بسم الله الرحمن الرحيم

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های جدید با استخلاف آمیدی به وسیله‌ی واکنش کلیک

نگارنده: **منصوره عبداله‌زاده**

استاد راهنما:

دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

بهمن ۱۳۹۶

شماره: ۱۷۰۵ ر/ب
تاریخ: ۹۶/۱۱/۱۴

باسمه‌تعالی

دانشگاه صنعتی شاهرود
مدیریت تحصیلات تکمیلی

فرم شماره (۳) صورتجلسه نهایی دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد

با نام و یاد خداوند متعال، ارزیابی جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم : منصوره عبداله‌زاده
با شماره دانشجویی: ۹۴۱۱۹۹۴ رشته: شیمی گرایش: آلی
تحت عنوان: سنتز ۱،۲،۳-تری‌آزول‌های جدید با استخلاف آمیدی به وسیله‌ی واکنش کلیک
که در تاریخ: ۹۶/۱۱/۸ با حضور هیأت محترم داوران در دانشگاه صنعتی شاهرود برگزار گردید به شرح ذیل اعلام می گردد:

قبول (با درجه: عالی) ☐ **مردود** ☐

نوع تحقیق: **نظری** ☐ **عملی** ☑

عضو هیأت داوران	نام ونام خانوادگی	مرتبهٔ علمی	امضاء
۱ـ استادراهنمای اول	دکتر علی کیوانلو	دانشیار	
۲- استاد مشاور	دکتر حسین نصر اصفهانی	دانشیار	
۳- نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر حسین نیکوفرد	دانشیار	
۴- استاد ممتحن اول	دکتر محمد باخرد	استاد	
۵- استاد ممتحن دوم	دکتر بهرام بهرامیان	دانشیار	

نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده: [illegible]
تاریخ و امضاء و مهر دانشکده:

تبصره: در صورتی که کسی مردود شود حداکثر یکبار دیگر (در مدت مجاز تحصیل) می تواند از پایان نامه خود دفاع نماید (دفاع مجدد نباید زودتر از ۴ ماه برگزار شود).

تقدیم به:

خانوادەی عزیزم

تقدیر و تشکر

حمد و ثناء بی‌پایان، ذات مقدس پروردگاری را سزاست که واضع حساب است و بر همه چیز حسیب، و سپاس و ستایش او را که اسرع الحاسبین است.

از زحمات و راهنمایی‌های ارزشمند و دلسوزانه‌ی استاد بزرگوار جناب آقای دکتر علی کیوانلو که در تمامی مراحل کار با صبر و حوصله زمینه‌ی انجام تحقیق اینجانب را فراهم نمودند سپاس‌گذارم و همچنین از استاد ارجمند، آقای دکتر حسین نصر اصفهانی که قبول زحمت کردند و مشاوره‌ی پایان‌نامه را بر عهده داشتندکمال تشکر را دارم.

در نهایت متذکر می‌شوم که مسئولیت لغزش‌ها و خطاهای احتمالی در این تحقیق، علی‌رغم کوشش بسیار در حذف آن‌ها بر عهده حقیر بوده و تذکر آن موجب امتنان خواهد بود.

تعهد نامه

اینجانب **منصوره عبداله‌زاده** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته **شیمی آلی** دانشکده **شیمی** دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان‌نامه **سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های جدید با استخلاف آمیدی به وسیله‌ی واکنش کلیک** تحت راهنمائی **دکتر علی کیوانلو** متعهد می‌شوم .

- 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 شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه شاهرود » و یا « University of Shahrood » 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 بین ترکیبات هتروسیکلی پنج عضوی نیتروژن‌دار ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها از مهم‌ترین ترکیبات هستند که به وسیله‌ی شیمی کلیک ساخته می‌شوند و دارای فعالیت‌های بیولوژیکی متنوع هستند. روش عمومی برای سنتز این ترکیبات، حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی آزید–آلکین کاتالیز شده با مس می‌باشد. در این پژوهش ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های جدید از طریق واکنش چند جزئی آمین‌ها، ۲-کلرواستیل‌کلرید، سدیم آزید و آلکین‌های انتهایی در حضور کاتالیزگر مس به وسیله‌ی واکنش کلیک، سنتز شدند. واکنش آمین‌ها با ۲-کلرواستیل‌کلرید ابتدا منجر به تولید ۲-کلرواستامید می‌شود، در ادامه با استفاده از واکنش کلیک آزید-آلکین، مشتقات ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های ۱و۴ دو استخلافی ایجاد می‌شود.

کلمات کلیدی: ۳،۲،۱-تری‌آزول، ۲-کلرواستیل‌کلرید، مس(II) استات، فنیل‌استیلن.

فهرست مطالب

فصل اول

۱- مقدمه ۲

۱-۱- شیمی کلیک ۲

۱-۲- انواع واکنش کلیک ۳

۱-۲-۱- حلقه‌زایی هویزگن ۴

۱-۳- حلقه‌زایی آزید-آلکین کاتالیز شده با مس(CuAAC) ۵

۱-۳-۱- مکانیسم حلقه‌زایی آزید-آلکین کاتالیز شده با مس ۶

۱-۴- ۱،۲،۳-تری‌آزول‌ها ۷

۱-۴-۱- کاربرد وخواص ۱،۲،۳-تری‌آزول‌ها ۸

۱-۴-۲- خواص بیولوژیکی و دارویی ۱،۲،۳-تری‌آزول‌ها ۸

۱-۴-۳- سنتز ۱،۲،۳-تری‌آزول‌ها ۱۰

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج ۱۵

۲- بحث و بررسی نتایج ۱۶

۲-۱- بهینه سازی شرایط واکنش ۱۶

۲-۲- سنتز مشتقات جدید ۱،۲،۳-تری‌آزول ۱۸

۲-۳- مکانیسم واکنش ۲۰

۲-۴- شواهد طیفی مشتقات ۱،۲،۳-تری‌آزول‌های با استخلاف آمیدی ۲۱

۲-۴-۱- *N*-فنیل-۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)استامید (۴۶a) ۲۱

۲-۴-۲- ۲-(۴-هیدروکسی‌متیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-*N*-فنیل‌استامید (۴۶b) ۲۲

۲-۴-۳- ۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-*N*-(تیازول-۲-ایل)استامید (۴۶c) ۲۳

۲-۴-۴- ۲-(۴-فنیل۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-۱-(پای‌پیریدین-۱-ایل)اتانون (۴۶d) ۲۴

۲-۴-۵- *N*-(بنزو[*d*]تیازول-۲-ایل)-۲-(۴-فنیل۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)استامید(۴۶e) ۲۵

۲-۴-۶- ۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-۱-(پیرولیدین-۱-ایل)اتانون (۴۶f) ۲۶

۲-۴-۷- ۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-*N*-(*p*-تولیل)استامید (۴۶g) ۲۸

۲-۴-۸- ۱-مورفولین-۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)اتانون (۴۶h) ۲۹

۲-۵- نتیجه‌گیری ۳۰

۲-۶- آینده‌نگری ۳۱

فصل سوم: بخش تجربی ۳۳

۳- بخش تجربی ۳۴

۳-۱- دستگاه‌ها ۳۴
۳-۲- مواد اولیه ۳۴
۳-۳- تهیه‌ی مشتقات جدید ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها با استخلاف آمیدی ۳۵
۳-۳-۱- N-فنیل-۲-(۴-فنیل-H۱-۳،۲،۱-تری‌آزول-۱-ایل)استامید (۴۶a) ۳۵
۳-۳-۲- ۲-(۴-(هیدروکسی‌متیل)-H۱-۳،۲،۱- تری‌آزول-۱-ایل)-N-فنیل‌استامید (۴۶b) ۳۶
۳-۳-۳- ۲-(۴-فنیل-H۱-۳،۲،۱-تری‌آزول-۱-ایل)-N-(تیازول-۲-ایل)استامید (۴۶c) ۳۶
۳-۳-۴- ۲-(۴-فنیل-H۱-۳،۲،۱-تری‌آزول-۱-ایل)-۱-(پای‌پیریدین-۱-ایل)اتانون (۴۶d) ۳۷
۳-۳-۵- N-(بنزو[d]تیازول-۲-ایل)-۲-(۴-فنیلH۱-۳،۲،۱-تری‌آزول-۱-ایل)استامید (۴۶e) ۳۷
۳-۳-۶- ۲-(۴-فنیل-H۱-۳،۲،۱-تری‌آزول-۱-ایل)-۱-(پیرولیدین-۱-ایل)اتانون (۴۶f) ۳۸
۳-۳-۷- ۲-(۴-فنیل-H۱-۳،۲،۱-تری‌آزول-۱-ایل)-N-(p-تولیل)استامید (۴۶g) ۳۸
۳-۳-۸- ۱-مورفولین-۲-(۴-فنیل-H۱-۳،۲،۱-تری‌آزول-۱-ایل)اتانون (۴۶h) ۳۹
۴-مراجع ۴۱
۵-ضمائم ۴۵

فهرست طرح‌ها

طرح۱-۱- حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی آزید و آلکین انتهایی ۳
طرح ۱-۲- باز شدن هتروسیکل‌های تحت فشار با حمله‌ی هسته دوست‌ها ۳
طرح ۱-۳- شیمی کربونیل از نوع غیر آلدولی ۴
طرح ۱-۴- تشکیل حلقه‌های سه‌تایی ۴
طرح ۱-۵- حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی.....۵
طرح ۱-۶- حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی هویزگن کلاسیک ۵
طرح ۱-۷- حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی کاتالیز شده با مس ۶
طرح ۱-۸- مکانیسم حلقه‌زایی آزید-آلکین کاتالیز شده با مس ۷
طرح ۲-۱- سنتز تک ظرفی ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها ۱۶
طرح ۲-۲- واکنش آنیلین و ۲-کلرواستیل کلرید با فنیل استیلن در حضور کاتالیزگر در حلال‌های مختلف ۱۷
طرح ۲-۳- مکانیسم سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها با استخلاف آمیدی.....۲۰
طرح ۲-۴- تهیه کاتالیزگر ناهمگن پلی‌وینیل کلرید عامل‌دار شده با تیوسمی کاربازید ۳۱
طرح ۲-۵- سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های فعال نوری ۳۱

فهرست جدول‌ها

جدول ۲-۱: بهینه کردن نوع کاتالیزگر، دما و حلال در واکنش مبنا ۱۷
جدول ۲-۲: مشتقات ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های جدید با استخلاف آمیدی..... ۱۸

فهرست طیف‌ها

طیف ۱: طیف^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶a) ۴۶
طیف ۲: طیف^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶a) ۴۷
طیف ۳: طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶a) ۴۸
طیف ۴: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶a) ۴۹
طیف ۵: طیف^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶b) ۵۰
طیف ۶: طیف^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶b) ۵۱
طیف ۷: طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶b) ۵۲
طیف ۸: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶b)..... ۵۳
طیف ۹: طیف^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶c) ۵۴
طیف ۱۰: طیف^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶c) ۵۵
طیف ۱۱: طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶c) ۵۶
طیف ۱۲: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶c) ۵۷
طیف ۱۳: طیف^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶d) ۵۸
طیف ۱۴: طیف^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶d) ۵۹
طیف ۱۵: طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶d) ۶۰
طیف ۱۶: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶d) ۶۱
طیف ۱۷: طیف^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶e) ۶۲
طیف ۱۸: طیف^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶e) ۶۳
طیف ۱۹: طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶e) ۶۴
طیف ۲۰: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶e) ۶۵
طیف ۲۱: طیف^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶f) ۶۶
طیف ۲۲: طیف^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶f) ۶۷
طیف ۲۳ : طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶f) ۶۸
طیف ۲۴: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶f) ۶۹
طیف ۲۵: طیف^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶g) ۷۰
طیف ۲۶: طیف^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶g) ۷۱
طیف ۲۷: طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶g)..... ۷۲
طیف ۲۸: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶g) ۷۳
طیف ۲۹: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶h) ۷۴
طیف ۳۰: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶h) ۷۵
طیف ۳۱: طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶h)..... ۷۶

طیف ۳۲: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶h) ۷۷

فصل اول

مقدمه

۱- مقدمه

۱-۱- شیمی کلیک

امروزه گسترش سریع شیمی ترکیبی، به تولید سریع ترکیب‌ها در پژوهش‌های بیولوژیکی کمک کرده است. بنابراین با توجه به این هدف، یک مجموعه از واکنش‌های معتبر و شناخته شده با مقیاس معین با عنوان واکنش‌های کلیک توسط شارپلس[1] و همکارانش، با هدف تسریع در سنتز مولکول‌های شبه دارویی معرفی شدند. شیمی کلیک روشی با قابلیت گسترش بوده که با استفاده از آن بسیاری از واکنش‌های شیمیایی قابل انجام است [۱].

شرایط یک واکنش کلیک به شرح زیر بیان می‌شود:

۱- واکنش باید هدفمند بوده و دارای بهره‌ی بالا باشد.

۲- در طول انجام واکنش، محصول جانبی تولید نشود و در صورت وجود محصول جانبی بتوان آن را به روش‌های ساده مانند تقطیر و تبلور از واکنش حذف کرد.

۳- واکنش باید فضا ویژه[2] باشد.

۴- واکنش نسبت به اکسیژن و آب حساس نباشد.

۵- واکنش دارای قابلیت گسترش و تنوع پذیری باشد.

۶- برای انجام واکنش از حلال‌های بی‌خطر و سبز مانند آب و اتانول که به راحتی از واکنش حذف می‌شوند، استفاده می‌گردد.

۷- واکنش باید به صورت گزینش‌پذیر باشد و منجر به تولید یک محصول گردد [۲].

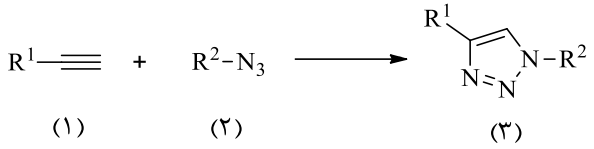
---

[1] Sharpless
[2] Stereospecific

۱-۲- انواع واکنش کلیک

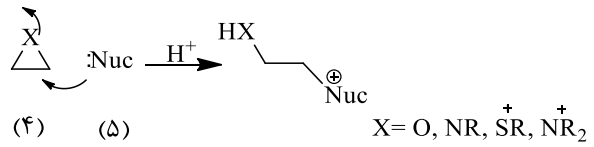
به طور کلی واکنش‌های کلیک به چهار دسته تقسیم می‌شوند:

۱- واکنش‌های حلقه‌زایی[1] : که می‌توان حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی[2] و حلقه‌زایی دیلز-آلدر[3] را نام برد. در واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی از واکنش آزیدها (۲) با آلکین‌های انتهایی (۱) در حضور کاتالیزگر مس(I)، ۳،۲،۱- تری‌آزول‌های دو استخلافی در موقعیت‌های ۱و۴ (۳) سنتز می‌شوند (طرح ۱-۱) [۳].



طرح ۱-۱: حلقه زایی ۳،۱- دو قطبی آزید و آلکین انتهایی

۲- واکنش‌های باز شدن هتروسیکل‌های تحت فشار (۴) با حمله‌ی هسته‌دوست‌ها (۵) مانند: اپوکسیدها، آزیریدین‌ها، یون‌های آزیریدینیوم و یون‌های اپی‌سولفونیوم (طرح ۱-۲) [۴].

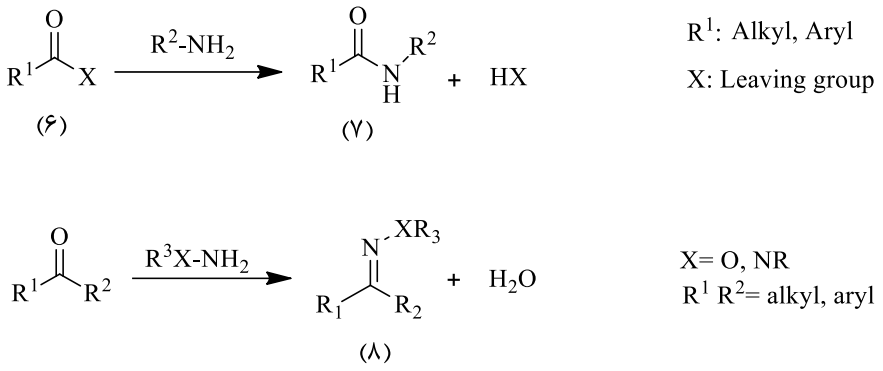


طرح ۱-۲: باز شدن هتروسیکل‌های تحت فشار با حمله‌ی هسته دوست‌ها

۳- واکنش‌های شیمی کربونیل (۶) از نوع غیرآلدولی[4] : این واکنش‌ها شامل تشکیل اوره‌ها، تیواوره‌ها و آمیدها (۷)، اکسیم اترها، هیدرازون‌ها (۸) و هتروسیکل‌های آروماتیک می‌باشد (طرح۱-۳) [۵].

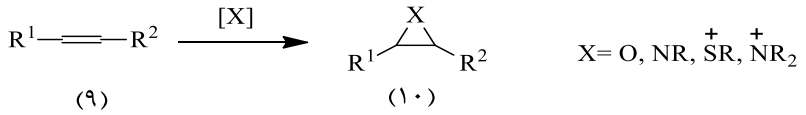
---

[1] Cycloaddition
[2] 1,3-Dipolar Cycloaddition
[3] Diels-Alder Cycloaddition
[4] Non aldol



طرح ۱-۳: شیمی کربونیل‌ها از نوع غیرآلدولی

۴- واکنش‌های افزایشی به پیوندهای چندگانه‌ی کربن-کربن (۹): این دسته از واکنش‌های افزایشی شامل واکنش‌های اکسایشی نظیر اپوکسیددار شدن[۱] ، آزیریدین‌دار کردن[۲] ، دو هیدروکسیله‌دار شدن ، افزایش سولفونیل هالیدها (۱۰) و برخی از افزایش‌های مایکل[۳] را دربر می‌گیرد. (طرح۱-۴) [۶].



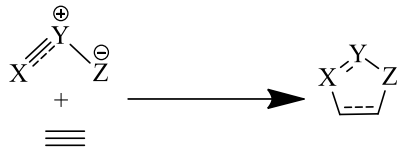
طرح ۱-۴: تشکیل حلقه‌های سه تایی

۱-۲-۱- حلقه‌زایی هویزگن[۴]

از میان واکنش‌های مطرح شـــده، واکنش ۳،۱-دو قطبی که به حلقه‌زایی هویزگن نیز شـــهرت دارد از واکنش‌های مهم شیمی آلی به شمار می‌آید و از مهمترین مباحث سنتز در شیمی آلی می‌باشد (طرح ۱-۵). این واکنش شامل برهمکنش یک دو قطبی دوست با یک ترکیب ۳،۱-دوقطبی است و منجر به

[1] Epoxidation
[2] Aziridination
[3] Michael Addition
[4] Huisgen Cycloadditin

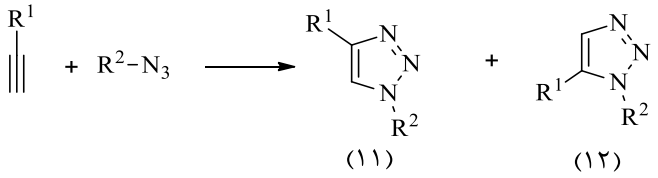
تشکیل حلقه‌ی پنج عضوی ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها می‌شود [۷].



طرح ۱-۵: حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی هویزگن

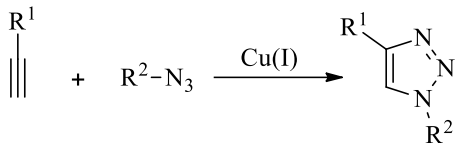
۱-۳- حلقه‌زایی آزید-آلکین کاتالیزشده با مس(CuAAC)

واکنش حلقه‌زایی کاتالیز شده با مس آزید-آلکین در میان واکنش‌های کلیک به عنوان واکنش برتر محسوب می‌شود. این واکنش به طور همزمان و مستقل توسط گروه‌های ملدال[1] در دانمارک [۸]، و فوکین[2] و شارپلس [۹]، در ایالات متحده آمریکا گزارش شد (طرح ۱-۷). در طی این واکنش از آزیدهای آلی و آلکین‌های انتهایی در حضور کاتالیزگر مس(I)، ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های استخلاف شده در موقعیت ۱و۴ تولید می‌شوند. در مقایسه با این واکنش، واکنش‌های هویزگن که همان واکنش‌های کاتالیز نشده هستند به دمای بالا نیاز دارند و مخلوطی از محصولات تری‌آزول استخلاف شده در موقعیت ۱و۴ (۱۱) و در موقعیت ۱و ۵ (۱۲) را تولید می‌کنند (طرح ۱-۶). از معایب این روش می‌توان به بهره‌ی کم، نیاز به دمای بالا و زمان طولانی برای انجام واکنش اشاره کرد [۱۰].



طرح ۱-۶: حلقه زایی ۳،۱-دو قطبی هویزگن کلاسیک

[1] Meldal
[2] Fukin



طرح ۱-۷: حلقه زایی ۳،۱-دو قطبی کاتالیز شده با مس

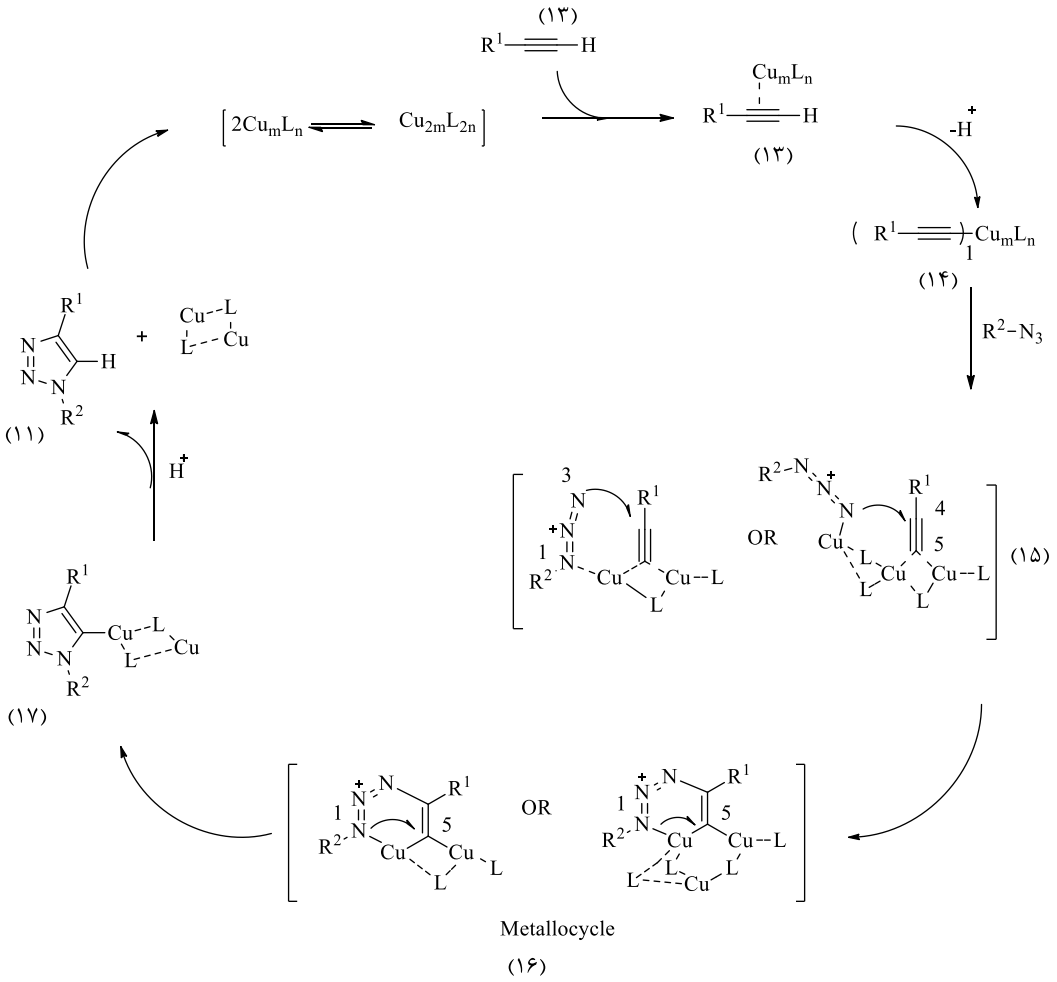
واکنش‌های CuAAC[1] در ابتدا برای ساخت پلیمرهای زیست سازگار مورد استفاده قرار گرفت، اما به سرعت به ماکرومولکول‌های غیر زیستی گسترش پیدا کرده و باعث دگرگونی در شیمی پلیمر و در حال حاضر علوم مواد به ویژه شیمی سطح گردیده است [۱۱]. CuAAC تا به حال به عنوان قوی‌ترین واکنش کلیک شناخته شده است که طیف وسیعی از زمینه‌های علمی و حتی توسعه‌های تجاری به ویژه عکسبرداری را در برگرفته است [۱۲].

۱-۳-۱- مکانیسم حلقه‌زایی آزید-آلکین کاتالیز شده با مس

حلقه‌زایی آزید-آلکین کاتالیز شده با مس، بسیار موثر و به شدت مکان گزین برای تشکیل ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های استخلاف شده در موقعیت ۱و۴ می‌باشد. مکانیسم این واکنش در طرح (۱-۸) دیده می‌شود [۱۳]. در مکانیسم پیشنهاد شده برای حلقه‌زایی بین آزید و آلکین، ابتدا مس (I) با الکترون‌های π آلکین انتهایی (۱۳) کمپلکس تشکیل می‌دهد. سپس پروتون‌زدایی هیدروژن استیلنی منجر به تشکیل ساختار مس-استیلید (۱۴) می‌گردد. در حالی که ترکیب استیلنی به یکی از اتم‌های مس کئوردینه شده است، اتم نیتروژن شماره‌ی ۱ آزید جایگزین یکی از لیگاندهای دومین مس در کمپلکس مس-استیلید شده و منجر به تشکیل ساختار (۱۵) گردیده که این ساختار باعث فعال‌سازی آزید برای حمله‌ی هسته دوستی به اتم کربن می‌شود. با توجه به نزدیکی و اثرات الکترونی، اتم نیتروژن شماره‌ی ۳ می‌تواند به راحتی به اتم کربن ۴ آلکین حمله کرده و منجر به تشکیل حلقه‌ی دارای فلز[2] (۱۶) شود. حلقه‌ی دارای فلز سپس به وسیله‌ی جفت الکترون تنها بر روی اتم نیتروژن شماره‌ی ۱ به اتم کربن ۵

[1] Cupper catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition
[2] Metallocycle

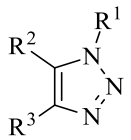
حمله کرده و به ساختار ۳،۲،۱-تری‌آزول مربوطه (۱۷) تبدیل می‌شود. پروتون‌دار شدن ساختار (۱۷)، منجر به رهاسازی کاتالیزگر مس(I) و ایجاد محصول ۳،۲،۱-تری‌آزول (۱۱) می‌شود [۱۴].



