

اللهم لا تجزنا



دانشگاه صنعتی شاهرود

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز ۱، ۲، ۳-تری آزول های متصل شده به
سیستم ۱، ۲، ۴-تری آزینو [۵، ۶-*b*] ایندول

نگارنده: محبوبه اسکندری

استاد راهنما

دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور

دکتر حسین نصر اصفهانی

آذر ۱۳۹۷



دانشگاه شاهرود

مدیریت تحصیلات تکمیلی

باسمه تعالی

شماره:

۱۸۶۱

تاریخ:

۱۵/۱/۹۷

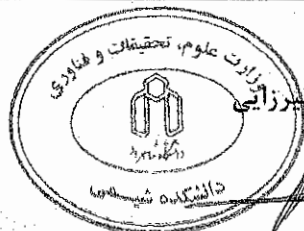
فرم شماره (۳) صورتجلسه نهایی دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد

با نام و یاد خداوند متعال، ارزیابی جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم محبوبه اسکندری با شماره دانشجویی ۹۵۰۱۴۵۴ رشته شیمی گرایش آلی تحت عنوان سنتز ۳،۲،۱-تری آزول های متصل شده به سیستم ۴،۲،۱-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول که در تاریخ ۱۳۹۷/۹/۱۲ با حضور هیأت محترم داوران در دانشگاه صنعتی شاهرود برگزار گردید به شرح ذیل اعلام می گردد:

قبول (با درجه: خیلی خوب) مردود

نوع تحقیق: نظری عملی

عضو هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبۀ علمی	امضاء
۱- استناد اهنمای اول	دکتر علی کیوانلو	دانشیار	
۲- استناد اهنمای دوم	-	-	-
۳- استاد مشاور	دکتر حسین نصر اصفهانی	دانشیار	
۴- نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر فاطمه مصدر الامور	استادیار	
۵- استاد ممتحن اول	دکتر محمد باخرد	استاد	
۶- استاد ممتحن دوم	دکتر بهرام بهرامیان	دانشیار	



نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده: دکتر مهدی مهرزایی

تاریخ و امضاء و مهر دانشکده:

تبصره: در صورتی که کسی مردود شود حداکثر یکبار دیگر (در مدت مجاز تحصیل) می تواند از پایان نامه خود دفاع نماید (دفاع

مجدد نباید زودتر از ۴ ماه برگزار شود).

تقدیم به

مقدس ترین و اثره‌ها در لغت نامه دلم، مادر مهربانم که زندگیم را مدیون مهر و

عظوفت آن می‌دانم.

همسرم که نشانه لطف الهی در زندگی من است.

برادران و خواهرانم، همراهم، همسنگی و پشتوانه‌های زندگیم

بامشگر و سپاس از استاد دانشمند و پرمایه ام جناب آقای دکتر علی کیوانلو
که از محضر پر فیض تدریس شان، بهره‌ها برده‌ام.

باتقدیر و درود فراوان خدمت مادر بسیار عزیز، دلسوز و خداکارم که پیوسته
جرعه نوش جام تعلیم و تربیت، فضیلت و انسانیت ایشان بوده‌ام و، همواره چراغ وجودشان
روشنگر راه من در سختی‌ها و مشکلات بوده است.

و بامشگر خالصانه خدمت همه کسانی که به نوعی مراد به انجام رساندن این مهم
یاری نموده‌اند

تعمدنامه

اینجانب **محبوبه اسکندری** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان‌نامه سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های متصل شده به سیستم ۴،۲،۱-تری-آزینو [b-۵،۶] ایندول تحت راهنمایی دکتر علی کیوانلو متعهد می‌شوم.

تحقیقات در این پایان‌نامه 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 پایان‌نامه 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 می‌باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید .
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به‌دست آمدن نتایج اصلی پایان‌نامه تأثیرگذار بوده‌اند در مقالات مستخرج از پایان‌نامه رعایت می‌گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان‌نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان‌نامه، 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 می‌باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود . استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان‌نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی‌باشد.

چکیده

در این پژوهش از واکنش ۵،۴-دی‌هیدرو-۳H-۴،۲۱-تری‌آزینو[b-۵،۶] ایندول-۳-تیون و ۳- (پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۵H-۴،۲۱-تری‌آزینو[b-۵،۶] ایندول با پروپارژیل برمید به ترتیب ترکیب-های ۳- (پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۵H-۴،۲۱-تری‌آزینو[b-۵،۶] ایندول و ۵- (پروپ-۲-این-۱-ایل)-۳- (پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۵H-۴،۲۱-تری‌آزینو[b-۵،۶] ایندول تهیه شد. در ادامه با استفاده از شیمی کلیک از واکنش این ترکیبات با آریل آزیدهای مختلف در حضور کاتالیزگر مس(II) استات و سدیم آسکوربات در دمای محیط و حلال اتانول، مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری‌آزول‌های متصل شده به سیستم هتروسیکلی ۴،۲،۱-تری‌آزینو[b-۵،۶] ایندول سنتز گردید. از مزایای این روش می‌توان به ملایم بودن شرایط واکنش، راندمان بالا و کوتاه بودن زمان واکنش اشاره کرد.

کلمات کلیدی: شیمی کلیک، آریل آزید، ۳،۲،۱-تری‌آزول، تری‌آزینو[b-۵،۶] ایندول

فهرست مطالب

ی
ک

فهرست اشکال

فهرست جداول

فصل ۱: مقدمه	۱
۱- مقدمه	۲
۱-۱- واکنش‌های چندجزئی	۲
۲-۱- شیمی کلیک و ارائه‌ی یک سنتز ایده‌آل	۳
۳-۱- واکنش‌های حلقه‌زایی ۳،۲،۱-دوقطبی هویزگن	۴
۴-۱- ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها	۵
۱-۴-۱- کاربرد و خواص ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها	۶
۲-۴-۱- خواص بیولوژیکی ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها	۶
۵-۱- واکنش‌های کلیک در غیاب کاتالیزگر	۸
۱-۵-۱- واکنش آزیدها با سیکلواکتین‌های استخلاف شده	۸
۲-۵-۱- واکنش آزیدها با آرین‌ها	۹
۳-۵-۱- واکنش آزیدها با آلکین‌های دارای کمبود الکترون	۱۰
۶-۱- واکنش‌های کلیک در حضور کاتالیزگر	۱۰
۱-۶-۱- واکنش‌های حلقه‌زایی آلکین-آزید با کاتالیزگر مس (I)	۱۰
۲-۶-۱- واکنش حلقه‌زایی آلکین-آزید با کاتالیزگر روتنیوم	۱۱
فصل ۲: بحث و بررسی نتایج	۱۳
۲- بحث و بررسی نتایج	۱۴

- ۱-۲ - سنتز مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری آزول‌های متصل شده به سیستم ۴،۲،۱-تری آزینو] $[b-6,5]$ ایندول ۱۴
- ۲-۲ - بهینه کردن شرایط واکنش ۱۷
- ۳-۲ - مکانیسم واکنش ۱۹
- ۴-۲ - سنتز مشتقات جدید ۳،۲،۱-تری آزول ۱۹
- ۵-۲ - شواهد طیفی مشتقات جدید ۳،۲،۱-تری آزول‌های متصل شده به سیستم ۴،۲،۱-تری آزینو] $[b-6,5]$ ایندول ۲۲
- ۱-۵-۲ - ۵-(پروپ-۲-این-۱-ایل)-۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل-تیو)- $H-5$ ،۴،۱-تری آزینو] $[b-6,5]$ ایندول ۲۲
- ۲-۵-۲ - ۳-(۱-((۴-نیتروفنیل)- $H-1$ ،۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو)- $H-5$ ،۴،۱-تری آزینو] $[b-6,5]$ ایندول ۲۳
- ۳-۵-۲ - ۳-(۱-((۲-نیتروفنیل)- $H-1$ ،۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو)- $H-5$ ،۴،۱-تری آزینو] $[b-6,5]$ ایندول ۲۴
- ۴-۵-۲ - ۳-(۱-((۳-نیترو-۴-کلروفنیل)- $H-1$ ،۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو)- $H-5$ ،۴،۱-تری آزینو] $[b-6,5]$ ایندول ۲۵
- ۵-۵-۲ - ۳-(۱-((۲-کلرو-۴-نیتروفنیل)- $H-1$ ،۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو)- $H-5$ ،۴،۱-تری آزینو] $[b-6,5]$ ایندول ۲۶
- ۶-۵-۲ - ۵-(۱-((۳-نیترو-۴-کلروفنیل)- $H-1$ ،۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو)- $H-3$ - ۳-((۱-۳-نیترو-۴-کلروفنیل)- $H-1$ ،۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو)- $H-5$ ،۴،۱-تری آزینو] $[b-6,5]$ ایندول ۲۸
- ۷-۵-۲ - ۴-(۴-((۱-((۴-کربوکسی فنیل)- $H-1$ ،۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)- $H-5$ ،۴،۱-تری آزینو] $[b-6,5]$ ایندول-۳-ایل)متیل)- $H-1$ ،۳،۲،۱-تری آزول-۱-ایل)بنزوئیک اسید ۲۹
- ۸-۵-۲ - ۵-(۱-((۴-نیتروفنیل)- $H-1$ ،۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو)- $H-5$ ،۴،۱-تری آزینو] $[b-6,5]$ ایندول ۳۰

۳۱	ایندول	۲-۵-۹-۵-((۱-۲-کلرو-۴-نیتروفنیل)-H-۱-۲,۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)-۳-((۱-۲)-۲)
۳۲	نتیجه گیری	۲-۵-۹-۵-((۱-۲-کلرو-۴-نیتروفنیل)-H-۱-۲,۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو)-H-۵-۴,۱-تری آزینو [b-۶,۵]
۳۲	آینده نگری	۲-۷-۲
۳۵	فصل ۳: بخش تجربی	
۳۶	تکنیک های عمومی	۳-۱-۱
۳۶	دستگاه ها	۳-۱-۱-۱
۳۶	مواد اولیه	۳-۱-۲
۳۷	تهیه آزیدهای آروماتیک	۳-۲
۳۷	تهیه ترکیب ۵,۴-دی هیدرو-۳H-۴,۲,۱-تری آزینو [b-۶,۵] ایندول-۳-تیون	۳-۳
۳۷	تهیه ترکیب ۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-H-۵-۴,۲,۱-تری آزینو [b-۶,۵] ایندول	۳-۴
۳۸	سنتز مشتقات ۳-((۱-آریل)-H-۱-۲,۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو)-H-۵-۴,۲,۱-تری آزینو [b-۶,۵] ایندول	۳-۵
۴۰	تهیه ترکیب ۵-(پروپ-۲-این-۱-ایل)-۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-H-۵-۴,۲,۱-تری آزینو [b-۶,۵] ایندول	۳-۶
۴۰	سنتز مشتقات ۵-((۱-آریل)-H-۱-۲,۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)-۳-((۱-آریل)-H-۱-۲,۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو)-H-۵-۴,۲,۱-تری آزینو [b-۶,۵] ایندول	۳-۷
۴۳	مراجع	
۴۷	ضمیمه	

فهرست اشکال

- شکل ۱-۱. مکانیسم حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی، هماهنگ و رادیکالی ۵
- شکل ۲-۱. واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی بین آزید و آلکین ۶
- شکل ۳-۱. واکنش آزیدها با مشتقات سیکلوآکتین ۹
- شکل ۴-۱. واکنش آزیدها با آرینها ۹
- شکل ۵-۱. واکنش آزیدها با آلکین‌های دارای کمبود الکترون ۱۰
- شکل ۶-۱. مکانیسم حلقه‌زایی آلکین-آزید کاتالیز شده با مس ۱۱
- شکل ۷-۱. مکانیسم حلقه‌زایی آلکین-آزید کاتالیز شده با روتنیوم ۱۲
- شکل ۱-۲. واکنش ایزاتین با تیوسمی کاربازید در حضور پتاسیم کربنات ۱۴
- شکل ۲-۲. سنتز ۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)- $H-5$ ،۱-۴،۲-تری‌آزینو[$b-6,5$] ایندول ۱۵
- شکل ۳-۲. سنتز ۵-(پروپ-۲-این-۱-ایل)-۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)- $H-5$ ،۱-۴،۲-تری‌آزینو[$b-6,5$] ایندول ۱۵
- شکل ۴-۲. سنتز آریل آزیدها ۱۵
- شکل ۵-۲. واکنش ۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)- $H-5$ ،۱-۴،۲-تری‌آزینو[$b-6,5$] ایندول با آزیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر مس (II) استات و سدیم آسکوربات ۱۶
- شکل ۶-۲. واکنش ۵-(پروپ-۲-این-۱-ایل)-۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)- $H-5$ ،۱-۴،۲-تری‌آزینو[$b-6,5$] ایندول با آزیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر مس (II) استات و سدیم آسکوربات ۱۷
- شکل ۷-۲. واکنش مبنا برای بهینه‌سازی سنتز مشتقات ۳،۲،۱-تری‌آزول ۱۷
- شکل ۸-۲. مکانیسم واکنش کلیک ۱۹
- شکل ۹-۲. سنتز مشتقات جدیدی از ترکیبات هتروسیکلی متصل شده به حلقه تری‌آزول ۳۳

فهرست جداول

- جدول ۱-۲. بهینه کردن نوع کاتالیزگر، دما و حلال در واکنش مینا..... ۱۸
- جدول ۲-۲. مشتقات جدیدی از ترکیبات ۱، ۲، ۳-تری آزول با استخلاف آزیدی ۲۰

فصل ۱: مقدمه

اهمیت ناجورحلقه‌ها در بسیاری از شاخه‌های علمی نظیر شیمی آلی، شیمی معدنی، بیوشیمی، کشاورزی، صنعت، داروسازی و پزشکی به اثبات رسیده است. شیمی ترکیبات ناجورحلقه از پیچیده‌ترین و در عین حال جذاب‌ترین شاخه‌های علم شیمی می‌باشد که کاربردهای فراوانی دارند و در میان ترکیب‌های دارویی، آلی و کشاورزی سهم عمده‌ای را به خود اختصاص داده است [۱]. اغلب دیده می‌شود که ترکیبات ناجورحلقه در فرآیندهای بیولوژیکی به عنوان یک ترکیب کلیدی یافت می‌شوند؛ مثلاً بازهای نوکلئیک اسید که مشتقاتی از سیستم‌های حلقوی پورین و پیریمیدین هستند، اهمیت زیادی در مکانیسم تکثیر DNA دارند [۲].

۱-۱- واکنش‌های چندجزئی^۱

واکنش‌های چندجزئی (MCR)، واکنش‌هایی هستند که در آن حداقل سه گروه عاملی از راه پیوندهای کووالانسی با یکدیگر ترکیب می‌شوند. این دسته از واکنش‌ها اهمیت بسیار زیادی در شیمی آلی پیدا کرده‌اند. سرعت، تنوع، کارایی و سازگار بودن با محیط زیست برخی از جنبه‌های کلیدی این دسته از واکنش‌ها می‌باشند. در سال‌های اخیر واکنش‌های چندجزئی در شیمی مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند، زیرا با کاهش مراحل انجام واکنش باعث افزایش بازده و سهولت انجام واکنش شده است؛ به‌علاوه این روش خود می‌تواند گامی بزرگ در جهت شیمی سبز و در نهایت سنتزهای ایده‌آل باشد. واکنش‌های چندجزئی به واسطه‌ی داشتن ویژگی‌های منحصربه‌فرد و کاربردهای گوناگون، از جایگاه ویژه‌ای در شیمی آلی و دارویی برخوردارند. شماری از آنها دارای پویایی‌های زیست‌شناختی هستند و با هدف سنتز داروهای ضد سرطان، تب‌بر و عوامل انبساط شریان‌های قلب به کار می‌روند [۳].

^۱ Multi-component reaction

۱-۲- شیمی کلیک^۱ و ارائه‌ی یک سنتز ایده‌آل

شیمی کلیک، روشی با قابلیت گسترده بوده که با استفاده از آن بسیاری از واکنش‌های شیمیایی قابل انجام است. کاربرد آن به طور فزاینده در گستره وسیعی از جمله داروسازی، شیمی ترکیبی، سنتز مولکول‌های هدف در شیمی آلی، پژوهش‌های DNA، پروتئین و در واکنش‌های اتصال‌دهنده ساختارهای زیستی مورد بررسی قرار گرفته است [۴]. واکنش‌های حلقه‌زایی ۱،۳-دوقطبی آلکین‌ها و آزیدها موسوم به واکنش کلیک، منجر به تولید ترکیبات هتروسیکل حلقوی تری‌آزول با کاربردهای سنتزی زیاد در شیمی آلی می‌شوند. واکنش‌های کلیک دارای گزینش‌پذیری بالایی هستند، از این رو در صورت وجود گروه‌های عاملی دیگر در مولکول، آزیدها و آلکین‌ها به طور مؤثری با هم وارد واکنش می‌شوند. همچنین واکنش‌های کلیک دارای پتانسیل بالایی هستند به گونه‌ای که واکنش‌گرها با گروه‌های استخلافی گوناگون می‌توانند با هم ترکیب شوند [۵].

ویژگی‌های کلیدی برای یک سنتز ایده‌آل شامل موارد زیر می‌باشد [۶]:

۱- سرعت بالای واکنش

۲- بازده زیاد واکنش

۳- سهولت انجام‌پذیری

۴- گزینش‌پذیری بالا

در سال ۲۰۰۱ شارپلس^۲ و ویژگی‌های مهمی را برای واکنش کلیک^۳ بیان کرد [۷]:

۱- واکنش کلیک باید دارای مدل و شکل باشد.

۲- دامنه‌ی وسیعی داشته باشد.

۳- محصول با بازده بالا تولید کند.

^۱ Click Chemistry

^۲ Sharpless

^۳ Click Reaction

- ۴- محصول جانبی نداشته باشد و یا در صورت وجود محصول جانبی بتوان آن را به روش‌های ساده مانند تقطیر و تبلور از واکنش حذف کرد.
- ۵- فضاویژه باشد.
- ۶- شرایط واکنش ساده باشد.
- ۷- مواد و واکنش‌گرها در دسترس داشته باشد.
- ۸- جداسازی و خالص‌سازی محصول به راحتی صورت گیرد.
- ۹- از حلال استفاده نشود و در صورت لزوم از حلال‌های بی‌خطر و سبز مانند آب و اتانول استفاده گردد.

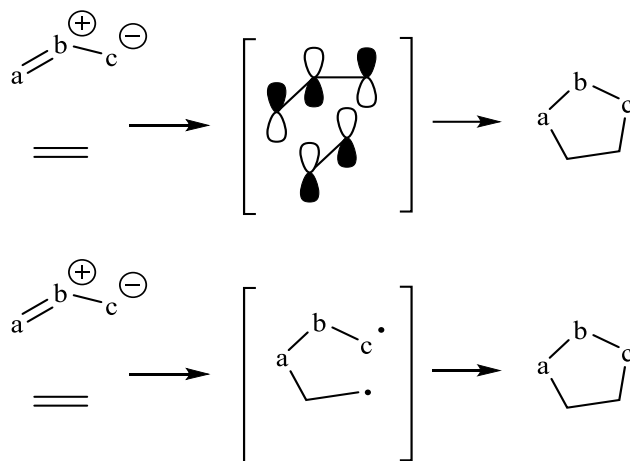
۳-۱- واکنش‌های حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی هویزگن^۱

پیشینه‌ی ترکیبات ۳،۱-دوقطبی به قرن نوزدهم، به زمان گزارش کورتیوس^۲ در سنتز دی‌آزو استرها باز می‌گردد. چندسال بعد، بوخنر^۳ و همکارانش، اولین واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی دی‌آزو استیک استرها با استرهای β, α غیراشباع را گزارش کردند. در سال ۱۹۶۳ هویزگن و همکارانش مطالعه‌ی اصولی بر روی مجموعه‌ی واکنش‌های حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی را آغاز کردند. این مطالعات به افزایش‌های ۱ و ۳ در دی‌آزو آلکان‌ها، آزیدها و بررسی سینتیکی مکانیسم واکنش‌ها مربوط می‌شد [۸]. حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی براساس مکان‌های فعال الکتروفیلی و نوکلئوفیلی دوجانبه در سیستم‌های دارای پیوند چندگانه می‌باشد که منجر به تولید ترکیبات متنوع هتروسیکل پنج عضوی می‌گردد. مکانیزم ارائه شده به‌وسیله‌ی هویزگن، به دلیل سازگاری بیشتر با واکنش و توجیه کامل‌تر شیمی فضایی، مورد توجه قرار گرفت. مکانیزم دیگری نیز با واسطه‌ی دی‌رادیکال یکتایی در سال ۱۹۶۰ ارائه شد اما مورد قبول واقع نشد (شکل ۱-۱) [۹].

