

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده : شیمی

گروه : شیمی آلی

سنتز ۱،۲،۳- تری آزول های فعال بیولوژیکی از ترکیبات استیلنی هتروسیکلی

دانشجو : زهره آزمون

اساتید راهنما :

دکتر علی کیوانلو

دکتر حسین نصر اصفهانی

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

بهمن ۹۳



دانشکده : شیمی

گروه : شیمی آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد خانم زهره آزمون به شماره دانشجویی: ۹۱۰۰۳۷۴

تحت عنوان: سنتز ۳،۲،۱-تری آزول‌های فعال بیولوژیکی از ترکیبات استیلنی هتروسیکلی

در تاریخ ۹۳/۱۱/۱۵ توسط کمیته تخصصی زیر جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد خانم زهره آزمون مورد ارزیابی و با درجه
مورد پذیرش قرار گرفت.

امضاء	اساتید مشاور	امضاء	اساتید راهنما
	نام و نام خانوادگی :		نام و نام خانوادگی : دکتر علی کیوانلو
	نام و نام خانوادگی :		نام و نام خانوادگی : دکتر حسین نصر اصفهانی

امضاء	نماینده تحصیلات تکمیلی	امضاء	اساتید داور
	نام و نام خانوادگی :		نام و نام خانوادگی : دکتر محمد باخرد
	دکتر حسین نیکو فرد		نام و نام خانوادگی : دکتر بهرام بهرامیان
			نام و نام خانوادگی :

با سپاس از سه وجود مقدس:

آنان که ناتوان شدند تا ما به توانایی برسیم....

موهایشان سپید شد تا ما روسفید شویم.....

و عاشقانه سوختند تا گرمابخش وجود ما و

روشنگر راهمان باشند.....

پدرم

مادرم

اساتیدم

حمد و سپاس

سپاس بی کران پروردگار یکتا را که هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش رهنمونمان شد و به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه چینی از علم و معرفت را روزیمان ساخت.

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 رسانده ام بر خود لازم می دانم 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 نموده اند 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 علی کیوانلو به خاطر راهنمایی‌های بی دریغ و حمایت‌های همه جانبه‌ی ایشان سپاسگزاری نموده، برای ایشان سلامتی و موفقیت روز افزون را آرزو می‌کنم.

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

از اساتید داور محترم جناب آقای دکتر محمد باخرد و جناب آقای دکتر بهرام بهرامیان و همچنین از نماینده شورای تحصیلات تکمیلی جناب آقای دکتر حسین نیکوفرد به خاطر شرکت در جلسه دفاع و مطالعه‌ی پایان نامه قدردانی می‌نمایم.

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

در پایان از راهنمایی، همراهی و صمیمیت دوست خوبم خانم شقایق سادات کاظمی و تشکر خالصانه از خانم دوستی، خانم فخاریان، خانم بشارتی، خانم اسلامی، خانم باقری و خانم عباسی کمال تشکر را دارم.

تعهد نامه

اینجانب زهره آزمون دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه

سنتز ۳،۲،۱-تری آزول‌های فعال بیولوژیکی از ترکیبات استیلنی هتروسیکلی تحت راهنمایی دکتر علی کیوانلو

متعهد می شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

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

چکیده

با توجه به اهمیت دارویی و بیولوژیکی ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها در این تحقیق مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری‌آزول متصل به حلقه‌های هتروسیکلی پیریمیدین و بنزایمیدازول با استفاده از شیمی کلیک تهیه گردید. ابتدا از واکنش ۶-متیل-۲-تیواوراسیل و بنزایمیدازول-۲-تیون با پروپارژیل برمید ترکیبات استیلنی ۶-متیل-۲-پروپارژیل تیو پیریمیدین و ۲-پروپارژیل تیو بنزایمیدازول به دست آمد. (استات و سدیم اسکوربات با آزید-II در ادامه ترکیبات استیلنی تهیه شده در حضور کاتالیزگر مس) های آروماتیک وارد واکنش شد و ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های متصل به حلقه‌های هتروسیکلی پیریمیدین و بنزایمیدازول سنتز گردید. از مزایای این روش بهره بالا، جداسازی آسان، انجام واکنش در دمای محیط و بدون نیاز به جو خنثی می‌باشد.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه	
۱-۱- شیمی کلیک	۲
۲-۱- طبقه بندی واکنش‌های کلیک	۳
۳-۱- ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها	۶
۴-۱- ویژگی‌های ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها	۷
۵-۱- خواص بیولوژیکی ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها	۷
۶-۱- مکانیسم حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی هویزگن	۸
۷-۱- سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها	۱۱
فصل دوم: بحث و بررسی نتایج	
۱-۲- بحث و بررسی نتایج	۱۶
۲-۲- بهینه کردن شرایط واکنش	۱۷
۱-۲-۲- بهینه کردن سنتز ۲-((۱-آریل)-H ۱- ۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-یل) متیل تیو)-H۱-	
بنزایمیدازول	۱۸
۱-۲-۲-۱- سنتز مشتقات جدید ۲-((۱-آریل)-H ۱- ۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-یل) متیل تیو)-۱-	
H- بنزایمیدازول	۱۹

۲-۲-۲-بهبهینه کردن سنتز ۶-متیل-۲-((۵-آریل)-۵H-تری آزول-۳-ایل) متیلتیو) پیریمیدین-
۴ (۱H)-اون..... ۲۰

۲-۲-۲-سنتز مشتقات ۶-متیل-۲-((۵-آریل)-۵H-تری آزول-۳-ایل) متیل تیو) پیریمیدین
۴ (۱H)-اون..... ۲۲

۳-۲-شواهد طیفی مشتقات ۲-((۱-آریل)-H ۱-۳,۲,۱-تری آزول-۴-یل) متیل تیو)-H۱-

بنزایمیدازول ۲۴

۴-۲-شواهد طیفی مشتقات ۶-متیل-۲-((۵-آریل)-۵H-تری آزول-۳-ایل) متیل تیو)

پیریمیدین- ۴(۱H)-اون..... ۲۶

۵-نتیجه گیری..... ۳۰

۶-۲-آینده نگری..... ۳۱

فصل سوم : بخش تجربی

۱-۳-بخش تجربی ۳۴

۲-۳-دستگاه ها ۳۴

۳-۳-مواد اولیه ۳۴

۴-۳-سنتز آزیدهای آروماتیک ۳۵

۱-۴-۳-سنتز فنیل آزیدها دستور کار عمومی ۳۵

۵-۳-تهیه مشتقات ۲-((۱-آریل)-H ۱-۳,۲,۱-تری آزول-۴-یل) متیل تیو)

H۱- بنزایمیدازول..... ۳۵

٣-٦-تهیه مشتقات ٦-متیل-٢-(٥-آریل)-٥H-تری آزول-٣-ایل) متیل تیو) پیریمیدین

٣٧٤(١H)-اون

مراجع

٤٢مراجع

ضمیمه

٤٧ضمیمه

فصل اول

مقدمه

۱-۱- شیمی کلیک

شیمی کلیک^۱ روشی با قابلیت گسترش بوده که با استفاده از آن بسیاری از واکنش‌های شیمیایی قابل انجام است. کاربرد آن بطور فزاینده در گستره وسیعی از جمله داروسازی [۱]، شیمی ترکیبی [۲]، سنتز مولکول های هدف در شیمی آلی [۳]، پژوهش‌های DNA و پروتئین [۴] و در واکنش‌ها اتصال دهنده ساختارهای زیستی [۵] مورد بررسی قرار گرفته است.

نخستین بار شیمی کلیک توسط گروه شارپلس^۲ در سال ۱۹۹۹ در نشست سالانه جامعه شیمی آمریکا معرفی و تبدیل به موضوعی شد که در نشریات مرتبط، رشد نمایی داشته است.

در سال ۲۰۰۱، خصوصیات واکنش کلیک توسط شارپلس اینگونه مطرح شد:

۱. شرایط ساده واکنش (غیر حساس بودن واکنش نسبت به آب و اکسیژن و همچنین

در دسترس بودن مواد اولیه و واکنشگرها)

۲. قابلیت گسترش و تنوع پذیری

۳. بازده بسیار بالا

۴. نداشتن فرآوردهای جانبی

۵. فضاگزینی

آب به عنوان یک حلال مناسب، شرایط بهینه شده برای انجام واکنش کلیک را فراهم می-

آورد، در بسیاری از موارد دیده شده که با حذف آب از محیط واکنش، مخلوط واکنشگرها با هم

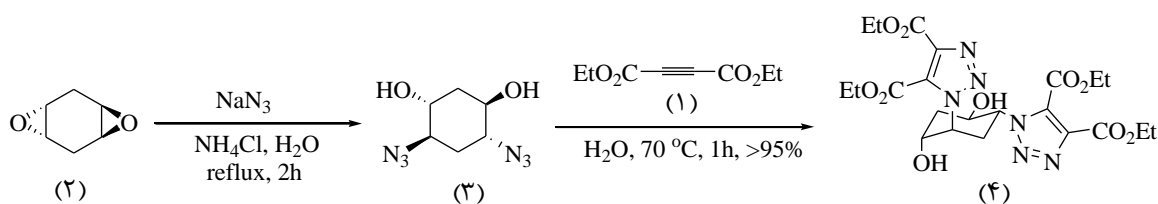
واکنش می‌دهند ولی واکنش بسیار آهسته انجام می‌شود [۷]. به عنوان مثال حلقه‌زایی ۱،۳-دو قطبی

1 . Click chemistry

2 . Combinatorial chemistry

3 . Dr. Barry Sharpless' group

بین دی اتیل استیلن دی کربوکسیلات^۱ (۱) و دی آزیدو-سیکلوهگزادی آل ها^۲ (۲) در آب بهترین بازده را دارد، اما در غیاب آب این واکنش کند بوده و با بازده پایین انجام می شود (شکل ۱-۱) [۷]. با توجه به اینکه واکنش های کلیک گرمازا می باشند، وقتی این واکنش ها در مقیاس بزرگ انجام می شوند، خطرناک بوده به همین دلیل حضور آب در این واکنش ها هم از لحاظ واکنش پذیری و هم به خاطر ظرفیت گرمایی ویژه بالا برای کم نمودن گرمای بالای ایجاد شده واکنش بسیار سودمند است [۸].



شکل ۱-۱- حلقه زایی ۳،۱-دو قطبی بین دی اتیل استیلن دی کربوکسیلات و دی آزیدو-سیکلوهگزادی آل ها

۱-۲- طبقه بندی واکنش های کلیک

شیمی کلیک شامل فرآیندهایی است که دارای بازده بالا، بی نیاز یا با حداقل خالص سازی فرآورده ها، تنوع پذیری، بدون نیاز به مراحل محافظت کردن بر روی مولکول و شرایط آسان واکنش است. به طور کلی واکنش های کلیک به چهار دسته تقسیم می شوند:

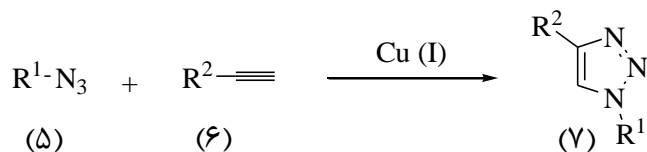
۱- واکنش های حلقه زایی^۳: که شامل حلقه زایی ۳،۱-دو قطبی و حلقه زایی دیلز-آلدر^۴ است.

که در واکنش حلقه زایی ۳،۱-دو قطبی از واکنش آزیدها (۵) با آلکین های انتهایی (۶) در

حضور کاتالیزگر مس (I)، تری آزول های استخلافی در موقعیت های ۱ و ۴-سنتز می-

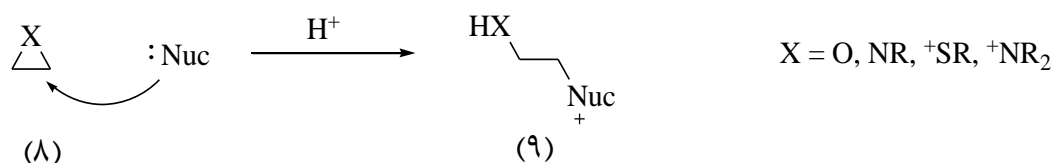
شود. (شکل ۱-۲) [۹].

- 1 . Diethyl acetylenedicarboxylate
- 2 . Diazido-cyclohexanediols
- 3 . Cycloadditions
- 4 . Diels-Alder cycloadditions



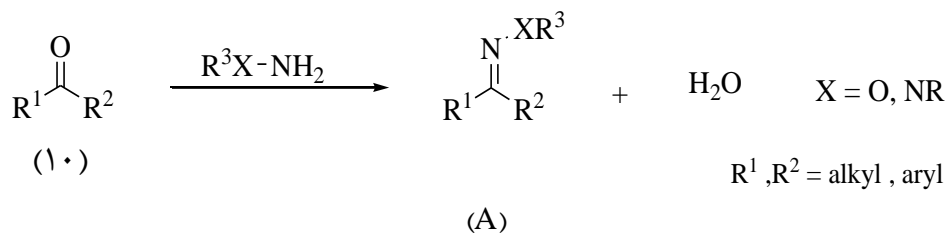
شکل ۱-۲- حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی از آزید و آلکین انتهایی

۲- واکنش‌های باز شدن حلقه‌های هتروسیکلی توسط حمله هسته‌دوست‌ها: هتروسیکل‌های تحت فشار الکترون‌دوست، از قبیل آزیردین‌ها، اپوکسیدها، سولفات‌های حلقوی، یون‌های آزیردینیوم، یون‌های اپی‌سولفونیوم و غیره را در برمی‌گیرد (شکل ۱-۳) [۹].

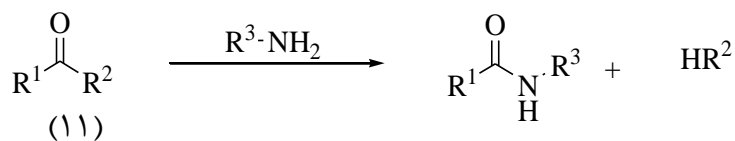


شکل ۱-۳- باز شدن هتروسیکل توسط حمله هسته‌دوست

۳- واکنش‌های شیمی کربونیل‌ها از نوع غیر آلدولی^۱: شامل تشکیل اوره‌ها و تیواوره‌ها و آمیدها (A) هیدرازون‌ها و اکسیم‌اترها (B)، هتروسیکل‌های آروماتیک و غیره است [۷]. واکنش‌های کربونیل از نوع آلدولی^۲ به دلیل نیروی محرکه ترمودینامیکی کم، زمان واکنش طولانی و فراورده‌های جانبی فراوان نمی‌توانند در دسته‌ی واکنش‌های کلیک قرار گیرند. (شکل ۱-۴) [۷].



1 . Non-aldol
2 . Aldol

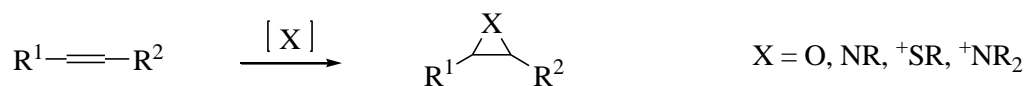


R¹ = alkyl , aryl
 R² = Leaving group
 R³ = H

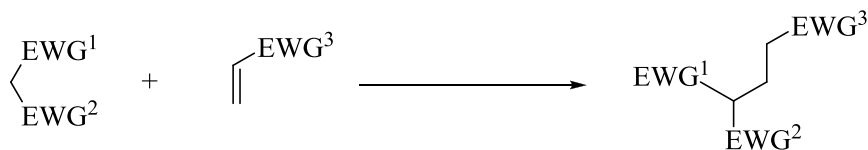
(B)

شکل ۱-۴- شیمی کربونیل‌ها از نوع غیر آلدولی

۴- واکنش‌های افزایشی به پیوندهای چندگانه کربن-کربن: شامل واکنش‌های اکسایشی نظیر اپوکسیددار شدن^۱، آزیریدینه کردن^۲، دو هیدروکسیله‌دار شدن^۳، افزایش سولفونیل هالیدها و نیتروزیل هالیدها، و برخی از افزایش‌های مایکل^۴ را نیز در برمی-گیرد (شکل ۱-۶) [۷،۹].



تشکیل حلقه‌های سه تایی



برخی از افزایش‌های مایکل

شکل ۱-۶- واکنش‌های افزایشی پیوندهای چندگانه کربن-کربن

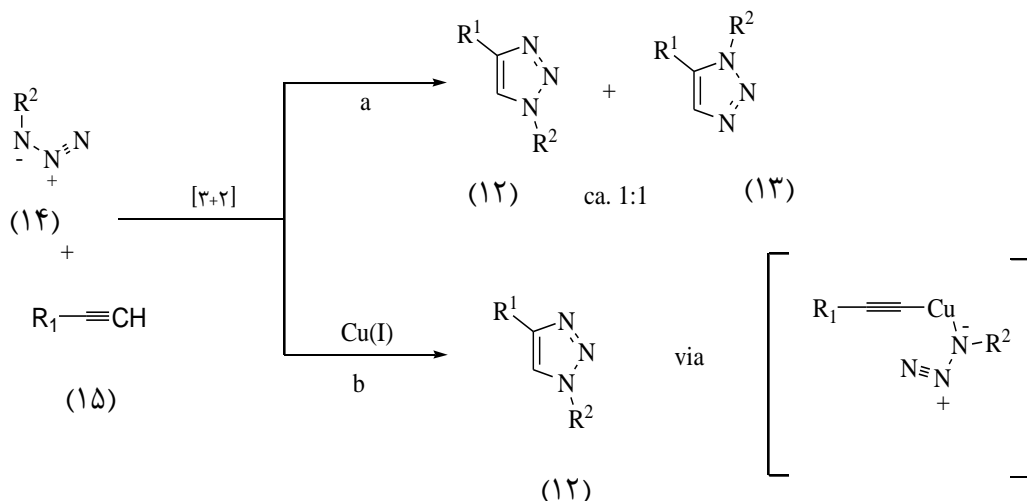
- 1 . Epoxidation
- 2 . Aziridination
- 3 . Dihydroxylation
- 4 . Michael addition

از میان واکنش‌های مطرح شده در فوق، واکنش حلقه‌زایی هویزگن^۱ که منجر به حلقه تری-آزول می‌شود از اهمیت خاصی برخوردار است. علاقه‌مندی به ساختارهای تری‌آزول، نه فقط به علت راحتی سنتز آنها بلکه به علت کاربردهای بیولوژیکی و فارماکولوژیکی آنها است. تشکیل حلقه تری‌آزول از طریق واکنش حلقه‌زایی هویزگن از گستره بسیار وسیعی از استخلاف‌ها بر روی ترکیبات آزید و آلکین استفاده می‌کند. این واکنش و مکانیسم آن به صورت بالقوه در دهه ۷۰ توسط هویزگن و همکارانش مشخص گردید [۱۰].

۳-۱-۳-۲،۱-تری‌آزول‌ها

از میان هتروسیکل‌های متنوع شامل نیتروژن، ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها با ساختار عمومی (۱۲) و (۱۳) از مهمترین هتروسیکل‌های پنج‌عضوی هستند که دارای کاربردهای وسیع صنعتی مانند بازدارنده‌های خوردگی، رنگ‌ها و همچنین خواص گوناگون بیولوژیکی می‌باشند (شکل ۱-۶) [۱۱].

یکی از جذاب‌ترین راه‌های تهیه این ترکیبات، حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی آزید با آلکین‌ها در شرایط گرمایی است. بیش از چهل سال این واکنش فاقد گزینش پذیری بین دو ایزومر ۴،۱- و ۵،۱- بود [۱۲]. همچنین دمای بالا، زمان زیاد برای کامل شدن واکنش و جداسازی سخت دو ایزومر توسط روش‌های کروماتوگرافی از معایب این روش برای تولید ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها بود. در سال ۲۰۰۲ دو گروه شارپلس و ملدال [۱۳، ۱۴] به طور مجزا استفاده از نمک‌های مس (I) را در این واکنش گزارش کردند که در دمای اتاق یا حرارت ملایم ده میلیون بار سریعتر از روش‌های قبلی انجام می‌شد. استفاده از کاتالیست مس (I) نیز تنها منجر به تشکیل ایزومر ۴،۱ دو استخلافی می‌شد (شکل ۱-۶).