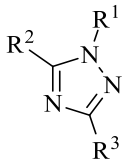
طرح۱-۸: مکانیسم حلقه‌زایی آزید-آلکین کاتالیز شده با مس

۱-۴- ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها

تری‌آزول‌ها با فرمول مولکولی $C_2H_3N_3$ ترکیبات هتروسیکلی پنج ضلعی هستند که دارای سه اتم نیتروژن می‌باشند. این ترکیبات به دو دسته‌ی ۱*H*-۴،۲،۱-تری‌آزول (۱۸) و ۱*H*-۳،۲،۱-تری‌آزول (۱۹) تقسیم می‌شوند.



(۱۹)



(۱۸)

۱-۴-۱- کاربرد و خواص ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها

۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها کاربردهای زیادی در صنایع گوناگون مانند داروسازی، صنعت و کشاورزی، (مانند علف کش‌ها و قارچ کش‌ها) [۱۵]، دارند. از جمله کاربردهای ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها در صنعت می‌توان به سفید کننده‌های فلوئورسنت، شفاف کننده‌های نوری، پایدار کننده‌های نوری برای الیاف، پلاستیک‌ها، مواد عکاسی [۱۶]، و رنگ اشاره کرد [۱۷].

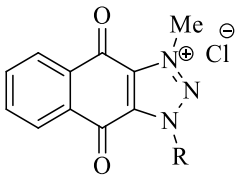
۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها به علت پایداری در شرایط اکسایشی-کاهشی، هیدرولیز اسیدی-بازی و پایداری بالای آروماتیسیته، در زمینه‌ی شیمی دارویی بسیار حائز اهمیت هستند. ممان دو قطبی بزرگ ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها موجب می‌شود این ترکیبات به عنوان پذیرنده‌ی پیوند هیدروژنی عمل کنند که برای اتصال به هدف بیولوژیکی و بهبود حلالیت مفید می‌باشند [۱۸].

۱-۴-۲- خواص بیولوژیکی و دارویی ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها

از میان هتروسیکل‌های متنوع شامل نیتروژن، ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها از مهمترین هتروسیکل‌های پنج عضوی هستند که دارای کاربردهای وسیع صنعتی مانند بازدارنده‌های خورندگی، رنگ‌ها و همچنین خواص گوناگون بیولوژیکی می‌باشند [۱۹]، تری‌آزول‌ها به خاطر خواص بیولوژیکی منحصر به فرد آنها طبقه مهمی از ترکیبات شیمیایی را تشکیل می‌دهند. از جمله این خواص می‌توان به موارد زیر اشاره کرد : ضد آلرژی [۲۰]، ضد باکتری [۲۱]، ضد قارچ [۲۲]، ضد ویروس [۲۳]، ضد سل [۲۴]، ضد تومور [۲۵]، فعالیت ضد HIV [۲۶]. برخی از این مولکول‌ها اکنون به عنوان دارو در بازار موجود هستند و یا در مرحله نهایی تست‌های کلینیکی قرار دارند. به علاوه، به دلیل شباهت در خواص شیمی فیزیکی

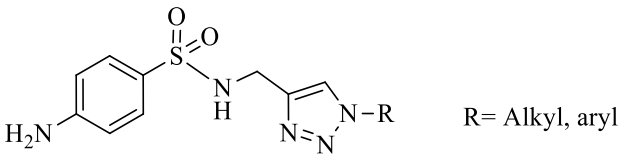
مانند مسطح بودن، ممان دو قطبی بالا و تشکیل پیوند هیدروژنی، ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها به عنوان ایزو-استرهای پیوند پپتیدی در نظر گرفته می‌شوند. علاوه بر این‌ها، حلقه‌ی ۳،۲،۱-تری‌آزول در برابر شرایط اکسایش و کاهش و همچنین هیدرولیز بسیار پایدار است. همچنین این ترکیبات نه تنها به خاطر خواص بیولوژیکی و استفاده گسترده‌شان در صنعت بلکه به خاطر عملکرد فوق‌العاده‌شان در جامعه‌ی مدرن بشری اهمیت زیادی دارند، به طوری که استفاده از آن‌ها در محدوده‌ی گسترده قابل تخمین نیست. عمده محصولات دارویی که از روی ترکیبات طبیعی با فعالیت بیولوژیکی الگو برداری می‌شوند، ترکیبات هتروسیکل هستند. هتروسیکل‌های نوین با خواص بیولوژیکی، شیمیایی و فیزیکی جدید از جمله می-توان به ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها و ۳،۲،۱-تری‌آزول اشاره کرد [۲۷].

در سال ۲۰۱۱، چانگ[1] و همکاران دسته‌ی جدیدی از ترکیبات کاتیونی نفتوکینون[2] دارای حلقه‌ی تری‌آزول (۲۰) را سنتز کردند، که فعالیت ضد باکتریایی دارد [۲۸].



(۲۰)

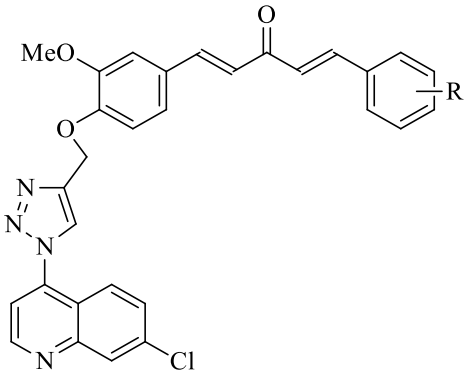
در همان سال مشتقات جدید سولفین آمید[3] ۳،۲،۱-تری‌آزول (۲۱) دارای فعالیت ضد قارچ و ضد باکتری سنتز شد [۲۹].



(۲۱)

[1] Chang
[2] Naftoquinone
[3] Sulphinamide

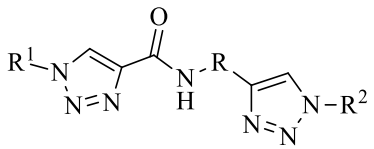
گانتای[1] و همکاران موفق به سنتز دسته‌ای دیگر از ترکیبات ۳،۲،۱-تری‌آزول ۴،۱-دو استخلافی (۲۲) شدند، که خاصیت ضد مالاریا دارد [۳۰].



R= Alkyl, aryl

(۲۲)

همچنین در سال ۲۰۱۳ سنتز ترکیب بیس تری‌آزول (۲۳) که دارای خاصیت ضد سرطان می‌باشد، گزارش گردید [۳۱].



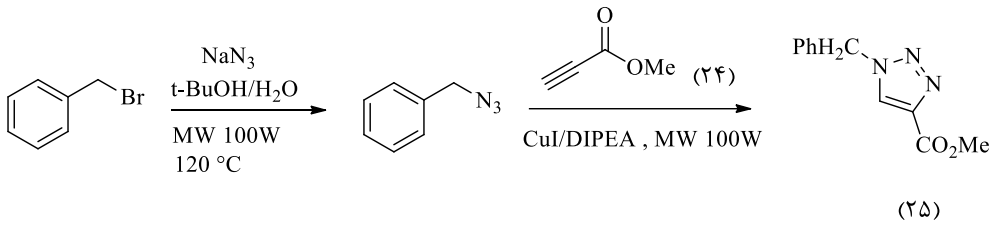
R^1, R^2, R= alkyl, aryl

(۲۳)

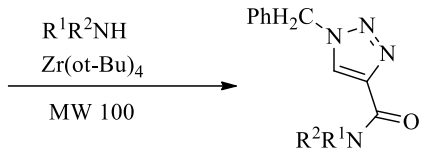
۱-۴-۳- سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول

در سال ۲۰۱۰، یک روش تک ظرفی برای سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها (۲۵) با استفاده از واکنش بنزیل برمید، سدیم آزید و متیل پروپیولات (۲۴)، در حضور کاتالیزگر مس(I) یدید در شرایط ماکروویو، گزارش گردید. در ادامه از واکنش گروه استری با آمین‌های مختلف در حضور باز و در شرایط ماکروویو، تری‌آزول (۲۶) به دست آمد [۳۲].

[1] Guntai

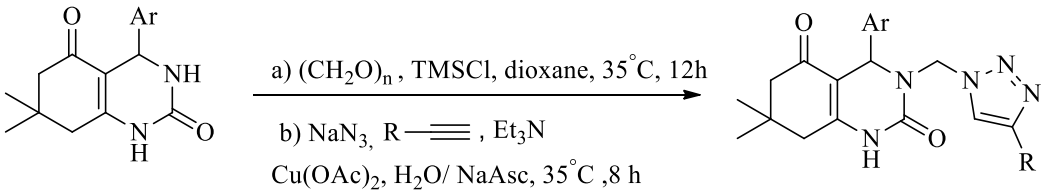


(۲۵)



(۲۶)

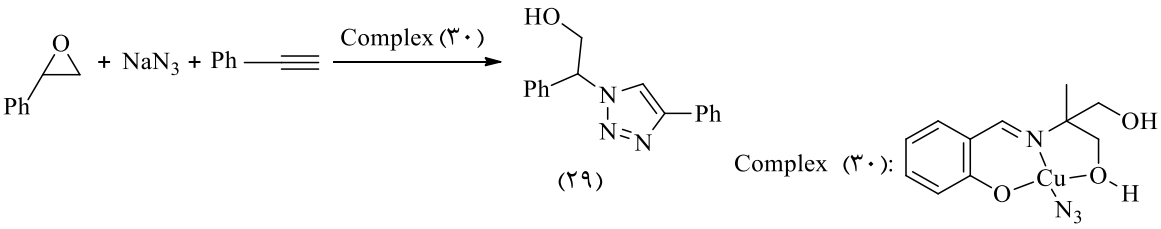
در سال ۲۰۱۳ سنتز تک ظرفی، چهار جزئی جهت تشکیل ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های متصل شده به گروه عاملی آمید ۴،۳-دی-هیدروپیریمیدنون‌ها (۲۷) گزارش شد [۳۳].



(۲۸) (۲۷)

2a: 73%
2b: 70%

نوشیران‌زاده[1] و همکاران در سال ۲۰۱۷ به وسیله‌ی واکنش کلیک، β-هیدروکسی- ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها (۲۹) را از واکنش اپوکسید، سدیم آزید و فنیل استیلن در آب و در حضور کاتالیزگر کمپلکس (۳۰) سنتز کردند [۳۴].

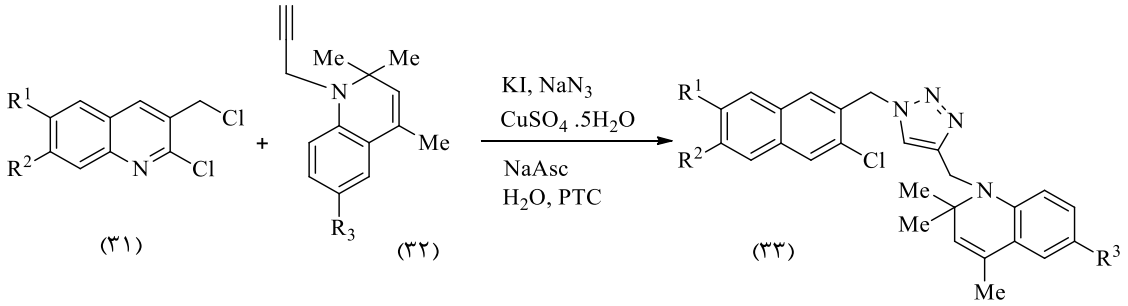


(۲۹)

در سال ۲۰۱۴، از اتصال سیستم‌های کینولین، تری‌آزول و دی‌هیدروکینولین به یکدیگر ترکیبات پلی‌آزا

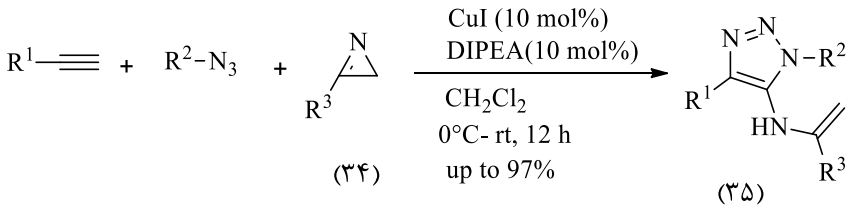
[1] Noshiranzadeh

هتروسیکلی سنتز شده است که دارای خواص بیولوژیکی از بین برنده‌ی سلول‌های سرطان ریه و بازدارندگی PDE4[1] (بیماری مزمن انسدادی ریه) می‌باشند. در این روش مشتقات ۱و۴-دو استخلافی ۳،۲،۱-تری‌آزول که دارای گروه‌های کینولینی (۳۳) در موقعیت ۱ و۴ می‌باشند از طریق واکنش کلیک در حلال آب تهیه شدند [۳۵].



R^1= OMe, Me, H
R^2= Me, H
R^3= OMe, Me, H (PTC= Phenylthiocarbamide)

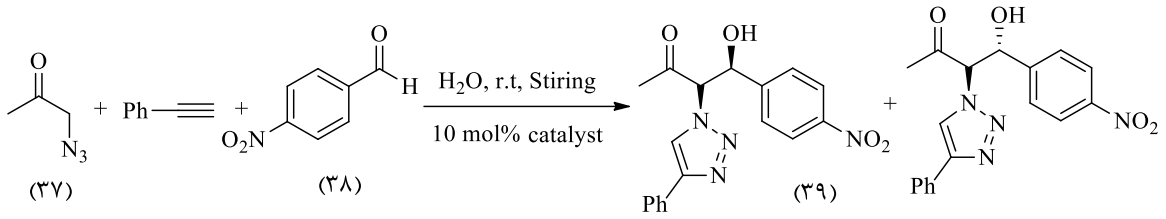
همچنین در سال ۲۰۱۷ تعدادی از مشتقات ۳،۲،۱-تری‌آزول انامینی از واکنش سه جزئی آلکین انتهایی با آزید و ۲*H*-آزیرین (۳۴) در حضور باز دی ایزوپروپیل اتیل آمین وکاتالیز شده به و سیله‌ی مس(I) یدید تهیه شدند. محصولات واکنش از طریق وارد کردن وینیل نیتروژن به پیوند C-Cu از گونه‌های تری‌آزولیل-Cu به دست آمد [۳۶].



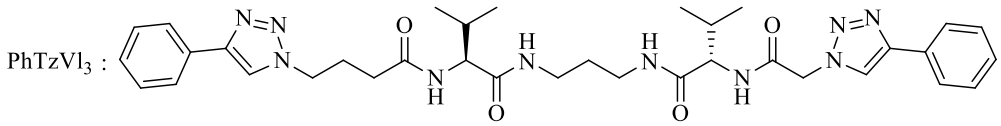
آراوجو[1] و همکارانش توانستند ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها را در حضور یک کاتالیزور دو جانبه و به وسیله‌ی یک سیستم واکنش آلدول-کلیک[2] سنتز کنند. از واکنش چند جزئی بین فنیل استیلن ، پارا نیترو بنزآلدهید

[1] Marco Araujo
[2] Aldol-click reaction

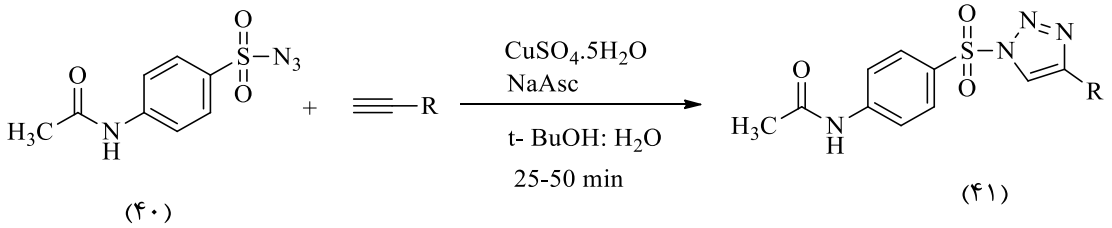
و آزید (۳۷) با ۱۰mol% از کاتالیزور Cu(I)-PhTzVal3 (متالو هیدروژل فیکس شده با فنیل تری‌آزول) در آب مقطر و در دمای اتاق تری‌آزول (۳۹) سنتز شد [۳۷] .



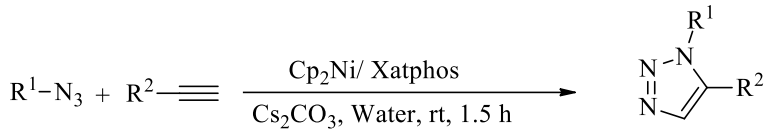
Catalyst: Cu(I)-PhTzVal3



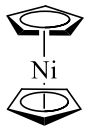
در تحقیق دیگری که در سال ۲۰۱۷ انجام شده است، سولفونیل-۳،۲،۱-تری‌آزول‌های ۱و۴-دو استخلافی (۴۱) سنتز شدند و فعالیت ضد باکتریایی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. تری‌آزول‌های جدید در حضور کاتالیزگر Cu(I) از طریق حلقه‌زایی ۳،۱-دو قطبی، از واکنش پارا-استامیدو بنزن سولفونیل آزید(p-ABSA) با آلکین‌های انتهایی سنتز شدند [۳۸] .



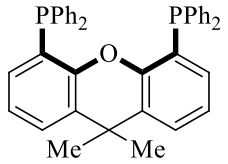
در سال ۲۰۱۷، روشی دیگر برای سنتز ۳،۲،۱-تری آزول‌های ۱و۵-دو استخلافی (۱۲) از طریق حلقه‌زایی آزید-آلکین کاتالیز شده توسط نیکل گزارش شد. واکنش در آب و حلال‌های آلی و باز سزیم کربنات در دمای اتاق انجام شد. با استفاده از این روش تری‌آزول‌های متصل به کربوهیدرات‌ها و اسیدآمینه‌ها تهیه می‌شوند [۳۹].



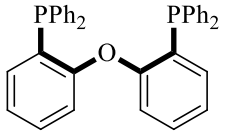
(۱۲)



Cp_2Ni



Xantphos



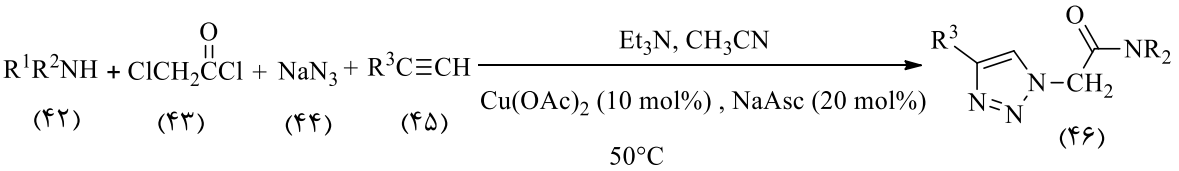
DPEphos

فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۲- بحث و بررسی نتایج

۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها دسته‌ی مهمی از هتروسیکل‌های پنج عضوی دارای نیتروژن هستند که به دلیل سنتز آسان آن‌ها توسط شیمی کلیک و فعالیت‌های بیولوژیکی متنوع، نقش مهمی را نه تنها در شیمی آلی بلکه در شیمی دارویی نیز ایفا می‌کنند [۴۰] . از آن جا که ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها ترکیبات فعال بیولوژیکی هستند و در تهیه‌ی داروها کاربرد دارند سنتز مشتقات جدیدی از آن‌ها و همچنین ارائه‌ی روش‌های جدید برای سنتز این ترکیبات ضروری به نظر می‌رسد. در این پژوهش مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها با استخلاف آمیدی توسط واکنش کلیک سنتز گردید. ابتدا از واکنش ۲-کلرواستیل-کلرید (۴۳) با آمین‌های نوع اول و دوم (۴۲) و سپس سدیم آزید (۴۴) و آلکین انتهایی مانند فنیل استیلن (۴۵) و پروپارژیل الکل در حضور کاتالیزگر مس(II) استات و سدیم آسکوربات ترکیبات جدید ۳،۲،۱-تری‌آزول دو استخلافی (۴۶) سنتز شدند (طرح ۲-۱). این واکنش‌ها به صورت تک ظرفی بوده و بدون جداسازی حدواسط آمیدی، ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها سنتز شدند (طرح ۲-۱).



R^1R^2NH: Primary amine
Secondaryamine
Aromatic amine
Heteraromatic amine

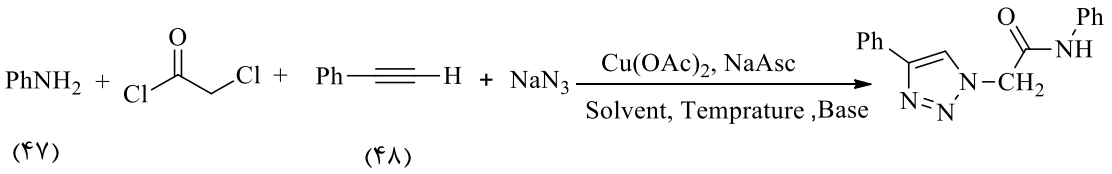
R^3= Ph, CH_2OH, ...

طرح۲-۱: سنتز تک ظرفی ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها

۲-۱- بهینه سازی شرایط واکنش

برای بهینه سازی شرایط واکنش از واکنش آنیلین (۱mmol) (۴۷)، ۲-کلرواستیل‌کلرید (۱/۲mmol)، باز(۲mmol) و فنیل‌استیلن (۴۸) در حضور کاتالیزگر نمک‌های مس(II) و سدیم آسکوربات به عنوان

واکنش مبنا در سنتز مشتقات ۱،۲،۳-تری‌آزول‌های ۱و۴ دو استخلافی استفاده شد (طرح ۲-۲). در این واکنش اثرات نوع و میزان کاتالیزگر دما، باز و حلال بر روی بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرارگرفت. نتایج به دست آمده در جدول (۲-۱) گزارش شده است. مقدار سدیم آسکوربات دو برابر مقدار نمک مس(II) استفاده شد.



طرح ۲-۲: واکنش آنیلین و ۲-کلرواستیل‌کلرید با فنیل استیلن و سدیم آزید در حضور کاتالیزگر در حلال‌های مختلف

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

ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر(mol٪)	حلال	باز	دما (°C)	زمان (h)	بهره (٪)
۱	$CuSO_4.5H_2O$	۱۰	CH_3CN	Et_3N	۵۰	۹	۶۰
۲	$CuSO_4.5H_2O$	۵	CH_3CN	Et_3N	۵۰	۱۰	۲۵
۳	$Cu(OAc)_2$	۱۰	CH_3CN	Et_3N	۵۰	۷	۹۵
۴	$Cu(OAc)_2$	۵	CH_3CN	Et_3N	۵۰	۱۰	۳۵
۵	$Cu(OAc)_2$	۱۰	CH_3CN	Et_3N	r.t.	۱۱	۱۰
۶	$Cu(OAc)_2$	۱۰	DMF	Et_3N	۵۰	۱۰	۲۰
۷	$Cu(OAc)_2$	۱۰	EtOH	Et_3N	۵۰	۱۰	۲۵
۸	$Cu(OAc)_2$	۱۰	CH_3CN	K_2CO_3	۵۰	۱۲	۱۵

۹	$Cu(OAc)_2$	۱۰	DMF	K_2CO_3	۵۰	۱۰	۲۰
۱۰	$Cu(OAc)_2$	۱۰	EtOH	K_2CO_3	۵۰	۱۲	۱۵

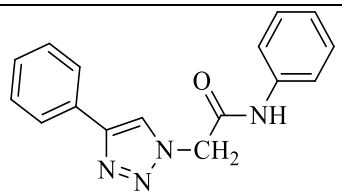
شـــرایط واکنش: آنیلین (۱mmol)، ۲-کلرواســـتیل‌کلرید (۱/۲mmol)، باز(۲mmol)، فنیل‌اســـتیلن (۱/۲mmol)، سدیم آزید (۱/۵mmol) و حلال (۳ml).

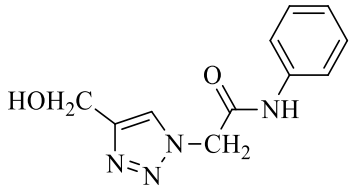
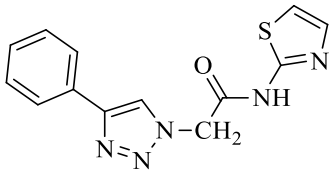
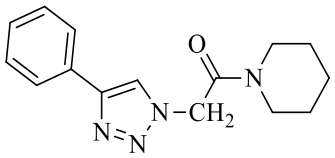
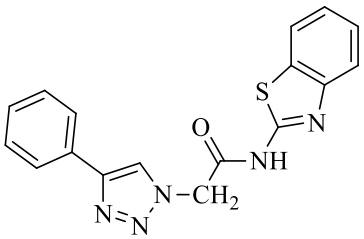
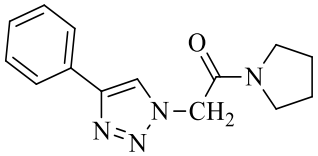
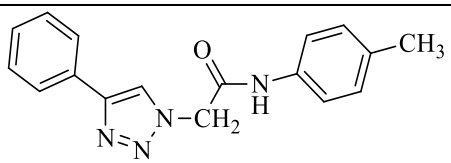
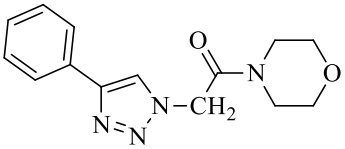
با توجه به جدول (۲-۱) شرایط بهینه برای سنتز ترکیب ۳،۲،۱-تری‌آزول با ا ستخلاف آمیدی، مقدار ۱۰mol٪ از کاتالیزگر مس(II) استات و ۲۰mol٪ سدیم آسکوربات در حلال استونیتریل و دمای $50^{\circ}C$ اســت. در این واکنش ســدیم آســکوربات به عنوان کاهنده عمل کرده و مس(II) را به مس(I) کاهش می‌دهد.

۲-۲- سنتز مشتقات جدید ۳،۲،۱-تری‌آزول

در ادامه با استفاده از شرایط بهینه، مشتقات جدیدی از ترکیب ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها با استخلاف آمیدی سنتز گردید. نتایج این سنتزها در جدول (۲-۲) آورده شده است.