^۱ Huisgen Cycloaddition

^۲ Curtius

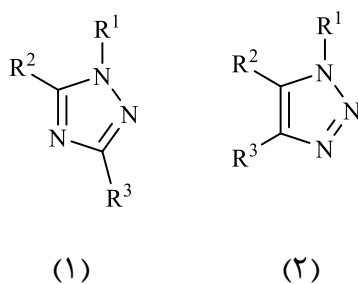
^۳ bukhner



شکل ۱-۱: مکانیسم حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی، هماهنگ و رادیکالی

۱-۴-۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها

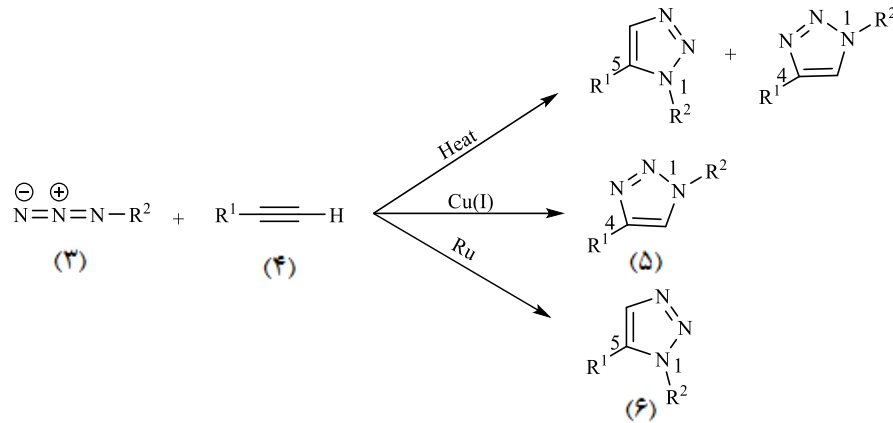
تری‌آزول‌ها با فرمول مولکولی $C_2H_3N_3$ ترکیبات هتروسیکلی پنج ضلعی هستند، که دارای سه اتم نیتروژن می‌باشند. این ترکیبات به دو دسته ۱-۴،۲،۱-تری‌آزول (۱) و ۱-۳،۲،۱-تری‌آزول (۲) تقسیم می‌شوند. مهم‌ترین و مفیدترین روش سنتز ترکیبات ۱-۳،۲،۱-تری‌آزول، واکنش حلقه‌زایی دوقطبی آزید (۳) و آلکین انتهایی (۴) می‌باشد. در این روش برای تشکیل حلقه‌ی تری‌آزول از گستره‌ی بسیار وسیعی از استخلاف‌ها بر روی ترکیبات آزید و آلکین استفاده می‌شود [۱۰].



در سال ۲۰۰۲ ملدال^۱ و شارپلس به طور مستقل گزارش کردند که استفاده از نمک‌های مس و روتنیوم در واکنش، علاوه بر تولید محصول کاملاً جهت‌گزين، سبب تسريع واکنش تا حدود ۱۰^۷ برابر می‌شود، به گونه‌ای که در دمای محیط یا در حرارت ملایم، کاتالیزگر مس به طور مستقیم ایزومر

^۱ Meldal

تری آزول ۴،۱-دواستخلافی (۵) و کاتالیزگر روتنیوم، ایزومر تری آزول ۵،۱-دواستخلافی (۶) را تولید می کند (شکل ۲-۱) [۱۱].



شکل ۲-۱: واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی بین آزید و آلکین

۱-۴-۱- کاربرد و خواص ۳،۲،۱-تری آزول‌ها

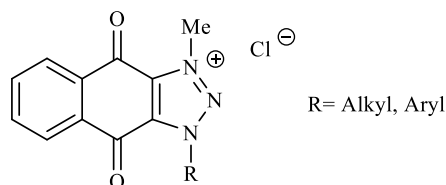
۳،۲،۱-تری آزول‌ها کاربردهای گسترده‌ای در داروسازی، صنعت و کشاورزی (مانند علف‌کش‌ها و قارچ‌کش‌ها) دارند. از جمله کاربردهای تری آزول در صنعت می‌توان به سفیدکننده‌های فلوئورسنت، شفاف‌کننده‌های نوری، پایدارکننده‌های نوری برای الیاف، پلاستیک‌ها، مواد عکاسی و رنگ اشاره کرد [۱۲]. تری آزول‌ها به علت پایداری در شرایط اکسایشی-کاهش‌ی، هیدرولیز اسیدی-بازی و پایداری بالای آروماتیسسته، در زمینه شیمی دارویی بسیار حائز اهمیت می‌باشند. ممان دوقطبی بزرگ ترکیبات ۴،۱-دواستخلافی، ۳،۲،۱-تری آزول موجب می‌شود این ترکیبات به عنوان پذیرنده‌ی پیوند هیدروژنی عمل کنند، که برای اتصال به هدف بیولوژیکی و بهبود حلالیت مفید می‌باشد [۱۳].

۱-۴-۲- خواص بیولوژیکی ۳،۲،۱-تری آزول‌ها

به علت ویژگی‌های سودمند تری آزول‌ها، از آنها برای سنتز ترکیبات هتروسیکل متعدد با خواص بیولوژیکی متفاوت استفاده می‌شود.

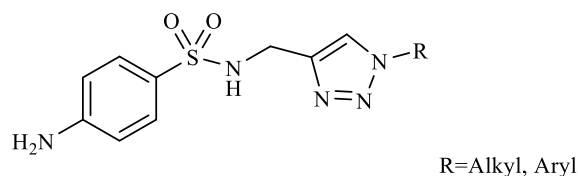
از جمله فعالیت‌ها و خواص بیولوژیکی ترکیبات ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها می‌توان به فعالیت ضد باکتریایی، ضد قارچ، ضد ویروس، ضد مالاریا، ضد HIV، ضد سل و ضد سرطان اشاره کرد [۱۴].

در سال ۲۰۱۱، چانگ^۱ و همکارانش دسته‌ی جدیدی از ترکیبات کاتیونی نفتوکینون^۲ دارای حلقه‌ی تری‌آزول (۷) را سنتز کردند، که فعالیت ضد باکتریایی دارد [۱۵].



(۷)

در همان سال مشتقات جدیدی از سولفونامیدهای^۳ متصل به حلقه‌ی ۳،۲،۱-تری‌آزول (۸) که دارای فعالیت ضد قارچ و ضد باکتری هستند، سنتز گردید [۱۶].



(۸)

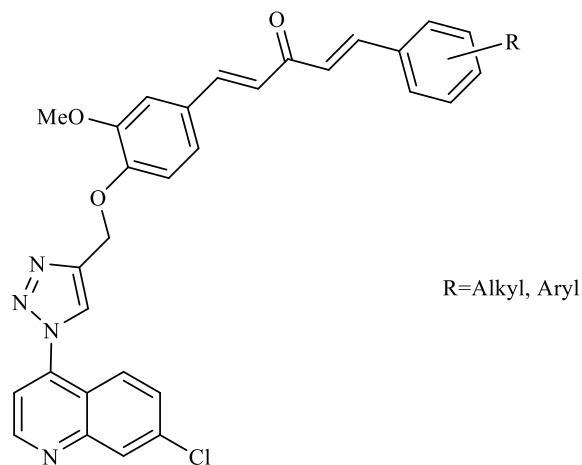
گانتای^۴ و همکارانش موفق به سنتز دسته‌ای دیگر از ترکیبات ۱،۲،۳-تری‌آزول‌های ۴،۱-دو-استخلافی (۹) شدند، که خاصیت ضد مالاریا دارد [۱۷].

^۱ Chang

^۲ Naftoquinone

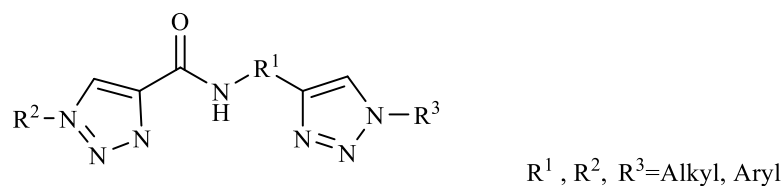
^۳ Sulphonamide

^۴ guntai



(۹)

همچنین در سال ۲۰۱۳ سنتز ترکیب بیس تری آزول (۱۰) که دارای خاصیت ضد سرطان می باشد، گزارش گردید [۱۸].



(۱۰)

۱-۵- واکنش های کلیک در غیاب کاتالیزگر

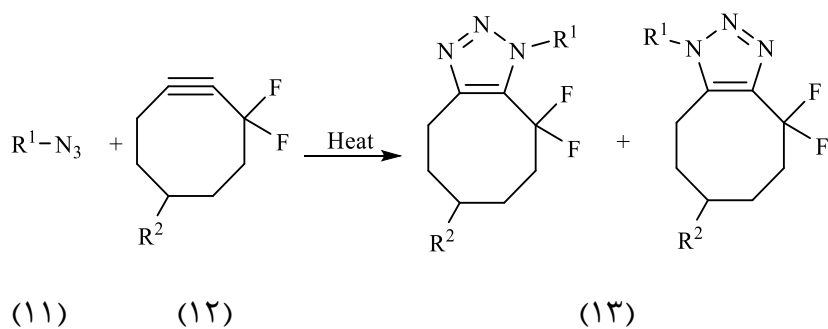
در غیاب کاتالیزگرهای فلزی، آزیدها به آسانی با آلکین ها واکنش نمی دهند، از این رو در سیستم هایی که از کاتالیزگر مس استفاده نمی شود، چندین روش در جهت افزایش واکنش پذیری گروه های آلکین وجود دارد که در ادامه به آنها اشاره شده است [۱۹].

۱-۵-۱- واکنش آزیدها با سیکلواکتین های استخلاف شده

واکنش آلکیل آزیدها (۱۱) با مشتقات سیکلواکتین (۱۲) به وسیله ی برتوزی^۱ گزارش شده است. این واکنش موسوم به حلقه زایی [۳+۲] آلکین-آزید (۱۳)، ناشی از افزایش کشش است. طبق گفته ی

^۱ Bertouzi

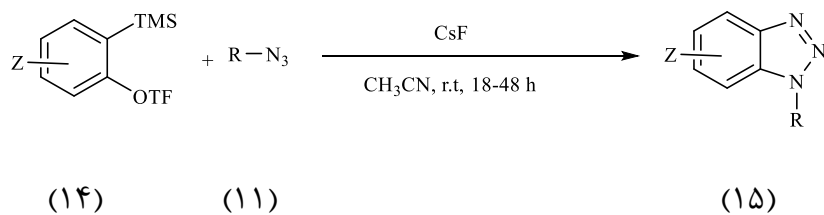
برتوزی حضور استخلاف الکترون‌کشنده در موقعیت α پیوند سه‌گانه در مشتقات سیکلواکتین سبب کاهش سطح انرژی تراز LUMO آکین شده و افزایش برهمکنش با سطح انرژی تراز HOMO آزید را ممکن می‌کند (شکل ۳-۱) [۲۰].



شکل ۳-۱: واکنش آزیدها با مشتقات سیکلواکتین

۱-۵-۲- واکنش آزیدها با آرین‌ها

آرین‌ها (۱۴) به آلکیل آزیدها (۱۱) اضافه شده و ترکیبات تری‌آزول (۱۵) را به وجود می‌آورند (شکل ۴-۱) [۲۱]. لاروک^۱ و همکارانش یک روش مؤثر، آسان و عمومی برای سنتز بنزو تری‌آزول‌های عامل‌دار در شرایط ملایم را گزارش دادند.

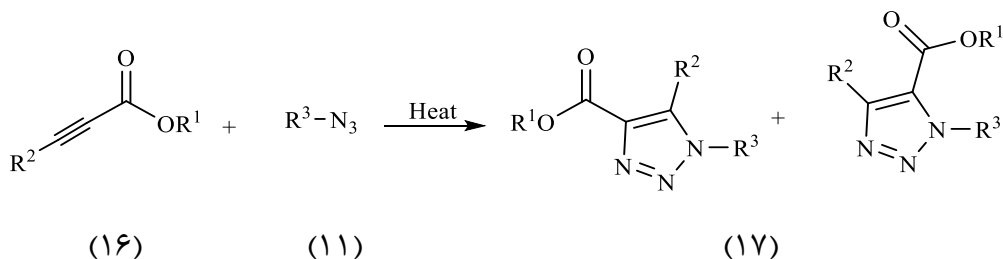


شکل ۴-۱: واکنش آزیدها با آرین‌ها

^۱ Larock

۱-۵-۳- واکنش آزیدها با آلکین‌های دارای کمبود الکترون

آلکین‌های دارای کمبود الکترون، واکنش کلیک را درغیاب کاتالیزگر انجام می‌دهند. در سال ۲۰۰۴ جو^۱ و همکارانش یک روش سنتزی برای واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی آزیدها (۱۷) با آلکین‌های دارای کمبود الکترون (۱۶) گزارش کردند (شکل ۱-۵) [۲۲].



شکل ۱-۵: واکنش آزیدها با آلکین‌های دارای کمبود الکترون

۱-۶-۱- واکنش‌های کلیک در حضور کاتالیزگر

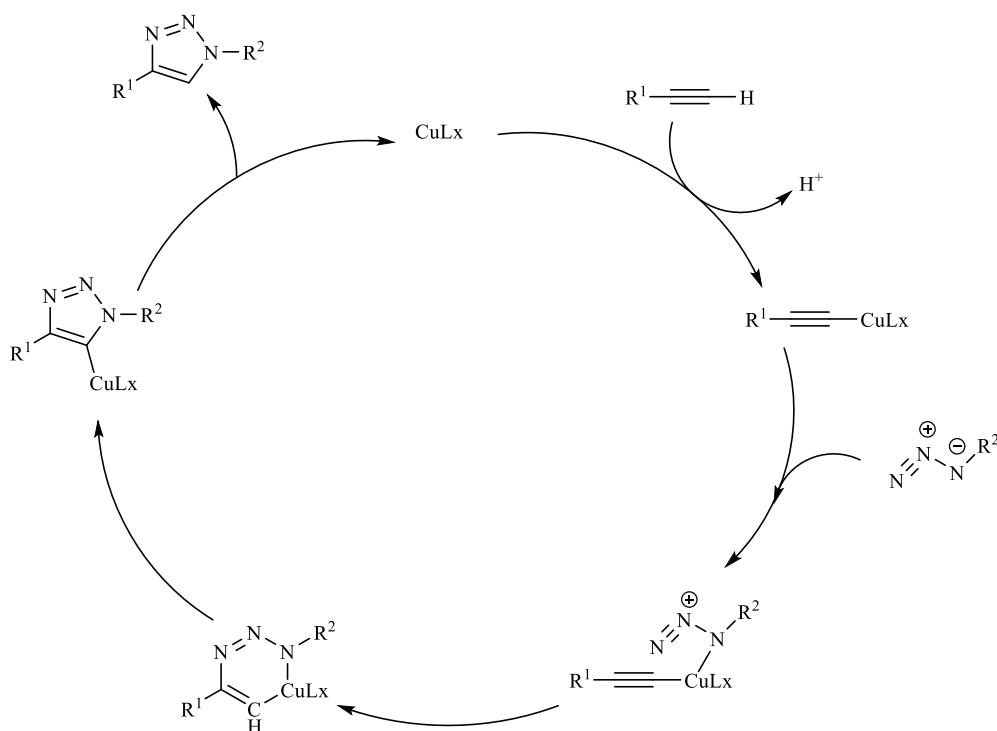
۱-۶-۱-۱- واکنش‌های حلقه‌زایی آلکین-آزید با کاتالیزگر مس (I)

استفاده از کاتالیزگرهای فلزی با هدف تولید حدواسط‌های حلقوی فلزی در واکنش کلیک، منجر به تولید ترکیبات هتروسیکل تری‌آزول با انتخاب‌پذیری بالا می‌گردد. واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی آلکین‌ها و آزیدها، به واکنش حلقه‌زایی آلکین-آزید کاتالیز شده به‌وسیله‌ی مس (I) شناخته می‌شود. استفاده از کاتالیزگر مس (I) علاوه بر افزایش سرعت واکنش و گزینش‌پذیری بالا، امکان انجام واکنش در سیستم‌های آبی را فراهم می‌کند [۲۳].

کاتیون مس (I) گونه‌ی فعال مس در واکنش کلیک است اما گونه‌های مس (0) و مس (II) نیز با توجه به شرایط محیط واکنش مورد استفاده قرار می‌گیرند. استفاده از کاتالیزگر مس (0) علاوه بر آلودگی کمتر، دارای انتخاب‌پذیری بالا و جداسازی محصول با بازده بالا است، اما به سبب طولانی شدن زمان اتمام واکنش استفاده از کاتالیزگر مس (0) نامطلوب است. نمک‌های مس (II) در کنار یک

^۱ Franck Joe

عامل کاهنده‌ی مناسب در محیط واکنش، به مس (I) کاهش می‌یابند. معمولاً در حلال آب، ترکیب سدیم آسکوربات عامل کاهنده‌ی انتخابی گونه‌ی مس (II) است، اما در حلال‌های آلی، هیدرازین به عنوان عامل کاهنده انتخاب می‌شود. گونه‌ی مس به علت ناپایداری در حضور هوا، به مس (II) اکسید می‌شود؛ به منظور جلوگیری از اکسایش مس (I)، واکنش با عبور گاز بی اثر، یا در کنار یک لیگاند پایدارکننده و یا یک باز انجام می‌گیرد، مکانیسم حلقه‌زایی آلکین-آزید کاتالیز شده با مس (I) در شکل (۱-۶) نشان داده شده است [۲۴].



شکل ۱-۶: مکانیسم حلقه‌زایی آلکین-آزید کاتالیز شده با مس

۱-۶-۲- واکنش حلقه‌زایی آلکین-آزید با کاتالیزگر روتنیوم

واکنش‌های حلقه‌زایی آلکین-آزید با کاتالیزگر روتنیوم مکمل واکنش‌های حلقه‌زایی آلکین-آزید با کاتالیزگر مس می‌باشد. این کاتالیزگر منحصراً منجر به تشکیل تری‌آزول‌های ۵،۱- دواستخلافی می‌گردد. مزیتی که واکنش حلقه‌زایی آلکین-آزید با کاتالیزگر روتنیوم نسبت به واکنش حلقه‌زایی

آلکین-آزید با کاتالیزگر مس دارد این است که، تری‌آزول‌های سنتز شده از طریق این واکنش، از آلکین‌های میانی و انتهایی تهیه می‌شوند، در حالی که در واکنش‌های حلقه‌زایی با کاتالیزگر مس ترکیبات تری‌آزول منحصراً از آلکین‌های انتهایی به دست می‌آید [۲۵].

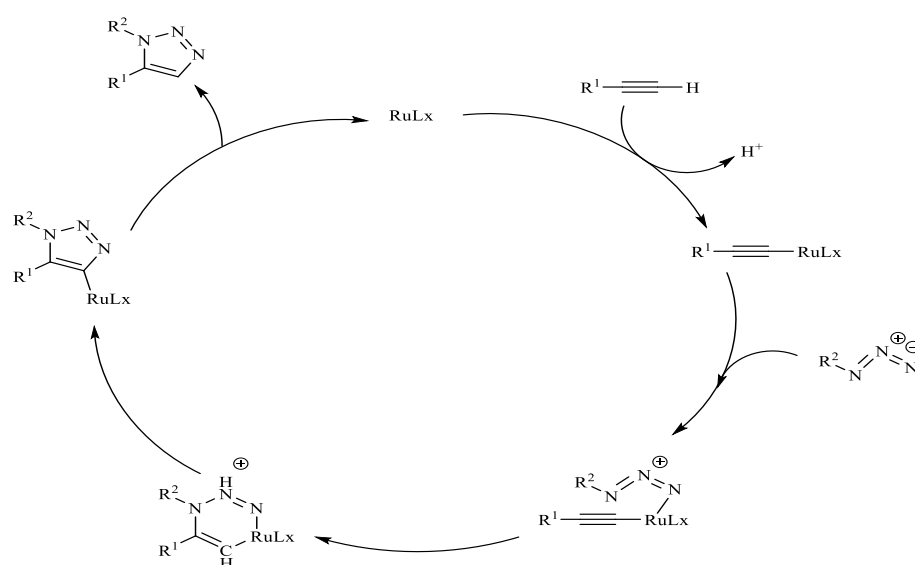
ویژگی‌های واکنش با کاتالیزگر روتنیوم:

۱- حلال‌های بدون هیدروژن زیادی مانند تتراهیدروفوران، دی‌اکسان، تولوئن و دی‌متیل‌فرمامید در واکنش حلقه‌زایی آلکین-آزید با کاتالیزگر روتنیوم مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما حلال‌های هیدروژن‌دار مانند متانول و ایزوپروپانول سبب کاهش بازده و تشکیل محصولات جانبی می‌شوند.

۲- واکنش حلقه‌زایی آلکین-آزید با کاتالیزگر روتنیوم به حضور اکسیژن اتمسفر حساس نمی‌باشد [۲۶].

۳- واکنش حلقه‌زایی آلکین-آزید با کاتالیزگر روتنیوم در گستره‌ی دمای محیط تا 110°C انجام می‌شود.

