

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده: شیمی

گروه: شیمی آلی

سنتز پیش ماده دارویی ۱،۲،۳-تری آزول

دانشجو: سید سجاد هاشمی زاده

استاد راهنما:

دکتر محمد باخرد

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

شهریور ۱۳۹۳

دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده : شیمی

گروه : شیمی آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد آقای سید سجاد هاشمی زاده

تحت عنوان:

سنتز پیش ماده دارویی ۳،۲،۱-تری آزول

در تاریخ ۱۳۹۳/۶/۲۶ توسط کمیته تخصصی زیر جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی مورد ارزیابی و با درجه مورد پذیرش قرار گرفت.

امضاء	اساتید مشاور	امضاء	اساتید راهنما
	دکتر حسین نصر اصفهانی		دکتر محمد باخرد

امضاء	نماینده تحصیلات تکمیلی	امضاء	اساتید داور
	دکتر مهدی میرزایی		دکتر علی کیوانلو
			دکتر بهرام بهرامیان

تقدیم به پدر عزیز و بزرگوارم، مظهر ایثار و معرفت

به او که نمی دانم از بزرگی اش بگویم یا از مردانگی و سخاوت، سکوت، مهربانی و

پدرم راه تمام زندگی و دلخوشی همیشگی ست...

به وجود پر مهرش، صلابت کلامش و به مهربانی نگاهش که همیشه و در همه زندگی بهترین دوست و حامی ام بوده‌اند.

تقدیم به روح پاک مادر دلسوز و مهربانم، الهه عشق و ایثار

که تکیه‌گاه و تمام هستی‌ام بوده و آفتاب مهرش در آستانه قلبم، همچنان پابرجاست و هرگز غروب نخواهد کرد.

و اکنون جای خالی و یاد و خاطره‌اش، نگرانی و محبت نگاهش، گرمی دستان پر مهرش را به یاد می‌آورم که آرامشی ستودنی به ارمغان آورده و امید بخش زندگی‌ام می‌باشد.

تقدیم به همسر عزیزم:

که زیبایی حضورش در کنارم، خستگی‌های این راه را به امید و روشنی راه تبدیل کرده است

تقدیم به:

همه کسانی که لحظه‌ای بعد انسانی و وجدانی خود را فراموش نمی‌کنند و بر آستان گران سنگ انسانیت سر فرود می‌آورند و انسان را با همه تفاوت‌هایش ارج می‌نهند.

حمد و سپاس

الهی!

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

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

در ابتدا زحمات بی دریغ و حمایت‌های پدر و مادر عزیزم را ارج می‌نهم که در طول دوران تحصیل، همواره موجب دلگرمی و آسودگی خاطر برایم بوده‌اند و بی شک در سایه‌ی حمایت‌های آنها امروز مرحله علمی دیگری را با موفقیت به پایان رسانده‌ام و امیدوارم فرزند شایسته و قدرشناسی برای آنها باشم.

قدردان تمام اعضای خانواده‌ام هستم که در طول دوران تحصیل متحمل زحماتم بودند و همواره با مهربانی و حمایت‌هایشان مشوقانی برای ادامه‌ی مسیرم بوده‌اند و وجودشان مایه‌ی دلگرمی من است.

از استاد راهنمای گرامیم جناب آقای دکتر محمد باخرد به خاطر راهنمایی‌های بی‌دریغ و حمایت‌های همه‌جانبه‌ی ایشان سپاسگزاری نموده، برای ایشان سلامتی و موفقیت روز افزون را آرزو می‌کنم.

از استاد مشاور ارجمند جناب آقای دکتر حسین نصر اصفهانی که از نقطه نظرات سودمند و مساعدت‌های ایشان بهره‌مند شده‌ام کمال تشکر را دارم.

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

جا دارد از کارکنان محترم دانشکده‌ی شیمی آقایان مهندس مومنی، آقای کلی، آقای یزدانی و آقای اللهیاری قدردانی نمایم.

در پایان از همراهی و صمیمیت دوست خوبم آقای محمد تقی اسلامی، و تشکر خالصانه از خانم دوستی، خانم بشارتی، خانم فخاریان و آقای شیرعلی‌زاده که مرا در انجام این پروژه یاری نمودند کمال تشکر را دارم.

تعهد نامه

اینجانب **سیدسجاد هاشمی زاده** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه سنتز پیش ماده دارویی ۳،۲،۱-تری آزول 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

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد.
- این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده

در این تحقیق با استفاده از کاتالیزگر مس(I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم مرغ و با توجه به خواص بیولوژیکی و دارویی ترکیبات تری آزول، سنتز مشتقات ۱،۲،۳-تری آزول استخلاف شده در موقعیت های ۱ و ۴ گزارش می گردد.

از واکنش سه جزئی تک ظرفی ترکیبات آلکیل هالید با آلکین های انتهایی و سدیم آزید در حضور کاتالیزگر و حلال آب در دمای اتاق به مدت ۸-۱۲ ساعت مشتقات ۱،۲،۳-تری آزول با بهره نسبتاً خوب سنتز گردید. از ویژگی های این روش می توان به ارزان قیمت بودن و قابل بازیافت بودن کاتالیزگر، استفاده از حلال آب، بهره خوب و تک ظرفی بودن واکنش اشاره کرد.

کلمات کلیدی: ۱،۲،۳-تری آزول، کاتالیزگر مس(I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم مرغ، سدیم آزید

فهرست

عنوان

صفحه

فصل اول: مقدمه

- ۱-۱) شیمی ۳،۲،۱-تری آزول ۲
- ۲-۱) کاربردها و خواص بیولوژیکی تری آزول ها ۲
- ۳-۱) سنتز ۳،۲،۱-تری آزول و مشتقات آن ۳
- ۴-۱) کاتالیزگرهای ناهمگن ۹
- ۵-۱) ویژگی‌ها و کاربردهای کاتالیزگر پودر پوسته تخم‌مرغ (Eggshell) ۹

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

- ۱-۲) بحث و بررسی نتایج ۱۲
- ۲-۲) سنتز کاتالیزگر مس (I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم‌مرغ ۱۳
- ۳-۲) بهینه نمودن شرایط واکنش ۱۳
- ۴-۲) سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۱ و ۴ با استفاده از کاتالیزگر مس (I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم‌مرغ (Eggshell) ۱۷
- ۵-۲) بازیافت کاتالیزگر مس (I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم‌مرغ ۱۹
- ۶-۲) مکانیسم واکنش ۲۱
- ۷-۲) شواهد طیفی مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول‌های استخلاف شده در ۲۲
- موقعیت‌های ۱ و ۴ ۲۲
- ۱-۷-۲) ۱-بنزیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری آزول (۳۷a) ۲۲
- ۲-۷-۲) ۱-بنزیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل-متانول (۳۷b) ۲۲
- ۳-۷-۲) ۱-بنزیل-۴-هگزیل-۱H-۳،۲،۱-تری آزول (۳۷c) ۲۳

- ۲۳ (۴-۷-۲) ۱-بنزیل-۴-بوتیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۷d)
- ۲۴ (۵-۷-۲) ۱-بوتیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۷e)
- ۲۵ (۶-۷-۲) ۱-پروپیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۷f)
- ۲۶ (۸-۲) نتیجه‌گیری
- ۲۷ (۹-۲) آینده‌نگری

فصل سوم: بخش تجربی

- ۳۰ (۱-۳) دستگاه‌ها
- ۳۰ (۲-۳) مواد اولیه
- ۳۱ (۳-۳) تهیه کاتالیزگر مس (I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم‌مرغ
- ۳۱ (۴-۳) تهیه مشتقات ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۱ و ۴
- ۳۲ (۱-۴-۳) ۱-بنزیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۷a)
- ۳۲ (۲-۴-۳) ۱-بنزیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل-متانول (۳۷b)
- ۳۲ (۳-۴-۳) ۱-بنزیل-۴-هگزیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۷c)
- ۳۲ (۴-۴-۳) ۱-بنزیل-۴-بوتیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۷d)
- ۳۳ (۵-۴-۳) ۱-بوتیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۷e)
- ۳۳ (۶-۴-۳) ۱-پروپیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۷f)

ضمیمه

۳۵ ضمیمه

مراجع

۴۹ مراجع

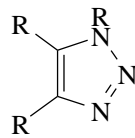
فصل اول

مقدمه

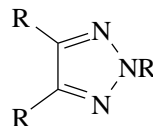
۱-۱) شیمی ۳،۲،۱-تری آزول

تری آزول‌ها یک دسته مهم از ترکیبات هتروسیکل فعال زیستی می‌باشند که به دو دسته ۳،۲،۱-تری آزول و ۴،۲،۱-تری آزول تقسیم می‌شوند. برای اولین بار در سال ۱۸۵۵ میلادی، بلادین^۱ نام تری-آزول را برای این دسته از ترکیبات انتخاب کرد [۱].

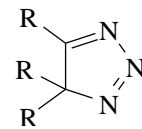
مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول با توجه به موقعیت پیوندهای دوگانه، دارای سه ایزومری (۱)، (۲) و (۳) می‌باشند. ایزومرهای (۱) و (۲) آروماتیک بوده در حالی که ایزومر (۳) آروماتیک نیست [۲].



(۱)



(۲)



(۳)

۱H-۳،۲،۱-تری آزول

۲H-۳،۲،۱-تری آزول

۴H-۳،۲،۱-تری آزول

۱-۲) کاربردها و خواص بیولوژیکی تری آزول‌ها

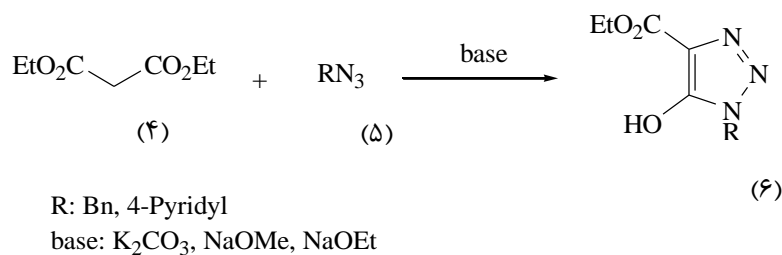
تری آزول‌ها کاربردهای وسیعی در صنایع داروسازی، کشاورزی و صنعت پیدا کرده‌اند. از جمله کاربردهای تری آزول در صنعت می‌توان به سفید کننده‌های فلوئورسنت، شفاف کننده‌های نوری، پایدار کننده‌های نوری برای الیاف، پلاستیک‌ها و رنگ اشاره کرد [۳]. همچنین از ۳،۲،۱-تری آزول به عنوان مواد افزودنی در ساخت و ساز بلوک‌های ساختمانی استفاده می‌شود [۴].

^۱. Beladine

علاوه بر این، این ترکیبات دارای فعالیت‌های بیولوژیکی می‌باشند که از جمله‌ی آنها می‌توان به فعالیت‌های ضد ویروسی، ضد تشنج، ضد حساسیت، ضد سرطان، ضد HIV، ضد افسردگی و ضد فشارخون اشاره کرد [۵].

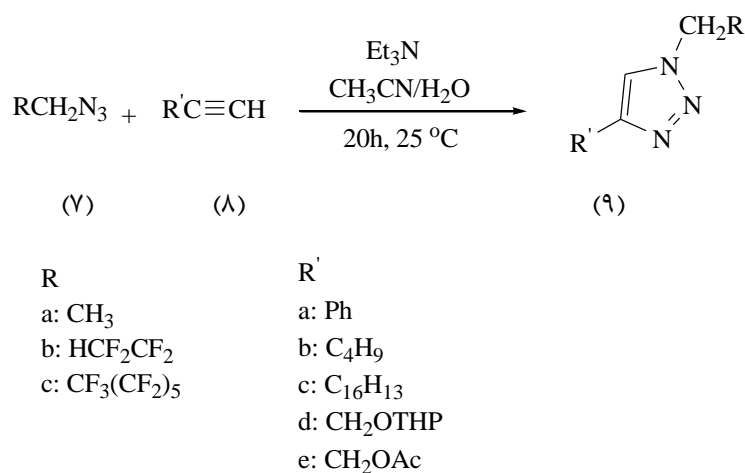
۳-۱) سنتز ۱،۲،۳-تری‌آزول و مشتقات آن

یکی از بهترین روش‌های سنتز ۱H-۱،۲،۳-تری‌آزول-۵-اول (۶)، واکنش آزیدهای آلی (۵) با مالونیک استر (۴) می‌باشد که در آن گروه استری در موقعیت ۴ قرار گرفته و واکنش به صورت مرحله‌ای و جهت‌گزين انجام می‌شود. واکنش زیر در سال ۱۹۸۹ انجام گرفته است [۶].

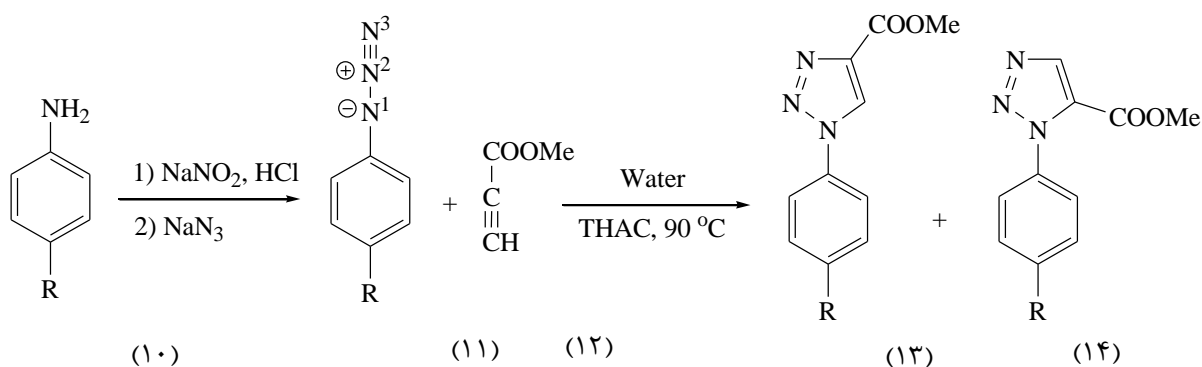


در سال ۲۰۰۴ از واکنش فلئوروآلکیل آزید (۷) با آلکین انتهایی (۸) مشتقات جدیدی از ۱،۲،۳-

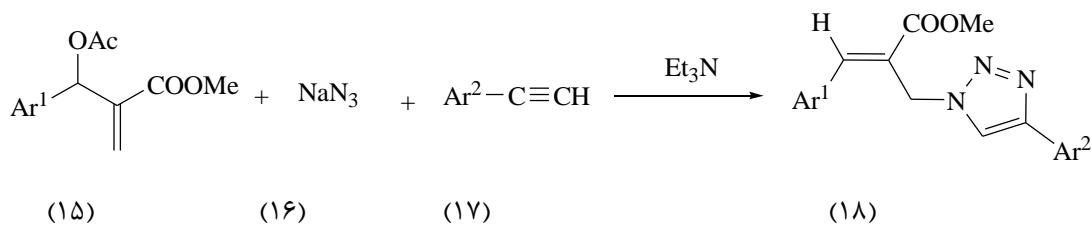
تری‌آزول (۹) با بهره‌بلا سنتز گردید [۷].



در سال ۲۰۰۶ مشتقات جدیدی از تری‌آزول‌های ۴،۱ (۱۳) و ۵،۱ (۱۴) استخلافی سنتز گردیده است که دارای فعالیت‌های بیولوژیکی ضد HIV و ضد میکروبی می‌باشند. در این واکنش ابتدا آنیلین (۱۰) در حضور سدیم‌نیتريت و سدیم‌آزید به نمک آریل‌آزید ۳،۱-دوقطبی (۱۱) تبدیل شده است. در مرحله بعد، از واکنش این ترکیب با متیل پروپیولات (۱۲) در حضور کاتالیزگر تتراگزیل‌آمونیم کلراید (THAC) و حلال آب، محصولات (۱۳) و (۱۴) با بهره‌بلا سنتز گردیده است [۸].