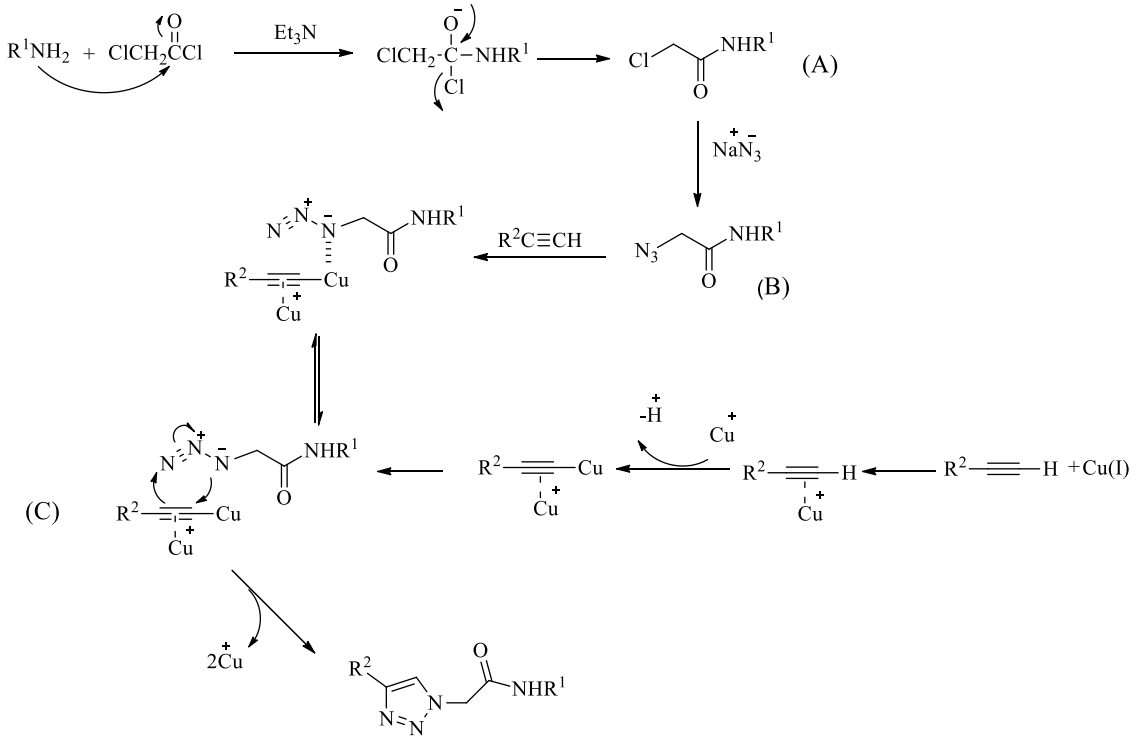
جدول ۲-۲: مشتقات ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های جدید با استخلاف آمیدی

ردیف	ترکیب	ساختار	زمان(h)	بهره‌ی واکنش(٪)	نقطه‌ی ذوب (°C)
۱	۴۶a		۷	۹۵	۲۴۲-۲۴۶

۲	۴۶b		۷	۹۰	۱۸۷-۱۸۹
۳	۴۶c		۱۰	۸۵	۲۵۳-۲۵۵
۴	۴۶d		۸	۸۰	۲۱۰-۲۱۵
۵	۴۶e		۸	۸۷	۲۸۴-۲۸۶
۶	۴۶f		۹	۷۵	۱۷۰-۱۷۳
۷	۴۶g		۹	۷۵	۲۴۵-۲۵۰
۸	۴۶h		۹	۷۰	۲۱۰-۲۱۵

۲-۳- مکانیسم واکنش

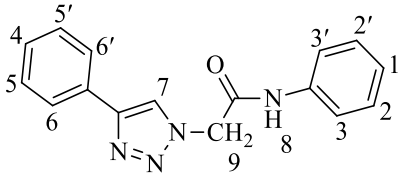
در این واکنش ابتدا آمین نوع اول یا دوم با ۲-کلرواستیل‌کلرید واکنش می‌دهد و ترکیب ۲-کلرواستیل آمید (A) که دارای استخلاف کلر در موقعیت α نسبت به گروه کربونیل می‌باشد تولید می‌شود، سپس با افزودن سدیم آزید واکنش جانشینی نوکلئوفیلی بر روی موقعیت α انجام شده و آزید (B) تشکیل می‌گردد. در ادامه واکنش کلیک در حضور کاتالیزگر مس(I) از طریق واسطه‌ی (C) منجر به سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول می‌گردد (طرح۲-۳).



طرح ۲-۳: مکانیسم سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها با استخلاف آمیدی

۲-۴- شواهد طیفی مشتقات ۱،۲،۳-تری‌آزول‌ها با استخلاف آمیدی

۲-۴-۱- *N*-فنیل-۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)استامید (۴۶a)

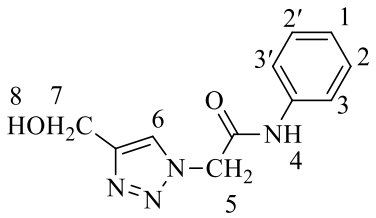


در طیف ^{1}H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پروتون NH آمیدی و CH تری‌آزولی هر کدام به صورت پیک یکتایی به ترتیب در ۱۰/۵۵ و ۸/۶۳ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن دیده می‌شود. در ناحیه‌ی آروماتیک، پروتون‌های (۶ و '۶) در ۷/۹ ppm به صورت پیک دوتایی با ثابت جفت شدن *J*=۷/۲ Hz و با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود. پروتون‌های (۳ و '۳) در ۷/۶۲ ppm به صورت پیک دوتایی با ثابت جفت شدن *J*=۷/۸ Hz و با سطح زیر پیک دو هیدروژن ظاهر شده است. پروتون‌های (۲ و '۲) در ۷/۴۸ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۷/۵ Hz مشاهده می‌گردد. پروتون‌های (۴ و ۵ و '۵) در محدوده‌ی ۷/۳۴ تا ۷/۳۹ ppm به صورت پیک چندتایی با سطح زیر پیک سه هیدروژن دیده می‌شود. پروتون ۱ در ۷/۱۲ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۷/۵ Hz مشاهده می‌شود. پروتون‌های CH_2 نیز در ۵/۴۱ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن ظاهر شده است (طیف شماره‌ی ۱).

در طیف ^{13}C-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پیک مربوط به کربن آلیفاتیک در ۵۲/۸۵ ppm و پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۱۹/۷، ۱۲۳/۵، ۱۲۴/۲، ۱۲۵/۶، ۱۲۸/۳، ۱۳۱/۲، ۱۳۸/۸ و ۱۴۶/۶ ppm و پیک مربوط به C=O در ۱۶۴/۶ ppm قابل مشاهده است (طیف شماره‌ی ۳).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، ارتعاش کششی مربوط به (N-H) در cm^{-1} ۳۲۶۴ و ارتعاش کششی مربوط به (C-H) آلیفاتیکی در cm^{-1} ۲۹۴۴ و ارتعاش کششی مربوط به (C=O) در cm^{-1} ۱۶۷۰ دیده می‌شود (طیف شماره‌ی ۴).

۲-۴-۲-۲-(۴-(هیدروکسی‌متیل)-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-*N*-فنیل-استامید (۴۶b)



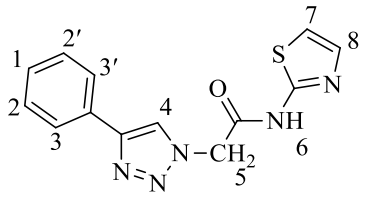
در طیف ^{1}H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پروتون NH آمیدی و CH حلقه‌ی تری‌آزولی هر کدام به صورت پیک یکتایی به ترتیب در ۱۰/۴۸ و ۸ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن دیده می‌شوند. در ناحیه‌ی آروماتیک، پروتون‌های (۳ و '۳) در ۷/۶ ppm به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۸/۱ Hz قابل مشاهده است. پروتون‌های (۲ و '۲) در ۷/۳۵ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*= ۷/۶۵ Hz ظاهر شده است. پروتون ۱ در ۷/۱ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۷/۳۵ Hz مشاهده می‌شود. CH_2 متصل به نیتروژن حلقه‌ی تری‌آزول به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۵/۵ Hz ظاهر شده است. CH_2 متصل به گروه هیدروکسیلی در ۴/۵ ppm به صورت پیک دوتایی و ثابت جفت شدن *J*=۵/۷ Hz با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۵).

در طیف ^{13}C-NMR این ترکیب که در حلال DMSO گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۵۲/۵ و ۵۵/۵ ppm ظاهر شده است و ۶ پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک قابل

مشاهده است. پیک مربوط به C=O در ۱۶۴/۷ ppm دیده می‌شود. جمعا ۹ پیک که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد (طیف شماره‌ی ۷).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، ارتعاش کششی مربوط به (N-H) آمیدی در ۳۲۶۴cm^{-1} و ارتعاش کششی مربوط به (C=O) آمیدی در ۱۶۷۰ cm^{-1} و ارتعاش کششی مربوط به (O-H) الکلی به صورت پیک پهن شده در ۳۲۶۴ cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره‌ی ۸).

۲-۴-۳- ۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-*N*-(تیازول-۲-ایل) استامید (۴۶c)



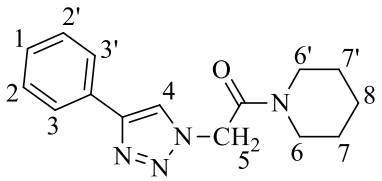
در طیف ^{1}H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پروتون NH آمیدی و CH حلقه‌ی تری‌آزولی هر کدام به صورت پیک یکتایی به ترتیب در ۱۲/۶۸ و ۸/۶۴ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌شوند. در ناحیه‌ی آروماتیک، پروتون‌های (۳ و '۳) در ۷/۸۹ ppm به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۷/۵ Hz ظاهر شده است. پروتون ۸ در ۷/۵۴ ppm به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۳/۶ Hz دیده می‌شود. پروتون‌های (۲ و '۲) در ۷/۴۸ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۷/۵ Hz قابل مشاهده است. پروتون ۱ در ۷/۳۷ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۷/۳۵ Hz و پروتون ۷ در ۷/۳۰ ppm به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*= ۳/۳ Hz ظاهر شده است. پروتون‌های CH_2 نیز در ۵/۵ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن دیده می‌شود (طیف

شماره‌ی ۹).

در طیف ^{13}C-NMR این ترکیب که در حلال DMSO گرفته شده است، پیک مربوط به کربن آلیفاتیک در ۵۲/۰۸ ppm و پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۱۴/۶، ۱۲۳/۵، ۱۲۵/۶، ۱۲۸/۰، ۱۲۹/۴، ۱۳۱/۱ و ۱۴۶/۸ ppm ظاهر شده است (طیف شماره‌ی ۱۱).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، ارتعاش کششی مربوط به (N-H) در ۳۰۲۷ cm^{-1}، ارتعاش کششی مربوط به (C=O) آمیدی در ۱۶۹۹ cm^{-1}، و ارتعاش کششی مربوط به (C=C) در ۱۴۶۵ و ۱۵۹۳ cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره‌ی ۱۲)

۲-۴-۴- ۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-۱-(پای‌پیریدین-۱-ایل) اتانون (۴۶d)



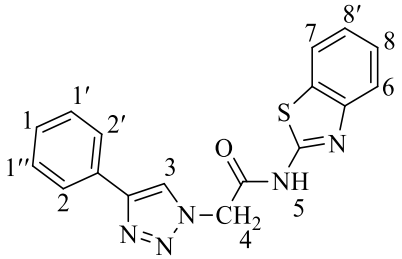
در طیف ^{1}H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، CH تری‌آزولی در ppm ۸/۴۸ به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن دیده می‌شود. در ناحیه‌ی آروماتیک، پروتون‌های (۳ و '۳) در ۷/۸۸ ppm به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۷/۲ Hz قابل مشاهده است. پروتون‌های (۲ و '۲) در ۷/۴۵ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۷/۵ Hz ظاهر شده است. پروتون ۱ در ۷/۳۵ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۷/۳۵ Hz قابل مشاهده است. پروتون‌های CH_2 در ۵/۵۲ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن دیده می‌شود. در ناحیه‌ی آلیفاتیک، پروتون‌های(۶ و '۶) در محدوده‌ی ۳/۴۵ تا ۳/۴۹ ppm به صورت پیک

چندتایی با سطح زیر پیک چهار هیدروژن مشاهده می‌گردد. پروتون‌های (۷ و'۷) در ppm ۱/۶۱ به صورت پیک چندتایی با سطح زیر پیک چهار هیدروژن و پروتون‌های ۸ در ppm ۱/۴۸ به صورت پیک چندتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن ظاهر شده است (طیف شماره‌ی ۱۳).

در طیف ^{13}C-NMR که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، ۶ پیک مربوط به کربن‌های آلیفاتیک ظاهر شده است. ۶ پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک قابل مشاهده است.پیک مربوط به C=O در ppm ۱۶۴/۲ دیده می‌شود. جمعا ۱۳ پیک که با تعداد انواع کربن مطابقت دارد (طیف شماره‌ی ۱۵).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، ارتعاش کششی مربوط به (C-H) آروماتیکی در cm^{-1} ۳۱۳۶ و ارتعاش کششی مربوط به (C-H) آلیفاتیکی در cm^{-1} ۲۹۴۴ و ارتعاش کششی مربوط به (C=O) آمیدی در cm^{-1} ۱۶۴۴ دیده می‌شود (طیف شماره‌ی ۱۶).

۲-۴-۵- *N*-(بنزو[*d*]تیازول-۲-ایل)-۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری-آزول-ایل) استامید (۴۶e)



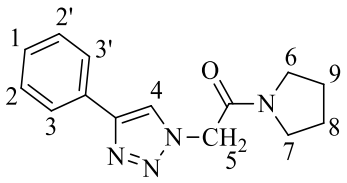
در طیف ^{1}H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پروتون آمیدی و CH حلقه‌ی تری‌آزولی هر کدام به ترتیب در ۱۲/۹۶ و ppm ۸/۶۶ به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن دیده می‌شوند. در ناحیه‌ی آروماتیک، پروتون ۶ درppm ۸/۰۲ به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۷/۸ Hz ظاهر شده است. پروتون‌های (۲ و'۲) در ppm ۷/۹ به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۷/۲ Hz دیده

می‌شود. پروتون ۷ در ۷/۸۱ ppm به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن J=۷/۸ Hz قابل مشاهده است. پروتون‌های (۱ و'۱ و "۱) در محدوده‌ی ۷/۴۶ تا ۷/۵۱ ppm به صورت پیک چندتایی با سطح زیر پیک سه هیدروژن و پروتون‌های (۸ و '۸) در محدوده‌ی ۷/۳۲ تا ۷/۴ ppm به صورت پیک چندتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن ظاهر شده‌اند. پروتون‌های CH_2 در ۵/۶۳ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر یک هیدروژن مشاهده می‌گردد (طیف شماره‌ی ۱۷).

در طیف ^{13}C-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پیک مربوط به کربن آلیفاتیک در ۵۲/۳۰ ppm دیده می‌شود. ۱۳ پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک ظاهر شده است و پیک مربوط به C=O در ۱۶۶/۲ ppm قابل مشاهده است. جمعا ۱۵ پیک که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد (طیف شماره‌ی ۱۹).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، ارتعاش کششی مربوط به پیوند (N-H) در ۳۱۳۶ cm^{-1} و ارتعاش کششی مربوط به (C-H) حلقه‌ی آروماتیکی در ۳۰۴۰ cm^{-1} و ارتعاش کششی مربوط به (C-H) آلیفاتیکی در ۲۹۶۰ cm^{-1} و ارتعاش مربوط به (C=O) آمیدی در ۱۵۳۶ cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره‌ی ۲۰).

۲-۴-۶- ۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-۱-(پیرولیدین-۱-ایل)اتانون (۴۶f)



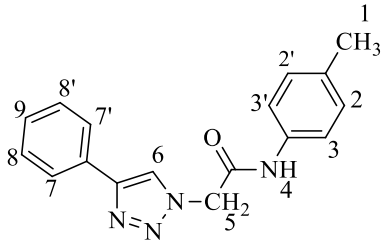
در طیف ^{1}H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، CH تری‌آزولی در ppm ۸/۴۹ به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن قابل مشاهده است. در ناحیه‌ی آروماتیک،

پروتون‌های (۳ و'۳) در ۷/۹۰ ppm به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن J=۴/۲ Hz قابل مشاهده است. پروتون‌های (۲ و'۲) در ۷/۴۸ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن J=۵/۱۷ Hz و پروتون ۱ در محدوده‌ی ۷/۳۳ تا ۷/۳۸ ppm به صورت پیک چندتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن دیده می‌شود. در ناحیه‌ی آلیفاتیک، پروتون‌های (۶ یا ۷) در ۳/۵۷ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن Hz J=۶/۷۵ مشاهده می‌گردد. پروتون‌های CH_2 در ۵/۴۲ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن دیده می‌شود. پروتون‌های (۶ یا ۷) در ۳/۳۶ ppm به صورت پیک چهارتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن J=۴/۲۷ Hz ظاهر شده است. پروتون‌های (۸ یا ۹) در ppm ۱/۹۵ به صورت پیک پنج‌تایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن J= ۶/۵۲ Hz و پروتون‌های (۸ یا ۹) در ۱/۸۲ ppm به صورت پیک پنج‌تایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن J=۶/۶۵ Hz دیده می‌شود (طیف شماره‌ی ۲۱).

در طیف ^{13}C-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، ۵ پیک مربوط به کربن‌های آلیفاتیک ظاهر شده است.۶ پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک قابل مشاهده است. پیک مربوط به C=O نیز در ۱۶۴/۱ ppm دیده می‌شود. جمعا ۱۲ پیک که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد (طیف شماره‌ی ۲۳).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، ارتعاش کششی مربوط به (C-H) آروماتیکی در ۳۱۲۰ cm^{-1} و ارتعاش کششی مربوط به (C-H) آلیفاتیکی در ۲۹۷۶ cm^{-1} و ارتعاش کششی مربوط به (C=O) آمیدی در ۱۶۴۴ cm^{-1} و ارتعاش کششی مربوط به (C-N) در ۱۲۲۸ cm^{-1} دیده می‌شود (طیف شماره‌ی ۲۴).

۲-۴-۷- ۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-*N*-(*p*-تولیل)استامید (۴۶g)



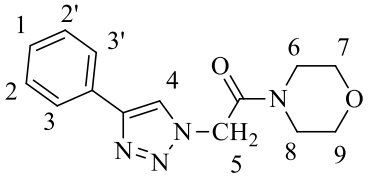
طیف ^{1}H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پروتون آمیدی و CH حلقه‌ی تری‌آزولی هر کدام به ترتیب در ۱۰/۴۷ و ۸/۶۲ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود. در ناحیه‌ی آروماتیک، پروتون‌های (۷ و '۷) در ۷/۹۱ppm به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و ثابت جفت شدن *J*=۴/۲ Hz قابل مشاهده است. پروتون‌های (۳ و '۳) در ۷/۱۶ ppm به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و با ثابت جفت شدن *J*=۸/۴ Hz ظاهر شده است. پروتون‌های(۲ و '۲) در ۷/۴۶ ppm به صورت پیک دوتایی و با ثابت جفت شدن *J*=۷/۸ Hz و پروتون‌های (۸ و '۸) در ۷/۵۰ppm به صورت پیک سه‌تایی و ثابت جفت شدن *J*=۶/۶۵ Hz با سطح زیر پیک چهار پروتون‌های (۷ و '۷) در ۷/۹۱ppm به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و ثابت جفت شدن *J*=۴/۲ Hz قابل مشاهده است. ظاهر شده است. پروتون ۹ در ۷/۳۶ ppm به صورت پیک چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌گردد. پروتون‌های CH_2 در ۵/۳۹ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون‌های CH_3 در ۲/۲۷ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک سه پروتون دیده می‌شود (طیف شماره‌ی ۲۵).

در طیف ^{13}C-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پیک مربوط به کربن‌های آلیفاتیک به ترتیب در ۲۰/۹۳ و ۵۲/۸۲ ppm و ۱۰ پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک و پیک مربوط به C=O در ۱۶۴/۴ppm قابل مشاهده است. جمعا ۱۳پیک وجود دارد که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت

دارد (طیف شماره‌ی ۲۷).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته است، ارتعاش کششی مربوط به پیوند (N-H) در $۳۲۸۰\ cm^{-1}$ و ارتعاش کششی مربوط به(C=O) آمیدی در $۱۶۶۷\ cm^{-1}$ دیده می‌شود (طیف شماره‌ی ۲۸).

۲-۴-۸- ۱-مورفولین-۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)اتانون (۴۶h)



در طیف ^{1}H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، CH حلقه‌ی تری‌آزولی در ۸/۴۸ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون قابل مشاهده است. پروتون‌های CH_2 در ۵/۵۵ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن ظاهر شده است. در ناحیه‌ی آروماتیک، پروتون‌های (۳ و ´۳) در ۷/۸۸ ppm به صورت پیک دوتایی و با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۲/۳۲ Hz دیده می‌شود. پروتون‌های (۲ و ´۲) در ۷/۵ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۲/۳۵ Hz مشاهده می‌شود. پروتون ۱ در محدوده‌ی ۷/۳۳ تا ۷/۳۸ ppm به صورت پیک چندتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن مشاهده می‌گردد. در ناحیه‌ی آلیفاتیک، پروتون‌های (۷ یا ۹) در ۳/۶۹ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۴/۶۵Hz دیده می‌شود. پروتون‌های (۷ یا ۹) در ۳/۶۲ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۴/۸ Hz ظاهر شده است. پروتون‌های (۶ یا ۸) در ۳/۵۷ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن Hz *J*=۴/۶۵ قابل مشاهده است. پروتون‌های (۶ یا ۸) در ۳/۴۹ ppm به صورت پیک سه‌تایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن *J*=۴/۶۵ Hz دیده می‌شود (طیف شماره‌ی ۲۹).

در طیف ^{13}C-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، ۵ پیک مربوط به کربن‌های آلیفاتیک و ۶ پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک و پیک مربوط به C=O در ۱۶۴/۹ ppm مشاهده می‌گردد. جمعا ۱۲ پیک که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد (طیف شماره‌ی ۳۱).

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، ارتعاش کششی مربوط به (C-H) آروماتیکی در ۳۱۳۶ cm^{-1} و ارتعاش کششی مربوط به (C-H) آلیفاتیکی در ۲۹۹۲ cm^{-1} و ارتعاش کششی مربوط به (C=O) آمیدی در ۱۶۴۴ cm^{-1} و ارتعاش کششی مربوط به (C-N) در ۱۲۳۸ cm^{-1} و ارتعاش کششی مربوط به (C-O) در ۱۱۱۳ cm^{-1}دیده می‌شود (طیف شماره‌ی۳۲).

۲-۵- نتیجه گیری

در این پژوهش مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها از واکنش آمین‌ها با ۲-کلرواستیل‌کلرید در حضور سدیم آزید و آلکین‌های انتهایی با استفاده از کاتالیزگر مس(II) استات و سدیم آسکوربات سنتز گردید.

از مزیت این روش می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- واکنش چند جزئی و تمام ترکیبات سنتز شده جدید می‌باشد.

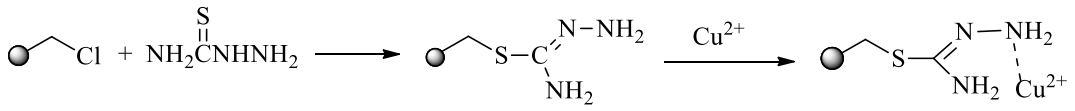
۲- انجام واکنش به صورت تک ظرفی که نیاز به جداسازی واسطه‌ها و انجام واکنش‌های بعدی نیست.

۳- استفاده از کاتالیزگر ارزان و در دسترس مس(II) استات که به سادگی از محیط واکنش قابل جداسازی است.

۴- انجام واکنش بدون نیاز به جو خنثی

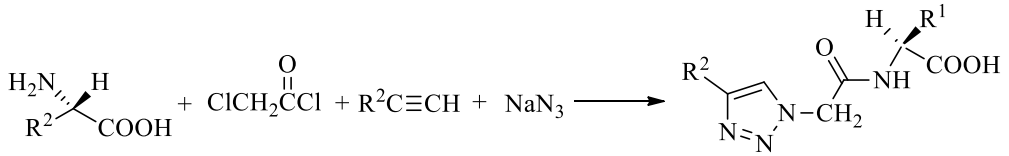
۲-۶- آینده نگری

۱- انجام واکنش در حضور کاتالیزگرهای ناهمگن پلی‌وینیل کلرید عامل‌دار شده با تیوسمی کاربازید



طرح ۲-۴: تهیه کاتالیزگر ناهمگن پلی‌وینیل کلرید عامل‌دار شده با تیوسمی کاربازید

۲- انجام واکنش با اســتفاده از آمینو اســیدهای فعال نوری و ســنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های فعال نوری



طرح ۲-۵: سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های فعال نوری

فصل سوم

بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۳-۱- دستگاه‌ها

طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته‌ای هیدروژن ^{1}H-NMR با میدان ۳۰۰ MHz وکربن ^{13}C-NMR با میدان ۷۵ MHz به وسیله‌ی بخش آنالیز دستگاهی پژوهشکده‌ی بوعلی سینا مشهد انجام شده است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یکتایی (s)، دوتایی (d)، سه‌تایی (t)، دوتایی-دوتایی (dd)، مشخص شده‌اند. از (TMS) نیز به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است. طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrometer ثبت شده است. طیف‌های ترکیبات جامد به صورت قرص‌های KBr گرفته شده است. فرکانس ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشد. نقطه‌ی ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead/ Electhermal اندازه‌گیری شده است.

۳-۲- مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری اکروس[1]، فلوکا[2] و مرک[3] خریداری شده است و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته است. حلال‌ها از بعضی شرکت‌های داخلی تهیه شدند. پیشرفت واکنش توسط کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با استفاده از صفحه‌های سیلیکاژل کنترل و ترکیبات به وسیله‌ی تابش‌دهی با نور ماوراء بنفش (UV) مشاهده شدند. فراورده‌های تهیه شده به وسیله‌ی تبلور مجدد جداسازی و خالص‌سازی شدند.

---

[1] Across
[2] Fluka
[3] Merck

۳-۳- تهیه‌ی مشتقات جدید ۱،۲،۳-تری‌آزول‌ها با استخلاف آمیدی

مخلوطی از آمین نوع اول یا دوم (۱ mmol)، ۲-کلرواستیل‌کلرید (۱/۲mmol) و تری‌اتیل‌آمین (mmol ۲) در حلال استونیتریل در دمای ۵۰°C و به مدت ۲ ساعت هم زده شد (مصرف شدن کامل آمین با TLC کنترل شد). سپس سدیم آزید (۱/۵mmol)، فنیل استیلن (۱/۲ mmol) و مس(II) استات (۱۰mol%) به همراه سدیم آسکوربات (۲۰ mol%) به مخلوط واکنش اضافه و در دمای ۵۰°C و به مدت ۵ ساعت دیگر هم‌زدن ادامه یافت. پس از کامل شدن واکنش (اتمام واکنش با TLC کنترل شد) حلال تبخیر و رسوب با نسبت ۱:۱ آب و آمونیاک شسته و با تبلور در اتانول، خالص‌سازی گردید.

۳-۳-۱- *N* -فنیل-۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل) استامید (۴۶a)

دمای ذوب: °C ۲۴۲-۲۴۶ بهره‌ی واکنش: ٪۹۵ زمان:۶ ساعت

^{1}H-NMR (۳۰۰MHz, DMSO-d_6): ۵/۴ (s, ۲H, CH_2), ۷/۱۲ (t, ۱H, *J*= ۷/۵ Hz, ArH), ۷/۳۴-۷/۳۹ (m, ۳H, ArH), ۷/۴۸ (t, ۲H, *J*= ۷/۵Hz, ArH), ۷/۶۲ (d, ۲H, *J*= ۷/۸Hz, ArH), ۷/۹ (d, ۲H, *J*=۷/۲ Hz, ArH), ۸/۶۳ (s, ۱H, CH of triazole), ۱۰/۵ (s, ۱H, N-H).