مکانیسم پیشنهادی واکنش حلقه‌زایی آلکین-آزید با کاتالیزگر روتنیوم، توسط چندین گروه تحقیقاتی بررسی شده است (شکل ۷-۱).



شکل ۷-۱: مکانیسم حلقه‌زایی آلکین-آزید کاتالیز شده با روتنیوم

فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

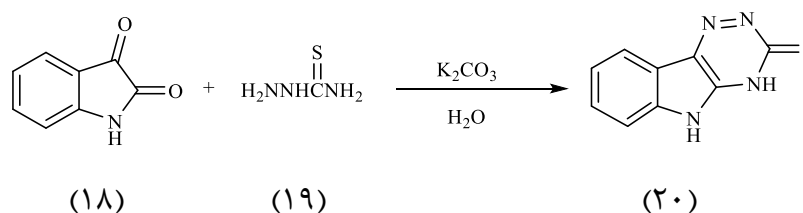
۲- بحث و بررسی نتایج

در این تحقیق از واکنش ۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۴،۲۱،-۵H-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول (۲۲) و ۵-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۴،۲۱،-۵H-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول (۲۳) با آزیدهای آروماتیک (۲۴) در حضور مس(II) استات و سدیم آسکوربات، ترکیبات جدید ۳،۲،۱-تری-آزول‌های متصل شده به سیستم هتروسیکلی، ۴،۲۱،-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول (۲۶) و (۲۷) با بهره‌ی بالا سنتز گردید.

۲-۱- سنتز مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری آزول‌های متصل شده به سیستم ۴،۲۱،-

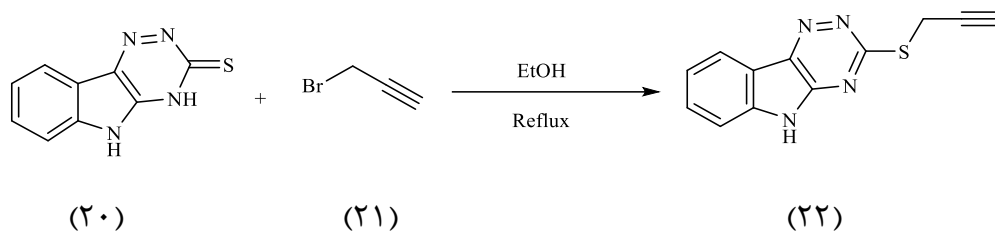
تری آزینو [b-۵،۶] ایندول

در ابتدا از واکنش ایزاتین (۱۸) با تیوسمی‌کاربازید (۱۹) در حضور پتاسیم کربنات در حلال آب ترکیب ۵،۴-دی‌هیدرو-۳H-۴،۲۱،-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول-۳-تیون (۲۰) تهیه شد (شکل ۱-۲) [۲۷].



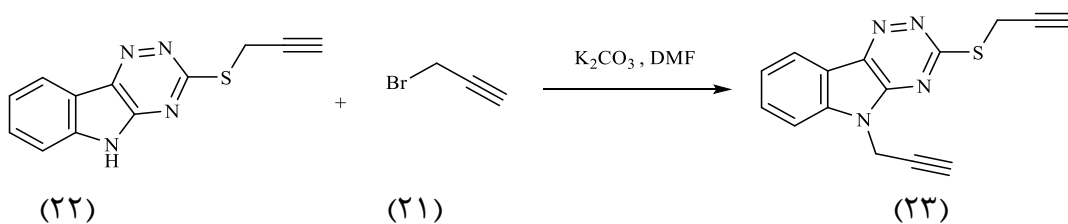
شکل ۱-۲: واکنش ایزاتین با تیوسمی‌کاربازید در حضور پتاسیم کربنات

در ادامه از واکنش ۵،۴-دی‌هیدرو-۳H-۴،۲۱،-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول-۳-تیون (۲۰) با پروپارژیل برمید (۲۱) در حلال اتانول، ترکیب ۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۴،۲۱،-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول (۲۲) تهیه شد (شکل ۲-۲) [۲۸].



شکل ۲-۲: سنتز ۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۴،۲۱،-۵H-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول

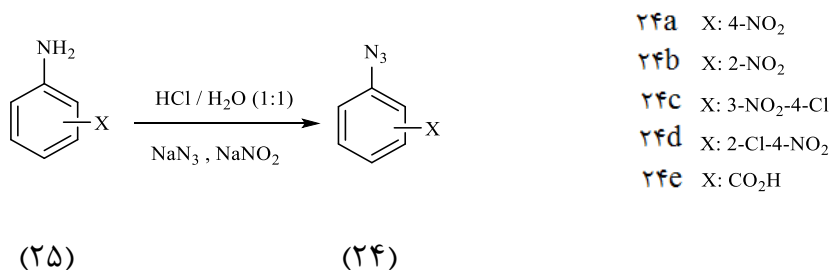
از واکنش ۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۴،۲۱،-۵H-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول (۲۲) با پروپارژیل برمید (۲۱) در حضور پتاسیم کربنات در حلال دی‌متیل‌فرم‌آمید در دمای محیط ترکیب بیس پروپارژیل دار ۵-(پروپ-۲-این-۱-ایل)-۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۴،۲۱،-۵H-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول (۲۳) تهیه گردید (شکل ۳-۲).



شکل ۳-۲: سنتز ۵-(پروپ-۲-این-۱-ایل)-۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۴،۲۱،-۵H-تری آزینو [b-۵،۶]

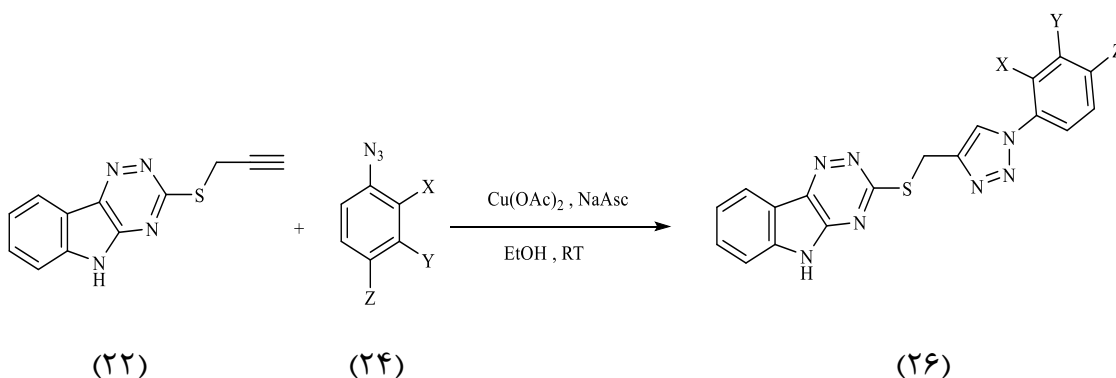
ایندول [b-۵،۶]

آزیدهای آروماتیک (۲۴) از واکنش مشتقات آنیلین (۲۵) با سدیم آزید در حضور سدیم نیتريت و مخلوط هیدروکلریک اسید با آب تهیه شدند (شکل ۴-۲).



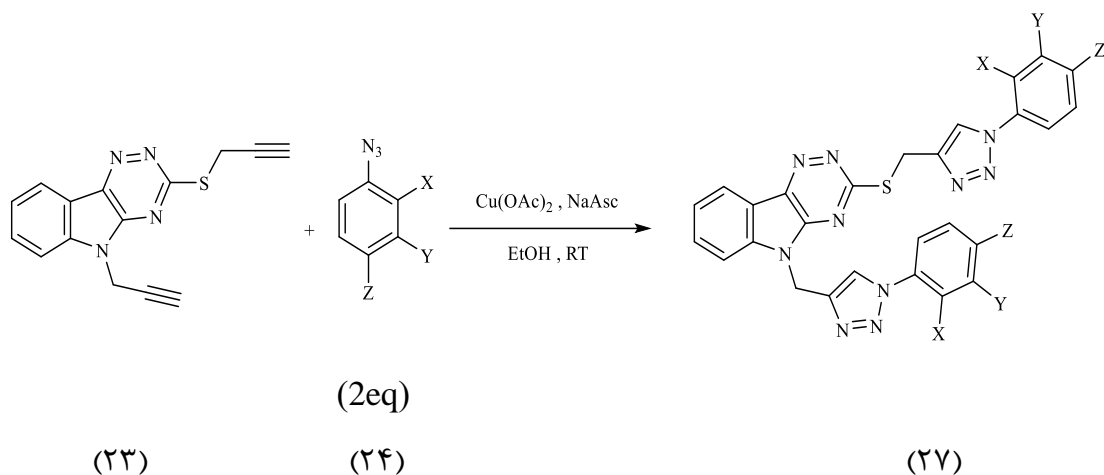
شکل ۴-۲: سنتز آریل آزیدها

از واکنش ۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۵H-۴،۲۱-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول (۲۲) با آزیدهای آروماتیک (۲۴) در حضور کاتالیزگر مس(II) استات و سدیم آسکوربات در دمای محیط، فرآورده‌ی ۳-((۱-آریل)-(۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو)-۵H-۴،۲۱-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول (۲۶) به دست آمد (شکل ۵-۲).



شکل ۵-۲: واکنش ۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۵H-۴،۲۱-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول با آزیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر مس(II) استات و سدیم آسکوربات

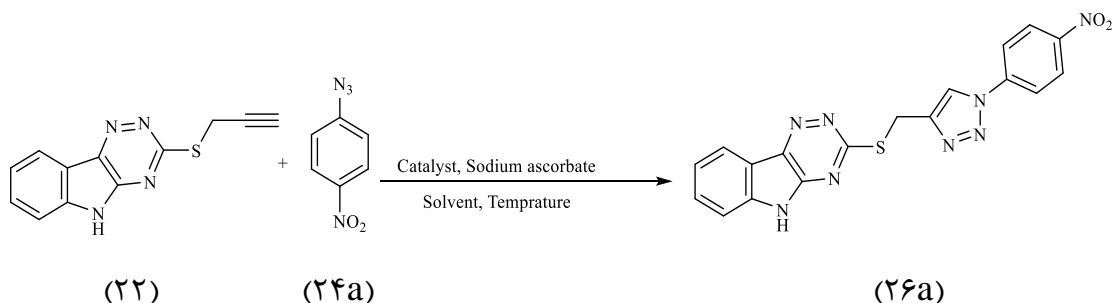
همچنین از واکنش ۵-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۳-((پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۵H-۴،۲۱-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول (۲۳) با آزیدهای آروماتیک (۲۴) در حضور کاتالیزگر مس(II) استات و سدیم آسکوربات در دمای محیط، ترکیبات ۵-((۱-آریل)-(۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)-۳-((۱-آریل)-(۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو)-۵H-۴،۲۱-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول (۲۷) سنتز گردید (شکل ۶-۲).



شکل ۲-۶: واکنش ۵-(پروپ-۲-این-۱-ایل)-۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۵H-۴،۲۱-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول با آزیدهای آروماتیک در حضور کاتالیزگر مس (II) استات و سدیم آسکوربات

۲-۲- بهینه کردن شرایط واکنش

برای سنتز مشتقات ۱،۲،۳-تری آزول ابتدا شرایط واکنش بهینه شد و سپس مشتقات مورد نظر سنتز گردید. برای بهینه کردن شرایط واکنش، از واکنش ۴-نیترو آزیدو بنزن (۲۴a) با ۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۵H-۴،۲۱-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول (۲۲) به عنوان واکنش مبنا استفاده شد. اثرات حلال، نوع و مقدار کاتالیزگر، دما و زمان بر روی بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۲-۷) و (جدول ۱-۲).



شکل ۲-۷: واکنش مبنا برای بهینه‌سازی سنتز مشتقات ۱،۲،۳-تری آزول

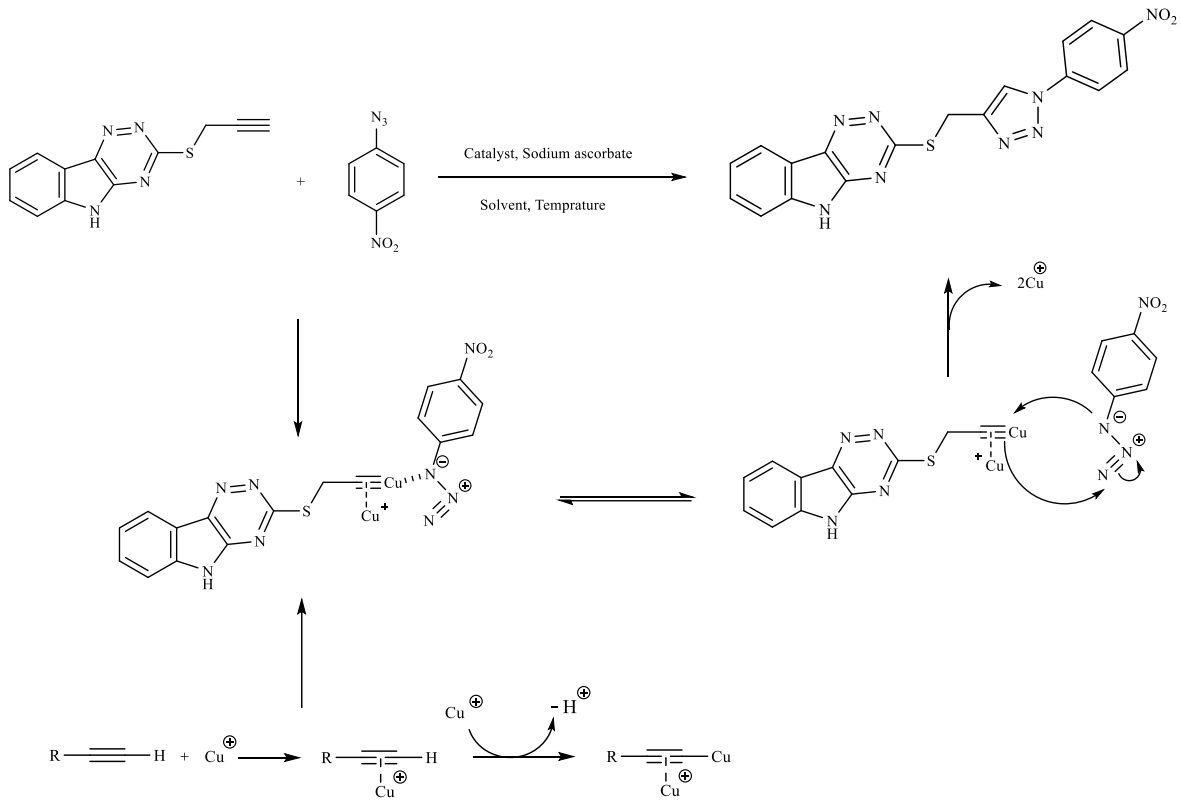
جدول ۲-۱: بهینه کردن نوع کاتالیزگر، دما و حلال در واکنش مینا (شکل ۲-۷)

ردیف	کاتالیزگر	مقدار کاتالیزگر (mol%)	حلال	دما (°C)	زمان (h)	بهره (%)
۱	Cu(OAc) ₂	۵	اتانول	RT	۲۰	۸۰
۲	Cu(OAc) ₂	۱۰	اتانول	RT	۵	۹۵
۳	Cu(OAc) ₂	۱۰	اتانول	۵۰	۵	۹۵
۴	Cu(OAc) ₂	۱۰	اتانول	۷۸	۳	۹۵
۵	Cu(OAc) ₂	۱۰	دی‌متیل‌فرم‌آمید	۷۵	۱۰	۷۰
۶	Cu(OAc) ₂	۱۰	دی‌متیل‌فرم‌آمید	۹۵	۱۰	۸۰
۷	Cu(OAc) ₂	۱۰	تولون	۸۰	۱۰	۷۰
۸	CuI	۱۰	دی‌متیل‌فرم‌آمید	RT	۲۰	۳۰
۹	CuI	۱۰	دی‌متیل‌فرم‌آمید	۶۵	۱۵	۵۰
۱۰	CuI	۱۰	اتانول	۷۸	۱۸	۹۲
۱۱	-	-	دی‌متیل‌فرم‌آمید	۶۵	۲۰	-
۱۲	CuSO ₄	۱۰	اتانول	RT	۲۰	۵۰
۱۳	CuSO ₄	۱۰	آب	RT	۲۰	-
۱۴	CuSO ₄	۱۰	استونیتریل	۶۰	۲۰	۶۰

با توجه به جدول، حضور کاتالیزگر برای انجام واکنش ضروری بوده و بدون کاتالیزگر واکنش انجام نمی‌شود (ردیف ۱۲). همچنین واکنش در حضور حلال‌های مختلف با قطبیت گوناگون شامل اتانول، استونیتریل، دی‌متیل‌فرم‌آمید، تولون و آب مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که تغییر

قطبیت حلال در راندمان واکنش تأثیر زیادی دارد. با توجه به نتایج به دست آمده، شرایط بهینه واکنش شامل استفاده از حلال اتانول، کاتالیزگر مس (II) استات به مقدار ۱۰ مول درصد و دمای محیط می باشد.

۳-۲- مکانیسم واکنش

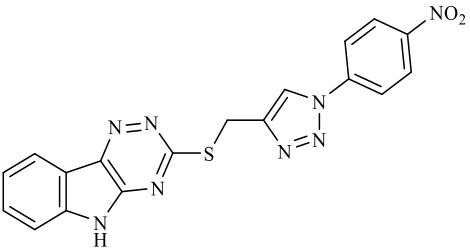
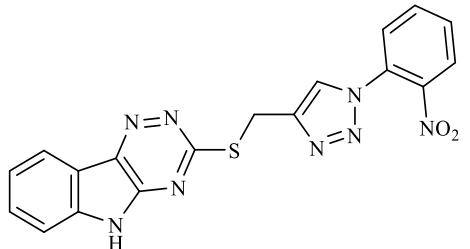
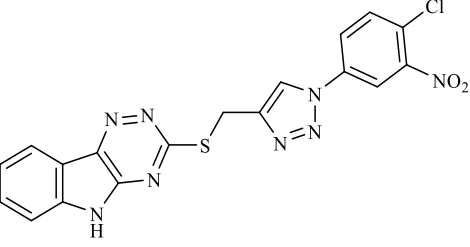
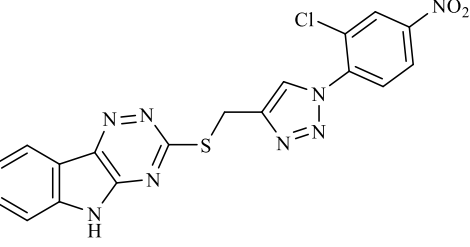


شکل ۲-۸: مکانیسم واکنش کلیک

۴-۲- سنتز مشتقات جدید ۳،۲،۱-تری آزول

در ادامه با استفاده از شرایط بهینه به دست آمده مشتقات مختلفی از ۳،۲،۱-تری آزول های متصل شده به سیستم هتروسیکلی، ۴،۲،۱-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول سنتز گردید. نتایج در جدول (۲-۲) نشان داده شده است.

جدول ۲-۲: مشتقات جدیدی از ترکیبات ۳،۲،۱-تری آزول با استخلاف آزیدی

ترکیب	ساختار	زمان (h)	بهره‌ی واکنش (%)	نقطه ذوب (°C)
۲۶a		۵	۹۵	۲۵۰-۲۵۲
۲۶b		۱۰	۸۰	۲۶۸-۲۷۰
۲۶c		۸	۸۵	۲۴۵-۲۴۷
۲۶d		۱۰	۸۵	۲۵۲-۲۵۵

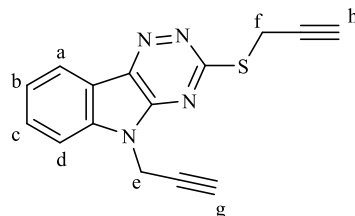
۲۷a		۵	۷۵	۲۶۳-۲۶۵
۲۷b		۵	۷۰	۲۹۰-۲۹۴
۲۷c		۱۰	۷۰	۲۲۰-۲۲۲
۲۷d		۱۰	۷۵	۲۵۲-۲۵۵

۲-۵-شواهد طیفی مشتقات جدید ۳،۲،۱-تری آزول‌های متصل شده به سیستم ۴،۲۱-تری آزینو [b-۵،۶]

ایندول

۲-۵-۱-۵-(پروپ-۲-این-۱-ایل)-۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۵H-۴,۲۱-تری آزینو]

۲۳) [b-۵,۶] ایندول



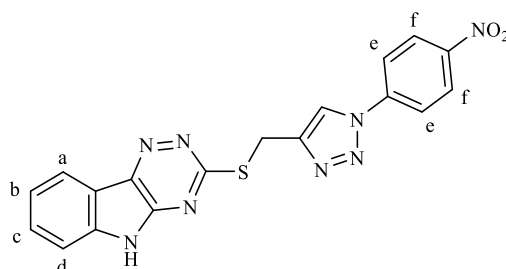
در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، در ناحیهی آروماتیک، هیدروژن‌های (a) در ۸/۳۶-۸/۳۹ ppm به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=7/8$ Hz و هیدروژن (d) در ۷/۸۷-۷/۸۹ ppm به صورت پیک دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=7/8$ Hz و هیدروژن (b) در ۷/۸۰-۷/۸۵ ppm به صورت پیک سه‌تایی دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت‌های جفت شدن $J=7/8$ Hz و هیدروژن (c) در ۷/۵۲-۷/۵۷ ppm به صورت پیک سه‌تایی دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت‌های جفت شدن $J=7/3$ Hz و $J=1/4$ Hz ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های (e) در ۵/۲۹-۵/۳۰ ppm به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=2/4$ Hz و هیدروژن‌های (f) در ۴/۲۳-۴/۲۴ ppm به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=2/4$ Hz ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های (g) در ۳/۴۴-۳/۴۶ ppm به صورت سه‌تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=2/4$ Hz و هیدروژن (h) در ۳/۲۰-۳/۲۲ ppm به صورت سه‌تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=3/0$ Hz ظاهر شده‌اند. (طیف شماره‌ی ۱).