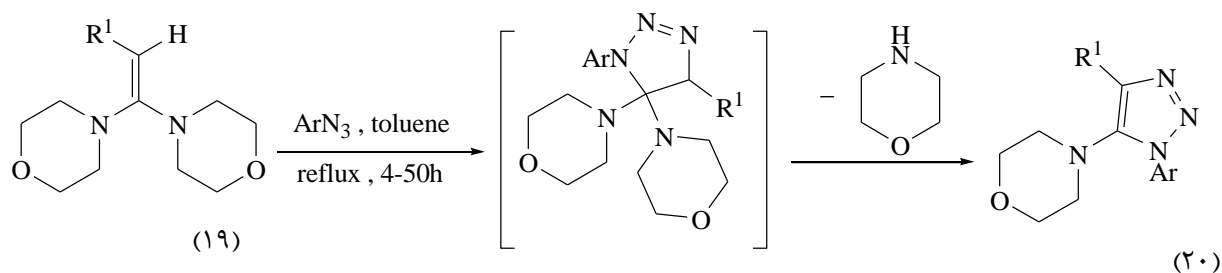


در سال ۲۰۰۶ از واکنش ۲-(استوکسی-آریل-متیل)-آکریلیک اسید متیل استر (۱۵) با سدیم‌آزید (۱۶) و آلکین انتهایی (۱۷) مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های ۱ و ۴- استخلافی (۱۸) با بهره‌بلا سنتز شد [۹].

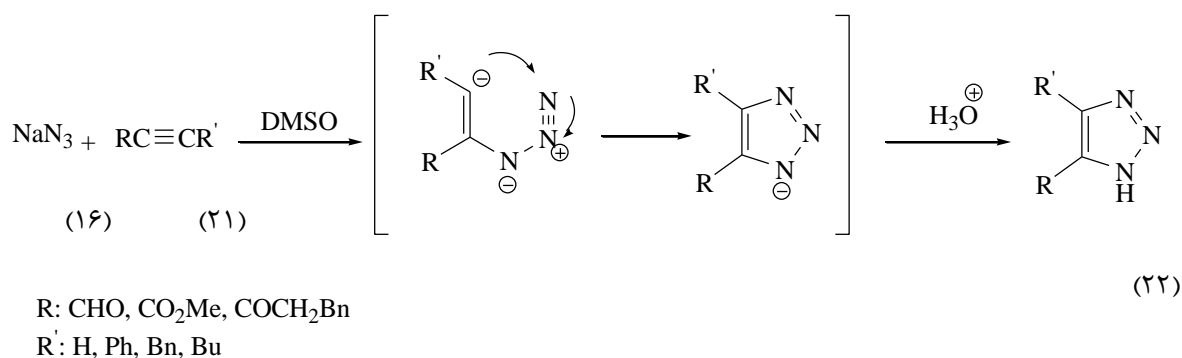


Ar¹: Cyclohexyl, *p*-methyl Phenyl, *m*-methoxy Phenyl, Phenyl, *p*-nitro Phenyl
 Ar²: *p*-methoxy Phenyl, Phenyl, *p*-nitro Phenyl

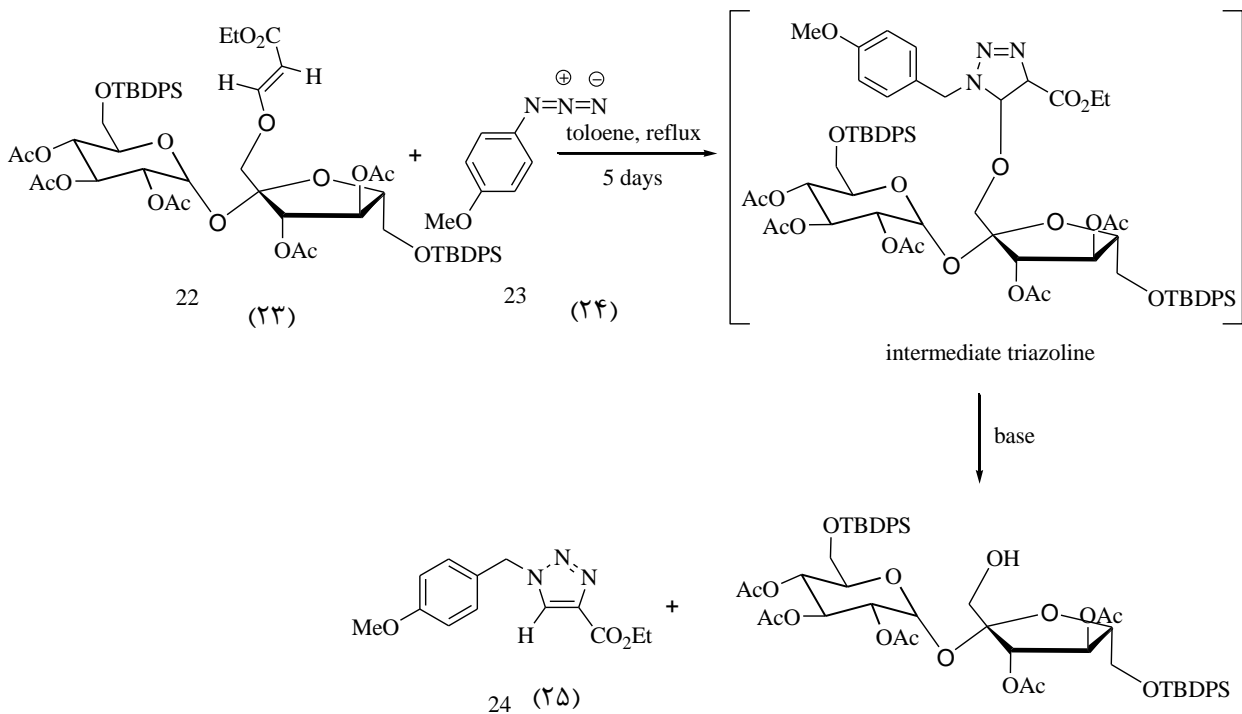
در سال ۲۰۰۶ از واکنش آزیدها با ۱،۱-دی‌مورفولین اتن (۱۹)، ترکیبات ۴ و ۵ دی‌هیدرو-۱H-
 ۳،۲،۱-تری‌آزول (۲۰) سنتز گردیده است. در این واکنش زمانی که $R^1 = \text{Me}$ باشد، تری‌آزول پایدار
 (۲۰) با راندمان ۹۸٪ به دست می‌آید، در حالی که اگر R^1 گروه‌های کشنده مانند کربونیل یا نیترو باشد،
 محصول تری‌آزول قابل جداسازی نمی‌باشد [۱۰].



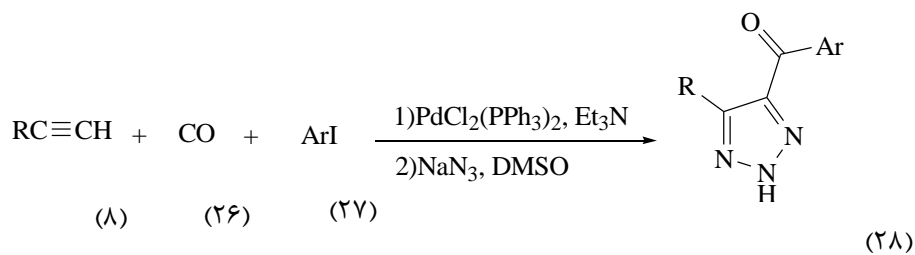
واکنش حلقه‌زایی ترکیبات ۳،۱-دوقطبی آزید (۱۶) با آلکین‌های مختلف روش مناسبی برای سنتز
 ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها می‌باشد. در این روش از آلکین‌های نامتقارن (۲۱) استفاده شده که می‌تواند منجر
 به تولید ایزومرهایی با استخلاف الکترون کشنده در موقعیت ۴ و استخلاف الکترون دهنده در موقعیت
 ۵ (۲۲) گردد [۱۱].



در سال ۲۰۰۹ از واکنش مشتق قند (۲۳) با پارا-متوکسی فنیل آزید (۲۴) بعد از ۵ روز رفلاکس در حضور حلال تولوئن مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری آزول (۲۵) با بهره بالا سنتز گردید. این نوع تری آزول دارای یک طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های دارویی می‌باشد که شامل فعالیت ضد توموری، ضد التهابی، ضد میکروبی، ضد قارچی و ضد ویروسی است [۱۲].



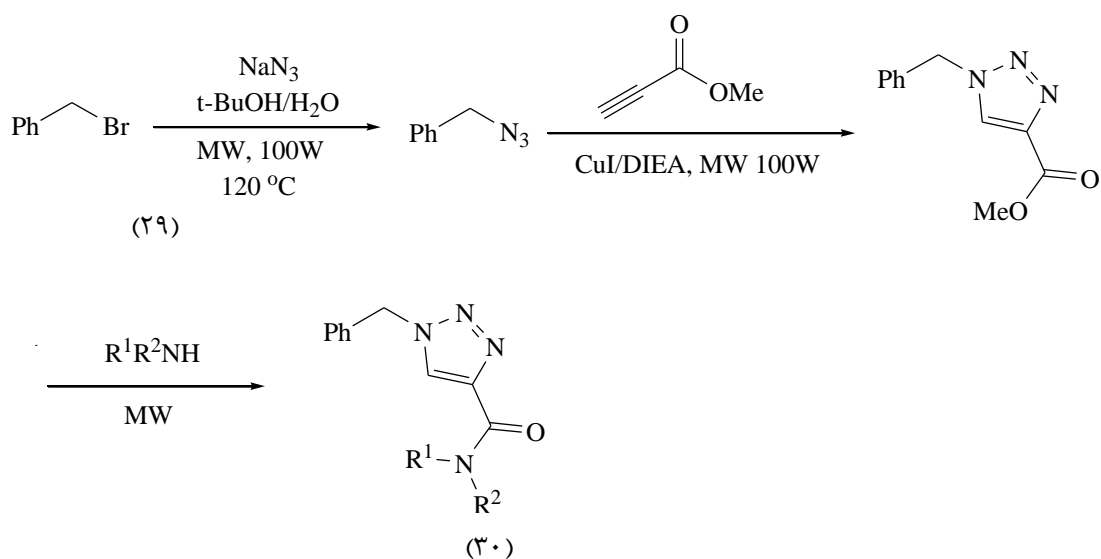
در سال ۲۰۱۰ یک روش تک ظرفی برای سنتز ۳،۲،۱-(NH)-تری آزول دو استخلافی در موقعیت ۴ و ۵ (۲۸) ارائه گردید. در این روش، مخلوطی از ترکیب استیلنی انتهایی (۸)، مونوکسید کربن (۲۶)، آریل یدید (۲۷) و سدیم آزید در حلال DMSO و در حضور کاتالیزگر پالادیم حرارت داده شده است. از مزایای این روش شرایط ملایم و سرعت بالای واکنش می‌باشد [۱۳].



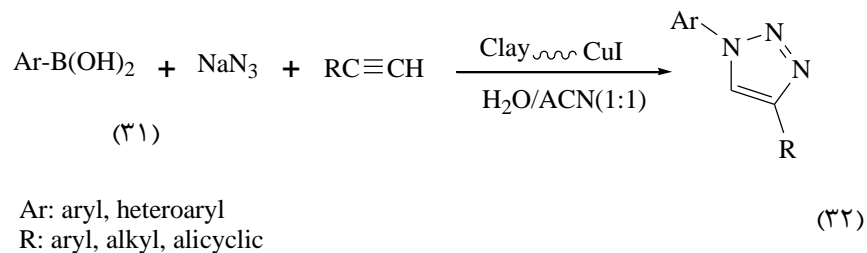
R: Ph, 4-F-C₆H₄
 Ar: 4-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄

در همان سال یک روش تک ظرفی موثر برای سنتز ۱،۲،۳-تری آزول با استفاده از واکنش بنزیل برمید (۲۹)، سدیم آزید و متیل پروپیولات، در حضور کاتالیزگر مس(I) دیدید در شرایط ماکروویو گزارش شده است. در ادامه واکنش، با استفاده از آمین‌های مختلف و شرایط ماکروویو تری آزول‌های جدید (۳۰) به دست آمد.

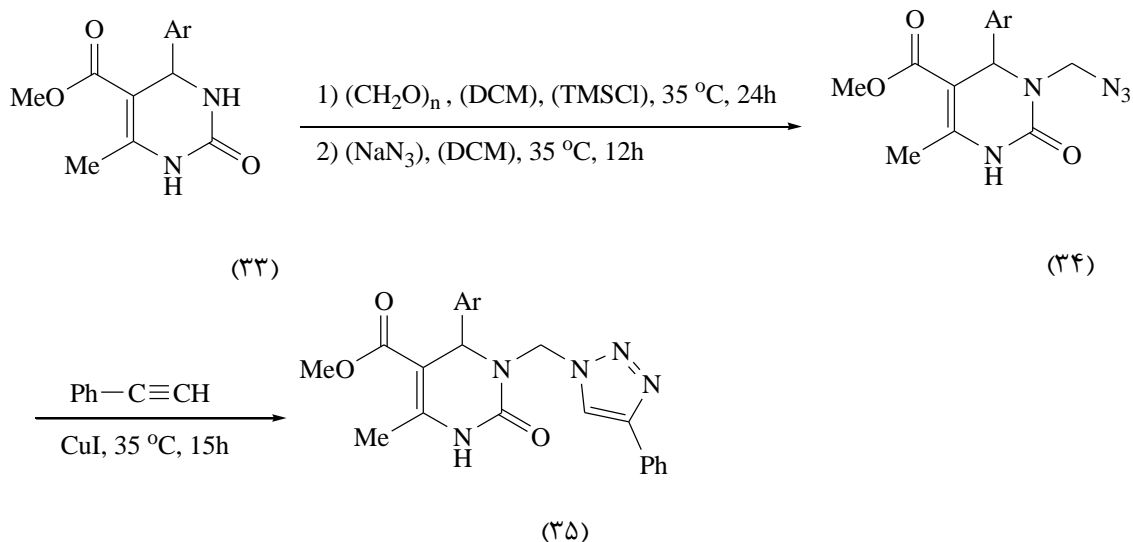
[۱۴].



در سال ۲۰۱۲ از واکنش آریل بورونیک اسید (۳۱) با آلکین انتهایی و سدیم آزید در حضور کاتالیزگر مس(I) دیدید تثبیت شده روی خاک رس مشتقات جدیدی از تری آزول (۳۲) با بهره بالا سنتز شد. از مزایای این روش، استفاده از کاتالیزگر سازگار با محیط زیست، قابل بازیافت بودن کاتالیزگر و همچنین استفاده از آب به عنوان حلال می‌باشد [۱۵].



در سال ۲۰۱۳ یک روش تک ظرفی برای سنتز مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری‌آزول ارائه گردید. در این روش ابتدا از واکنش ۴،۳-دی‌هیدریدوپیریمیدینون (۳۳)، پارافرمالدهید و سدیم آزید در حضور حلال دی‌کلرومتان (DCM) و تری‌متیل‌سیلان کلرید (TMSCl)، ترکیب (۳۴) تهیه شد. در اثر واکنش این ترکیب با فنیل استیلن در حضور باز و کاتالیزگر مس (I) دیدید تری‌آزول‌های جدید (۳۵) با بهره بالا سنتز شدند. [۱۶].



۱-۴) کاتالیزگرهای ناهمگن

در سال‌های اخیر استفاده از کاتالیزگرهای ناهمگن در فرآیندهای شیمیایی و سنتزهای آلی گسترش یافته است. از امتیازات این کاتالیزگرها می‌توان به جداسازی آسان، قابلیت استفاده‌ی مجدد، سازگاری با محیط زیست و گزینش پذیری بالا اشاره کرد [۱۷]. برای کاتالیزگرهای ناهمگن جامد، مساحت سطح کاتالیزگر مهم است. که یکی از روش‌ها برای رسیدن به مساحت سطح بالا، استفاده از بستر (تکیه‌گاه) است؛ و کاتالیزگر در سرتاسر آن پراکنده شده است. بدین ترتیب بهترین راه برای دستیابی به کاتالیزگری ایده‌آل که برتری‌های کاتالیزگرهای همگن و ناهمگن را با هم داشته باشد این است که کاتالیزگرهای همگن به یک بستر جامد پیوند یابند. این کاتالیزگرها در مقیاس نانو، نسبت سطح به حجم را افزایش داده که در نتیجه، مکان‌های فعال بیشتری را در سطح ایجاد می‌کنند [۱۸].