^{13}C-NMR (۷۵MHz, DMSO-d_6): ۵۲/۸, ۱۱۹/۷, ۱۲۳/۵, ۱۲۴/۲۹, ۱۲۵/۶, ۱۲۸/۳, ۱۳۱/۲, ۱۳۸/۸, ۱۴۶/۶, ۱۶۴/۶ ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): ۳۲۶۴, ۳۱۳۶, ۲۹۴۴,۱۶۷۰,۱۵۹۶,۱۵۴۲, ۱۴۴۰, ۱۲۵۴, ۱۲۳۲, ۱۱۹۶, ۱۰۸۱, ۹۶۶cm^{-1}.

۳-۳-۲- ۲-(۴-(هیدروکسی‌متیل)-*۱H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-*N*-فنیل-استامید (۴۶b)

دمای ذوب: ۱۸۷-۱۸۹ °C بهره‌ی واکنش: ۹۰٪ زمان: ۶ ساعت

^{1}H-NMR (۳۰۰MHz, DMSO-d_6): ۴/۵۶ (d, ۲H, *J*=۵/۷ Hz, CH_2OH), ۵/۲۴ (t,۱H, *J*= ۵/۵ Hz, OH), ۵/۳۲ (s, ۲H, CH_2N), ۷/۱ (t,۱H, *J*=۷/۳۵ Hz, ArH), ۷/۳۵ (t, ۲H, *J*=۷/۶۵ Hz, ArH), ۷/۶ (d, ۲H, *J*=۸/۱ Hz, ArH), ۸ (s, ۱H, CH of triazole),۱۰/۴۸ (s, ۱H, NH).

^{13}C-NMR (۷۵MHz, DMSO-d_6): ۵۲/۵, ۵۱/۵, ۱۱۹/۶, ۱۲۴/۲, ۱۲۴/۸, ۱۲۹/۳, ۱۳۸/۹, ۱۴۸/۲, ۱۶۴/۷ ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): ۳۲۶۴, ۱۶۹۶, ۱۶۷۰, ۱۵۹۳, ۱۵۵۲, ۱۴۹۱, ۱۴۴۳, ۱۳۰۵, ۱۲۵۴, ۱۱۳۶ cm^{-1}

۳-۳-۳- ۲-(۴-فنیل-*۱H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-*N*-(تیازول-۲-ایل) استامید (۴۶c)

دمای ذوب: ۲۵۳-۲۵۵ °C بهره‌ی واکنش: ۸۵٪ زمان: ۸ ساعت

^{1}H-NMR (۳۰۰MHz, DMSO-d_6): ۵/۵ (s, ۱H, CH_2), ۷/۳ (d, ۱H, *J*=۳/۳ Hz, ArH), ۷/۳۷ (t, ۱H, *J*=۷/۳۵ Hz, ArH), ۷/۴۸(t, ۲H, *J*=۷/۵ Hz, ArH), ۷/۵۴(d, ۱H, *J*=۳/۶ Hz, ArH), ۷/۸۹(d, ۲H, *J*=۷/۵ Hz, ArH), ۸/۶۴(s, ۱H, CH of triazole), ۱۲/۶۸(s, ۱H, NH).

^{13}C-NMR (۷۵MHz, DMSO-d_6): ۵۲/۰۸, ۱۱۴/۶, ۱۲۳/۵, ۱۲۵/۶, ۱۲۸/۴, ۱۲۹/۴, ۱۳۱/۱, ۱۴۶/۸ ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): ۳۴۴۰, ۳۰۲۷, ۲۷۳۶, ۱۶۹۹, ۱۵۹۳, ۱۴۶۵, ۱۳۵۶, ۱۲۸۶, ۱۱۹۶, ۱۱۷۱,

۹۵۶, ۷۴۶ cm^{-1}.

۳-۳-۴- ۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-۱-(پای‌پیریدین-۱-ایل) اتانون (۴۶d)

دمای ذوب: ۲۱۰-۲۱۵ °C بهره‌ی واکنش: ۸۰٪ زمان: ۸ ساعت

^{1}H-NMR (۳۰۰MHz, DMSO-d_6):۱/۴۸ (m, ۲H, CH_2 of pypiridin), ۱/۶ (m, ۴H, CH_2 of pypiridin), ۳/۴۸ (m, ۴H, CH_2 of pypiridin), ۵/۵ (s, ۲H, CH_2), ۷/۳۵ (t, ۱H, *J*=۷/۳۵ Hz, ArH), ۷/۴۷ (t, ۲H, *J*= ۷/۵ Hz, ArH), ۷/۸ (d, ۲H, *J*=۷/۲ Hz, ArH), ۸/۴۸ (s, ۱H, CH of triazole).

^{13}C-NMR (۷۵MHz, DMSO-d_6): ۲۴/۳, ۲۵/۶, ۲۶/۲, ۴۲/۹, ۴۵/۶, ۵۱/۳, ۱۲۳/۶, ۱۲۵/۵, ۱۲۸/۲, ۱۲۹/۳, ۱۳۱/۳, ۱۴۶/۵, ۱۶۴/۲ ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): ۳۱۳۶, ۲۹۴۴, ۲۸۴۸, ۱۶۵۴, ۱۶۴۴, ۱۴۷۲, ۱۳۶۶, ۱۲۵۴, ۱۲۸۸, ۱۰۷۵ cm^{-1}.

۳-۳-۵- *N*-(بنزو[*d*]تیازول-۲-ایل)-۲-(۴-فنیل۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-ایل) استامید (۴۶e)

دمای ذوب: ۲۸۴-۲۸۶ °C بهره‌ی واکنش: ۸۷٪ زمان: ۸ ساعت

^{1}H-NMR (۳۰۰MHz, DMSO-d_6): ۵/۶۳ (s, ۲H, CH_2), ۷/۳۶ (q, ۲H, *J*=۷/۶ Hz, ArH), ۷/۴۶-۷/۵۱ (m, ۳H, Ar-H), ۷/۸۱ (d, ۱H, *J*= ۷/۸ Hz, Ar-H), ۷/۹ (d, ۲H, *J*= ۷/۲ Hz, Ar-H), ۸/۰۲ (d, ۱H, *J*= ۷/۸ Hz, Ar-H), ۸/۶۶ (s, ۱H, CH of triazole), ۱۲/۹۶ (s, ۱H, NH).

^{13}C-NMR (۷۵MHz, DMSO-d_6): ۵۲/۳, ۱۲۱/۲, ۱۲۲/۳, ۱۲۳/۶, ۱۲۴/۳, ۱۲۵/۶, ۱۲۶/۷, ۱۲۸/۴, ۱۲۹/۴, ۱۳۱/۱, ۱۴۶/۸, ۱۵۷/۸, ۱۶۶/۲ ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): ۳۱۳۶, ۳۰۴۰, ۲۹۶۰, ۱۷۱۸, ۱۵۹۶, ۱۵۳۶, ۱۴۳۶, ۱۲۷۰, ۱۱۷۴, ۹۶۹, ۷۸۴ cm^{-1}.

۳-۳-۶- ۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-۱-(پیرولیدین-۱-ایل)اتانون (۴۶f)

دمای ذوب: ۱۷۰-۱۷۳ °C بهره‌ی واکنش: ۷۵٪ زمان: ۹ ساعت

^{1}H-NMR (۳۰۰MHz, DMSO-d_6): ۱/۸۲ (qui, ۲H, *J*=۶/۶۵ Hz, CH_2 of pyrrolidin), ۱/۹۵ (qui, ۲H, *J*= ۶/۵۲ Hz, CH_2 of pyrrolidin), ۳/۳۶ (t, ۲H, *J*=۴/۲۷ Hz, CH_2 of pyrrolidin), ۳/۵۷ (t, ۲H, *J*=۶/۷۵ Hz, CH_2 of pyrrolidin), ۵/۴۲ (s, ۲H, CH_2), ۷/۳۳-۷/۳۸ (m, ۱H, ArH), ۷/۴۸ (t, ۲H, *J*=۵/۱۷ Hz, ArH), ۷/۹ (t, ۲H, *J*=۴/۲ Hz, ArH), ۸/۴۹ (s,۱H, CH of triazole).

^{13}C-NMR (۷۵MHz, DMSO-d_6): ۲۴/۲, ۲۶/۰۷, ۴۰/۸, ۴۶/۳, ۵۱/۹, ۱۲۳/۴, ۱۲۵/۵, ۱۲۸/۲, ۱۲۹/۳, ۱۳۱/۳, ۱۴۶/۵, ۱۶۴/۱ ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): ۳۱۲۰, ۲۹۷۶, ۲۸۸۰, ۱۶۵۷, ۱۶۴۴, ۱۴۵۲, ۱۳۳۷, ۱۲۲۸, ۱۰۷۸, ۹۷۶, ۸۱۹, ۷۶۱ cm^{-1}.

۳-۳-۷- ۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)-*N*-(*p*-تولیل)استامید (۴۶g)

دمای ذوب: ۲۴۵-۲۵۰ °C بهره‌ی واکنش: ۷۵٪ زمان: ۹ ساعت

^{1}H-NMR (۳۰۰MHz, DMSO-d_6): ۲/۲۷ (s, ۳H, CH_3), ۵/۳۹ (s,۲H, CH_2), ۷/۱۶ (d, ۲H, *J*=۸/۴ Hz, ArH), ۷/۳۶ (m, ۱H, ArH), ۷/۴۶ (d, ۲H, *J*=۷/۸ Hz, ArH), ۷/۵۰ (t, ۲H, *J*=۶/۶۵ Hz,

ArH), ۷/۹۱ (t, ۲H, *J*=۴/۲ Hz, ArH), ۸/۶۲ (s, ۱H, CH of triazole), ۱۰/۴۷ (s, ۱H, NH).

^{13}C-NMR (۷۵MHz, DMSO-d_6); ۲۰/۹, ۵۲/۸, ۱۱۹/۷, ۱۲۳/۵, ۱۲۵/۶, ۱۲۸/۳, ۱۲۹/۴, ۱۲۹/۷, ۱۳۱/۲, ۱۳۳/۲, ۱۴۶/۶, ۱۶۴/۴ ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): ۳۲۸۰, ۳۰۷۲, ۱۶۶۷, ۱۶۰۹, ۱۵۴۸, ۱۵۱۰, ۱۳۱۲, ۱۲۵۴, ۹۶۳, ۸۱۹, ۷۶۱, ۶۹۱ cm^{-1}.

۳-۳-۸- ۱-مورفولین-۲-(۴-فنیل-۱*H*-۱،۲،۳-تری‌آزول-۱-ایل)اتانون (۴۶h)

دمای ذوب: ۲۱۰-۲۱۵ °C بهره‌ی واکنش: ۷۰٪ زمان: ۹ ساعت

^{1}H-NMR (۳۰۰ MHz, DMSO-d_6): ۳/۴۹ (t, ۲H, *J*=۴/۶۵ Hz, CH_2 of morpholin), ۳/۵۷ (t, ۲H, *J*=۴/۶۵ Hz, CH_2 of morpholin), ۳/۶۲ (t, ۲H, *J*=۴/۸ Hz, CH_2 of morpholin), ۳/۶۹ (t, ۲H, *J*=۴/۶۵ Hz, CH_2 of morpholin), ۵/۵۵ (s, ۲H, CH_2), ۷/۳۳-۷/۳۸ (m, ۱H, ArH), ۷/۵ (t, ۲H, *J*=۱/۳۵ Hz, ArH), ۷/۸۸ (d, ۲H, *J*=۲/۳۲ Hz, ArH), ۸/۴۸ (s, ۱H, CH of triazole).

^{13}C-NMR (۷۵ MHz, DMSO, d_6), ۴۲/۴, ۴۵/۲, ۵۱/۲, ۶۶/۳, ۶۶/۴, ۱۲۳/۵, ۱۲۵/۲, ۱۲۸/۵, ۱۲۹/۴, ۱۳۱/۲, ۱۴۶/۵, ۱۶۴/۹ ppm.

IR (KBr, cm^{-1}): ۳۱۳۶, ۲۹۹۲, ۱۶۶۴, ۱۶۴۴, ۱۴۷۲, ۱۱۳۶۰, ۱۲۹۹, ۱۲۷۳, ۱۲۳۸, ۱۱۱۳, ۱۰۳۶, ۸۱۹, ۷۶۸, ۶۹۴, ۶۰۸ cm^{-1}.

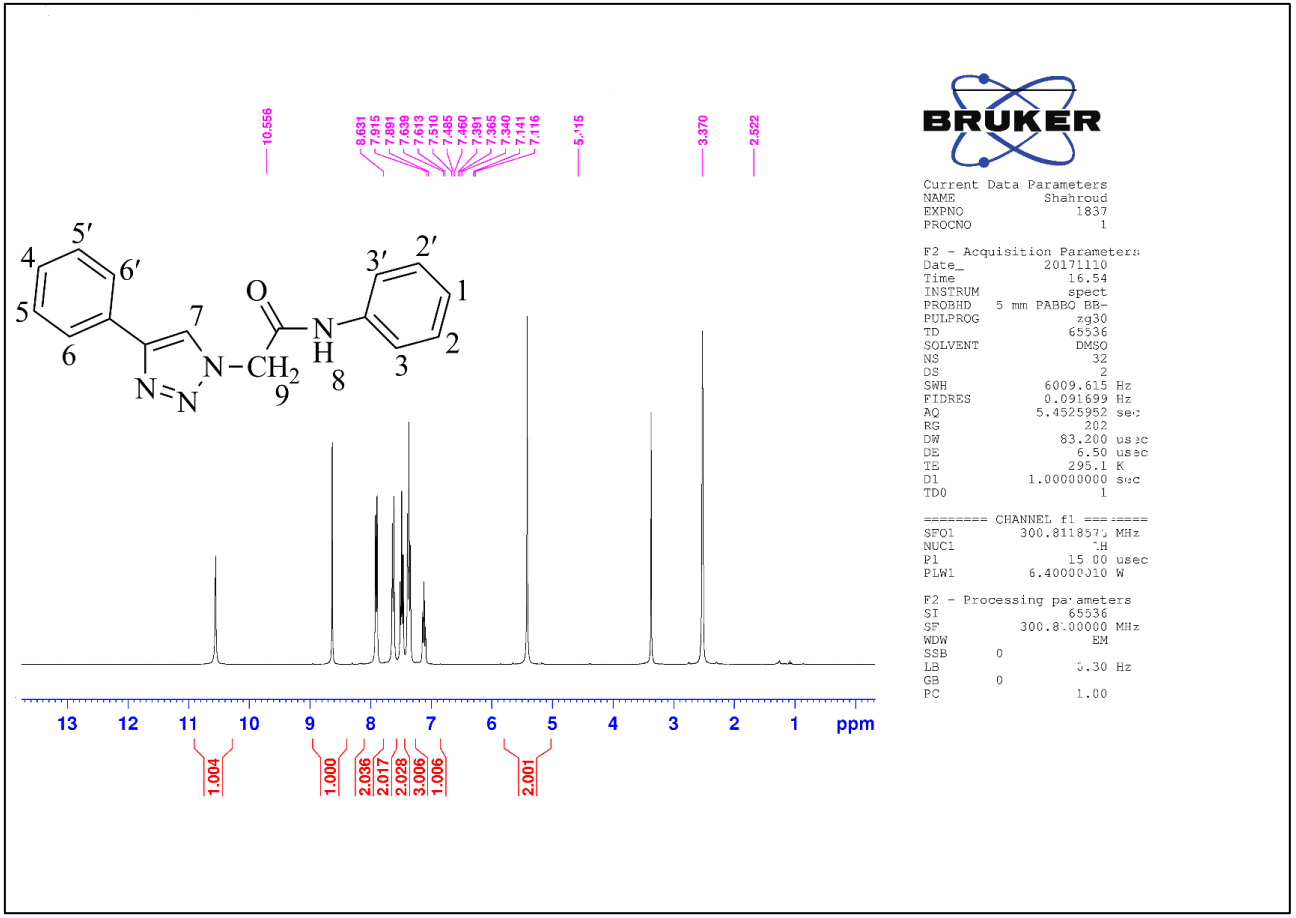
مراجع

1. Kolb, H.C.; Finn, M.; Sharpless, K. B. *Angew*. *Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 2004.
2. Liang, L.; Astruc, D. *An overview, Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933.
3. Nandivada, H.; Lahnn, J. *Adv. Mater*. **2007**, *19*, 2197.
4. Coura, J. R.; De Castro, S. L. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. **2002**, *97*, 3.
5. Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug. Discov. Today*. **2003**, *8*, 1128.
6. Blum, C. A.; Zheng X.; De Lombaert, S. *J. Med. Chem*. **2004**, *47*, 2318.
7. Breccia, A.; Cavalleri B.; Adams, G. E. In. *"Nitroimidazoles; Chemistry, Pharmacology and Clinical Applications", Plenum Press, New York*. **1982**.
8. Wei, F.; Wang, W.; Ma,Y.; Tung, C. H.; Xu.; Z. *Chem. Comm*. **2016**, *52*, 14188.
9. Wang, Y.; Liu, J.; Xia, C. *Adv. Synth. Catal*. **2011**, *353*, 1534.
10. Jalani, H. B.; Karagöz, A. Ç.; Tsogoeva, S.B. *New York- Synthesis* **2017**, *49*, 29.
11. Wang, W.; Peng, X.; Wei, F.; Tung, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2016**, *55*, 649.
12. Bock, V. D.; Perciaccante, R.; Jansen, T. P.; Hiemstra, H.; Maarseveen, J. H. *Org. Let*. **2006**. *919.*
13. Meldal, M.; Tornoe, C. W. *Chem. Rev*. **2008**, *108*, 2952.
14. Totobenazara, J.; Burk, A. J. *Tetrahedron let*. **2015**, *56*, 2853.
15. Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V.V.; Eycken, E.V. *Org. Lett.* **2004**, *23*, *223*.
16. Wamhoff, H.; In Comprehensive Heterocyclic Chemistry, *Pergamon*: *Oxford*. **1984**, *5*, 669.
17. Wu, Y. M.; Deng, J.; Fang, X.; Chen, Q. Y. *Journal of Fluorine Chemistry*. **2004**, *125*, 1415.
18. (a) Whiting, M.; Muldoon, J.; Lin, Y. C.; Silverman, S. M.; Lindstorm, W.; Olson, A. J.; Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Elder, J. H.; Fokin, V. V. Angew. *Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 1435. (b) Lva, J. S.; Peng, X. M.; Kishore, B.; Zhou, C. H. *Bioorg*. *Med. Chem. Lett*. **2014**, *24*, 308.
19. Zhao, Y. B.; Yan, Z. Y.; Liang, Y. M. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 1545.
20. Assis, S. P. O.; Silva, M. T.; Oliveira, R. N.; *Sci. Word. J*. **2012**, *1*.
21. Chandrika, P. M.; Yakaiah, T.; Gayatri, G.; Kumar, K. P.; Narsaiah, B.; Murthy, U. S. N.; Rao, A. R. R. *Eur. J. Med. Chem*. **2010**, *45*, 78.
22. Wang, X.; Wan, K.; Zhou, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4631.
23. Puig-Basagoiti, F.; Qing, M.; Dong, H.; Zhang, B.; Zou, G.; Yuan, Z; Shi, P. Y. *Antiviral Res*. **2009**, *83*, 71.

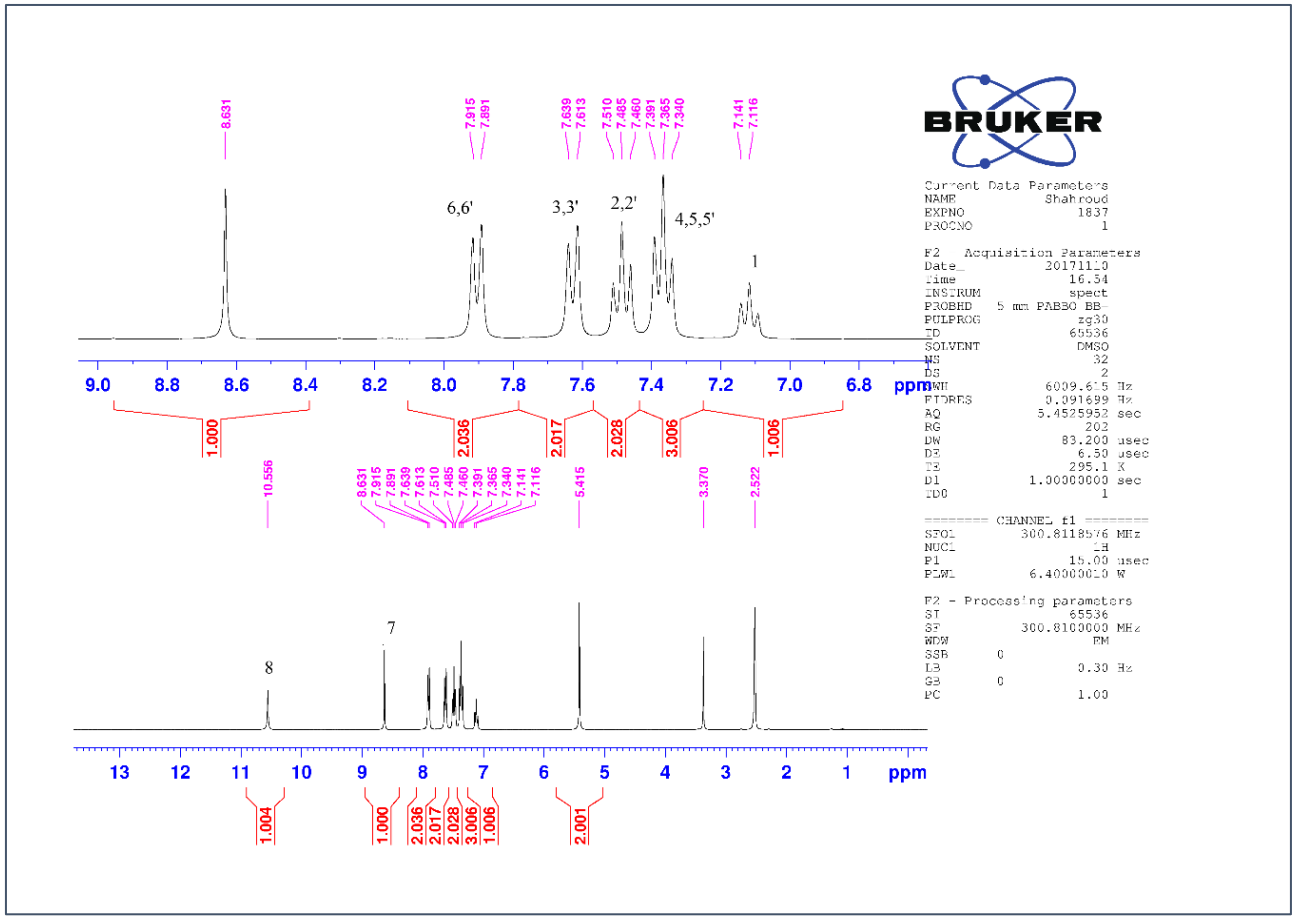
24. Tripathi, R. P.; Yadav, A. K.; Ajay, A.; Bisht, S. S; Chaturvedi, V.; Sinha, S. K. *Eur. J. Med. Chem*. **2010**, *45*, 142.
25. Wang, W.; Peng, X.; Wei, F.; Tung, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 649.
26. (a) Alvarez, R.; Velazquez, M. J. J. *Med. Chem*. **1994**, *37*, 4185.; (b) da Silva, F.; de, C.; de Souza, C. B.V.; Frugulhetti, I. I. P.; Castro, H. C.; Souza, A. M. T.; Abreu, P. A.; Passamani, F.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F. *Eur. J. Med. Chem*. **2009**, *44*, 373.
27. Kolb, H. C.; Radic, Z.; Sharpless, K. B.; Marchot, P.; *Acad. Sci. USA*. **2004**, *101*, 1449
28. Zhang, J.; Redman, N.; Litke, A. P.; Zeng, J.;Zhan, J.; Chan, K. Y.; Chang, C. T. *Bioorg. Med. Chem*. **2011**, *19*, 498.
29. Wang, X.; Wan, K.; Zhou, C. Eur. *J. Med. Chem*. **2010**, *45*, 4631.
30. Guntai, E. M.; Ncokazi, K.; Egan, T. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Smith, P. J.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem*. **2010**, *18*, 8243.
31. Elamaria, H.; Slimia, R.; Chabotb, G. G.; Quentib, L.; Schermanb, D.; Girarda, C. Eur. *J. Med. Chem*. **2013**, *60*, 360.
32. Li, N.; Wang, D.; Li, J.; Shi, W.; Li, C.; Chen, B. *Tetrahedron Lett*. **2011**, 980.
33. Nolte, C. P.; Straub, B. F. *Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 2101.
34. Noshiranzadeh, N.; Emami, M.; Bikas, R.; Kozakiewicz, A. *New J. Chem*. **2017**, *41*, 2685.
35. Praveena, Y.; S. Suresh, R. Kumar B, and S. Jyostna T. *Electron. J. Chem*. **2015**, *7*, 264.
36. Zhou, W.; Zhang, M.; Li, H.; Chen, W. *Org. Lett*. **2017**, *19*, 10.
37. Araújo, M.; Muñoz Capdevila, I.; Díaz-Oltra, S.; Escuder, B. *Molecules*. **2016**, *21*, 744.
38. Thirukovela1, N. S.; Kankala, S.; Kankala, R. K.; Paidakula, S.; Gangula, M. R.; Vasam, C. S.; Vadde, R. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2190.
39. Kim, W. G.; Kang, M. E.; Lee, J. B.; Jeon, M. H.; Lee, S.; Lee, J.; Choi, B. *Am. Chem. Soc*. **2017**, *139*, 12121.
40. Liverton, K. 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. *Med. Chem*. **1999**, *42*, 2180.