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پیک مربوط به کربن آلیفاتیک در ۸۰/۴، ۷۷/۷، ۷۶/۲، ۷۴/۰، ۳۰/۹، ۱۹/۲ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۶۶/۲، ۱۴۵/۹، ۱۴۱/۶، ۱۴۰/۶، ۱۳۱/۶، ۱۲۳/۸، ۱۲۲/۱ ppm

۱۱۷/۹، ۱۱۲/۱ قابل مشاهده است. جمعاً ۱۵ پیک که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد (طیف شماره‌ی ۲).

۲-۵-۳-((۱-((۴-نیتروفنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-یل)متیل)تیو)-۵H-۴،۲۱-

تری‌آزینو[۵،۶-b] ایندول (۲۶a)



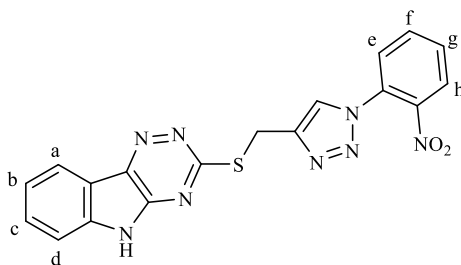
در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، هیدروژن NH مربوط به حلقه‌ی ایندول در ۱۲/۶۶ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و هیدروژن CH مربوط به حلقه‌ی تری‌آزول در ۸/۹۴ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن ظاهر شده‌اند. در ناحیه‌ی آروماتیک، هیدروژن‌های (f) در ۸/۳۸-۸/۴۰ ppm به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=۸/۱$ Hz و هیدروژن (a) در ppm هیدروژن‌های (e) در ۸/۱۷-۸/۱۹ ppm به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=۷/۲$ Hz و هیدروژن‌های (b,c,d) در ۷/۴۲-۷/۶۸ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک سه هیدروژن ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های CH_2 در ۴/۷۱ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۳).

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پیک مربوط به کربن آلیفاتیک در ۲۵/۱ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱،۲۲/۶، ۱،۲۲/۹، ۱،۲۵/۹، ۱،۳۱/۳، ۱،۴۰/۷، ۱،۴۱/۲، ۱،۴۱/۶، ۱،۴۶/۱، ۱،۴۷/۰، ۱،۴۷/۱، ۱،۶۶/۵ ppm

۱۲۱/۹، ۱۲۰/۹، ۱۱۸/۰، ۱۱۳/۱ قابل مشاهده است. جمعاً ۱۶ پیک که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد (طیف شماره‌ی ۴).

۲-۵-۳-۳-۱-۱-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل(متیل)(تیو)-۵H-۴،۲۱-

تری‌آزینو[b-۵،۶] ایندول (۲۶b)

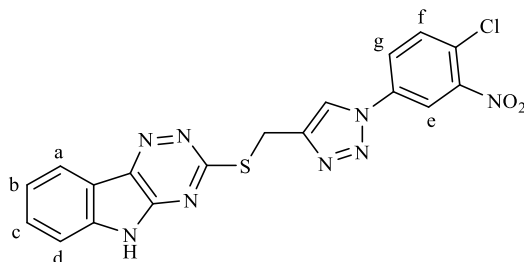


در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، هیدروژن NH مربوط به حلقه‌ی ایندول در ppm ۱۲/۶۸ به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و هیدروژن CH مربوط به حلقه‌ی تری‌آزول در ppm ۸/۶۶ به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن ظاهر شده‌اند. در ناحیه‌ی آروماتیک، هیدروژن (h) در ppm ۸/۳۲-۸/۳۴ به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=7/8$ Hz و هیدروژن (a) در ppm ۸/۲۱-۸/۱۸ به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=7/8$ Hz و هیدروژن-های (e,f,g) در ppm ۷/۸۰-۷/۹۵ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک سه هیدروژن و هیدروژن (c) در ppm ۷/۶۹-۷/۷۴ به صورت سه‌تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=7/5$ Hz و هیدروژن (d) در ppm ۷/۵۹-۷/۶۲ به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=8/1$ Hz و هیدروژن (b) در ppm ۷/۴۳-۷/۴۸ به صورت سه‌تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=7/3$ Hz ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های CH_2 در ppm ۴/۷۳ به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۵).

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پیک مربوط به کربن آلیفاتیک در ppm ۲۵/۱ ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ppm ۱۶۶/۶، ۱۴۷/۲، ۱۴۴/۹، ۱۴۴/۵، ۱۴۱/۶، ۱۴۰/۸، ۱۳۴/۷، ۱۳۱/۵، ۱۳۱/۳، ۱۲۹/۵، ۱۲۸/۰، ۱۲۵/۹، ۱۲۵/۴، ۱۲۲/۹، ۱۲۱/۹، ۱۱۸/۱، ۱۱۳/۲ قابل مشاهده است. جمعاً ۱۸ پیک که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد (طیف شماره‌ی ۶).

۲-۵-۳-((۱-۳-نیترو-۴-کلروفنیل)-۱H-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل)متیل(تیو)-۵H-

۴،۲۱-تری‌آزینو[b-۵،۶] ایندول (۲۶c)



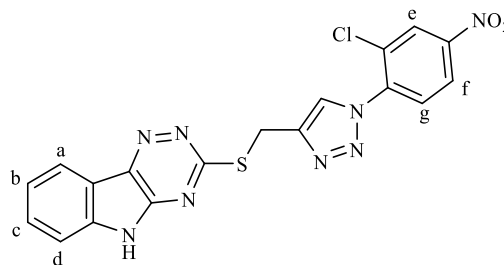
در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، هیدروژن NH مربوط به حلقه‌ی ایندول در ppm ۱۲/۶۷ به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و هیدروژن CH مربوط به حلقه‌ی تری‌آزول در ppm ۸/۹۲ به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن ظاهر شده‌اند. در ناحیه‌ی آروماتیک، هیدروژن (e) در ppm ۸/۶۵-۸/۶۶ به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=۲/۱$ Hz و هیدروژن (a) در ppm ۸/۲۹-۸/۳۲ به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=۷/۸$ Hz و هیدروژن (g) در ppm ۸/۲۴-۸/۲۷ به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=۸/۷$ Hz و هیدروژن (f) در ppm ۷/۹۷-۸/۰ به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=۹/۰$ Hz و هیدروژن (c) در ppm ۷/۶۷-۷/۷۲ به صورت سه‌تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=۷/۵$ Hz و هیدروژن (d) در ppm ۷/۵۷-۷/۶۰ به صورت دوتایی با

سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=7/8$ Hz و هیدروژن (b) در 7/41-7/46 ppm به صورت سه تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=7/3$ Hz ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های CH_2 در 4/72 ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۷).

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پیک مربوط به کربن آلیفاتیک در 25/1 ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در 125/1، 125/5، 131/3، 133/5، 136/2، 140/8، 141/7، 146/0، 147/1، 148/4، 166/4 ppm، 124/9، 124/8، 122/9، 122/7، 121/9، 121/7، 118/0، 117/4، 113/1 قابل مشاهده است. جمعاً 21 پیک که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد (طیف شماره‌ی ۸).

۲-۵-۵-۳-((۱-۲-کلرو-۴-نیتروفنیل)-۱H-۱،۲،۳-تری‌آزول-۴-ایل(متیل)تیو)-۵H-

۴،۲۱-تری‌آزینو[b-۵،۶] ایندول (۲۶d)



در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، هیدروژن NH مربوط به حلقه‌ی ایندول در 12/68 ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و هیدروژن CH مربوط به حلقه‌ی تری‌آزول در 8/67 ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن ظاهر شده‌اند. در ناحیه‌ی آروماتیک، هیدروژن (e) در 8/59-8/60 ppm به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=2/4$ Hz و هیدروژن (f) در 8/35-8/39 ppm به صورت دوتایی دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=9/0$ Hz و $J=2/4$ Hz

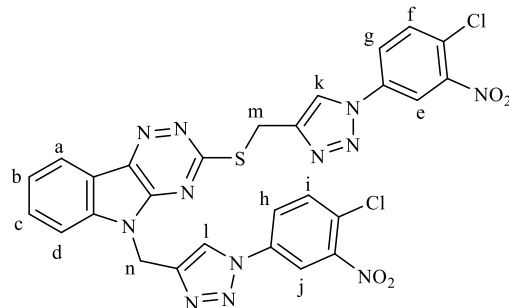
$J=$ و هیدروژن (a) در $8/30-8/33$ ppm به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=7/8$ Hz و هیدروژن (g) در $7/99-8/02$ ppm به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=8/7$ Hz و هیدروژن (c) در $7/68-7/73$ ppm به صورت سه تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=7/3$ Hz و هیدروژن (d) در $7/58-7/61$ ppm به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=8/1$ Hz و هیدروژن (b) در $7/42-7/47$ ppm به صورت سه تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=7/3$ Hz ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های CH_2 در $4/74$ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۹).

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پیک مربوط به کربن آلیفاتیک در $25/1$ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در $126/3, 129/5, 129/6, 131/4, 139/5, 140/7, 141/6, 144/6, 147/1, 148/6, 166/5$ ppm، $123/9, 123/0, 121/9, 118/0, 113/1$ قابل مشاهده است. جمعاً ۱۷ پیک که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد (طیف شماره‌ی ۱۰).

۲-۵-۶-۵-۱۱-۳-نیترو-۴-کلروفنیل- $1H$ -۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل(متیل)-۳-۱۱-۱))

۳-نیترو-۴-کلروفنیل- $1H$ -۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل(متیل)تیو- $5H$ -۴،۲،۱-تری آزینو]

۲۷a) [b-۵،۶ ایندول



در طیف 1H -NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، هیدروژن CH (l) مربوط به حلقه‌ی تری آزول در ۸/۸۵ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و هیدروژن CH (k) در ۸/۷۹ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن ظاهر شده- اند. در ناحیه‌ی آروماتیک، هیدروژن‌های (e,j) در ۸/۳۸-۸/۴۷ ppm به صورت دوتایی دوتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=23/8$ Hz و $J=2/5$ Hz و هیدروژن (a) در ۸/۳۷ ppm- $J=7/8$ Hz و ثابت جفت شدن $J=7/8$ Hz و هیدروژن- های (c,d,f,g,h,i) در ۷/۷۴-۸/۰۶ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک شش هیدروژن و هیدروژن (b) در ۷/۴۷-۷/۵۲ ppm به صورت سه‌تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=7/5$ Hz ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های CH₂ (n) در ۵/۸۶ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و هیدروژن‌های CH₂ (m) در ۴/۷۲ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۱۱).

در طیف ^{13}C -NMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پیک مربوط به کربن آلیفاتیک در ۲۵/۰ ppm ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ۱۳۳/۳، ۱۳۳/۵، ۱۳۵/۷، ۱۳۶/۰، ۱۴۰/۷، ۱۴۱/۳، ۱۴۳/۹، ۱۴۶/۲، ۱۴۶/۵، ۱۴۸/۱، ۱۶۷/۱ ppm

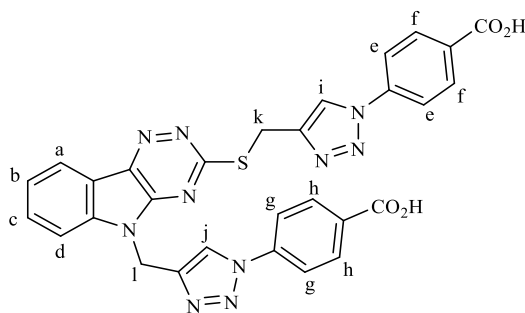
۱۳۱/۴، ۱۲۵/۱، ۱۲۴/۷، ۱۲۴/۷، ۱۲۳/۷، ۱۲۲/۵، ۱۲۲/۰، ۱۱۸/۰، ۱۱۷/۰، ۱۱۶/۹، ۱۱۲/۰ قابل

مشاهده است. جمعاً ۲۳ پیک که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد (طیف شماره‌ی ۱۲).

۲-۵-۷-۴-۴-۵-۱-۱-۴-۲-۳-تری آزول-۴-ایل-متیل-۵H- (۴-۱-۱-۴-کربوکسی فنیل-۱H-۲،۱-تری آزول-۴-ایل-متیل-۵H-

۴،۲۱-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول-۳-ایل-تیو-متیل-۱H-۲،۱-تری آزول-۱-ایل-بنزوئیک

اسید (۲۷b)

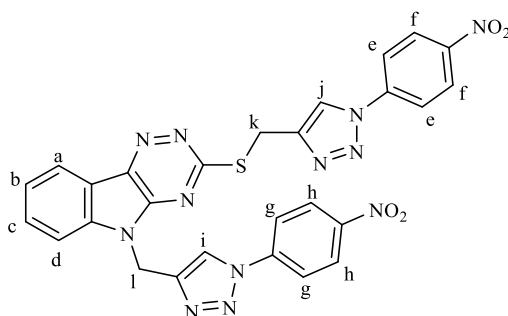


در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، هیدروژن‌های اسیدی در ۸/۷۶ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و هیدروژن (j) مربوط به حلقه‌ی تری‌آزول در ۸/۳۹ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و هیدروژن (i) مربوط به حلقه‌ی تری‌آزول در ۸/۳۷ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن ظاهر شده‌اند. در ناحیه‌ی آروماتیک، هیدروژن‌های (f,h) در ۷/۸۵-۷/۹۴ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار هیدروژن و هیدروژن‌های (e,g) در ۷/۷۵-۷/۸۱ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار هیدروژن و هیدروژن‌های (a,b,c,d) در ۷/۴۹-۷/۶۴ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار هیدروژن ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های (l) CH_2 در ۵/۸۵ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و هیدروژن‌های (k) CH_2 در ۴/۷۲ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۱۳).

۲-۵-۸-۵-(۱-۴-نیتروفنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل(متیل)-۳-(۱-۱)-۴-

نیتروفنیل(۱-۴-تری آزول-۴-ایل(متیل)تیو)-۵H-۴،۲،۱-تری آزینو[۵،۶-b]

ایندول (۲۷c)

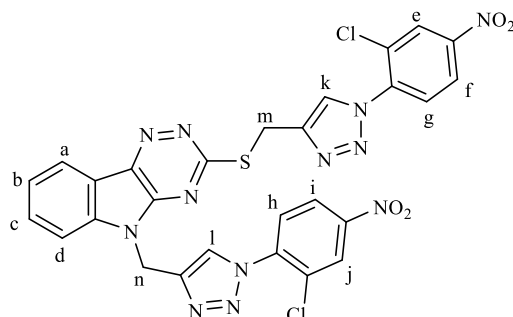


در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، هیدروژن‌های CH در (i,j) مربوط به حلقه‌ی تری‌آزول در ۹/۰ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن ظاهر شده‌اند. در ناحیه‌ی آروماتیک، هیدروژن‌های (a,b,c,d,e,f,g,h) در ۷/۵۰-۸/۴۳ ppm به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دوازده هیدروژن ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های CH_2 (l) در ۵/۸۳ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و هیدروژن‌های CH_2 (k) در ۴/۲۳ ppm به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۱۴).

۵-۹-۵-۲-۱-۱-۲-کلرو-۴-نیتروفنیل-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل-۳-))۱-۳-۱))

۲-۱-۲-کلرو-۴-نیتروفنیل-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو-۵H-۴،۲۱-تری آزینو

[b-۵،۶] ایندول (۲۷d)



در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، هیدروژن‌های CH (l,k) مربوط به حلقه‌ی تری‌آزول در ppm ۸/۸۱ به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن ظاهر شده‌اند. در ناحیه‌ی آروماتیک، هیدروژن‌های (e,j) در ppm ۸/۶۱۱-۸/۶۱۹ به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=۲/۴$ Hz و هیدروژن‌های (f,g,i,h) در ppm ۸/۳۵-۸/۴۱ به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار هیدروژن و هیدروژن‌های (a,d) در ppm ۷/۹۵-۷/۹۸ به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=۹/۰$ Hz و هیدروژن (c) در ppm ۷/۷۸-۷/۸۳ به صورت سه‌تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=۷/۳$ Hz و هیدروژن (b) در ppm ۷/۵۱-۷/۵۶ به صورت سه‌تایی با سطح زیر پیک یک هیدروژن و ثابت جفت شدن $J=۷/۵$ Hz ظاهر شده‌اند. هیدروژن‌های CH_2 (n) در ppm ۵/۸۵ به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن و هیدروژن‌های CH_2 (m) در ppm ۴/۲۴ به صورت پیک یکتایی با سطح زیر پیک دو هیدروژن مشاهده می‌شود (طیف شماره‌ی ۱۵).

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب که در حلال DMSO دوتره ثبت شده است، پیک مربوط به کربن آلیفاتیک در ppm ۸۰/۴، ۷۴/۰ ظاهر شده است. پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک به ترتیب در ppm ۱۶۰/۳، ۱۴۸/۷، ۱۴۶/۴، ۱۴۲/۵، ۱۴۱/۷، ۱۴۱/۱، ۱۳۹/۴، ۱۳۱/۶، ۱۲۹/۷، ۱۲۹/۶،

۱۲۶/۸، ۱۲۶/۳، ۱۲۴/۰، ۱۲۳/۷، ۱۲۲/۱، ۱۱۸/۰، ۱۱۲/۲ قابل مشاهده است. جمعاً ۲۳ پیک که با تعداد انواع کربن‌ها مطابقت دارد (طیف شماره‌ی ۱۶).

۲-۶- نتیجه‌گیری

در این پژوهش مشتقات جدیدی از ۳،۲،۱-تری‌آزول متصل به سیستم هتروسیکلی، ۴،۲۱-تری‌آزینو [b-۵،۶] ایندول در واکنش حلقه‌زایی ۱،۳-دوقطبی از واکنش آزیدها با آلکین‌های هتروسیکلی انتهایی در حضور کاتالیزگر مس(I) سنتز گردید.

از ویژگی‌های این روش می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

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

۲- بهره‌ی بالا واکنش

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

۴- انجام واکنش در یک حلال بی‌خطر

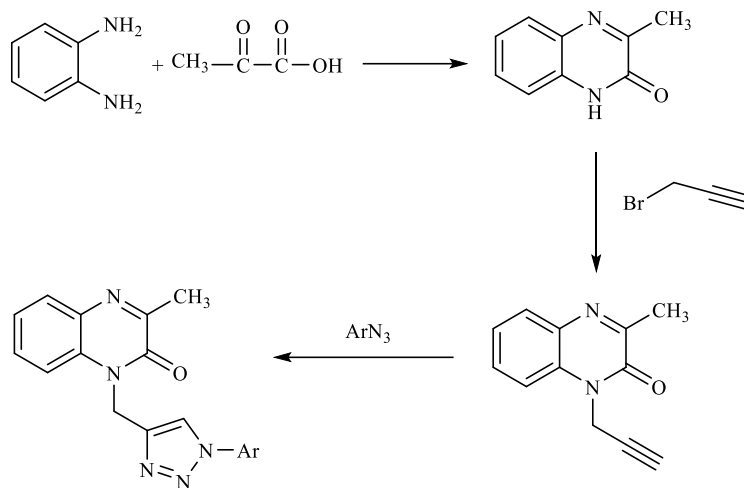
۲-۷- آینده‌نگری

با بهره‌گیری از این روش مفید، بسیاری از ساختارهای هتروسیکلی متصل شده به حلقه‌ی تری‌آزول را می‌توان سنتز کرد.

