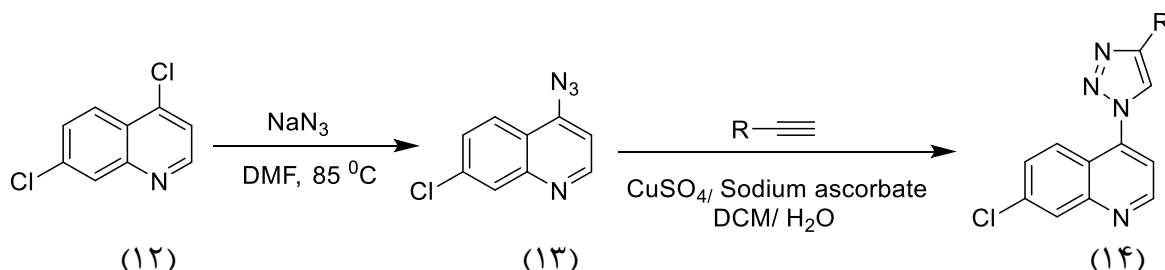
این ترکیب از مواد دور ریز به‌دست می‌آید و نیاز به صرف هزینه برای تهیه آن نمی‌باشد. امکان استفاده مجدد از این ترکیبات، بستری مناسب برای واکنش‌های شیمی سبز به حساب می‌آید [۱۸]. پودر پوسته تخم مرغ علاوه بر فعالیت کاتالیزگری، به عنوان مواد آهکی در صنایع کشاورزی [۱۹] و همچنین به عنوان مواد اولیه برای ساخت سرامیک و کاشی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۰].

۷-۱) سنتز ۳،۴،۱-تری‌آزول و مشتقات آن

در سال ۲۰۱۴ مشتقات جدیدی از ۷،۴-دی‌کلرو کینولین متصل به حلقه‌ی تری‌آزول (۱۴)، که دارای فعالیت ضد مالاریا می‌باشند، سنتز گردیده است. از واکنش ۷،۴-دی‌کلرو کینولین (۱۲) با سدیم آزید در حلال *N,N*-دی‌متیل فرمامید (DMF)، ترکیب ۴-آزیدو-۷-کلرو کینولین (۱۳) به‌دست آمده است.

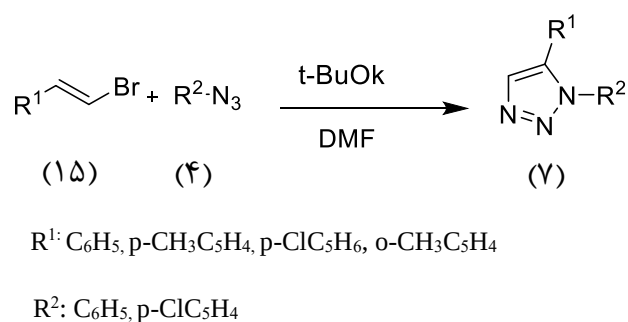
^۱ Eggshell

در ادامه از واکنش ترکیب (۱۳) با ترکیبات آلکینی متفاوت در حلال دی‌کلرومتان (DCM) و آب، ۷- کلروکینولین تری‌آزول (۱۴) سنتز گردیده است [۲۱].



R: 4-Fluorophenyl, Cyclohexyl, Phenyl, 6-Methoxynaphthalene

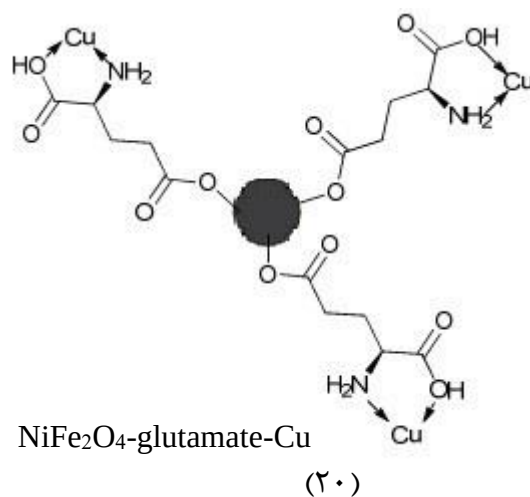
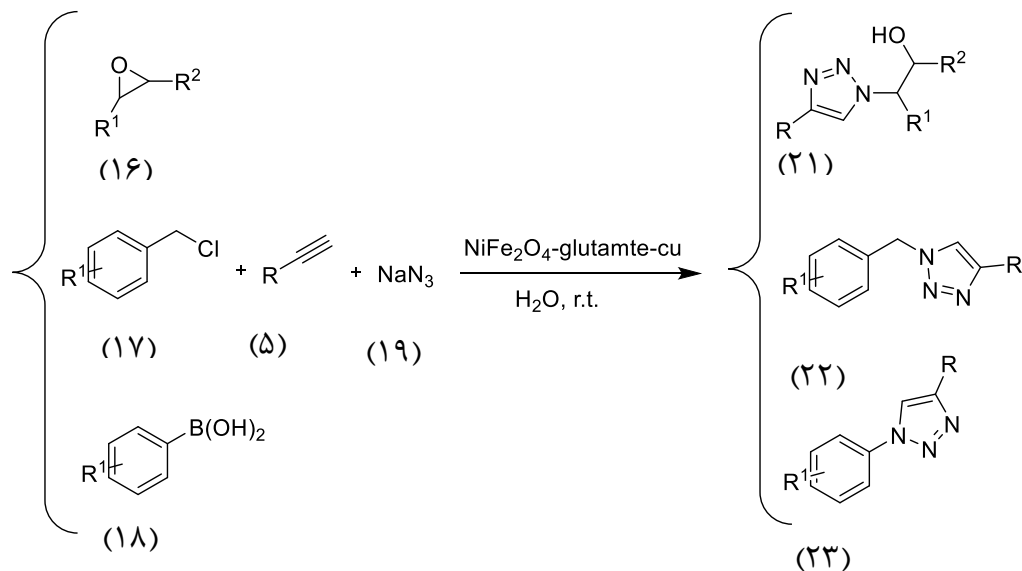
همچنین در سال ۲۰۱۴ روشی بر مبنای واکنش‌های حلقه‌زایی حذفی، برای سنتز ترکیبات ۵،۱-دو استخلافی نیز گزارش گردیده است. در این روش از واکنش α - یا β -وینیل برمید (۱۵) و آزیدهای آروماتیک در حضور باز پتاسیم ترشیوبوتوکسید (t-BuOK) در حلال N,N-دی‌متیل‌فرمامید (DMF)، ترکیبات ۵،۱-دو استخلافی ۳،۲،۱-تری‌آزول (۷) سنتز شده‌اند [۲۲].



در سال ۲۰۱۵ جان لو^۱ و همکارانش با استفاده از کاتالیزگر $\text{NiFe}_2\text{O}_4\text{-glutamate-Cu}^{2+}$ (۲۰) در حلال آب مشتقات مختلفی از تری‌آزول‌ها (۲۱)، (۲۲) و (۲۳) را سنتز کرده‌اند. این واکنش سه جزئی تک

¹ Jun Lu

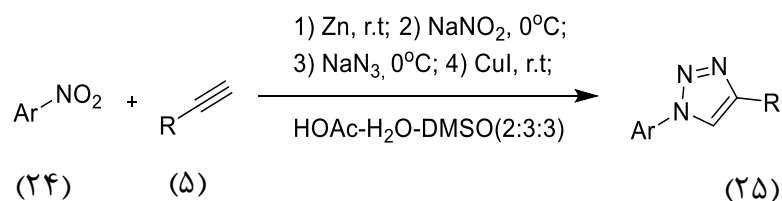
ظرفی با استفاده از سدیم آزید (۱۹)، آلکین انتهایی غیرفعال (۵) و پیش ماده‌های مختلفی مانند اپوکسیدها (۱۶)، بنزیل کلریدها (۱۷) و آریل برونیک اسیدها (۱۸) انجام شده است [۲۳].



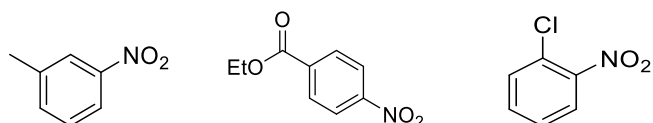
در همان سال فن ژو^۱ و ژن چن^۲ مشتقات مختلفی از تری‌آزول (۲۵) را در یک واکنش چهار مرحله‌ای تک ظرفی با استفاده از نیتروبنزن‌ها (۲۴) و آلکین‌های انتهایی (۵) سنتز کرده‌اند [۲۴].

¹ Fen Zhao

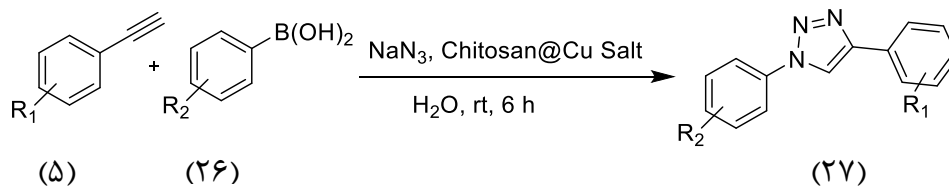
² Zhen Chen



Ar:



از سری واکنش‌های دیگر در سال ۲۰۱۵ می‌توان به سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های استخلاف شده در موقعیت ۴ و ۱ (۲۷) توسط کاتالیزگر ناهمگن کیتوزان اشاره کرد. در این واکنش با استفاده از فنیل برونیک اسید (۲۶)، سدیم آزید (۱۹) و آلکین‌های آروماتیک (۵) در حضور مس (II) سولفات تثبیت شده روی کیتوزان، مشتقات تری‌آزول سنتز شده است. از مزیت‌های این روش بازیابی آسان کاتالیزگر می‌باشد [۲۵].



فصل دوم

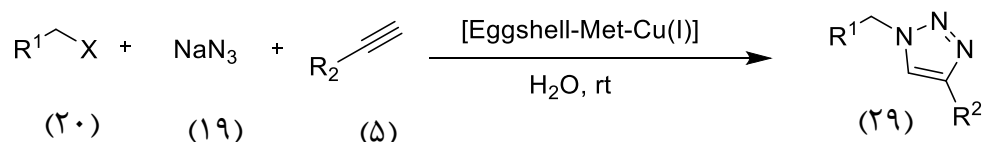
بحث و بررسی نتایج

۲) بحث و بررسی نتایج

تری‌آزول‌ها به عنوان مهم‌ترین هتروسیکل‌های نیتروژن‌دار به حساب می‌آیند. مشتقات ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها کاربردهای وسیعی در زمینه داروسازی و کشاورزی دارند. این ترکیبات دارای خواص بیولوژیکی گوناگونی مانند: ضد سل، ضد دیابت، ضد التهاب، ضد قارچ، ضد تشنج و ... می‌باشند [۲۶].

به دلیل سنتز آسان با شیمی کلیک و خواص دارویی بسیار آن، هر ساله شیمی‌دان‌ها در تلاش هستند روش‌های جدید و مقرون به صرفه‌تری را برای معرفی انواع تری‌آزول‌ها به کار گیرند.

با توجه به کاربردهای ذکر شده تری‌آزول، در این پروژه با استفاده از کاتالیزگر متفورمین-مس (I) تثبیت شده روی پوسته تخم مرغ [Eggshell-Met-Cu(I)] سنتز ترکیبات مختلفی از ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های ۴،۱-دو استخلافی (۲۹)، توسط آلکیل هالید (۲۰) و آلکین‌های انتهایی، با بازده بالا و در حلال آب و دمای ۵۰°C در شرایط بهینه گزارش می‌گردد.



R¹: Phenyl

R²: Ph, Alkyl

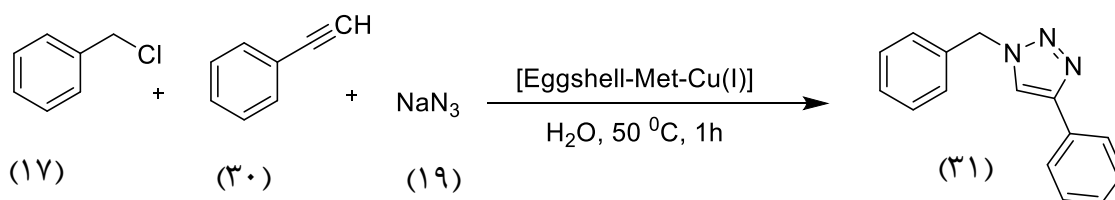
۱-۲) سنتز کاتالیزگر متفورمین-مس (۱) تثبیت شده بر روی پوسته تخم مرغ

تولون خشک را به همراه پوسته تخم مرغ پودر شده در بالن ریخته و در ادامه یدید مس به آن اضافه شده و به مدت ۱۰ ساعت رفلاکس گردید. بعد از آن متفورمین به مخلوط فوق اضافه و ۱۲ ساعت دیگر رفلاکس ادامه یافت. پس از صاف کردن مخلوط واکنش، کاتالیزگر با تولون و اتانول شستشو داده شد تا متفورمین و مس اضافه خارج شود.

در نتایج حاصل از آنالیز عنصری مقدار ۱/۴۲٪ نیتروژن گزارش شده است که معادل ۰/۲ میلی مول لیگاند در ۱ گرم نمونه می باشد. همچنین نتایج به دست آمده از جذب اتمی مقدار ۱/۲۶٪ مس را نشان می دهد که معادل ۰/۱۹ میلی مول مس در ۱ گرم نمونه می باشد که این مقدار برابر ۰/۰۳۸ میلی مول مس در ۰/۲ گرم کاتالیزگر است.

۲-۲) بهینه کردن واکنش

برای سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول (۳۱) ابتدا شرایط واکنش بهینه و سپس مشتقات مورد نظر سنتز گردید. برای بهینه نمودن شرایط واکنش، از واکنش بنزیل کلراید با فنیل استیلن (۳۰) و سدیم آزید (۱۹) به عنوان واکنش مبنا استفاده شده و اثر حلال، مقدار کاتالیزگر و زمان بر روی بهره واکنش مورد بررسی قرار گرفت.



نتایج واکنش در جدول (۱-۲) گزارش شده است. طبق نتایج به دست آمده بیشترین بازده واکنش مربوط به شرایط دارای حلال آب و استفاده از ۰/۲ گرم کاتالیزگر مس(I) دید (۰/۰۳۸ میلی مول) تثبیت شده بر روی پودر پوسته تخم مرغ در دمای ۵۰ درجه سانتیگراد به مدت ۱ ساعت می باشد.

جدول (۱-۲)، ردیف (۱)

جدول ۱-۲: اثرات حلال، دما و مقدار کاتالیزگر بر روی واکنش بنزیل کلراید با فنیل استیلن در حضور سدیم آزید

ردیف	کاتالیزگر (میلی مول مس)	حلال	دما	زمان (h)	بهره واکنش (%)
۱	۰/۰۳۸	H ₂ O	۵۰	۱	۹۸
۲	۰/۰۳۸	CH ₃ CN	۵۰	۱	۱۳
۳	۰/۰۳۸	تولون	۵۰	۱	۲۱
۴	۰/۰۳۸	DMF	۵۰	۱	۵۶
۵	۰/۰۳۸	دی اکسان	۵۰	۱	ناچیز
۶	۰/۰۳۸	THF	۵۰	۱	۲۱
۷	۰/۰۳۸	Neat	۵۰	۱	۱۰
۸	۰/۰۳۸	EtOH	۵۰	۱	ناچیز
۹	۰/۰۳۸	EtOH/H ₂ O	۵۰	۱	۵۵
۱۰	۰/۰۳۸	CH ₂ Cl ₂	۵۰	۱	۳۰
۱۱	۰/۰۱۹	H ₂ O	۵۰	۵	۵۲
۱۲	۰/۰۲۸	H ₂ O	۵۰	۵	۲۰
۱۳	۰/۰۵۸	H ₂ O	۵۰	۱۰	۵۰

ادامه جدول ۲- ۱: اثرات حلال، دما و مقدار کاتالیزگر بر روی واکنش بنزیل کلراید با فنیل استیلن در حضور سدیم آزید

۱۴	۰/۰۳۸	H ₂ O	r.t	۱۰	۸۵
۱۵	۰/۰۳۸	H ₂ O	۶۰	۵	۷۳
۱۶	۰/۰۳۸	H ₂ O	۸۰	۵	۴۰
۱۷	-----	H ₂ O	رفلاکس	۲۴	۲۳
۱۸	-----	H ₂ O	۸۰	۱	ناچیز
۱۹	۰/۰۳۸	H ₂ O	۵۰	۲۴	۹۸
۲۰	Eggshell (۰/۲ گرم)	H ₂ O	۵۰	۱	ناچیز

با توجه به جدول (۲-۱)، حضور کاتالیزگر برای انجام واکنش ضروری بوده و بدون کاتالیزگر، حتی با افزایش دما، بازده واکنش بسیار ناچیز است (ردیف ۱۸). همچنین واکنش در حضور حلال‌های مختلف با قطبیت‌های گوناگون شامل اتانول، دی متیل فرمامید، استونیتریل، دی اکسان و تولوئن مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به این نتایج، شرایط بهینه واکنش، استفاده از حلال آب، دمای ۵۰ درجه سانتیگراد، مقدار ۰/۰۳۸ میلی مول مس در ۰/۱ گرم کاتالیزگر و مدت زمان یک ساعت می‌باشد. افزایش زمان واکنش به ۲۴ ساعت در راندمان واکنش هیچ تغییری ایجاد نمی‌کند (ردیف ۱۹).

همان‌طور که در جدول مشاهده می‌شود، استفاده از کاتالیزگر پودر پوسته تخم مرغ به تنهایی در یک واکنش خیلی مناسب نیست و راندمان بسیار ناچیز است (ردیف ۲۰).

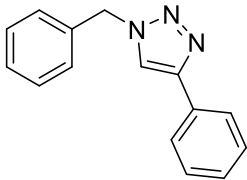
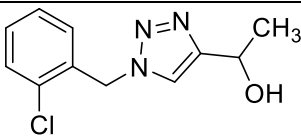
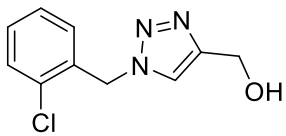
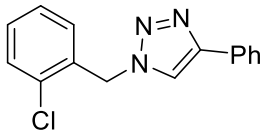
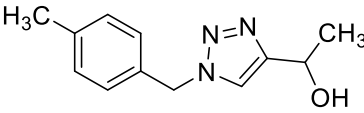
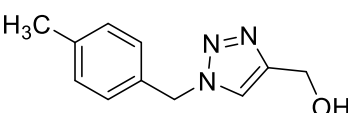
۳-۲) سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۱ و ۴ با استفاده

از کاتالیزگر متفورمین مس (I) دید تثبیت شده بر روی پوسته تخم مرغ

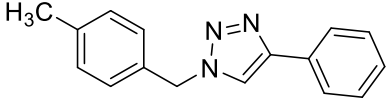
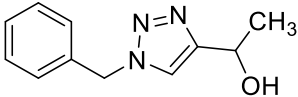
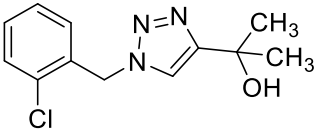
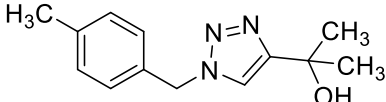
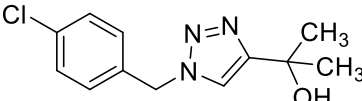
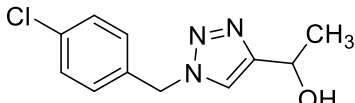
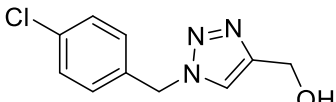
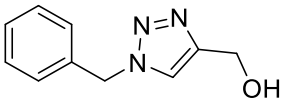
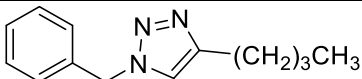
از واکنش آلکیل‌های مختلف، آلکین‌های انتهایی، سدیم آزید در حضور کاتالیزگر و حلال آب، طبق

شرایط بهینه جدول (۱-۲) مشتقات مختلف ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های استخلاف شده در موقعیت ۱ و ۴ سنتز گردید (جدول ۲-۲).