شکل ۱-۷- ساختار ایزومرهای ۳،۲،۱-تری‌آزول

۴-۱- ویژگی‌های ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها

از ویژگی‌های ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها می‌توان به مقاوم و پایدار بودن این حلقه‌ها در برابر هیدرولیز اسیدی، بازی، شرایط اکسایشی و کاهش‌ی، پایداری بالای آروماتیسسته، ممان دوقطبی بالا (تقریباً ۵D)، مشارکت در تشکیل پیوند هیدروژنی، بر هم کنش‌های دو قطبی- دو قطبی و در نهایت مقاوم بودن در برابر تجزیه متابولیکی نام برد [۱۵].

۵-۱- خواص بیولوژیکی ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها

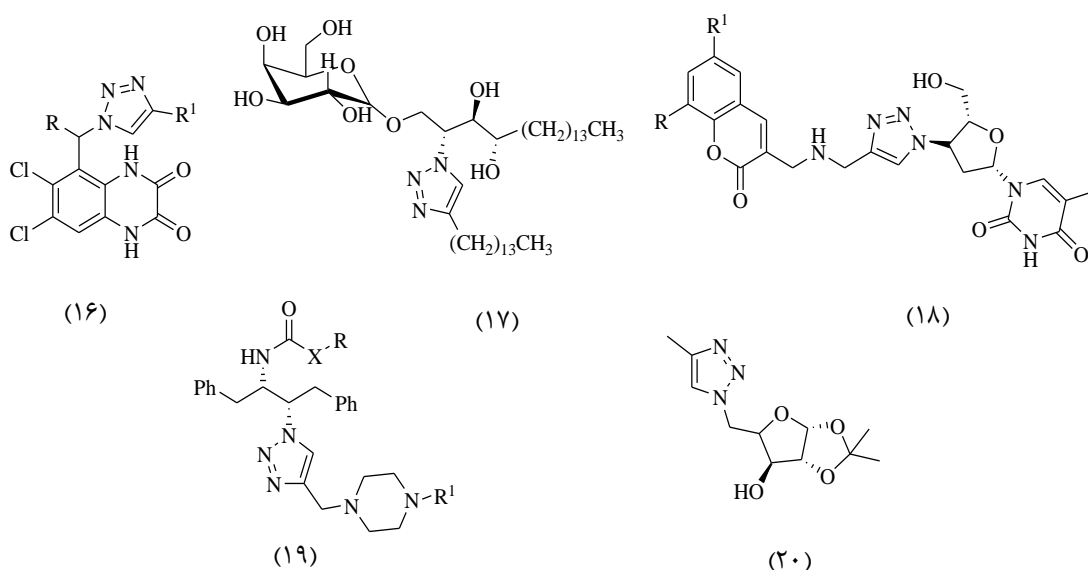
فری^۱ و همکارانش یک سری از ۷،۶-دی‌کلرو- ۴،۱-دی‌هیدرو- (۴H-۱H) کینوکسالیین-۳،۲-دی‌اون ها (۱۶) با خاصیت ضدسرطانی را گزارش کردند [۱۶]. لی^۲ و همکارانش یک سری از تری‌آزول‌های شامل هم خانواده آلفا - گالکار (۱۷) که دارای طول زنجیر لیپیدی متفاوتی هستند گزارش

1 . Fray
2 . Lee

کردند [۱۷]. سیلوا^۱ و گروهش یک سری از ۳،۲،۱-تری آزولها به عنوان ترکیبات دارای پتانسیل فعال بازدارنده پروتئاز HIV-1 و ترانس کریپتازهای معکوس غیر نوکلئوئیدی گزارش کردند (۱۸، ۱۹) [۱۸].

داباک^۲ و همکارانش در مطالعات خود روی ۵-آزیدو-۵-دئوکسی زیلو-، ریبو-، و آربینو شامل

حلقه تری آزولی (۲۰) متوجه شدند که این ترکیب دارای فعالیت ضد سل می باشد (شکل ۷-۱) [۱۹].



شکل ۷-۱- ترکیبات فعال بیولوژیکی ۳،۲،۱-تری آزول سنتز شد

۱-۶- مکانیسم حلقه زایی ۳،۱-دو قطبی هویزگن

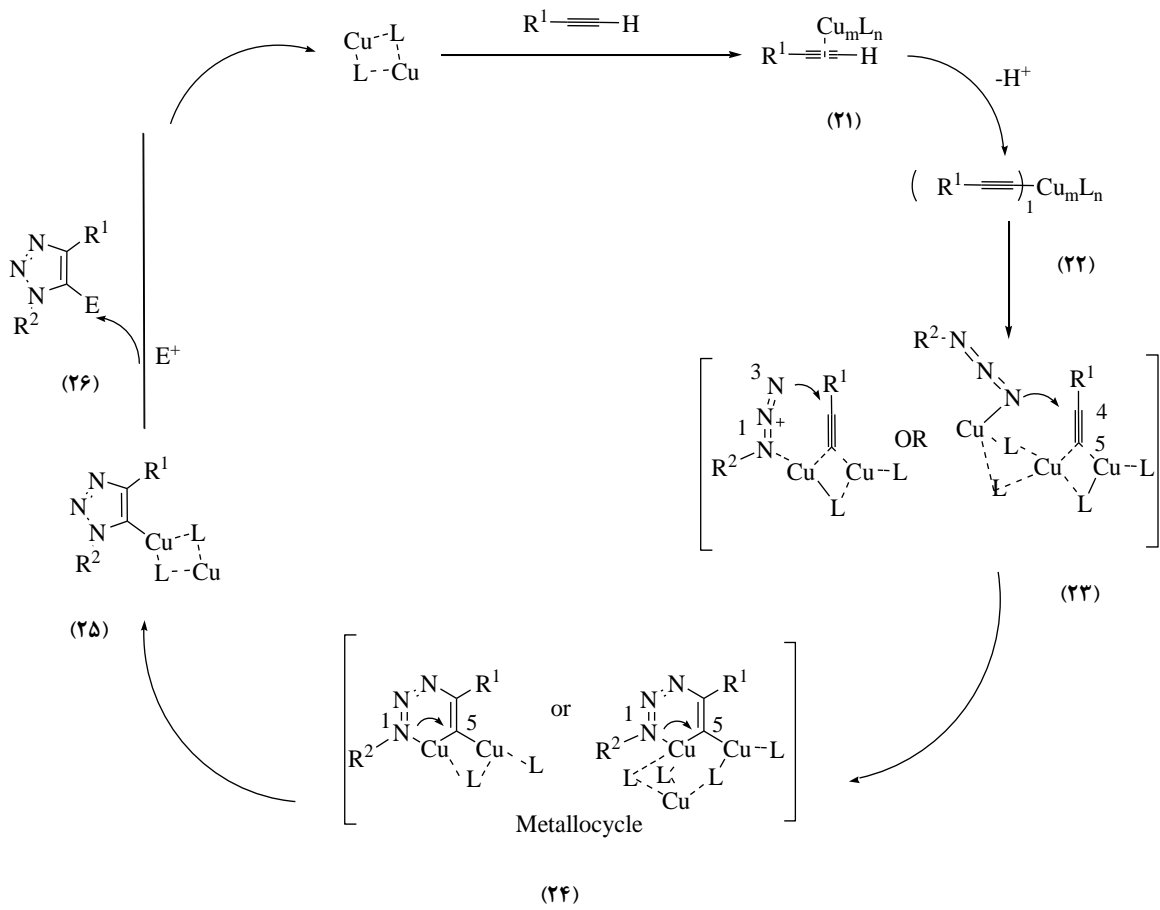
به طور کلی، حلقه زایی ۳،۱-دو قطبی از طریق یک مکانیسم هماهنگ رخ می دهد. با این حال از داده های سینیتکی [۲۰] و مدل سازی های مولکولی [۲۱] بدست آمده می توان انجام واکنش حلقه زایی ۳،۱-دو قطبی هویزگن را به صورت واکنش غیرهماهنگ در نظر گرفت [۲۲، ۲۳]. محاسبات نشان می دهد که انرژی فعال سازی برای واکنش حلقه زایی ۳،۱-دو قطبی هویزگن هماهنگ در حضور کاتالیزگر

1. Silva
2. Dabak

بیشتر از انرژی فعال‌سازی واکنش در غیاب کاتالیزگر است [۲۱]. همچنین واکنش حلقه‌زایی ۱،۳-دو قطبی هویزگن در حضور کاتالیزگر و به صورت غیرهماهنگ دارای انرژی فعال‌سازی کمتر از یک واکنش در حضور کاتالیزگر و به صورت هماهنگ است [۲۳] (۱۰).

براساس شواهد تجربی [۲۲، ۲۳] و با توجه به این که مس (I) به آسانی می‌تواند با آلکین انتهایی کمپلکس تشکیل دهد، مرحله اول این واکنش، شامل تشکیل کمپلکس π دیمر مس (I) و آلکین (۲۱) و سپس، پروتون‌زدایی از هیدروژن استیلنی و تشکیل ساختار مس-استیلید است [۲۳]. در واقع چندین ساختار مختلف از کمپلکس مس-استیلید وجود دارد که بسته به شرایط واکنش تشکیل می‌شوند، ساختار (۲۲) فقط نشان دهنده یک ساختار محتمل است (شکل ۱-۸) [۲۰]. همچنین کئوردینه شدن ابتدایی استیلن و تشکیل کمپلکس π سبب کاهش pK_a نسبت به پروتون‌زدایی از خود استیلن به مقدار ۹/۸ واحد می‌شود و اجازه می‌دهد تا پروتون‌زدایی در حلال آبی و بدون افزودن باز رخ دهد [۲۱]. در صورت استفاده از حلال غیر آبی نظیر استونیتریل، ترکیب بازی مانند ۶،۲-لوتیدین یا N,N -دی‌ایزوپروپیل اتیل‌آمین (DIPEA)، به محیط واکنش اضافه می‌شود [۲۳]. در مرحله بعد، اتم نیتروژن ۱ جایگزین یکی از لیگاندهای دومین مس در کمپلکس مس-استیلید شده و منجر به تشکیل ساختار (۲۳) می‌گردد که این ساختار باعث فعال‌سازی آزید برای حمله هسته دوستی به اتم کربن می‌شود [۲۲]. با توجه به نزدیکی و اثرات الکترونیکی، اتم نیتروژن ۳ می‌تواند به راحتی به اتم کربن ۴ آلکین حمله کند و منجر به تشکیل متالوسیکل^۱ (۲۴) شود. متالوسیکل سپس به وسیله جفت الکترون تنها بر روی اتم نیتروژن ۱ به اتم کربن ۵ حمله کرده و به ساختار تری‌آزول مربوطه (۲۵) تبدیل می‌شود. ساختار (۲۵) متصل به کمپلکس دیمر مس، بلافاصله به دومین آلکین انتهایی متصل می‌شود ولی به دلیل نامناسب بودن ساختار کمپلکس دومین آلکین نمی‌تواند دستخوش حلقه‌زایی گردد و تحت پروتون دار شدن ساختار (۲۵)، دومین آلکین از ساختار جدا شده و پروتون دار شدن نهایی منجر به رهاسازی کاتالیزگر مس (I) و ایجاد محصول ۳،۲،۱-تری‌آزول (۲۶) می‌شود (شکل ۱-۸) [۲۱].

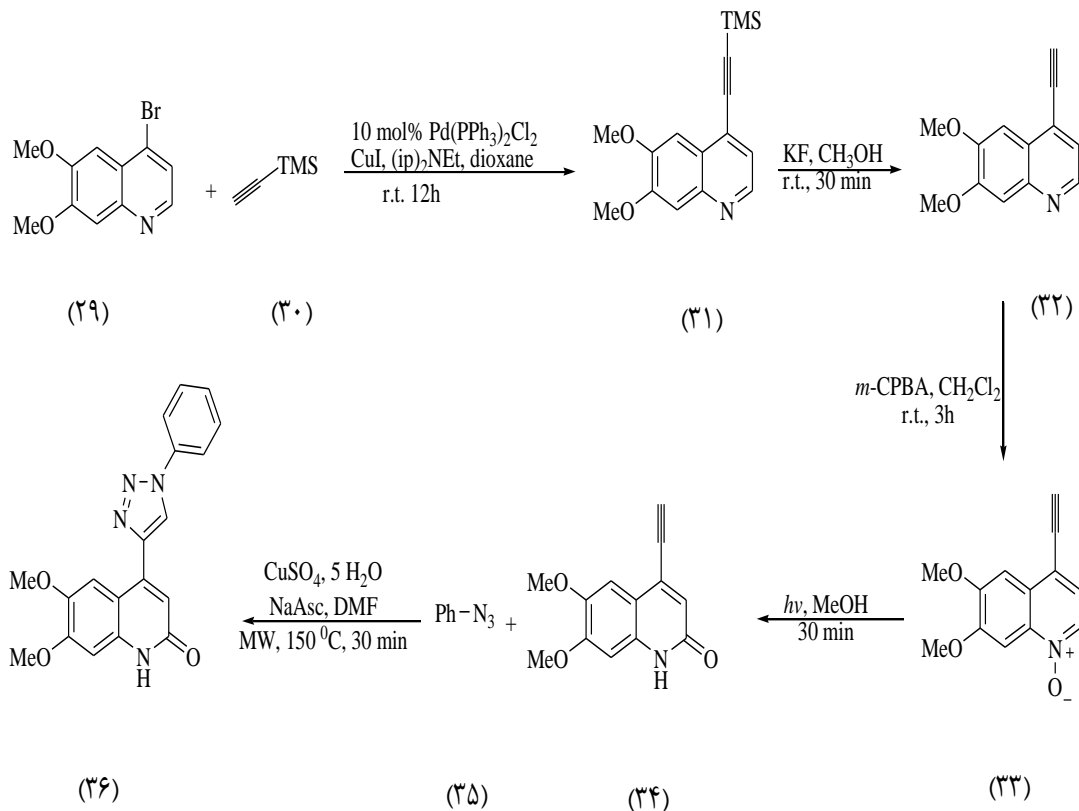
1 . Metallocycle



شکل ۱-۸- مکانیسم پیشنهادی برای حلقه‌زایی ۳،۱- دو قطبی هویزگن

۱-۷- سنتز ۱،۲-تری آزولها

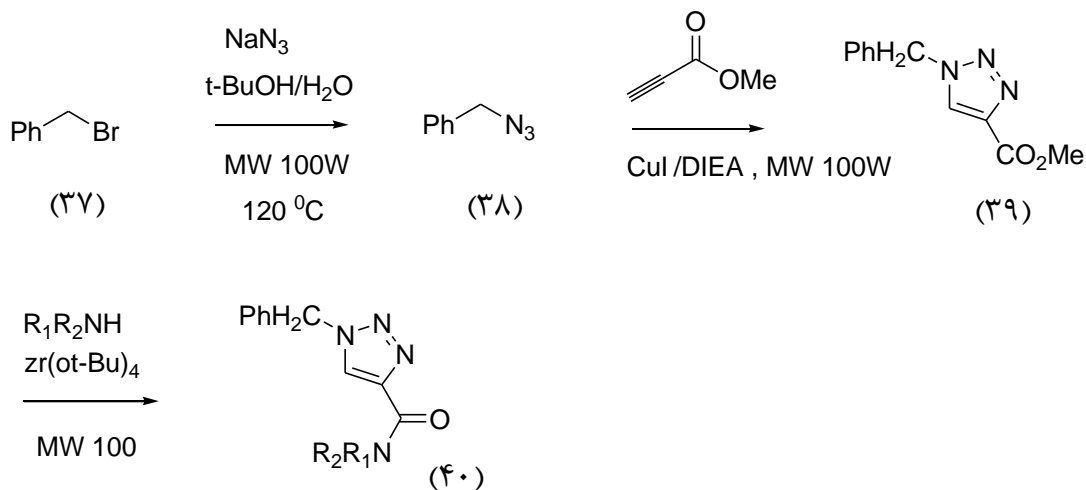
کاپه^۱ و گلاسنوف^۲ در سال ۲۰۰۷ روش‌های سنتزی برای تهیه ۳،۴-تری آزولیل-۲-(H۱) کینولون-ها (۳۶) با خواص فلورسنت ارائه کردند. مراحل اصلی در این روش‌های سنتزی واکنش سونوگاشیرا، CuAAC و نوآرایی فوتوشیمیایی کینولین-N-اکسید به کینولین-۲-(H۱) اون‌ها (۳۴) است (شکل ۱-۹) [۲۴].



شکل ۱-۹- سنتز ۳،۴-تری آزولیل-۲-(H۱) کینولونها

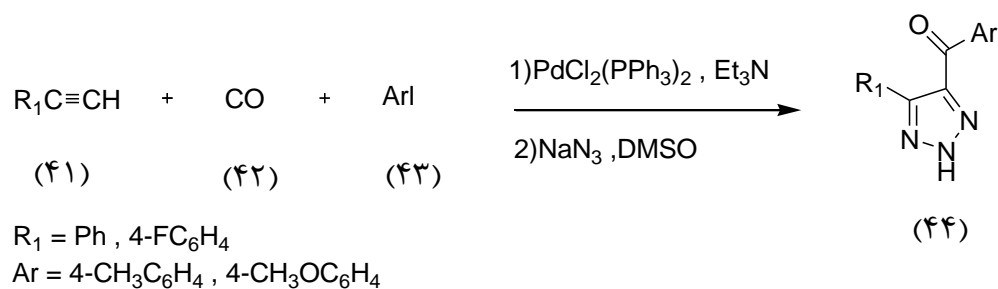
1 . kappe
2 . Glasnov

در سال ۲۰۱۰ یک روش تک ظرفی برای سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول با استفاده از واکنش بنزیل برمید ، سدیم آزید و متیل پروپیولات ، در حضور کاتالیزگر مس(I) یدید در شرایط ماکروویو گزارش گردید. در ادامه واکنش با آمین های مختلف در حضور باز و شرایط ماکروویو تری‌آزول‌های جدید به دست آمد. (شکل ۱-۱۰) [۲۵].



شکل ۱-۱۰

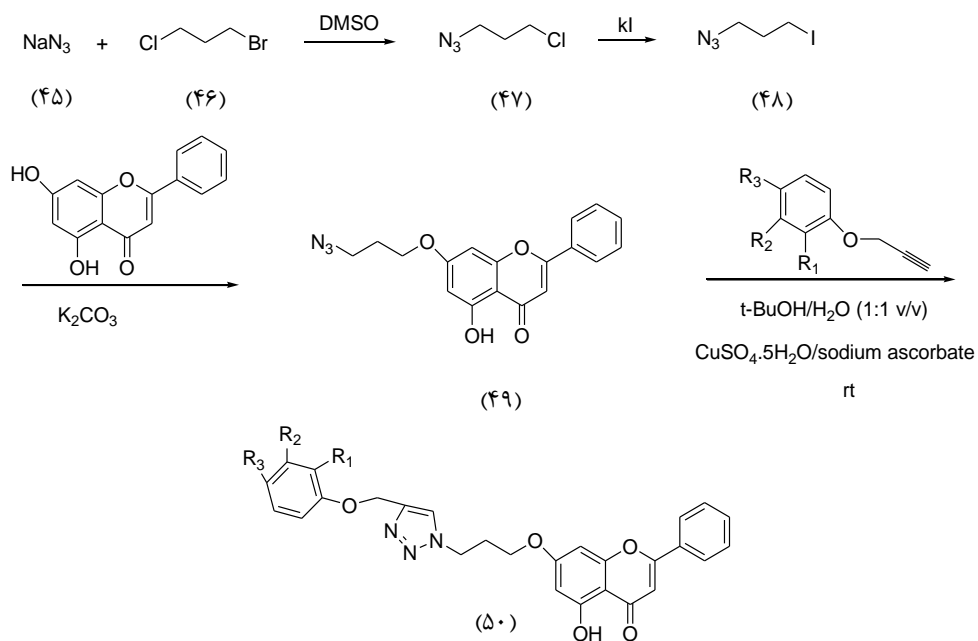
در همین سال یک روش تک ظرفی برای سنتز ۳،۲،۱-(NH)-تری‌آزول دو استخلافی ۴ و ۵ ارائه گردید. در این روش مخلوطی از ترکیب استیلنی انتهایی، منوکسیدکربن، آریل یدید و سدیم آزید در حلال DMSO و در حضور کاتالیزگر پالادیم حرارت داده شد. از مزایای این روش شرایط ملایم و سرعت بالای واکنش می باشد (شکل ۱-۱۲) [۲۶].