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 راه‌کارهایی مفید جهت سنتز بسیاری از ساختارهای هتروسیکل متصل شده به حلقه تری‌آزول گزارش کنیم که با بهره-

گیری از این روش، مشتقات جدیدی از ترکیبات هتروسیکلی از طریق واکنش‌های تک ظرفی تهیه

شود (شکل ۹-۲)



شکل ۹-۲: سنتز مشتقات جدیدی از ترکیبات هتروسیکلی متصل شده به حلقه تری آزول

فصل سوم: بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۳-۱- تکنیک‌های عمومی

۳-۱-۱- دستگاه‌ها

طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته‌ای هیدروژن $^1\text{H-NMR}$ با میدان 300 MHz و کربن $^{13}\text{C-NMR}$ با میدان 75 MHz به‌وسیله‌ی بخش آنالیز دستگاهی پژوهشکده‌ی بوعلی سینا مشهد انجام شده است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته به صورت یکتایی (s)، دوتایی (d)، سه‌تایی (t)، دوتایی دوتایی (dd)، چندتایی (m) و پهن (br) مشخص شده‌اند. از (TMS) نیز به عنوان مرجع داخلی استفاده شده است. طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 IR Spectrometer ثبت شده است. طیف‌های ترکیبات جامد به صورت قرص‌های KBr گرفته شده است. فرکانس ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشد. نقطه‌ی ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه‌گیری شده است.

۳-۱-۲- مواد اولیه

مواد اولیه از شرکت‌های تجاری اکروس^۱، فلوکا^۲ و مرک^۳ خریداری شده است و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته است. حلال‌ها از برخی شرکت‌های داخلی تهیه شده‌اند. پیشرفت واکنش‌ها به‌وسیله‌ی کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با استفاده از صفحه‌های سیلیکاژل مرک 60F 254 کنترل و ترکیبات به‌وسیله‌ی تابش‌دهی با نور ماوراءبنفش (UV) با طول موج‌های 254 nm و 366 nm و یا به‌وسیله‌ی نشر کردن با بخارات ید مشاهده شدند. فرآورده‌های تهیه شده به‌وسیله‌ی تکنیک‌های استخراج، تبلور مجدد و ستون کروماتوگرافی جداسازی و خالص‌سازی شدند. در روش ستون کروماتوگرافی از سیلیکاژل مرک 100F 254 برای جداسازی و خالص‌سازی استفاده شده است.

^۱ Across

^۲ Fluka

^۳ Merck

۲-۳- تهیه آزیدهای آروماتیک

ابتدا در یک ارلن (۲۵۰ mL)، نسبت مساوی از آب مقطر (۲۵ mL) و اسید هیدروکلریک ۱۲ M (۲۵ mL) ریخته و در حمام یخ قرار داده شد. سپس مشتقات آنیلین (۱۰ mmol، ۱/۳۸ g) به آن اضافه گردید و به وسیله همزن مغناطیسی به مدت ۴۵ دقیقه همزده شد. سدیم نیتريت (۱۱ mmol، ۰/۷۵۹ g) در آب (۱۶ mL) حل، و طی ۴۵ دقیقه به صورت قطره قطره به مخلوط واکنش اضافه گردید. سدیم آزید (۱۱ mmol، ۰/۷۱۵ g) در آب (۱۶ mL) حل، و به آرامی به مخلوط واکنش اضافه شد و همزدن به مدت ۳۰ دقیقه دیگر ادامه یافت. مخلوط واکنش با دی کلرومتان استخراج و محصول به دست آمده در حلال اتانول متبلور گردید.

۳-۳- تهیه ترکیب ۵،۴-دی هیدرو-۳H-،۴،۲۱-تری آزینو[۵،۶-b] ایندول-۳-تیون

ایزاتین (۱ mmol، ۰/۱۵ g) به همراه تیوسمی کاربازید (۱/۲ mmol، ۰/۱۱ g) و پتاسیم کربنات (۱/۵ mmol، ۰/۲۱ g) در آب مقطر (۵ mL) به مدت دو ساعت در دمای اتاق با همزن مغناطیسی همزده شد، سپس به مدت ده ساعت در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد رفلاکس گردید (پیشرفت واکنش به وسیله TLC بررسی شد). محلول حاصل با اسید هیدروکلریک ۱۰٪ خنثی شد، رسوب به دست آمده صاف و به وسیله آب شستشو داده شد.

۴-۳- تهیه ترکیب ۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۵H-،۴،۲۱-تری آزینو[۵،۶-b] ایندول

ترکیب ۵،۴-دی هیدرو-۳H-،۴،۲۱-تری آزینو[۵،۶-b] ایندول-۳-تیون (۱ mmol، ۰/۲۰ g) در اتانول (۵ mL) به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق با همزن مغناطیسی همزده شد. سپس پروپارژیل برمید (۱/۲ mmol، ۰/۱۳ mL) به صورت قطره قطره به مخلوط واکنش اضافه شد و به مدت دوازده ساعت در دمای ۹۰ درجه سانتی گراد رفلاکس گردید (واکنش به وسیله TLC کنترل شد). پس از کامل

شدن واکنش، حلال تبخیر و رسوب به دست آمده با مخلوط آب و آمونیاک شستشو داده شد و پس از خشک شدن در حلال اتانول متبلور گردید.

۳-۵- سنتز مشتقات ۳-((۱-آریل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل(تیو)-۵H-
 ۴،۲۱-تری آزینو[b-۵،۶] ایندول

ترکیب ۳-(پروپ-۲-ین-۱-یل تیو)-۵H-۴،۲۱-تری آزینو[b-۵،۶] ایندول (۱ mmol، ۰/۲۴ g) و مس(II) استات (۱ mmol، ۰/۰۲ g) و سدیم آسکوربات (۱/۲ mmol، ۰/۰۴ g) در حلال اتانول (۴ mL) حل شد بعد از ۱۵ دقیقه آزید آروماتیک (۱/۲ mmol، ۰/۱۸ g) به مخلوط واکنش اضافه شد (پیشرفت واکنش با TLC بررسی گردید). بعد از پایان واکنش، رسوب به دست آمده صاف گردید و با محلول آب و آمونیاک شستشو داده شد و بعد از خشک شدن در اتانول متبلور گردید. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

• ۳-((۱-۴-نیتروفنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل(تیو)-۵H-۴،۲۱-

تری آزینو[b-۵،۶] ایندول

دمای ذوب: ۲۵۰-۲۵۲ °C بهره‌ی واکنش: ۹۵٪

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.71 (s, 2H, CH₂), 7.42-7.68 (m, 3H, ArH), 8.17-8.19 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 8.28-8.30 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, ArH), 8.38-8.40 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 8.94 (s, 1H, CH of triazole), 12.66 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 25.1, 113.1, 118.0, 120.9, 121.9, 122.6, 122.9, 125.9, 131.3, 140.7, 141.2, 141.6, 146.1, 147.0, 147.1, 166.5 ppm.

• ۳-((۱-۲-نیتروفنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل(تیو)-۵H-۴،۲۱-

تری آزینو[b-۵،۶] ایندول

دمای ذوب: ۲۶۸-۲۷۰ °C بهره‌ی واکنش: ۸۰٪

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 4.73 (s, 2H, CH_2), 7.43-7.48 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.59-7.62 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.69-7.74 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.80-7.95 (m, 3H, ArH), 8.18-8.21 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 8.32-8.34 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 8.66 (s, 1H, CH of triazole), 12.68 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 25.1, 113.2, 118.1, 121.9, 122.9, 125.4, 125.9, 128.0, 129.5, 131.3, 131.5, 134.7, 140.8, 141.6, 144.5, 144.9, 147.2, 166.6 ppm.

• ۳-((۱-((۳-نیترو-۴-کلروفنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو)-۵H-

۴،۲۱-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول

بهره‌ی واکنش: ۸۵٪

دمای ذوب: ۲۴۷-۲۴۵ °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 4.72 (s, 2H, CH_2), 7.41-7.46 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.57-7.60 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.67-7.72 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.97-8.0 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, ArH), 8.24-8.27 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, ArH), 8.29-8.32 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 8.65-8.66 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, ArH), 8.92 (s, 1H, CH of triazole), 12.67 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 25.1, 113.1, 117.4, 118.0, 121.7, 121.9, 122.7, 122.9, 124.8, 124.9, 125.1, 125.5, 131.3, 133.5, 136.2, 140.8, 141.7, 146.0, 147.1, 148.4, 166.4 ppm.

• ۳-((۱-((۲-کلرو-۴-نیتروفنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو)-۵H-

۴،۲۱-تری آزینو [b-۵،۶] ایندول

بهره‌ی واکنش: ۸۵٪

دمای ذوب: ۲۵۵-۲۵۲ °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 4.74 (s, 2H, CH_2), 7.42-7.47 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.58-7.61 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.68-7.73 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.99-8.02 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, ArH), 8.30-8.33 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 8.35-8.39 (d of d, 1H, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.4$ Hz, ArH), 8.59-8.60 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 8.67 (s, 1H, CH of triazole), 12.68 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 25.1, 113.1, 118.0, 121.9, 123.0, 123.9, 126.3, 129.5, 129.6, 131.4, 139.5, 140.7, 141.6, 144.6, 147.1, 148.6, 166.5 ppm.

۳-۶- تهیه ترکیب ۵-(پروپ-۲-این-۱-ایل)-۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۴,۲۱,۵H- (۰/۲۸ g, ۱ mmol) ایندول

تری آزینو [b-۵,۶] ایندول

ترکیب ۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۴,۲۱,۵H- تری آزینو [b-۵,۶] ایندول (۰/۲۸ g, ۱ mmol) و پتاسیم کربنات (۰/۱۶ g, ۱/۲ mmol) در حلال DMF (۵ mL) در دمای محیط به مدت ۳۰ دقیقه هم زده شد؛ سپس پروپارژیل برمید (۰/۱۴ mL, ۱/۲ mmol) اضافه گردید (پیشرفت واکنش با TLC بررسی گردید). پس از کامل شدن واکنش، حلال تبخیر و رسوب به دست آمده در اتانول متبلور گردید.

• ۵-(پروپ-۲-این-۱-ایل)-۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۴,۲۱,۵H- تری آزینو [b-۵,۶]

[b] ایندول

• دمای ذوب: ۲۳۷-۲۳۵ °C بهره‌ی واکنش: ۹۰٪

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.20-3.22 (t, 1H, *J* = 3.0 Hz, CH), 3.44-3.46 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, CH), 4.23-4.24 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, CH₂), 5.29-5.30 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, CH₂), 7.52-7.57 (t of d, 1H, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.4 Hz, ArH), 7.80-7.85 (t of d, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, ArH), 7.87-7.89 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, ArH), 8.36-8.39 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, ArH); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 19.2, 30.9, 74.0, 76.2, 77.7, 80.4, 122.1, 123.8, 131.6, 140.6, 141.6, 145.9, 166.2 ppm.

۳-۷- سنتز مشتقات ۵-(۱-آریل)-۳,۲,۱-H- تری آزیل (۴-ایل) متیل)-۳-(۱-آریل)-

۱H-۳,۲,۱- تری آزیل (۴-ایل) متیل) تیو)-۴,۲۱,۵H- تری آزینو [b-۵,۶] ایندول

ترکیب ۵-(پروپ-۲-این-۱-ایل)-۳-(پروپ-۲-این-۱-ایل تیو)-۴,۲۱,۵H- تری آزینو [b-۵,۶] ایندول (۰/۲۸ g, ۱ mmol) و مس (II) استات (۰/۰۲ g, ۱ mmol) و سدیم آسکوربات (۰/۱۲ mmol, ۱/۲ mmol) در حلال اتانول (۴ mL) حل شد بعد از ۱۵ دقیقه آزیل آروماتیک (۰/۱۸ g, ۱/۲ mmol) به مخلوط واکنش اضافه شد (پیشرفت واکنش با TLC بررسی گردید). پس از پایان واکنش، رسوب به

دست آمده با آب شستشو داده شد و بعد از خشک شدن با ستون کروماتوگرافی خالص گردید. دمای ذوب، بهره‌ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده به صورت زیر می‌باشد.

• ۵-((۱-۳-نیترو-۴-کلروفنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)متیل-۳-((۱-۱)-۳)-

نیترو-۴-کلروفنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)متیل(تیو)-۵H-۴،۲۱-تری‌آزینو]

۵.۶-ب] ایندول

دمای ذوب: ۲۶۳-۲۶۵ °C بهره‌ی واکنش: ۷۵٪

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.72 (s, 2H, CH₂), 5.86 (s, 2H, CH₂), 7.47-7.52 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, ArH), 7.74-8.06 (m, 6H, ArH), 8.34-8.37 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, ArH), 8.38-8.47 (d of d, 2H, *J* = 23.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, ArH), 8.79 (s, 1H, CH of triazole), 8.85 (s, 1H, CH of triazole); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 25.0, 112.0, 116.9, 117.0, 118.0, 122.0, 122.5, 123.7, 124.7, 124.7, 125.1, 131.4, 133.3, 133.5, 135.7, 136.0, 140.7, 141.3, 143.9, 146.2, 146.5, 148.1, 167.1 ppm.

۴-۴-((۱-۵-کربوکسی‌فنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)متیل)-۵H-۴،۲۱-

تری‌آزینو] **۵.۶-ب] ایندول-۳-ایل**(تیو)متیل)-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول-۱-ایل)بنزوئیک اسید

دمای ذوب: ۲۹۰-۲۹۴ °C بهره‌ی واکنش: ۷۰٪

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.72 (s, 2H, CH₂), 5.85 (s, 2H, CH₂), 7.49-7.64 (m, 4H, ArH), 7.75-7.81 (m, 4H, ArH), 7.85-7.94 (m, 4H, ArH), 8.37 (s, 1H, CH of triazole), 8.39 (s, 1H, CH of triazole), 8.76 (s, 2H, OH of CO₂H)

• ۵-((۱-۴-نیتروفنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)متیل-۳-((۱-۱)-۴-نیتروفنیل)-

۱H-۳،۲،۱-تری‌آزول-۴-ایل)متیل(تیو)-۵H-۴،۲۱-تری‌آزینو] ایندول

دمای ذوب: ۲۲۰-۲۲۲ °C بهره‌ی واکنش: ۷۰٪

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 4.23 (s, 2H, CH_2), 5.83 (s, 2H, CH_2), 7.50-8.43 (m, 12H, ArH), 9.0 (s, 2H, CH of triazole).

• ۵-((۲-کلرو-۴-نیتروفنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)-۳-((۱-۲)-
کلرو-۴-نیتروفنیل)-۱H-۳،۲،۱-تری آزول-۴-ایل)متیل)تیو-۵H-۴،۲۱-تری آزینو]
[b-۵،۶ ایندول

بهره‌ی واکنش: ۷۵٪

دمای ذوب: ۲۵۵-۲۵۲ °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 4.24 (s, 2H, CH_2), 5.85 (s, 2H, CH_2), 7.51-7.56 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.78-7.83 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.95-7.98 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, ArH), 8.35-8.41 (m, 4H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 8.611-8.619 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 8.81 (s, 2H, CH of triazole); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 74.0, 80.4, 112.2, 118.0, 122.1, 123.7, 124.0, 126.3, 126.8, 129.6, 129.7, 131.6, 139.4, 141.1, 141.7, 142.5, 146.4, 148.7, 160.3 ppm

مراج

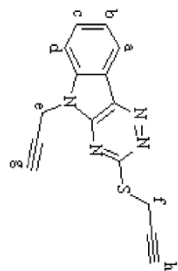
- [1] Blum, C. A.; Zheng, X.; De Lombaert, S. Design, Synthesis and biological evaluation of substituted 2-cyclohexyl-4-phenyl-1 H-imidazoles: Potent and selective neuropeptide Y5-receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **2004**, *7*, 2318-25.
- [2] Coura, J. R.; De Castro, S. L. A, critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem. In. Os. Cruz.* **2002**, *7*, 3-24.
- [3] Liverton, N. J.; Butcher, J. W.; Claiborne, C. F.; Claremon, D. A.; Libby, B. E.; Nguyen, K. T.; Pitzenberger, S. M.; Selnick, H. G, Smith, G. R.; Tebben, A.; Vacca, J. P. Design and synthesis of potent, selective, and orally bioavailable tetrasubstituted imidazole inhibitors of P38 mitogen-activated protein kinase. *J. Med. Chem.* **1999**, *12*, 2180-90.
- [4] Hong, V.; Presolski, S. I.; Ma, C.; Finn, M. G. Analysis and optimization of copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition for bioconjugation. *Angew. Chem.* **2009**, *11*, 10063-7.
- [5] Dabiri, M.; Salehi, P.; Otokesh, S.; Baghbanzadeh, M.; Kozehgary, G.; Mohammadi, A. A. Efficient synthesis of mono-and disubstituted 2, 3-dihydroquinazolin-4 (1H)-ones using $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ as a reusable catalyst in water and ethanol. *Tetrahedron. Lett.* **2005**, *5*, 6123-6.
- [6] Niwano, Y.; Seo, A.; Kanai, K.; Hamaguchi, H.; Uchida, K.; Yamaguchi, H. Therapeutic efficacy of Ianoconazole, a new imidazole antimycotic agent, for experimental cutaneous candidiasis in guinea pigs. *Anti. Agent. Chem.* **1994**, *9*, 2204-6.
- [7] Li, D.; Sun, Y.; Chen, S.; Yao, J.; Zhang, Y.; Xia, Y.; Yang, D. Highly Porous FeS/Carbon Fibers Derived from Fe-Carrageenan Biomass: High-capacity and Durable Anodes for Sodium-Ion Batteries. *ACS. Appl. Mater. Inter.* **2018**, *10*, 17175-82.
- [8] Gill, C.; Jadhav, G.; Shaikh, M.; Kale, R.; Ghawalkar, A.; Nagargoje, D.; Shiradkar, M. Clubbed [1, 2, 3] triazoles by fluorine benzimidazole: a novel approach to H37Rv inhibitors as a potential treatment for tuberculosis. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *8*, 6244-7.
- [9] Zhou, Q.; Qin, B.; Wang, J.; Wang, H.; Wang, F. Effects of preparation parameters on the wetting features of surfactant-magnetized water for dust control in Luwa mine, China. *Powd. Tech.* **2018**, *11*, 7-15.

- [10] Daugaard, A. E.; Hvilsted, S. Functional materials by click chemistry. *Technical University of Denmark (DTU)*. **2009**, *9*, 61-74
- [11] Helms, B.; Mynar, J. L.; Hawker, C. J.; Frechet, J. M. Dendronized linear polymers via “click chemistry”. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *12*, 15020-1.
- [12] Walsh, J. C.; Kolb, H. C. Applications of click chemistry in radiopharmaceutical development. *Chim. Int. J. Chem.* **2010**, *6*, 29-33.
- [13] Kamal, A.; Shankaraiah, N.; Devaiah, V.; Reddy, K. L.; Juvekar, A.; Sen, S.; Kurian, N.; Zingde, S. Synthesis of 1, 2, 3-triazole-linked pyrrolobenzodiazepine conjugates employing ‘click’chemistry: DNA-binding affinity and anticancer activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *5*, 1468-73.
- [14] Yadav, J. S.; Reddy, B. S.; Reddy, GM.; Chary, D. N. Three component, regioselective, one-pot synthesis of β -hydroxytriazoles from epoxides via ‘click reactions’. *Tetrahedron. Lett.* **2007**, *4*, 8773-6.
- [15] Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the recent decade. *Tetrahedron. Lett.* **2016**, *7*, 5257-83.
- [16] Dunkle, M.; West, C.; Pereira, A.; der Plas, S. V.; Madder, A.; Farrell, W. Synthesis of stationary phases containing pyridine, phenol, aniline and morpholine via click chemistry and their characterization and evaluation in supercritical fluid chromatography. *Chromatogr.* **2014**, *6*, 85-103.
- [17] Jacob, K.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Jandt, K. D.; Keller, T. F. Cu on porous glass: An easily recyclable catalyst for the microwave-assisted azide–alkyne cycloaddition in water. *Appl. Catal. A. Gen.* **2013**, *3*, 94-100.
- [18] L'abbé, G.; Beenaerts, L. Influence of electron-withdrawing N-1 substituents on the thermal behaviour of 5-azido-1, 2, 3-triazoles. *Tetrahedron. Lett.* **1989**, *3*, 749-56.
- [19] Li, D.; Sun, Y.; Chen, S.; Yao, J.; Zhang, Y.; Xia, Y.; Yang, D. Highly Porous FeS/Carbon Fibers Derived from Fe-Carrageenan Biomass: High-capacity and Durable Anodes for Sodium-Ion Batteries. *ACS. Appl. Mater. Inert.* **2018**, *10*, 17175-82.
- [20] Walters, T. R.; Aur, R. J.; Hernandez, K.; Vietti, T.; Pinkel, D. 6-azauridine in combination chemotherapy of childhood acute myelocytic leukemia. *Canc. Chem. Lett.* **1972**, *4*, 1057-60.