جدول ۲-۲: بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات جدید ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های استخلاف شده در موقعیت ۱ و ۴

ترکیب	ساختار	بهره واکنش (%)	دمای ذوب (°C)	دمای ذوب (°C) [مرجع]	زمان (h)
۲۹a		۹۸	-۱۳۰ ۱۲۸	۱۲۸-۱۲۹ [۲۷]	۱
۲۹b		۸۱	۵۸-۶۰	[۲۹] ۵۹-۶۱	۱
۲۹c		۷۸	-۱۱۲ ۱۱۰	۱۱۰-۱۱۲ [۲۹]	۱
۲۹d		۸۶	۸۵-۸۶	[۲۹] ۸۸-۸۹	۱/۳۰
۲۹e		۸۶	۴۷-۴۹	[۳۰] ۴۷-۴۹	۱/۳۰
۲۹f		۸۳	۸۳-۸۴	[۳۱] ۸۶-۸۸	۱

ادامه جدول ۲-۲: بهره‌ی واکنش و دمای ذوب مشتقات جدید ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های استخلاف شده در موقعیت ۱ و ۴

۲۹g		۸۸	۱۰۶-۱۰۸	۱۰۶-۱۰۸ [۳۲]	۱
۲۹h		۷۹	۷۶-۷۸	[۳۳] ۸۱-۸۳	۱/۳۰
۲۹i		۹۱	۱۰۰-۱۰۲	جدید	۱/۳۰
۲۹j		۹۳	۹۵-۹۷	جدید	۱/۳۰
۲۹k		۸۹	۹۷-۹۹	جدید	۱
۲۹l		۷۸	۶۵-۶۷	جدید	۱
۲۹m		۹۱	۷۹-۸۰	جدید	۱/۳۰
۲۹n		۹۱	۷۴-۷۶	[۳۴] ۷۸-۸۰	۱
۲۹o		۸۲	۶۱-۶۲	[۳۵] ۶۰-۶۲	۲

۴-۲) بازیافت کاتالیزگر متفورمین مس یدید تثبیت شده بر روی پوسته تخم مرغ

یکی از مزیت‌های این کاتالیزگر قابل بازیافت بودن آن می‌باشد، به همین علت در پایان واکنش، کاتالیزگر از محصول ۱-بنزیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول به وسیله شستشو با کلروفرم جدا شده و بعد از خشک شدن دوباره استفاده شد. نتیجه در جدول (۲-۳) نشان داده شده است.

جدول ۳-۲: بهره‌ی واکنش و زمان انجام واکنش پس از بازیافت کاتالیزگر متفورمین مس یدید تثبیت شده بر روی پوسته تخم مرغ

زمان انجام واکنش (h)	بهره واکنش %	تعداد دفعات بازیافت	ردیف
۱	۹۸	اول	۱
۱	۹۵	دوم	۲
۱	۹۱	سوم	۳

نتایج نشان می‌دهد طی دو بار بازیافت، بهره واکنش تغییر چندانی نمی‌کند.

در سال‌های اخیر تحقیقاتی جهت بهینه سازی شایط واکنش سه جزیی، تهیه مشتقات ۱-بنزیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول صورت گرفته است. در اکثر موارد محصول مورد نظر در دماهای بالا به‌دست آمده است و همچنین کاتالیزگر مورد استفاده به صورت نمک مس بوده و همگن می‌باشد. در جدول (۴-۲) به بررسی این نتایج به‌صورت خلاصه پرداخته شده است.

جدول ۴-۲: مقدار مس موجود در کاتالیزگرهای ناهمگن و شرایط انجام واکنش همزمان برای واکنش سه جزیی سدیم آزید، بنزیل کلزاید و فنیل استیلن

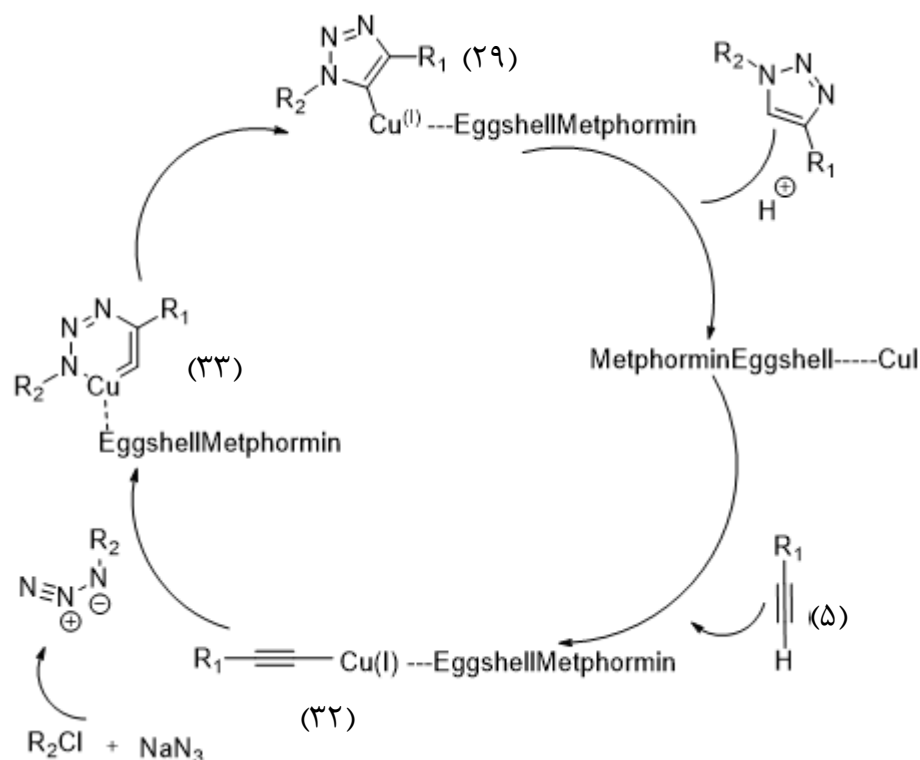
مرجع	بهره واکنش (%)	زمان (h)	دما °C	شرایط واکنش و حلال	نوع کاتالیست و مقدار (Cu)	ردیف
۳۶	۹۶	۶	۶۵	t-BuOH/H ₂ O (1:1) (6ml)	CuSO ₄ (0/015g) Cu (0/1 mmol)	۱

۲	CuFe ₂ O ₄ (0/012g) Cu (0/05 mmol)	H ₂ O (2ml)	۷۰	۳	۹۳	۳۷
۳	Cu-Al ₂ O ₃ (0/01g) Cu (0/06 mmol)	H ₂ O (2ml)	r.t	۸	۹۲	۳۸
۴	CuO/AB(0/0024g) Cu(0/003mmol)	DMSO (1ml)	۱۵۰	۳	۱۰۰	۳۹

- متفورمین به عنوان جاذب مس نقش مهمی در راندمان واکنش ایفا می کند، مقدار مس جذب شده توسط متفورمین ۹۵٪ بوده است، و در نهایت کمپلکس تشکیل شده توسط حفره های پوسته تخم مرغ کپسوله می شود.

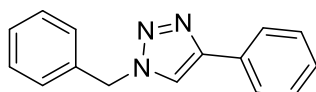
۵-۲ مکانیسم واکنش

مکانیسم پیشنهادی این واکنش تک ظرفی، یک مکانیسم چند مرحله ای است که در آن کمپلکس متفورمین-مس(I) دید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم مرغ نقش اساسی را در مرحله جفت شدن کربن-نیتروژن دارد. در ابتدا آلکین انتهایی (۵) در حضور کاتالیزگر به استیلید مس (۳۲) که یک ترکیب فعال است تبدیل می شود. سپس این واسطه فعال با آلکیل آزید واکنش می دهد و نتیجه آن یک واکنش حلقه زایی ۱و۳-دو قطبی (۳۳) است که در نهایت باعث تشکیل محصول (۲۹) می شود.



۲-۶) شواهد طیفی مشتقات ۱،۲،۳-تری آزول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۱ و ۴

۲-۶-۱) ۱-بنزیل-۴-فنیل-۱H-۱،۲،۳-تری آزول (29a)

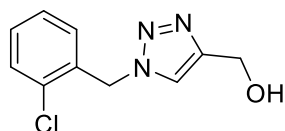


در طیف ^1H-NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره ثبت شده است، پروتون CH حلقه‌ی تری-آزول به صورت پیک یکتایی در $8/6$ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت دو پیک چندتایی در ناحیه $7/4-7/8$ ppm با سطح زیر پیک ده هیدروژن ظاهر شده است. همچنین پروتون‌های مربوط به گروه CH_2 در $5/7$ ppm با سطح پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱).

در طیف IR این ترکیب، ارتعاش کششی پیوند (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در 3110 و 3000 cm^{-1} ظاهر شده است. ارتعاش کششی پیوند $(C=C)$ آروماتیک در محدوده‌ی 1440 و 1480 cm^{-1}

ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H حلقه‌ی آروماتیک در محدوده $696-764\text{ cm}^{-1}$ دیده می‌شود (طیف شماره ۲).

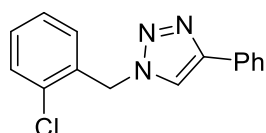
۲-۶-۲ (۱-۲-کلروبنزیل)-(۱H-۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل) متانول (۲۹c)



طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال کروفرم دوتره ثبت شده است، پروتون CH حلقه‌ی تری‌آزول را به صورت پیک یکتایی در $7/95\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک هیدروژن و سایر پروتون‌های آروماتیک را به صورت پیک چندتایی در ناحیه $7/21-7/47\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک چهار هیدروژن نشان می‌دهد. از طرفی پروتون‌های مربوط به گروه CH_2 متصل به حلقه آروماتیک در $5/68\text{ ppm}$ با سطح پیک دو هیدروژن و پروتون‌های گروه CH_2 در ناحیه $4/8$ با سطح زیر پیک سه پروتون مشاهده می‌شود (طیف شماره ۳).

در طیف IR این ترکیب، ارتعاش کششی پیوند (OH) در 3216 cm^{-1} ارتعاش کششی گروه (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در 3104 و 2969 cm^{-1} ظاهر شده است. ارتعاش کششی پیوند (C=C) آروماتیک در محدوده‌ی 1472 و 1586 cm^{-1} و ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H حلقه‌ی آروماتیک در محدوده‌ی $678-764\text{ cm}^{-1}$ دیده می‌شود (طیف شماره ۴).

۲-۶-۳ (۱-۲-کلروبنزیل)-(۴-فنیل-۱H-۲،۱-تری‌آزول) (۲۹d)

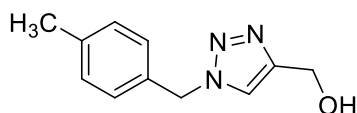


در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال CDCl_3 دوتره ثبت شده است، پروتون CH حلقه‌ی تری‌آزول به صورت پیک یکتایی در $8/6\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت دو دسته‌ی چندتایی در ناحیه $7/3-7/5\text{ ppm}$ و $7/7-7/9\text{ ppm}$ با مجموع سطح

زیر پیک نه هیدروژن مشاهده می‌شود. پروتون‌های مربوط به گروه CH_2 در $5/7 \text{ ppm}$ با سطح پیک دو هیدروژن دیده می‌شود (طیف شماره ۵).

در طیف IR این ترکیب، ارتعاش کششی پیوند (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در 3110 cm^{-1} و 2990 cm^{-1} مشاهده می‌گردد. ارتعاش کششی پیوند ($\text{C}=\text{C}$) در محدوده‌ی 1420 تا 1580 cm^{-1} و ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H حلقه‌ی آروماتیک در محدوده‌ی $696-760 \text{ cm}^{-1}$ ظاهر شده است (طیف شماره ۶).

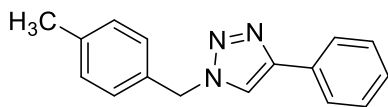
۲-۶-۴) (۱-۴-متیل بنزیل) - 1H - ۲،۱-تری آزول - ۴-ایل) متانول (۲۹۴)



طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال کروفرم دوتره ثبت شده است، پروتون CH حلقه‌ی تری آزول را به صورت پیک یکتایی در $7/48 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک را به صورت پیک چندتایی در ناحیه $7/19-7/28 \text{ ppm}$ با سطح زیر پیک چهار هیدروژن نشان می‌دهد. پروتون‌های مربوط به گروه CH_2 بین حلقه تری آزول و حلقه آروماتیک در $5/48 \text{ ppm}$ با سطح پیک دو هیدروژن و پروتون‌های گروه CH_2 متصل به OH در $4/7$ با سطح پیک سه هیدروژن مشاهده می‌شود، همچنین پروتون‌های مربوط به گروه CH_3 متصل به حلقه بنزن در ناحیه $2/3 \text{ ppm}$ با سطح پیک سه هیدروژن دیده می‌شود (طیف شماره ۷).

در طیف IR این ترکیب، ارتعاش کششی پیوند (OH) در 3230 cm^{-1} و ارتعاش کششی پیوند (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در 3110 و 2990 cm^{-1} ظاهر شده است. ارتعاش کششی پیوند ($\text{C}=\text{C}$) در محدوده 1420 تا 1560 cm^{-1} و ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H حلقه‌ی آروماتیک در محدوده‌ی $748-769 \text{ cm}^{-1}$ دیده می‌شود (طیف شماره ۸).

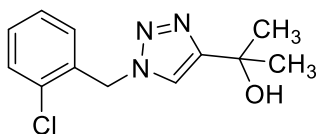
۲-۶-۵) ۱-(۴-متیل بنزیل)-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری آزول (۲۹g)



در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کروفرم دوتره ثبت شده است، پروتون CH حلقه‌ی تری آزول به صورت پیک یکتایی در ۷/۲۸ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت پیک چندتایی در ناحیه ۷/۲۲-۷/۵۳ ppm و ۷/۳-۷/۸ ppm با سطح زیر پیک نه هیدروژن ظاهر شده است. همچنین پروتون‌های مربوط به گروه CH_2 در ۵/۴۳ با سطح پیک دو هیدروژن و پروتون‌های گروه CH_3 متصل به حلقه بنزن در ۲/۳۷ ppm با سطح زیر پیک سه هیدروژن مشاهده می‌شود (طیف شماره ۹).

در طیف IR این ترکیب، ارتعاش کششی پیوند (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در ۳۱۰۱ و cm^{-1} ۲۹۲۰ ظاهر شده است. ارتعاش کششی پیوند (C=C) در محدوده ۱۶۰۰ تا cm^{-1} ۱۴۲۰ و ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H حلقه‌ی آروماتیک در محدوده‌ی cm^{-1} ۷۶۰-۶۹۶ دیده می‌شود (طیف شماره ۱۰).

۲-۶-۶) ۲-(۱-(۲-کلروبنزیل)-۴-ایل)-۳،۲،۱-تری آزول (۲۹i)



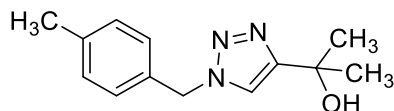
طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کروفرم دوتره ثبت شده است، پروتون CH حلقه‌ی تری آزول را به صورت پیک یکتایی در ۷/۹ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک را به صورت پیک چندتایی در ناحیه ۷/۳-۷/۵ ppm با سطح زیر پیک چهار هیدروژن نشان می‌دهد. پروتون‌های مربوط به گروه CH_2 در ۵/۷ ppm با سطح پیک دو هیدروژن و پروتون‌های دو گروه CH_3

متصل به گروه هیدروکسیل در ppm ۱/۴ با سطح زیر پیک شش هیدروژن مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۱).

در طیف IR این ترکیب، ارتعاش کششی پیوند (OH) در 3290 cm^{-1} و ارتعاش کششی (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در 3110 و 2997 cm^{-1} ظاهر شده است. ارتعاش کششی پیوند (C=C) در ناحیه 1440 تا 1580 cm^{-1} و ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H آروماتیک در محدوده $630-720\text{ cm}^{-1}$ مشاهده می‌گردد (طیف شماره ۱۳).

در طیف ^{13}C NMR در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، سه نوع کربن آلیفاتیک در ناحیه ۶۵/۵، ۵۱/۳ و ۳۰/۴ و هشت نوع کربن آروماتیک در ۱۱۹/۴ - ۱۵۶/۰۵ دیده شده است (طیف شماره ۱۲).

۲-۶-۷ (۱-۲-۴-متیل بنزیل) - ۱H-۱،۲،۳-تری آزول - ۴-ایل) پروپان - ۲-ال (۲۹ز)



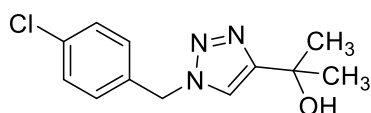
طیف ^1H -NMR این ترکیب در حلال کلروفرم دوتره ثبت شده است، پروتون CH حلقه‌ی تری آزول به صورت پیک یکتایی در ppm ۷/۹ با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون‌های حلقه آروماتیک به صورت پیک چندتایی در ناحیه ppm ۷/۳ - ۷/۱ با سطح زیر پیک چهار هیدروژن ظاهر شده است. پروتون‌های مربوط به گروه CH_2 در ppm ۵/۵ با سطح پیک دو هیدروژن و پروتون‌های گروه CH_3 متصل به حلقه آروماتیک در ppm ۲/۳ و پروتون‌های دو گروه CH_3 مجاور گروه هیدروکسیل در ppm ۱/۴ مشاهده می‌گردد (طیف شماره ۱۴).

در طیف IR این ترکیب، جذب کششی پیوند (OH) در 3310 cm^{-1} و ارتعاش کششی پیوند (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در 3110 و 2970 cm^{-1} ظاهر شده است. ارتعاش کششی پیوند (C=C) در

محدوده ۱۴۴۰ تا 1580 cm^{-1} و ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H حلقه‌ی آروماتیک در محدوده‌ی $760-698\text{ cm}^{-1}$ دیده می‌شود (طیف شماره ۱۶).

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، چهار نوع کربن آلیفاتیک در ناحیه ۶۸/۵، ۵۳/۹، ۳۰/۴، ۲۱/۷ و شش نوع کربن آروماتیک در ۱۱۸/۹، ۱۲۸/۲، ۱۲۹/۷، ۱۳۱/۶، ۱۳۶/۶، ۱۵۶/۱ مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۵).

۲-۶-۸ (۱-۴-کلروبنزیل)-۱H-۲،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) پروپان-۲-آل (۲۹k)

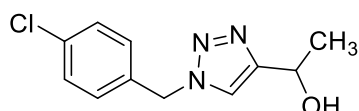


در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال کروفرم دوتره ثبت شده است، پروتون CH حلقه‌ی تری آزول به صورت پیک یکتایی در ۷/۳۸ ppm با سطح زیر پیک هیدروژن و پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت پیک چندتایی در ۷/۲۱-۷/۳۵ ppm با سطح زیر پیک چهار هیدروژن ظاهر شده است. پروتون‌های مربوط به گروه CH_2 در ۵/۴۸ ppm با سطح پیک دو هیدروژن و پروتون‌های دو گروه CH_3 در ۱/۶۳ ppm با سطح زیر پیک شش هیدروژن مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۷).