۱-۵) ویژگی‌ها و کاربردهای کاتالیزگر پودر پوسته تخم‌مرغ (Eggshell).

از خصوصیات بارز این ترکیب در دسترس بودن و سهولت استفاده از آن می‌باشد. از آنجایی که این ترکیب از مواد دور ریز بدست می‌آید، نیاز به صرف هزینه برای تهیه آن نمی‌باشد. امکان دسترسی مجدد از این ترکیبات، آن را تبدیل به بستری مناسب برای واکنش‌های شیمی سبز نموده است [۱۹]. پودر پوسته تخم‌مرغ علاوه بر فعالیت کاتالیزوری، به عنوان مواد آهکی یا مکمل کلسیمی در صنایع کشاورزی [۲۰] و همچنین به عنوان مواد اولیه برای ساخت سرامیک و کاشی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۱].

از کاربردهای دیگر این پوسته می‌توان به جلوگیری از گرفتگی لوله‌های فاضلاب، حاصلخیز کردن خاک [۲۲] دفع آفات [۲۳] اشاره کرد.

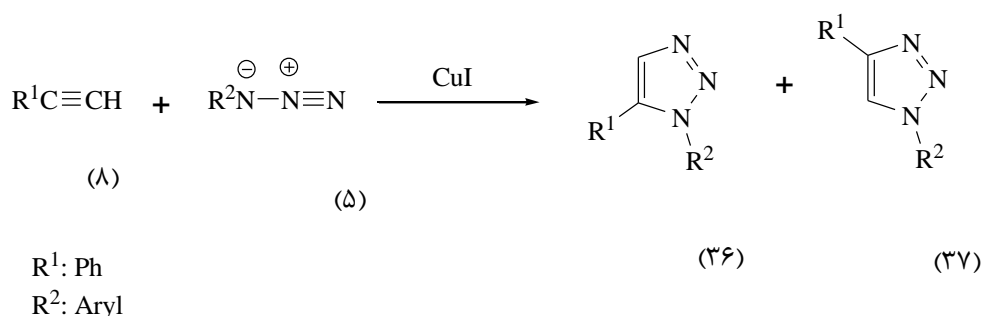
فصل دوم

بحث و بررسی نتایج

۲-۱) بحث و بررسی نتایج

ترکیبات ۳،۲،۱-تری‌آزول دارای دامنه وسیعی از خواص درمانی و بیولوژیکی، ضد باکتری [۲۴]، ضد قارچ [۲۵]، ضد ایدز [۲۶]، ضد التهاب [۲۷]، ضد تشنج [۲۸]، ضد تومور [۲۹]، مهارکننده آنزیم قند خون [۳۰] و دیگر خواص دارویی در صنایع داروسازی، می‌باشند؛ بنابراین ارائه روش‌های سنتزی نوین برای بهینه کردن و مقرون به صرفه بودن تهیه این ترکیبات ضروری می‌باشد.

واکنش‌های کلیک^۱ اولین بار توسط شارپلس^۲ و همکارانش معرفی شده است. در این تحقیق محصولات ۴و۱ (۳۷) و، ۵و۱ (۳۶) دو استخلافی ۳،۲،۱-تری‌آزول تحت واکنش ۳،۱-دوقطبی بین آزیدهای آلی (۵) و آلکین‌های انتهایی (۸)، سنتز گردید [۳۱].



با توجه به اینکه روش‌های محدودی برای سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها گزارش شده است [۳۲]، ارائه روش‌های جدید برای سنتز این ترکیبات ضروری به نظر می‌رسد.

بررسی متون علمی برای سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها، به استفاده از کاتالیزگر مس (I) یدید اشاره کرده و تاکنون استفاده از کاتالیزگر مس (I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم‌مرغ در سنتز این دسته از ترکیبات، گزارش نشده است.

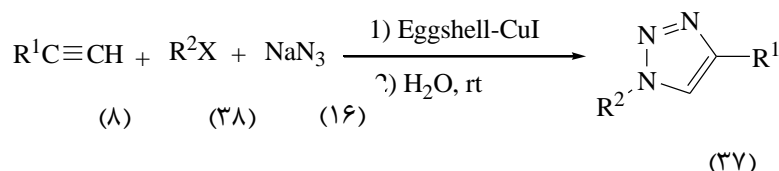
^۱. Click

^۲. Sharpless

۲-۲) سنتز کاتالیزگر مس (I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم مرغ

به ازای هر گرم از پودر پوسته تخم مرغ، میزان یک میلی مول (۰/۱۹۱g) از نمک مس(I) یدید در حلال دی-متیل فرمامید در جو آرگون و دمای ۷۰°C به آن اضافه گردید. پس از ۵ ساعت کاتالیزیت جمع آوری شد و با استفاده از حلال های متانول و استون به خوبی شستشو داده شد و در نهایت پس از خشک شدن مورد استفاده قرار گرفت. میزان کاتالیزگر مس(I) یدید جذب شده روی بستر پودر پوسته تخم مرغ به وسیله تکنیک ICP^۱ معادل ۲/۴ درصد تعیین گردید.

در این پژوهش، مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری آزول های استخلاف شده در موقعیت های ۱ و ۴ با استفاده از واکنش آلکیل هالید، آلکین های انتهایی و سدیم آزید در حضور کاتالیزگر مس (I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم مرغ در حلال آب با بهره بالا سنتز گردید.



R¹: Ph, CH₂, n-C₄H₉, n-C₇H₁₅

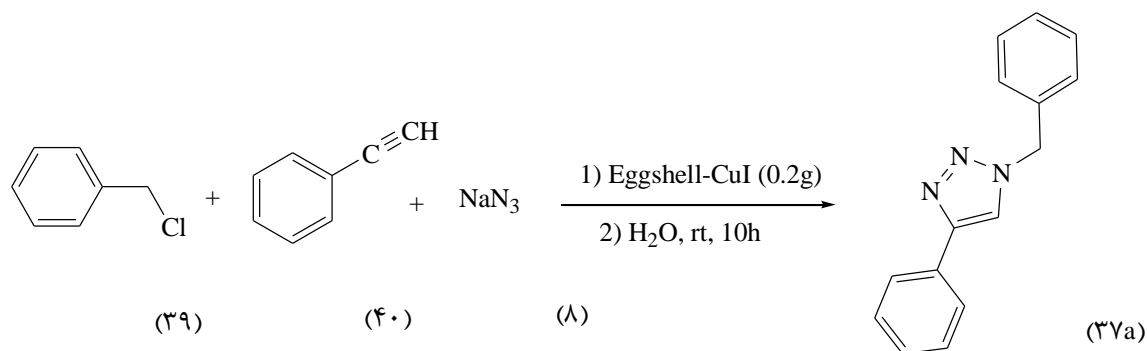
R²: Bn, n-Bu, n-Pr

X: Cl, Br

۳-۲) بهینه نمودن شرایط واکنش

برای سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری آزول، ابتدا شرایط واکنش بهینه شد و سپس مشتقات مورد نظر سنتز گردید. برای بهینه نمودن شرایط واکنش، از واکنش بنزیل کلراید (۳۹) با فنیل استیلن (۴۰) و سدیم آزید (۱۶) به عنوان واکنش مبنا استفاده شد و اثر حلال، مقدار کاتالیزیت و زمان بر روی بهره واکنش مورد بررسی قرار گرفت

۱. Inductively Coupled Plasma



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 از کاتالیزگر مس(I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم مرغ (Eggshell-CuI) در دمای اتاق به مدت ۱۰ ساعت می باشد. جدول (۱-۲)، ردیف (۱)

جدول (۱-۲) اثرات حلال و مقدار کاتالیزگر ناهمگن بر روی واکنش بنزیل کلراید با فنیل استیلن در حضور سدیم آزید

ردیف	مقدار کاتالیزگر Eggshell-CuI	حلال	زمان	دما	بهره واکنش (%)
۱	۰/۲g	آب	۱۰h	r.t	۸۵
۲	۰/۲g	آب	۲۴h	r.t	۸۵
۳	۰/۲g	آب	۱۰h	رفلاکس	۹۰
۴	۰/۲g	اتانل	۲۴h	r.t	۸۰
۵	۰/۲g	اتانل	۱۰h	رفلاکس	۹۰

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

ردیف	مقدار کاتالیزگر Eggshell-CuI	حلال	زمان	دما	بهره واکنش (%)
۶	۰/۰۵g	آب	۱۰h	r.t	۵۰
۷	۰/۲g	دی متیل فرمامید (DMF)	۱۰h	r.t	۷۵
۸	۰/۲g	استونیتریل	۱۰h	r.t	۶۰
۹	۰/۲g	Neat	۱۰h	r.t	----
۱۰	۰/۱g	آب	۱۰h	r.t	۶۵
۱۱	۰/۲g	دی اکسان	۱۰h	r.t	۷۵
۱۲	----	آب	۲۴h	رفلاکس	۱۰
۱۳	۰/۲g	تولون	۱۰h	r.t	۱۵
۱۴	Eggshell(۰/۲ g)	آب	۱۰h	r.t	ناچیز
۱۵	CuI (۰/۰۸mmol)	آب	۱۰h	r.t	۶۵
۱۶	Eggshell(۰/۲g) + CuI (۰/۰۸mmol)	آب	۱۰h	r.t	۵۷

با توجه به جدول (۱-۲)، حضور کاتالیزگر برای انجام واکنش ضروری بوده و بدون کاتالیزگر، حتی با افزایش دما بازده واکنش بسیار ناچیز است. در مقادیر کمتر از ۰/۲ g کاتالیزگر مس(I) دید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم مرغ (Eggshell-CuI) بازده واکنش کاهش یافته است، همچنین واکنش در حضور حلال‌های مختلف با قطبیت‌های گوناگون شامل اتانل، دی متیل فرمامید، استونیتریل، دی-اکسان و تولوئن مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که تغییر قطبیت حلال در راندمان واکنش تاثیر زیادی دارد.

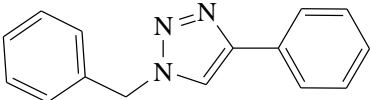
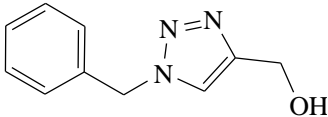
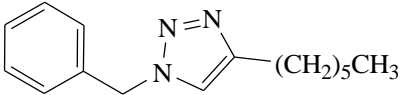
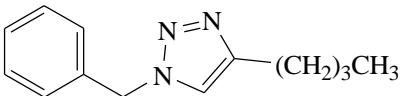
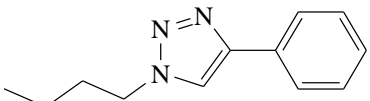
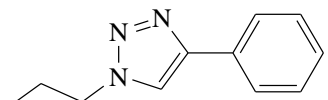
با توجه به این نتایج شرایط بهینه واکنش استفاده از حلال آب و دمای اتاق و مدت زمان ۱۰ ساعت می-باشد. در این شرایط افزایش زمان واکنش به ۲۴ ساعت در راندمان واکنش هیچ تغییری ایجاد نکرده است. با توجه به بررسی‌های انجام شده، بیشترین راندمان به دست آمده مربوط به شرایطی است که در آن از آب و رفلاکس استفاده شد، اما این شرایط به دلیل استفاده دما و اتلاف انرژی به عنوان شرایط بهینه انتخاب نشد.

همانطور که در جدول (۱-۲) مشاهده می‌شود، استفاده از کاتالیزگر پودر پوسته تخم مرغ به تنهایی برای انجام واکنش مناسب نیست و راندمان بسیار ناچیز است. همچنین استفاده از کاتالیزگر پودر پوسته تخم مرغ و مس(I) دید به طور مجزا در یک واکنش خیلی جالب نیست و راندمان به مراتب پایین‌تر از زمانی است که از کاتالیزگر مس(I) دید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم مرغ در واکنش استفاده می‌شود.

۴-۲) سنتز مشتقات ۱،۲،۳-تری آزول‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۱ و ۴ با استفاده از کاتالیزگر مس(I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم-مرغ (Eggshell).

ابتدا کاتالیزگر مس(I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم‌مرغ (Eggshell) از مخلوط مس(I) یدید و پودر پوسته تخم‌مرغ در حلال DMF تحت شرایط رفلکس به دست آمد. سپس واکنش آلکیل‌هالیدهای مختلف، آلکین‌های انتهایی و سدیم‌آزید در حضور این کاتالیزگر و حلال آب، طبق شرایط بهینه جدول (۱-۲، ردیف ۱) انجام گرفت. رسوب حاصل با کلروفرم استخراج گردید. محلول به وسیله $MgSO_4$ خشک و سپس صاف شد. پس از تبخیر حلال، محصول (۳۷a) در اتانل و مشتقات دیگر (b- ۳۷f) در اتانل و آب نوبلور شد. نتایج در جدول (۲-۲) نشان داده شده است

جدول (۲-۲) بهره واکنش و دمای ذوب مشتقات جدید ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های استخلاف شده در موقعیت ۱ و ۴

ترکیب	ساختار	بهره واکنش (%)	دمای ذوب (°C)	[مرجع] دمای ذوب (°C)
۳۷a		۸۵	۱۲۸-۱۳۰	۱۲۸-۱۲۹ [۳۳]
۳۷b		۸۱	۷۸-۸۰	۷۸-۸۰ [۳۴]
۳۷c		۷۹	۶۷-۶۸	۷۰-۷۱ [۳۵]
۳۷d		۷۶	۵۹-۶۱	۶۰-۶۲ [۳۶]
۳۷e		۷۷	۵۴-۵۶	۵۷-۵۶ [۳۶]
۳۷f		۷۳	۴۸-۵۰	جدید

۲-۵) بازیافت کاتالیزگر مس (I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم مرغ

یکی از مزیت‌های کاتالیزگر پودر پوسته تخم مرغ قابل بازیافت بودن آن می‌باشد، به همین علت در پایان واکنش، محصول ۱-بنزیل-۴-فنیل-۱H-۱،۲،۳-تری‌آزول از کاتالیزگر مس (I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم مرغ جدا شده و پس از شستشو با کلروفرم و خشک شدن، دوباره مورد استفاده قرار گیرد. همانطور که در جدول (۲-۳) مشاهده می‌شود کاتالیزگر پس از یک بار بازیافت، فعالیت نسبتاً خوبی از خود نشان می‌دهد.