شکل ۱-۱۲

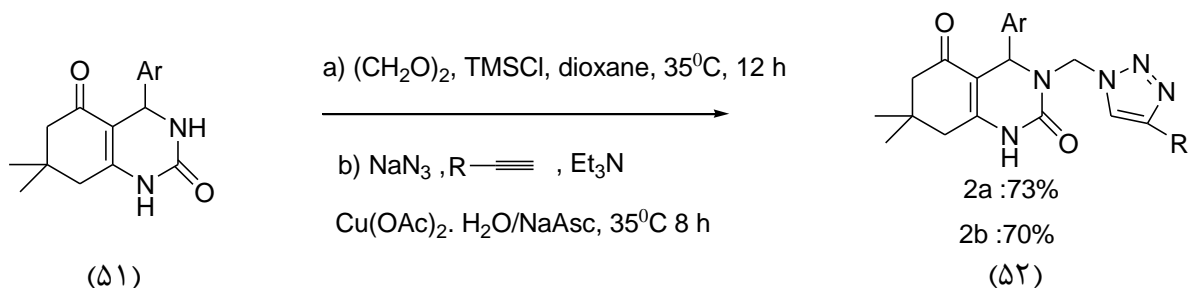
چیانگ^۱ و همکارانش سنتز مشتقات جدیدی از کریسین^۲ متصل شده به ۳،۲،۱-تری آزول را با استفاده

از اولتراسونیک^۳ از واکنش حلقه زایی ۳،۱-دوقطبی گزارش کردند (شکل ۱۳-۱) [۲۷].



شکل ۱۳-۱

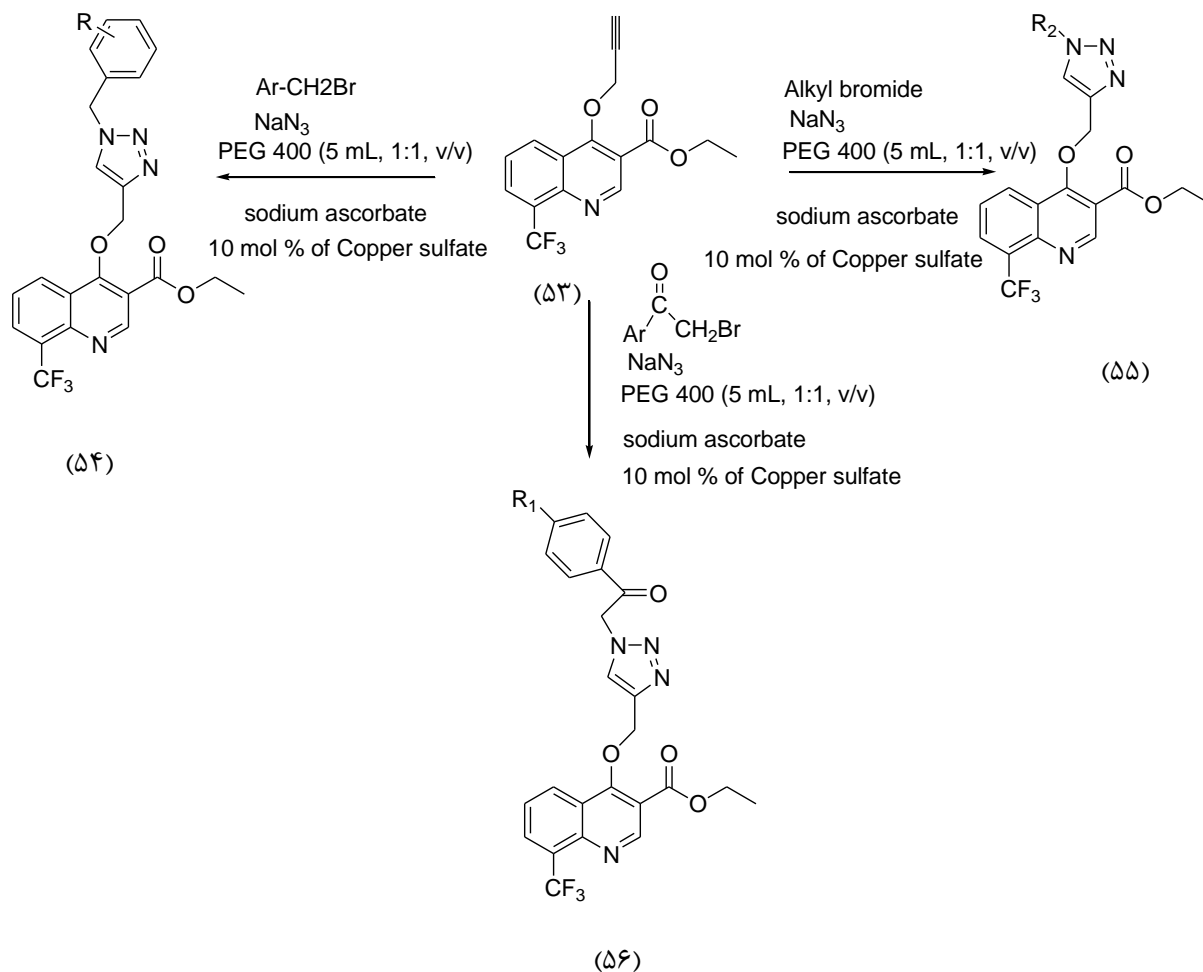
همچنین در سال ۲۰۱۳ سنتز تک طرفی، چهار جزئی جهت تشکیل ۳،۲،۱-تری آزول های متصل شده به گروه عاملی آمید ۳،۴-دی-هیدرو پیریمیدونها (۵۲) گزارش شد (شکل ۱۴-۱) [۲۸].



شکل ۱۴-۱

1. Yuqin Jiang
2. chrysin
3. Ultrasonic

گروداچاری^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۴ با استفاده از واکنش CuAAC توانستند مشتقات جدیدی از ۸-تری فلوئورومتیل کینولینها را بر مبنای ۳،۲،۱-تری آزول بعنوان عامل فعال ضد باکتریایی سنتز کنند (شکل ۱-۱۵) [۲۹].



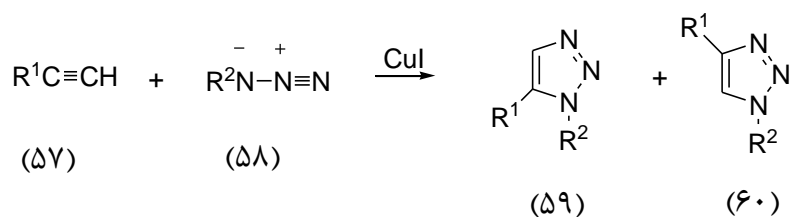
شکل ۱-۱۵

فصل دوم

بحث نتایج

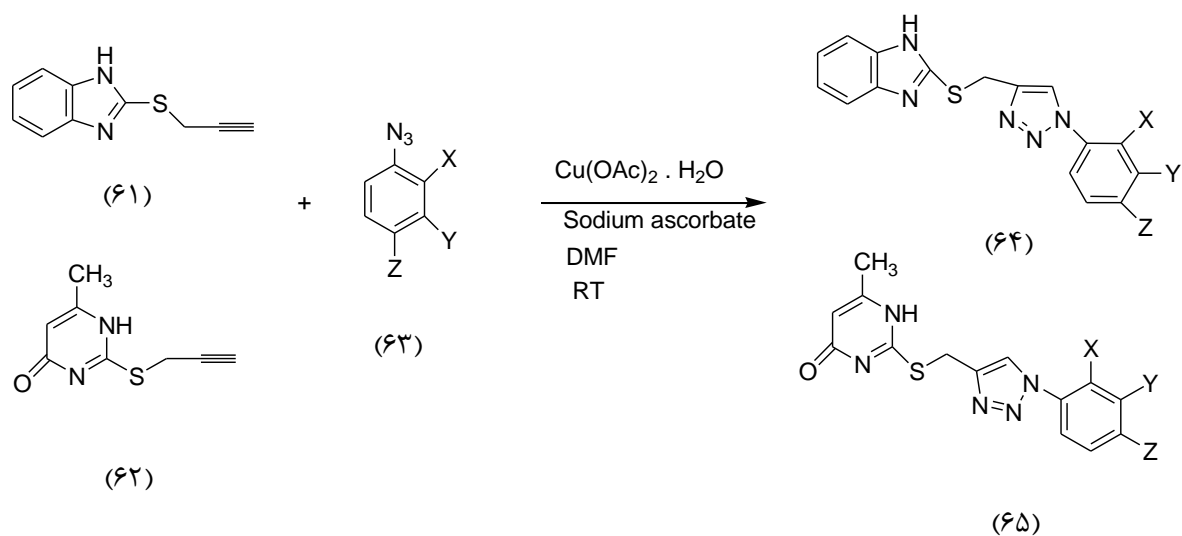
۲-۱- بحث و بررسی نتایج

۳،۲،۱-تری آزولها به علت داشتن خواص بیولوژیکی، ضدباکتری [۳۰]، قارچ کش [۳۱]، ضد حساسیت [۳۲] و ضد ایدز و دیگر خواص دارویی در صنایع داروسازی کاربرد وسیعی دارند. بنابراین با توجه به اهمیت کاربردی این ترکیبات، سنتز مشتقات جدیدی از آنها ضروری است. بررسی متون علمی نشان می‌دهد، مرسوم ترین روش سنتز ۳،۲،۱-تری آزولها، واکنش ۳،۱-دوقطبی بین آزیدهای آلی و آلکین‌های انتهایی است. این روش منحصرًا قابل کاربرد برای سنتز تری آزول‌هایی که در آن اتم نیتروژن دارای استخلاف می‌باشد و مخلوطی از ایزومرهایی را ایجاد می‌کند که دارای استخلاف در موقعیت‌های ۱ و ۴ (۶۰) و یا موقعیت‌های ۱ و ۵ (۵۹) می‌باشد.



متون علمی نشان می‌دهد که در حضور کاتالیزگر مس (I) فقط ایزومر استخلاف شده در موقعیت‌های ۱ و ۴ تشکیل می‌گردد [۳۳].

در این پروژه مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری آزولها با استفاده از ترکیبات استیلنی ۲-پروپارژیل تیو بنزایمیدازول (۶۱) و ۶-متیل-۲-پروپارژیل تیو پیریمیدین-۴-اون (۶۲) و آزیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر مس (II) استات و سدیم اسکوربات در دمای اتاق با بهره بالا سنتز گردید.

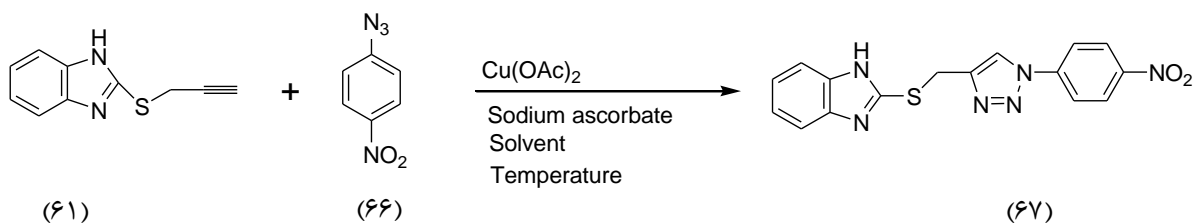


۲-۲- بهینه کردن شرایط واکنش

۱-۲-۲- بهینه کردن سنتز ۲-((۱-آریل)-H ۱-۲،۱-تری آزول-۴-یل) متیل تیو)-H۱-

بنزایمیدازول

برای بهینه کردن شرایط واکنش، از واکنش ۲-پروپارژیل تیو بنزایمیدازول و ۱-آزیدو-۴-نیتروبنزن در حضور ۱۰ مول درصد سدیم اسکوربات بعنوان واکنش مبنا استفاده شد. در این واکنش اثرات میزان کاتالیزگر، دما و حلال بر روی بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج در جدول (۱-۲) نشان داده شده است.



جدول (۱-۲): بهینه کردن مقدار کاتالیزگر، دما و حلال

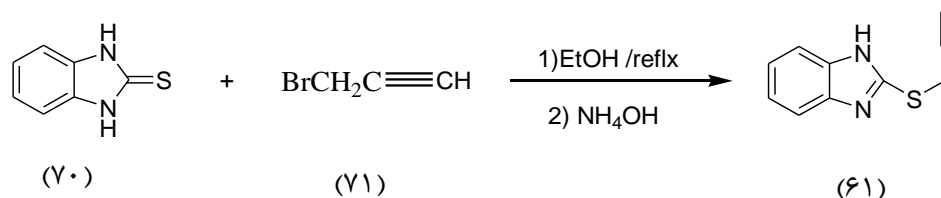
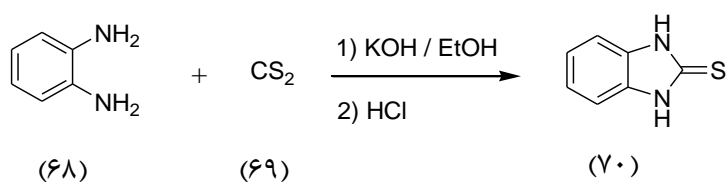
ردیف	حلال	مقدار کاتالیزگر (mol %)	نوع کاتالیزگر	زمان انجام واکنش (h)	دما ($^{\circ}\text{C}$)	بهره‌ی واکنش (%)
۱	DMF	۵	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	۲	RT	۹۰
۲	DMF	۱۰	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	۲	RT	۹۰
۳	DMF	۱۵	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	۲	RT	۹۰
۴	DMF	۵	CuSO_4	۶	RT	۸۰
۵	EtOH	۵	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	۱۰	RT	۸۰
۶	MeOH	۵	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	۸	RT	۸۲
۷	H_2O	۵	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	۱۸	RT	۷۸
۸	$\text{H}_2\text{O} : \text{MeOH}$ (1:1)	۵	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	۳	۷۰	۷۳
۹	CH_3CN	۵	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	۵	۷۰	۷۰

بنابراین شرایط بهینه واکنش شامل ۵ مول % کاتالیزگر $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ، ۱۰ مول % سدیم اسکوربات و حلال DMF در دمای اتاق می‌باشد. در ادامه با استفاده از شرایط بهینه مشتقات جدیدی از ۲-(۱۱-آریل)-H-۱-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-یل (متیل تیو) -H۱- بنزایمیدازول با بهره بالا سنتز گردید.

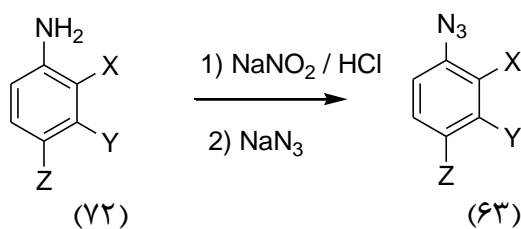
۲-۱-۲-۱-۱-سننز مشتقات جدید ۲-((۱-آریل)-H ۱-۲،۳-تری آزول-۴-یل) متیل تیو)-

H۱- بنزایمیدازول

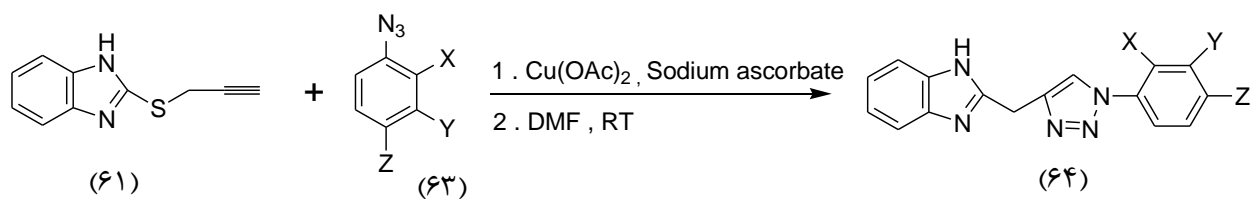
ابتدا از واکنش فنیلن دی آمین (۶۸) با کربن دی سولفید (۶۹) در حضور پتاسیم هیدروکسید و حلال اتانول، بنزایمیدازول-۲-تیون (۷۰) به دست آمد. از واکنش این ترکیب با پروپارژیل برمید در حلال اتانول، ۲-پروپارژیل تیو بنزایمیدازول تهیه شد. [۳۴]



آریل آزیدها از دی آزتاسیون آمین های آروماتیک در حضور سدیم آزید تهیه گردید. [۳۵]



در ادامه از واکنش ۲-پروپارژیل تیو بنزایمیدازول (۶۱) با آریل آزیدها (۶۳) در شرایط بهینه یعنی ۵ مول % مس (II) استات، ۱۰ مول % سدیم اسکوربات، حلال DMF و دمای اتاق ترکیبات جدید ۲-((۱-آریل)-H ۱-۲،۳-تری آزول-۴-یل) متیل تیو)-H۱- بنزایمیدازول به دست آمدند، نتایج در جدول (۲-۲) نمایش داده شده است.



جدول (۲-۲) بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات جدید ۲-((۱-آریل)-H ۱-۳,۴,۵-تری‌آزول-۴-یل) متیل تیو-

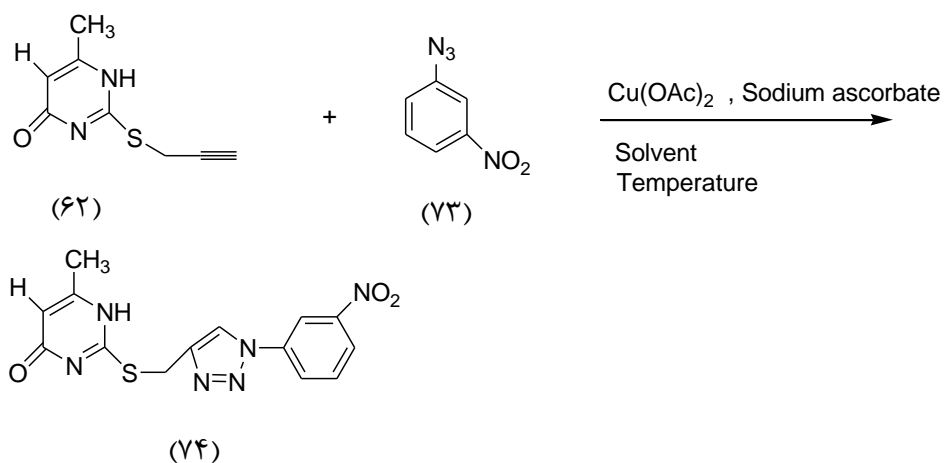
H۱-بنزایمیدازول

ترکیب	ساختار	بهره واکنش (%)	دمای ذوب
۶۷a		۸۴	۱۳۹ - ۱۴۱
۶۷b		۸۷	۱۴۲ - ۱۴۵
۶۷c		۹۰	۱۳۵ - ۱۳۸
۶۷d		۸۹	۱۲۵ - ۱۲۸

۲-۲-۲-بهره‌ی کردن سنتز ۶-متیل-۲-((۵-آریل)-H ۵-تری‌آزول-۳-یل) متیل تیو

پیریمیدین-۴ (1H)-اون

برای بهره‌ی کردن شرایط واکنش، از واکنش ۶-متیل-۲-پروپارژیل تیو پیریمیدین-۴-اون و ۱-آزیدو-۳-نیترو بنزن در حضور ۱۰ مول درصد سدیم اسکوربات بعنوان واکنش مبنا استفاده شد. در این واکنش اثرات میزان کاتالیزگر، دما و حلال بر روی بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج در جدول (۳-۲) نشان داده شده است.



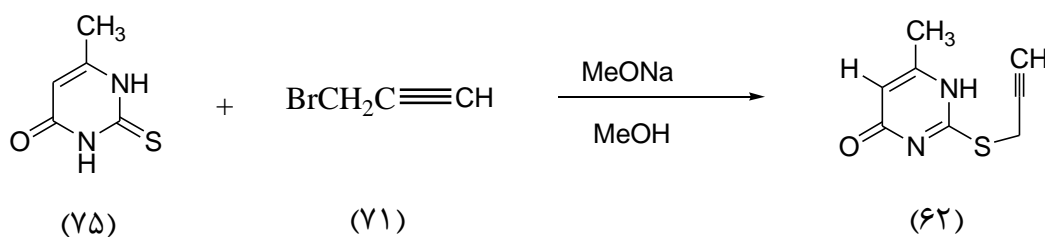
جدول (۲-۳): بهینه کردن مقدار کاتالیزگر، دما و حلال

ردیف	حلال	مقدار کاتالیزگر (Mol %)	نوع کاتالیزگر	زمان انجام واکنش (h)	دما ($^{\circ}\text{C}$)	بهره‌ی واکنش (%)
۱	DMF	۵	Cu(OAc)_2	۱	RT	۹۰
۲	DMF	۱۰	Cu(OAc)_2	۱	RT	۹۰
۳	DMF	۱۵	Cu(OAc)_2	۱	RT	۹۰
۴	DMF	۵	CuSO_4	۳	RT	۸۰
۵	CH_3CN	۵	Cu(OAc)_2	۳	RT	۸۵
۶	CH_2Cl_2	۵	Cu(OAc)_2	۳	RT	۸۵
۷	EtOH	۵	Cu(OAc)_2	۳	۸۰	۸۳
۸	MeOH	۵	Cu(OAc)_2	۵	۷۰	۸۲

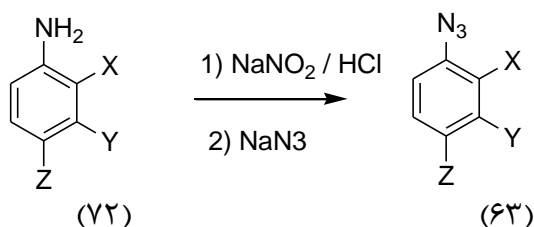
بنابراین شرایط بهینه واکنش شامل ۵ مول٪ کاتالیزگر $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ، ۱۰ مول٪ سدیم اسکوربات و حلال DMF در دمای اتاق می‌باشد. در ادامه با استفاده از شرایط بهینه مشتقات جدیدی از ۶-متیل-۲-((۵-آریل)-۵H-تری‌آزول-۳-ایل) متیل تیو) پیریمیدین-۴(۱H)-اون با بهره بالا سنتز گردید.