در طیف IR این ترکیب، ارتعاش کششی پیوند (OH) در 3314 cm^{-1} و ارتعاش کششی پیوند (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در 3100 و 2960 cm^{-1} ظاهر شده است. ارتعاش کششی پیوند (C=C) در محدوده ۱۴۸۰ تا 1610 cm^{-1} و ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H حلقه‌ی آروماتیک در محدوده‌ی $826-761\text{ cm}^{-1}$ دیده می‌شود (طیف شماره ۱۹).

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، سه نوع کربن آلیفاتیک در ناحیه ۳۰/۴، ۵۳/۳، ۶۸/۴ و شش نوع کربن آروماتیک در ۱۱۹/۱، ۱۲۹/۲، ۱۲۹/۴، ۱۳۳/۱، ۱۳۴/۷، ۱۵۶/۳، مشاهده می‌شود (طیف شماره ۱۸).

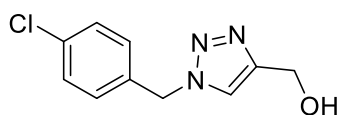
۲-۶-۱ (۱-۱-۴-کلروبنزیل)-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-یل) اتان-۱-آل (۲۹۱)



در طیف IR این ترکیب، جذب کششی گروه (OH) در 3230 cm^{-1} و جذب کششی پیوند (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در 2990 cm^{-1} و 2953 cm^{-1} ظاهر شده است. جذب کششی پیوند (C=C) در محدوده ۱۴۸۸ تا 1566 cm^{-1} و ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H حلقه‌ی آروماتیک در محدوده‌ی $768-829\text{ cm}^{-1}$ دیده می‌شود (طیف شماره ۲۱).

طیف ^{13}C NMR این ترکیب در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، که سه نوع کربن آلیفاتیک در ناحیه ۲۳/۱، ۵۱/۳، ۶۲/۹ و شش نوع کربن آروماتیک در ۱۲۷/۵، ۱۲۹/۸، ۱۳۰/۳، ۱۳۲/۴، ۱۳۳/۴، ۱۵۲/۸ مشاهده می‌شود (طیف شماره ۲۰).

۲-۶-۱ (۱-۱-۴-کلروبنزیل)-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-یل) متانول (۲۹m)



در طیف ^1H NMR این ترکیب که در حلال کلروفرم دوتره ثبت شده است، پروتون CH حلقه‌ی تری‌آزول به صورت پیک یکتایی ۷/۴۹ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت پیک چندتایی در ناحیه ۷/۳۷-۷-۲۱ ppm با سطح زیر پیک چهار هیدروژن ظاهر شده است.

پروتون‌های مربوط به پیوند CH_2 در $5/0.5$ ppm با سطح پیک دو هیدروژن و پروتون‌های گروه CH_2 متصل به اکسیژن در ناحیه $4/7.8$ با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود (طیف شماره ۲۲).

در طیف IR این ترکیب، ارتعاش کششی پیوند (OH) در 3280 cm^{-1} و ارتعاش کششی پیوند (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در 2983 و 3050 cm^{-1} ظاهر شده است. ارتعاش کششی ($\text{C}=\text{C}$) در محدوده 1491 تا 1521 cm^{-1} و ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H حلقه‌ی آروماتیک در محدوده‌ی $777-844\text{ cm}^{-1}$ دیده می‌شود (طیف شماره ۲۴).

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، دو نوع کربن آلیفاتیک در ناحیه $53/4$ ، $56/2$ و پنج نوع کربن آروماتیک در $121/7$ ، $129/3$ ، $129/4$ ، $133/1$ و $134/8$ مشاهده می‌شود (طیف شماره ۲۳).

۷-۲) نتیجه گیری

در این پژوهش مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری‌آزول از واکنش آلکیل هالید با آلکین‌های انتهایی در حضور سدیم آزید با استفاده از کاتالیزگر متفورمین-مس(I) دیدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم مرغ سنتز گردید. از ویژگی‌های این روش می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱-انجام واکنش در دمای 50°C و بدون نیاز به حرارت زیاد

۲-غیر سمی بودن و قابل دسترس بودن کاتالیزگر

۳-تک ظرفی بودن واکنش که نیاز به جداسازی واسطه‌ها نیست

۴-بهره‌ی بالای واکنش $75-98\%$

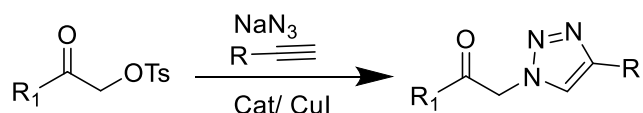
۵-انجام واکنش در حلال آب

۶-قابل بازیافت بودن کاتالیزگر

۸-۲ آینده نگری

کشف ترکیبات جدید با فعالیت ضد سرطانی یکی از اهداف مهم در شیمی درمانی می باشد. با توجه به اهمیت این موضوع و حضور دو یا چند هسته فعال دارویی در تری آزول ها بهتر است در پی انجام روش هایی کم هزینه برای سنتز حلقه های تری آزول در مدت کوتاه بوده و از طریق واکنش کلیک مشتقات جدیدی از ترکیبات هتروسیکل سنتز گردد.

همچنین از این کاتالیزگر می توان در سایر واکنش های کلیک نیز استفاده کرد:



فصل سوم

بخش تجربی

۳) بخش تجربی

۳-۱) دستگاه‌ها

طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته ($^1\text{H NMR}$) با میدان 300 MHz در بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه شهید بهشتی و با میدان 80 MHz در بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه صنعتی شاهرود گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیس هسته‌ای به صورت یکتایی (s)، دوتایی (d)، سه تایی (t)، چندتایی (m) مشخص شده اند. از (TMS) به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته ($^{13}\text{C NMR}$) با میدان 75 MHz در بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه فردوسی مشهد گرفته است.

طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه IR Spectrometer 470 Shimadzu ثبت شده‌اند. طیف‌های ترکیبات به صورت قرص‌های KBr گرفته شده‌اند. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند. طیف‌های مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR) توسط دستگاه FT Spectrometer Shimadzu بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه شهید بهشتی انجام شده است.

نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrotherma اندازه‌گیری شده است.

اندازه‌گیری مقدار نیتروژن در بخش آزمایشگاه‌های تخصصی پارک علم و فناوری استان سمنان به وسیله دستگاه Elementary مدل Various El III انجام گرفت، همچنین مقدار مس نیز با دستگاه جذب اتمی شیمادزو مدل AA-670 محاسبه گردید.

۳-۲) مواد اولیه

مواد اولیه شیمیایی از شرکت‌های تجاری اکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ خریداری شده و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته است. حلال‌ها از برخی از شرکت‌های داخلی تهیه شدند. پیشرفت واکنش‌ها به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با استفاده از صفحه‌های سیلیکاژل کنترل شد و ترکیبات با تابش‌دهی با نور ماوراء بنفش (UV) و یا بوسیله نشر یا بخار ید مشاهده شد.

فرآورده‌های تهیه شده توسط تکنیک‌های استخراج و تبلور مجدد جداسازی و خالص‌سازی شدند.

۳-۳) سنتز کاتالیزگر متفورمین-مس (I) یدید تثبیت شده بر روی پودر پوسته تخم مرغ

در تهیه کاتالیست ابتدا پوسته تخم مرغ با آب گرم شسته شده و پوسته نازک داخلی با شستشو خارج شد. بعد از خرد و آسیاب کردن، پوسته تخم مرغ به صورت پودری یکنواخت با دانه‌های بسیار ریز درآمد. سپس به ازای هر گرم پوسته تخم مرغ به همراه ۱۰ میلی‌مول (۱/۱۹ گرم) یدید مس در تولوئن به مدت ۱۰ ساعت رفلاکس شد. سپس ۲۰ میلی‌مول (۲/۵۸ گرم) متفورمین به مخلوط فوق اضافه گردید و ۱۲ ساعت دیگر رفلاکس ادامه داده شد. در پایان محصول صاف شده با استفاده از حلال‌های متانول و استون شستشو داده شد و کاتالیزگر پس از خشک شدن مورد استفاده قرار گرفت.

۳-۴) تهیه مشتقات ۱،۲،۳-تری‌آزول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۱ و ۴

مخلوطی از مشتقات آلکیل‌هالید (۱ میلی‌مول)، آلکین انتهایی (۱ میلی‌مول)، سدیم آزید (۱ میلی‌مول) معادل ۰/۰۶۵ گرم و متفورمین-مس (I) یدید تثبیت شده بر روی پوسته تخم مرغ (۰/۱ گرم) در حلال

¹ Across

² Fluka

³ Merck

آب (۴ میلی لیتر) و دمای ۵۰ درجه سانتیگراد به مدت ۶۰ دقیقه هم زده شد (پایان واکنش با TLC مشخص گردید). پس از کامل شدن واکنش رسوب حاصل صاف و با کلروفرم استخراج گردید. پس از تبخیر حلال محصول ۲۹a از اتانول، ۲۹b- ۲۹j از اتانول-آب و بقیه محصولات بدست آمده از n-هگزان و اتیل استات متبلور شد.

نقطه‌ی ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می باشد:

۳-۴-۱) ۱-بنزیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری آزول (۲۹a)

دمای ذوب: ۱۲۸-۱۳۰ °C بهره‌ی واکنش: ۹۸٪ زمان: ۱h

¹H-NMR, δ (۸۰ MHz), δ /۸ (s, ۲H, CH₂), ۷/۲-۷/۹ (m, ۱۰H, ArH), ۸/۶ (s, ۱H, CH).

IR, (KBr, cm⁻¹): ۱۴۴۰-۱۴۸۰ (C=C), ۶۹۰-۷۶۴ (CH, oop).

.

۳-۴-۲) ۱-(۲-کلروبنزیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول (۲۹c)

دمای ذوب: ۵۸-۶۰ °C بهره‌ی واکنش: ۸۱٪ زمان: ۱h

¹H-NMR, δ (۳۰۰ MHz CDCl₃), ۷/۵ (s, ۱H, CH Triazole), ۷/۲-۷/۴ (m, ۴H, ArH), ۵/۶ (s, ۲H, CH₂), ۴/۸ (s, ۲H, CH₂).

IR, (KBr, cm⁻¹): ۳۲۱۶(OH), ۳۱۰۴ (CH-Ar), ۲۹۶۹ , ۱۴۷۲-۱۵۸۶ (C=C), ۶۷۸-۷۶۴ (CH, oop).

۳-۴-۳) ۱-(۲-کلروبنزیل)-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری آزول (۲۹d)

دمای ذوب: ۸۸-۸۹ °C بهره‌ی واکنش: ۸۲٪ زمان: ۱.۵h

¹H-NMR, δ (۳۰۰ MHz CDCl₃), ۵/۷ (s, ۲H, CH₂), ۷/۳-۷/۵(m, ۴H, ArH), ۷/۷-۷/۹(m, 5H, ArH), ۸/۶(s, ۱H, CH Triazole).

IR, (KBr, cm^{-1}): ۳۱۱۰, ۲۹۹۰, ۱۵۸۰, ۱۴۲۰.

۳-۴-۴ (۱-۴-متیل بنزیل)-(۱H-۳,۲,۱-تری آزول-۴-ایل) متانول (۲۹f)

دمای ذوب: ۸۳-۸۴ °C بهره واکنش: ۸۳٪ زمان: ۱h

$^1\text{H-NMR}$, δ (۳۰۰ MHz CDCl_3), ۷/۴۸ (s, ۱H, CH Triazole), ۷/۱۹-۷/۲۸ (m, ۴H, ArH), ۵/۴۸ (s, ۲H, CH_2), ۴/۷۲ (s, ۲H, CH_2), ۲/۳ (s, ۳H, CH_3).

IR, (KBr, cm^{-1}): ۳۲۳۰ (OH), ۳۱۱۰, ۲۹۹۰, ۱۵۶۰, ۱۴۲۰.

۳-۴-۵ (۱-۴-متیل بنزیل)-(۴-فنیل-۱H-۳,۲,۱-تری آزول (۲۹g)

دمای ذوب: ۱۰۶-۱۰۸ °C بهره واکنش: ۸۸٪ زمان: ۱h

$^1\text{H-NMR}$, δ (۳۰۰ MHz CDCl_3), ۷/۸۲ (s, ۱H, CH Triazole), ۷/۸۲-۷/۴۱ (d, ۴H, ArH), ۷/۳۸-۷/۲۲ (m, 5H, ArH), ۵/۴ (s, ۲H, CH_2), ۲/۳ (s, ۳H, CH_3).

IR, (KBr, cm^{-1}): ۳۱۰۱, ۲۹۲۰, ۱۶۰۰, ۱۴۲۰.

۳-۴-۶ (۲-۱-کلرو بنزیل)-(۱H-۳,۲,۱-تری آزول-۴-ایل)-(۲-پروپان-۲-ال (۲۹i)

دمای ذوب: ۱۰۰-۱۰۲ °C بهره واکنش: ۹۱٪ زمان: ۱:۵ h

$^1\text{H-NMR}$, δ (۳۰۰ MHz CDCl_3), ۷/۵ (s, ۱H, CH triazole), ۷/۱-۷/۴ (m, ۴H, ArH), ۵/۶ (s, ۲H, CH_2), ۱/۵-۱/۶ (s, ۶H, ۲ CH_3).

$^{13}\text{CNMR}$, δ (۷۵ MHz CDCl_3), ۳/۴, ۵۱/۳, ۶۵/۵, ۱۱۹/۴, ۱۲۷/۶, ۱۲۹/۹, ۱۳۰/۲, ۱۳۰/۳, ۱۳۲/۵, ۱۳۳/۴, ۱۵۰/۱.

IR, (KBr, cm^{-1}): ۳۲۹۰ (OH), ۳۱۱۰, ۲۹۹۷, ۱۵۸۰, ۱۴۴۰.

۳-۴-۷) ۲-(۱-(۴-متیل بنزیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) پروپان-۲-ال (۲۹j)

دمای ذوب: ۹۵-۹۷ °C بهره واکنش: ۹۳٪ زمان: ۱.۵h

¹H-NMR, δ (۳۰۰ MHz CDCl₃), ۷/۹ (s, ۱H, CH Triazole), ۷/۱-۷/۳ (m, ۴H, ArH), ۵/۵ (s, ۲H, CH₂), ۲/۳ (s, ۳H, CH₃), ۱/۴ (s, ۶H, ArH).

¹³CNMR, δ (۷۵ MHz CDCl₃), ۲۱/۷, ۳۰/۴, ۵۳/۹, ۶۸/۵, ۱۱۸/۹, ۱۲۸/۲, ۱۲۹/۷, ۱۳۱/۶, ۱۳۶/۶, ۱۵۶/۱.

IR, (KBr, cm⁻¹): ۳۳۱۰ (OH), ۲۹۷۰, ۱۵۸۰, ۱۴۴۰.

۳-۴-۸) ۲-(۱-(۴-کلرو بنزیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) پروپان-۲-ال (۲۹k)

دمای ذوب: ۹۷-۹۹ °C بهره واکنش: ۸۹٪ زمان: ۱h

¹H-NMR, δ (۳۰۰ MHz CDCl₃), ۷/۳ (s, ۱H, CH Triazole), ۷/۲-۷/۳ (m, ۴H, ArH), ۵/۴ (s, ۲H, CH₂), ۱/۶ (s, ۶H, ArH).

¹³CNMR, δ (۷۵ MHz CDCl₃), ۳۰/۴, ۵۳/۳, ۶۸/۵, ۱۱۹/۱, ۱۲۹/۲, ۱۲۹/۴, ۱۳۳/۱, ۱۳۴/۷, ۱۵۶/۳.

IR, (KBr, cm⁻¹): ۳۳۱۴ (OH), ۳۱۰۰, ۲۹۶۰, ۱۴۸۰, ۷۶۱.

۳-۴-۹) ۲-(۱-(۴-کلرو بنزیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) اتان-۱-ال (۲۹l)

دمای ذوب: ۶۵-۶۷ °C بهره واکنش: ۷۸٪ زمان: ۱h

¹³CNMR, δ (۷۵ MHz CDCl₃), ۲۳/۱, ۵۱/۳, ۶۲/۹, ۱۵۲/۸, ۱۲۷/۵, ۱۲۷/۸, ۱۳۰/۳, ۱۳۲/۴, ۱۳۳/۴

IR, (KBr, cm⁻¹): ۳۲۳۰ (OH), ۲۹۹۰, ۲۹۵۳, ۱۴۸۸, ۷۶۸.

۳-۴-۱۰) (۱-۴-کلوئوبنزیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل) متانول (۲۹m)

دمای ذوب: ۷۹-۸۰ °C بهره‌ی واکنش: ۹۱٪ زمان: ۱:۵h

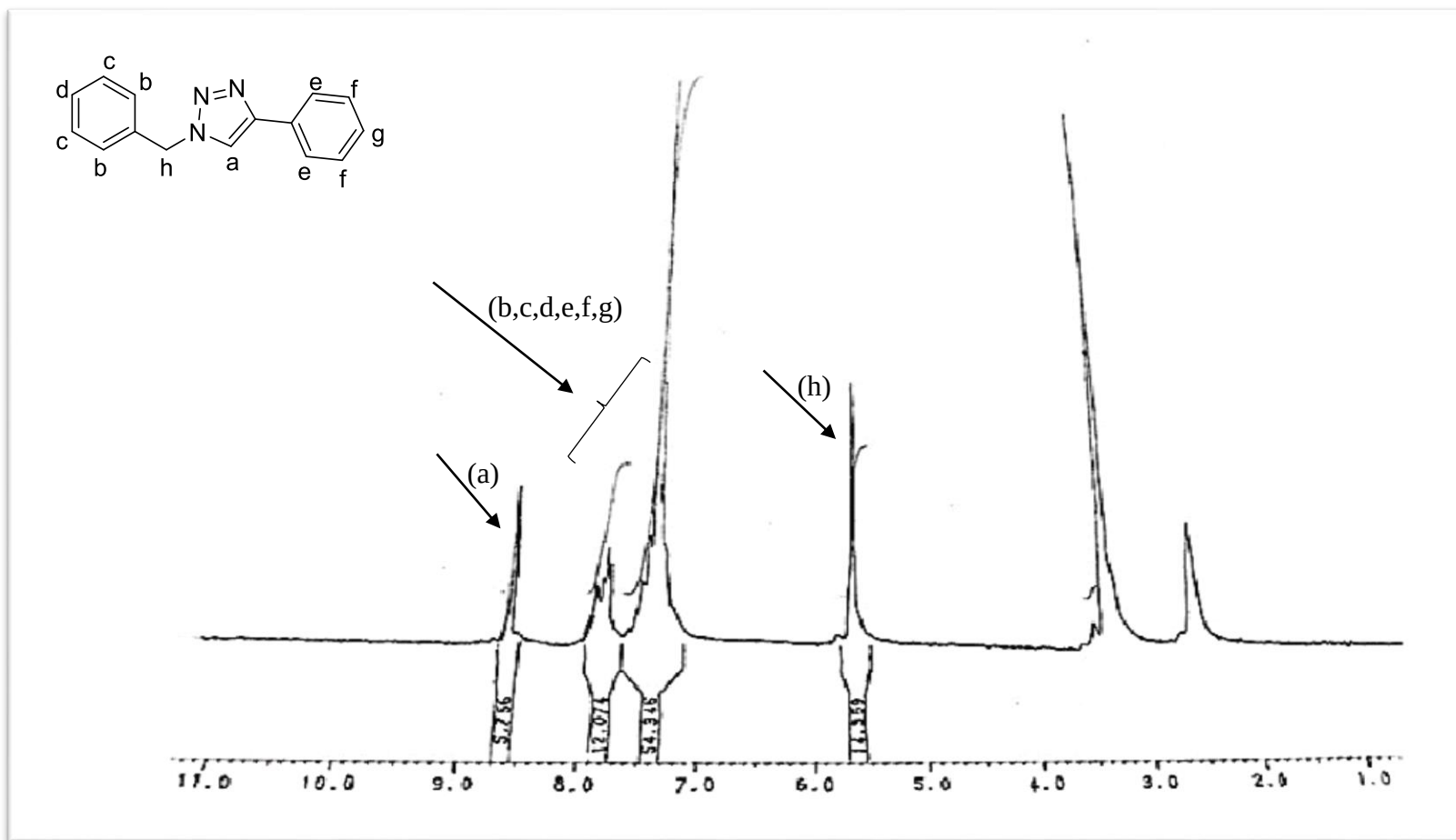
$^1\text{H-NMR}$, δ (۳۰۰ MHz CDCl_3), ۷/۴ (s, ۱H, CH Triazole), ۷/۲-۷/۳ (m, ۴H, ArH), ۵/۰ (s, ۲H, CH_2), ۴/۷ (s, ۲H, CH_2).