جدول (۲-۳): بهره‌ی واکنش و زمان انجام واکنش پس از بازیافت کاتالیزگر مس (I) یدید تثبیت شده روی

پودر پوسته تخم مرغ

تعداد دفعات بازیافت	بهره واکنش (%)	زمان انجام واکنش (h)
۱	۷۵	۱۰
۲	۴۰	۱۰

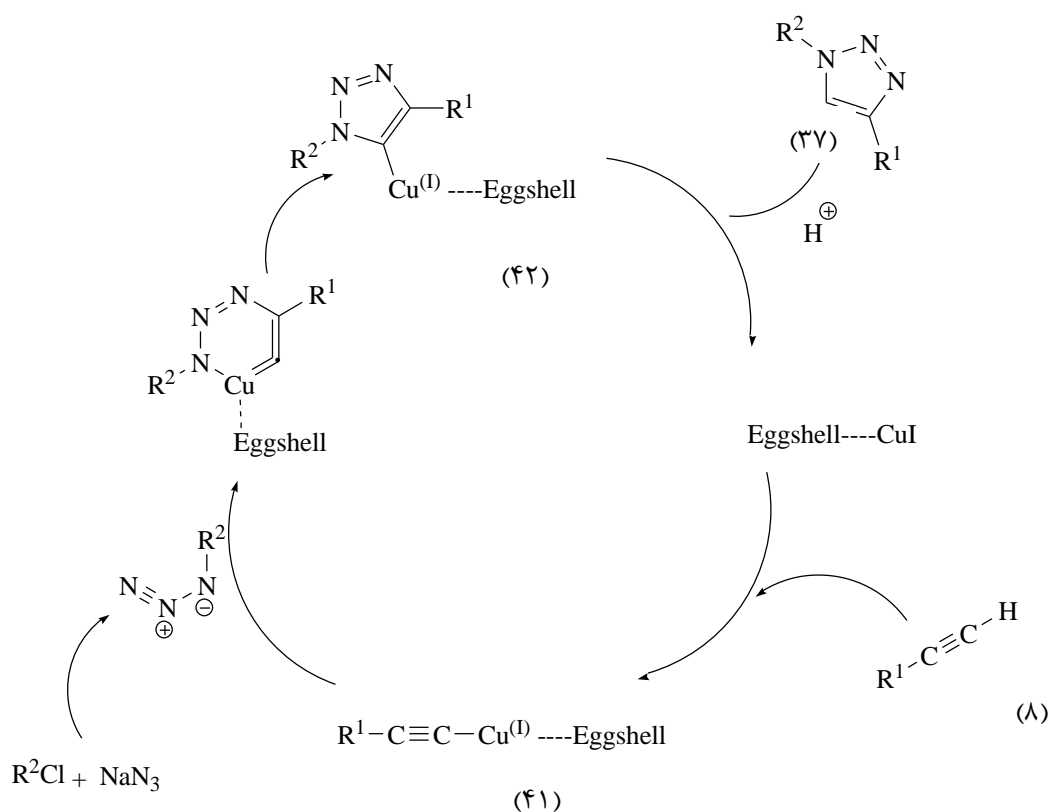
در سال‌های اخیر تحقیقاتی جهت بهینه‌سازی شرایط واکنش سه جزیی، تهیه مشتقات ۱-بنزیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول صورت گرفته است. در اکثر موارد محصول مورد نظر در دماهای بالا بدست آمده است و همچنین کاتالیزگر مورد استفاده به صورت نمک مس بوده و همگن می‌باشد. در جدول (۴-۲) به بررسی این نتایج به صورت خلاصه پرداخته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

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

ردیف	نوع کاتالیست و مقدار (Cu)	شرایط واکنش و حلال	دما (°C)	زمان	بهره واکنش (%)	مرجع
۱	CuSO _۴ (۰/۰۱۵g) Cu (۰/۱mmol)	t-BuOH/H _۲ O (۱:۱) (۶ml)	۶۵	۶h	۹۶	[۳۷]
۲	CuFe _۲ O _۴ (۰/۰۱۲g) Cu (۰/۰۵mmol)	H _۲ O (۲ml)	۷۰	۳h	۹۳	[۳۳]
۳	Cu-Al _۲ O _۳ (۰/۰۱g) Cu (۰/۰۶mmol)	H _۲ O (۲ml)	r.t	۳-۸h	۹۲	[۳۸]
۴	CuO/AB (۰/۰۰۲۴g) Cu (۰/۰۰۳mmol)	DMSO (۱ml)	۱۵۰	۳h	۱۰۰	[۳۹]
۵	CuNPs (۰/۱mmol)	THF (۱ml)	۶۵	۱۰min	۹۸	[۳۵]
۶	SiO _۲ -CuI (۰/۱۱۶g) Cu (۰/۵mmol)	EtOH (۲ml)	۷۸	۲۴h	۹۱	[۴۰]
۷	Eggshell-CuI (۰/۲g) Cu (۰/۰۸mmol)	H _۲ O (۲ml)	r.t	۱۰h	۸۵	

۶-۲) مکانیسم واکنش

مکانیسم پیشنهادی این واکنش تک ظرفی، یک مکانیسم چند مرحله‌ای است که در آن مس(I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم‌مرغ (Eggshell-CuI) نقش اساسی را در مرحله جفت شدن کربن-کربن دارد. در ابتدا آلکین انتهایی (۸) در حضور مس(I) یدید بر روی پودر پوسته تخم‌مرغ به استیلید مس (۴۱) که یک ترکیب فعال است تبدیل می‌شود. سپس این واسطه فعال با آلکیل آزید واکنش می‌دهد و نتیجه آن یک واکنش حلقه‌زایی ۱ و ۳-دو قطبی (۴۲) است که در نهایت باعث تشکیل محصول (۳۷) می‌گردد.



۷-۲) شواهد طیفی مشتقات ۱،۲،۳-تری آزول‌های استخلاف شده در

موقعیت‌های ۱ و ۴

۱-۷-۲) ۱-بنزیل-۴-فنیل-۱H-۱،۲،۳-تری آزول (۳۷a)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت پیک چندتایی در ناحیه ۷/۲-۷/۹ ppm با سطح زیر پیک ده هیدروژن ظاهر شده‌اند. پروتون CH حلقه‌ی تری‌آزول به صورت پیک یکتایی در ۸/۶ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون‌های مربوط به گروه CH_2 در ۵/۶ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن ظاهر شده‌اند (طیف شماره ۱).

در طیف IR این ترکیب جذب کششی (C=C) در محدوده $1440-1484\text{ cm}^{-1}$ و ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H حلقه‌ی آروماتیک در محدوده $696-764\text{ cm}^{-1}$ ظاهر شده‌اند (طیف شماره ۲).

۲-۷-۲) ۱-بنزیل-۱H-۱،۲،۳-تری آزول-۴-ایل-متانول (۳۷b)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت پیک چندتایی در ناحیه ۷/۱-۷/۶ ppm با سطح زیر پیک مربوط به ۵ هیدروژن، پروتون CH حلقه‌ی تری‌آزول به صورت پیک یکتایی در ۸ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون‌های گروه CH_2 بنزیلی در ۵/۵ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن ظاهر شده‌اند. پروتون OH که به وسیله شکافته شده است به صورت یک پیک سه‌تایی در ۵/۲ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون‌های CH_2 که به گروه OH متصل است در ۴/۵ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن ظاهر شده‌اند (طیف شماره ۳).

در طیف IR این ترکیب، جذب کششی (C=C) در ناحیه $1650-1400\text{ cm}^{-1}$ ، جذب کششی گروه (OH) در 3264 cm^{-1} و جذب کششی (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در 3160 cm^{-1} و 2930 ظاهر شده‌اند. ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای حلقه‌ی آروماتیک در محدوده 841 cm^{-1} - 694 ظاهر شده‌اند (طیف شماره ۴).

۳-۷-۲ (۳-۷-۲) ۱-بنزیل-۴-هگزیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۷c)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پروتون‌های حلقه آروماتیک به صورت پیک چندتایی در جابه‌جایی شیمیایی ppm $7/3$ با سطح زیر پیک ۵ هیدروژن، پروتون CH حلقه تری‌آزول به صورت پیک یکتایی در ppm $7/9$ با سطح زیر پیک یک هیدروژن، پروتون CH_2 بنزیلی در ppm $5/5$ با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون‌های C_6H_{13} در ناحیه ppm $0/7-1/8$ با سطح زیر پیک ۱۳ هیدروژن ظاهر شده‌اند (طیف شماره ۵).

طیف IR این ترکیب، جذب کششی (C=C) در ناحیه $1491-1430\text{ cm}^{-1}$ و جذب کششی (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در 3136 و 2944 cm^{-1} ظاهر شده‌اند. ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H آروماتیک در محدوده $745-640\text{ cm}^{-1}$ ظاهر شده‌اند (طیف شماره ۶).

۳-۷-۲ (۴-۷-۲) ۱-بنزیل-۴-بوتیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۷d)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پروتون‌های حلقه فنیل به صورت پیک چندتایی در ناحیه ppm $7-7/5$ با سطح زیر پیک پنج هیدروژن، پروتون CH مربوط به حلقه تری‌آزول در جابه‌جایی شیمیایی ppm $7/8$ با سطح زیر پیک یک هیدروژن، پروتون CH_2 بین حلقه فنیل و تری‌آزول در ppm $5/4$ با سطح زیر پیک دو هیدروژن و پروتون‌های گروه

CH₂ در ۰/۶-۰/۸ ppm با سطح زیر پیک ۳ هیدروژن و پروتون‌های سه گروه CH₂ در ۱/۱-۱/۸ ppm با سطح زیر پیک ۶ هیدروژن ظاهر شده‌اند (طیف شماره ۷).

در طیف IR این ترکیب، جذب کششی (C=C) در محدوده ۱۴۳۶-۱۵۴۲ cm⁻¹ و جذب کششی (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در ۳۱۲۰ cm⁻¹ و ۲۹۲۸ cm⁻¹ ظاهر شده‌اند. ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H حلقه‌ی آروماتیک در محدوده ۶۹۴-۷۴۵ cm⁻¹ ظاهر شده‌اند (طیف شماره ۸).

۲-۷-۵) ۱- بوتیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۷e)

در طیف ¹H-NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پروتون‌های حلقه آروماتیک به صورت پیک چندتایی در ناحیه ۷/۲۵-۷/۹ ppm با سطح زیر پیک ۵ هیدروژن، پروتون CH حلقه تری-آزول به صورت پیک یکتایی در جابه‌جایی شیمیایی ۸/۶ ppm با سطح زیر پیک یک هیدروژن و پروتون CH₂ متصل به حلقه تری‌آزول به صورت پیک سه‌تایی که توسط پروتون‌های مجاور شکافته شده در جابه‌جایی شیمیایی ۴/۴ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن ظاهر شده‌اند. پروتون‌های CH₂ که با حلقه تری-آزول به اندازه یک کربن فاصله دارد به صورت پیک پنج‌تایی در ۱/۶-۲/۱۵ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن، پروتون‌های CH₂ با فاصله دو کربن از حلقه تری‌آزول به صورت پیک شش‌تایی در ۱/۱-۱/۶ ppm با سطح زیر پیک دو هیدروژن و در نهایت پروتون‌های CH₂ بصورت پیک سه‌تایی در ۱/۱-۰/۷ ppm با سطح زیر پیک سه هیدروژن ظاهر شده‌اند (طیف شماره ۹).

در طیف IR این ترکیب، جذب کششی (C=C) در محدوده ۱۴۳۰-۱۵۲۰ cm⁻¹ و جذب کششی (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در ۳۱۲۰ cm⁻¹ و ۲۹۶۰ cm⁻¹ ظاهر شده‌اند. ارتعاشات خمشی

خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H حلقه‌ی آروماتیک در محدوده $838-691\text{ cm}^{-1}$ ظاهر شده‌اند (طیف شماره ۱۰).

۲-۷-۶) ۱- پروپیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول (۳۷f)

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پروتون مربوط به CH حلقه تری‌آزول به صورت پیک یکتایی در جابه‌جایی شیمیایی $8/5\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک یک هیدروژن، پروتون‌های حلقه فنیل در $7/2-7/9\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک پنج هیدروژن، پروتون‌های CH_2 متصل به حلقه تری‌آزول در $4/2-4/5\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک دو هیدروژن و پروتون‌های C_2H_5 در ناحیه $0/7-2/2\text{ ppm}$ با سطح زیر پیک مربوط به پنج هیدروژن ظاهر شده‌اند (طیف شماره ۱۱).

در طیف IR این ترکیب، جذب کششی (C=C) در محدوده $1600-1475\text{ cm}^{-1}$ و جذب کششی (CH) آروماتیک و آلیفاتیک به ترتیب در 3104 cm^{-1} و 2960 cm^{-1} ظاهر شده‌اند. ارتعاشات خمشی خارج از صفحه‌ای پیوندهای C-H حلقه‌ی آروماتیک در محدوده $832-650\text{ cm}^{-1}$ ظاهر شده‌اند (طیف شماره ۱۲).

۲-۸) نتیجه‌گیری

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

۱- انجام واکنش در دمای اتاق و بدون نیاز به جو خنثی و رفلاکس

۲- قابل بازیافت بودن کاتالیزگر

۳- بهره بالای واکنش

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

۵- جداسازی آسان کاتالیزگر با استفاده از حلال کلروفرم

۶- غیر سمی بودن کاتالیزگر و سازگاری آن با محیط زیست

۷- انجام واکنش در یک حلال بی‌خطر

۲-۹) آینده‌نگری

کشف ترکیبات دارویی جدید با فعالیت ضد سرطانی یکی از اهداف مهم در شیمی درمانی می‌باشد. با توجه به این که حضور دو یا چند هسته فعال دارویی در یک ساختار واحد، سبب تقویت فعالیت بیولوژیکی و یا ایجاد خواص بیولوژیکی برای آن ترکیب می‌گردد بهتر است راه‌کارهای مفید جهت سنتز بسیاری از ساختارهای هتروسیکل متصل شده به حلقه تری‌آزول گزارش کنیم؛ که با بهره‌گیری از این استراتژی مفید، مشتقات جدیدی از ترکیبات هتروسیکل متنوع از طریق واکنش‌های تک ظرفی تهیه شود.

فصل سوم

بخش تجربی

۳) بخش تجربی

۳-۱) دستگاه‌ها

طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته‌ای هیدروژن ($^1\text{H-NMR}$) با میدان ۸۰ MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه شاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یکتایی (s)، دوتایی (d)، سه تایی (t) چند تایی (m)، و پهن (br)، مشخص شده‌اند. از (TMS) نیز به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه Shimadzu ۴۷۰ IR Spectrometer ثبت گردیده‌اند. طیف‌های ترکیبات جامد به صورت قرص‌های KBr گرفته شده است. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشد.

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

۳-۲) مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری اکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ خریداری شده است.

^۱ . Across

^۲ . Fluka

^۳ . Merck

۳-۳) تهیه کاتالیزگر مس (I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم مرغ

در تهیه کاتالیست ابتدا پوسته تخم مرغ با آب گرم شسته شد. پوسته نازک داخلی به راحتی با شستشو از بین می‌رود. پوسته تخم مرغ جهت خشک شدن در دمای 70°C درجه سانتی‌گراد به مدت دو ساعت درون آن قرار گرفت. برای خرد کردن و آسیاب کردن پوسته تخم مرغ از هاون دستی و دستگاه بالمیل^۱ استفاده شد. ذرات کاملاً به صورت پودری یکنواخت با دانه‌های بسیار ریز تهیه شدند. در ادامه، جهت پاکسازی سطح پوسته تخم مرغ از مواد زائد آلی، از حلال دی‌کلرومتان استفاده شد، به این صورت که مخلوط دی‌کلرومتان و پوسته تخم مرغ در حمام التراسونیک در دمای 40°C به مدت ۲۰ دقیقه قرار داده شد. پس از سانتریفیوژ کردن و خشک شدن، به ازای هر گرم از پودر پوسته تخم مرغ، میزان یک میلی مول ($0/2\text{g}$) از نمک مس (I) یدید در حلال دی‌متیل فرمامید در جو آرگون و دمای 70°C به آن اضافه گردید. پس از ۵ ساعت کاتالسیس جمع آوری شد و با استفاده از حلال‌های متانول و استون به خوبی شستشو داده شد و در نهایت 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 (1mmol)، آلکین انتهایی (1mmol)، سدیم‌آزید (1mmol) و مس (I) یدید تثبیت شده روی پودر پوسته تخم مرغ ($0/2\text{g}$) در حلال آب (10ml) به مدت ۱۰ ساعت همزده شد. رسوب حاصل با کلروفرم (10ml) استخراج گردید. به محلول، MgSO_4 اضافه و صاف شد. پس از تبخیر حلال، محصول (۳۳a) توسط اتانول و مشتقات دیگر (b-) (۳۳f) توسط اتانول و آب نوبلور شد. دمای ذوب، بهره واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد:

۱. Ballmill

۳-۴-۱) ۱-بنزیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری آزول (۳۷a)

دمای ذوب: ۱۲۸-۱۳۰ °C بهره واکنش: ۸۵٪

¹H-NMR, δ (۸۰ MHz DMSO-d₆), ۷/۲-۷/۹ (m, ۱۰H, ArH), ۸/۶ (s, ۱H, CH), ۵/۶ (s, ۲H, CH₂); IR, (KBr, cm⁻¹): ۱۴۴۰-۱۴۸۴ (C=C), ۶۹۰-۷۶۴ (CH, oop)

۳-۴-۲) ۱-بنزیل-۴-ایل-متانول-۱H-۳،۲،۱-تری آزول (۳۷b)

دمای ذوب: ۷۸-۸۰ °C بهره واکنش: ۸۱٪

¹H-NMR, δ (۸۰ MHz DMSO-d₆), ۷/۱-۷/۶ (m, ۵H, ArH), ۸ (s, ۱H, CH), ۵/۵ (s, ۲H, CH₂), ۵/۲ (t, ۱H, OH), ۴/۵ (d, ۲H, CH₂); IR, (KBr, cm⁻¹): ۳۲۶۴ (OH), ۱۴۰۰-۱۶۵۰ (C=C).