۲-۲-۲-۲-سنتز مشتقات ۶-متیل-۲-((۵-آریل)-۵H-تری‌آزول-۳-ایل) متیل تیو) پیریمیدین-۴(۱H)-اون

۶-متیل-۲-تیوآوراسیل(۷۵) در سدیم متوکسید با پروپارژیل برمید واکنش داده و ۶-متیل-۲-پروپارژیل تیو پیریمیدین-۴-اون تهیه شد. [۳۶]

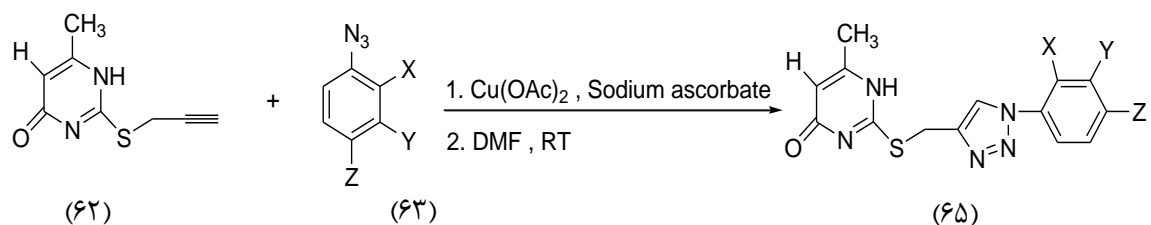


آریل آزیدها از دی آزوتاسیون آمین‌های آروماتیک در حضور سدیم آزید تهیه گردید. [۳۵]



در ادامه از واکنش ۶-متیل-۲-پروپارژیل تیو پیریمیدین-۴-اون (۶۲) با آریل آزیدها (۶۳) در شرایط بهینه یعنی ۵ مول٪ مس(II) استات، ۱۰ مول٪ سدیم اسکوربات، حلال DMF و دمای اتاق ترکیبات

جدید ۶-متیل-۲-((۵-آریل)-(۵H-تری‌آزول-۳-ایل) متیل تیو) پیریمیدین-۴-(۱H)-اون به دست آمدند، نتایج در جدول (۴-۲) نمایش داده شده است.



جدول (۴-۲) بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات جدید ۶-متیل-۲-((۵-آریل)-(۵H-تری‌آزول-۳-ایل) متیل

تیو) پیریمیدین-۴-(۱H)-اون

۷۴a		۸۵	۲۰۷ - ۲۱۰
۷۴a		۹۳	۱۹۸ - ۲۰۰
۷۴a		۸۹	۲۴۵ - ۲۴۷
۷۴a		۹۰	۲۲۵ - ۲۲۸
۷۴a		۸۸	۱۹۴ - ۱۹۶

۳-۲- شواهد طیفی مشتقات ۲-((۱-آریل)-H۱-۳,۲,۱-تری آزول-۴-یل) متیل تیو)-
H۱-بنزایمیدازول

۶۷a : ۲-((۱-نیتروفنیل)-H۱-۳,۲,۱-تری آزول-۴-یل) متیل تیو)-H۱-بنزایمیدازول

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن را به صورت یکتایی در δ ۴/۷ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون‌های دو حلقه اروماتیک به صورت چندتایی در δ ۷-۸/۶ با سطح زیر پیک نه پروتون و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول را به صورت یکتایی در δ ۸/۸ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می‌دهد. (طیف شماره ۱)

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی NH را در 3300 cm^{-1} و جذب کششی مربوط به نیترو را در 1520 cm^{-1} و 1320 cm^{-1} نشان می‌دهد. (طیف شماره ۲)

۶۷b : ۲-((۱-نیتروفنیل)-H۱-۳,۲,۱-تری آزول-۴-یل) متیل تیو)-H۱-بنزایمیدازول

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن را به صورت یکتایی در δ ۴/۷ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون‌های دو حلقه اروماتیک را به صورت چندتایی در δ ۷-۸/۸ با سطح زیر پیک نه پروتون و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول را به صورت یکتایی در δ ۸/۹ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می‌دهد. (طیف شماره ۳)

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی NH را در 3400 cm^{-1} و جذب کششی مربوط به نیترو را در 1520 cm^{-1} و 1330 cm^{-1} نشان می‌دهد. (طیف شماره ۴)

۶۷c : ۲-((۱-۴-نیتروفنیل)-(H۱-۳،۲،۱-تری آزول-۴-یل) متیل تیو)-(H۱-بنزایمیدازول

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن را به صورت یکتایی در δ ۴/۷ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون‌های دو حلقه اروماتیک را به صورت چندتایی در δ ۷-۸/۵ با سطح زیر پیک نه پروتون و پروتون C-H حلقه‌ی تری آزول را به صورت یکتایی در δ ۸/۹ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می‌دهد. (طیف شماره ۵)

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی NH را در 3200 cm^{-1} و جذب کششی مربوط به نیترو را در 1510 cm^{-1} و 1320 cm^{-1} نشان می‌دهد. (طیف شماره ۶)

۶۷d : ۲-((۱-۳-کلرو-۴-نیتروفنیل)-(H۱-۳،۲،۱-تری آزول-۴-یل) متیل تیو)-(H۱-بنزایمیدازول

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیلن را به صورت یکتایی در δ ۴/۷ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون‌های دو حلقه اروماتیک را به صورت چندتایی در δ ۷-۸/۷ با سطح زیر پیک هشت پروتون و پروتون C-H حلقه‌ی تری آزول را به صورت یکتایی در δ ۸/۹ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می‌دهد. (طیف شماره ۷)

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی NH را در 3392 cm^{-1} و جذب کششی مربوط به نیترو را در 1510 cm^{-1} و 1320 cm^{-1} نشان می‌دهد. (طیف شماره ۸)

۲-۴- شواهد طیفی مشتقات ۶-متیل-۲-((۵-آریل)-۵H-تری آزول-۳-ایل) متیل تیو) پیریمیدین-۴(H)-اون

۷۴a : ۶-متیل-۲-((۵-نیترو فنیل)-۵H-تری آزول-۳-ایل) متیل تیو) پیریمیدین-۴(H)-اون

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل به صورت یکتایی در δ ۲/۲ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های متیلن به صورت یکتایی در δ ۴/۵ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون CH پیریمیدین به صورت یکتایی در δ ۶ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های حلقه اروماتیک به صورت چندتایی در δ ۷/۷-۸/۳ با سطح زیر پیک پنج پروتون و پروتون C-H حلقه‌ی تری آزول به صورت یکتایی در δ ۸/۵ با سطح زیر پیک یک پروتون مشاهده می‌شود. (طیف شماره ۹)

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی NH را در 3400 cm^{-1} ، جذب کششی مربوط به نیترو را در 1510 cm^{-1} و 1330 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه کربونیل را در 1620 cm^{-1} نشان می‌دهد. (طیف شماره ۱۰)

۷۴b : ۶-متیل-۲-((۵-نیترو فنیل)-۵H-تری آزول-۳-ایل) متیل تیو) پیریمیدین-۴(H)-اون

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل به صورت یکتایی در δ ۲/۲ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های متیلن به صورت یکتایی در δ ۴/۵ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون CH پیریمیدین به صورت یکتایی در δ ۶ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های حلقه اروماتیک به صورت چندتایی در δ ۷/۸-۸/۸ با سطح زیر پیک پنج پروتون و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی در δ ۸/۹ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می‌دهد. (طیف شماره ۱۱)

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی NH را در 3400 cm^{-1} ، جذب کششی مربوط به نیترو را در 1510 cm^{-1} و 1330 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه کربونیل را در 1630 cm^{-1} نشان می‌دهد. (طیف شماره ۱۲)

۷۴c : ۶-متیل-۲-((۵-نیترو فنیل)-۵H-تری‌آزول-۳-ایل) متیل تیو) پیریمیدین-۴ (۱H)-
اون

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل به صورت یکتایی در δ ۲/۲ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های متیلن به صورت یکتایی در δ ۴/۵ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون CH پیریمیدین به صورت یکتایی در δ ۶ با سطح زیر پیک یک پروتون، پروتون‌های حلقه اروماتیک به صورت چندتایی در δ ۷/۸-۸/۷ با سطح زیر پیک پنج پروتون و

پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی در δ ۸/۸ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می‌دهد. (طیف شماره ۱۳)

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی NH را در 3408 cm^{-1} ، جذب کششی مربوط به نیترو را در 1523 cm^{-1} و 1340 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه کربونیل را در 1638 cm^{-1} نشان می‌دهد. (طیف شماره ۱۴)

۷۴d : ۶-متیل-۲-((۳-کلرو-۴-نیترو فنیل) -۵H - تری‌آزول-۳-ایل) متیل تیو) پیریمیدین - ۴ (۱H) -اون

در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل به صورت یکتایی در δ ۲/۲ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های متیلن به صورت یکتایی در δ ۴/۵ با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون CH پیریمیدین به صورت یکتایی در δ ۶ با سطح زیر پیک یک پروتون ، پروتون‌های حلقه اروماتیک به صورت چندتایی در δ ۷/۸-۸/۷ با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی در δ ۸/۸ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می‌دهد. (طیف شماره ۱۵)

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی NH را در 3400 cm^{-1} ، جذب کششی مربوط به نیترو را در 1532 cm^{-1} و 1356 cm^{-1} و جذب مربوط به گروه کربونیل را در 1651 cm^{-1} نشان می‌دهد. (طیف شماره ۱۶)

۷۴e : ۶-متیل-۲-((۵-کلرو-۳-فنیل)-(۵H-تری‌آزول-۳-ایل) متیل تیو) پیریمیدین -۴-(۱H)-

اون

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های متیل به

صورت یکتایی در δ ۲/۲ با سطح زیر پیک سه پروتون، پروتون‌های متیلن به صورت یکتایی در δ ۴/۵

با سطح زیر پیک دو پروتون، پروتون CH پیریمیدین به صورت یکتایی در δ ۶ با سطح زیر پیک یک

پروتون، پروتون‌های حلقه اروماتیک به صورت چندتایی در δ ۷/۵-۸/۱ با سطح زیر پیک پنج پروتون و

پروتون C-H حلقه‌ی تری‌آزول به صورت یکتایی در δ ۸/۸ با سطح زیر پیک یک پروتون نشان می‌-

دهد.(طیف شماره ۱۷)

طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است، جذب کششی NH را در cm^{-1} ۳۴۰۰

، جذب کششی مربوط به نیترو در cm^{-1} ۱۵۲۰ و cm^{-1} ۱۳۳۰ و جذب مربوط به گروه کربونیل در

cm^{-1} ۱۶۳۰ نشان می‌دهد.(طیف شماره ۱۸)

۲-۵- نتیجه گیری

در این پژوهش مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری آزول از واکنش ترکیبات استیلنی ۲-پروپارژیل تیو بنزایمیدازول و ۶-متیل-۲-پروپارژیل تیو پیریمیدین-۴-اون با آزیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر مس(II) استات و سدیم اسکوربات سنتز گردید. از ویژگی‌های این روش می‌توان موارد زیر را نام برد :

۱- ساده بودن و ملایم بودن شرایط واکنش.

۲- استفاده از مس(II) استات که به سادگی از محیط واکنش قابل جداسازی است.

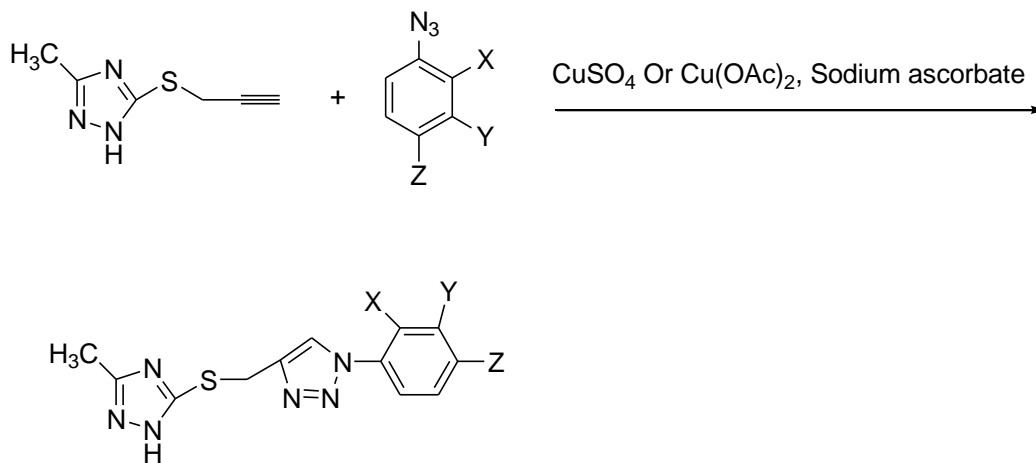
۳- بهره بالا واکنش.

۴- استفاده نکردن از جو خنثی برای انجام واکنش.

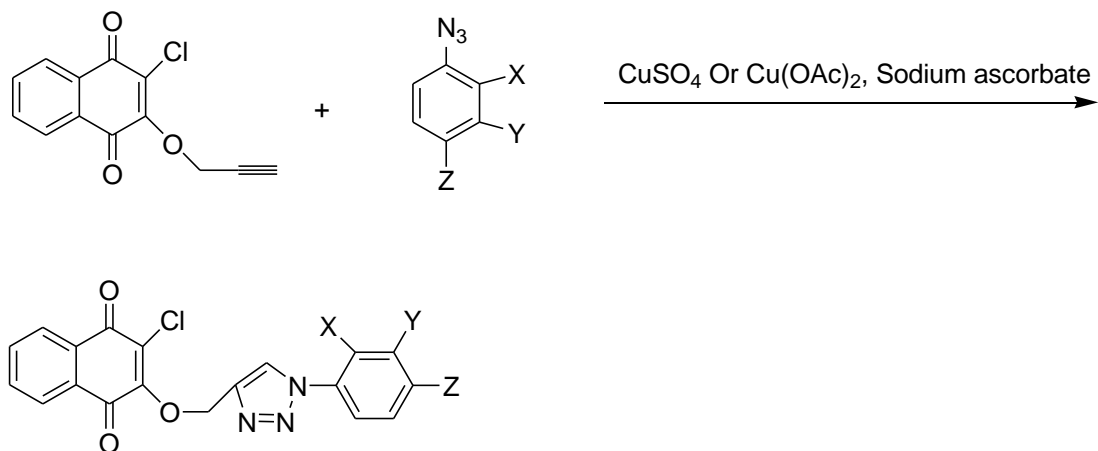
۲-۶-آینده نگری

از این روش می توان ۱،۲،۳-تری آزول های متصل به سایر حلقه های هتروسیکلی را سنتز کرد، که به دو نمونه اشاره می شود.

۱- استفاده از ۵-متیل-۲-پروپارژیل تیو ۱،۲،۳-تری آزول به عنوان ترکیب استیلنی



۲- استفاده از ۲-کلرو-۳-پروپارژیل اکسی نفتوکینون به عنوان ترکیب استیلنی



فصل سوم

بخش تجربی

۳-۱- بخش تجربی

۳-۲- دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیس هسته‌ای هیدروژن ($^1\text{H NMR}$) با میدان 80 MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه شاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یکتایی (s)، دوتایی (d)، سه تایی (t) و چندتایی (m) مشخص شده‌اند از (TMS) نیز به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrometer ثبت گردیده‌اند. طیف‌های ترکیبات جامد به صورت قرص‌های kBr گرفته شده‌اند. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد جرمی (cm^{-1}) می‌باشند.

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

۳-۳- مواد اولیه

مواد اولیه شیمیایی از شرکت‌های تجاری اکروس و مرک خریداری شده است و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته است.

۳-۴- سنتز آزیدهای آروماتیک

۳-۴-۱- سنتز فنیل آزیدها دستور کار عمومی

مشتقات آنیلین (۱۴/۲۰ میلی مول) با ۸۰ میلی لیتر اسید هیدروکلریک ۱۰ درصد در دمای محیط به وسیله همزن مغناطیسی همزده شد. دمای محلول حاصل را به صفر درجه سانتی‌گراد رسانده، سدیم نیتريت (۱۶/۳۳ میلی مول) در آب (۲۰ میلی لیتر) در مدت ۳۰ دقیقه به مخلوط واکنش اضافه شد، محلولی از سدیم آزید (۲۱/۳۰ میلی مول) در آب (۲۰ میلی لیتر) را بوسیله قطره‌چکان به مخلوط واکنش اضافه گردید و مخلوط واکنش به مدت یک ساعت هم زده شد، پس از یک ساعت اتیل استات (۱۲۰ میلی لیتر) به مخلوط واکنش اضافه کرده و با کمک قیف دکانتور فاز آلی را استخراج کرده، فاز آبی نیز دوبار با ۳۰ میلی لیتر اتیل استات استخراج و به فاز آلی اضافه گردید. فاز آلی یکبار با ۱۰۰ میلی لیتر اسید هیدروکلریک ۱۰ درصد و یکبار با ۱۰۰ میلی لیتر محلول اشباع سدیم بیکربنات و سپس یکبار نیز با ۱۰۰ میلی لیتر محلول سدیم کلرید اشباع شستشو داده شد. محلول اتیل استات (فاز آلی) با سولفات منیزیم خشک گردید و حلال تبخیر شد. جامد باقیمانده در اتیل استات نوبلور گردید تا محصول خالص حاصل شد [۳۷].

۳-۵- تهیه مشتقات جدید ۲-((۱-آریل)-H۱-۱،۲،۳-تری آزول-۴-یل) متیل تیو)-H۱-

بنزایمیدازول

مخلوطی از مشتقات آزیدهای آروماتیک (۱/۱ میلی مول) به همراه ۲- (۲- پروپنیل تیو) بنزایمیدازول (۱ میلی مول) در حضور مس (II) استات (۵ مول %) و سدیم اسکوربات (۱۰ مول %) در حلال DMF (۲ میلی لیتر) در دمای محیط به وسیله همزن مغناطیسی تا زمان کامل شدن بهمزده شد (پایان واکنش با TLC مشخص گردید). پس از اتمام واکنش، به مخلوط واکنش (۲ میلی لیتر)

آمونیاک (۲۵٪) و (۲ میلی لیتر) آب اضافه شد. رسوب به دست آمده صاف و در اتانول داغ متبلور گردید.