$^{13}\text{CNMR}$, δ (۷۵ MHz CDCl_3), ۵۳/۴, ۵۶/۲, ۱۲۱/۷, ۱۲۹/۳, ۱۲۹/۴, ۱۳۳/۱, ۱۳۴/۸ .

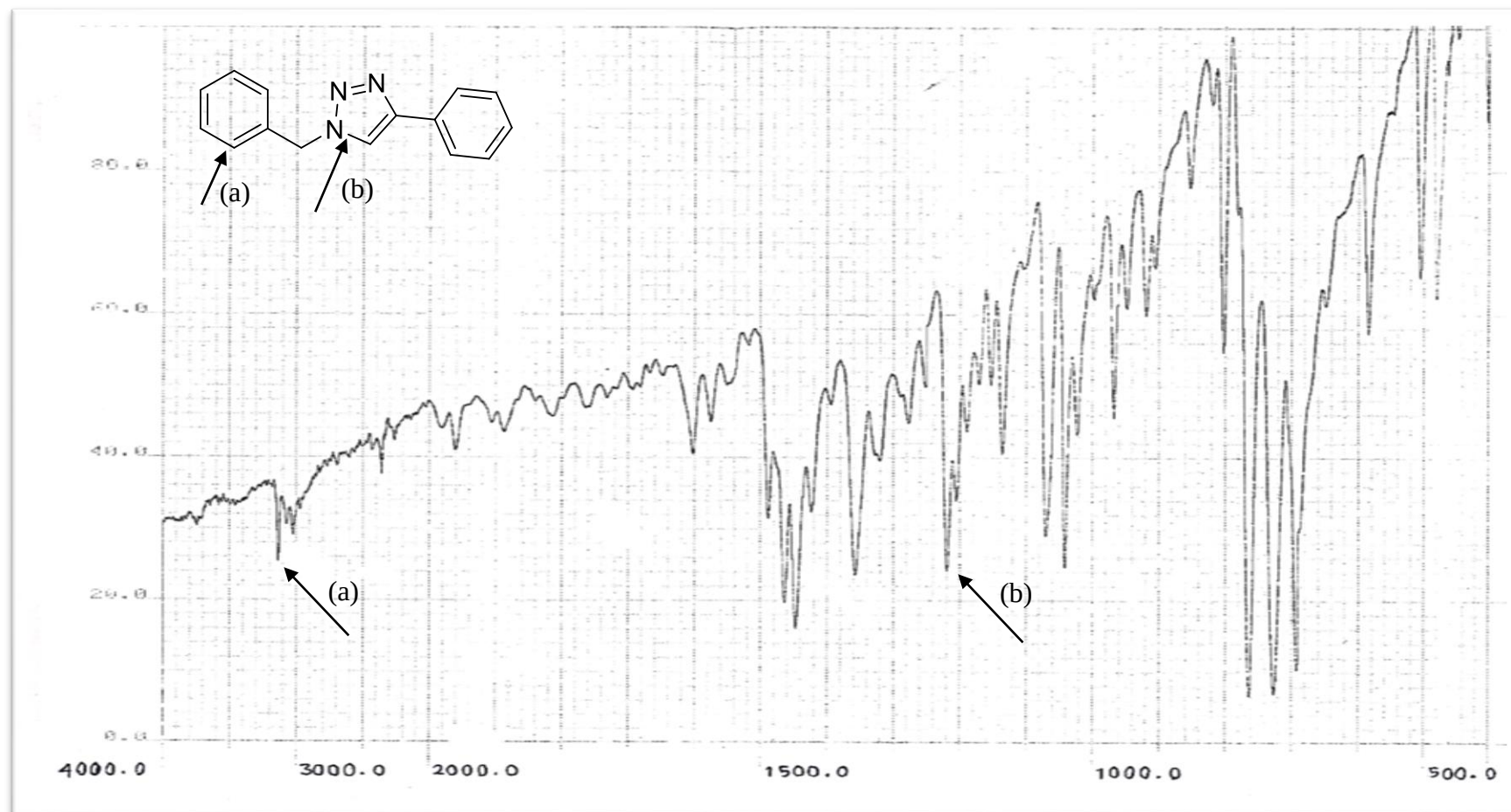
IR, (KBr, cm^{-1}): ۳۲۸۰ (OH), ۳۰۵۰, ۲۹۸۳, ۲۹۸۳, ۱۴۹۱, ۷۷۷.

ضمیمه

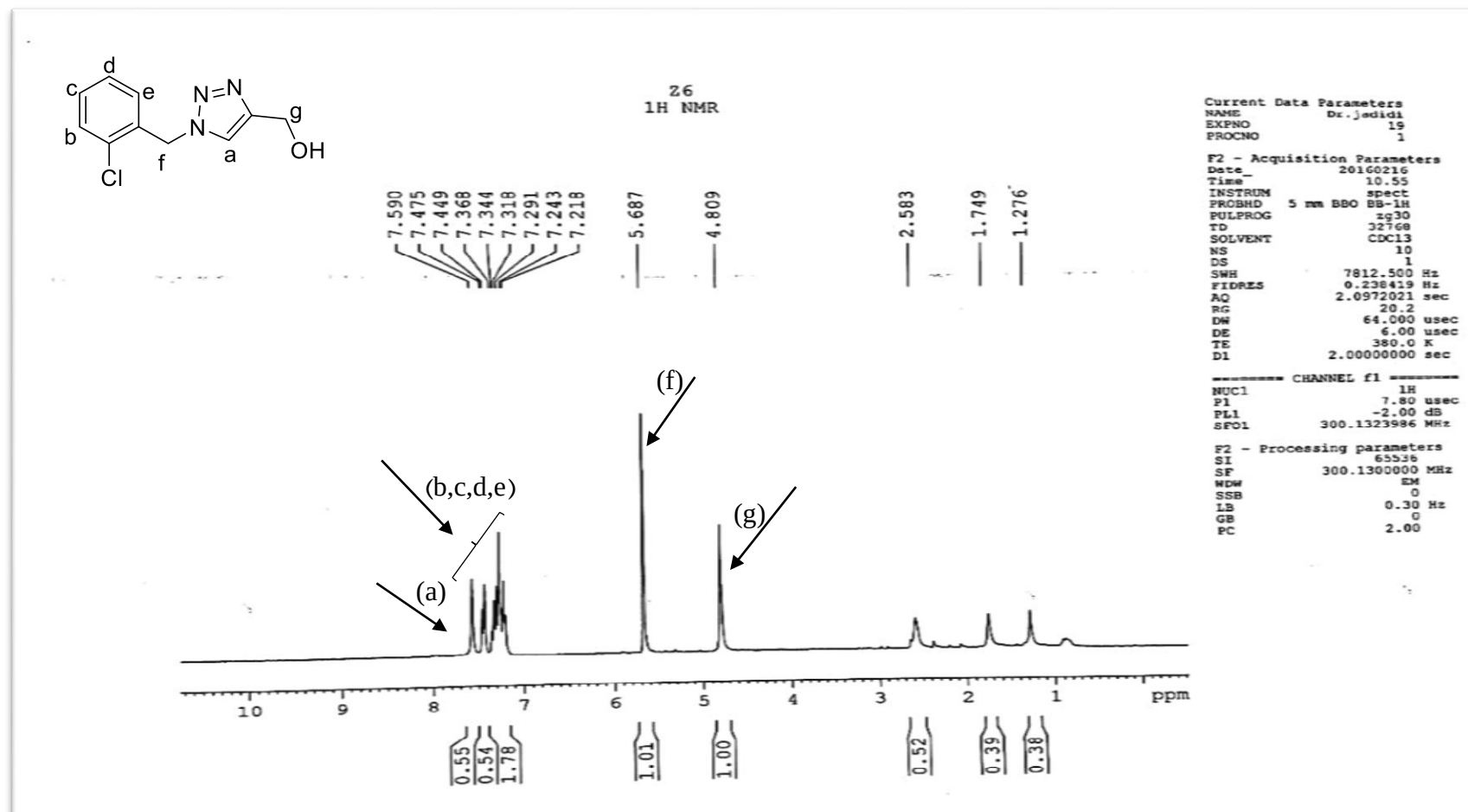
طیف‌های IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{CNMR}$



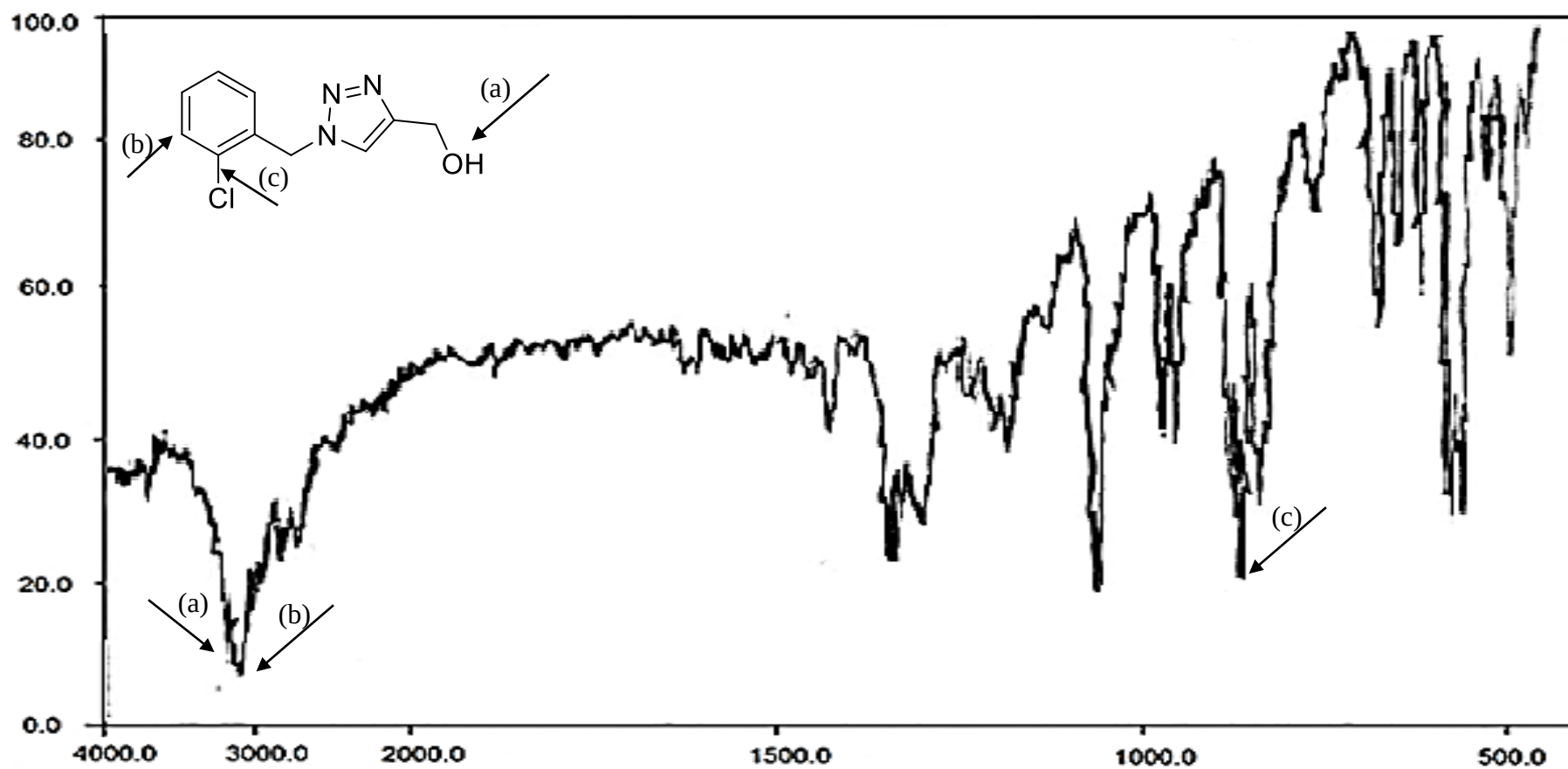
طیف ۱: طیف $^1\text{H NMR}$ (300MHz) ترکیب شماره (۲۹a) در حلال CDCl_3



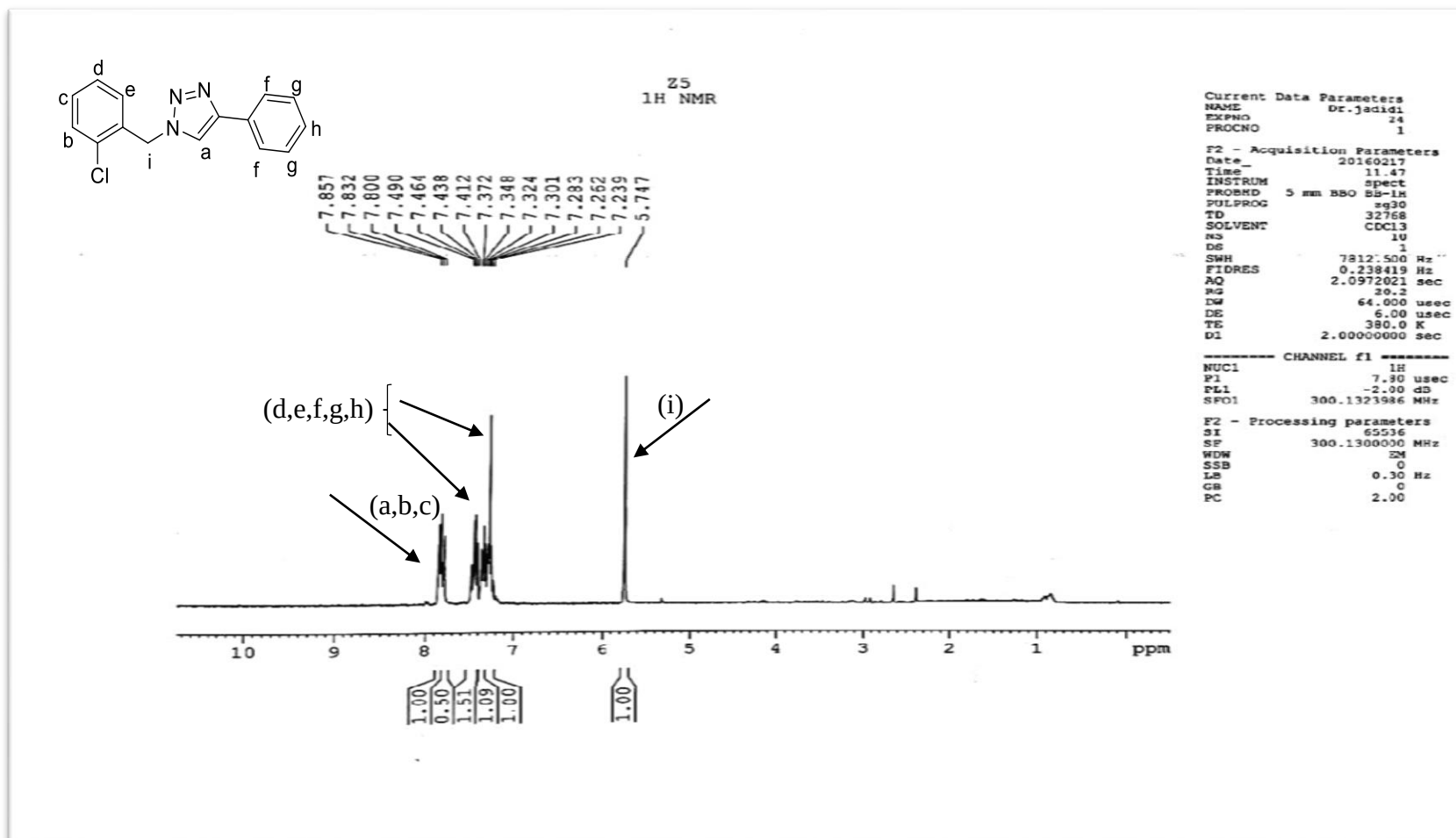
طیف ۲: طیف IR ترکیب شماره (۲۹a) به صورت قرص KBr



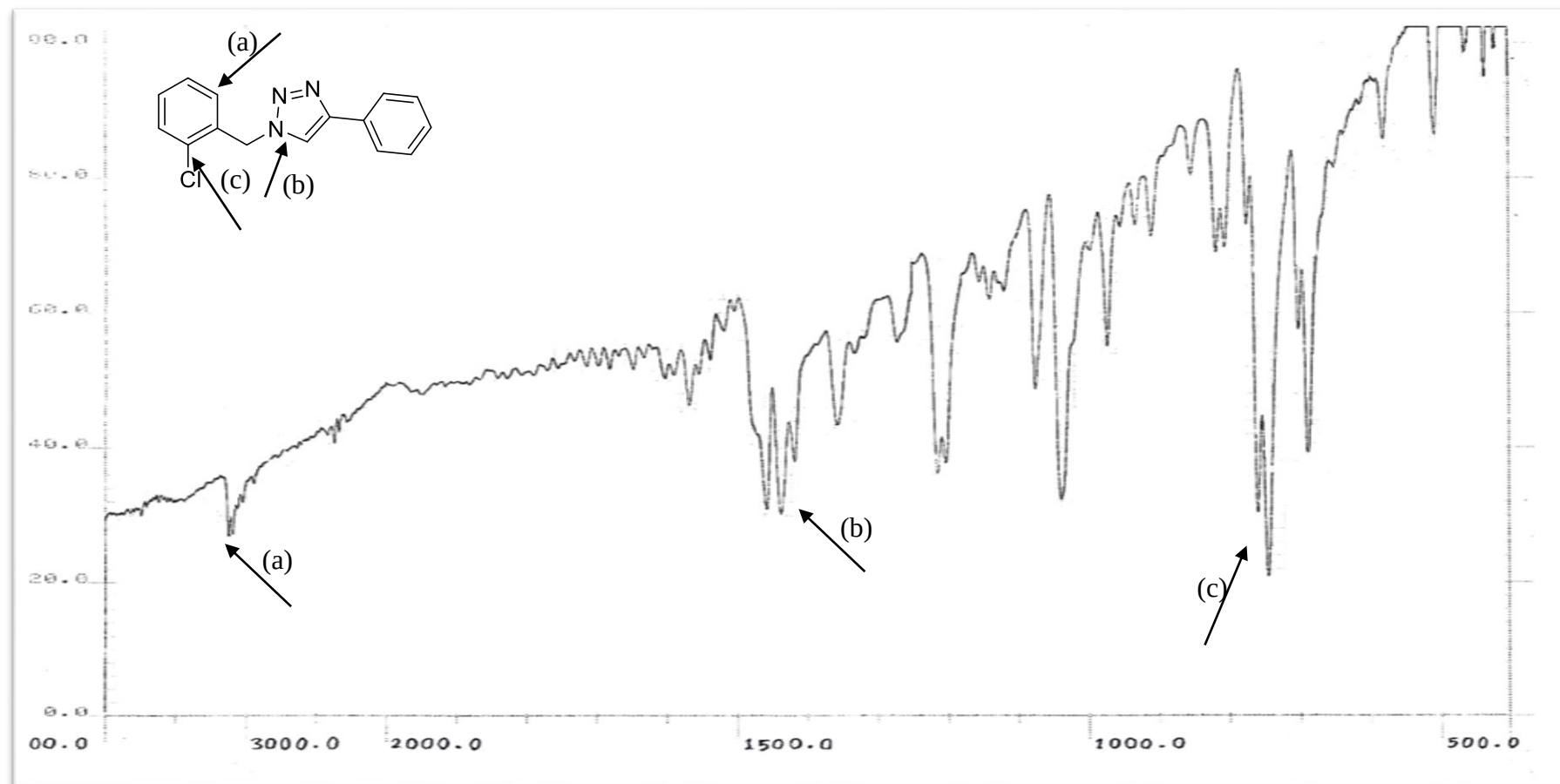
طیف ۳: طیف ¹H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۲۹c) در حلال CDCl₃