۳-۴-۳) ۱-بنزیل-۴-هگزیل-۱H-۳،۲،۱-تری آزول (۳۷c)

دمای ذوب: ۶۷-۶۸ °C بهره واکنش: ۷۹٪

¹H-NMR, δ (۸۰ MHz DMSO-d₆), ۷/۳ (m, ۵H, ArH), ۷/۹ (s, ۱H, CH), ۵/۵ (s, ۲H, CH₂), ۰/۷-۱/۸ (m, ۱۳H, C₇H₁₃); IR, (KBr): ۱۴۳۰-۱۴۹۱ (C=C), ۶۴۰-۷۴۵ (CH, oop)

۳-۴-۴) ۱-بنزیل-۴-بوتیل-۱H-۳،۲،۱-تری آزول (۳۷d)

بهره واکنش: ۷۶٪/۵۹-۶۱ °C دمای ذوب:

¹H-NMR, δ (۸۰ MHz DMSO-d₆), ۷-۷/۵ (m, ۵H, ArH), ۷/۸ (s, ۱H, CH), ۵/۴ (s, ۲H, CH₂), ۰/۶-۱/۸ (m, ۹H, C₄H₉); IR, (KBr): ۱۴۳۰-۱۵۴۲ (C=C), ۶۹۴-۷۴۵ (CH, oop)

۳-۴-۵) ۱-بوتیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری آزول (۳۷e)

بهره واکنش: ۷۷٪

دمای ذوب: ۵۴-۵۶ °C

H-NMR, δ (۸۰ MHz DMSO-d_۶), ۷/۲۵-۷/۹(m, δ H, ArH), ۸/۶ (s, ۱H, CH), ۴/۴ (t, ۲H, CH_۲), ۱/۶-۲/۱۵(m, ۲H, CH_۲), ۱/۱-۱/۶ (m, ۲H, CH_۲), ۰/۷-۱/۱ (t, ۳H, CH_۳); IR, (KBr): ۱۴۳۰-۱۵۲۰ (C=C), ۶۹۱-۸۳۸ (CH, oop)

۳-۴-۶) ۱-پروپیل-۴-فنیل-۱H-۳،۲،۱-تری آزول (۳۷f)

بهره واکنش: ۷۳٪

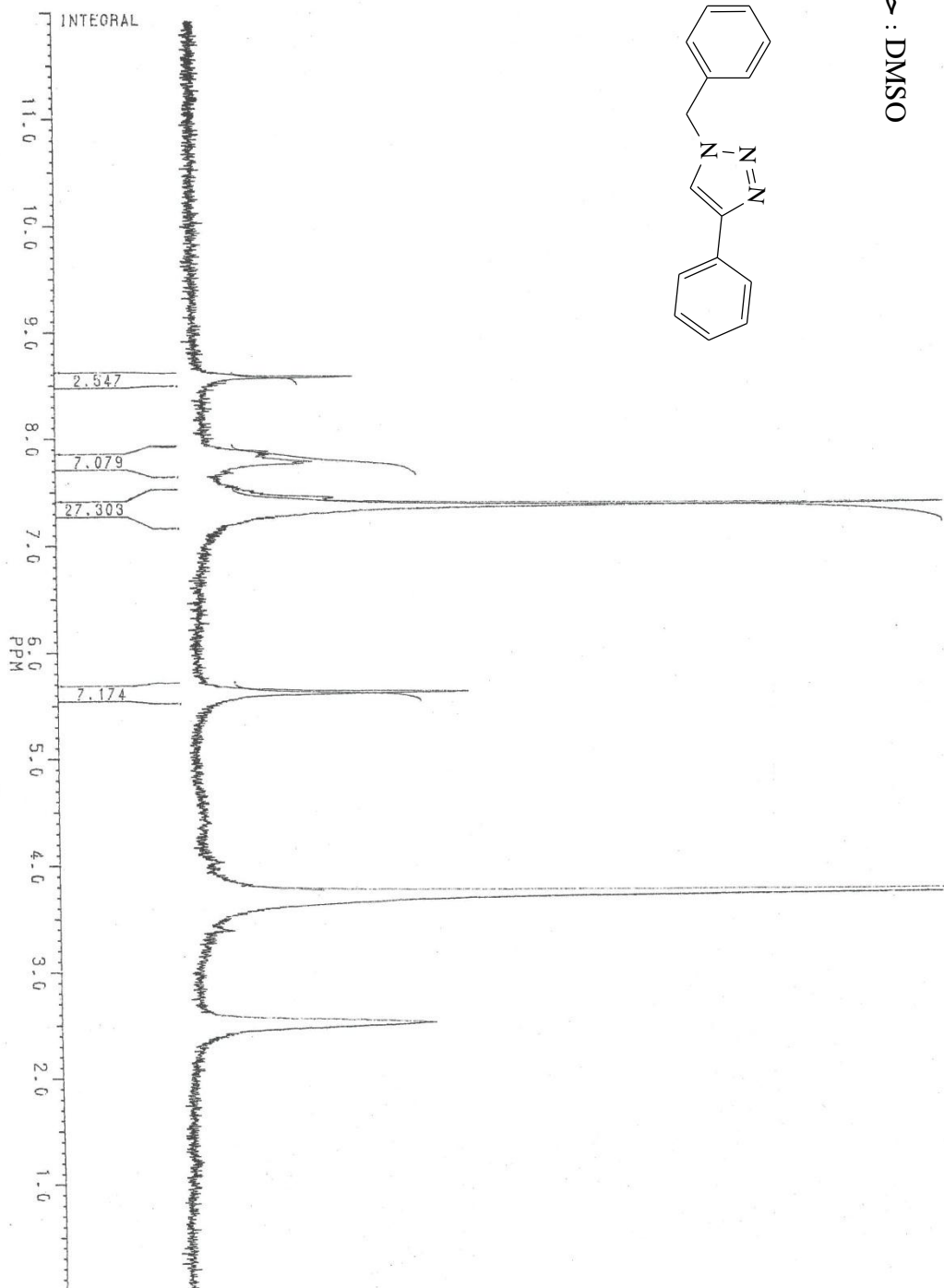
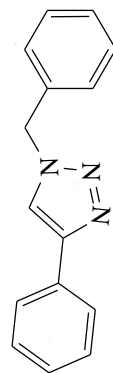
دمای ذوب: ۴۸-۵۰ °C

H-NMR, δ (۸۰ MHz DMSO-d_۶), ۷/۲-۷/۹(m, δ H, ArH), ۸/۵ (s, ۱H, CH), ۴/۴-۴/۵ (t, ۲H, CH_۲), ۰/۷-۲/۲(m, δ H, C_۲H_۵), IR, (KBr): ۱۴۷۵-۱۶۰۰ (C=C), ۶۵۰-۸۳۲ (CH, oop)

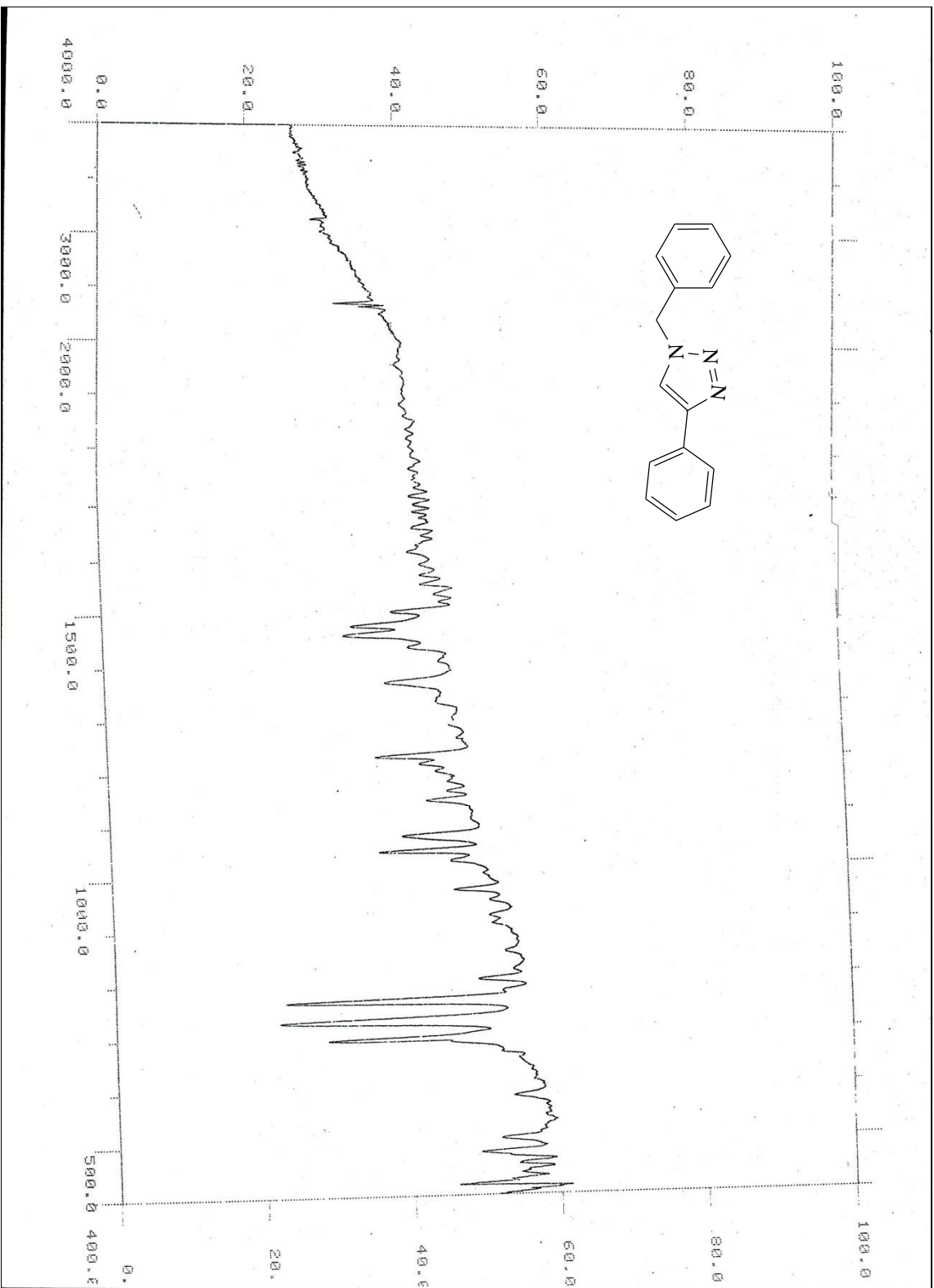
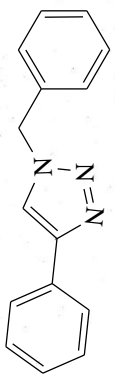
ضمیمه

طیف‌های IR و $^1\text{H-NMR}$

حلال : DMSO

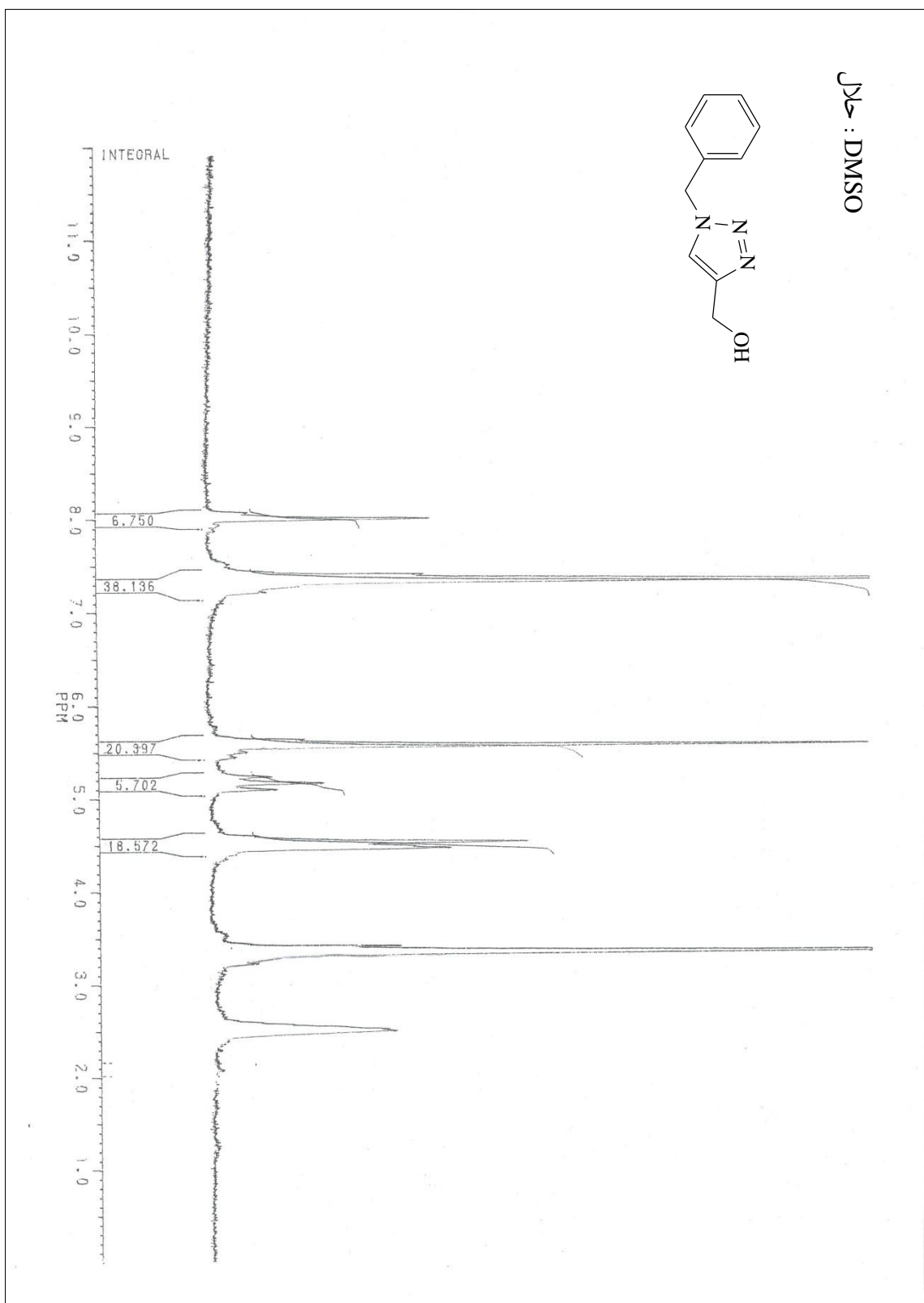
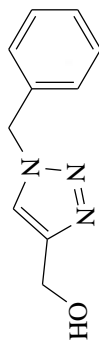