ضمیمه

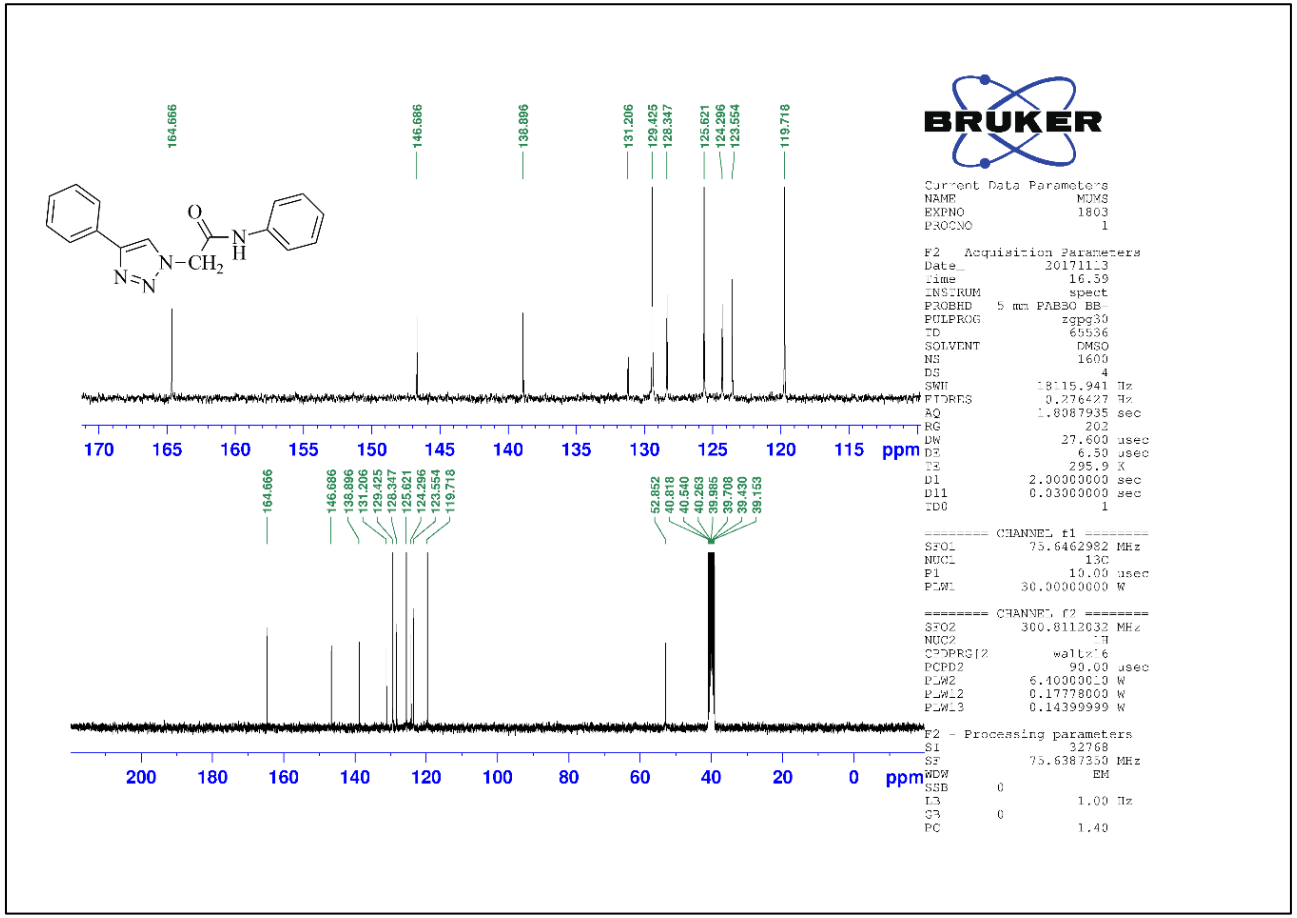
طیف‌های ^{1}H-NMR، ^{13}C-NMR و IR



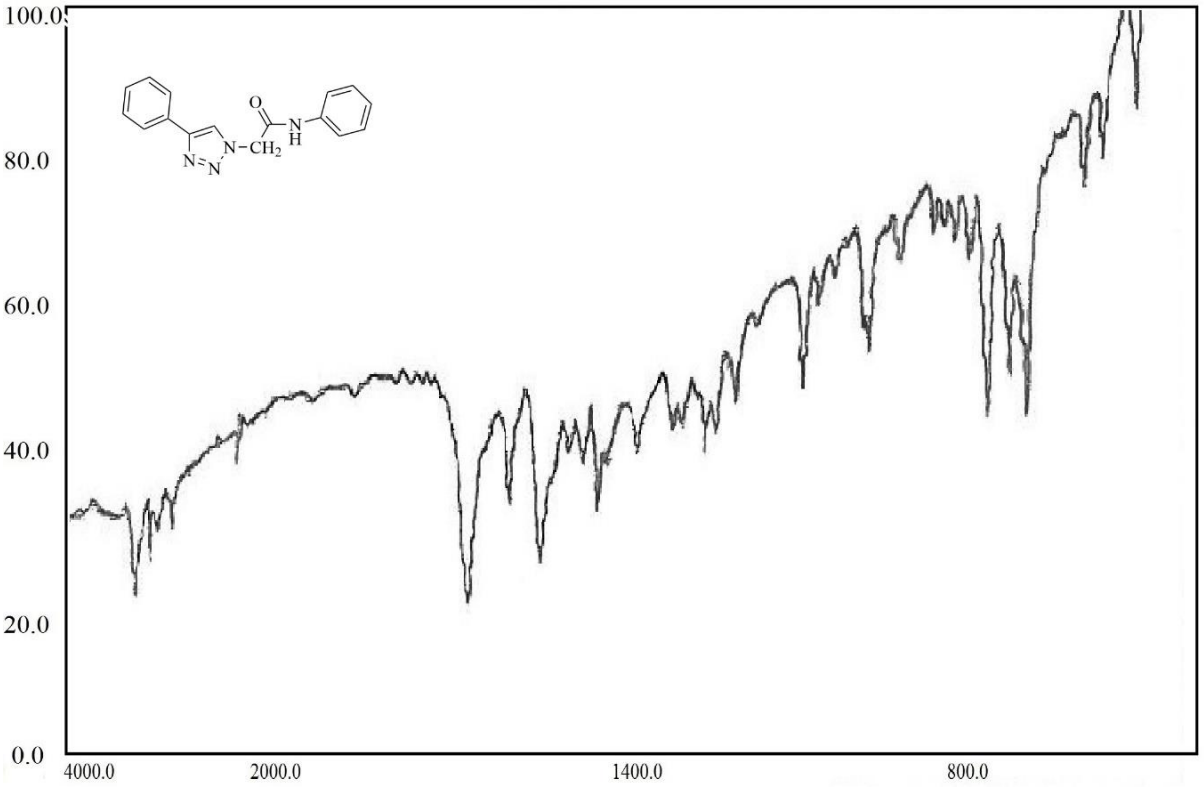
طیف شماره۱: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶a)



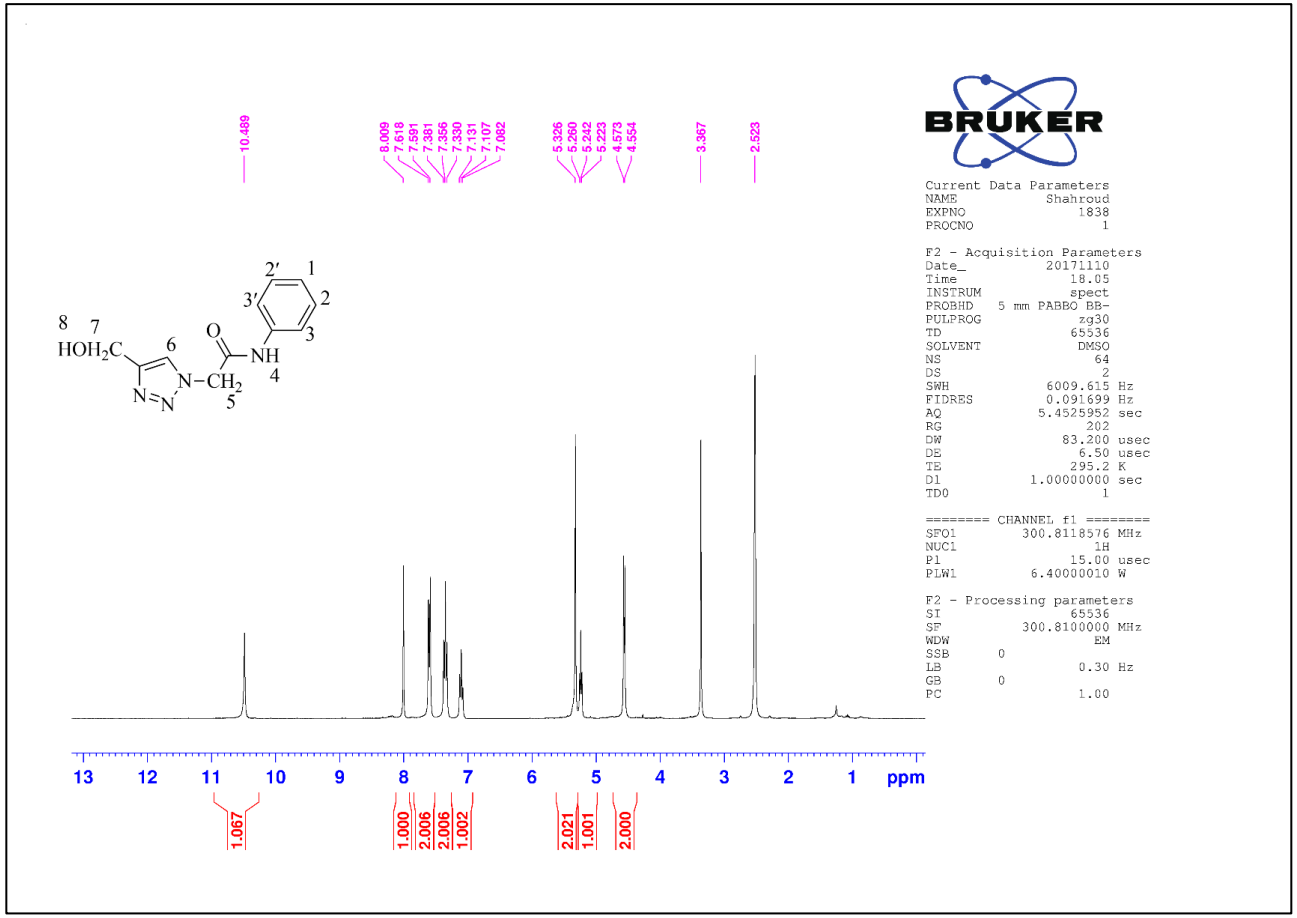
طیف شماره ۲: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶a)



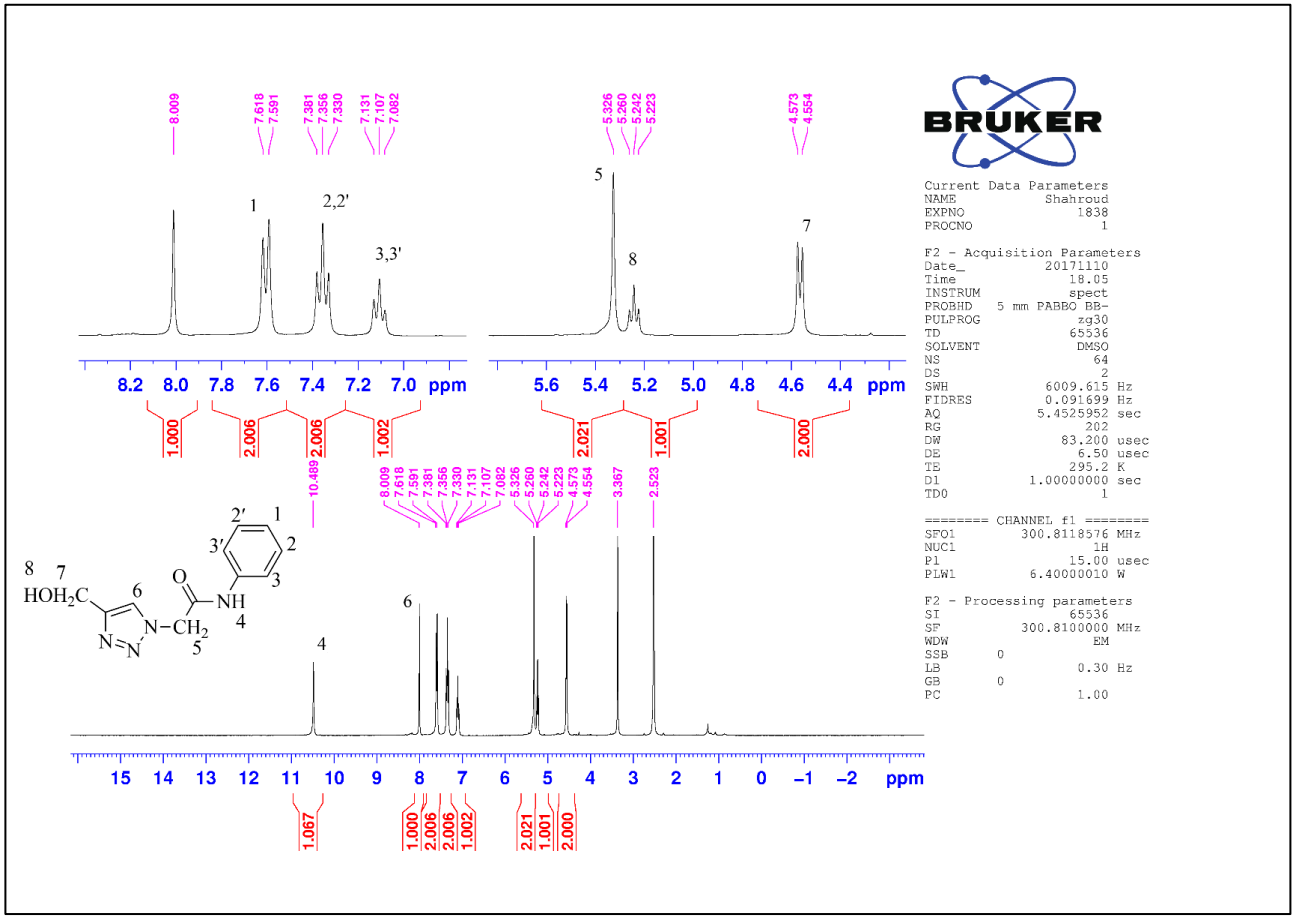
طیف شماره ۳: طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶a)



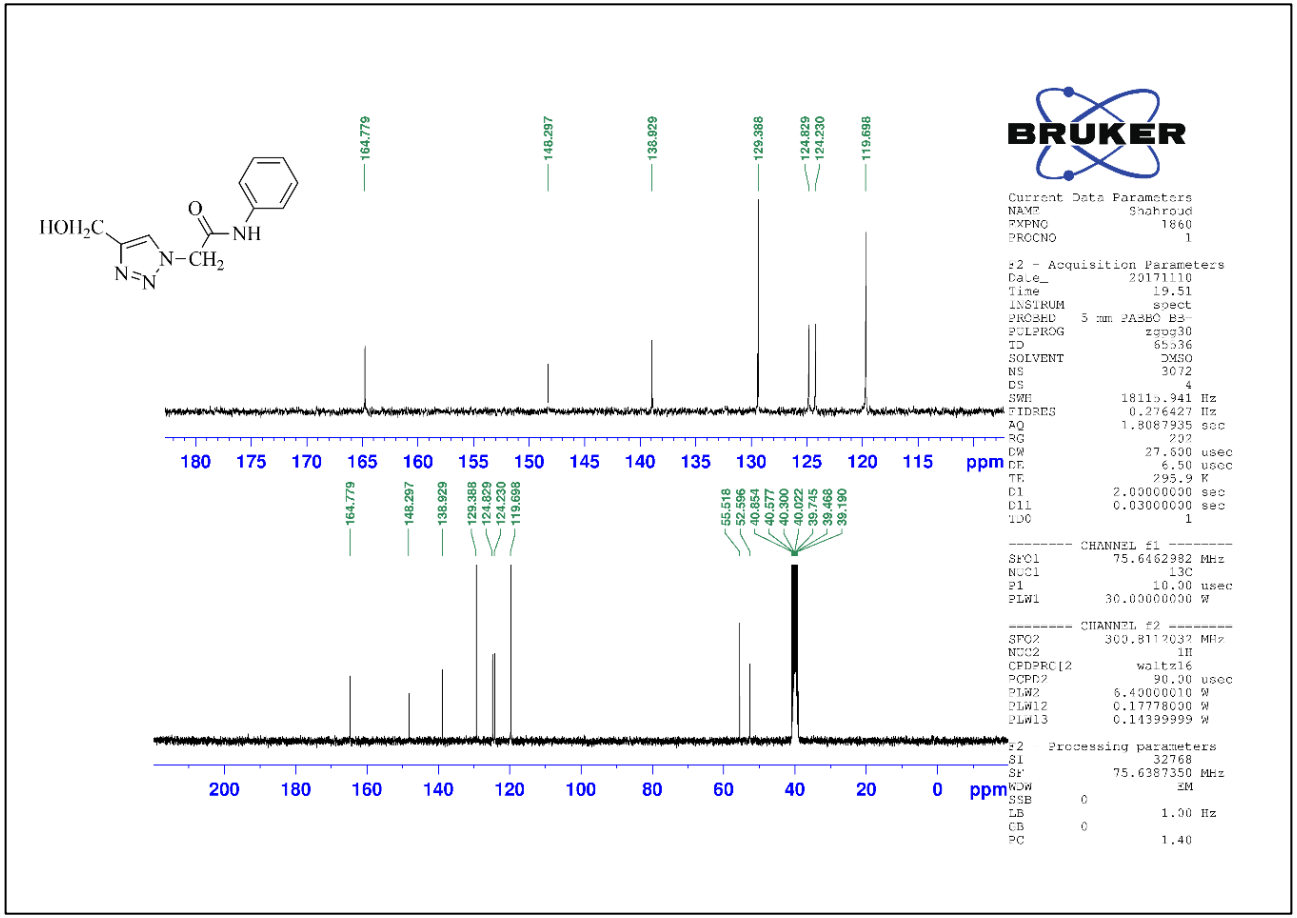
طیف شماره ۴: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶a)



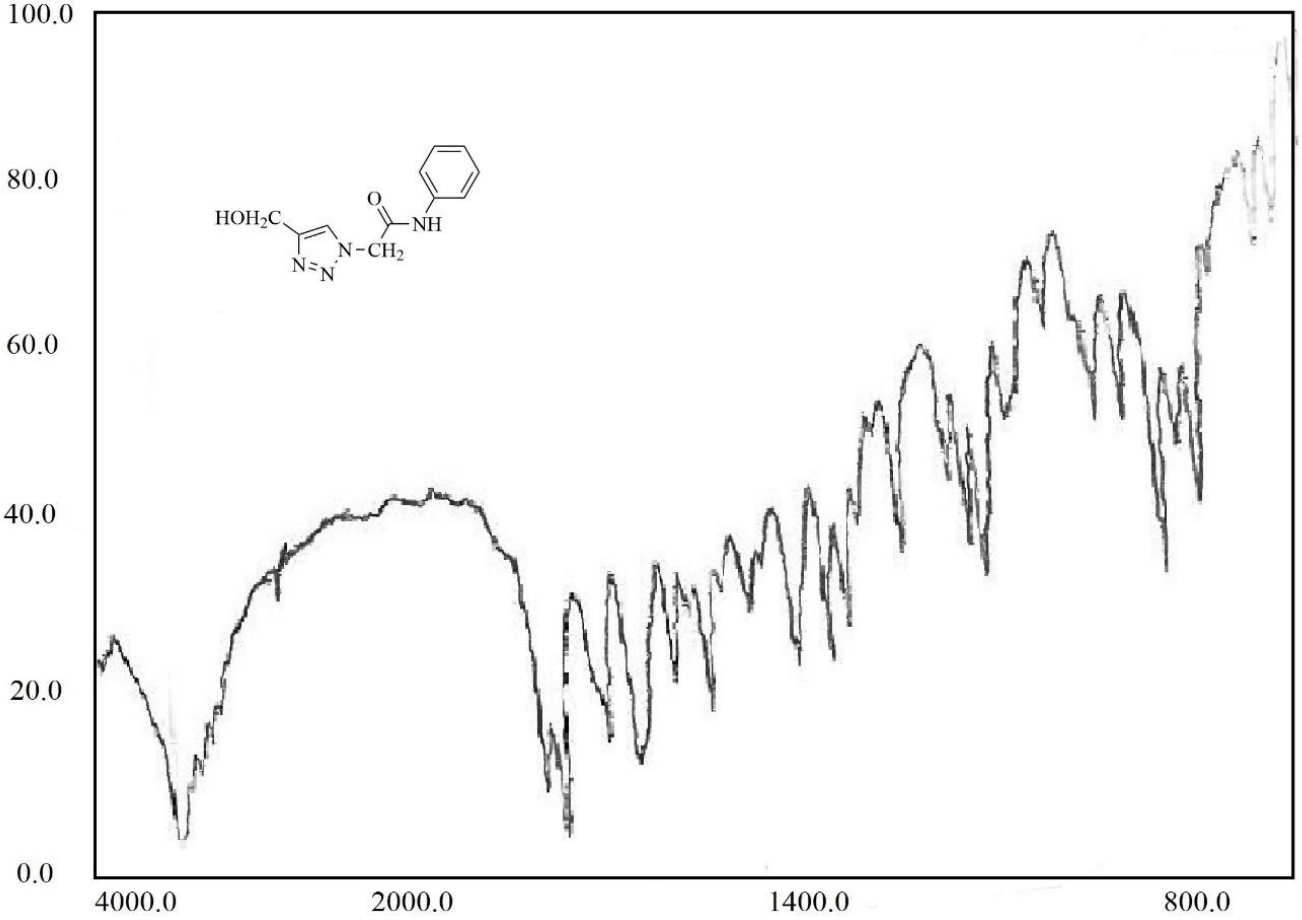
طیف شماره ۵: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶b)



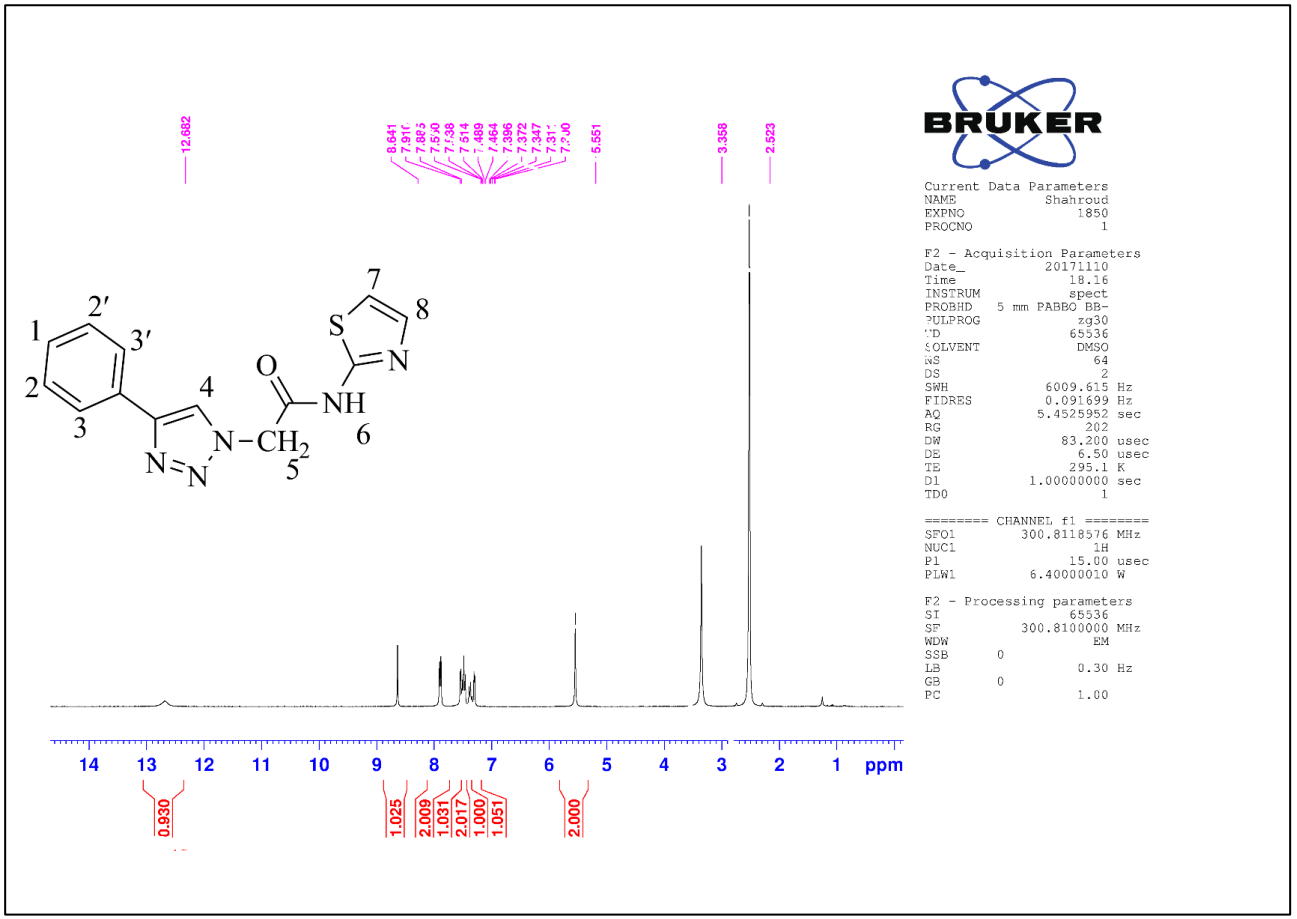
طیف شماره۶: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶b)



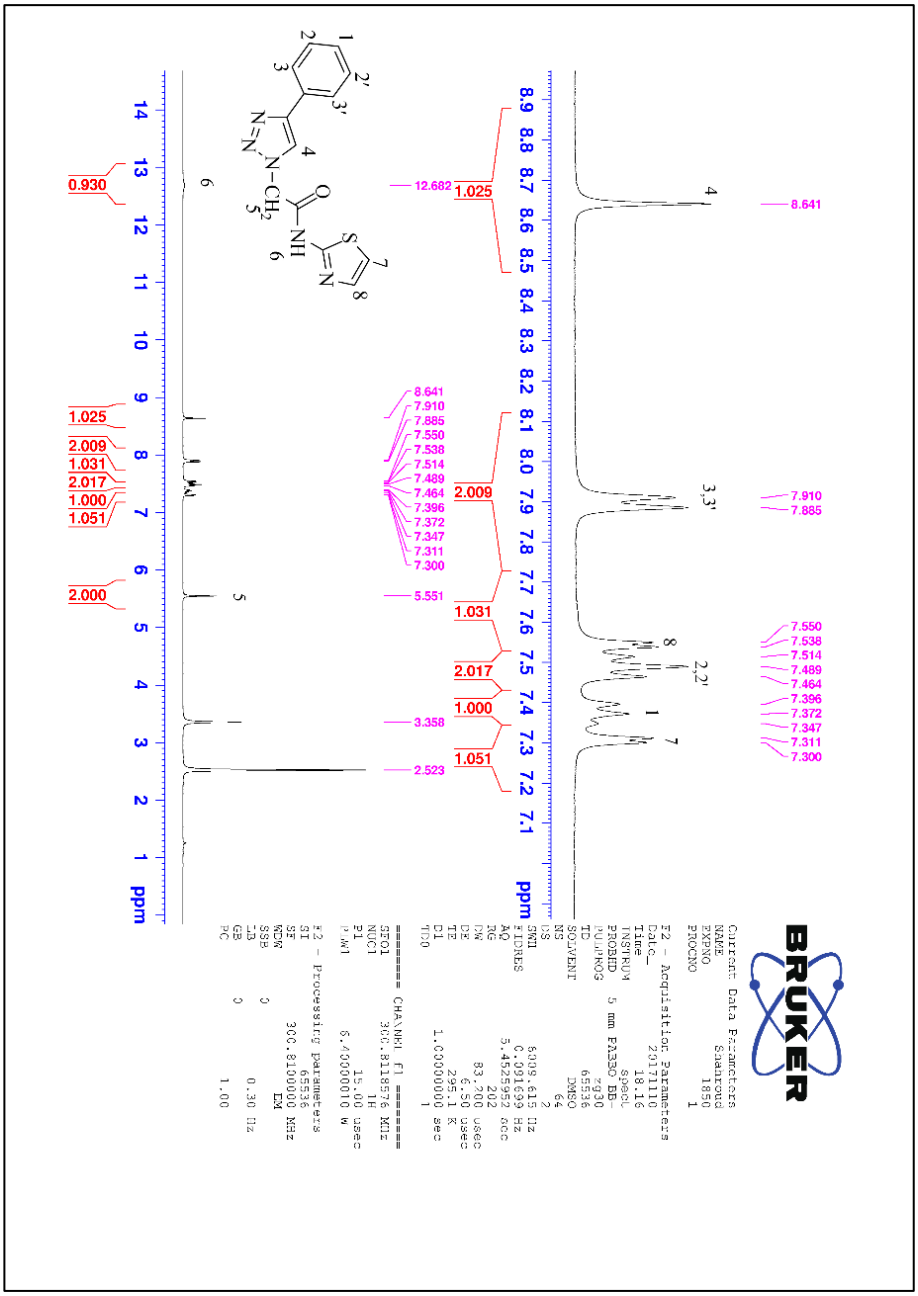
طیف شماره ۷: طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶b)