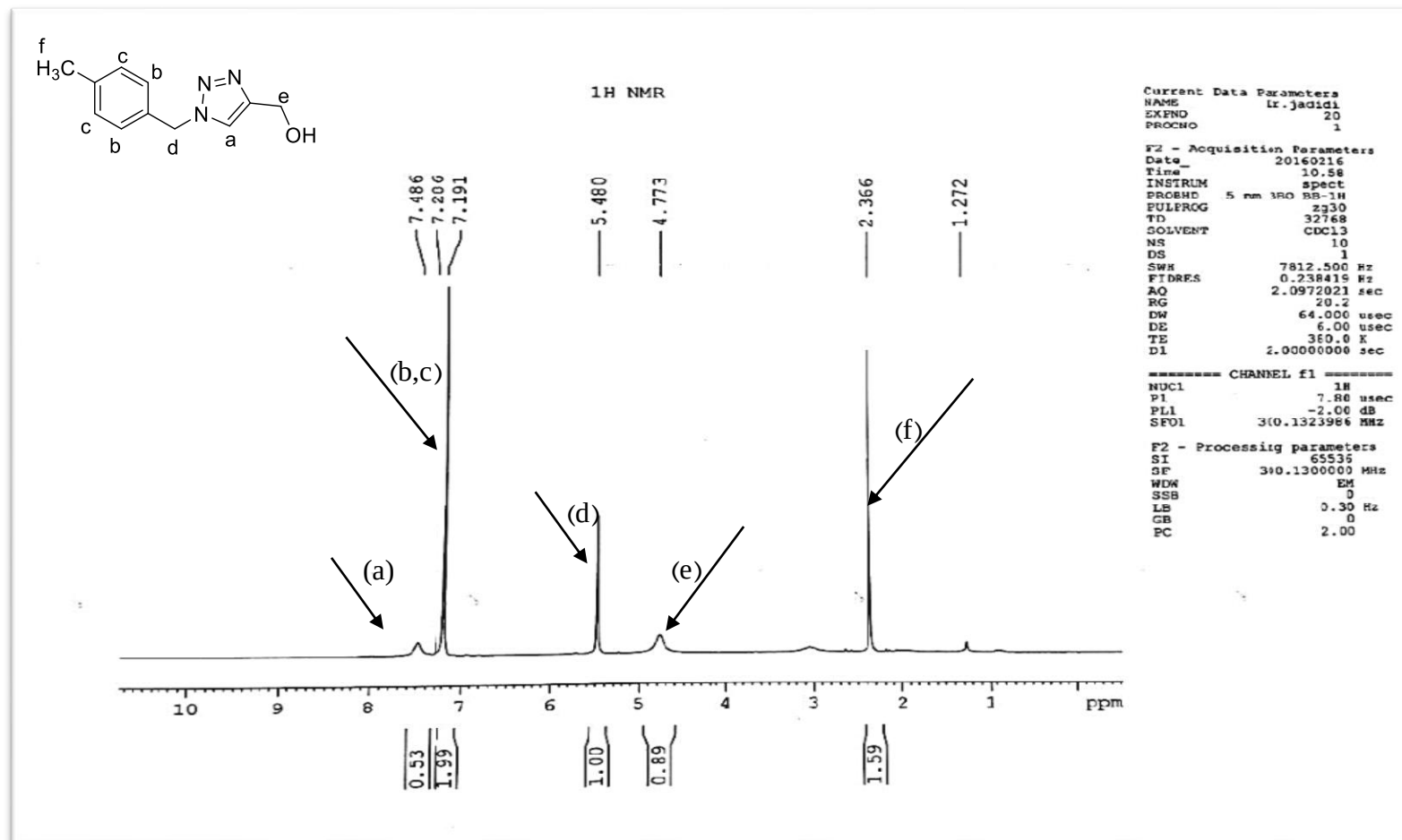
طیف ۴: طیف IR ترکیب شماره (۲۹c) به صورت قرص KBr



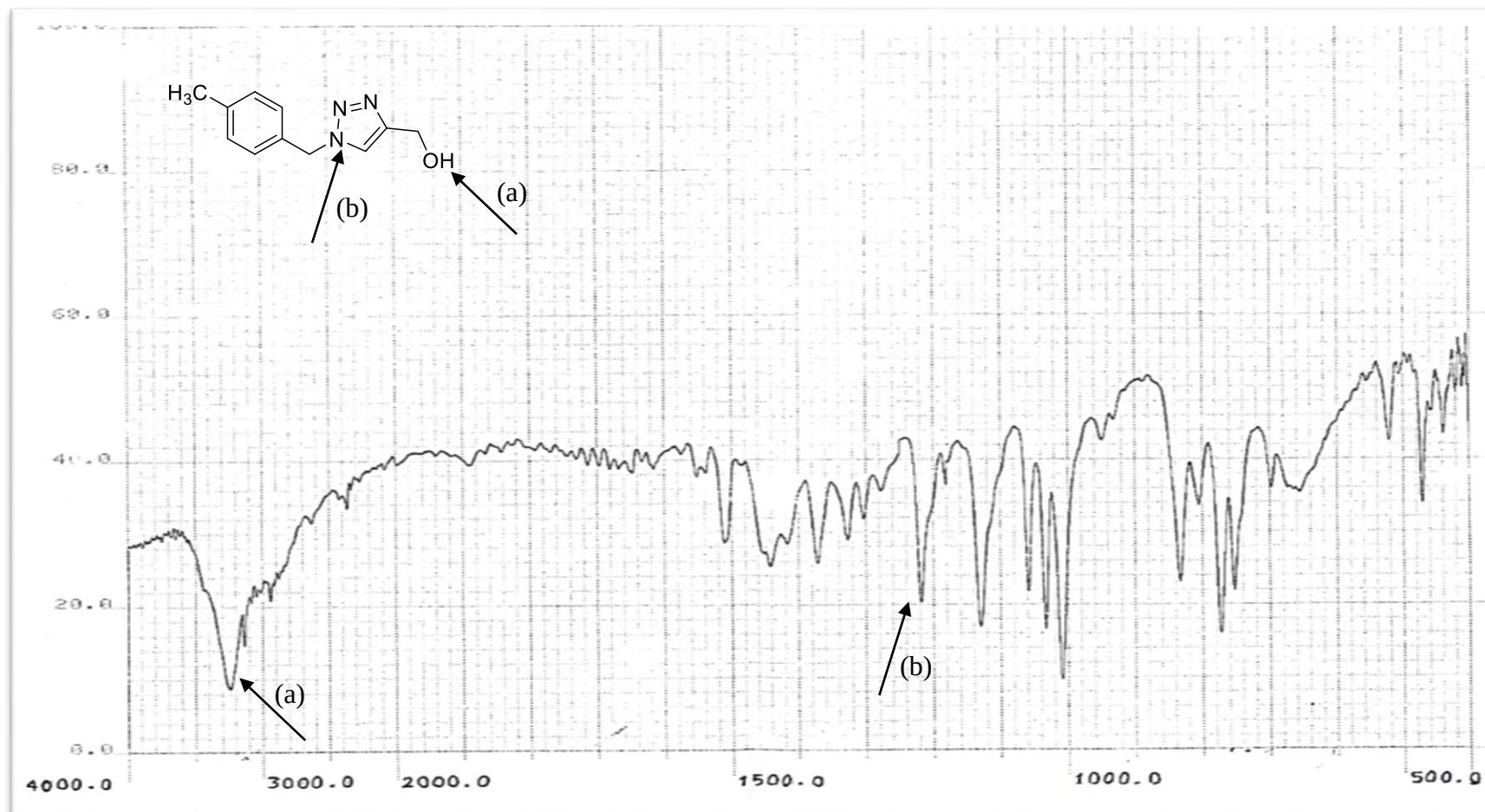
طیف ۵: طیف ^1H NMR (300MHz) ترکیب شماره (۲۹d) در حلال CDCl_3



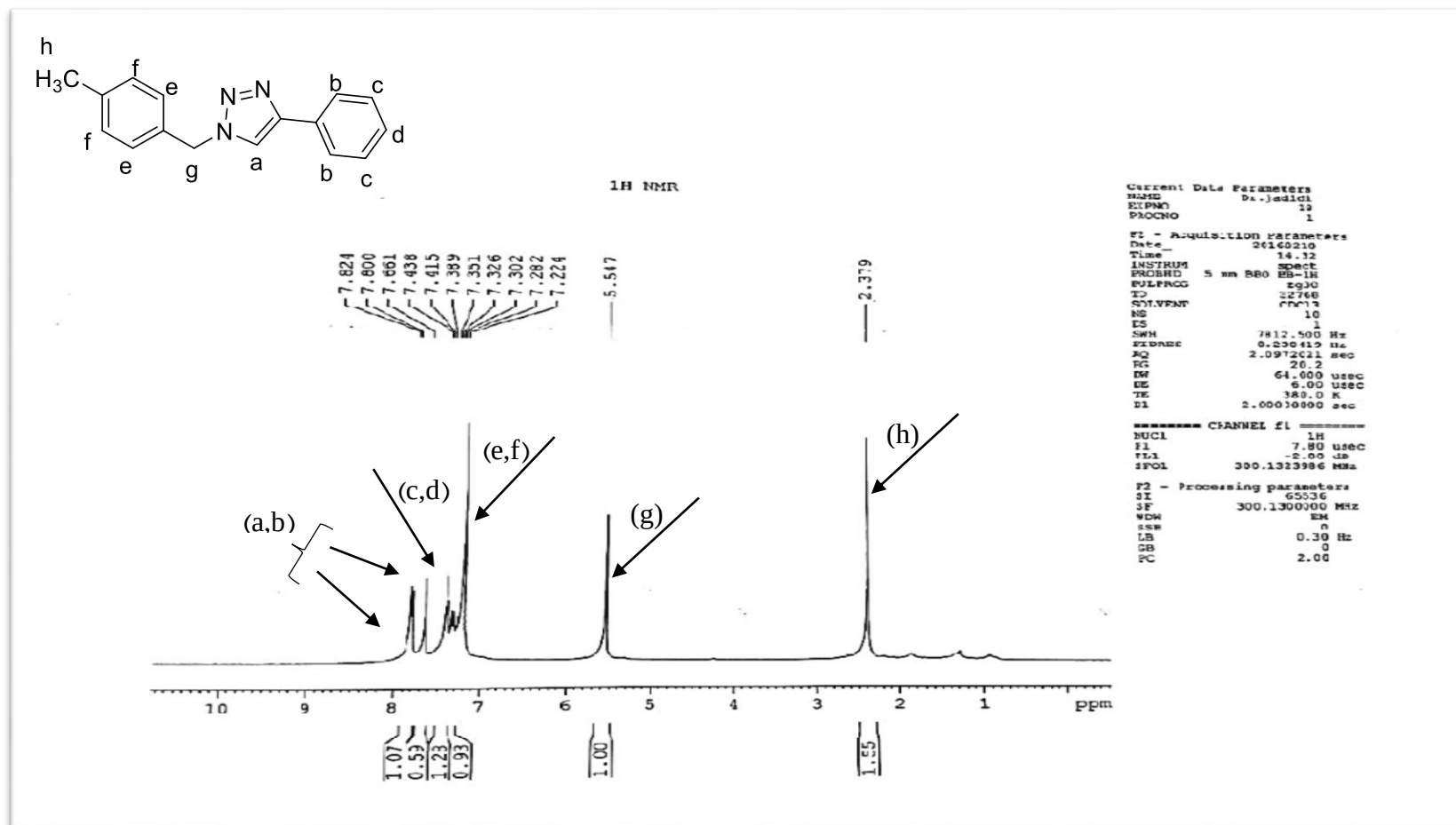
طیف ۶: طیف IR ترکیب شماره (۲۹d) به صورت قرص KBr



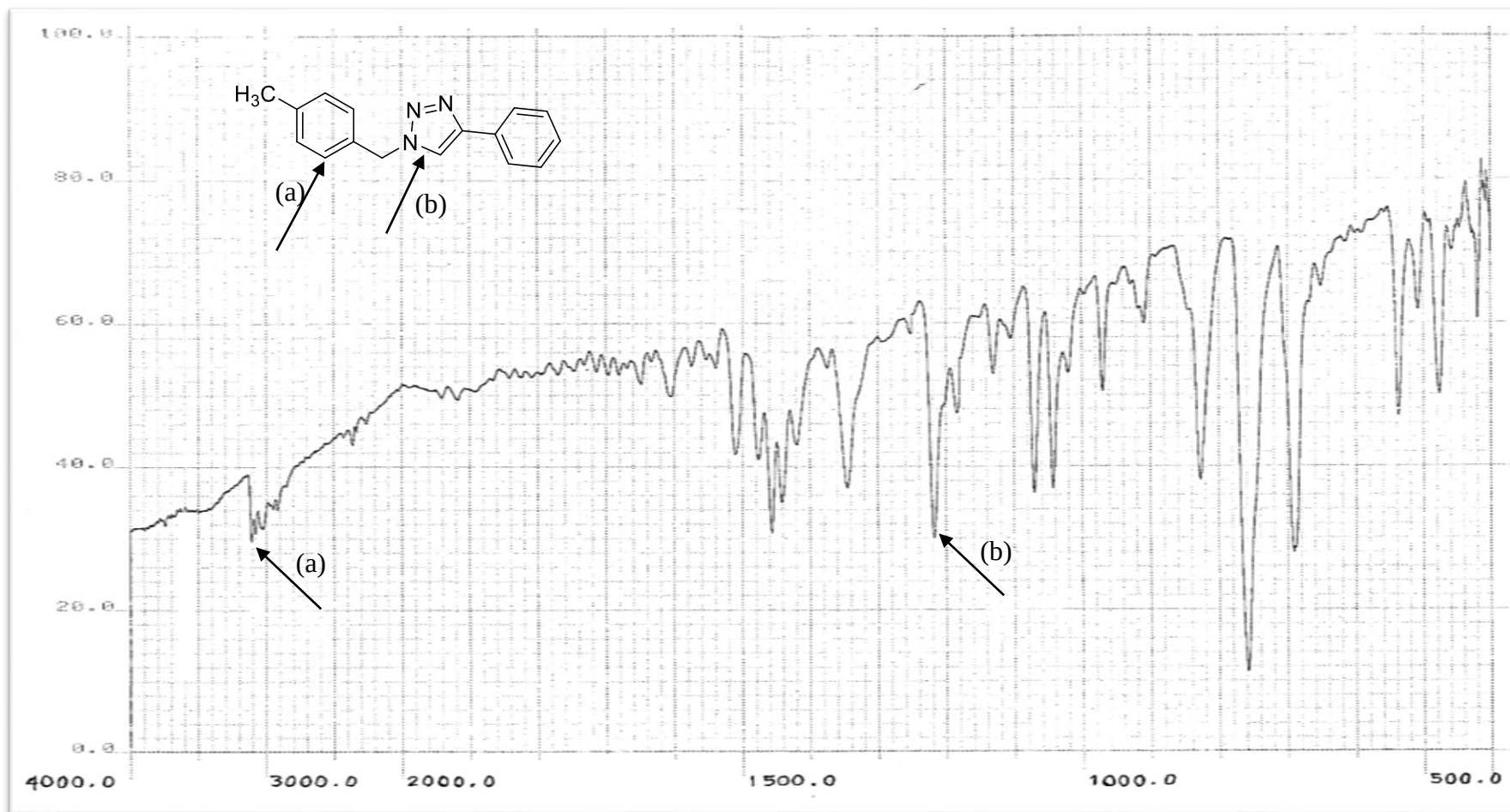
طیف ۷: طیف ¹H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۲۹f) در حلال CDCl₃



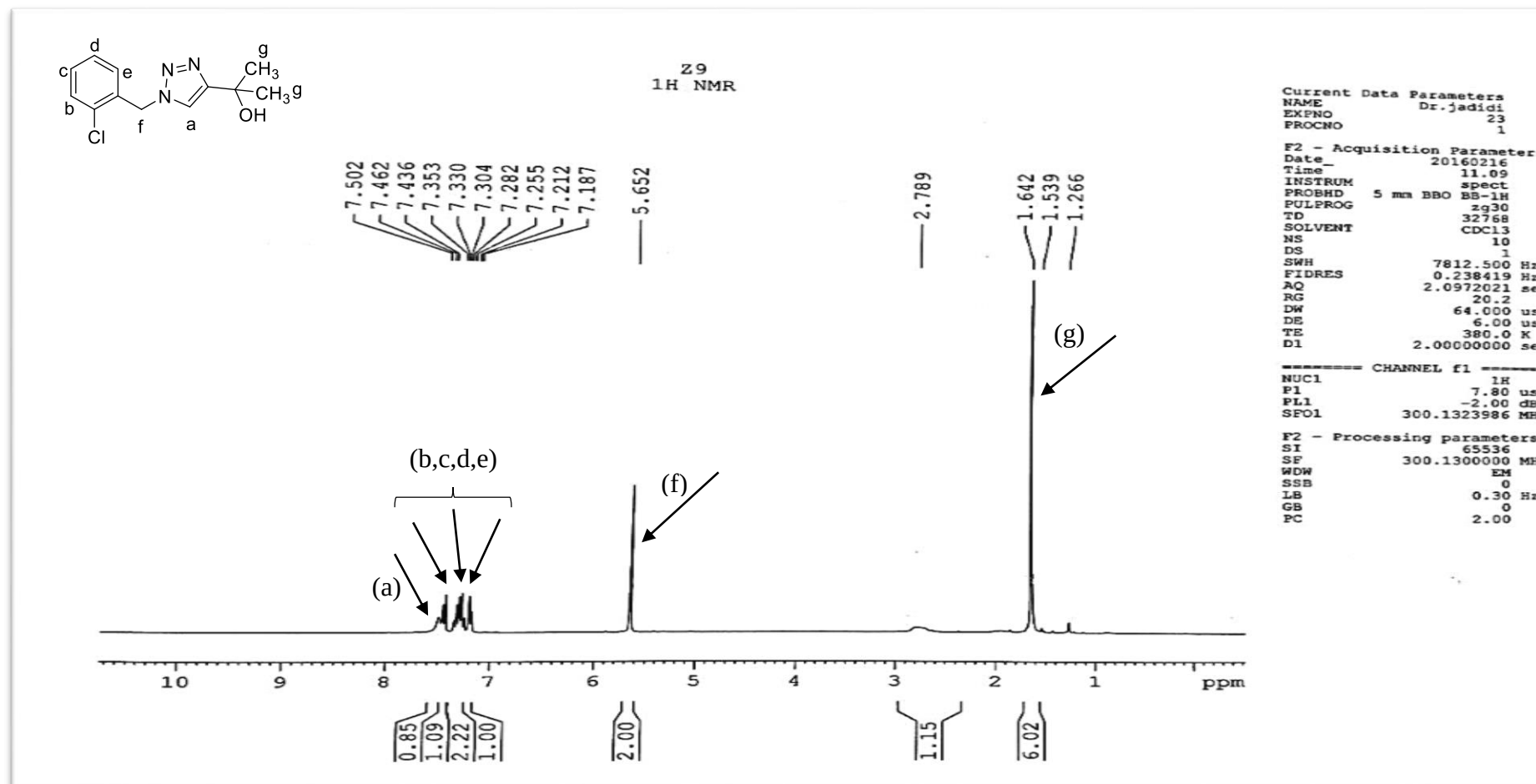
طیف ۱: طیف IR ترکیب شماره (۲۹f) به صورت قرص KBr