۶۷a : ۲-(۱-((۲-نیتروفنیل)-(H۱-۳,۲,۱-تری آزول-۴-یل) متیل تیو)-(H۱-بنزایمیدازول

نقطه ذوب : ۱۳۷-۱۴۱ °C زمان : ۳h بهره‌ی واکنش : ۸۴٪

¹HNMR , (۸۰ MHz , DMSO-*d*₆) : δ ۴/۷(s, ۲H , CH₂) , ۷-۸/۶(m , ۹H , ArH) ,

۸/۸ (s , ۱H ,CH-triazole)

IR(KBr) : ۳۳۰۰ (NH) , ۱۵۲۰ و ۱۳۲۰ (NO₂) cm⁻¹

۶۷b : ۲-(۱-((۳-نیتروفنیل)-(H۱-۳,۲,۱-تری آزول-۴-یل) متیل تیو)-(H۱-بنزایمیدازول

نقطه ذوب : ۱۴۲-۱۴۵ °C زمان : ۳h بهره‌ی واکنش : ۸۷٪

¹HNMR , (۸۰ MHz , DMSO-*d*₆) : δ ۴/۷(s, ۲H , CH₂) , ۷-۸/۸(m , ۹H , ArH) ,

۸/۹ (s , ۱ ,CH-triazole)

IR(KBr) : ۳۴۰۰ (NH) , ۱۵۲۰ و ۱۳۳۰ (NO₂) cm⁻¹

۶۷c : ۲-(۱-((۴-نیتروفنیل)-(H۱-۳,۲,۱-تری آزول-۴-یل) متیل تیو)-(H۱-بنزایمیدازول

نقطه ذوب : ۱۳۵-۱۳۸ °C زمان : ۳h بهره‌ی واکنش : ۹۰٪

¹HNMR , (۸۰ MHz , DMSO-*d*₆) : δ ۴/۷(s, ۲H , CH₂) , ۷-۸/۵(m , ۹H , ArH) ,

۸/۹ (s , ۱H ,CH-triazole)

IR(KBr) : ۳۲۰۰ (NH) , ۱۵۱۰ و ۱۳۲۰ (NO₂) cm⁻¹

۶۷d : ۲-(۱-(۳-کلرو-۴-نیتروفنیل)-H₁-۳،۲،۱-تری آزول-۴-یل) متیل تیو (H₁-بنزایمیدازول

نقطه ذوب : ۱۲۵-۱۲۸ °C زمان : ۳h بهره‌ی واکنش : ۸۹٪

¹HNMR , (۸۰ MHz , DMSO-d₆) : δ ۴/۷(s , ۲H , CH₂) , ۷-۸/۷(m , ۸H , ArH) ,

۸/۹ (s , ۱H ,NH)

IR(KBr) : ۳۳۹۲ (NH) , ۱۵۱۰ و ۱۳۲۰ (NO₂) cm⁻¹

۳-۶-تهیه مشتقات ۶-متیل-۲-(۵-(آریل)-۵H-تری آزول-۳-ایل) متیل تیو

پیریمیدین-۴ (۱H)-اون

مخلوطی از مشتقات آزیدهای آروماتیک (۱/۱ میلی مول) به همراه ۶-متیل-۲- پروپارژیل تیو پیریمیدین-۴-اون (۱ میلی مول) در حضور مس(II) استات (۵ مول٪) و سدیم اسکوربات (۱۰ مول٪) در حلال DMF (۲ میلی لیتر) در دمای محیط به وسیله هم‌زن مغناطیسی تا زمان کامل شدن بهم‌زده شد (پایان واکنش با TLC مشخص گردید). پس از اتمام واکنش، به مخلوط واکنش ۲ میلی لیتر آمونیاک (۲۵٪) و (۲ میلی لیتر) آب اضافه شد. رسوب به دست آمده صاف و در اتانول داغ متبلور گردید.

۷۴a : ۲-(۲-نیترو فنیل)-۲-(۵H-تری آزول-۳-ایل) متیل تیو (پیریمیدین-۴ (۱H)-

اون

نقطه ذوب : ۲۰۷-۲۱۰ °C زمان : ۲h بهره‌ی واکنش : ۸۵٪

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz , $\text{DMSO-}d_6$) : δ 2/2 (s , 3H , CH_3) , 4/5(s , 2H , CH_2) , 6 (s , 1H ,
CH-پیریمیدین) , 7-8/7(m , 5H , ArH) , 8/9 (s , 1H ,CH-triazole)

IR(KBr) : 3400 (NH) , 1620 (C=O) , 1510 و 1330 (NO_2) cm^{-1}

74b : 6-متیل-2-((5-نیتروفنیل)-(5H-تریازول-3-یل)متیل تیو) پیریمیدین-4(1H)-اون

نقطه ذوب : $198 - 200^\circ\text{C}$ زمان : 2h بهره‌ی واکنش : 93%

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz , $\text{DMSO-}d_6$) : δ 2/2 (s , 3H , CH_3) , 4/5(s , 2H , CH_2) , 6 (s , 1H ,
CH-پیریمیدین) , 7/8-8/8(m , 5H , ArH) , 8/9 (s , 1H ,CH-triazole)

IR(KBr) : 3400 (NH) , 1630 (C=O) , 1510 و 1330 (NO_2) cm^{-1}

74c : 6-متیل-2-((5-نیتروفنیل)-(5H-تریازول-3-یل)متیل تیو) پیریمیدین-4

(1H)-اون

نقطه ذوب : $245 - 247^\circ\text{C}$ زمان : 2h بهره‌ی واکنش : 89%

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz , $\text{DMSO-}d_6$) : δ 2/2 (s , 3H , CH_3) , 4/5(s , 2H , CH_2) , 6 (s , 1H ,
CH-پیریمیدین) , 7/8-8/7(m , 5H , ArH) , 8/8 (s , 1H ,CH-triazole)

IR(KBr) : 3408 (NH) , 1638 (C=O) , 1523 و 1340 (NO_2) cm^{-1}

74d : 6-متیل-2-((5-کلرو-4-نیتروفنیل)-(5H-تریازول-3-یل)متیل تیو) پیریمیدین-4

(1H)-اون

نقطه ذوب : $225 - 228^\circ\text{C}$ زمان : 2h بهره‌ی واکنش : 90%

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz , $\text{DMSO-}d_6$) : δ 2/2 (s , 3H , CH_3) , 4/5(s , 2H , CH_2) , 6 (s , 1H ,
CH- پیریمیدین) , 7/8-8/7(m , 4H , ArH) , 8/8 (s , 1H ,CH-triazole)

IR(KBr) : 3400 (NH) , 1651 (C=O) , 1532 و 1356 (NO_2) cm^{-1}

74e : 6-متیل-2-((5-کلورو فنیل)-(5H-تری آزول-3-ایل) متیل تیو) پیریمیدین-4-اون

نقطه ذوب : $194 - 196^\circ \text{C}$ زمان : 2h بهره ی واکنش : 88 %

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz , $\text{DMSO-}d_6$) : δ 2/2 (s , 3H , CH_3) , 4/5(s , 2H , CH_2) , 6 (s , 1H ,
CH- پیریمیدین) , 7/8-8/1(m , 5H , ArH) , 8/8 (s , 1H ,CH-triazole)

IR(KBr) : 3400 (NH) , 1651 (C=O) , 1520 و 1330 (NO_2) cm^{-1}

مراجع

1. (a) Perez-Balderas, F.; Ortega-Munoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernandez-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asin, J. A.; Isac-Garcia, J.; Santoyo-Gonzalez, F. *Org. Lett.* **2003**, *3*, 1951; (b) Brik, A.; Muldoon, J.; Lin, Y.-C.; Elder, J. H.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C. -H. *Chem . BioChem* **2003**, *4*, 1246.
2. (a) Schramm, H.; Saak, W.; Hoenke, C.; Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1745 ; (b) Zhang, F.; Moses, J. E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1587 ; (c) Zhou, A.; Rayabarapu, D.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 531 ; (d) Rodriguez-Borges, J. E.; Gonçalves, S.; Do Vale, M. L.; Garcia-Mera, X.; Coelho, A.; Sotelo, E. J. *Comb. Chem.* **2008**, *10*, 372.
3. (a) Kolb, H. C.; Walsh, J. C. *Chimia* **2010**, *64*, 29; (b) Mamidyala, S. K., Finn, M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1252 ; (c) Hirose, T.; Sunazuka, T.; Sugawara, A.; Endo, A.; Iguchi, K.; Yamamoto, T.; Ui, H.; Shiomi, K.; Watanabe, T.; Sharpless, K. B.; Omura, S.; *J. Antibiot.* **2009**, *62*, 277.
4. (a) Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192 ; (b) Link, A. J.; Tirrell, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11164 ; (c) Deiters, A.; Cropp, T. A.; Mukherji, M.; Chin, J. W.; Anderson, J. C.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11782; (d) Seo, T. S.; Li, Z.; Ruparel, H.; Ju, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 609 ; (e) El-Sagheer, A. H.; Brown, T. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1388.
5. (a) Hong, V.; Presolski, S. I.; Ma, C.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9879 ; (b) Wang, X.; Liu, L.; Luo, Y.; Zhao, H. *Langmuir* **2009**, *25*, 744 ; (c) Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278.
6. Meldal , M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
7. Kol , H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001** *40*,2004.
8. Kol , H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today.* **2003**, *8*, 1128.

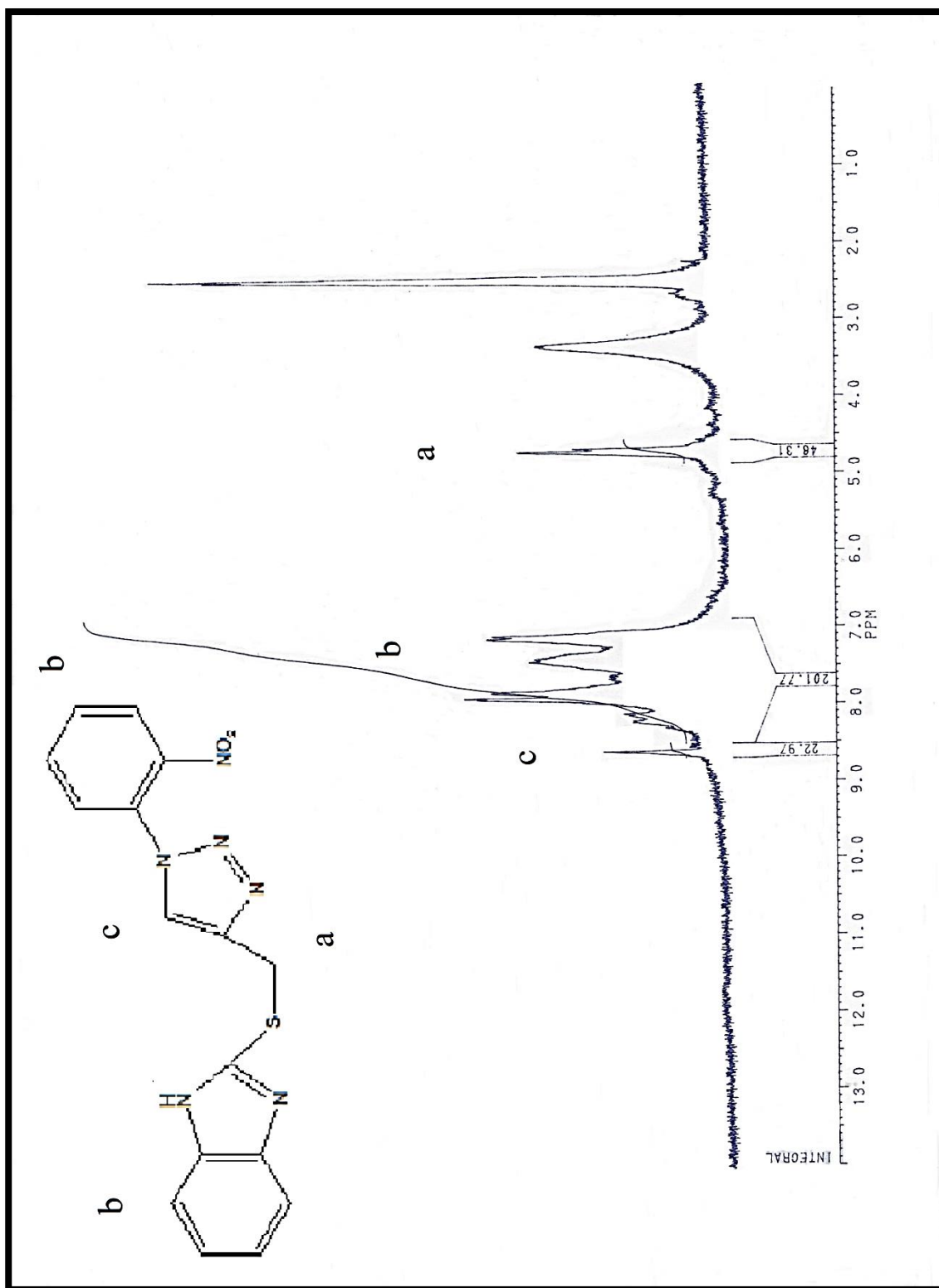
9. Lee, L. V.; Mitchell, M. L.; Huang, S. -J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C. -H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9588.
10. Huisgen, R.; Guenter, S.; Leander, M. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.
11. Huisgen, R. 1,3-Dipolar cycloadditions-Introduction, survey, mechanism. In 1,3-Dipolar cycloaddition chemistry; Padwa, A. Ed.; *Wiley: New York*; **1984**, *1*, 13.
12. (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596 ; (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
13. Orgueira, H. A. Fokas, D. Isome, Y. Chan, P. C.-M. Baldino, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 111.
14. Huisgen, R. 1,3-Dipolar cycloadditions-Introduction, survey, mechanism. In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry; Padwa, A. Ed.; *Wiley: New York*; **1984**, *1*, 172.
15. (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596; (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 305.
16. Tornøe, C.W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
17. (a) Whiting, M.; Muldoon, J.; Lin, Y. C.; Silverman, S. M.; Lindstrom, 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) Tornøe, C. W.; Sanderson, S. J.; Mottram, J. C.; Coombs, G. H.; Meldal, M. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 312.
18. Fray, M. J.; Bull, D. J.; Carr, C. L.; Gautier, E. C. L.; Mowbray, C. E.; Stobie, A. J. *Med. Chem.* **2001**, *44*, 1951.
19. Lee, T.; Cho, M.; Ko, S.-Y.; Youn, H.-J.; Baek, D. J.; Cho, W.-J.; Kang, C.-Y.; Kim, S. J. *Med. Chem.* **2007**, *50*, 585.
20. da Silva, F. d. C.; de Souza, M. C. B. V.; Frugulhetti, I. I. P.; Castro, H. C.; de Souza, S. L. d. O.; de Souza, T. M. L. D.; Rodrigues, D. Q.; Souza,

- A. M. T.; Abreu, P. A.; Passamani, F.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 373.
21. Dabak, K.; Sezer, O.; Akar, A.; Anac, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 215.
 22. Mykhalichko, B. M.; Temkin, O. N.; Myskiv, M. G. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 957.
 23. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R. Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
 24. Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *20*, 51.
 25. Li, N.; Wang, D.; Li, J.; Shi, W.; Li, C.; Chen, B., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *980*, 982.
 26. Yang, D.; Kwon, M.; Jang, Y.; Bae, H. J., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *97*, 5527.
 27. F.C. Odds, A.J.P. Brown, N.A.R. Gow, *Trends Microbiol.* **2003**, *11*, 272.
 28. Quan, Z.-J.; Ren, R.-G.; Da, Y.-X.; Zhang, Z.; Jia, X.-D.; Yang, C. X.; Wang, X.-C. *Heterocycles.* **2010**, *81*, 1827.
 29. B. Garudachari, A.M. Isloor, A.M. Vijesh, T. Gerber, E. Hosten, R. Betz, *Acta Crystallogr. Sect. E.* **2012**, *12*, 3389.
 30. D.T.W. Chu, J.J. Plattner, L. Katz, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3853.
 31. X. Li, Y. Lin, Q. Wang, Y. Yuan, H. Zhang, X. Qian, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1274.
 32. Genin, M. J.; Allwine, D.A.; Anderson, D.J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D.E.; Poojary, B.; Akberali, P. M.; Kumari, N. S., *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 113.
 33. Wamhoff, H. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C.W., Eds.; *Permon: Oxford.* **1984**, *5*, 669.
 34. Alvarez, R.; Velazquez, S.; San-Felix, A.; S.; De Clercq, E.; Perno, J.; Camarasa, M. J., *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4196.
 35. Heravi, M.M, Naseri, A, Bkavoli, M, J. *Sci. I.R. Iran.* **1998**, *9*, 28.
 36. Kuznetsova, E.A., *Chem. Abs.* **1972**, *76*, 153674.

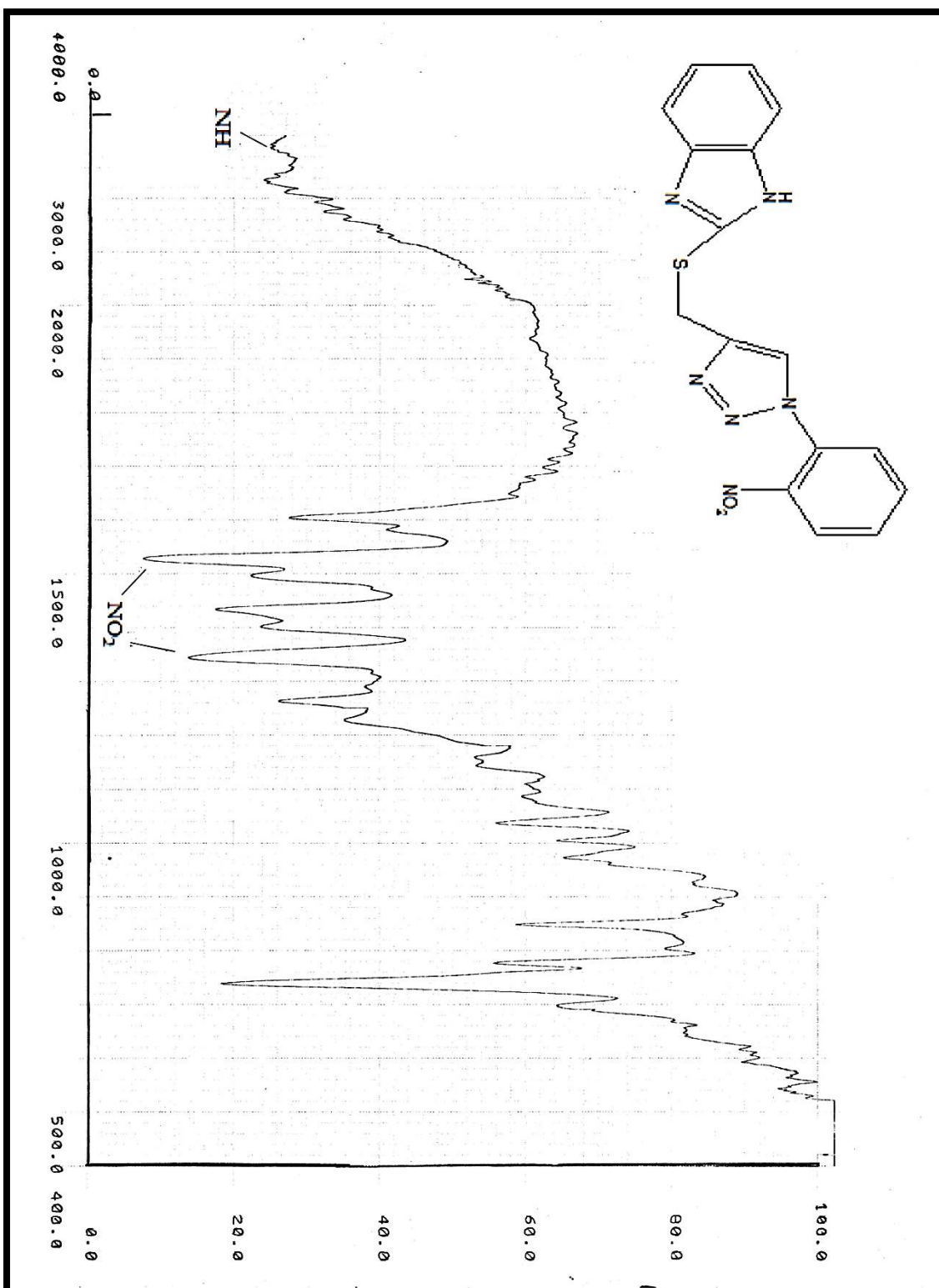
37. (a) Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188 ;(b) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 112.