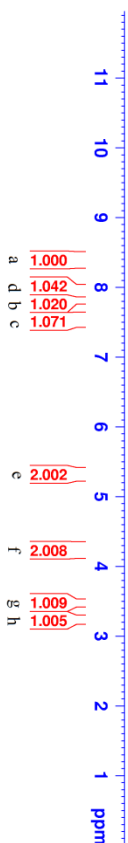
- [21] Tomas, F.; Abboud, J. L.; Laynez, J.; Notario, R.; Santos, L.; Nilsson, S. O.; Catalan, J.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. Tautomerism and aromaticity in 1, 2, 3-triazoles: the case of benzotriazole. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *9*, 7348-53.
- [22] Totobenazara, J.; Burke, A. J. New click-chemistry methods for 1, 2, 3-triazoles synthesis: recent advances and applications. *Tetrahedron. Lett.* **2015**, *7*, 2853-9.
- [23] Gilchrist, T. L.; Gymer, G. E. 1, 2, 3-Triazoles. in *Advances in Heterocyclic Chemistry*. **1974**, *6*, 33-85.
- [24] Silvestri, I. P.; Andemarian, F.; Khairallah, G. N.; Yap, S. W.; Quach, T.; Tsegay, S.; Williams, C. M.; Richard, A. J.; Donnelly, P. S.; Williams, S. J. Copper (I)-catalyzed cycloaddition of silver acetylides and azides: incorporation of volatile acetylenes into the triazole core. *Org. Biom. Chem.* **2011**, *9*, 6082-8.
- [25] Fokin, V.; Jia, G.; Sharpless, K. B. Scripps Research Institute, assignee. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *Hong Kong University of Science, Technology (HKUST)*. **2013**, *8*, 372,986.
- [26] Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *6*, 15998-9.
- [27] Yadav, J. S.; Reddy, B. S.; Reddy, GM.; Chary, D. N. Three component, regioselective, one-pot synthesis of β -hydroxytriazoles from epoxides via 'click reactions'. *Tetrahedron. Lett.* **2007**, *4*, 8773-6.
- [28] Kim, D. G.; Zhuravlyova, A.V. New synthesis of the [1, 3] thiazolo-[3', 2': 2, 3][1, 2, 4] triazino [5, 6-b] indole system. *Chem. Het. Comp.* **2009**, *5*, 1281-2.

ضمیمہ

طیف ہای $^{13}\text{C-NMR}$ و $^1\text{H-NMR}$



- 8.392
- 8.366
- 7.896
- 7.870
- 7.856
- 7.853
- 7.833
- 7.830
- 7.806
- 7.802
- 7.573
- 7.569
- 7.549
- 7.546
- 7.543
- 7.524
- 7.520
- 5.301
- 5.293
- 4.241
- 4.233
- 3.461
- 3.453
- 3.445
- 3.361
- 3.225
- 3.216
- 3.208
- 2.528
- 2.522
- 2.517



```

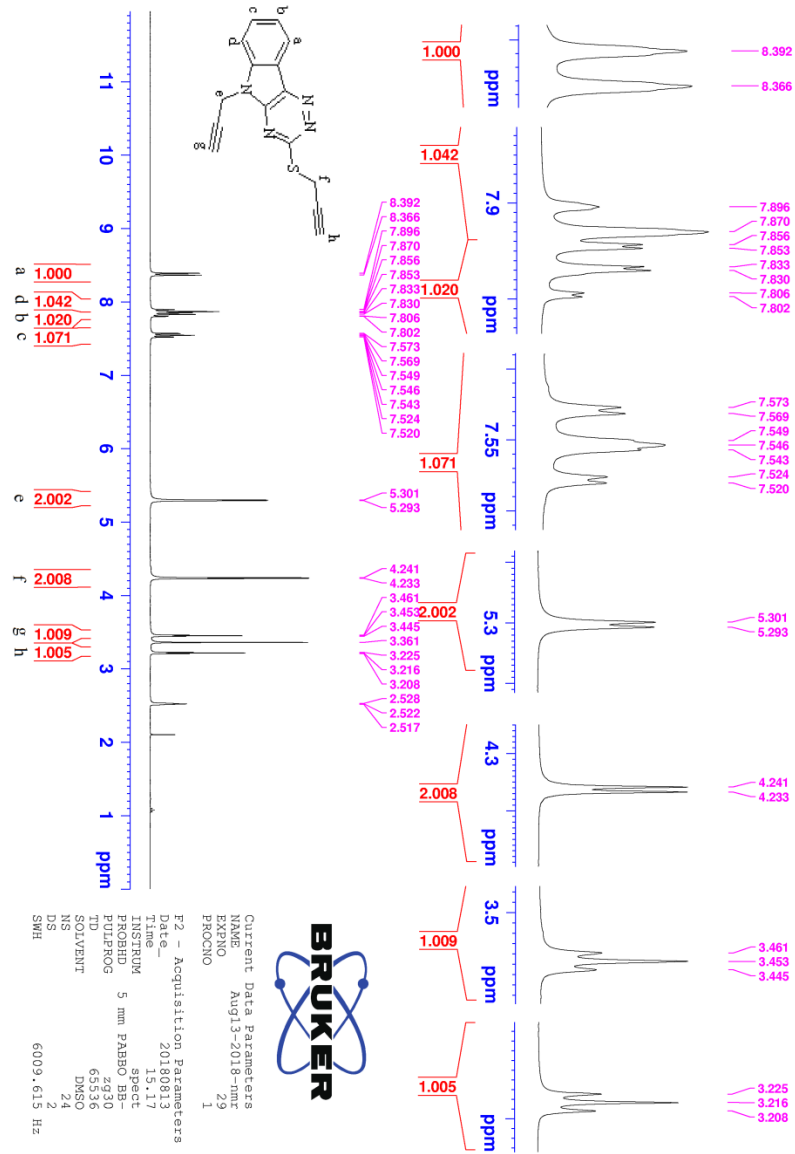
Current Data Parameters
NAME      Aug13-2018-nm5
EXPNO    2
PROCNO   1

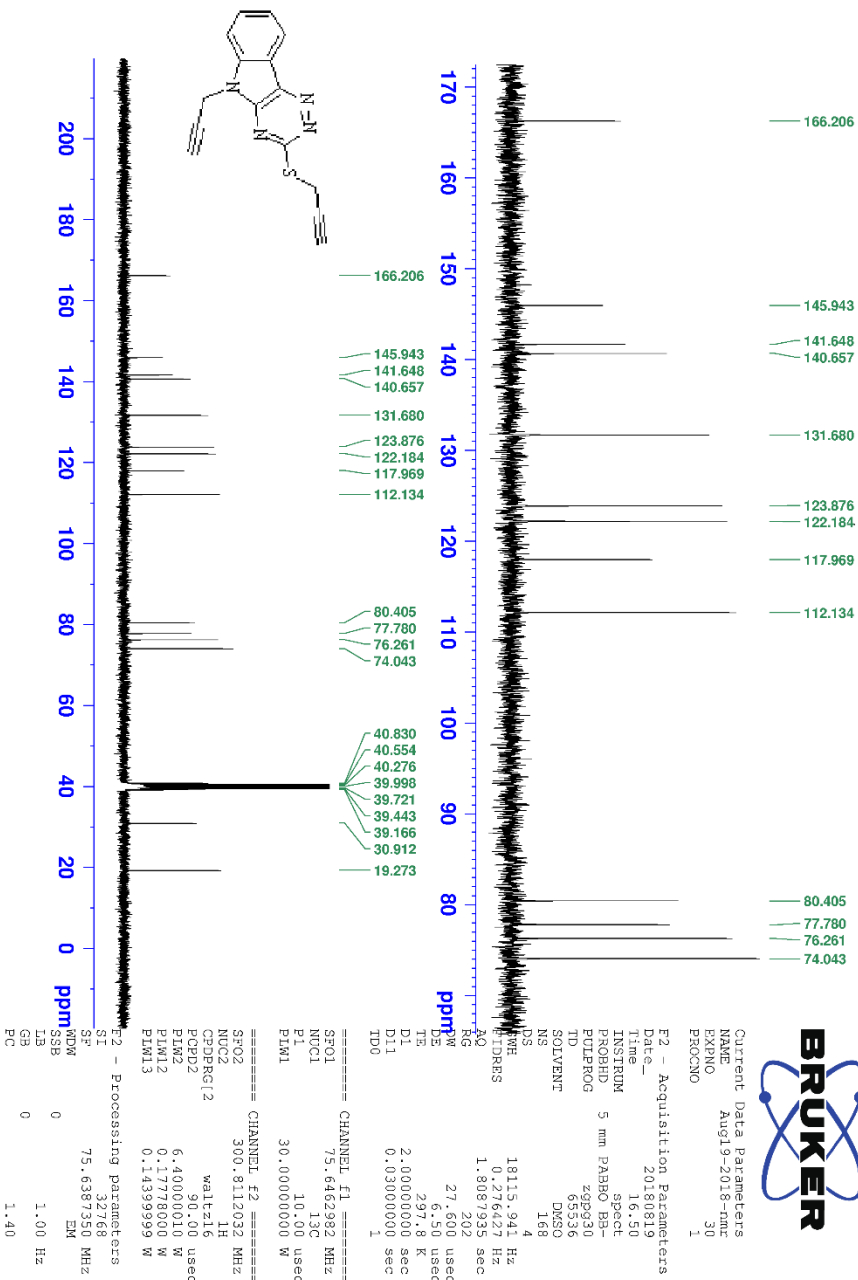
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20180813
Time     15.17
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm PABBO z430
PULPROG zgpg30
TD       65536
SOLVENT  DMSO
NS       24
DS       2
SWH      6009.615 Hz
FIDRES   0.091699 Hz
AQ       5.429322 sec
RG       158.22
DE       83.200 usec
TE       6.50 usec
D1       296.7 K
D11      1.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1    300.3118576 MHz
NUC1    1H
P1      15.00 usec
PL1M1   6.40000010 W

F2 - Processing parameters
SI      65536
SF      300.8100000 MHz
WDW     EM
SSB     0
GB      0.30 Hz
PC      1.00
  
```

طیف ششماره ۱: ¹H-NMR ترکیب ششماره ۲۳ در DMSO





طیف شماره ۲: ¹³C-NMR ترکیب شماره ۲ در DMSO



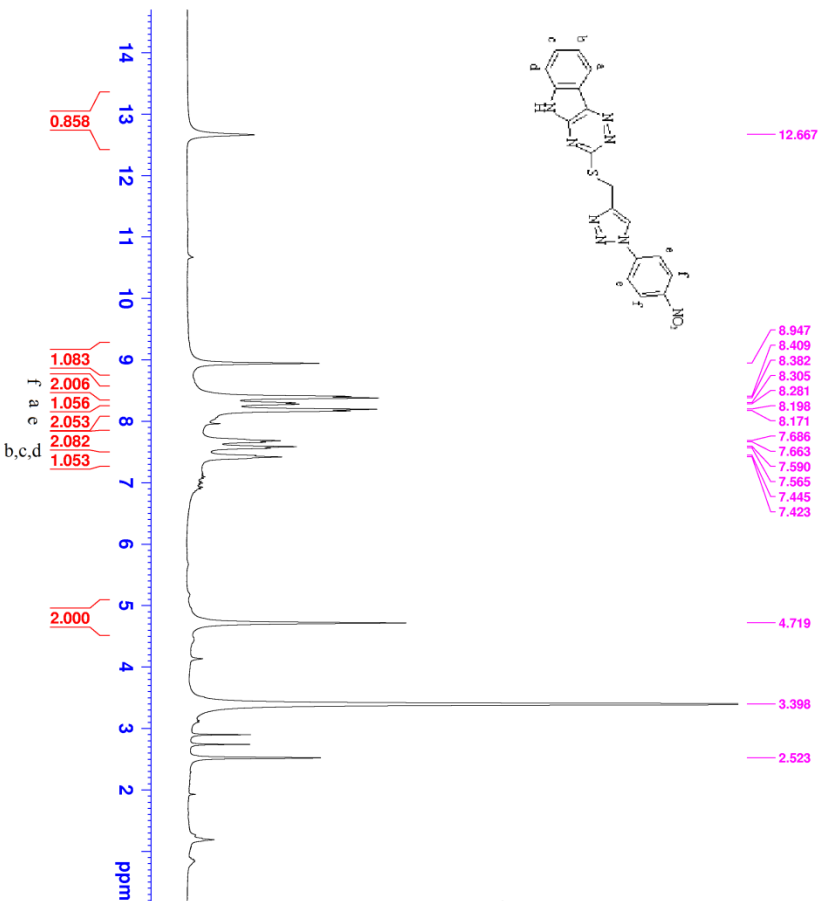
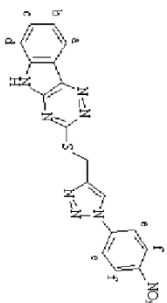
Current Data Parameters
NAME Jun09-2018-rm
EXPNO 30
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20180610
Time 11.55
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm EBBB0 BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 112
DS 2
SWH 6009.615 Hz
FIDRES 0.091699 Hz
AQ 5.4525952 sec
RG 127.720
DM 83.250 usec
DE 298.0 K
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.8118576 MHz
NUC1 1H
P1 15.00 usec
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.8100000 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 0
PC 1.00



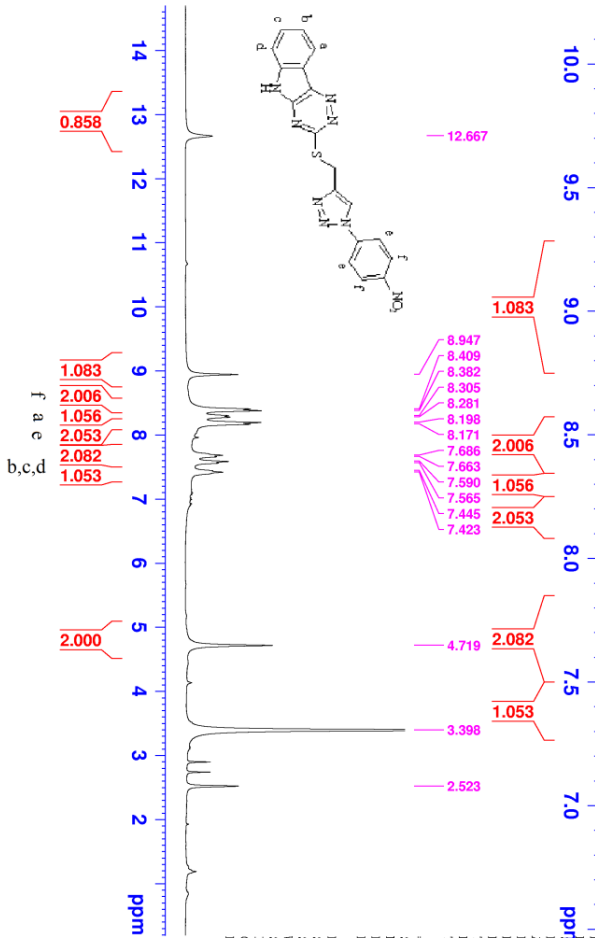
طیف شماره ۳ : ¹H-NMR : ترکیب شماره ۲۶a در DMSO



Current Data Parameters
 NAME Jun09-2018-nmc
 EXPNO 50
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20180610
 Time 11.55
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8100000 MHz
 SSB 0
 GB 0
 PC 1.00

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.8118576 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PL1 6.40000010 W
 PL11 6.40000010 W
 F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8100000 MHz
 SSB 0
 GB 0
 PC 1.00





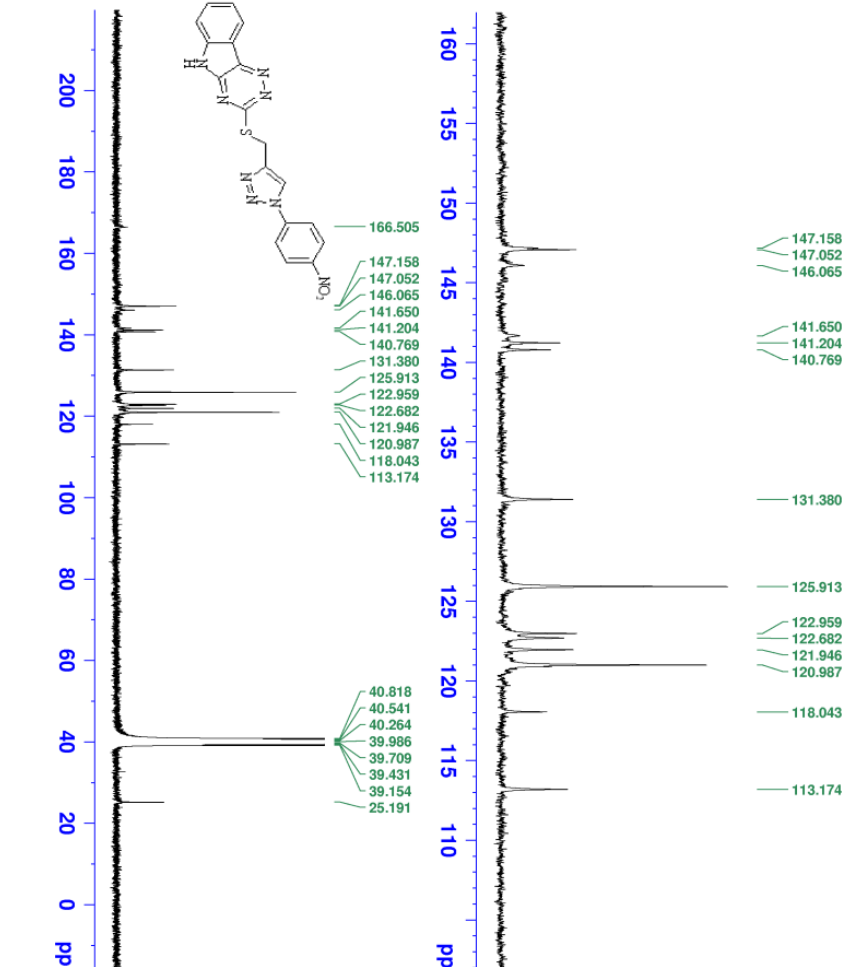
Current Data Parameters
NAME Jun17-2018-nmr
EXPNO 12
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180617
Time 17.54
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 3544
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.27642 Hz
AQ 1.8087932 sec
RG 27
SF 27.400 usec
AQ 1.8087932 sec
SFO1 75.6462982 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLM1 30.00000000 W

==== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.6462982 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLM1 30.00000000 W

==== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.8112032 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLM2 6.40000010 W
PLM12 0.17778000 W
PLM13 0.143399999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.6387330 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 0
PC 1.40



طیف شماره ۴: $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب شماره ۲۹a در DMSO



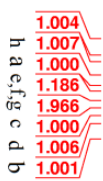
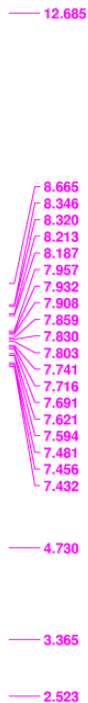
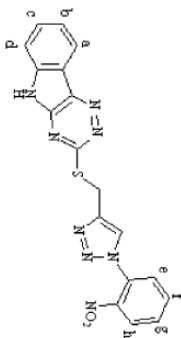
Current Data Parameters
NAME Jun09-2018-nmr
EXPNO 49
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20180610
Time 11.38
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 88
DS 2
SWH 6009.615 Hz
FIDRES 0.091699 Hz
AQ 5.4525952 sec
RG 202
DM 83.200 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.811876 MHz
NUC1 1H
P1 15.00 usec
PL1 6.40000010 W
PLM1

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.810000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



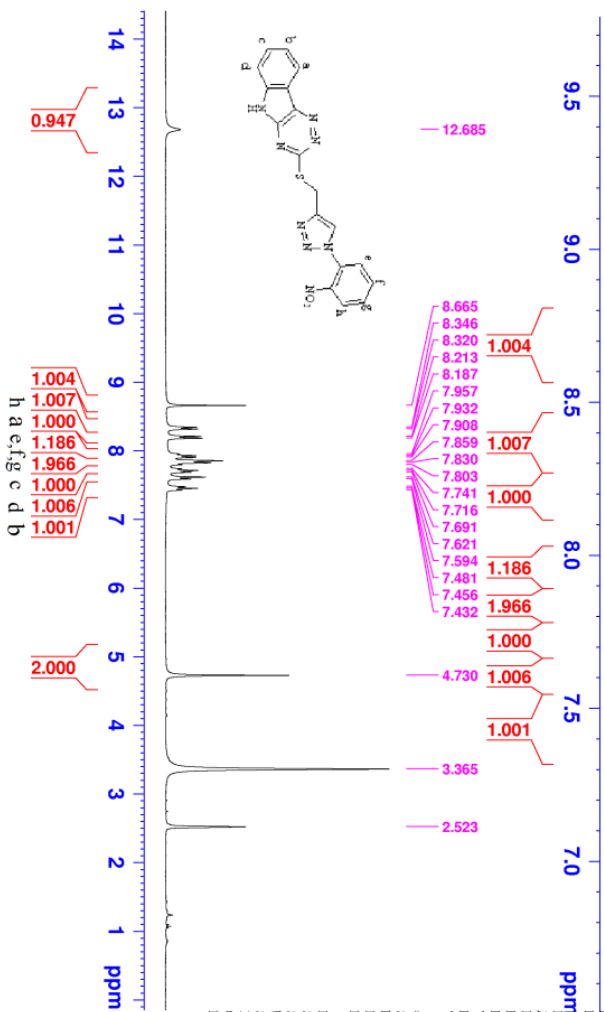
طیف شماره ۵ : ¹H-NMR ترکیب شماره ۲b در DMSO