طیف شماره ۱: ترکیب ۱-بیزیل-۴-فنیل-۱-۲-تریازول-۲-یل آزول



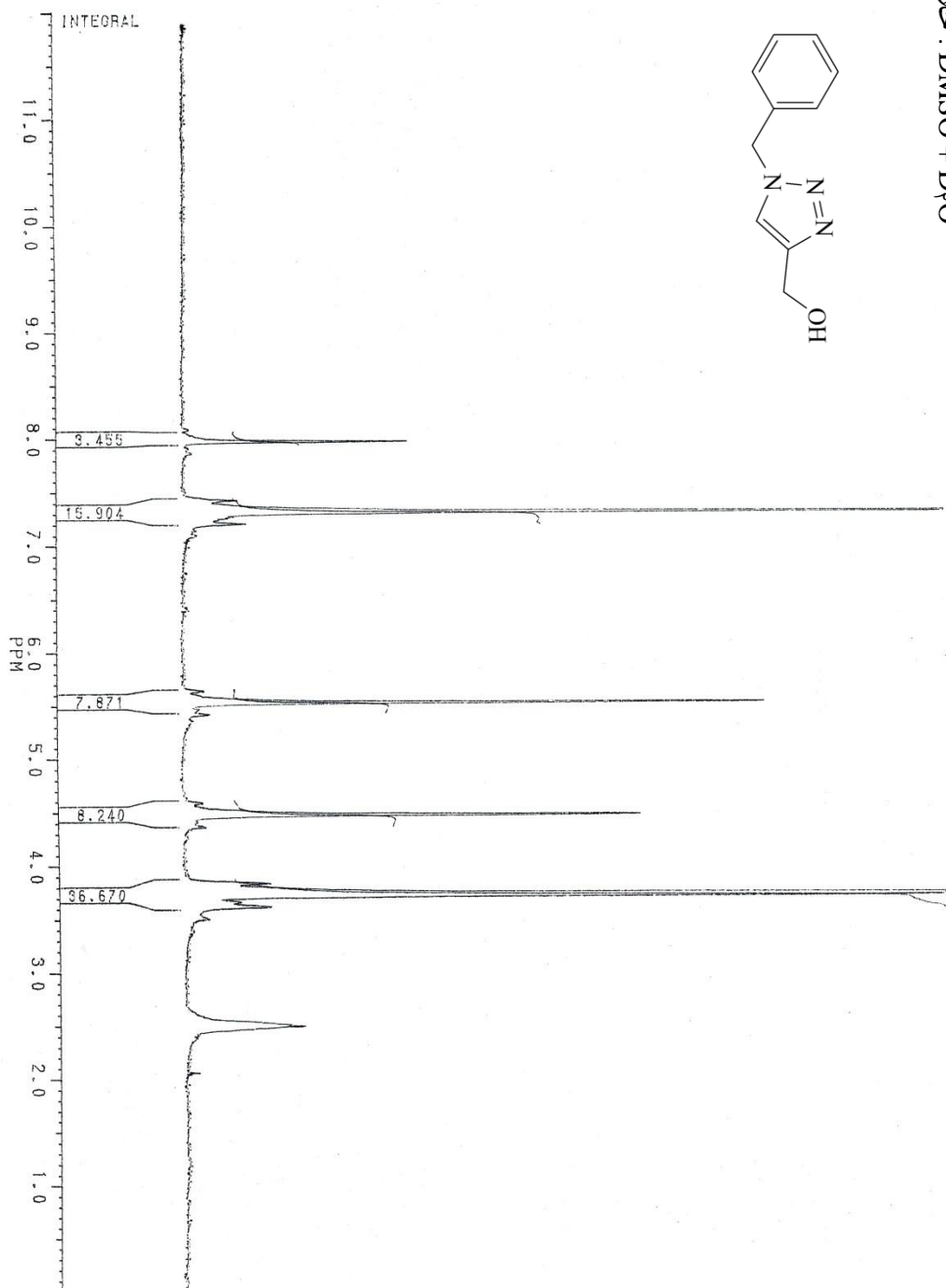
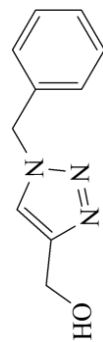
طیف شماره ۲: ترکیب ۱-بزیل-۴-فنیل-۱H-۳,۲,۱-تریآزول

حلال : DMSO

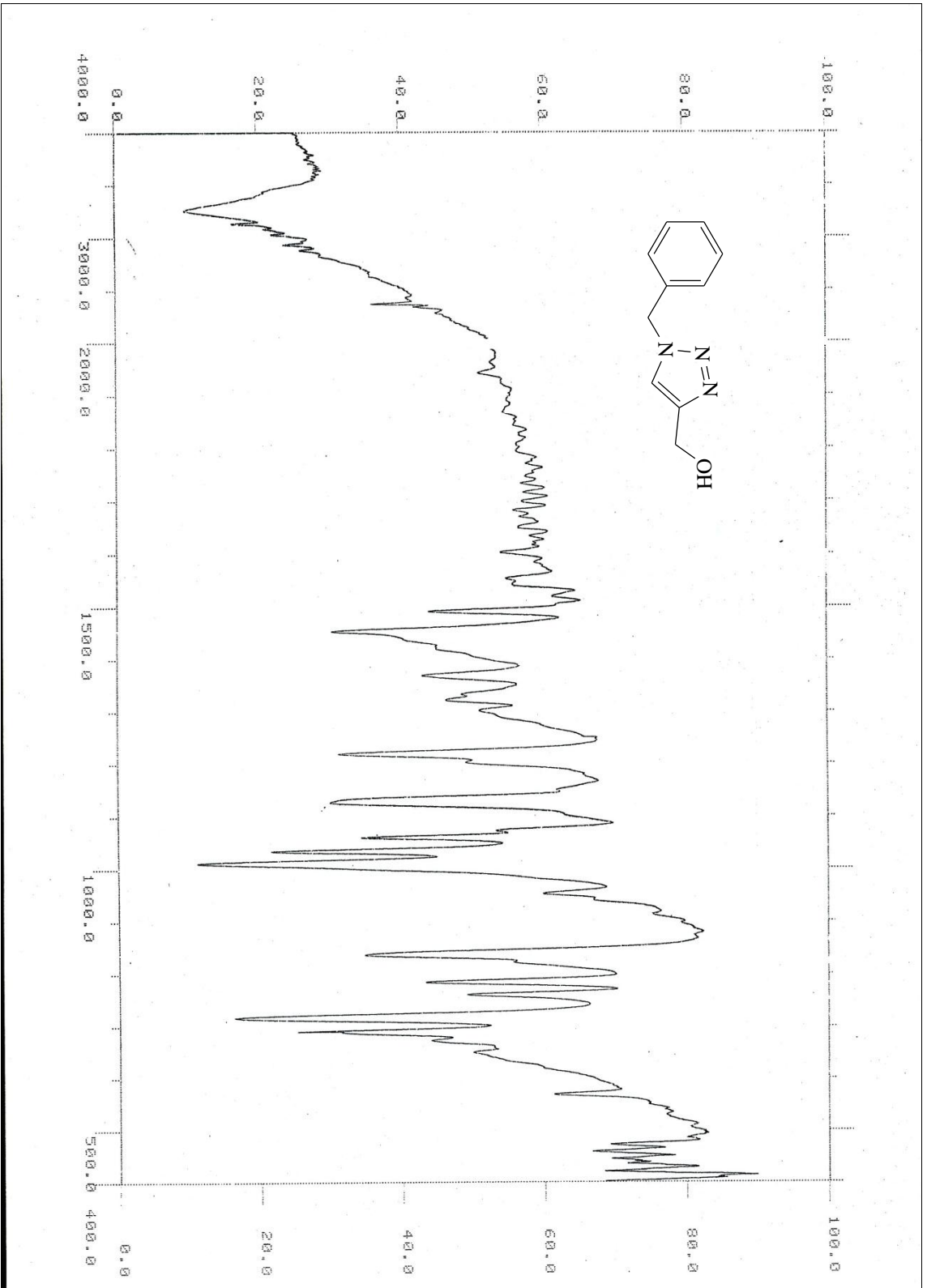


طیف شماره ۳- (الف) : ترکیب ۱-بیزیل-۱H-۱،۲،۴-تریازول-۳-یل-۴-ایل-متانول

حلال : DMSO + D₂O

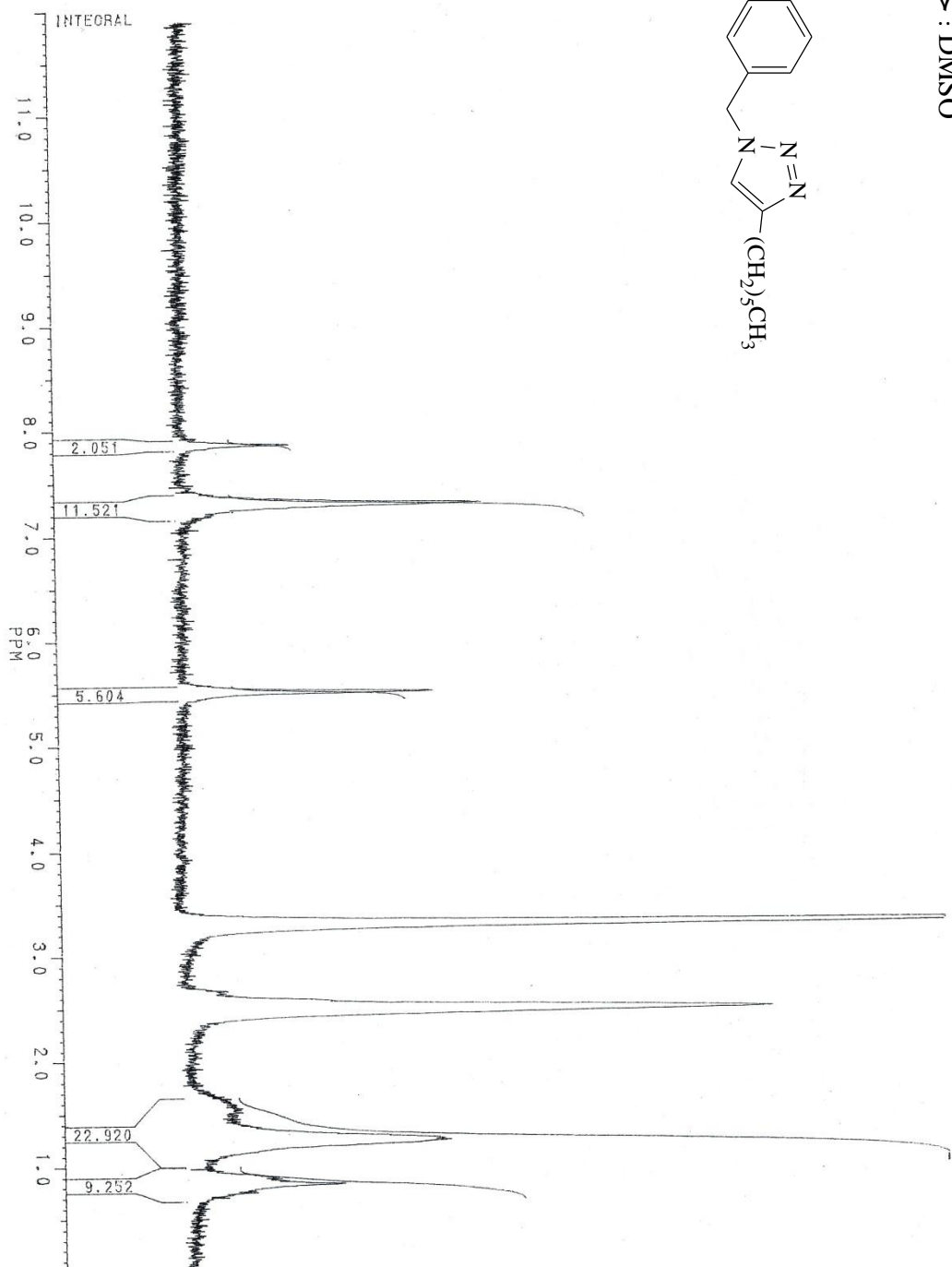
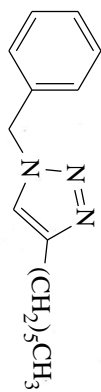


طیف شماره ۳- (ب) : ترکیب ۱- بنزیل-۱-تریازول-۴-یل-متانول

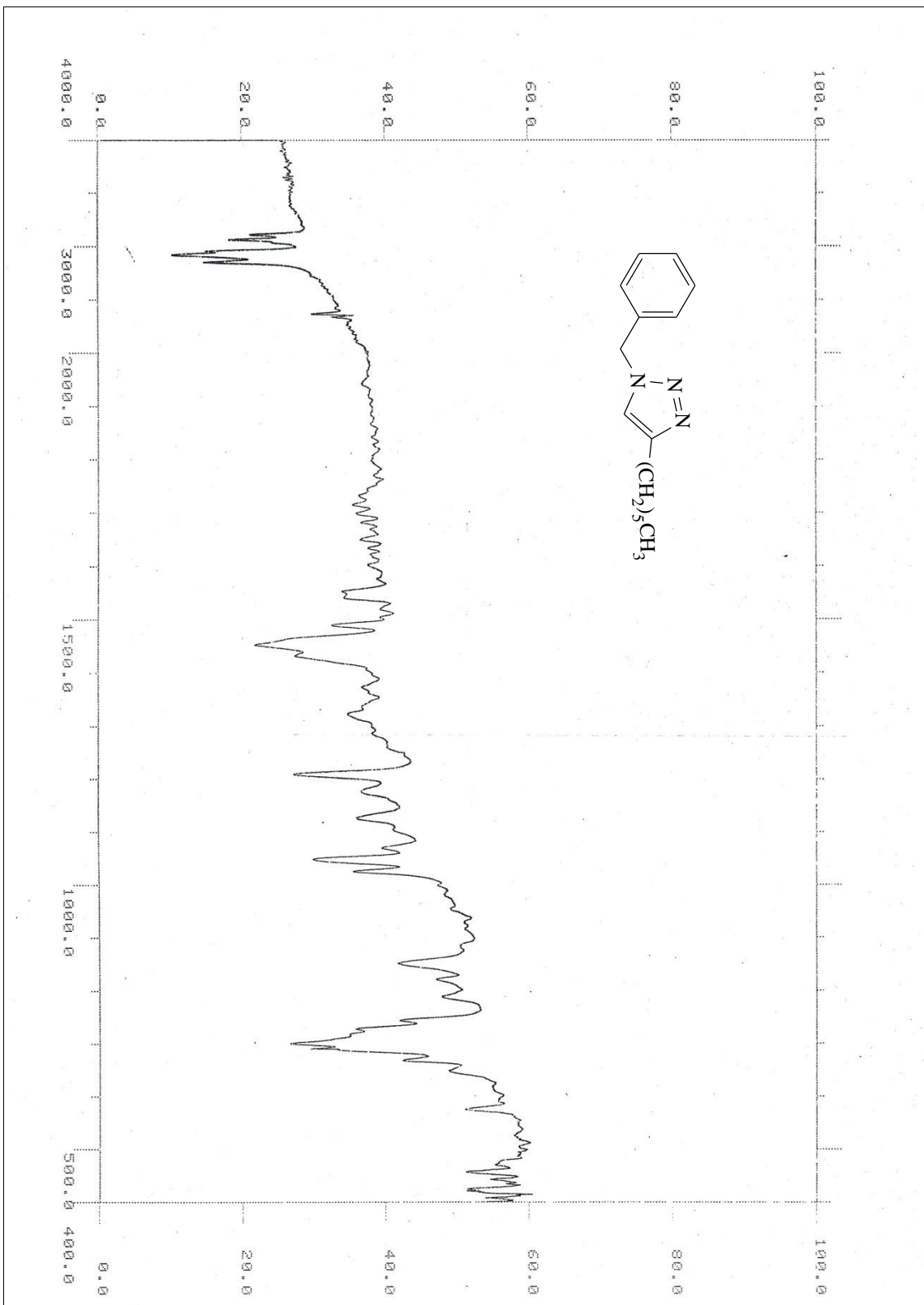
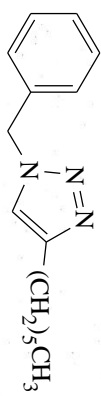