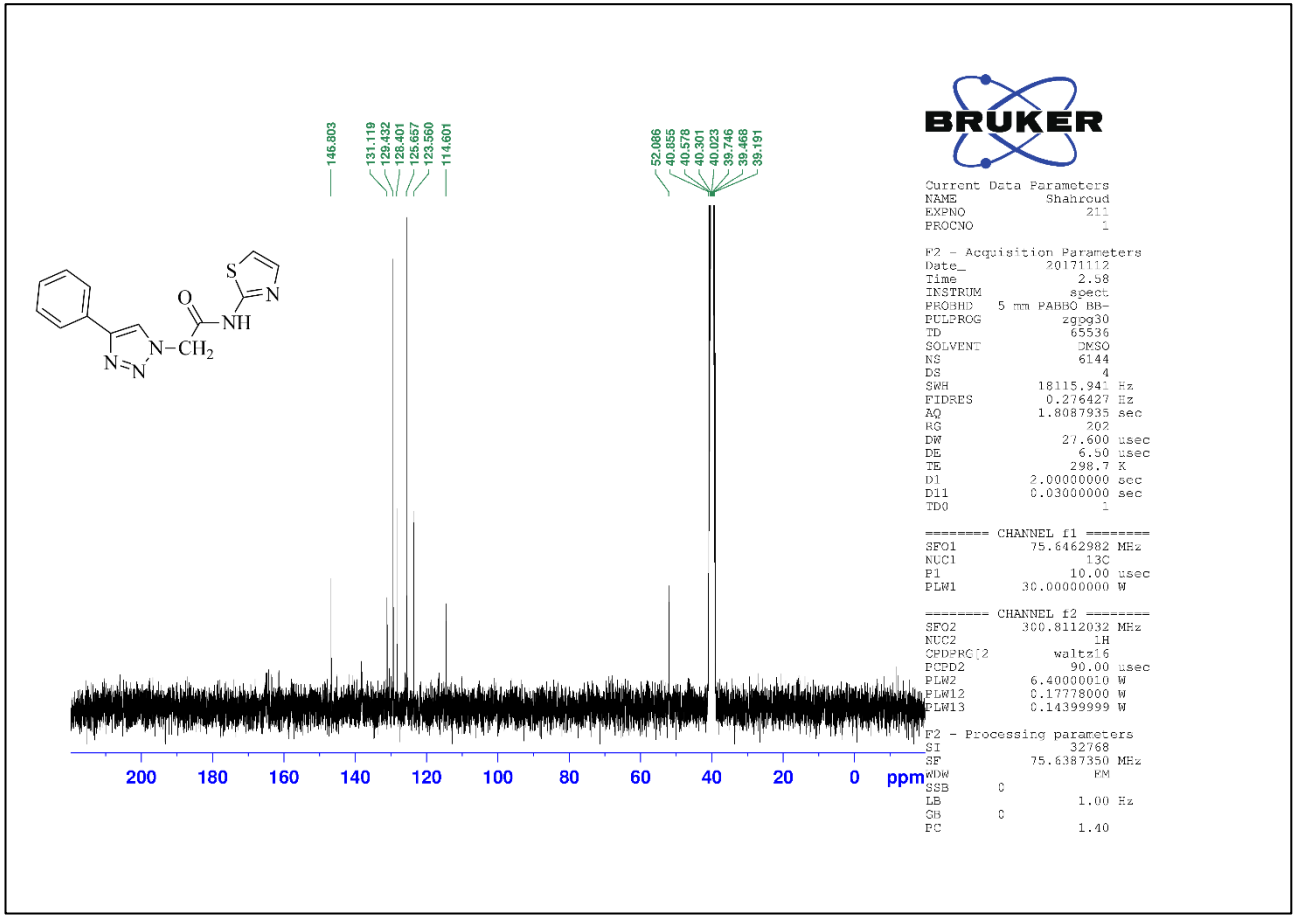
طیف شماره ۸: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶b)



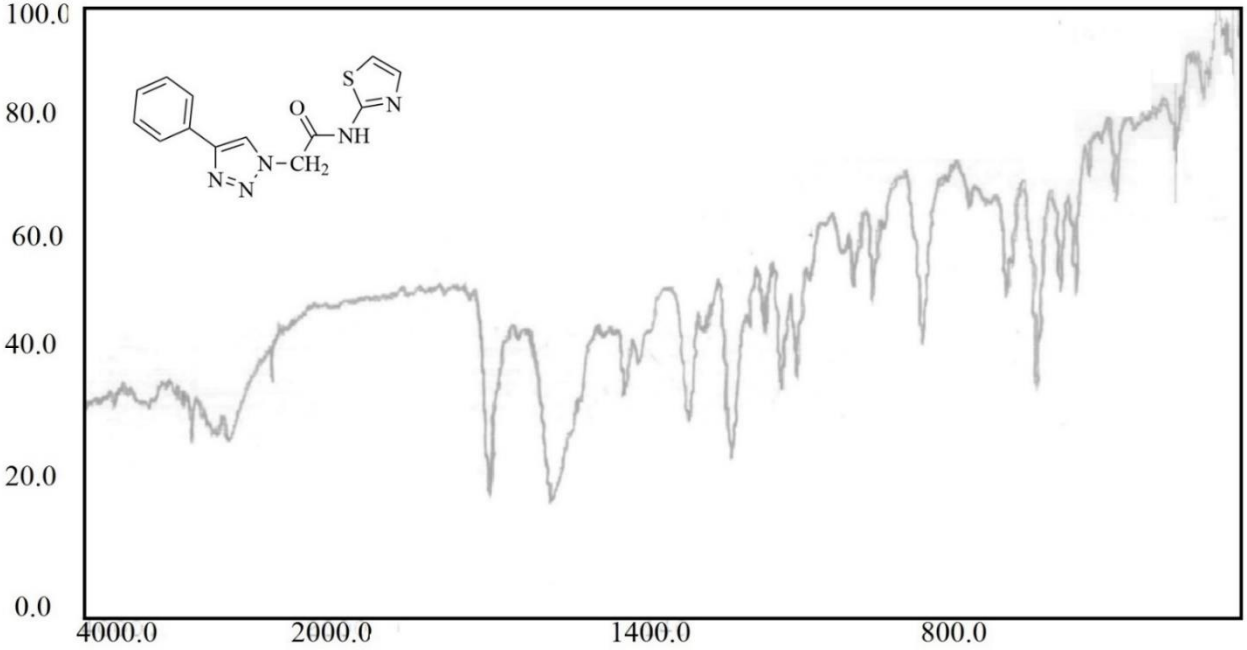
طیف شماره ۹: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶c)



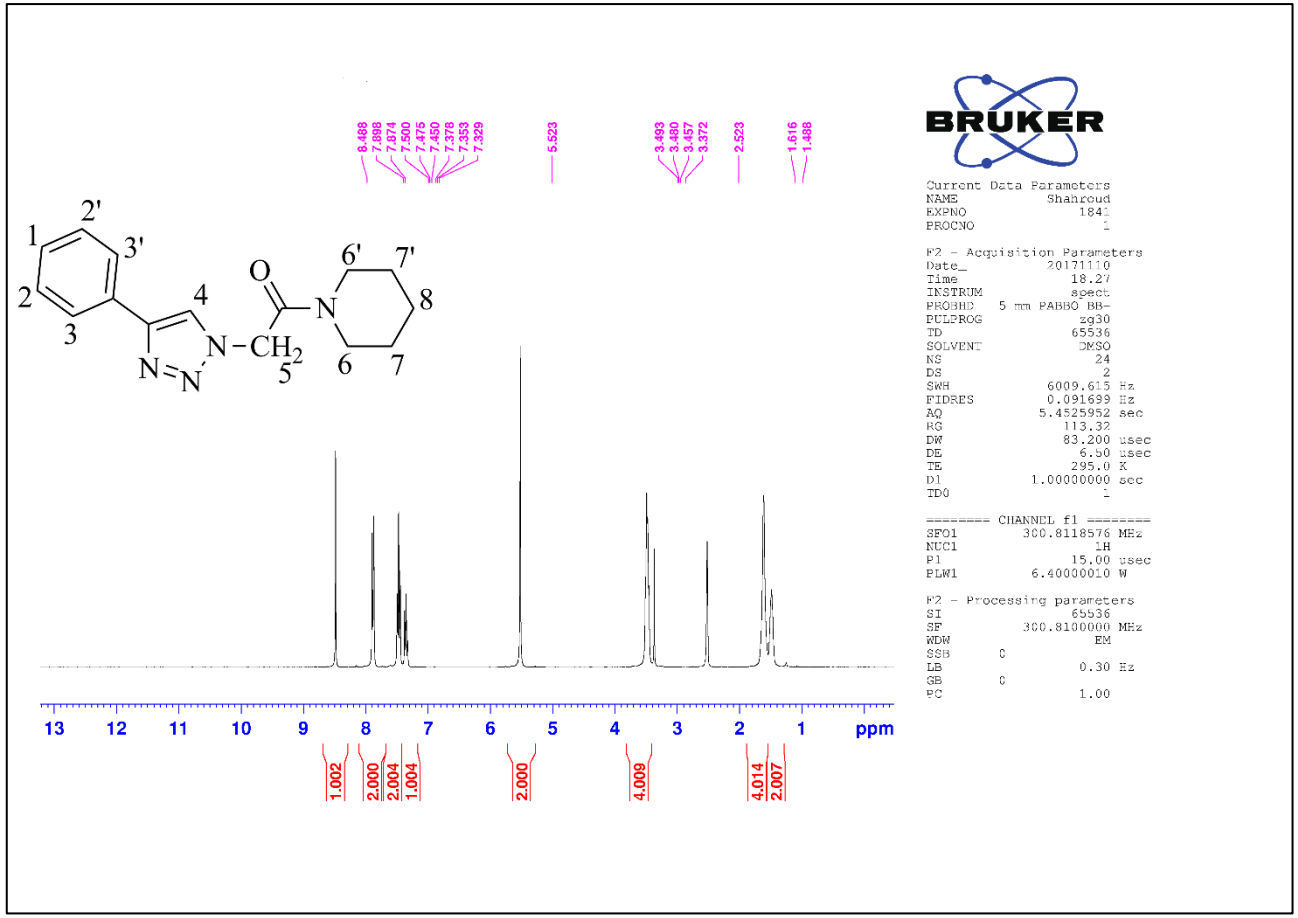
طیف شماره ۱۰: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶c)



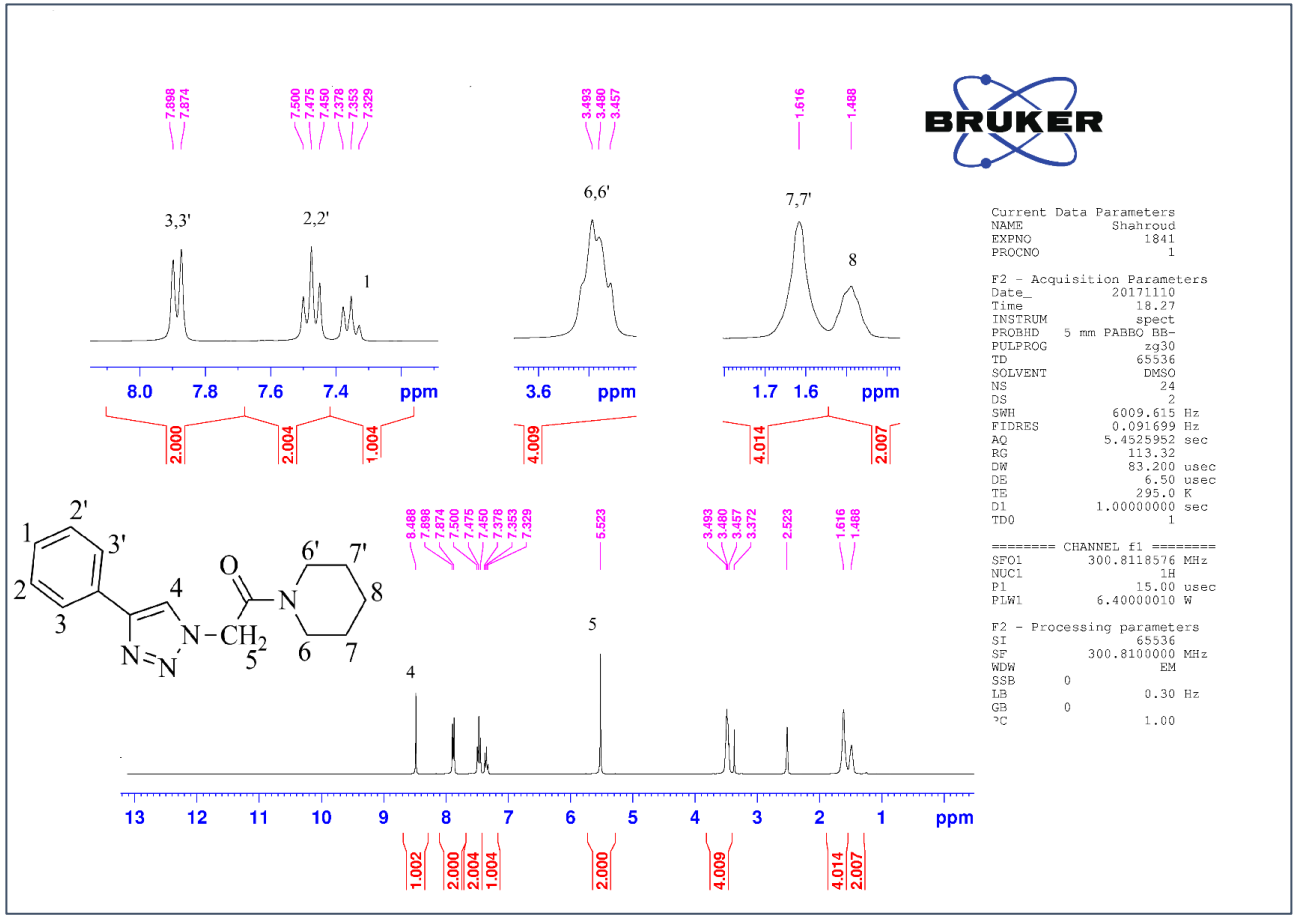
طیف شماره ۱۱: طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶c)



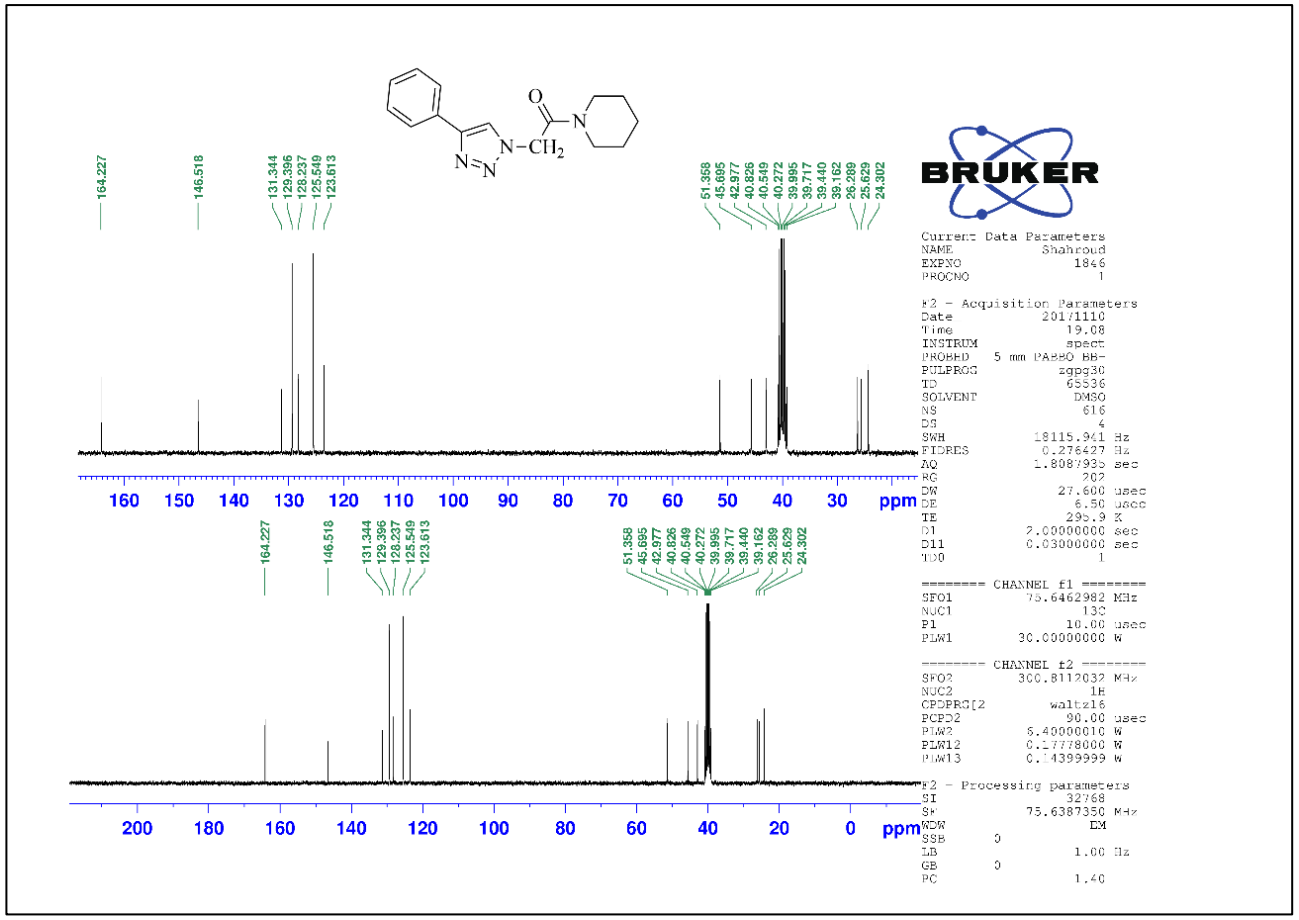
طیف شماره ۱۲: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶c)



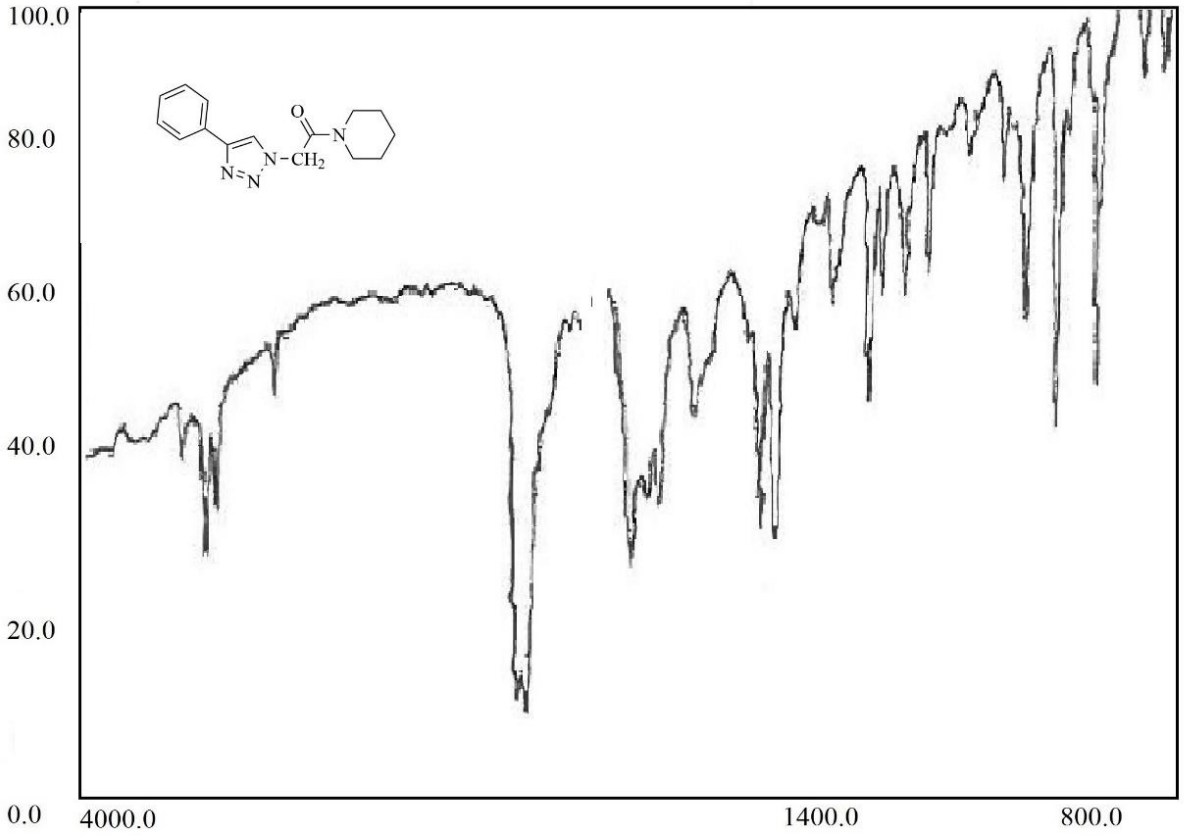
طیف شماره‌ی ۱۳: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶d)



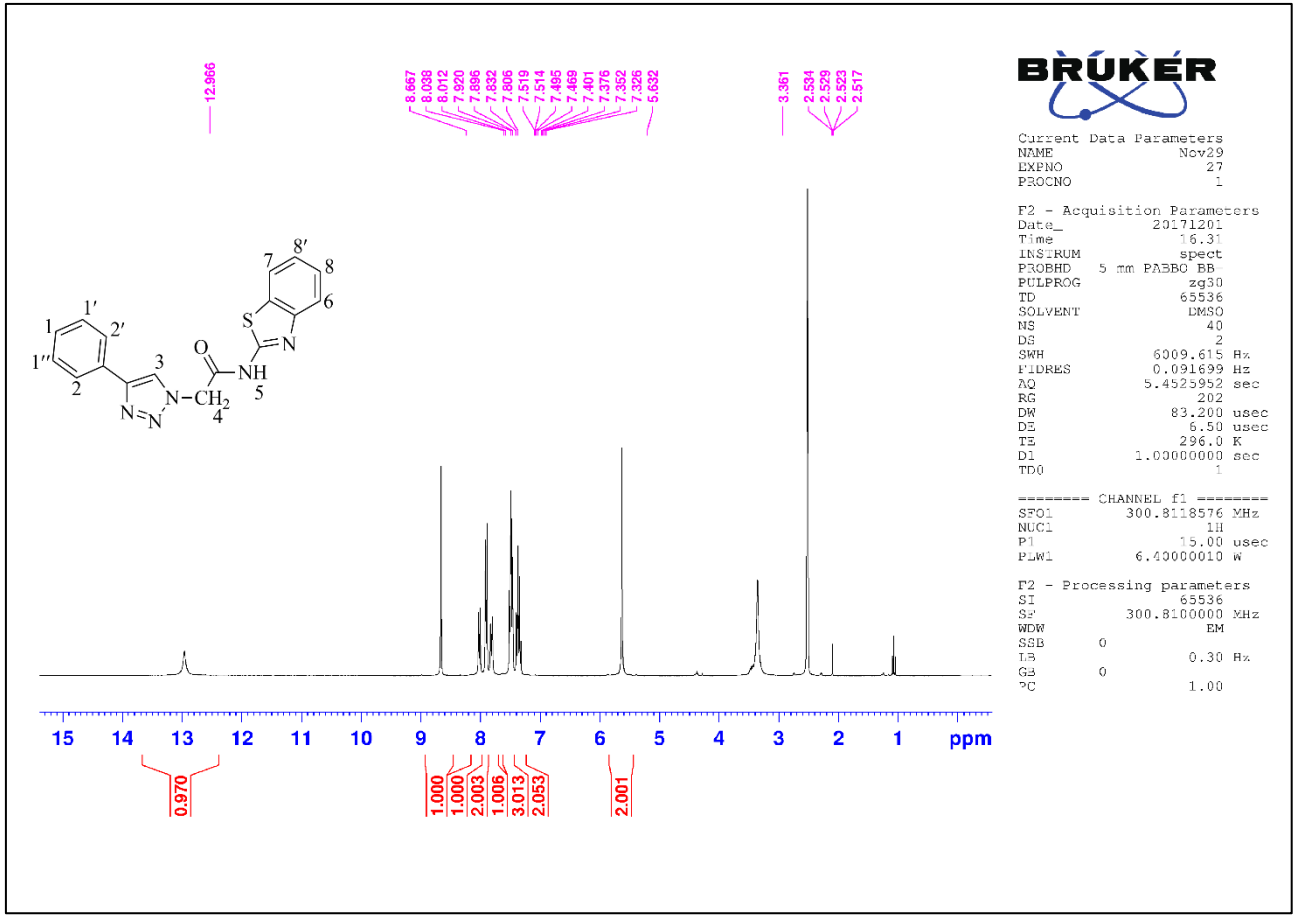
طیف شماره ۱۴: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶d)