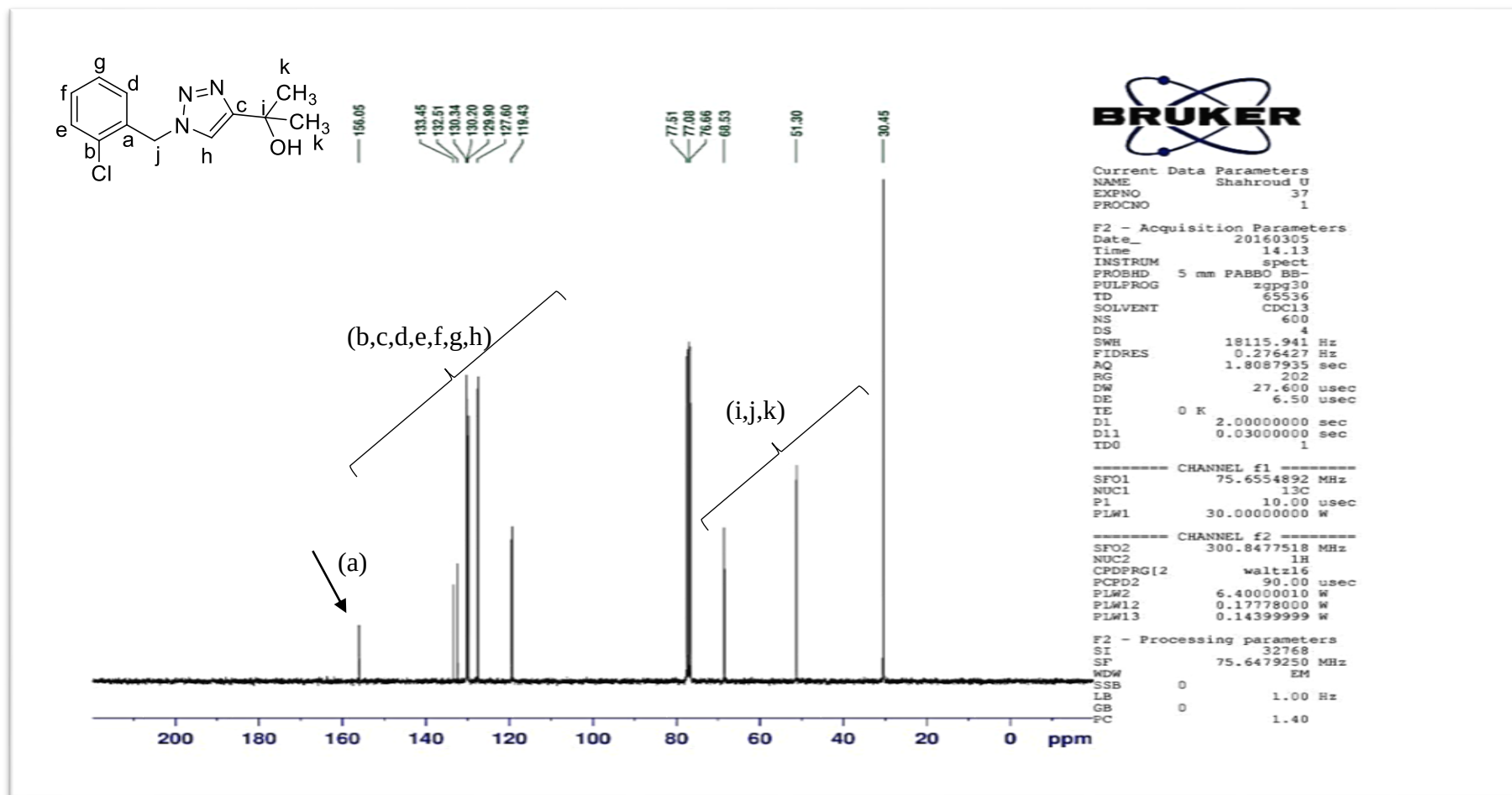
طیف ۹: طیف ¹H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۲۹g) در حلال CDCl₃



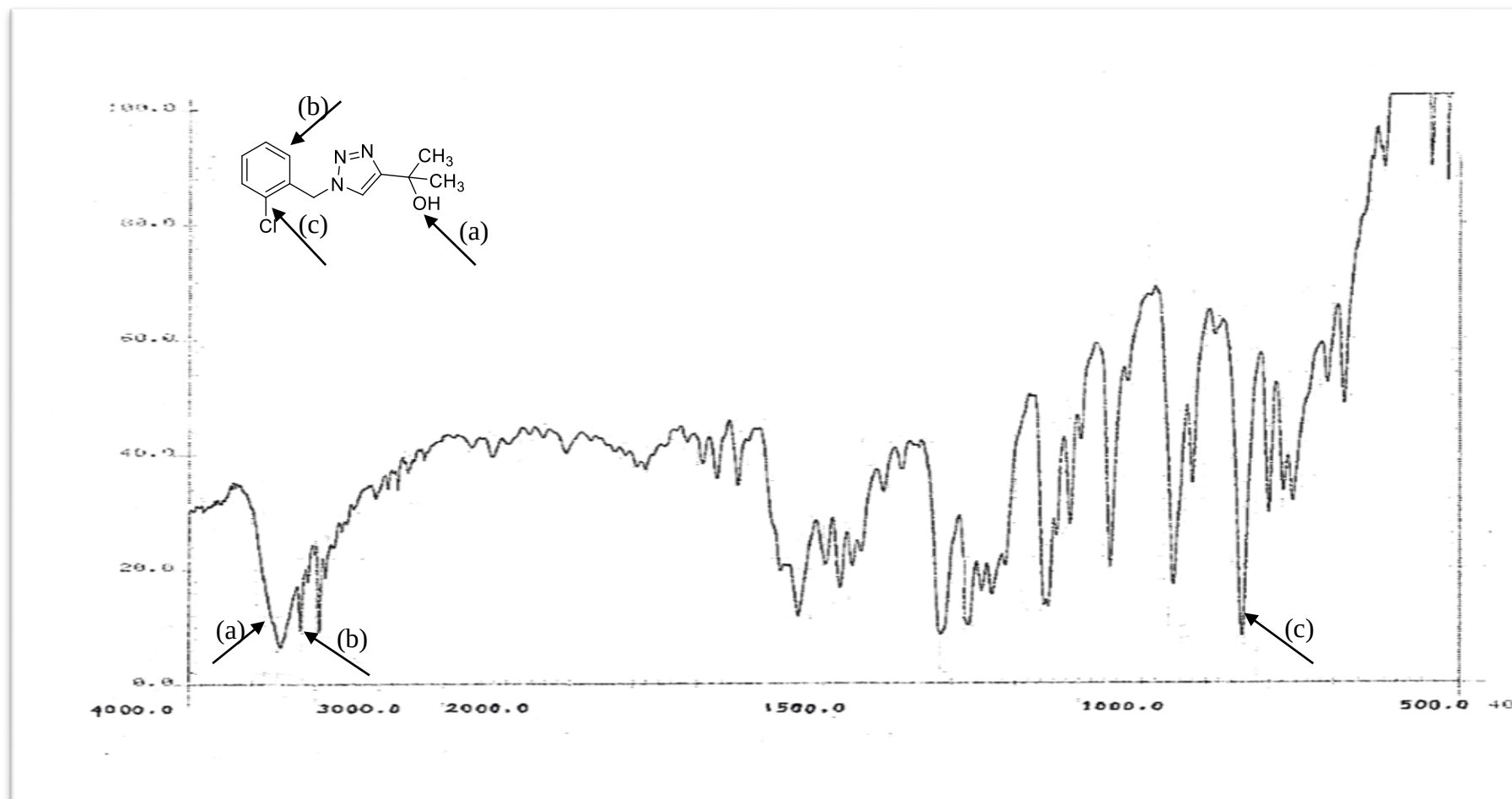
طیف ۱۰: طیف IR ترکیب شماره (۲۹g) به صورت قرص KBr



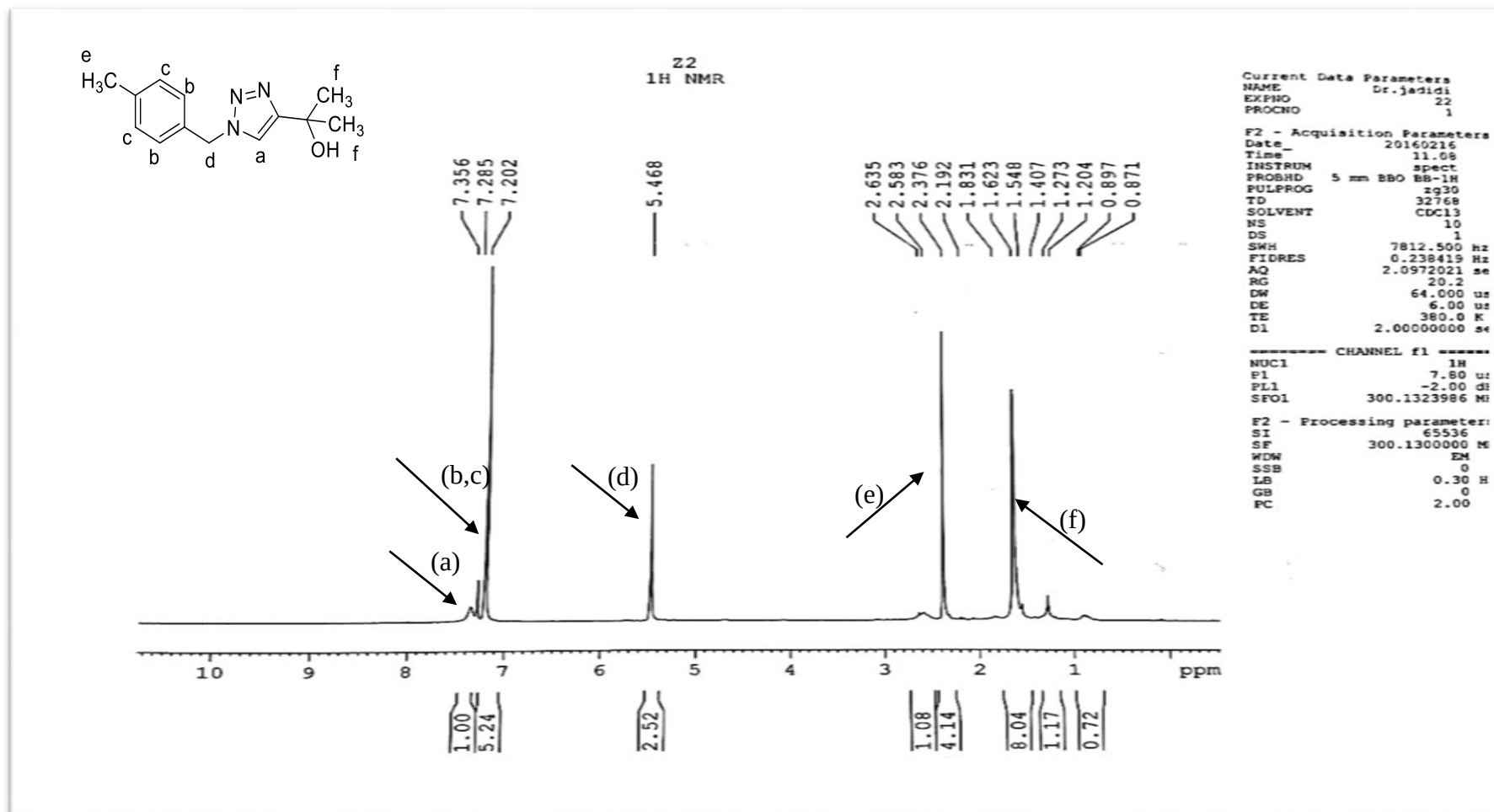
طیف 1: طیف ¹H NMR (300MHz) ترکیب شماره (۲۹i) در حلال CDCl₃



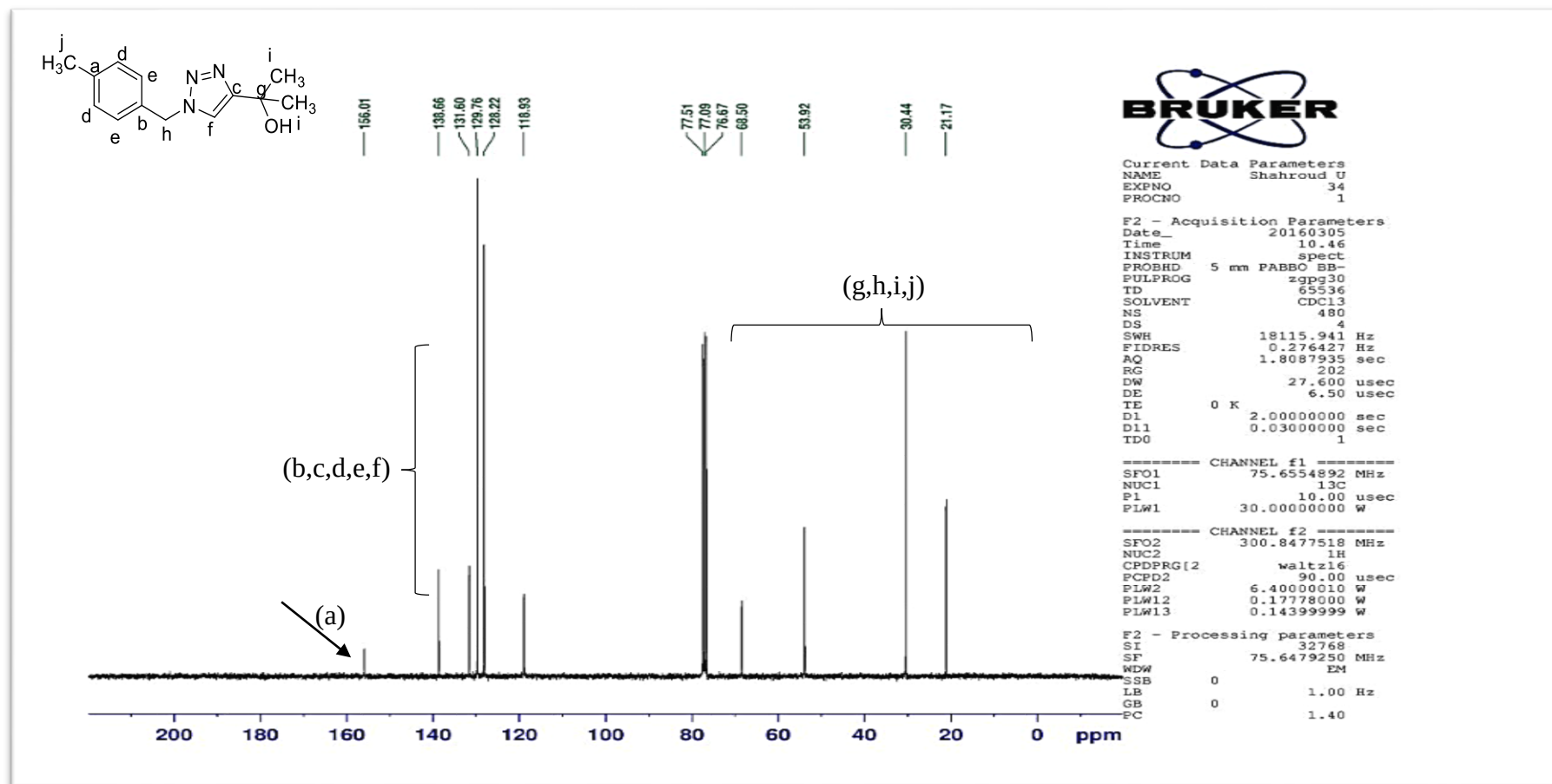
طیف ۱۲: طیف (75MHz) ^{13}C NMR ترکیب شماره (۲۹i) در حلال CDCl_3



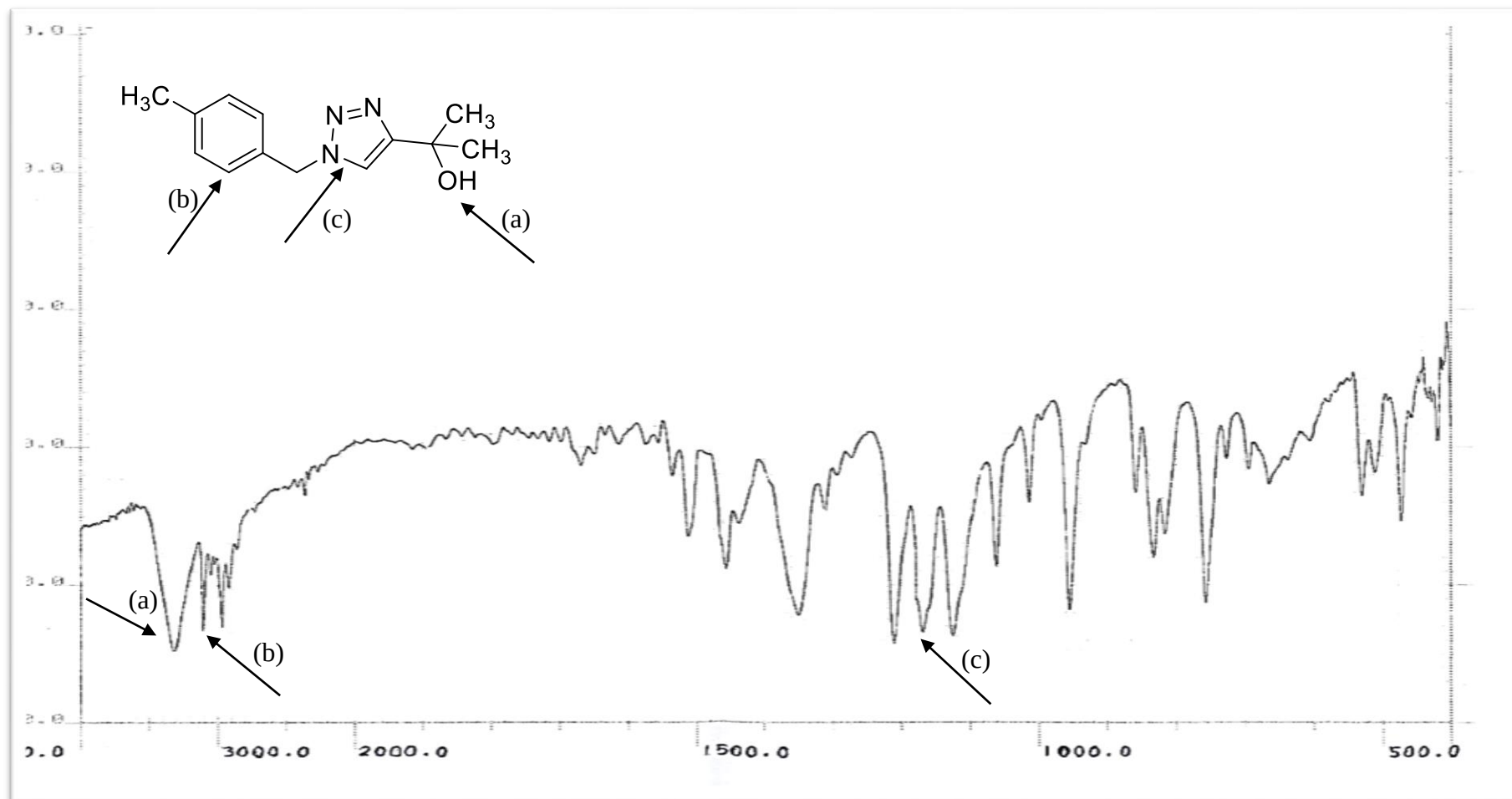
طیف ۱۳: طیف IR ترکیب شماره (۲۹۱) به صورت قرص KBr