طیف شماره ۴: ترکیب ۱-بزیل-۱-۱۸-۳۳۱-تری‌آزول-۴-ایل-متانول

حلال : DMSO

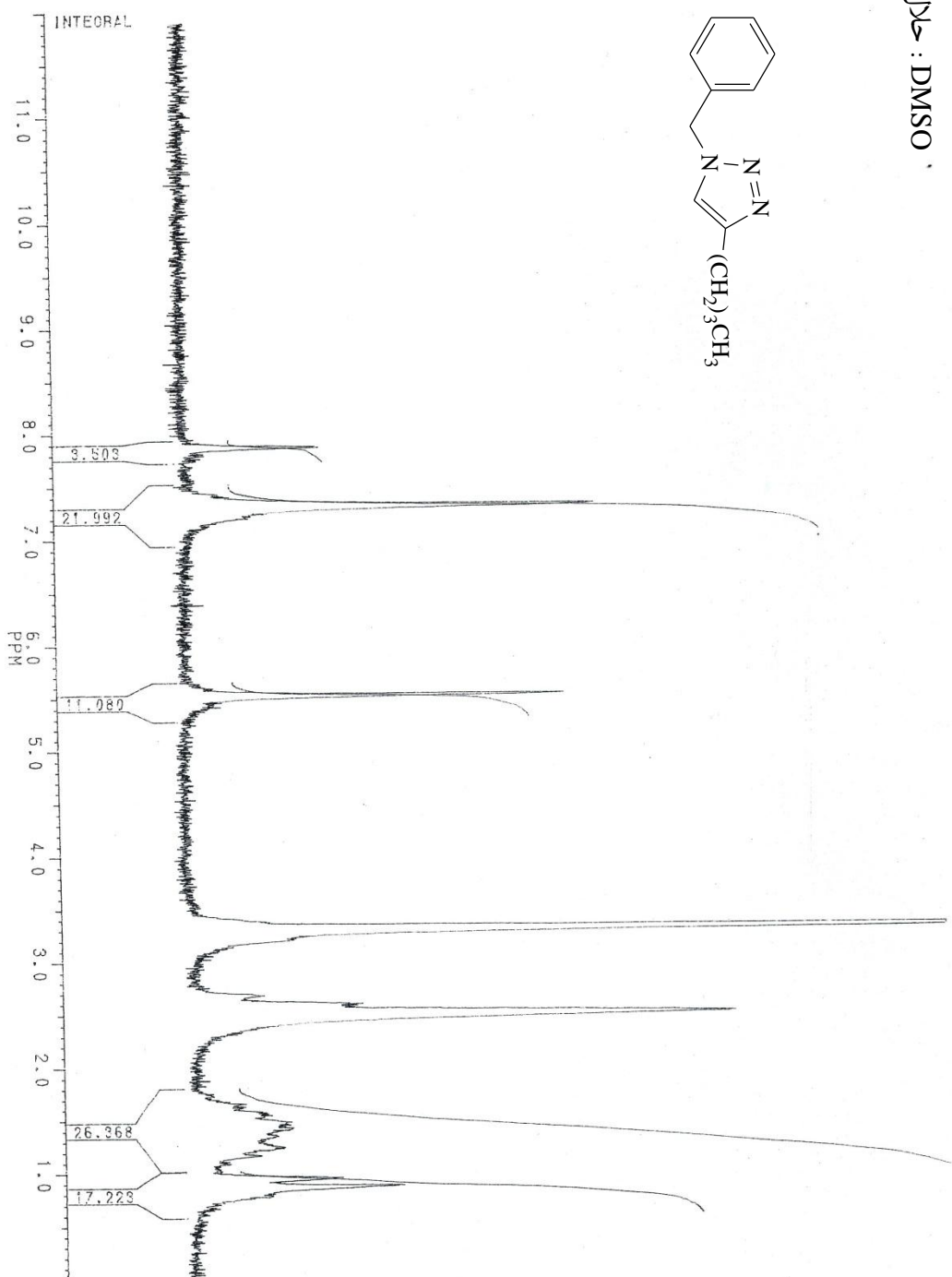
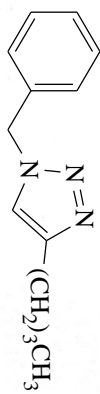


طیف شماره ۵ : ترکیب ۱-بنزیل-۴-هگزیل-۱H-تریازول

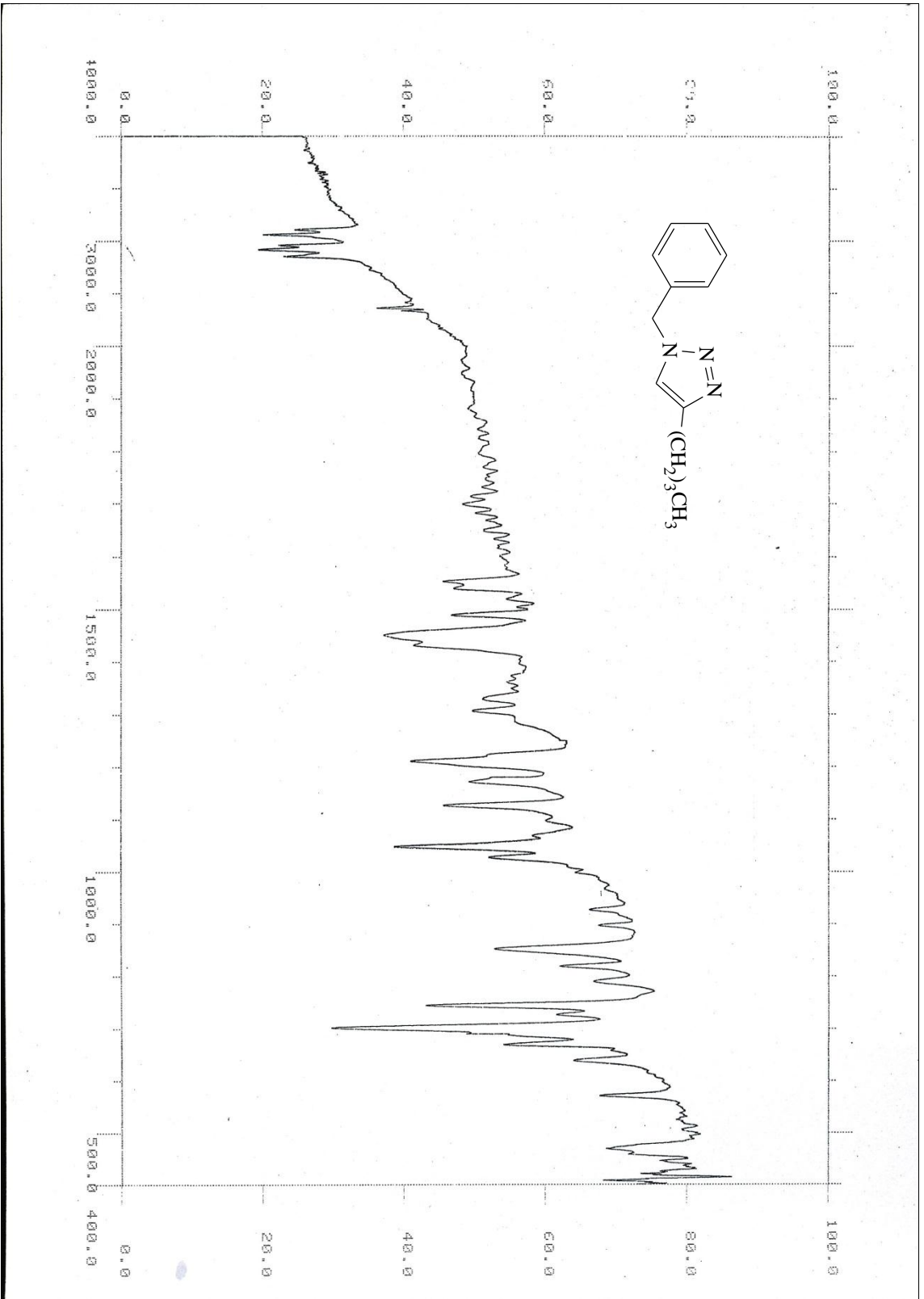


طیف شماره ۶: ترکیب ۱-پنزیل-۴-هگزیل-۱H-تریآزول

حلال : DMSO

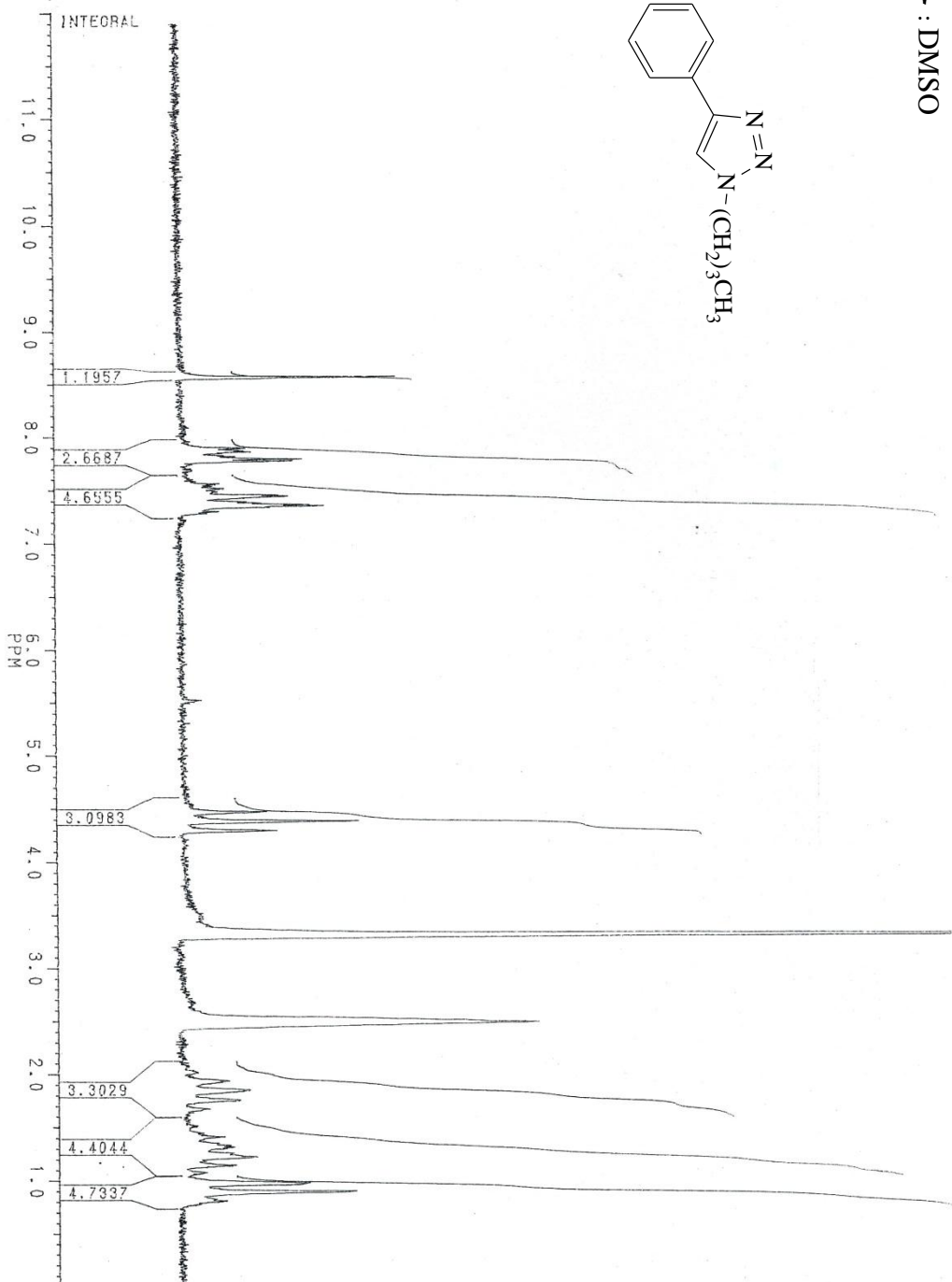
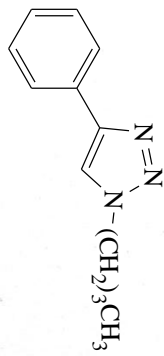