Current Data Parameters
NAME Jun09-2018-nmr
EXNO 49
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180610
Time 11.38
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BBI-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 89
DS 2

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.8118576 MHz
NUC1 1H
P1 15.00 usec
PIW1 6.40000010 W
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.8100000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00





Current Data Parameters
NAME Dr. Iranshahi
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20180618
Time 9:24
INSTRUM 5 mm PABBO BB-
PROBHD zgpg30
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 9024
DS 4
SFO1 18115.941 Hz
SFO2 0.276427 Hz
FIDRES 1.8087935 sec
AQ 202
RG 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 299.6 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

CHANNEL #1

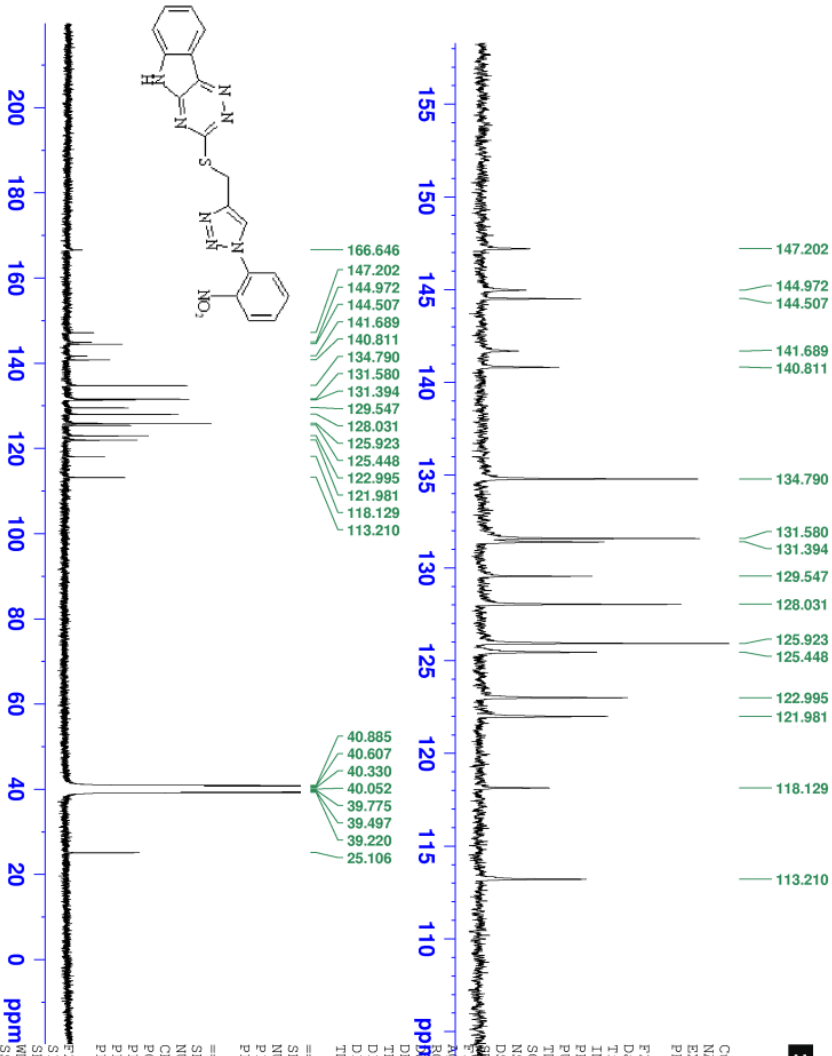
SFO1 75.6462982 MHz
NUC1 ¹³C
P1 10.00 usec
PLM1 30.00000000 W

CHANNEL #2

SFO2 300.8112032 MHz
NUC2 ¹H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLM2 6.40000010 W
PLM12 0.17778000 W
PLM13 0.14399999 W

F2 - Processing parameters

SI 32768
SF 75.6387350 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



طیف شماره ۹: ¹³C-NMR ترکیب شماره ۲b در DMSO



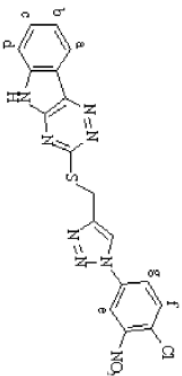
Current Data Parameters
NAME Jun02-2018-nm
EXPNO 30
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

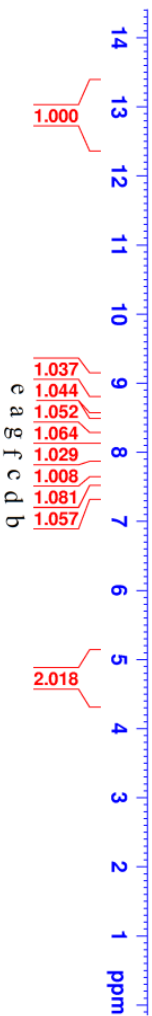
Date_ 20180603
Time 10.12
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 112
DS 2
SMH 6009.615 Hz
FIDRES 0.091699 Hz
AQ 5.4925952 sec
RG 202
DM 83.200 usec
DE 6.50 usec
TE 297.8 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.8118576 MHz
NUC1 1H
P1 15.00 usec
PIW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.8100000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



- 12.678
- 8.923
- 8.663
- 8.656
- 8.321
- 8.295
- 8.275
- 8.246
- 8.001
- 7.971
- 7.726
- 7.701
- 7.676
- 7.600
- 7.574
- 7.463
- 7.438
- 7.414
- 4.724
- 3.369
- 2.522



طیف شماره ۷: $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۲۶ در DMSO



Current Data Parameters
NAME Jun02-2018-nmr
EXPERNO 30
PROCNO 1

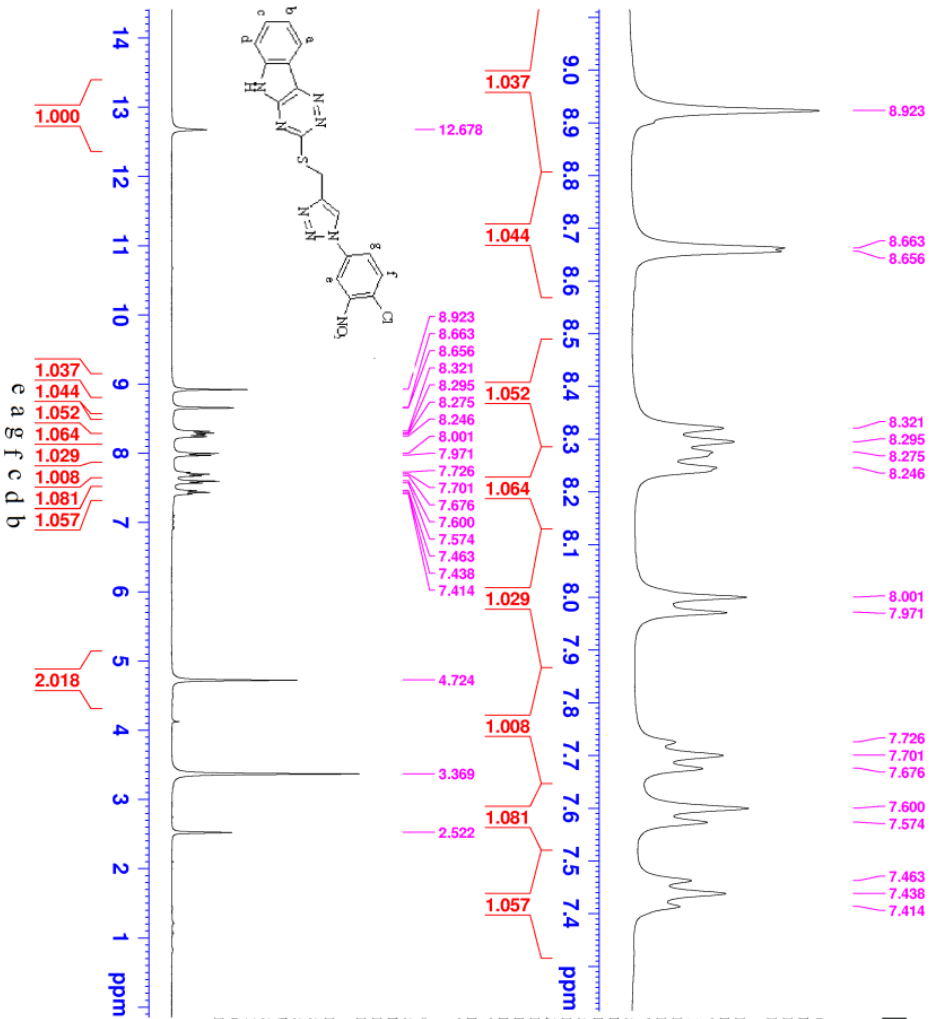
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180603
Time 10.12
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 112

DS 2
SMH 6009.613 Hz
FIDRES 0.091899 Hz
AQ 5.452592 sec

RG 202
DM 83.200 usec
DE 6.70 usec
TE 297.8 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.8118576 MHz
NUC1 1H
P1 15.00 usec
PLM1 6.400000010 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.8100000 MHz
NDW EM
SSB 0
CB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



طیف شماره ۸ : $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب شماره ۲۶c در DMSO



Current Data Parameters
NAME Jun11-2018-nmr
EXPNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20180612
Time 3.20
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 12288
DS 4
SSBH
FREQ 18115.941 Hz
ADDRS 0.276427 Hz
RG 1.8087935 sec
AQ 2.02
RG 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 301.4 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====

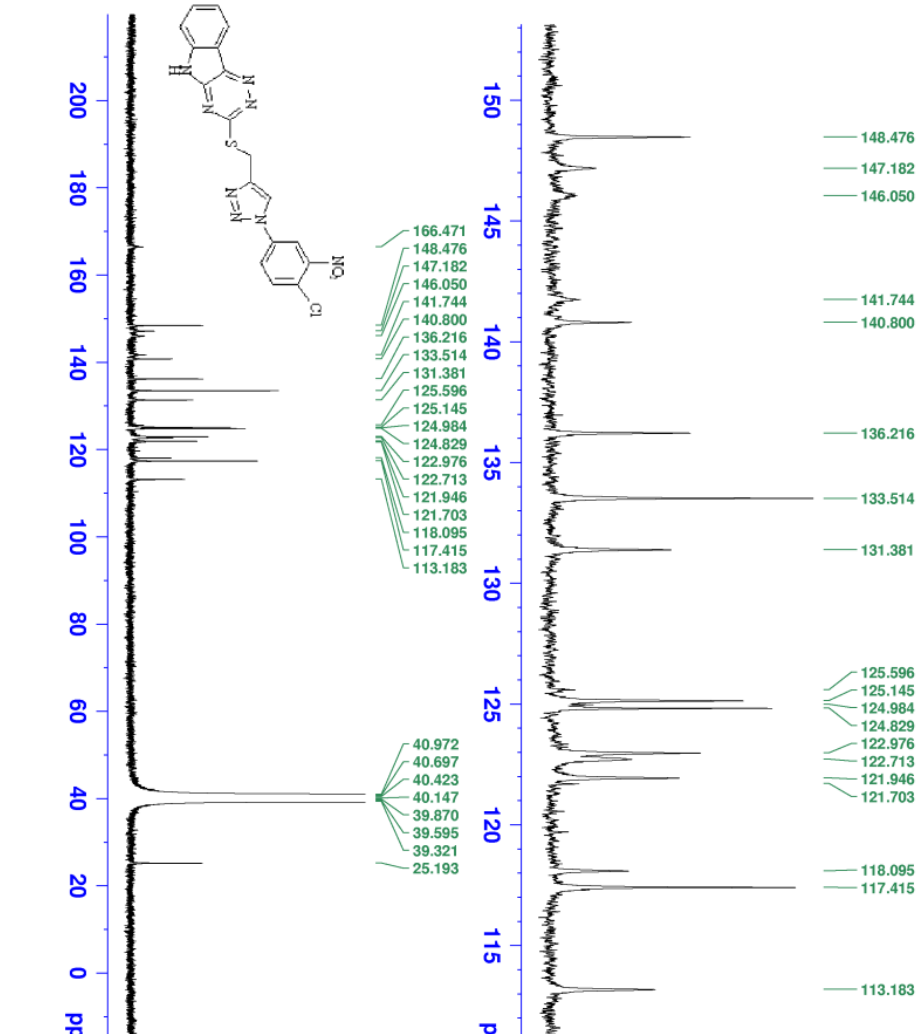
SFO1 75.6462982 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 30.00000000 W

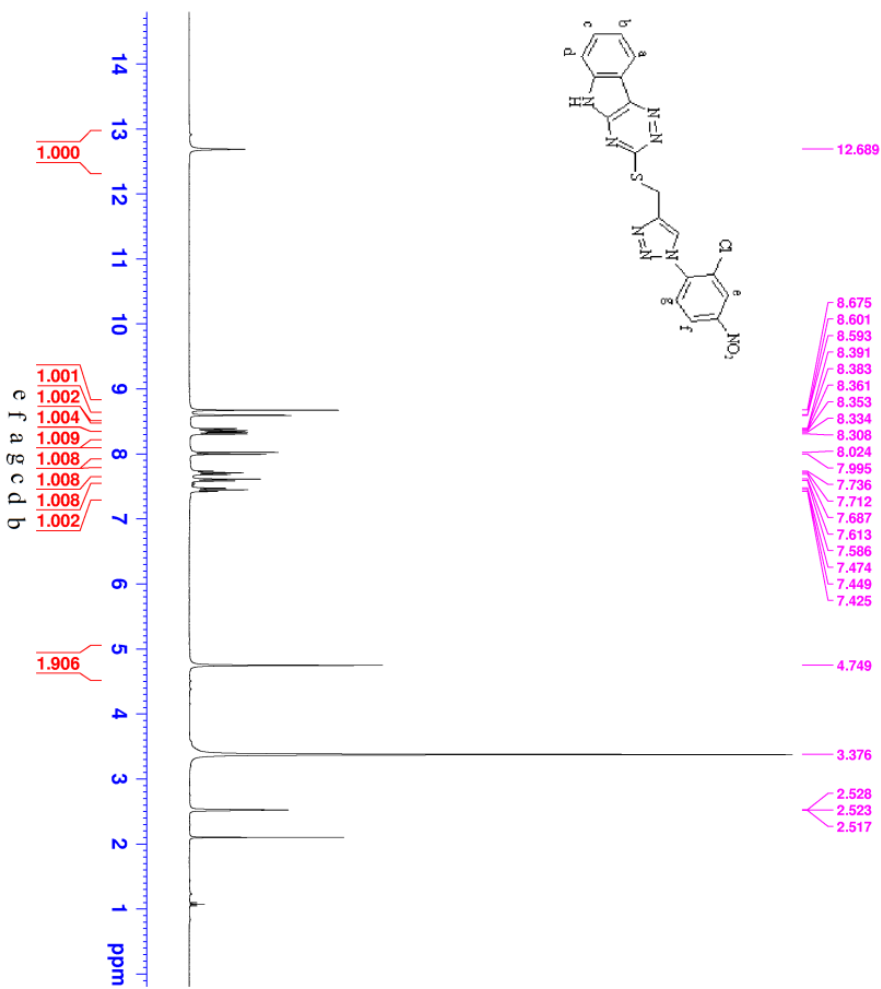
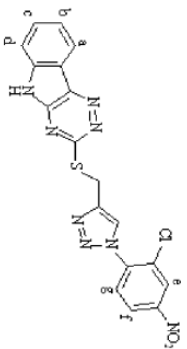
==== CHANNEL f2 =====