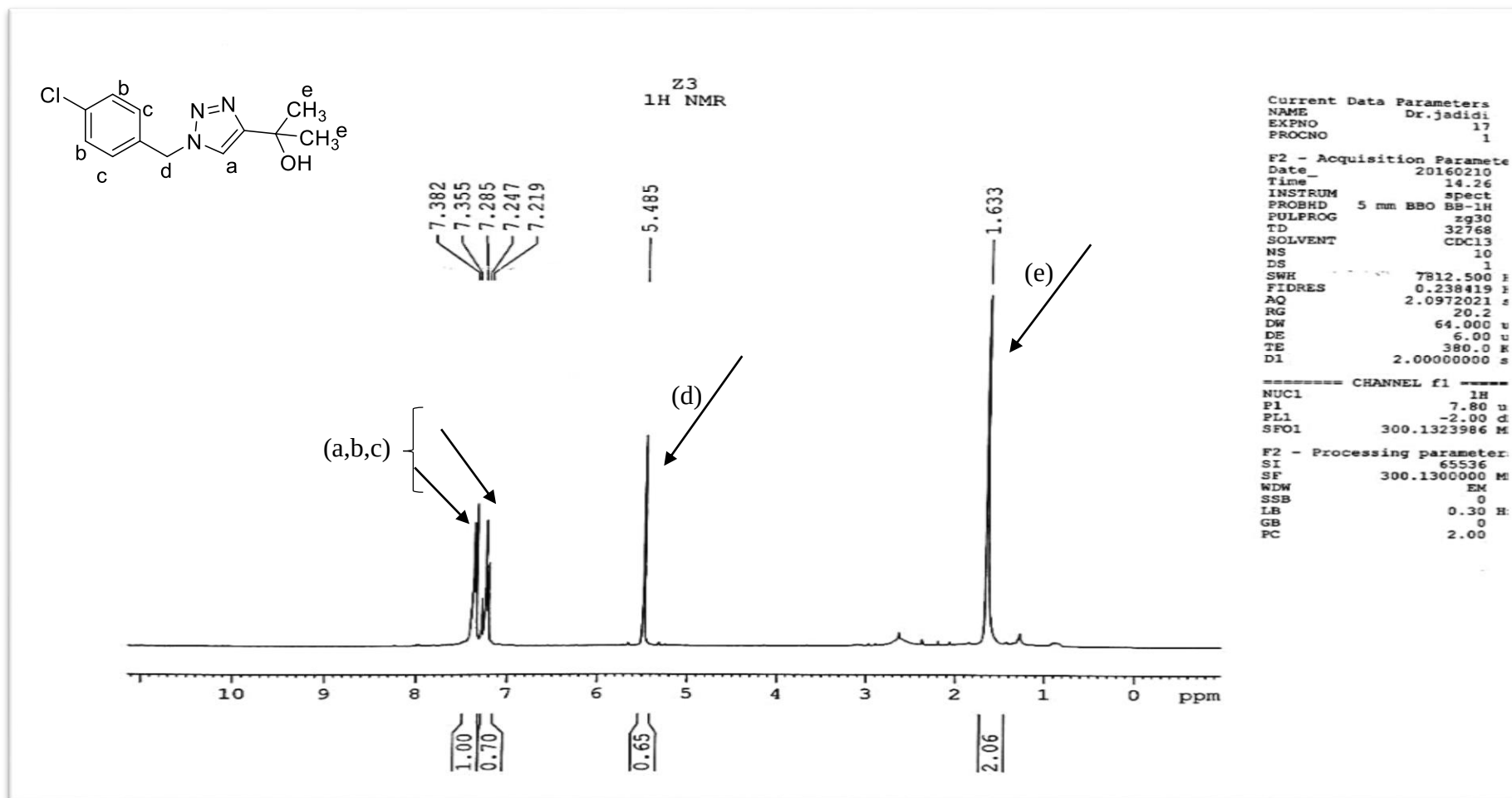
طیف ۱۴: طیف (¹H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۲۹) در حلال CDCl₃



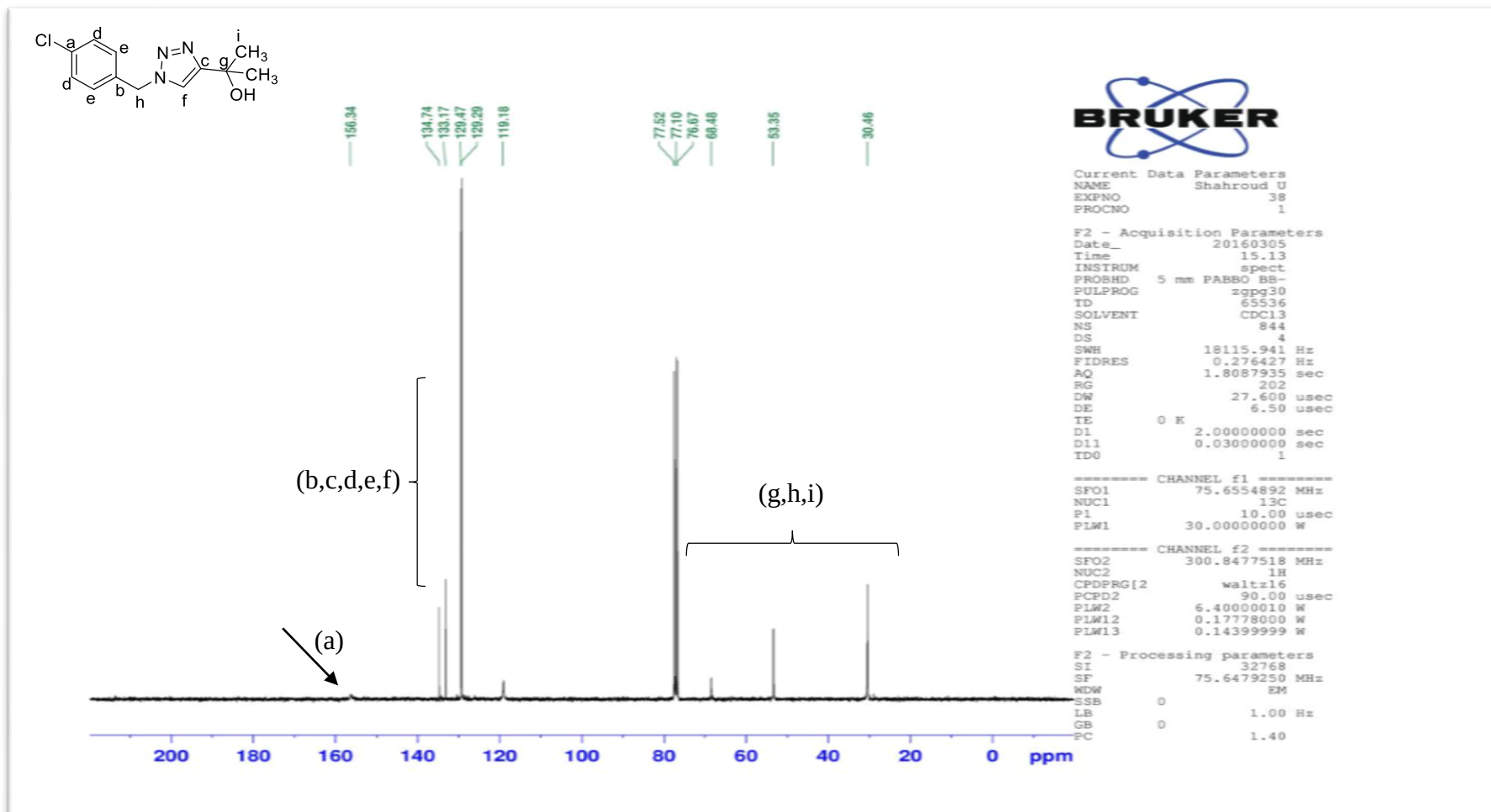
طیف ۱۵: طیف ^{13}C NMR (75MHz) ترکیب شماره (۲۹) در حلال CDCl_3



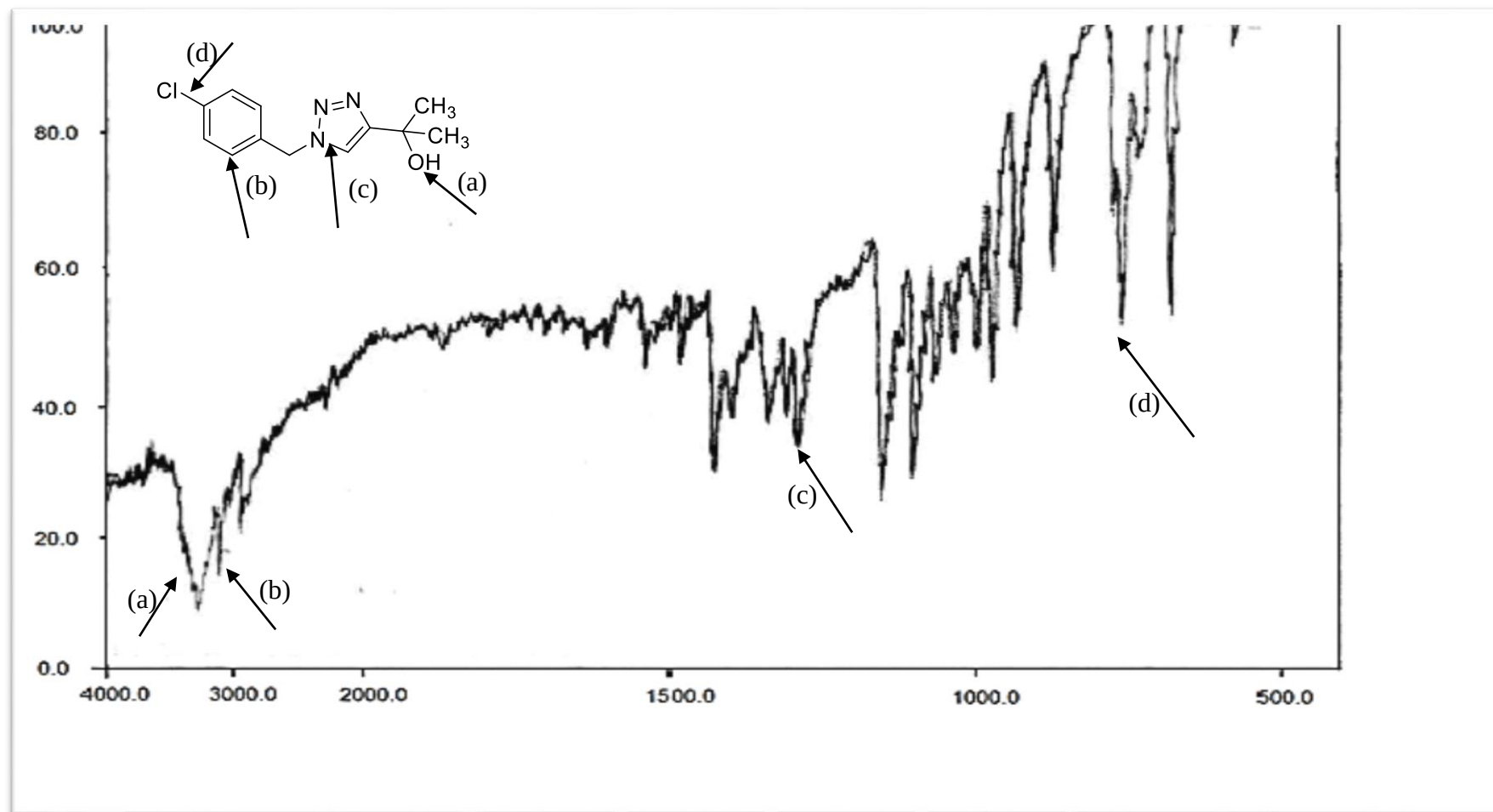
طیف ۱۶: طیف IR ترکیب شماره (۲۹j) به صورت قرص KBr



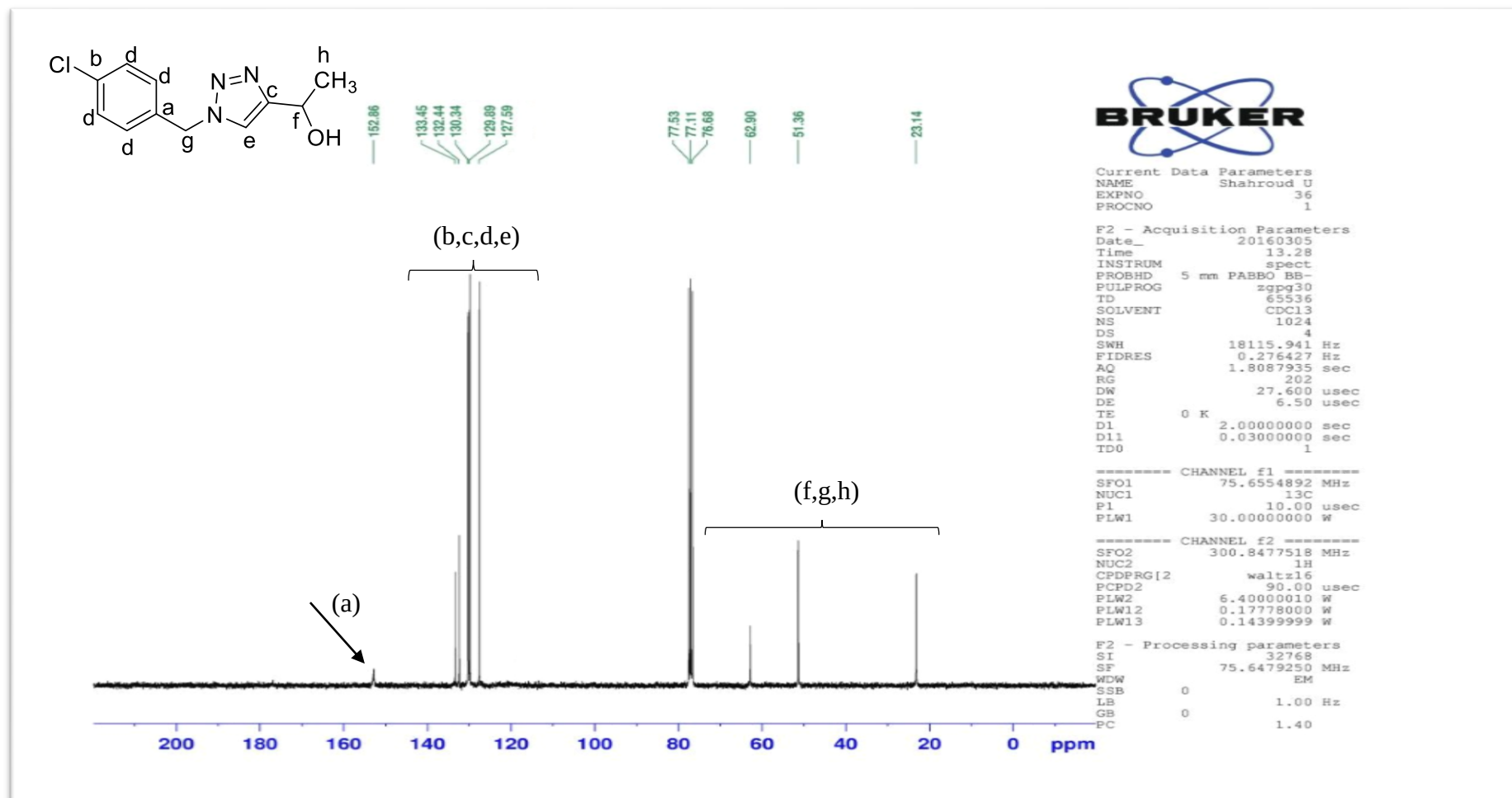
طیف ۱۷: طیف (300MHz) ¹H NMR ترکیب شماره (۲۹k) در حلال CDCl₃



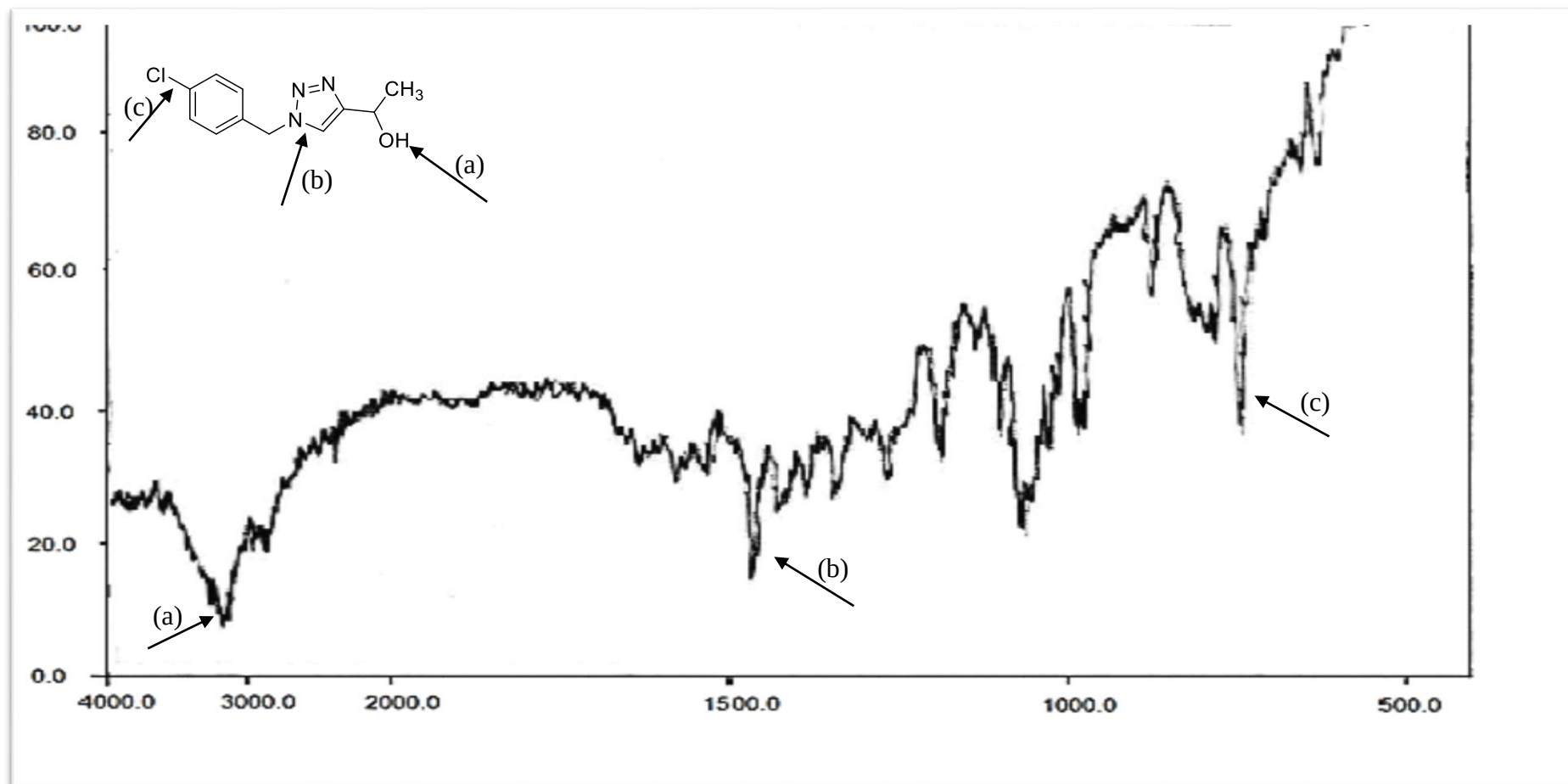
طیف ۱۸: طیف (75MHz) ^{13}C NMR ترکیب شماره (۲۹k) در حلال CDCl_3