ضمیمه

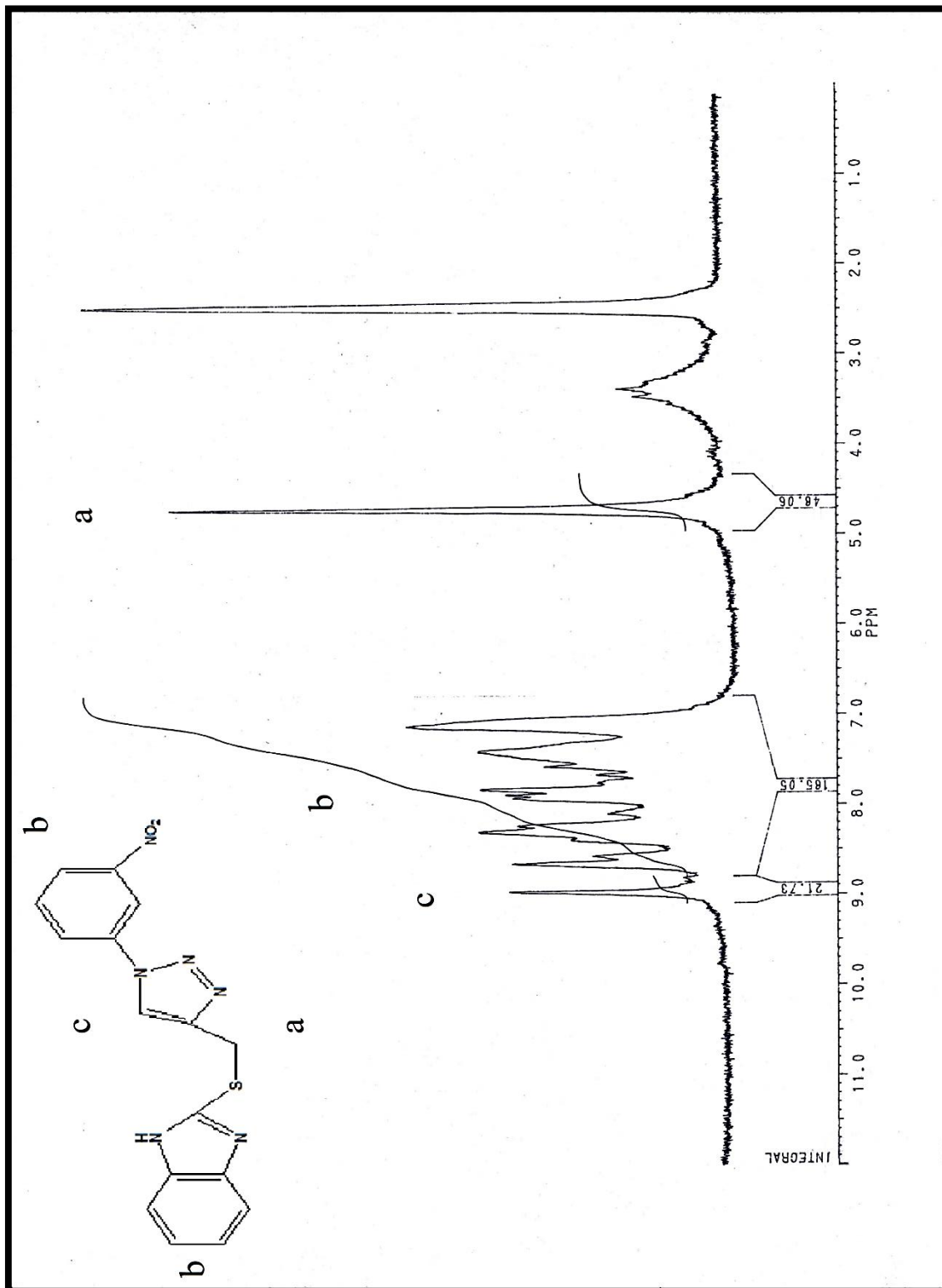
طیف‌های IR و $^1\text{H-NMR}$



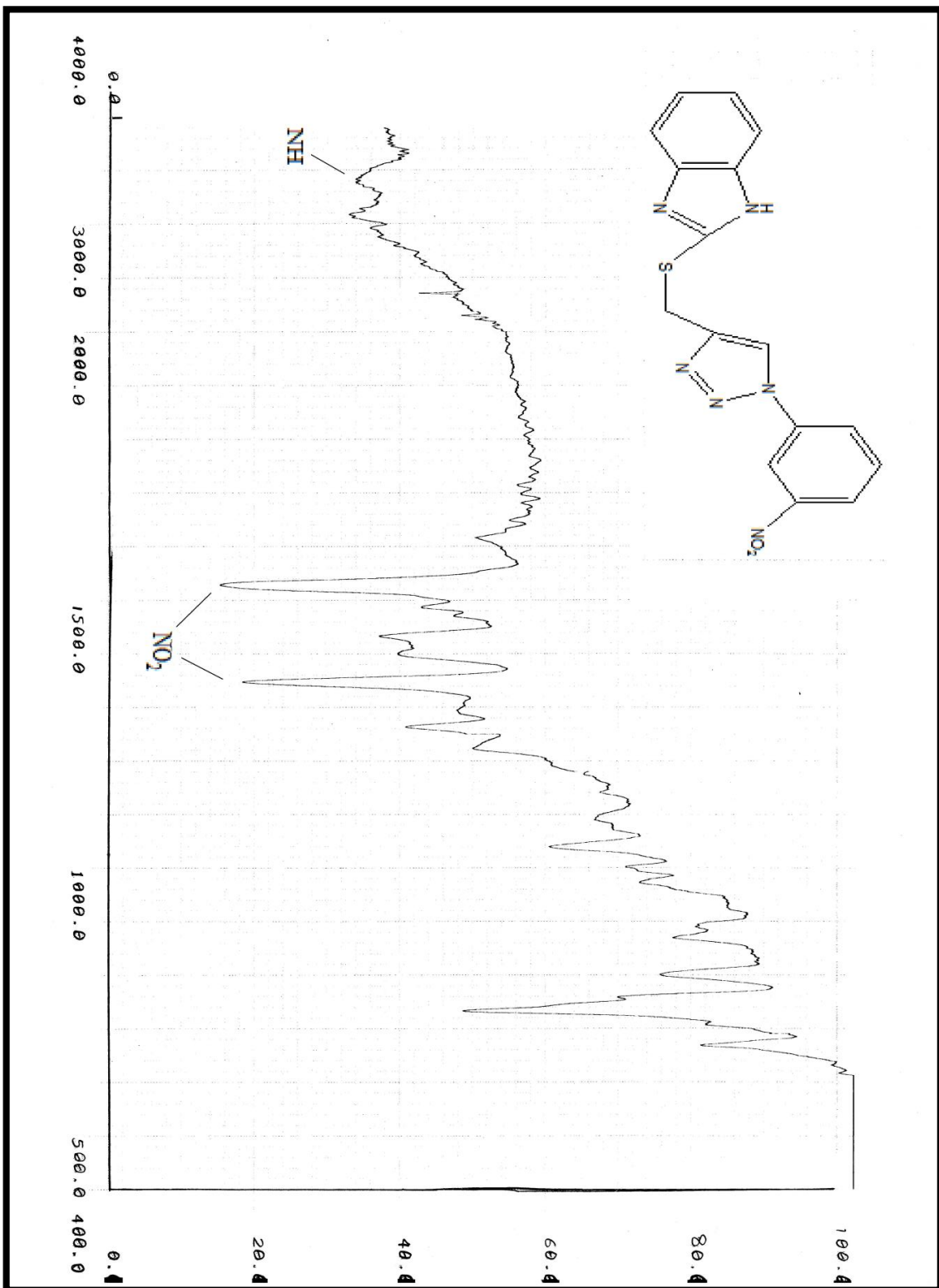
طیف شماره ۱



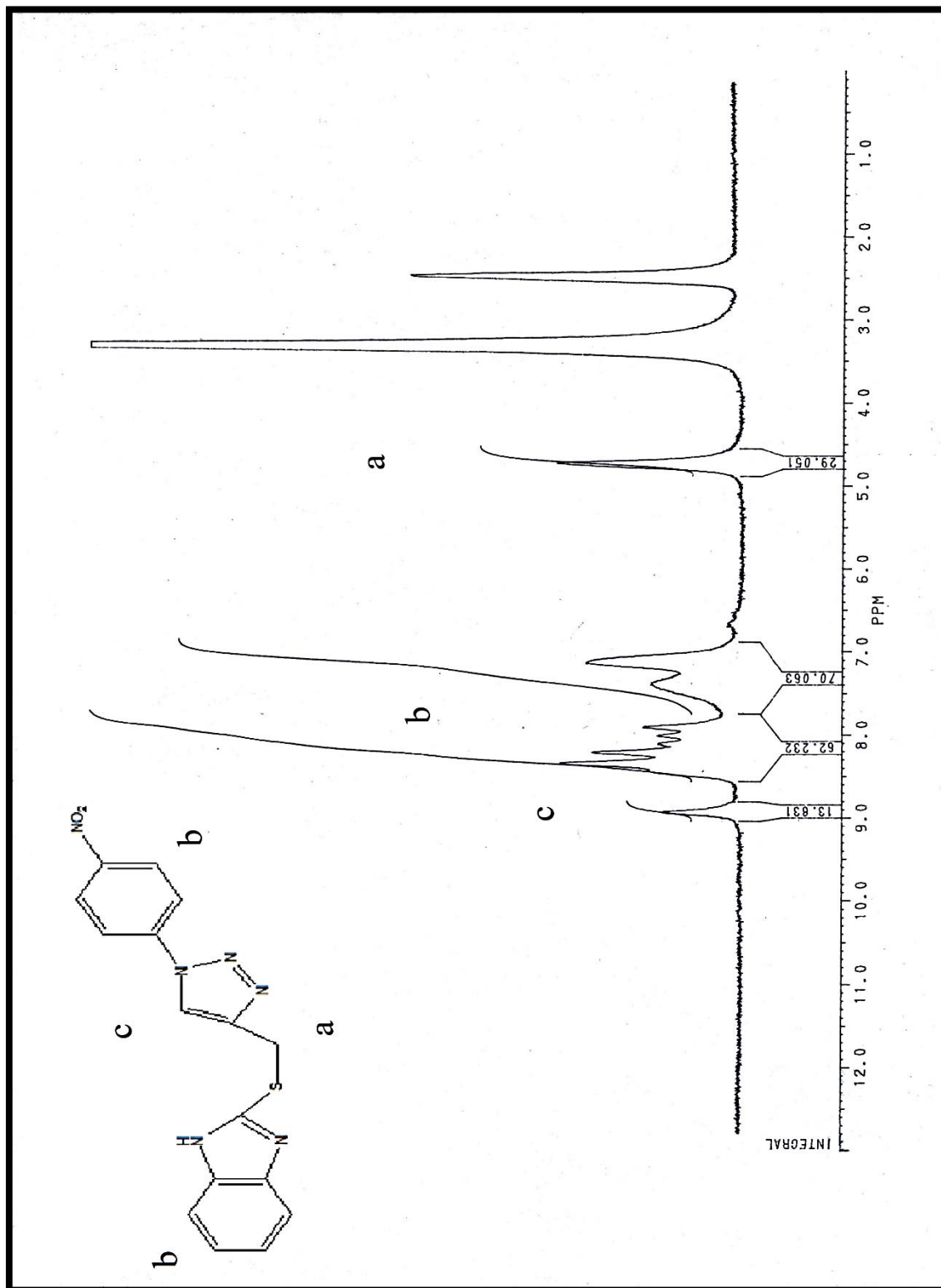
طیف شماره ۲



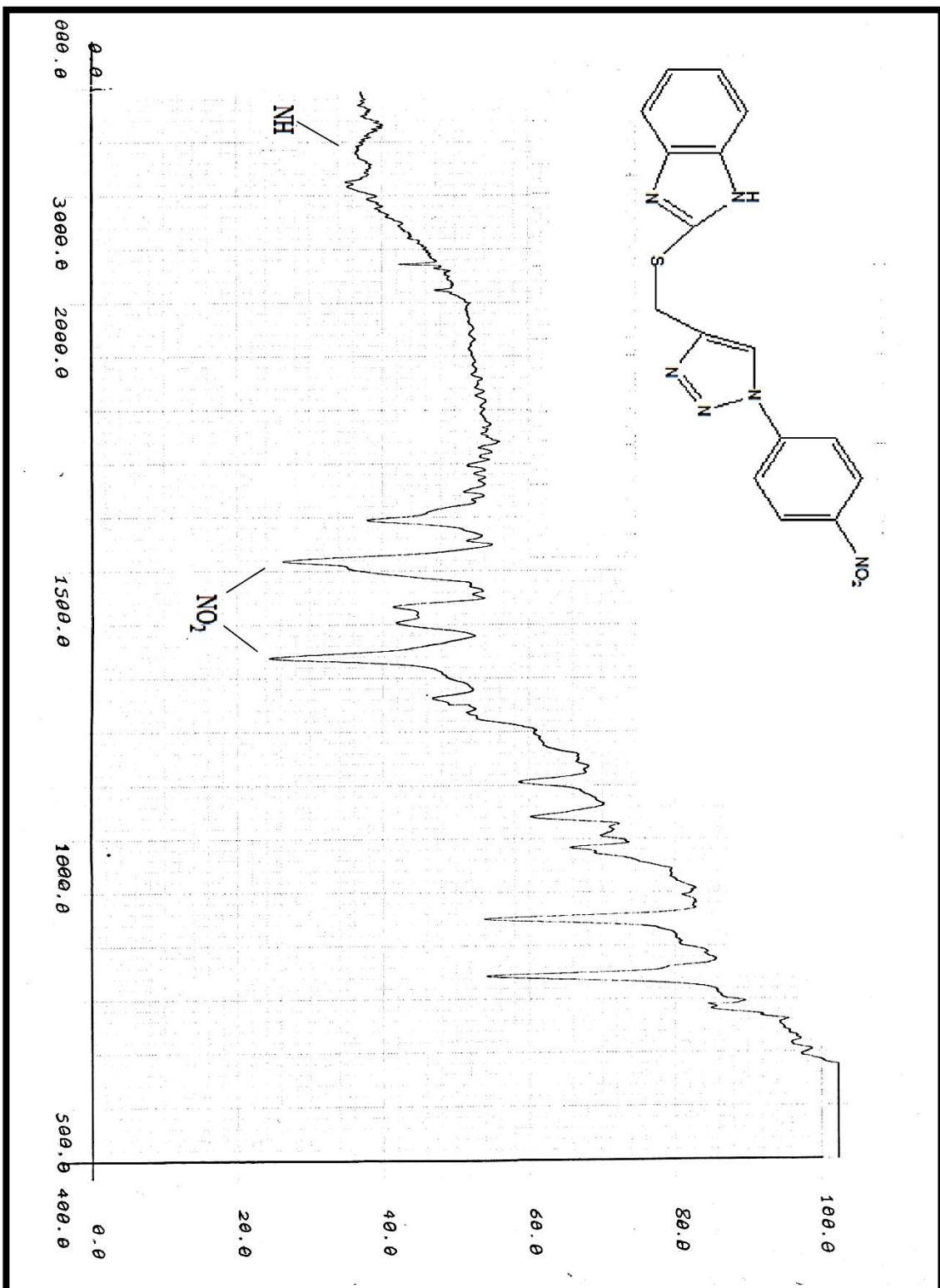
طیف شماره ۳



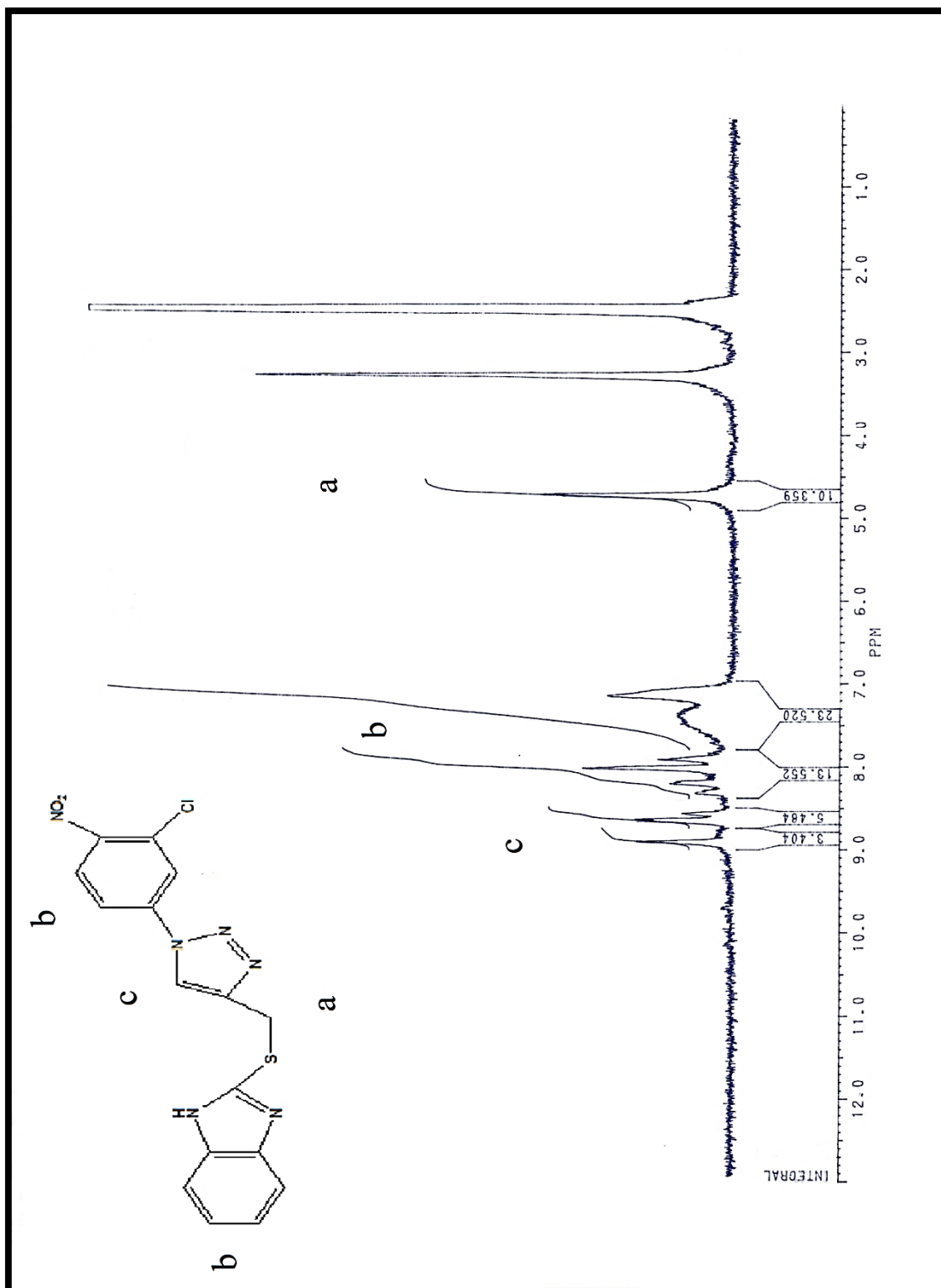
طیف شماره ۴



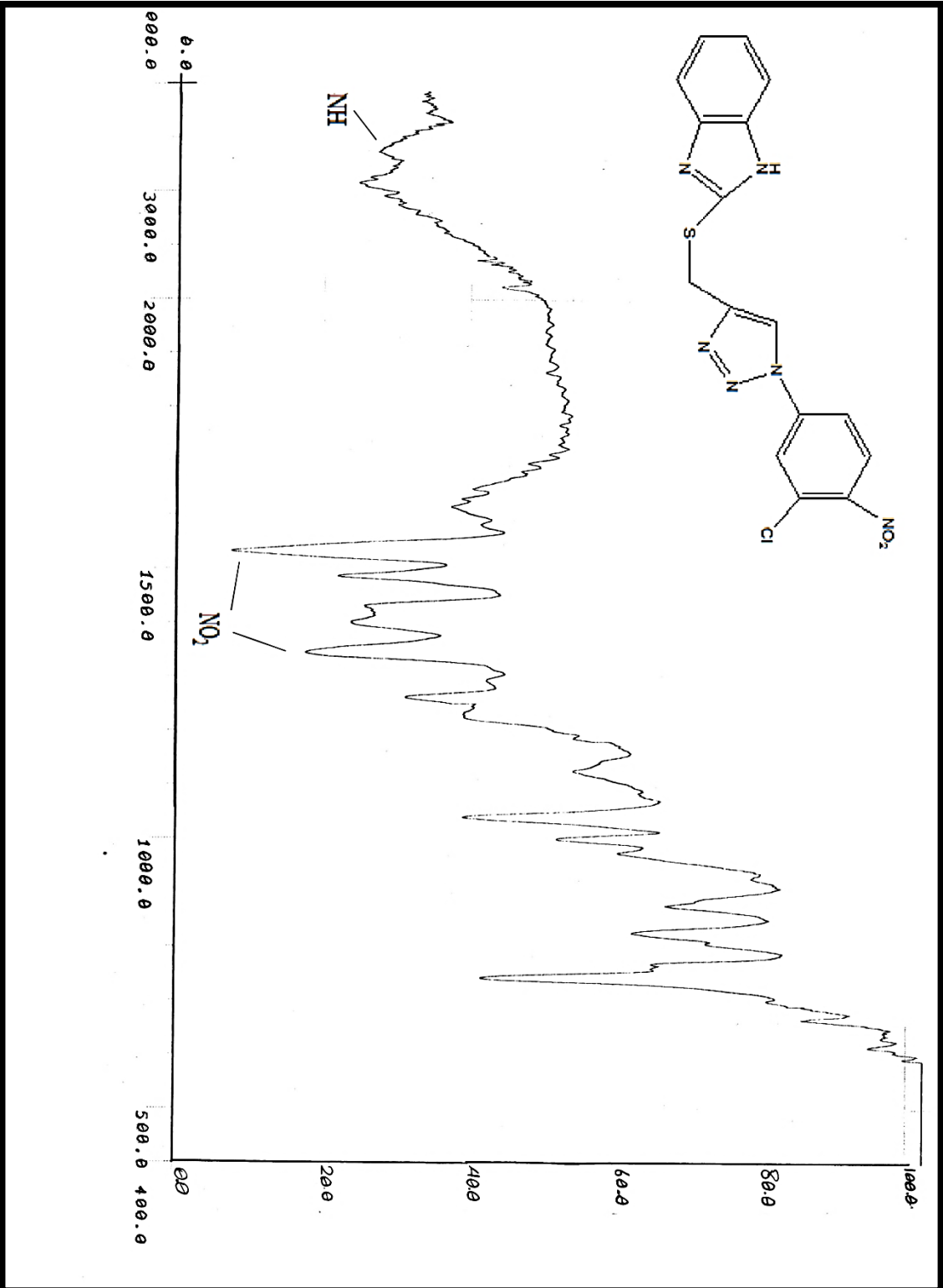
طیف شماره ۵



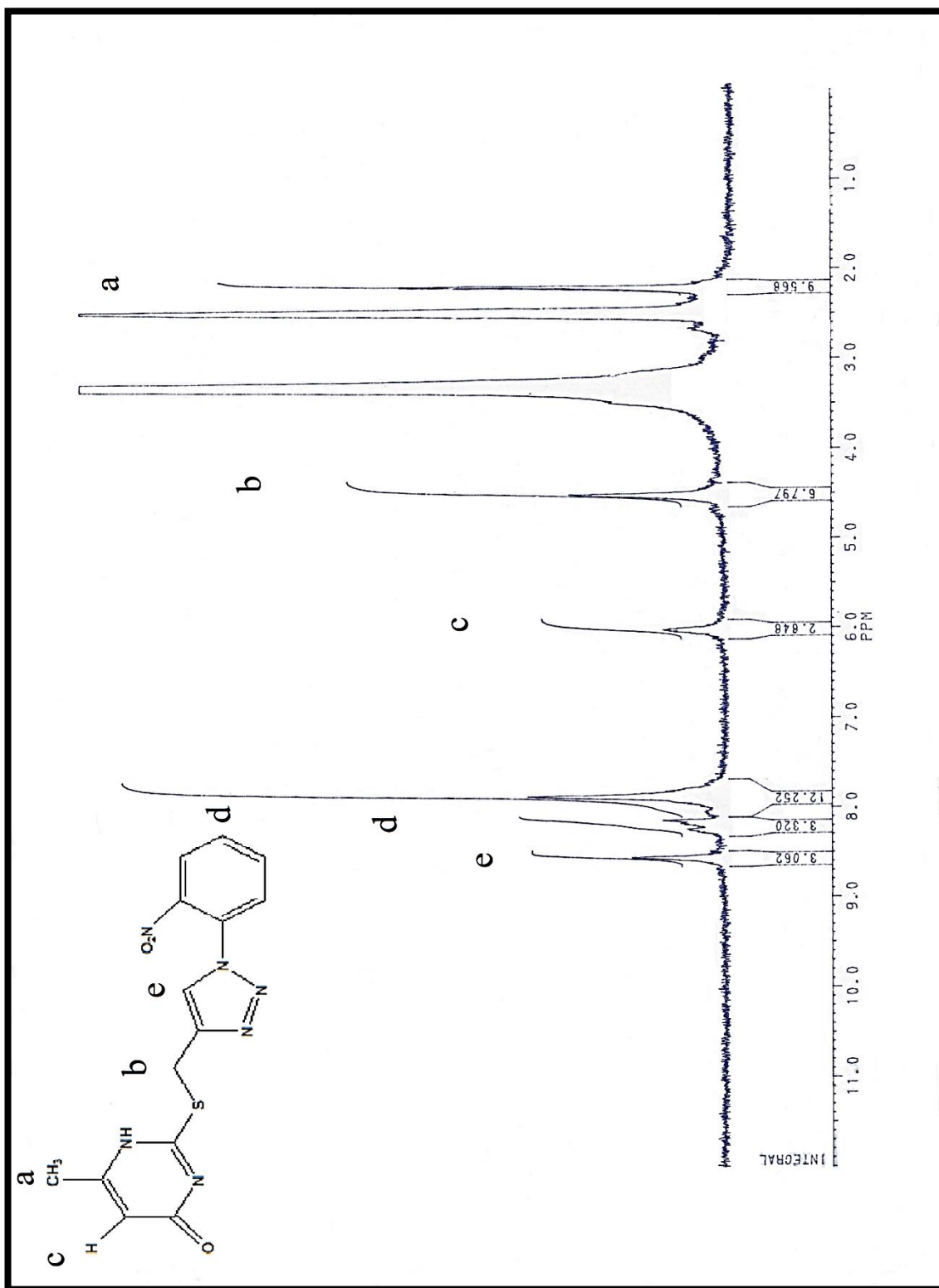
طیف شماره ۶



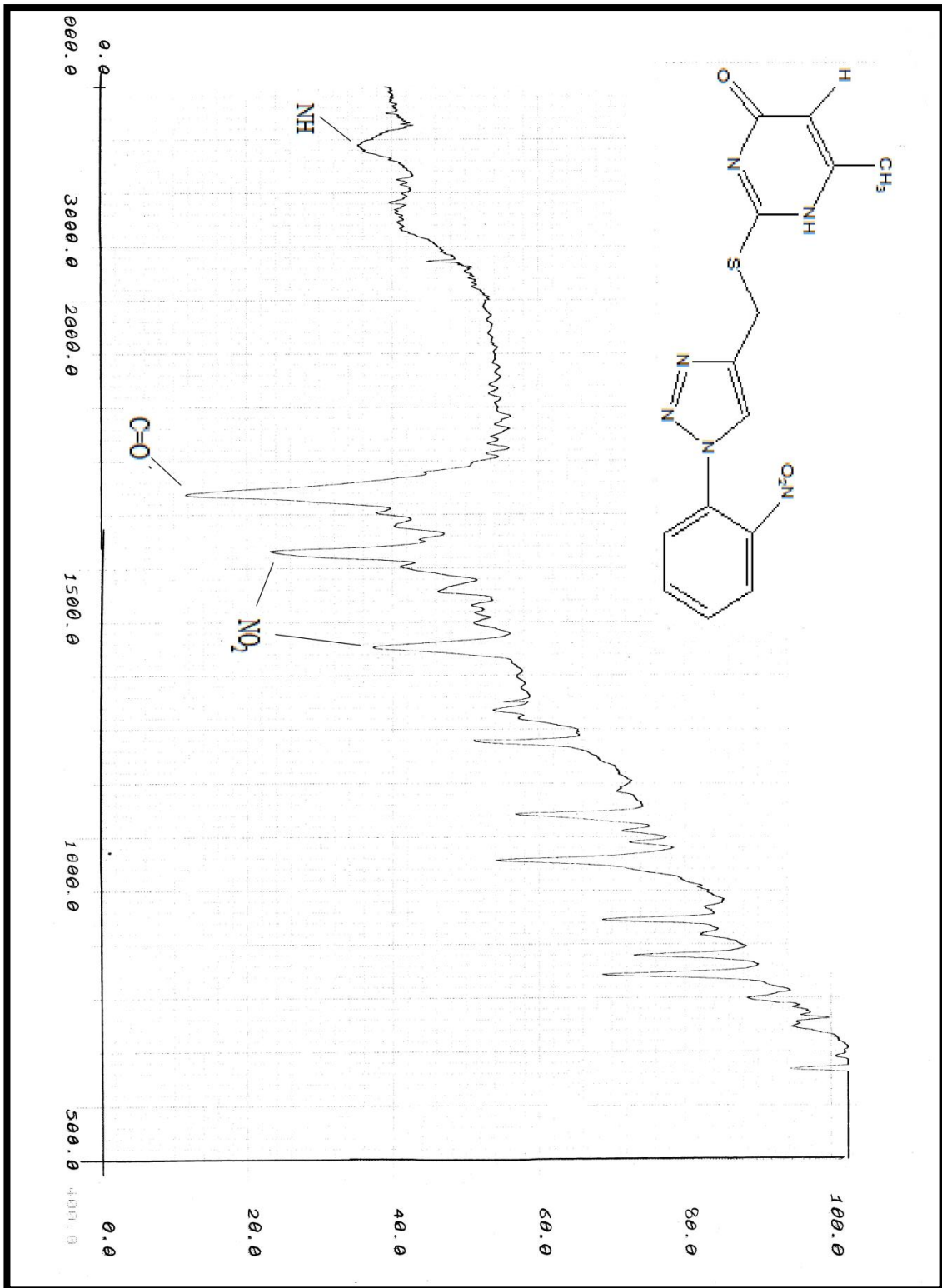
طیف شماره ۷



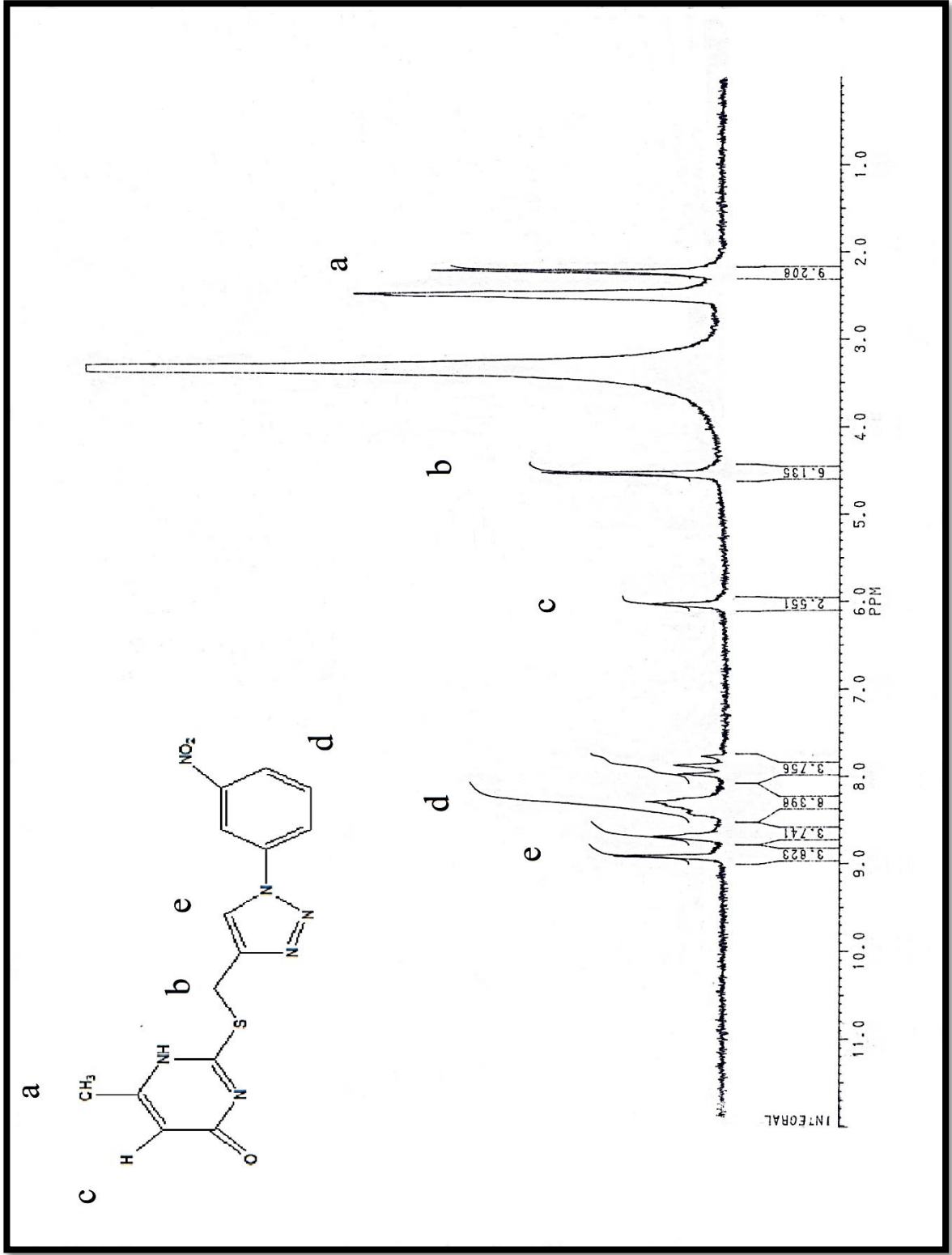
طیف شماره ۸



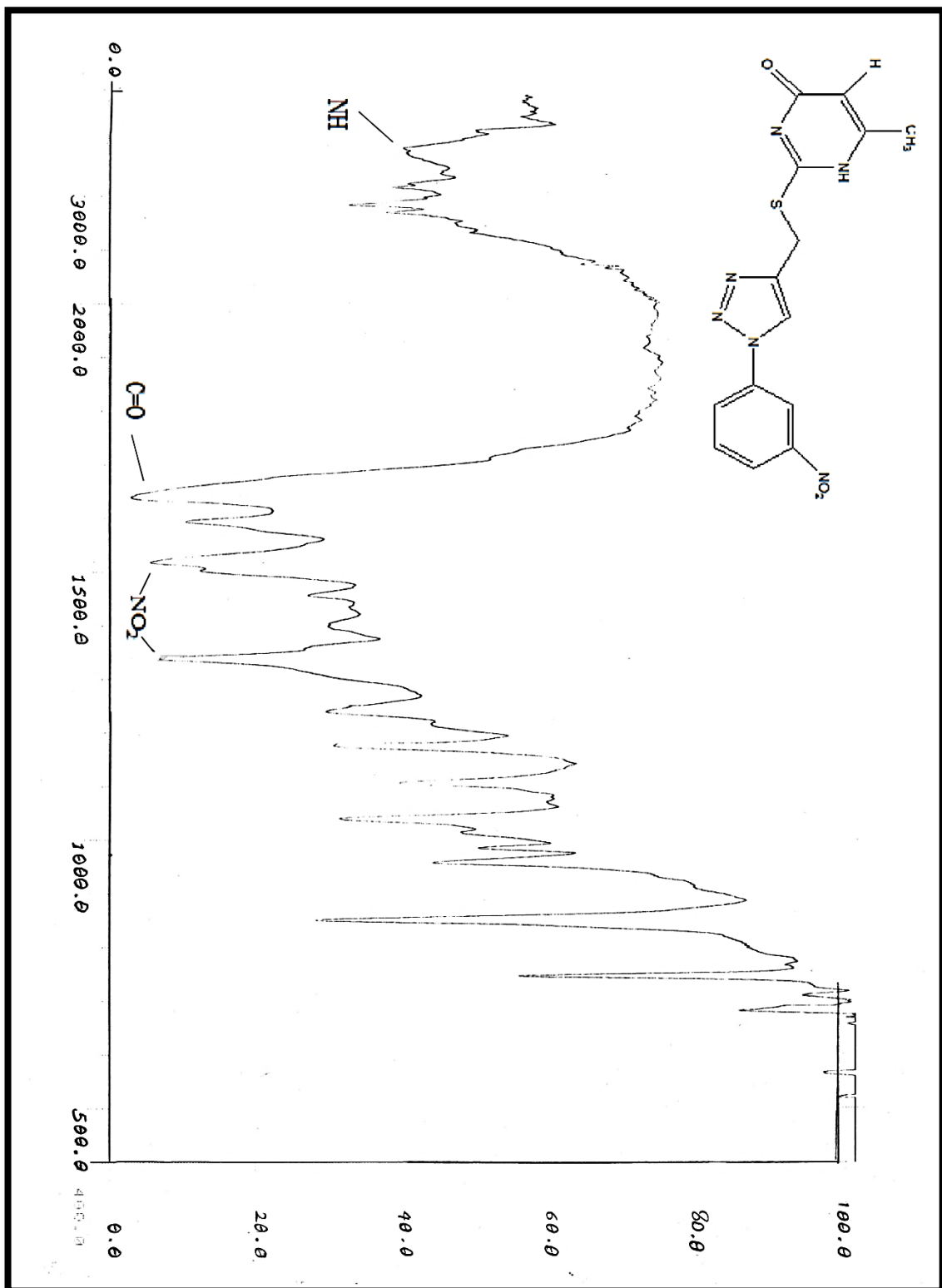
طیف شماره ۹



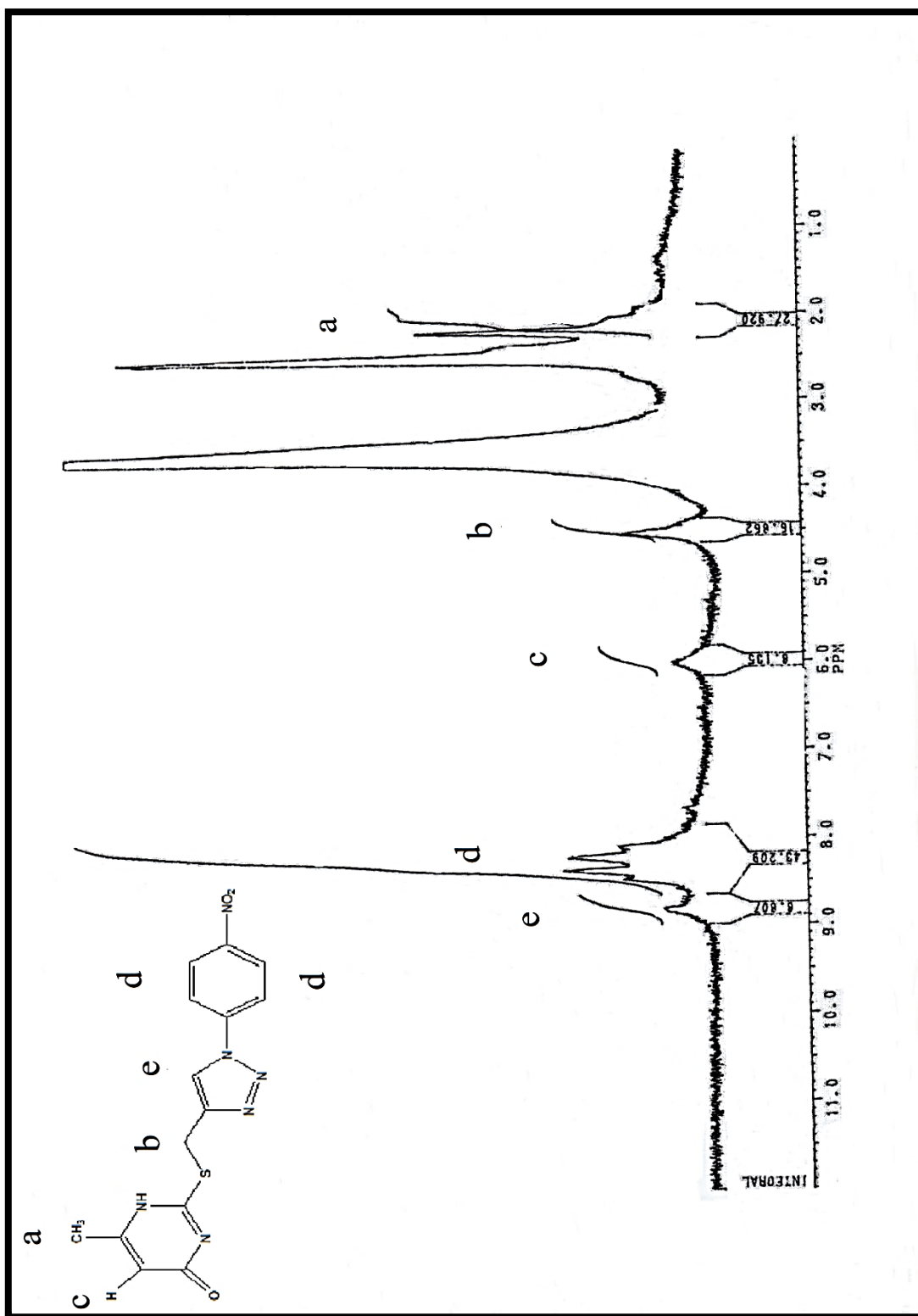