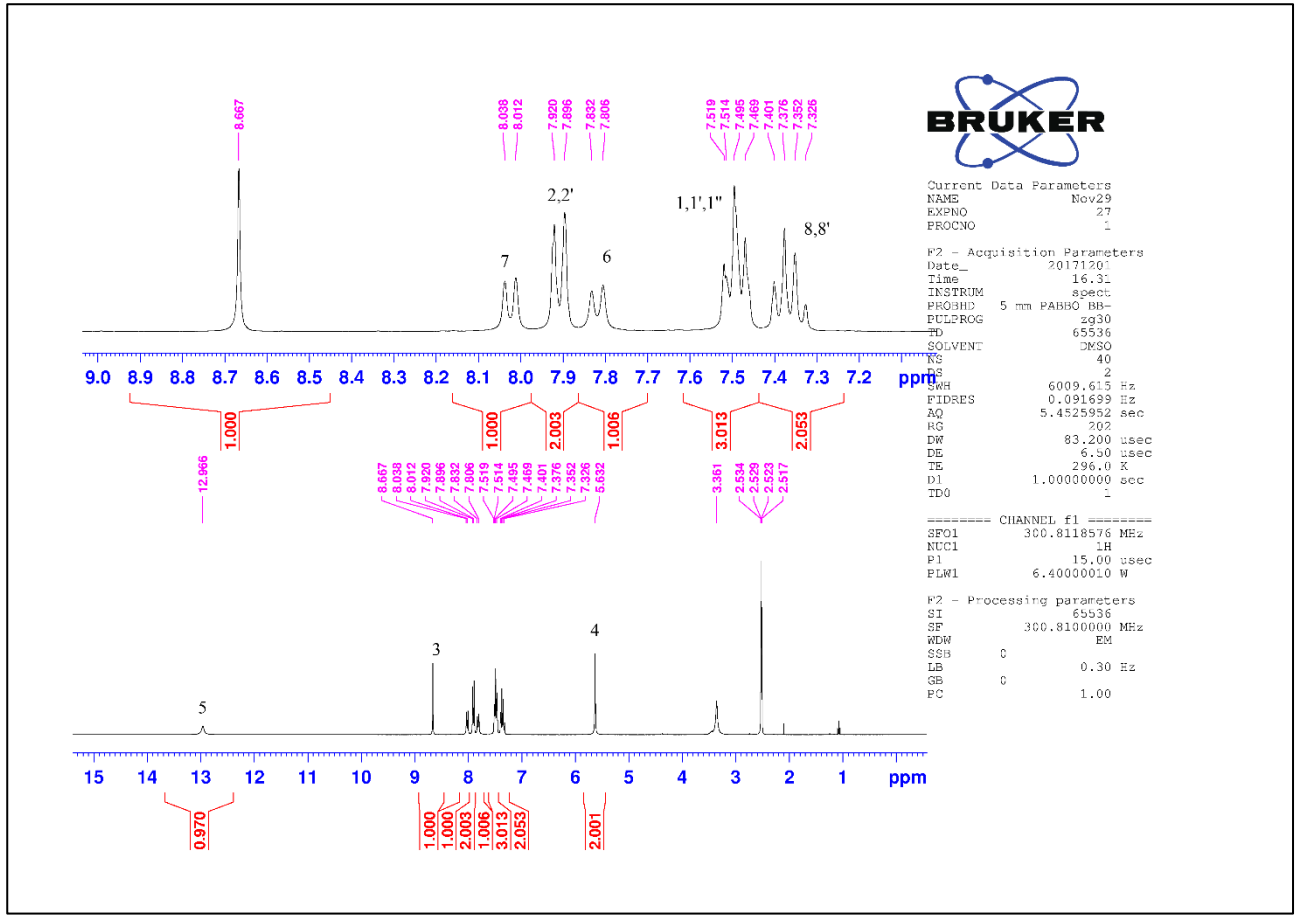
طیف شماره ۱۵: طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶d)



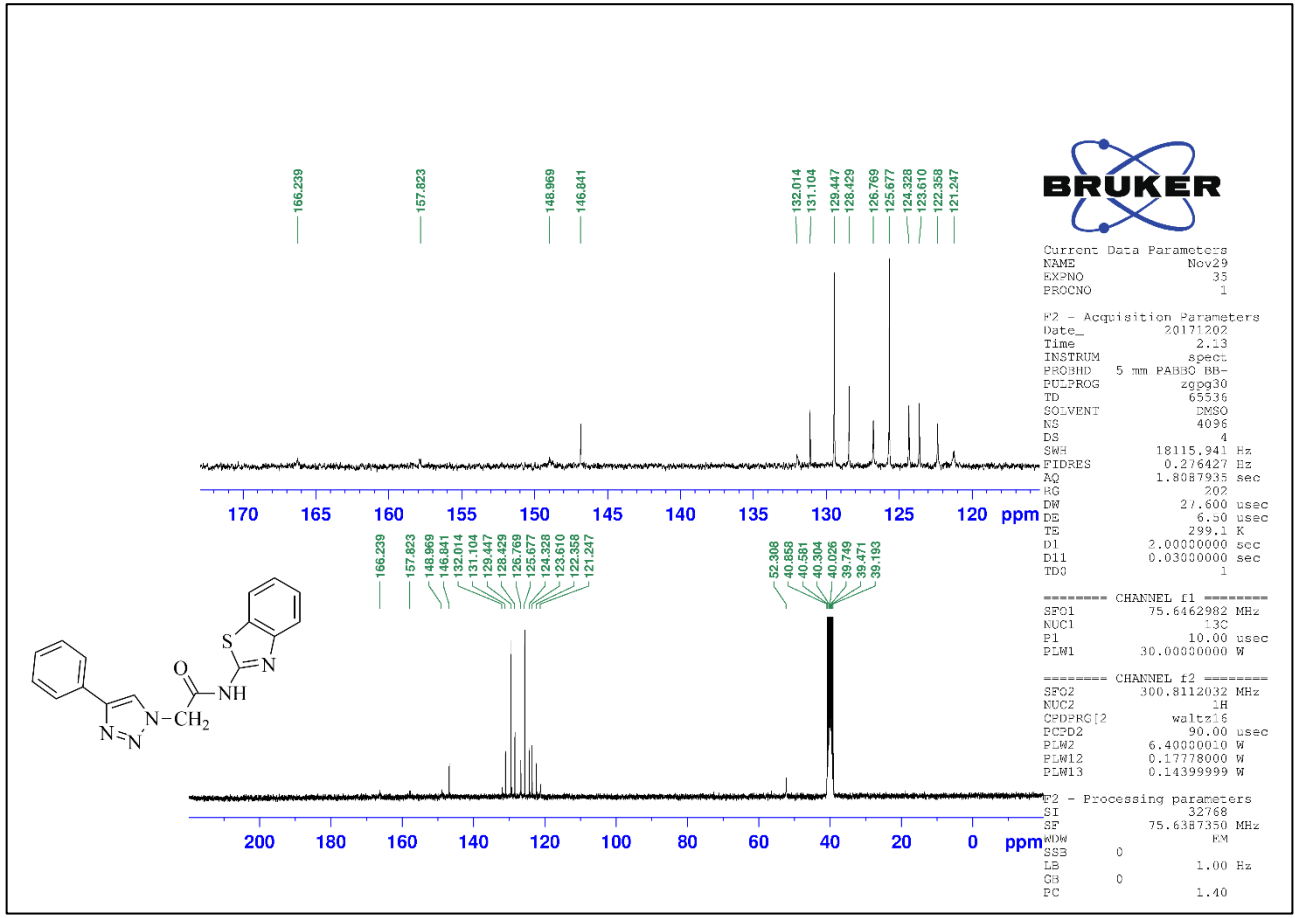
طیف شماره ۱۶: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶d)



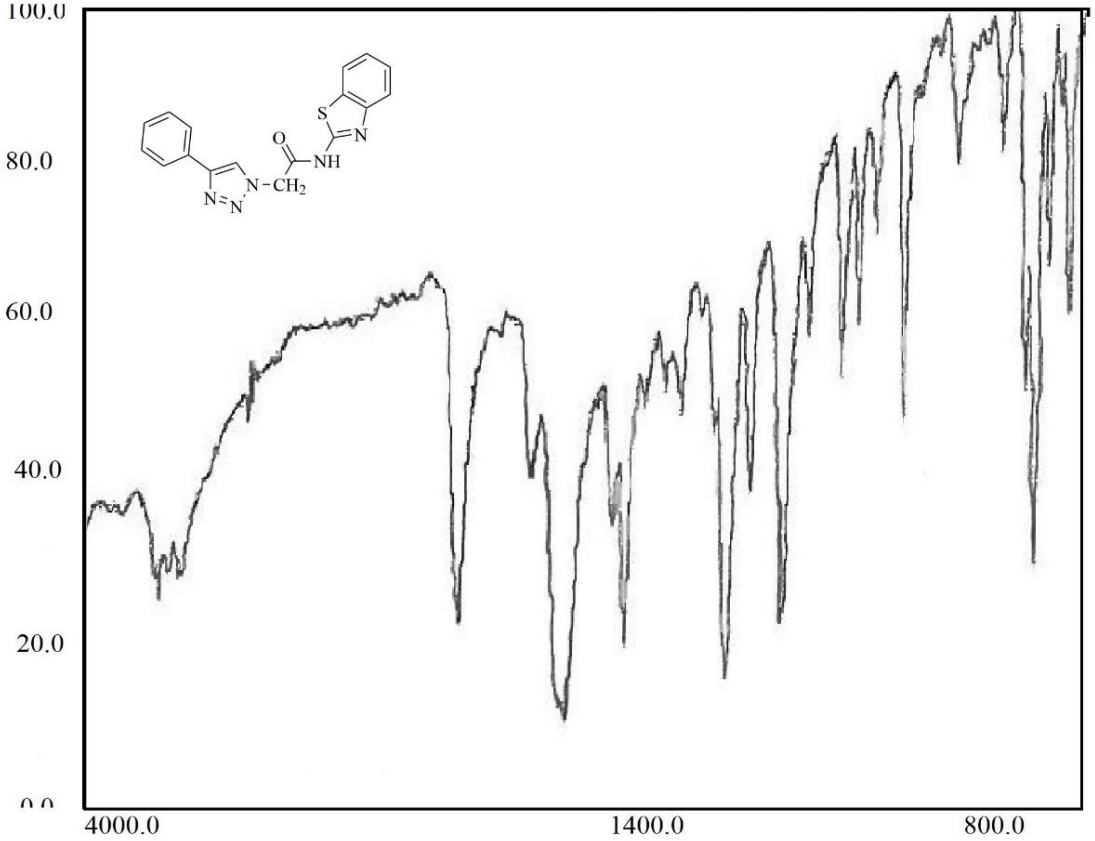
طیف شماره ۱۷: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶e)



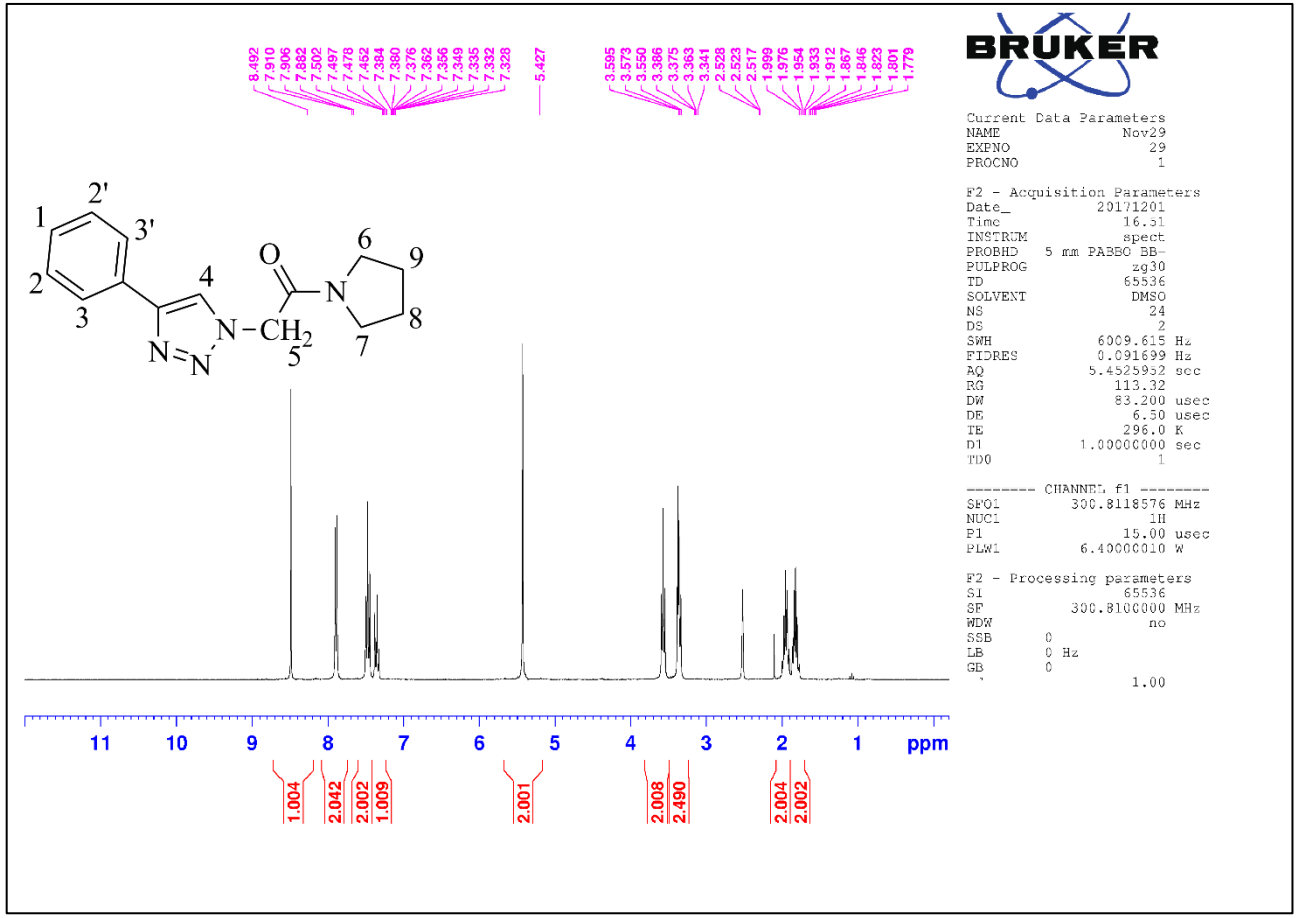
طیف شماره ۱۸: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶e)



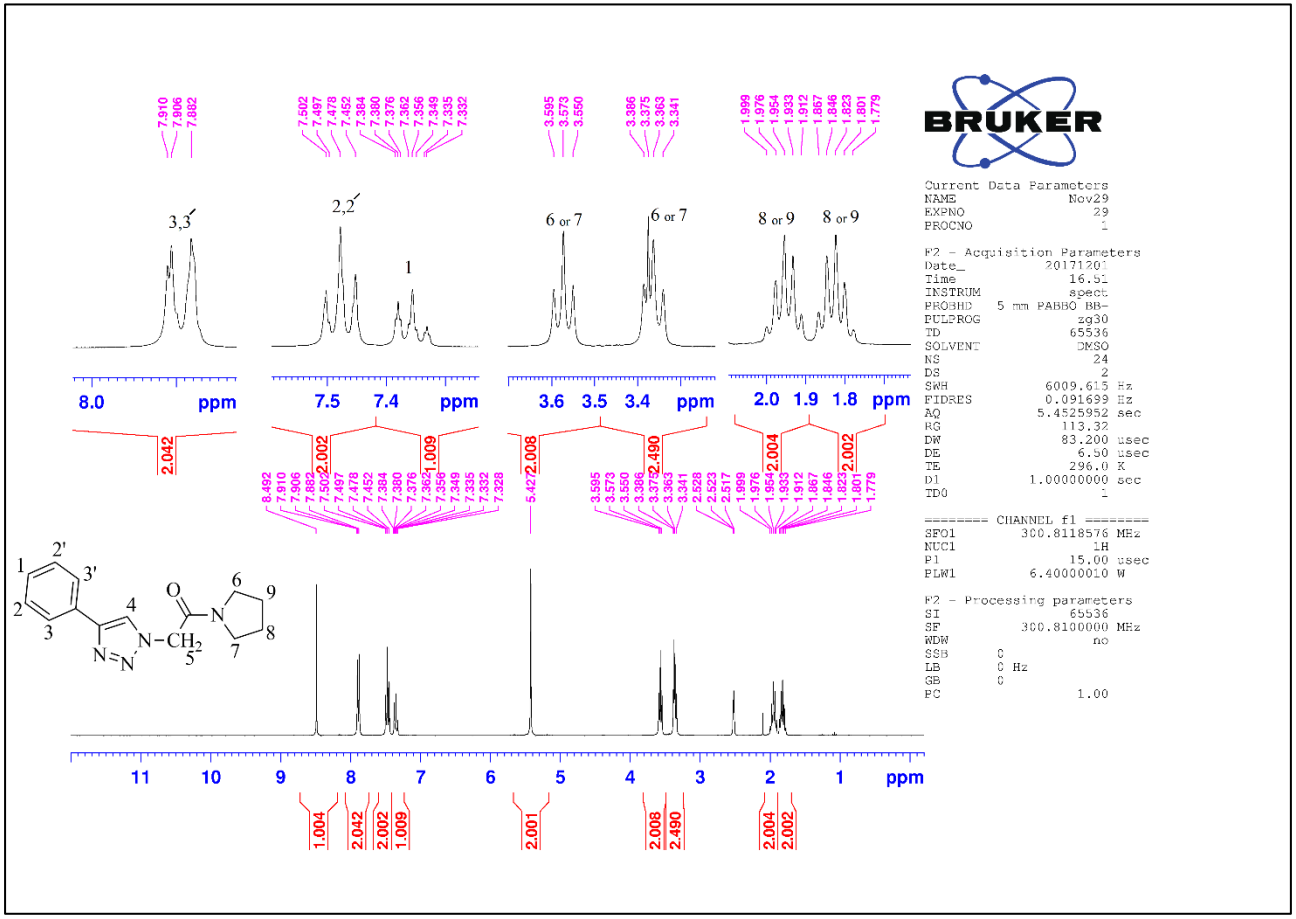
طیف شماره ۱۹: طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶e)



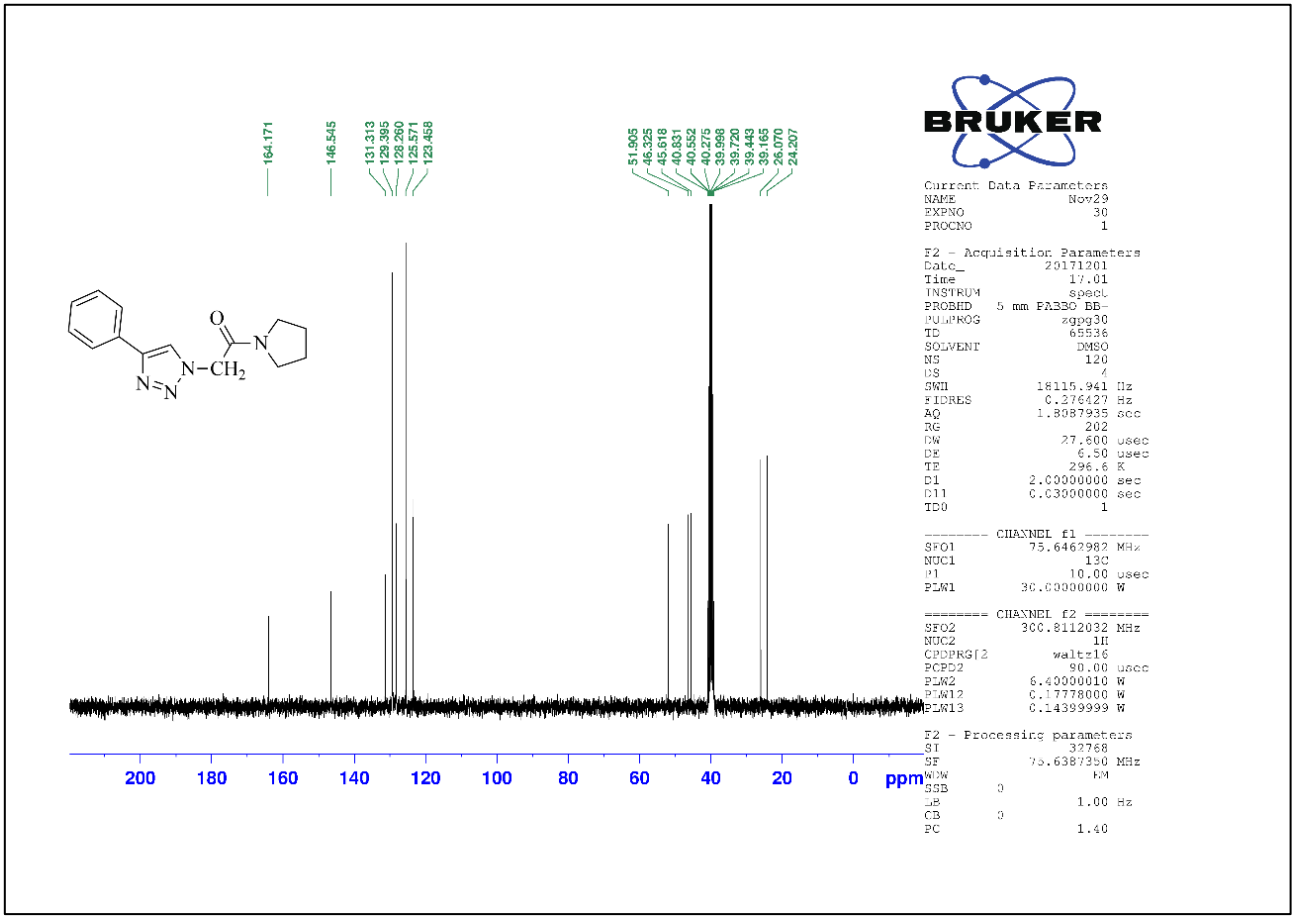
طیف شماره‌ی ۲۰: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶e)



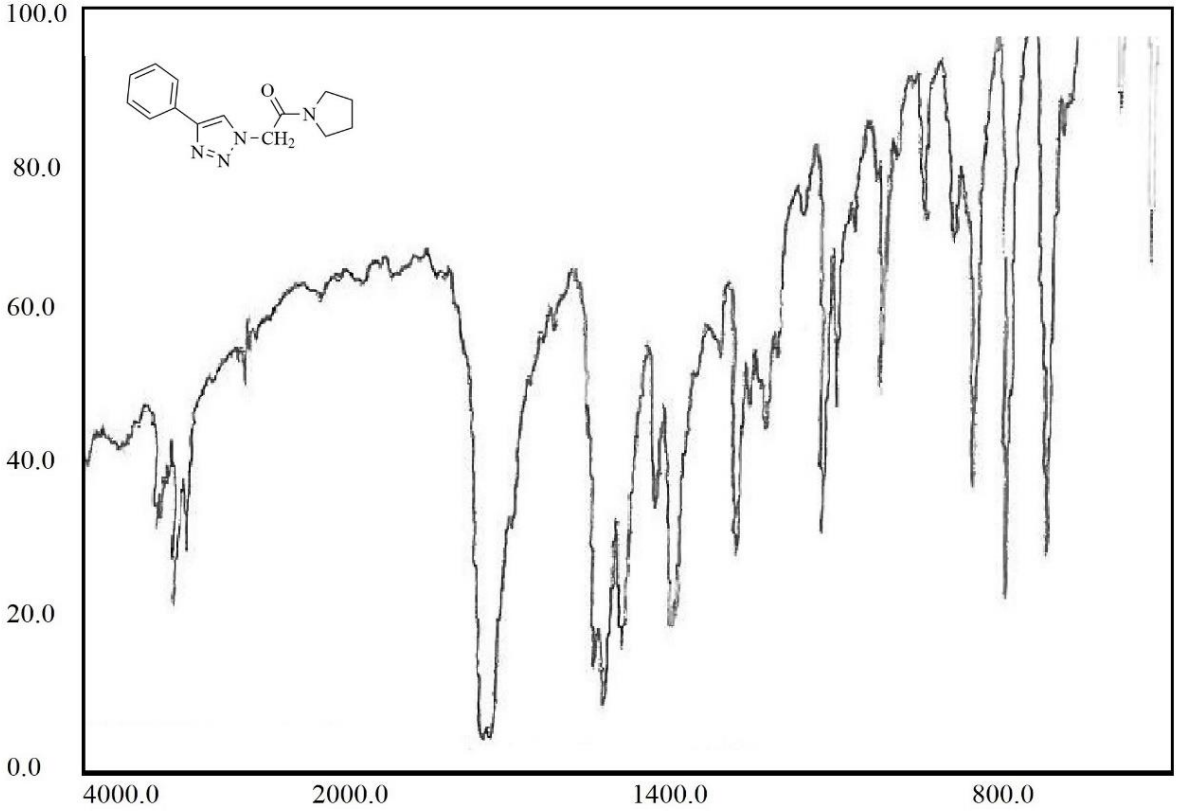
طیف شماره ۲۱: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶f)



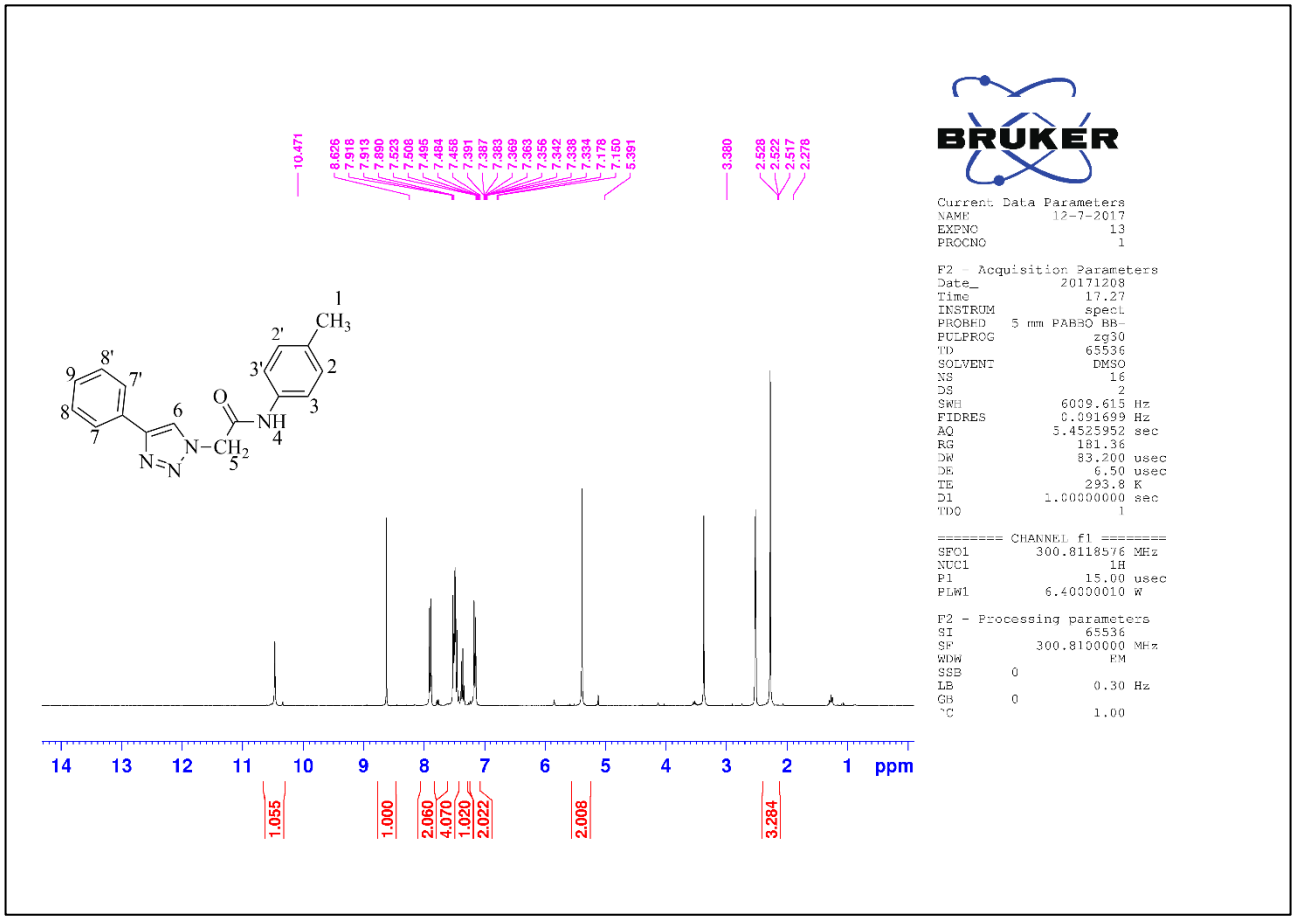
طیف شماره‌ی ۲۲: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶f)