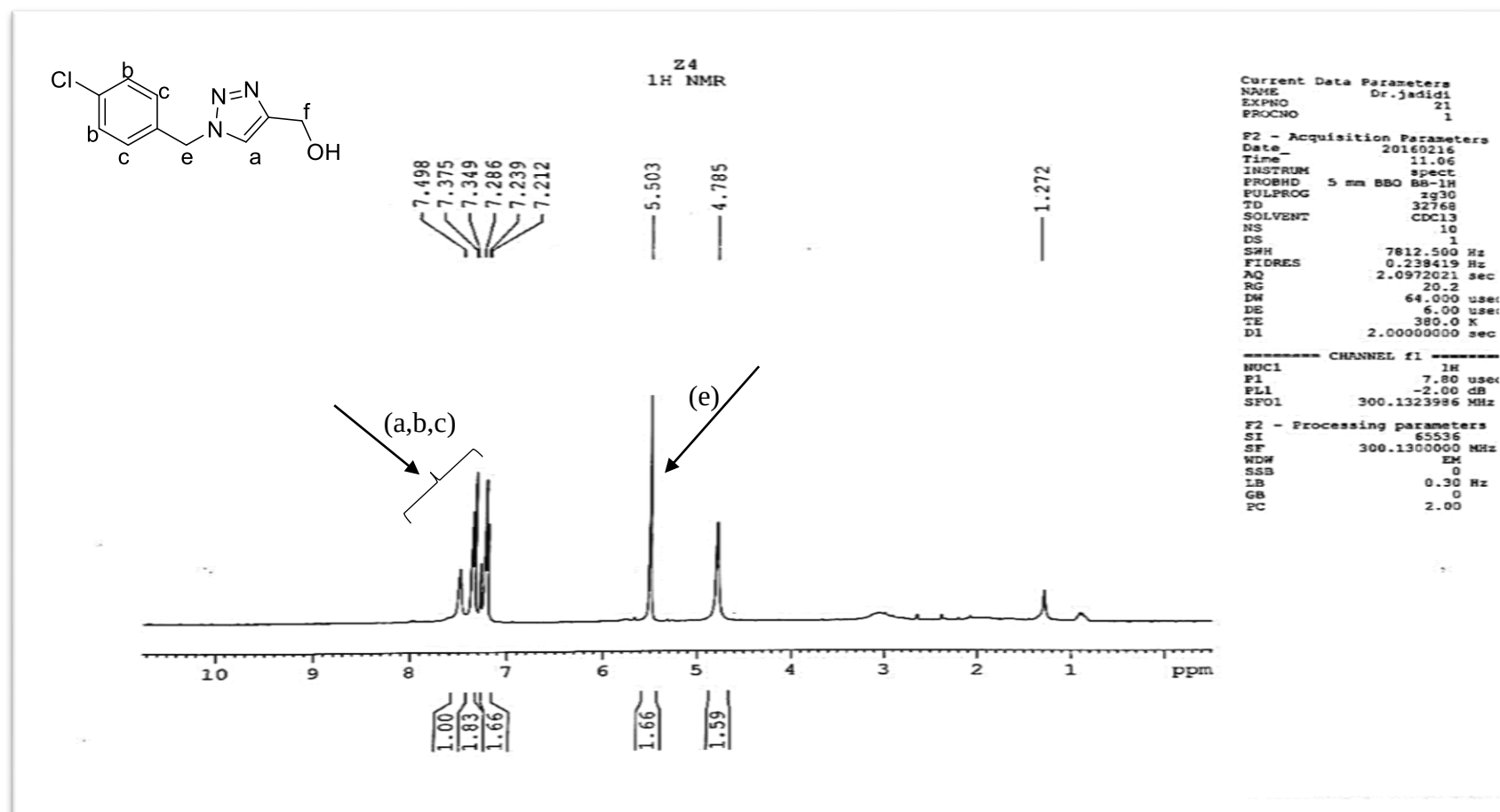
طیف ۱۹: طیف IR ترکیب شماره (۲۹k) به صورت قرص KBr



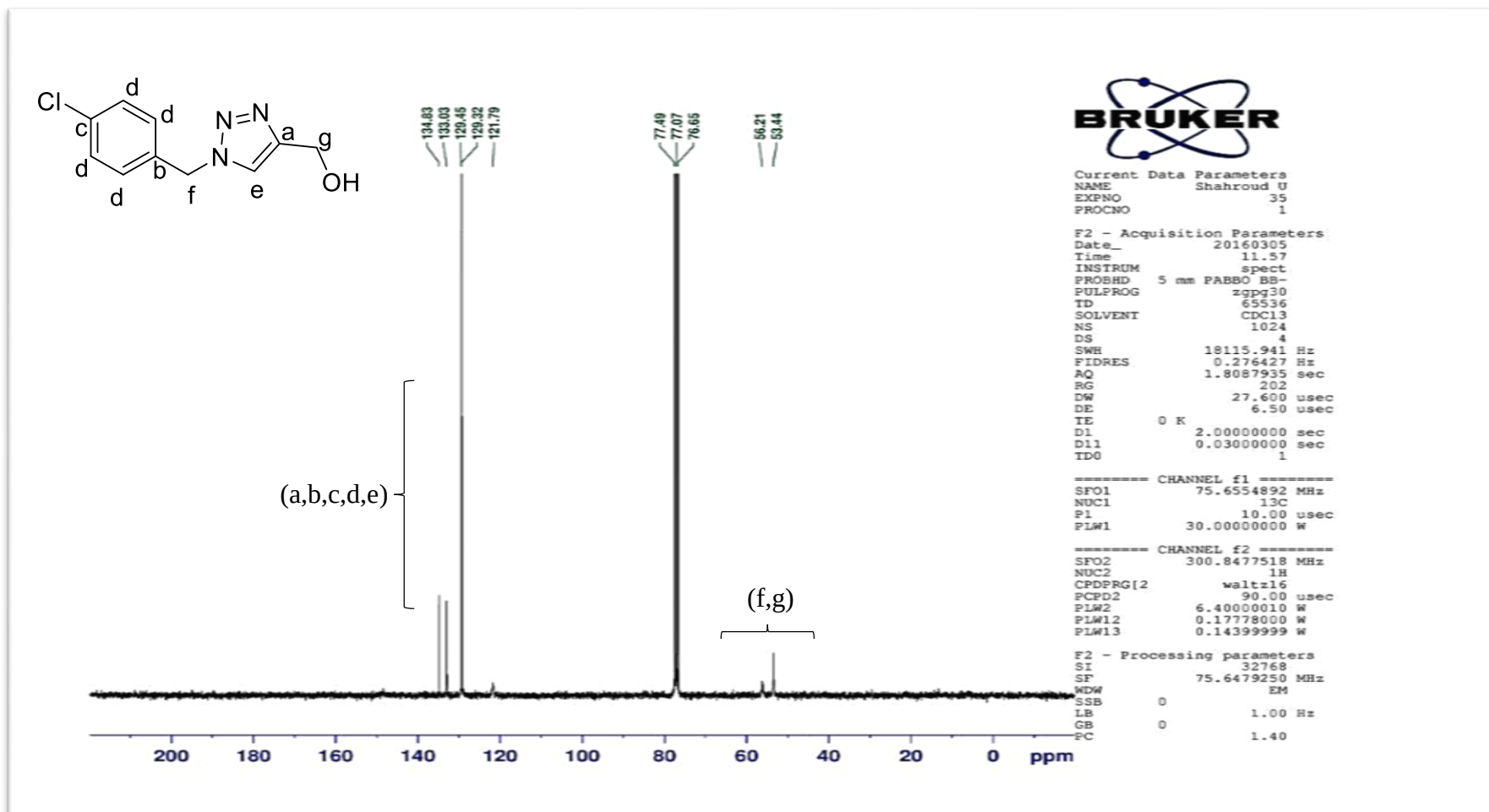
طیف ۲۰: طیف (75MHz) ^{13}C NMR ترکیب شماره (۲۹۱) در حلال CDCl_3



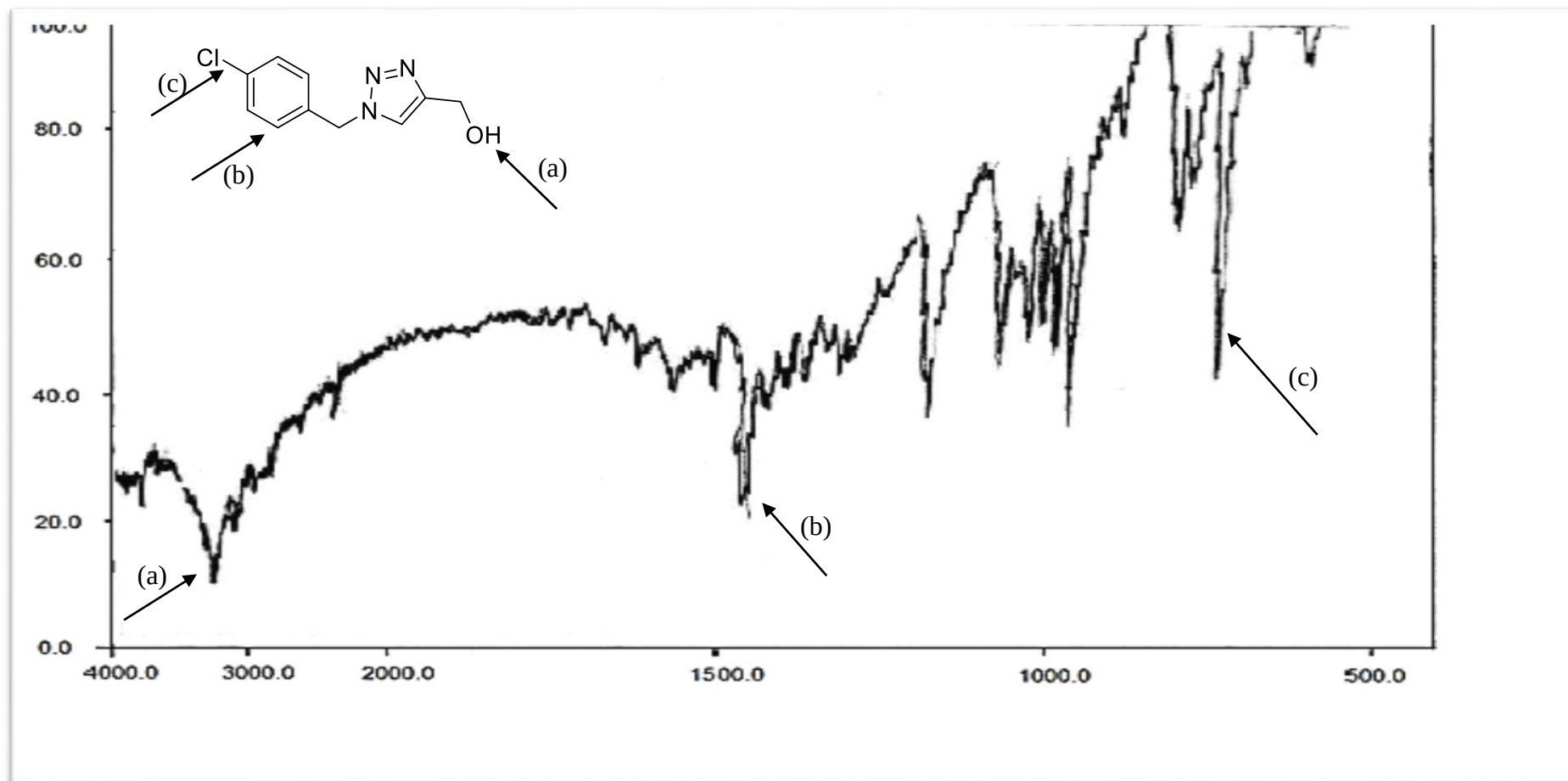
طیف ۲۱: طیف IR ترکیب شماره (۲۹۱) به صورت قرص KBr



طیف ۲۲: طیف (¹H NMR (300MHz) ترکیب شماره (۲۹m) در حلال CDCl₃)



طیف ۲۳: طیف (75MHz) ^{13}C NMR ترکیب شماره (۲۹m) در حلال CDCl_3



طیف ۲۴: طیف IR ترکیب شماره (۲۹m) به صورت قرص KBr

مراجع

References

1. Gilchrist, T. L.; Gymer, G. E.; *In Adv. Heterocycle. Chem*, **1974**, 16, 33.
2. Moghadam, F. m.; Ayati, S. E; *RSC Adv*, **2014**, 52, 738.
3. Duan, Y. C.; Ma, Y. C.; Zhang, E.; Shi, X. J.; Wang, M. M.; Ye, X. W.; Liu, H. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 11.
4. Gill, C.; Shaikh, M.; Kale, R.; Shiradkar, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 6244.
5. Agalave, S.; Maujan, S.; Vandana S. P. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2696 – 2718.
6. Tripathi. R. P.; Yadav, A. K.; Bisht, S. S.; Sinha, S. K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 142.
7. Jacob, k.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Jadnet, k. d.; Kaller, T. F.; *Apple. Catal., A:Gen.*, **2013**, 451, 97.
8. Keivanloo, A.; Bakherad, M.; Bahraian, S.; *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 498.
9. Elamaria, H.; Slimia, R.; Chabtob, G. G.; Quentinb, L.; Schermanb, D.; Girarda, C.; *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 60, 360.
10. Wamhof, Katritzky, A. R H.; *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon: Oxford.*, Vol. 5, 669.
11. Brick, A.; Alexandratos, J.; Lin, Y. CH.; H. Elder, J.; J. Olson, A.; Wlodawer, A.; S. Goodsell, D.; Wong, CH. H. *ChemBioChem*, **2005**, 6, 1167 –1169.
12. Mahmoodi, N. O.; Mamaghani, M.; Behzadi, T.; *Mol. Divers*, **2012**, 16, 373.
13. Andrade, M. M.; Barros, M. T.; *Arkivork*, **2009**, (Xi), 299.
14. Jourent, D.; Cai, J. J.; Kowal, R. D.; *Tetrahedron Lett*, **2001**, 42, 9117.
15. Ghorbani-vaghei, R.; Hemmati, S.; Veisi, H.; *Tetrahedron Lett*, **2013**, 10, 1016.
16. Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400.
17. Tao, M.; Lei, W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 95.
18. Kidwai, M.; Mishra, N. A.; Bansal, V.; Kumar, M. A. S.; *Tetrahedron Lett*, **2009**, **50**, 1355.
19. Mosaddegh, E.; *Ultrasound*, **2013**, 20, 1436.
20. Ruff, k.; Devor, D.; Leo, M.; Robinson, M.; *Clin.Intr.Rev*, **2009**, 4, 235.
21. Peresia a, G. R.; Barandao b, G. C.; Artantes c, L. M.; Oliviera, H. a.; Paula a, R. C.; Nascimento a, M. F. A.; Santos d, F. M.; rocha c, R. k.; Lopes c, J. C. D.; Oliviera, A. B.; *Eure. J. Org.chem.***2014**, 73, 295.
22. Wu, L.; Chen, Y.; Lueo, J.; Sun, Q.; Peng, M.; Lin, Q.; *Tetrahedron Lett*, **2014**, 55, 3847.
23. Lu, J.; Ma, E. Q.; Lin, Y. H.; Li, Y. M.; Mo, L. P.; Zhang, Zh. H.; *RSC Advances*, **2015**, 10, 1039.
24. Zhao, f.; Chen, Zh.; Xie, K.; Yung, R.; Jiang, Y. B.; *Chines. Chem. Lett.* **2015**, 21, 3455.

25. Kumar, A.; Harsha, K.; Karnakar, K.; Nageswar, Y. v. D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1968.
26. Duan, Y. C.; Ma, Y. C.; Wang, M. M.; Ye, X. W.; Liu, H. M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 11.
27. Anil Kumar, B. S. P.; Reddy, K. H. V.; Madhav, B.; Ramesh, K.; Nageswar, Y. V. D.; *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 4595.
28. Bedecchi, L.; Cocchi, M.; Malagoli, M.; Manfredini, M. *Anal Chim Acta.* **2005**, 554, 207.
29. Agalave, S. G.; Maugan, S. R.; Pore, V. S. *Chem Asian J.* **2011**, 6, 2969.
30. Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 255, 2933.
31. Albadi, J.; Keshavarz, M. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 2019.
32. Chouhan, G.; Wang, G.; Alper, H. *Chem Commun* **2007**, 7, 4809.
33. Rivara, M.; Patel, M. K.; Amori, L.; Zuliani, V. *Bioorg. Med. Chem Lett.* **2012**, 22, 6401.
34. Juan, I. S.-S.; Adrian, O.-T.; Iganacio, A. R. *Arkivoc.* **2011**, 50, 177.
35. Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G. Rad.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 2358.
36. M. Rivara, M. K. Patel, L. Amori, V. Zuliani (**2012**) *Bioorg and Med Chem Lett.*, 22, 6401.
37. B. S. P. Anil Kumar, K. H. V Reddy. (**2012**). *Trtrahedron lett.*, 53, 4595.
38. M. L. Kantam, V. S. Jaya, B. Sreedhar. (**2006**) *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 256, 273.
39. H. Kang, H. J. Lee, J. C. Park, H. Song, K. H. Park (**2010**) *Top Catal.*, 53, 523.

Abstract

Since 1,2,3-triazoles have various biological characteristics such as anti-inflammatory and anticancer. Therefore using novel methods for synthesis of new derivatives is of great importance. In this work, a new heterogeneous catalyst was prepared based on Cu-Metformin complex immobilized on the Eggshell. Then 1,2,3-triazole derivatives were prepared as one pot via reaction of alkyl halides, terminal alkyne and sodium azide in the presence of catalyst and water as solvent within 60 min. Facile purification, using water as solvent, high yield and short reaction time are the advantages of this method.

Keywords: 1,2,3-triazole, Cu-Metformin, one pot reaction, sodium azide



Shahrood University of Technology

Faculty of Chemistry

M.SC Thesis in organic chemistry

The synthesis of Triazole derivatives Catalyzed by eggshell-supported-CuI

By: Zeynab qasemi far

Supervisor:

Dr. Mohammad bakherad

Advisor:

Dr. Hossein Nasr Esfahani

September 2016