طیف شماره ۱۰



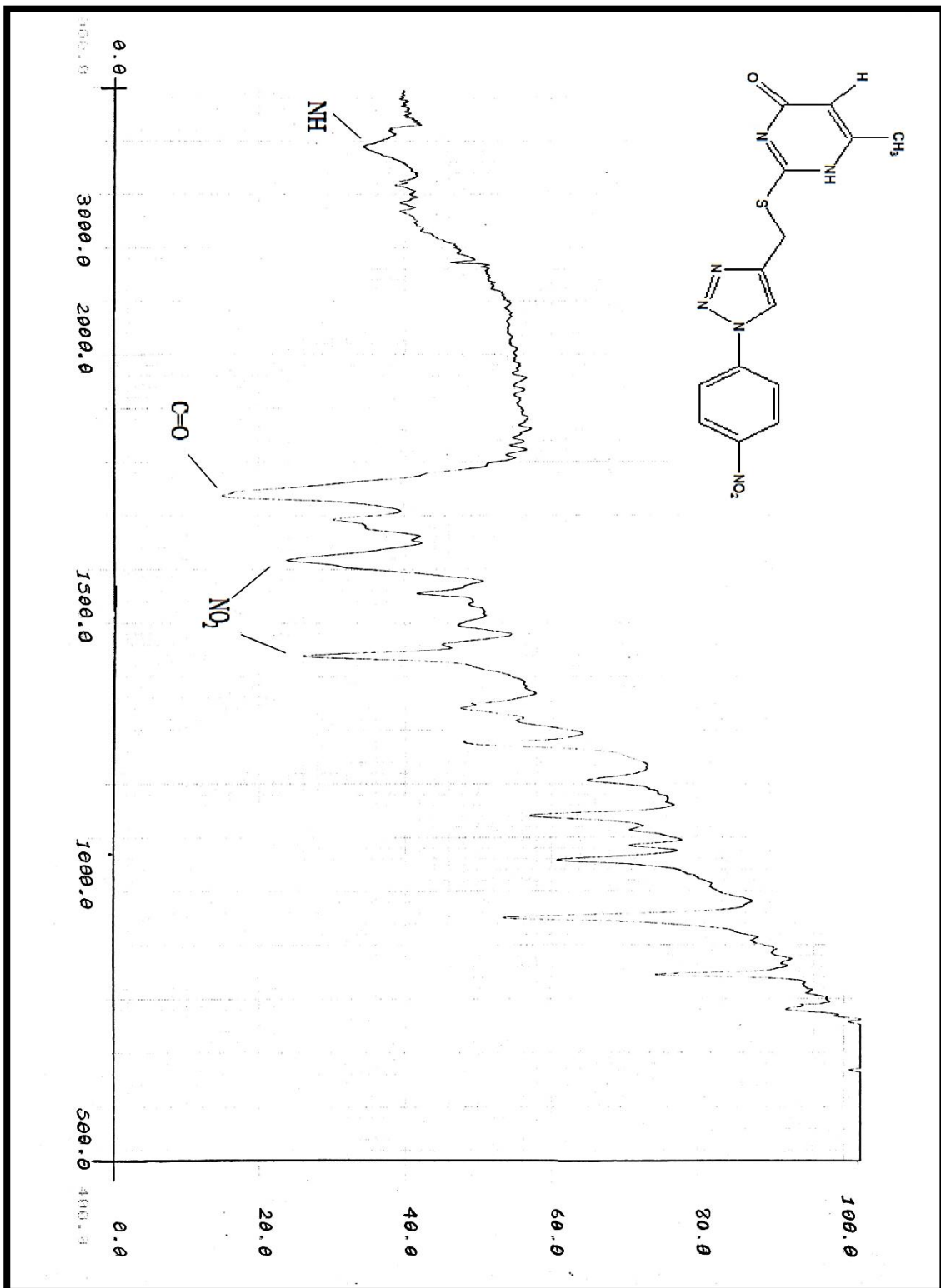
طیف شماره ۱۱



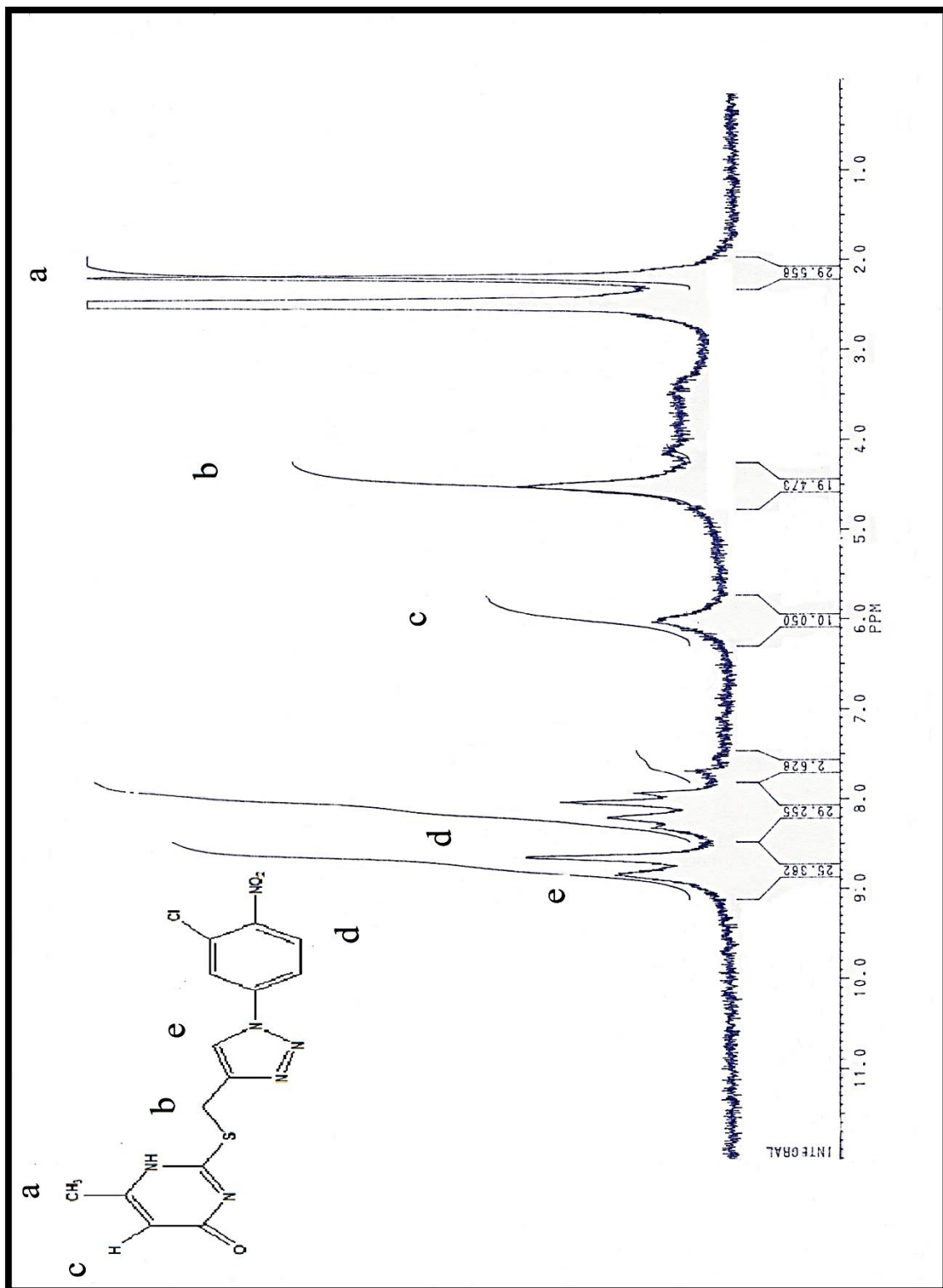
طیف شماری ۱۲



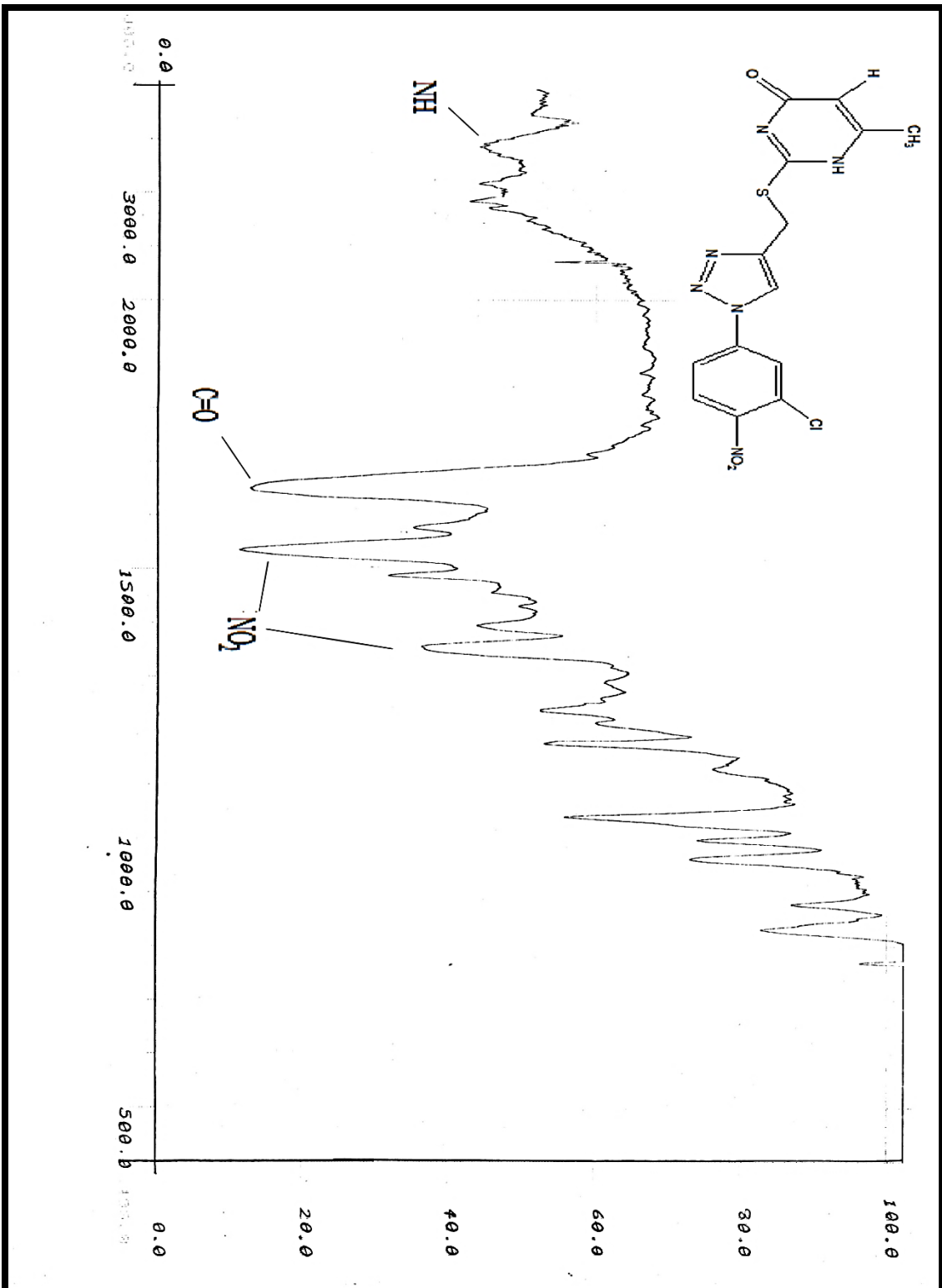
طيف شماره ۱۳



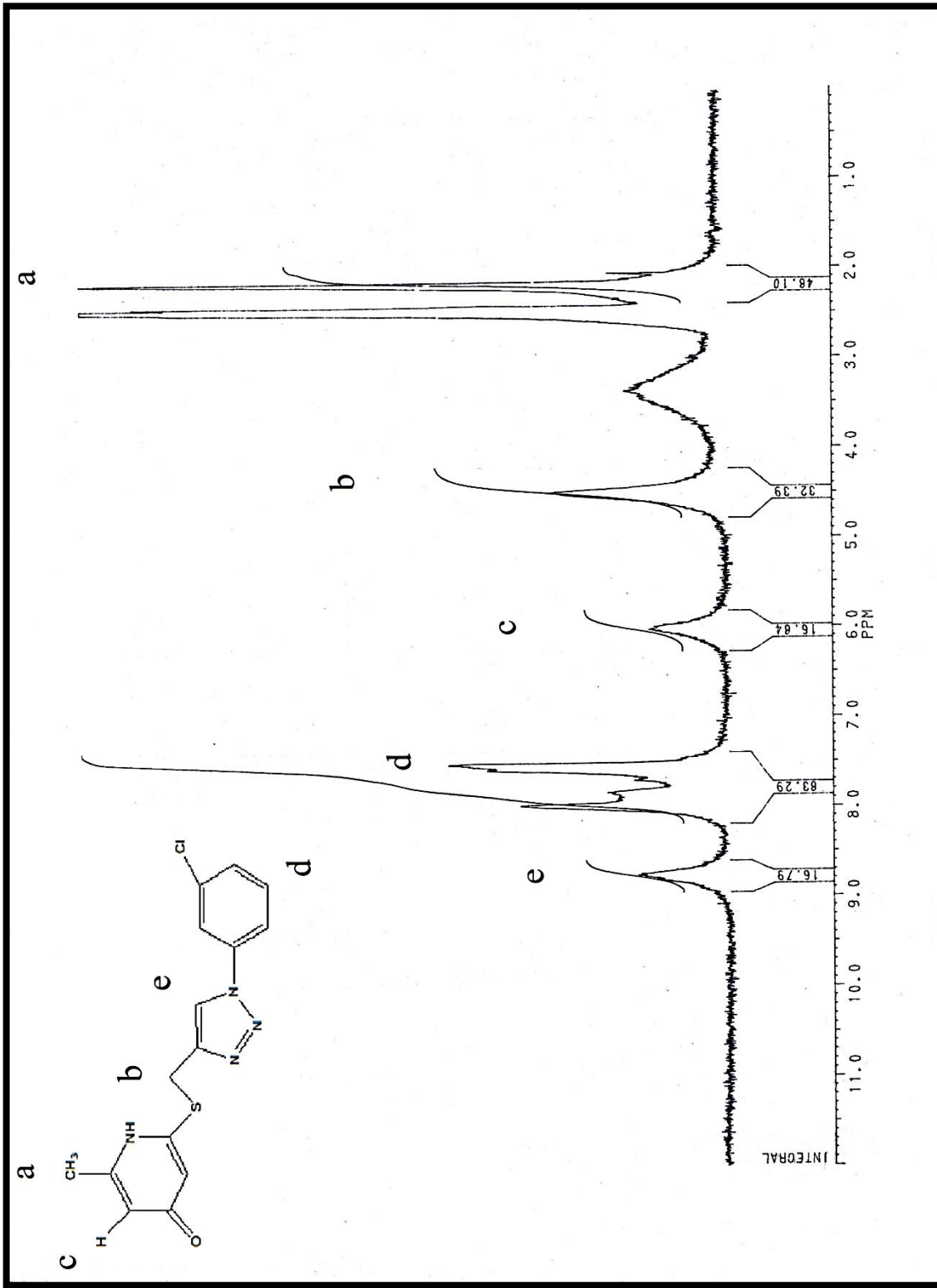
طیف شماره ۱۴



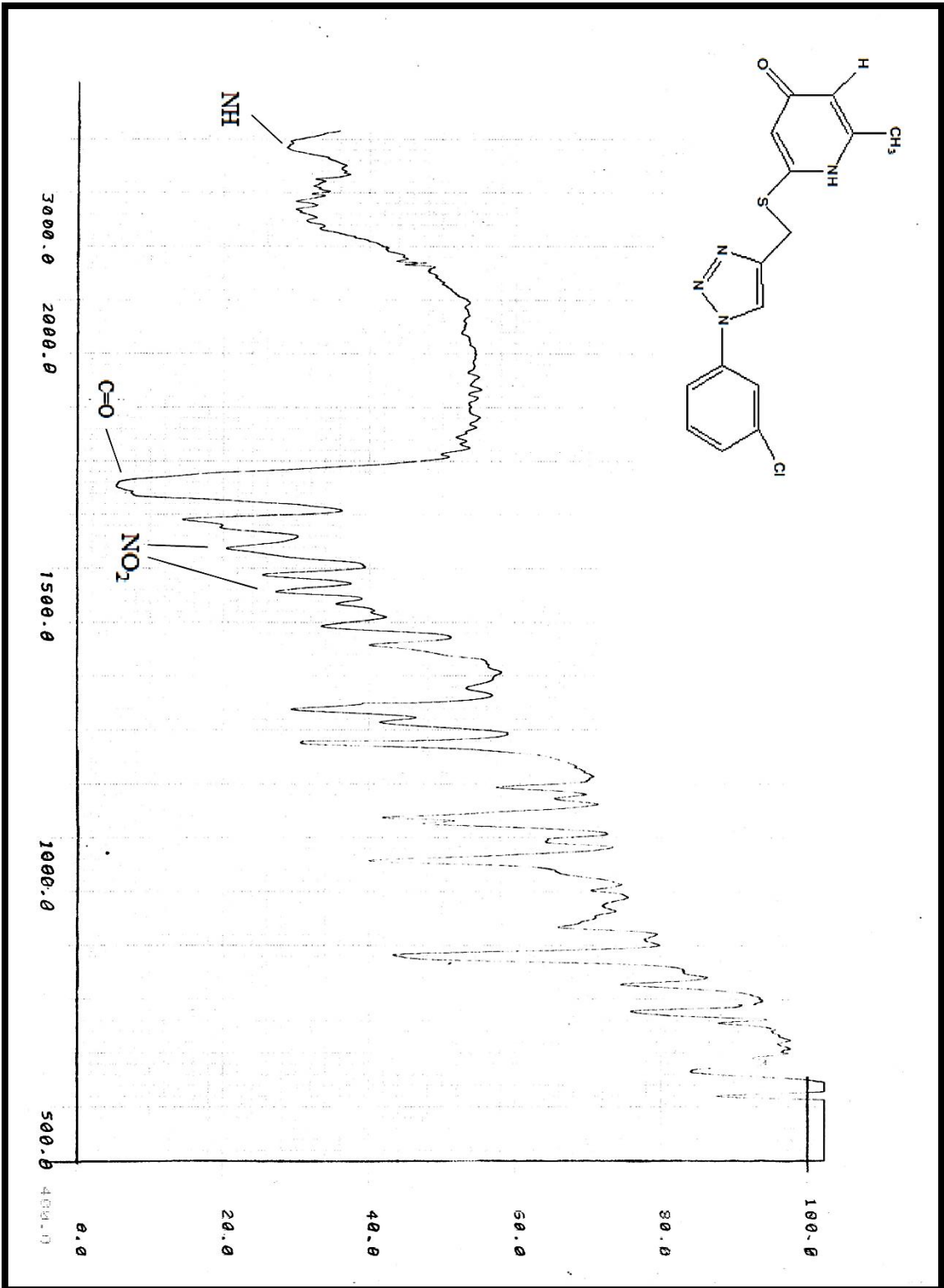
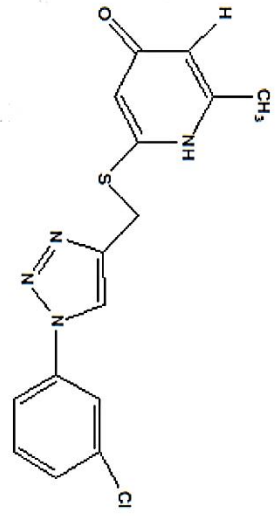
طیف شماره ۱۵



طیف شماره ۱۴



طیف شماره ۱۷



طیف شماره ۱۸

Abstract

Due to pharmaceutical and biological activities of 1,2,3 triazoles, in this work new derivatives of these compounds linked to heterocyclic ring system were prepared using click chemistry. At first step acetylenic compounds of 6-methyl-2-propargyl thio pyrimidine and 2-propargyl benzimidazol were prepared from reaction of related heterocyclic this compounds with propargyl bromide. In continuation, this acetylenic heterocyclic compounds reacted with aromatic azid in the presence of copper(II) acetat and sodium ascorbate in DMF, new derivatives of 2-((1-(Aryl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio)-1H-benzo[d]imidazole and 6-methyl-2-((5-(Aryl)-5H-pyrazol-3-yl)methylthio)pyrimidin-4(1H)-one were synthesited. The main derivatives of this method is high efficiency, easy sepration of product, using any inert atmosphere and room temperature operating.