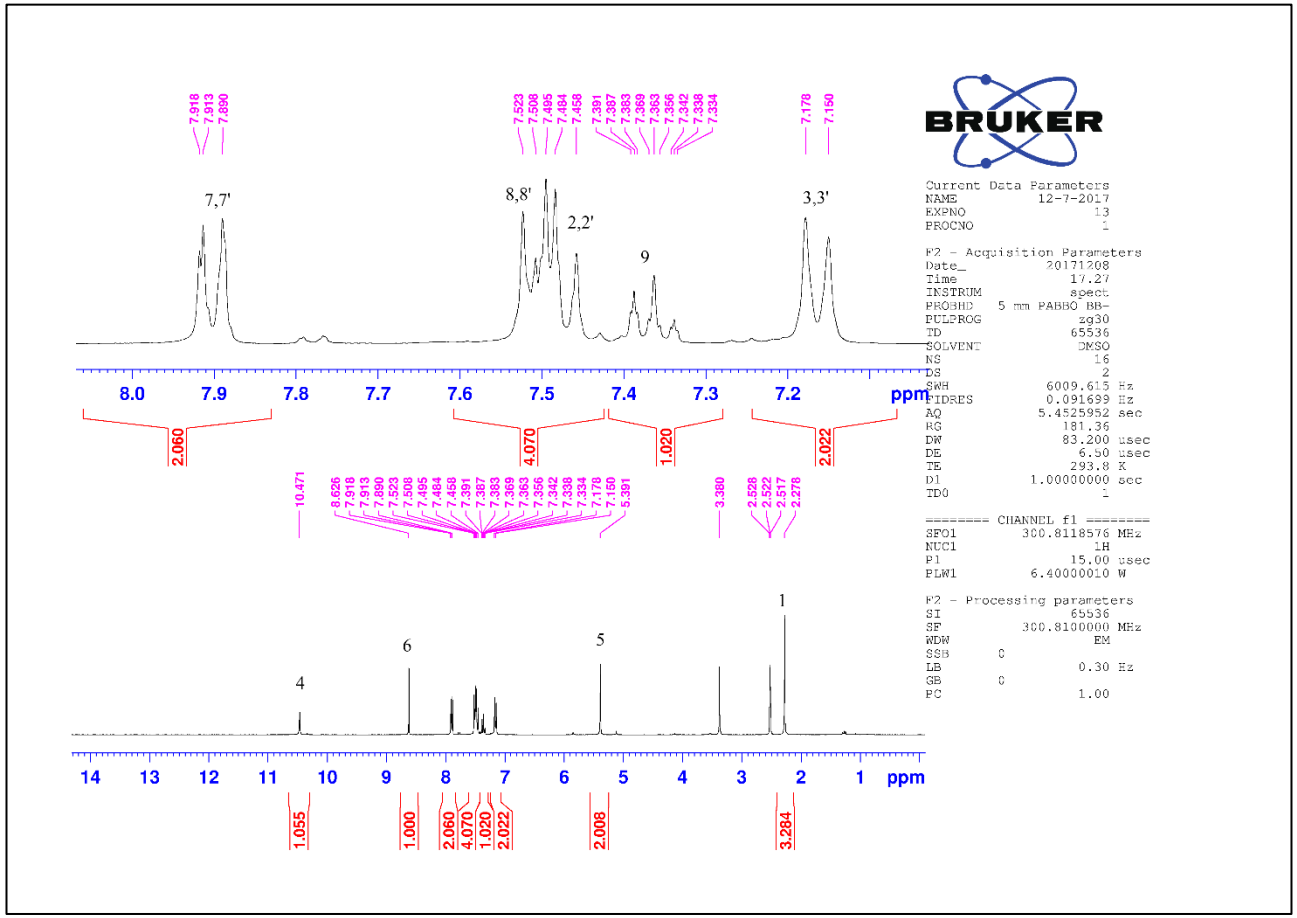
طیف شماره ۲۳: طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶f)



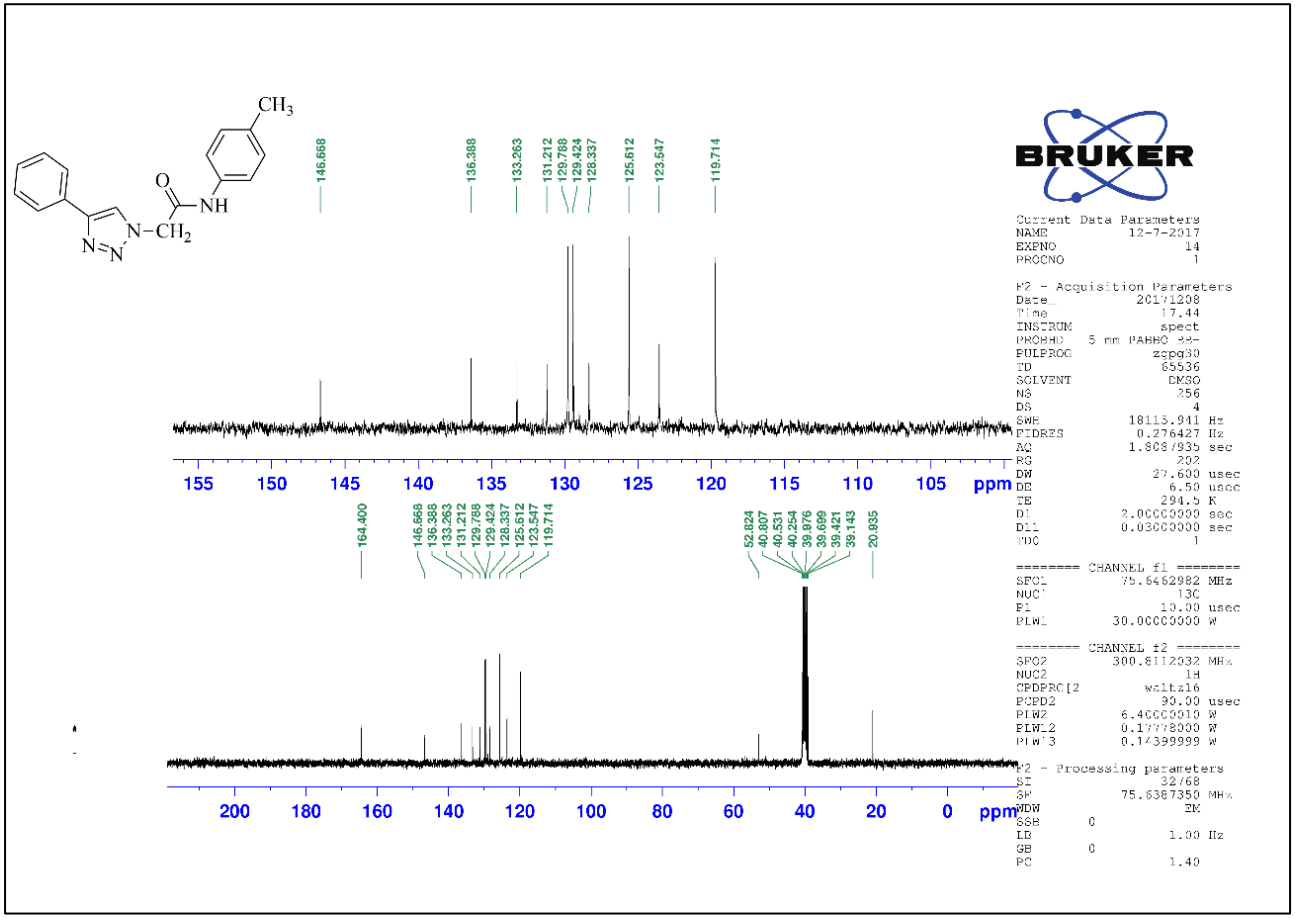
طیف شماره ۲۴: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶f)



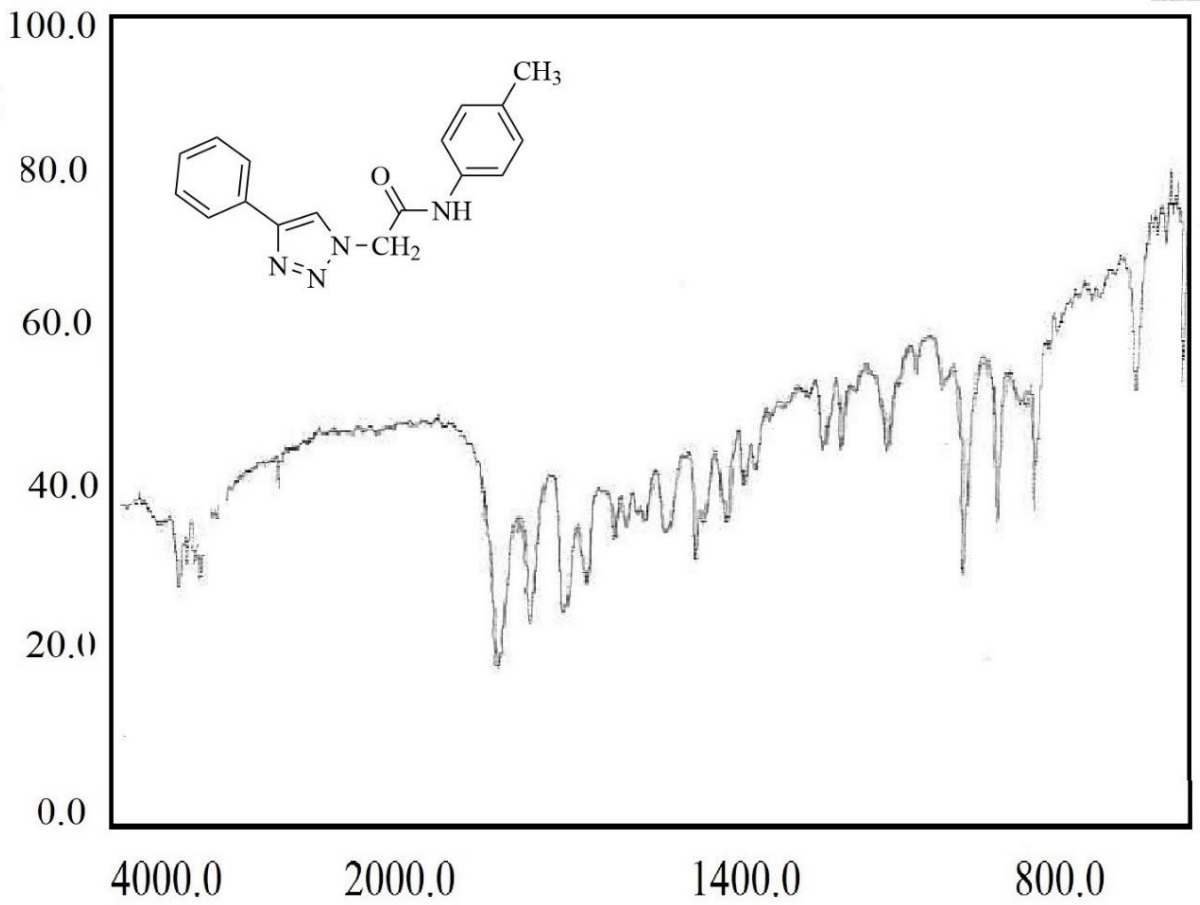
طیف شماره ۲۵: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶g)



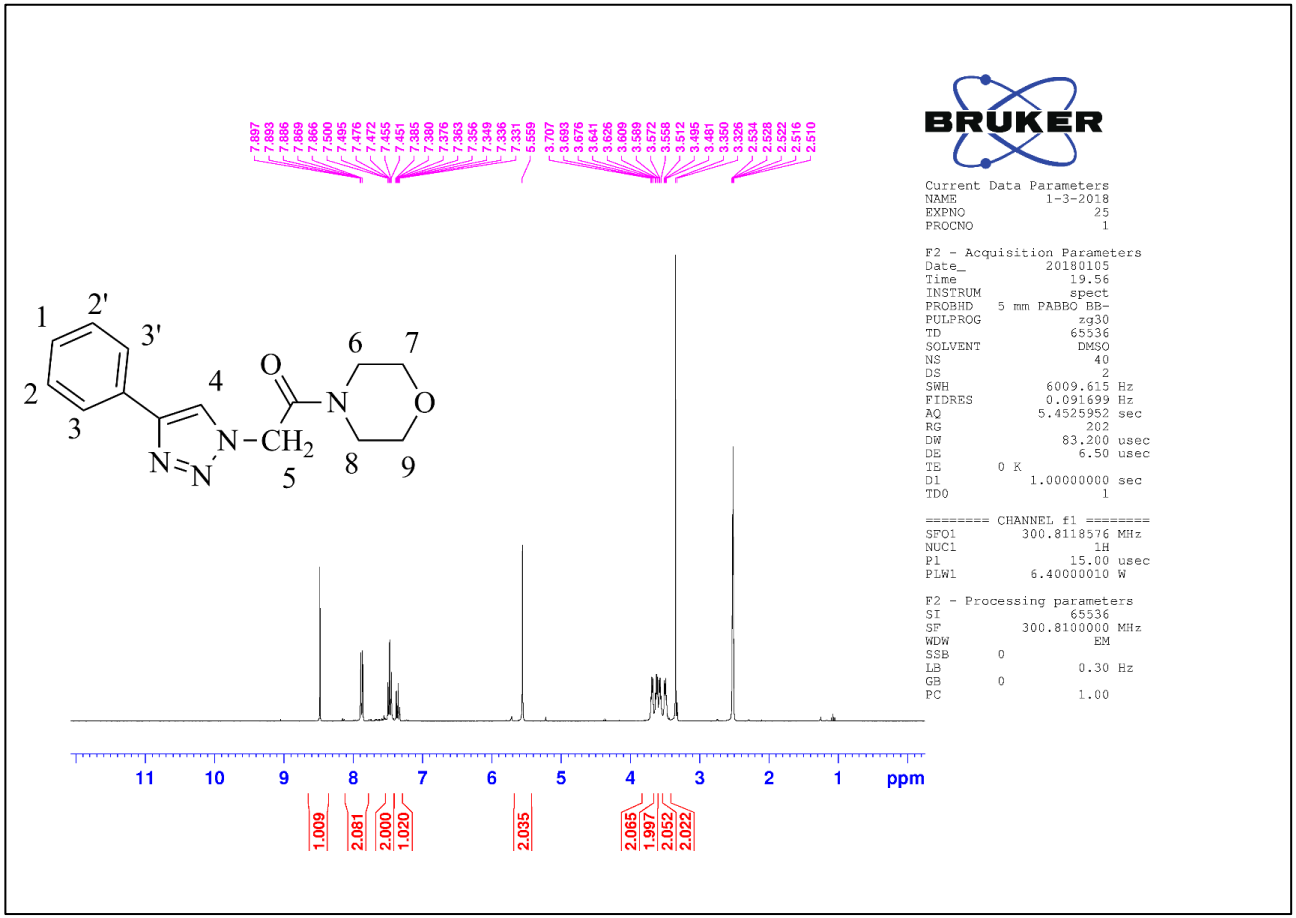
طیف شماره ۲۶: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶g)



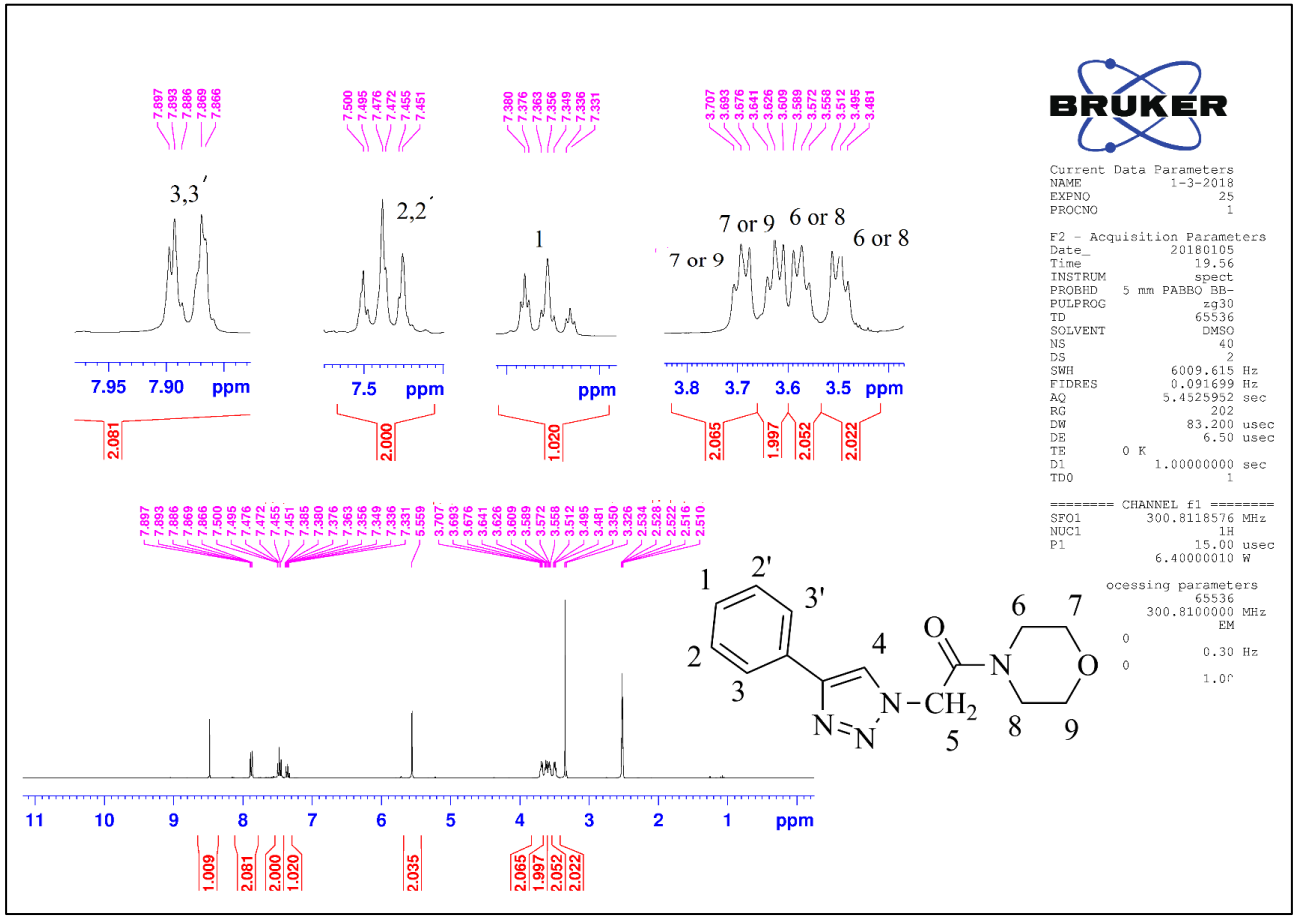
طیف شماره ۲۷: طیف ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶g)



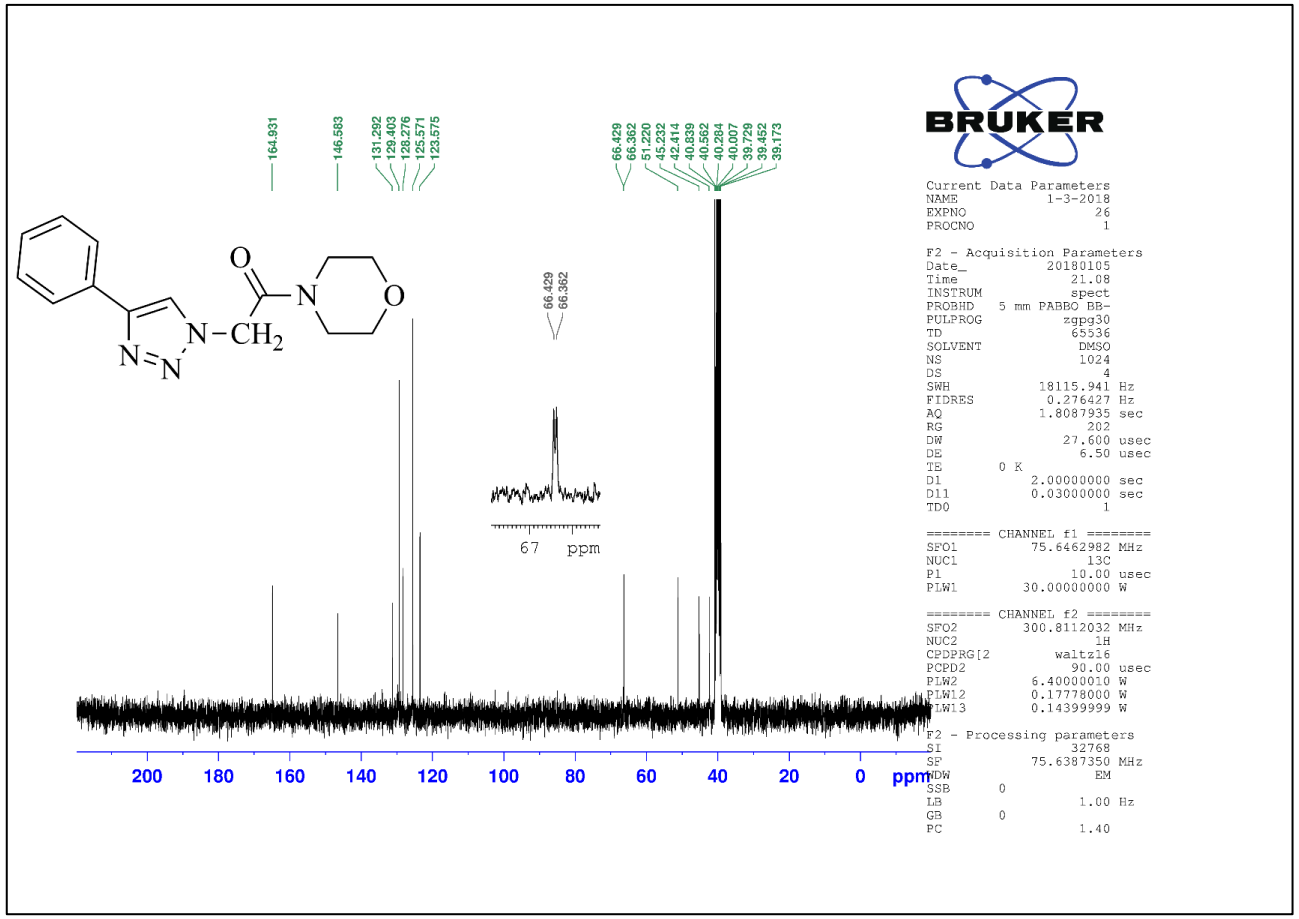
طیف شماره ۲۸: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶g)



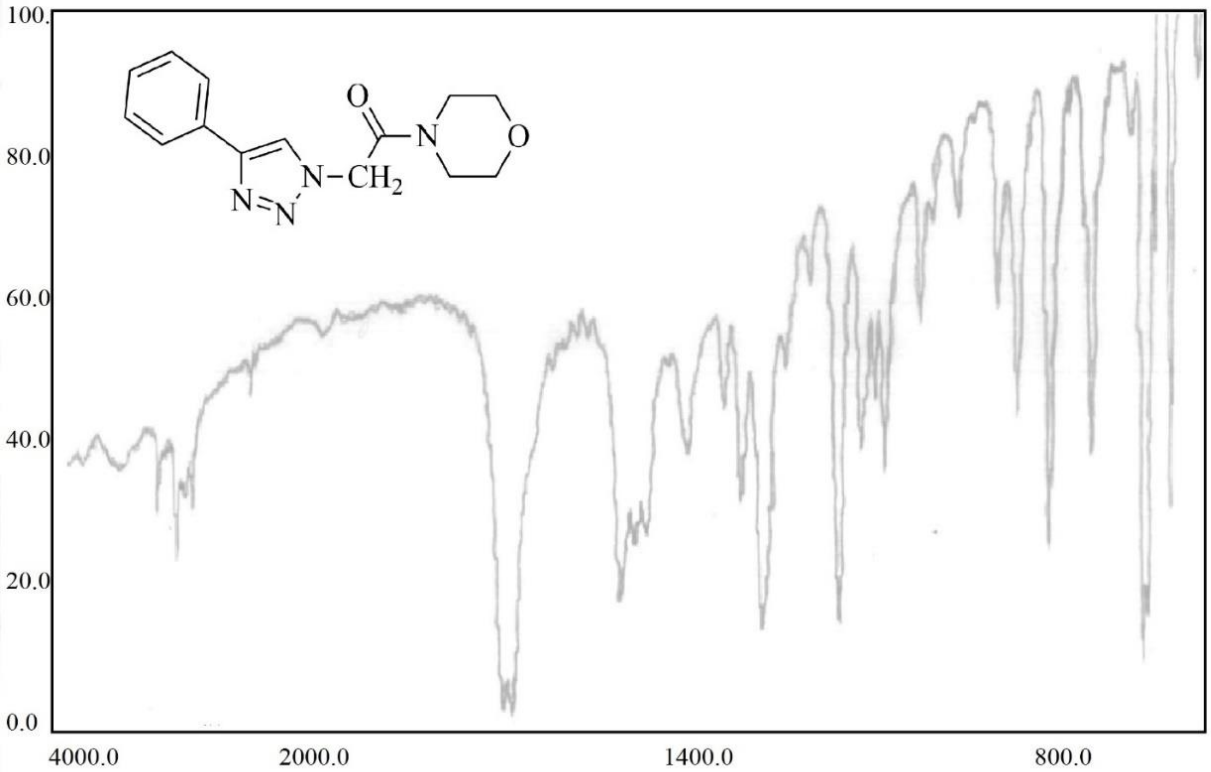
طیف شماره ۲۹: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶h)



طیف شماره ۳۰: طیف ^{1}H-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶h)



طیف شماره۳۱: ^{13}C-NMR ترکیب شماره‌ی (۴۶h)



طیف شماره ۳۲: طیف IR ترکیب شماره‌ی (۴۶h)

Abstract

1,2,3-Triazoles are important nitrogen heterocyclic compound and have been found to possess a board spectrum of biological activites. In this work new 1,2,3-triazoles were prepared through multi-component reaction of primery and secondary amines, 2-chloroacetyl chloride, sodium azide and terminal alkynes via copper-catalyzed click reaction. Reaction of 2-chloroacetyl chloride with amines, afforded 2-chloroacetamide followed by azide substitution and copper-catalyzed click reaction with terminal alkynes Led to 1,4-disubstitude 1,2,3-triazoles in high yields. All of the synthesized compounds were characterized by FT-IR, ^{1}H-NMR and ^{13}C-NMR.

Keywords: 1,2,3-Triazoles, 2-Chloroacetyl chloride, Cupper (II) Acetate.

Faculty of chemistry

M. Sc. Thesis in Organic Chemistry

Synthesis of new 1, 2, 3-triazoles with amide substitution via click reaction

By: Mansooreh Abdollahzadeh

Supervisor:

Dr. Ali Keivanloo

Advisor:

Dr. Hossein Nasr-Isfahani

January 2018