طیف شماره ۷ : ترکیب ۱-بنزیل-۴-تیوتیل-۱H-۱,۲,۴-تریازول

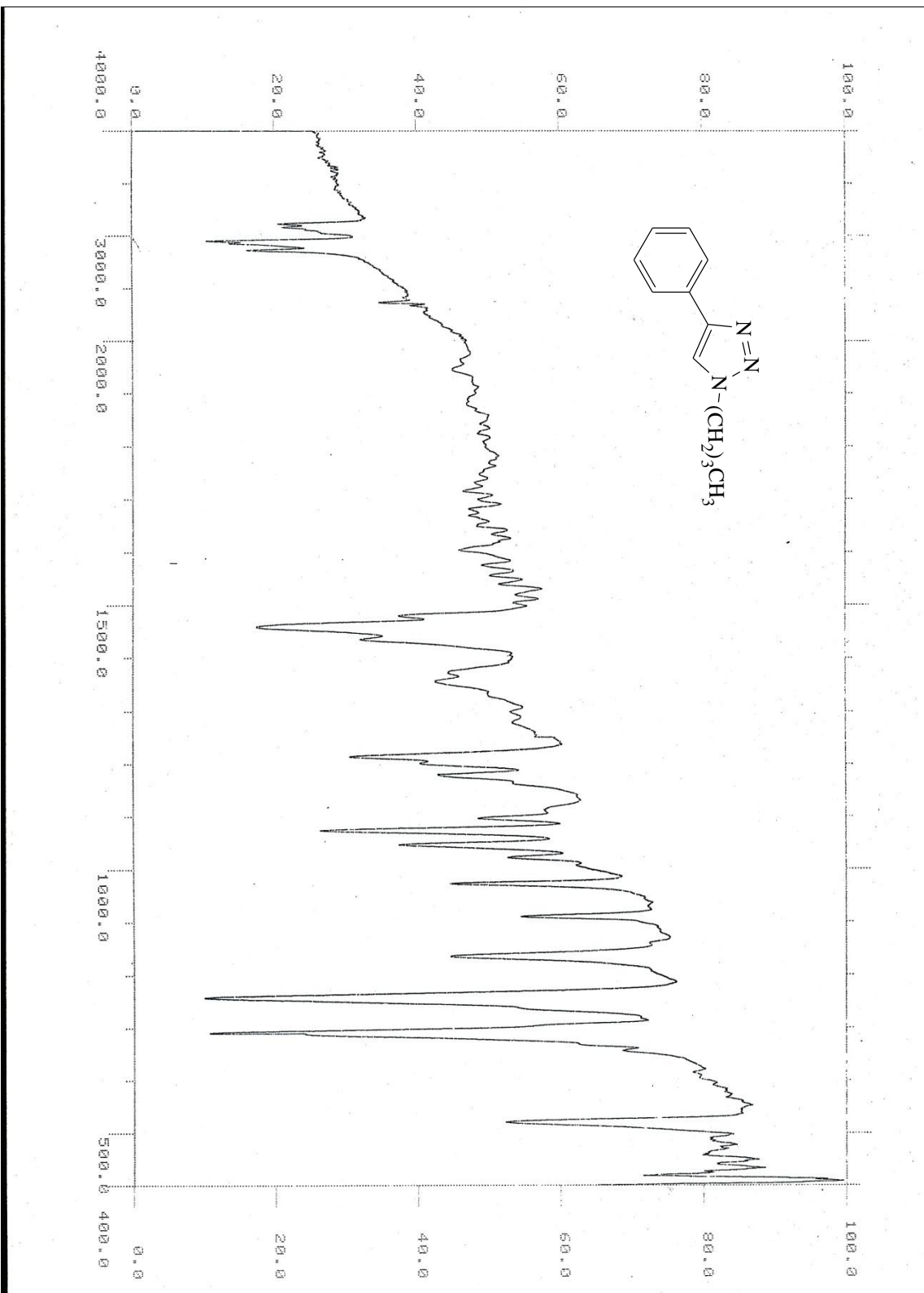


طیف شماره ۸ : ترکیب ۱-بنزیل-۴-بوتیل-۳،۲،۱-تریآزول

حلال : DMSO

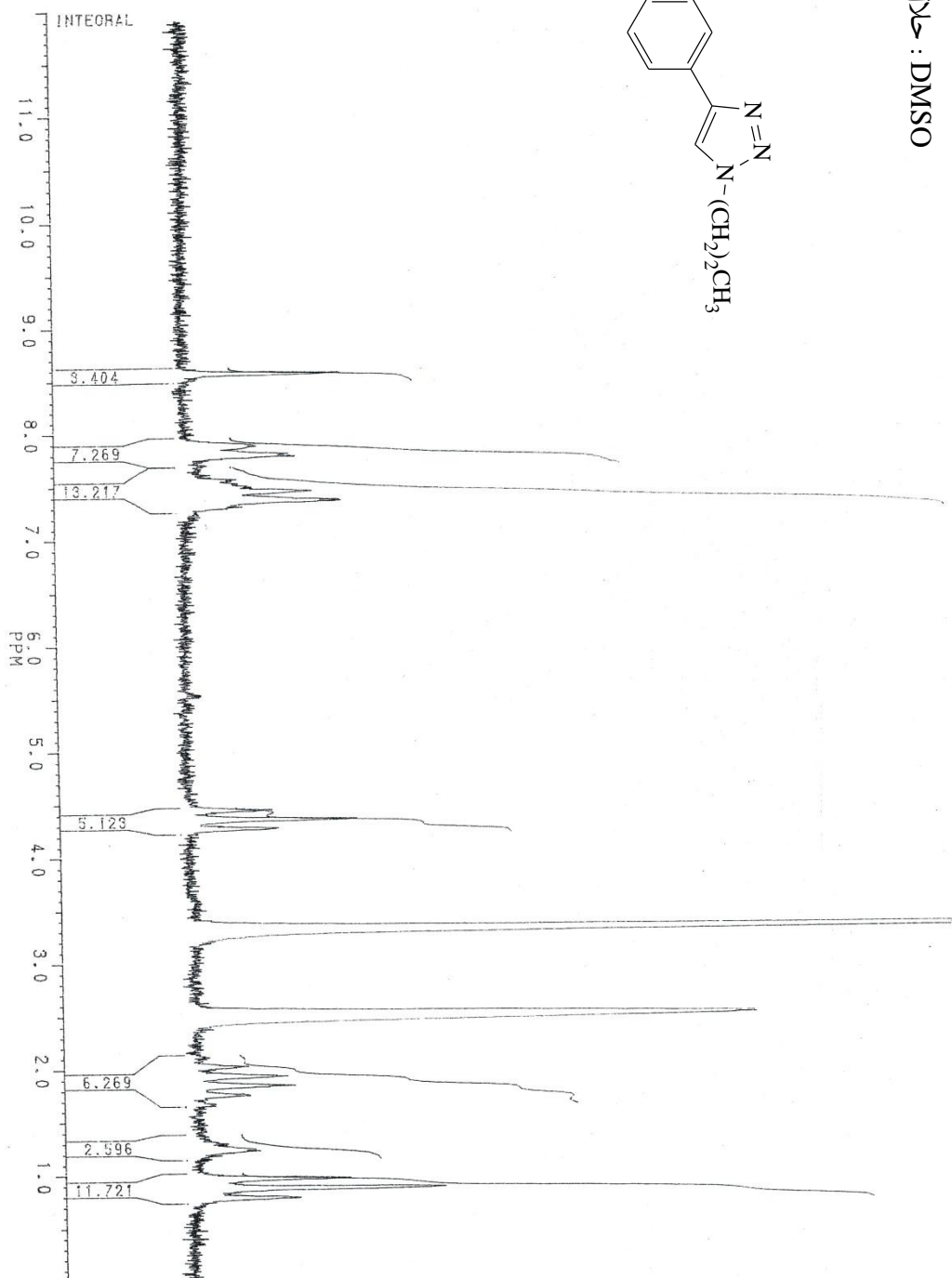
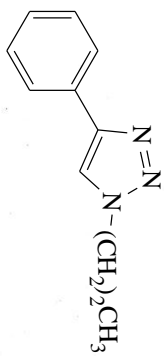


طیف شماره ۹ : ترکیب ۱-بوتیل-۴-فنیل-۱H-تتریازول

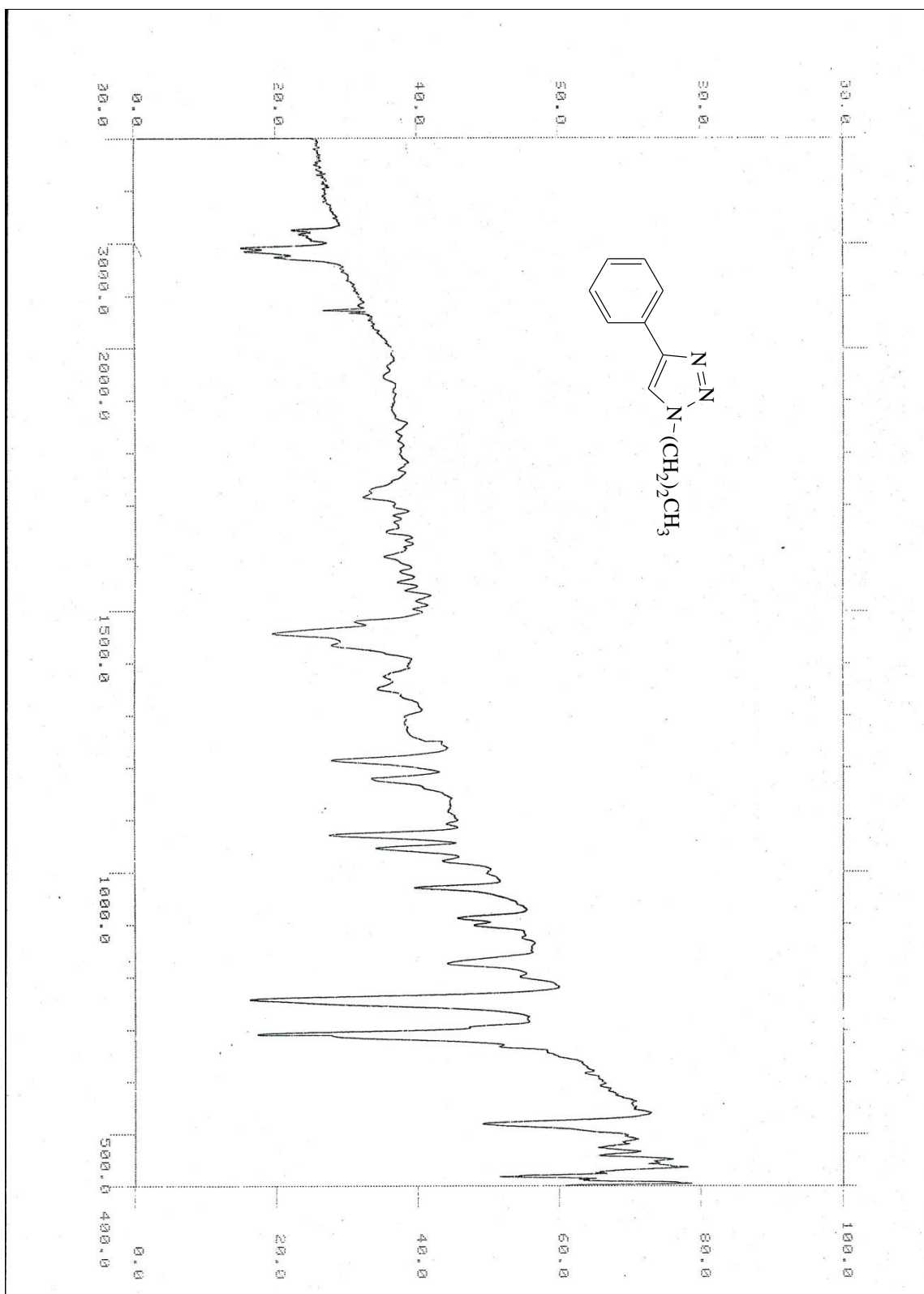


طیف شماره ۱۰ : ترکیب ۱-بوتیل-۴-فنیل-۱H-۳,۲,۱-تریازول

حلال : DMSO



طیف شماره ۱۱ : ترکیب ۱-پروپیل-۴-فنیل-۳،۲،۱-تری‌آزول



طیف شماره ۱۲ : ترکیب ۱-پروپیل-۴-فیل-۳،۲،۱-تریآزول

مراجع

References

1. S. Nadeem, A. Waquar, A. M. Shamsher, A. Ruhi, J. Sanjay, A. Bishmillah, A. Jawaid (2011) *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 8, 1, PP 161.
2. T. L. Gilchrist, G. E. Gymer, H. Prentice (1974) *In Adv. Heterocycl. Chem.*, 16, PP 33.
3. H. Wamhoff (1984) *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford.*, Vol. 5, PP 669.
4. K. Jacob, A. Stolle, B. Ondruschka, K. D. Jandt, T. F. Keller (2013) *Appl. Catal., A: Gen.*, 451, PP 94.
5. A. Keivanloo, M. Bakherad, B. Bahramian, S. Baratnia (2011) *Tetrahedron Lett.*, 52, PP 498.
6. (a) P. H. Olesen, F. E. Nielsen, E. B. Pedersen, J. Becher (1984) *J. Heterocycl. Chem.*, 21, PP 163; (b) D. R. Buckle, C. J. M. Rockell (1982) *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1, PP 627; (c) G. Labbe, L. Beenaerts (1989) *Tetrahedron.*, 45, PP 749.
7. Y.-M. Wu, J. Deng, X. Fang, Q.-Y. Chen (2004) *J. Fluorine Chem.*, 125, PP 1415.
8. G. Molteni, A. Ponti (2006) *Arkivok.*, (xvi), PP 49.
9. B. Sreedhar, P. S. Reddy, N. S. Kumar (2006) *Tetrahedron Lett.*, 47, PP 3000.
10. G. Bolis, D. Pocar, R. Stradi, P. Trimarco (1977) *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1, PP 2360.
11. (a) M. Journet, D. Cai, J. J. Kowal, R. D. Larsen (2001) *Tetrahedron Lett.*, 42, PP 9117; (b) F. P. Woerner, H. Reimlinger (1970) *Chem. Ber.*, 103, PP 1908; (c) M. G. Marei, M. El-Ghanam, M. M. Salem (1994) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 67, PP 144.
12. M. M. Andrade, M. T. Barros (2009) *Arkivok.*, (Xi), PP 299.
13. N. Li, D. Wang, W. Shi, C. Li, B. Chen (2011) *Tetrahedron Lett.*, 98, PP 982.
14. D. Yang, M. Kwon, Y. Jang, J. Baeh (2006) *Tetrahedron Lett.*, 47, PP 5527.
15. M. Shabber, A. K. Padala, B. A. Dar, S. Baldev, B. Sreedhar, R. A. Vishwakarma, S. B. Bharate (2012) *Tetrahedron.*, 68, PP 8156.
16. Z.-J. Quan, Q. Xu, Z. Zhang, Y.-X. Da, X.-C. Wang (2013) *Tetrahedron.*, 69, PP 881.
17. S. D. Dindulkar, V. G. Puranik, Y. T. Jeong. (2012) *Tetrahedron Lett.*, 53, PP 4376.
18. M. Kidwai, N. K. Mishra, V. Bansal, M. A. S. Kumar (2009) *Tetrahedron Lett.*, 50, PP 1355.
19. E. Mosaddegh (2013) *Ultrason. Sonochem.*, 20, PP 1436.
20. K. Ruff, D. Devore, M. Leo, M. Robinson (2009) *Clin Interv Aging.*, 4, PP 230.
21. M. N. Freire, J. N. F. Holanda. (2006) *Ceram.*, 52, PP 240.
22. T. Nakano, N. I. Ikava, L. Ozimek (2003) *Poult. Sci.*, 82, PP 510.
23. E. M. Rivera, M. Araiza, W. Brostow, V. M. Castano, J. R. Diaz-Estrada, R. Hernandez, J. R. Rodrigues (1999) *Mater. Lett.*, 41, PP 128.

۲۴. A. Foroumadi, S. Mansouri, Z. Kiani, A. Rahamani, J. Eur (۲۰۰۳) *Med. Chem.*, ۳۸, PP ۸۵۱.
۲۵. V. J. Ram, J. H. N. Pandey. (۱۹۷۴) *Chem. Pharm. Bull.*, ۲۲, PP ۲۷۷۸.
۲۶. A. Zarei (۲۰۱۲) *Tetrahedron Lett.*, ۵۳, PP ۵۱۷۶.
۲۷. V. Mathew, J. Keshavayya, V. P. Vaidya, D. Giles, J. Eur (۲۰۰۷) *Med. Chem.*, ۴۲, PP ۸۲۳.
۲۸. M. S. Langley, S. P. Clissold (۱۹۸۸) *Drugs.*, ۳۵, PP ۱۰۴.
۲۹. N. Demirbas, R. Ugurluoglu, A. Demirbas (۲۰۰۲) *Bioorg. Med. Chem.*, ۱۰, PP ۳۷۱۷.
۳۰. (a) M. Ghannoum, L. B. Rice (۱۹۹۹) *Clin. Microbiol. Rev.*, ۱۲, PP ۵۰۱; (b) M. Y. Mhasalkar, M. H. Shah, S. T. Nikam, K. G Ananthanarayana, C. V, J. Deliwala (۱۹۷۰) *Med. Chem.*, ۱۳, PP ۶۷۲.
۳۱. N. O. Mahmoodi, M. Mamaghani, T. Behzadi (۲۰۱۲) *Mol. Divers.*, ۱۶, PP ۷۳۷.
۳۲. (a) M. Journet, D. Cai, J. J. Kowal, R. D. Larsen (۲۰۰۱) *Tetrahedron Lett.*, ۴۲, PP ۹۱۱۷; (b) S. J. Coats, J. S. Link, D. Gauthier, D. J. Hlasta. (۲۰۰۵) *Org. Lett.*, ۷, PP ۱۴۶۹; (c) V. Gracias, D. Darczak, A. F. Gasiecki, S. W. Djuric Max. (۲۰۰۵) *Tetrahedron Lett.*, ۴۶, PP ۹۰۵۳; (d) M. Majireck, S. M. Weinreb (۲۰۰۶) *J. Org. Chem.*, ۷۱, PP ۸۶۸۰.
۳۳. B. S. P. Anil Kumar, K. H. V Reddy, B. Madhav, K. Ramesh., Y. V. D Nageswar (۲۰۱۲) *Tetrahedron Lett.*, ۵۳, PP ۴۵۹۵.
۳۴. I. S.-S. Juan, O.-T. Adrian, A. R. Ignacio (۲۰۱۱) *Arkivoc.*, (xi), PP ۱۷۷.
۳۵. F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus (۲۰۰۹) *Tetrahedron Lett.*, ۵۰, PP ۲۳۵۸.
۳۶. D. wong, N. Li, M. zhao, W. Shi, C. Ma, B. Chen (۲۰۱۰) *Green Chem.*, ۱۲, PP ۲۱۲۰.
۳۷. M. Rivara, M. K. Patel, L. Amori, V. Zuliani (۲۰۱۲) *Bioorg & Med Chem Lett.*, ۲۲, PP ۶۴۰۱.
۳۸. M. L. Kantam, V. S. Jaya, B. Sreedhar, M. M. Rao, B. M. Choudary (۲۰۰۶) *J. Mol. Catal. A: Chem.*, ۲۵۶, PP ۲۷۳.
۳۹. . H. Kang, H. J. Lee, J. C. Park, H. Song, K. H. Park (۲۰۱۰) *Top Catal.*, ۵۳, PP ۵۲۳.
۴۰. T. Miao, L. Wang (۲۰۰۸) *Synth.*, No. ۳, PP ۰۳۶۳.

Abstract

1,2,3-Triazoles have attracted interest over the past few years as their moieties have been widely used in pharmaceuticals, agrochemicals, dyes, photographic materials, corrosion inhibition.

In this research we have developed eggshell-CuI as a green catalyst for the synthesis of 1,2,3-triazoles. This one pot preparation of 1,2,3-triazoles involves initial substitution of alkyl halides with sodium azide to generate in situ alkyl azides which is followed by copper catalyzed cycloaddition reaction with alkynes in water at room temperature. The present method described here is simple, facile and can be applicable to a wide range of substrates with high functional group tolerance.

Keywords:“ : 1,2,3-triazole”, “Eggshell copper (I) catalyst”, “, Sodium azide”



Shahrood University of Technology

Faculty of Chemistry

The synthesis of 1,2,3-triazole derivatives

S. S. Hashemizadeh

Supervisor:

Dr. M. Bakherad

September ۲۰۱۴