SFO2 300.8112032 MHz
NUC2 1H
P2 10.00 usec
PL2 30.00000000 W

==== CHANNEL f3 =====

SF 75.6387350 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 0
PC 1.40





طیف شماره ۹ : ¹H-NMR ترکیب شماره ۴d در DMSO

```

Current Data Parameters
NAME      Aug13-2018-nmr
EXPNO    33
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20180813
Time     16.25
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB-
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  DMSO
NS       24
DS       2
SFO1     6009.613 Hz
SF       0.091609 Hz
AQ       5.425952 sec
RG       138.22
DM       83.200 usec
DE       6.50 usec
TE       296.8 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     300.8118576 MHz
NUC1     1H
P1       15.00 usec
P1M1    6.40000010 W

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       300.8100000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```




Current Data Parameters
 NAME Aug13-2018-pmr
 EXPNO 33
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20180813
 Time 16.25

INSTRUM 5 mm PABBO BB-
 PROBHD spect
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 24
 DS 2
 SWH 6009.615 Hz
 FIDPRES 0.091699 Hz
 AQ 5.4525952 sec
 RG 158.22
 DW 83.200 usec
 DE 6.50 usec
 TE 296.8 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 300.8118576 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 P1M1 6.40000010 W
 F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8100000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00





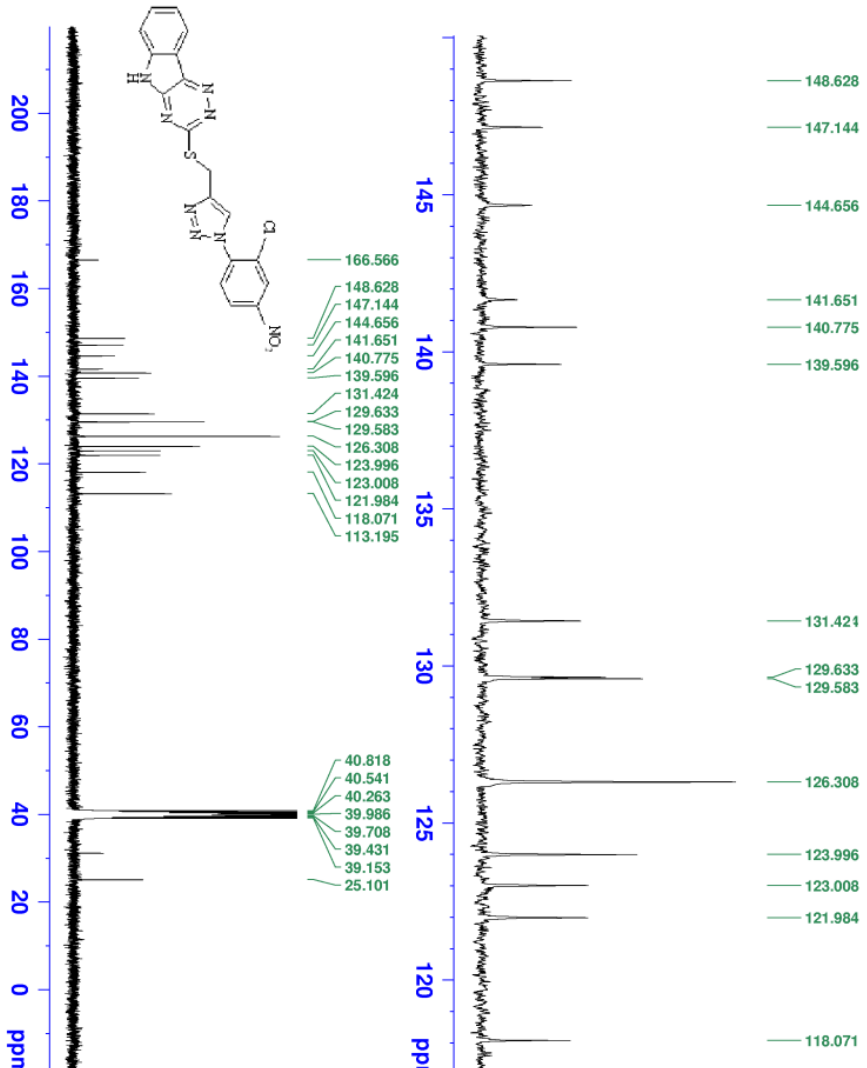
Current Data Parameters
NAME Aug19-2018-nmr
EXPNO 32
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180819
Time 18.25
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 1024
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
AQ 27.600 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL #1 =====
SFO1 75.6462982 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 30.00000000 W

==== CHANNEL #2 =====
SFO2 300.8112032 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
P1M2 6.40000010 W
P1M12 0.17778000 W
P1M13 0.14399999 W

SI - Processing parameters
SF 75.6387350 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 0
PC 1.40

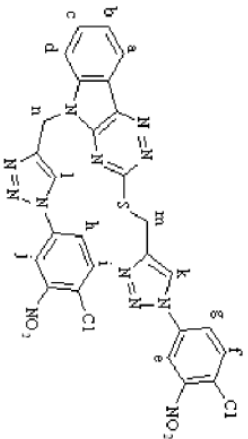
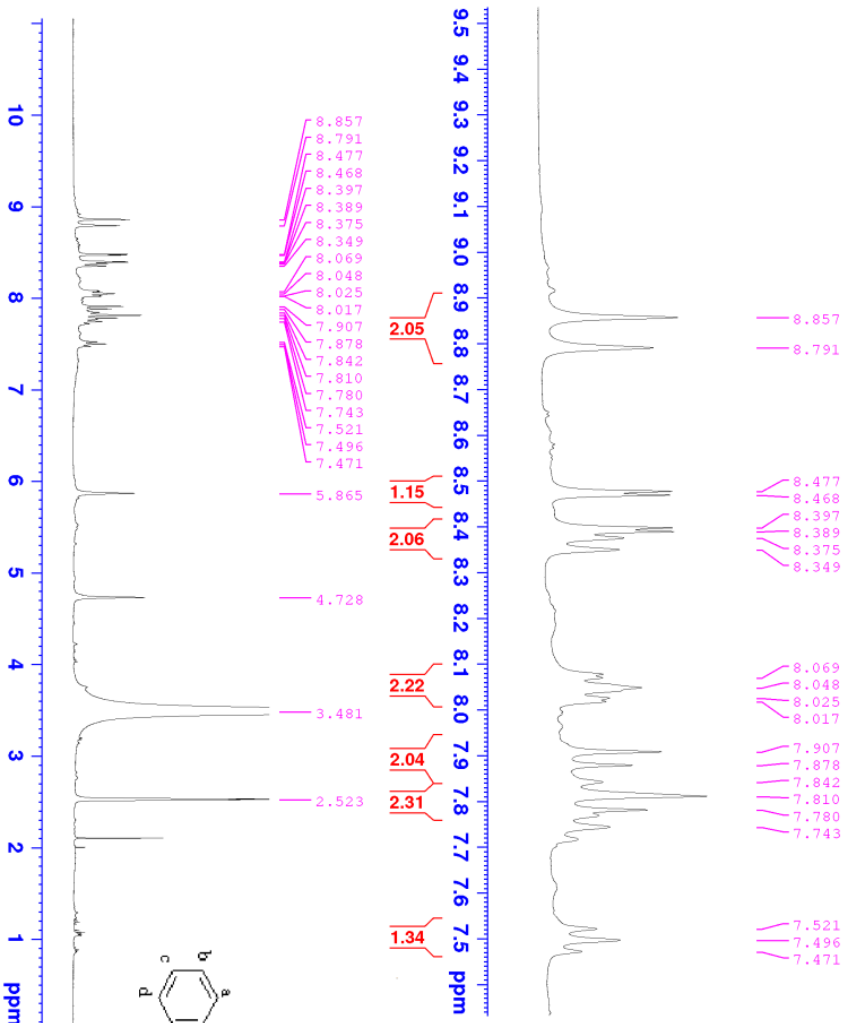


طیف شماره ۱۰ : $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب شماره ۲ در DMSO



Current Data Parameters
 NAME Sep12-2019-nmr
 EXPNO 9
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20180912
 Time 14:57
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 256
 DS 2
 SMH 6009.615 Hz
 FIDRES 0.091698 Hz
 AQ 5.432952 sec
 RG 89.13
 DW 83.200 usec
 DE 6.50 usec
 TE 296.8 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1



2.05 k,l
 1.15 a
 2.06 c,d,f
 2.22 g,h,i
 2.04 b
 2.31 n
 1.34 m

طیف شماره ۱۱ : $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۲۷a در DMSO



Current Data Parameters
NAME Sep21-2018-nmr
EXPNO 16
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180922
Time 5.55

INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 10240
DS 4

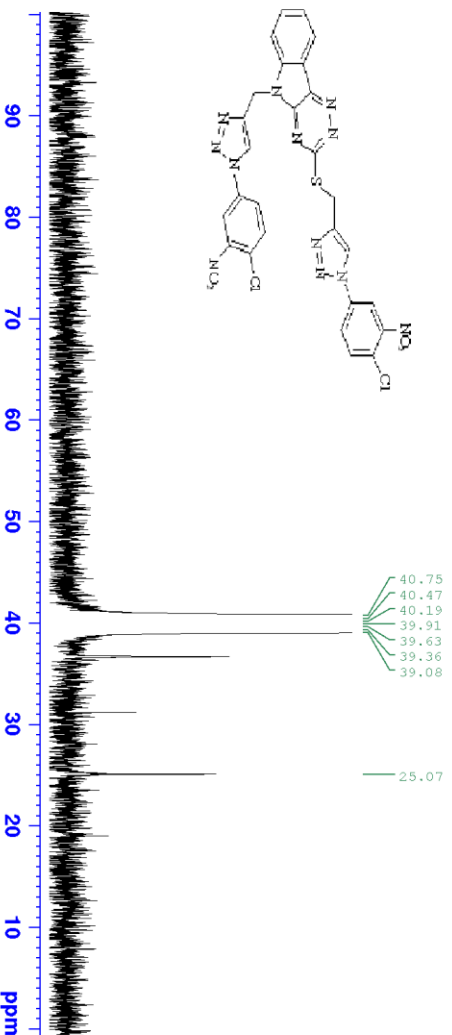
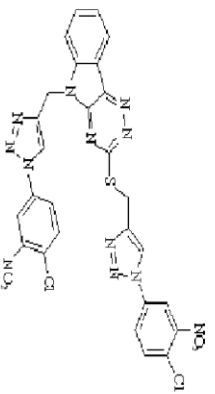
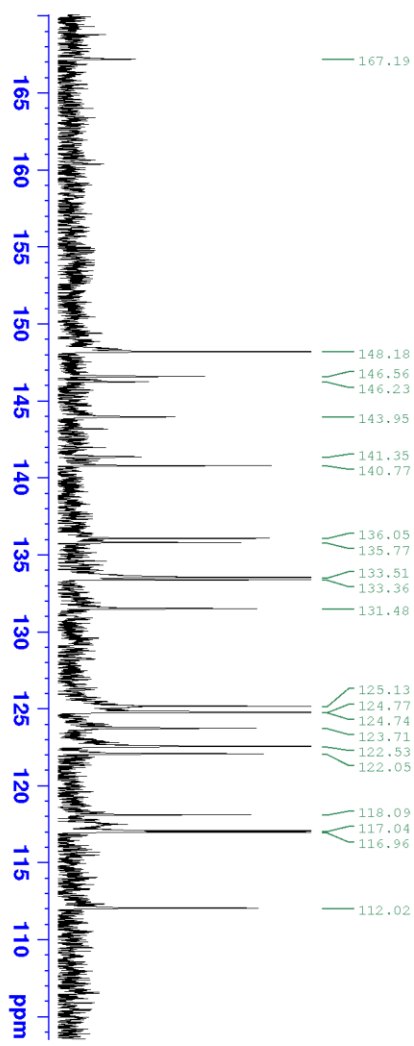
SRH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8687959 sec
RG 202

DW 27.600 usec
DE 6.90 usec
TE 300.2 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

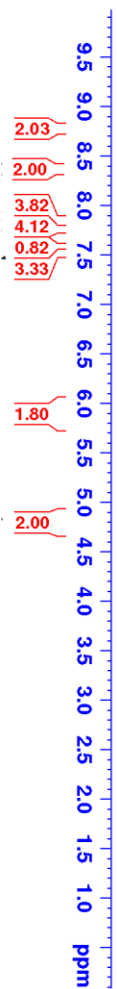
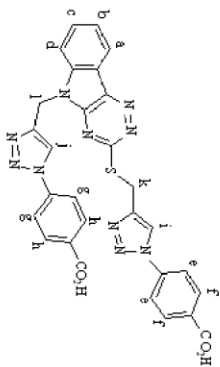
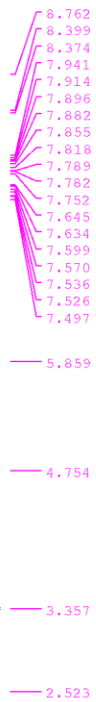
===== CHANNEL f1 =====
SE01 73.6462982 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 30.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SE02 300.8112032 MHz
NUC2 1H
P2 1.00 usec
PL2 1.40 W

===== Processing parameters =====
SI 32768
SF 75.6387350 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



طیف شماره ۱۲ : ۱H-NMR ترکیب شماره ۲۷a در DMSO



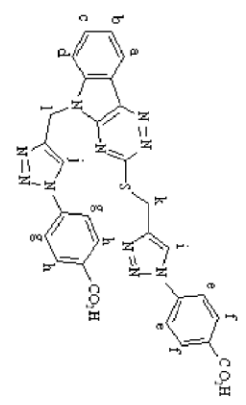
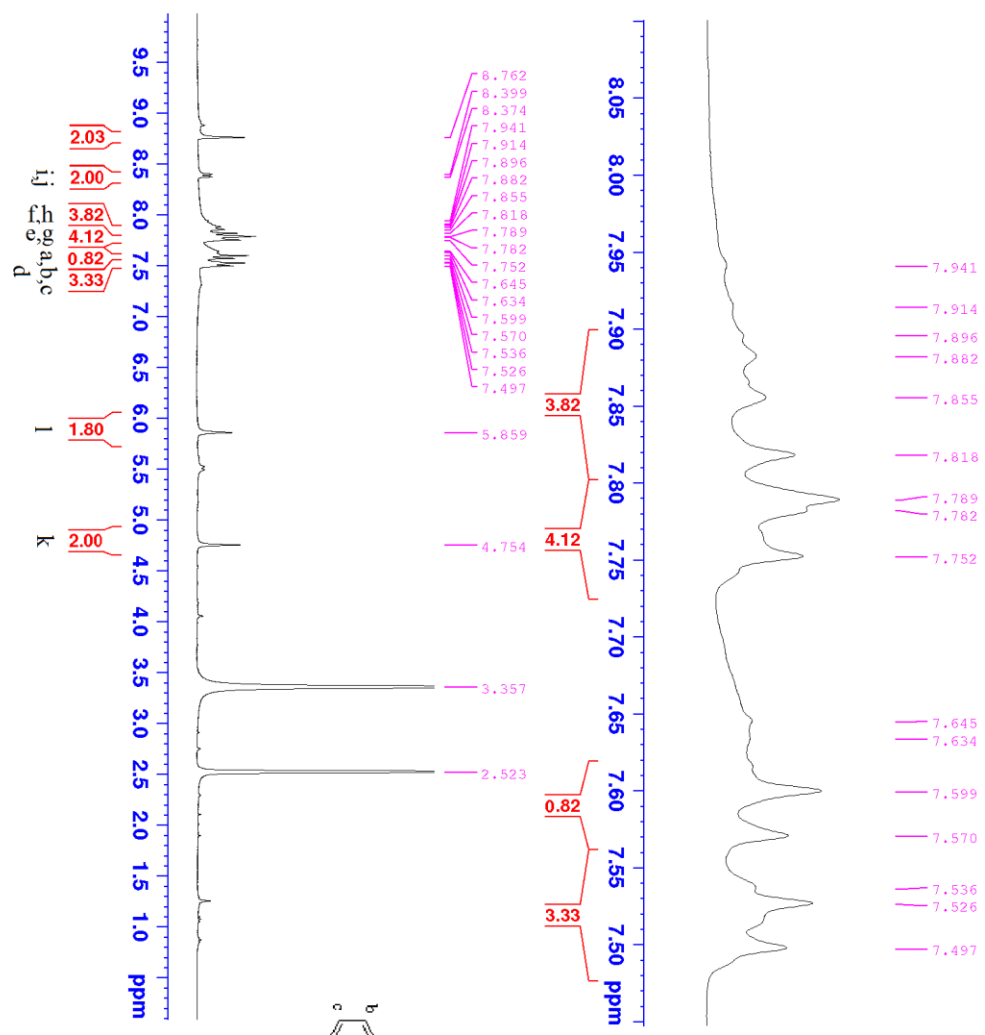
طیف شماره ۱۳ : $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۲۷b در DMSO

Current Data Parameters
 NAME Sep21-2018-TM
 EXPNO 31
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20180923
 Time 10:48
 INSTRUM spect
 PROSHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 200
 DS 2
 SWH 6009.615 Hz
 FIDRES 0.091699 Hz
 AQ 5.4525952 sec
 RG 202
 DW 83.200 usec
 DE 6.50 usec
 TE 296.9 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1
 ===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.811876 MHz
 NUCL 1H
 P1 15.00 usec
 PL1 6.40000010 W
 F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.8100000 MHz
 MDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Current Data Parameters
 NAME Sep21-2018-nmr
 EXPNO 50
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20180923
 Time 10.48
 INSTRUM spect
 PROSHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 200
 DS 2
 SWH 6009.615 Hz
 FIDRES 0.091699 Hz
 AQ 5.4579592 sec





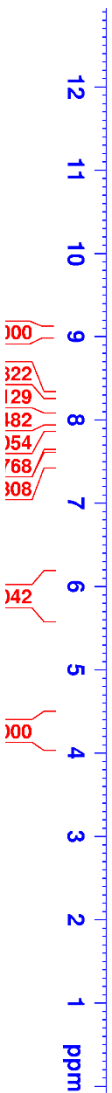
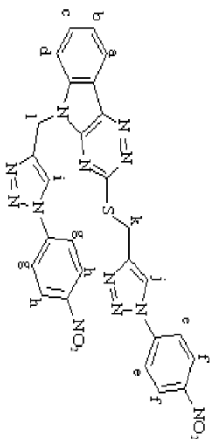
Current Data Parameters
NAME Jun02-2018-nmr
EXPNO 31
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20180603
Time 11.21
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 236
DS 2
SWH 6009.615 Hz
FIDRES 0.091699 Hz
AQ 5.4525952 sec
RG 202
DM 83.200 usec
DE 6.50 usec
TE 298.6 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.8119576 MHz
NUC1 1H
P1 15.00 usec
PLW1 6.40000010 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.8100000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



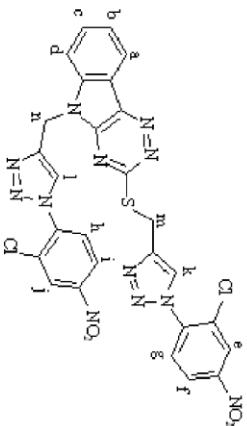
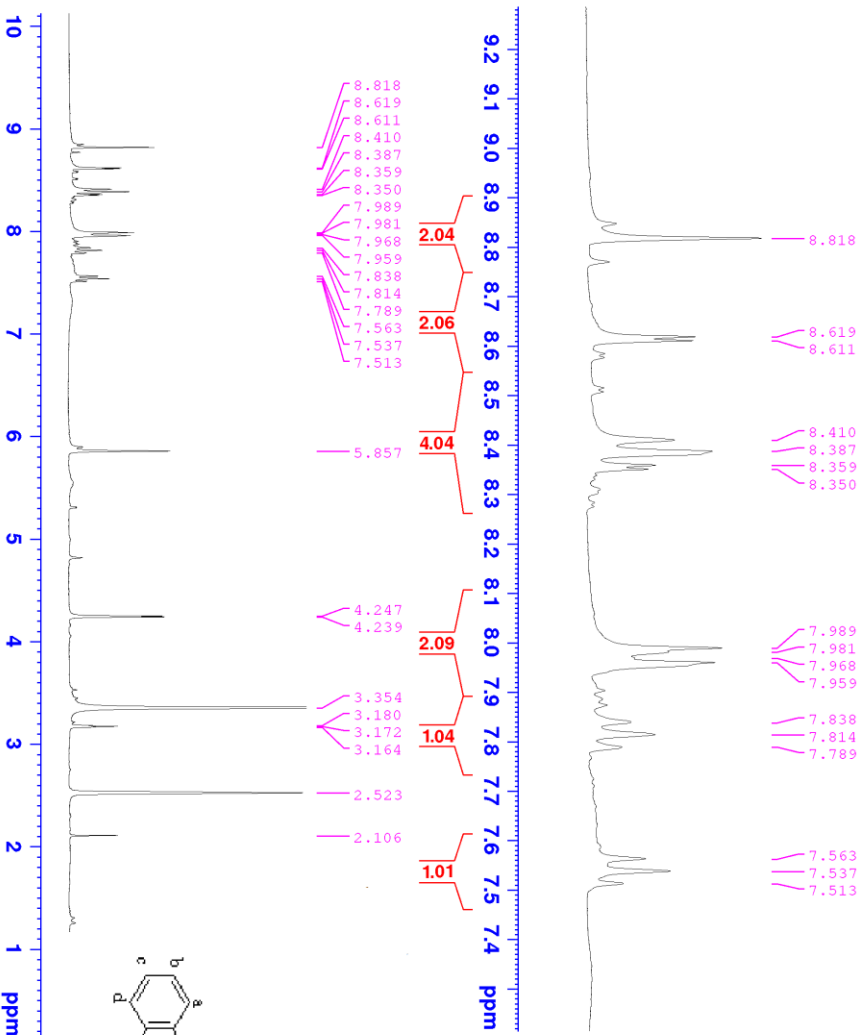
طیف شماره ۱۴ : $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۲۷۰ در DMSO



Current Data Parameters
 NAME Farhan
 EXPNO 69
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20180912
 Time 10.18
 INSTRUM spect
 PROBD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 ID NS
 SOLVENT DMSO
 NS 256
 DS 2
 SWH 6009.615 Hz
 FIDRES 0.091698 Hz
 AQ 5.4525952 sec
 RG 202
 DW 83.200 usec
 DE 6.50 usec
 TE 297.4 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1



8.818
8.619
8.611
8.410
8.387
8.359
8.350
7.989
7.981
7.968
7.959
7.838
7.814
7.789
7.563
7.537
7.513

5.857
4.247
4.239
3.354
3.180
3.172
3.164
2.523
2.106

2.04
2.06
4.04
2.09
1.04
1.01
2.06
2.00

k,l
e,j
i,h
a,d
c b
n
m

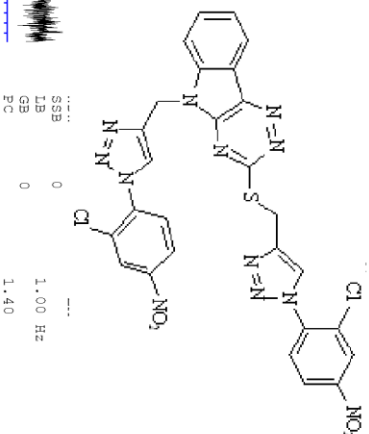
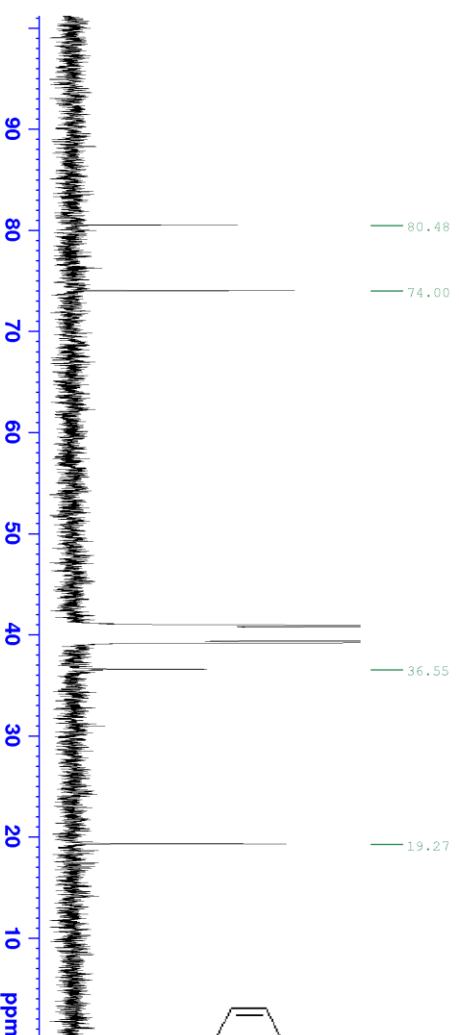
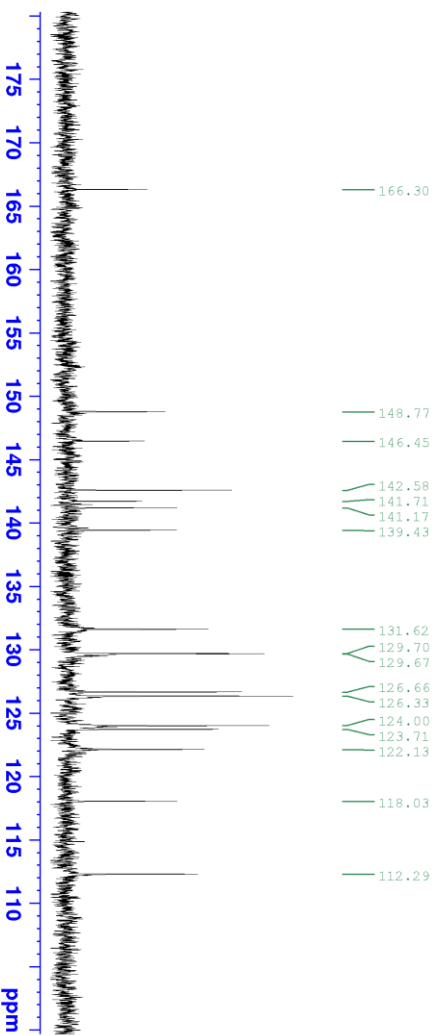
طیف شماره ۱۵ : $^1\text{H-NMR}$ ترکیب شماره ۱۵ در DMSO



Current Data Parameters
NAME Farhan
EXNO 34
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20180912
Time_ 9.49
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 10240
DS 4
SWH 18115.941 Hz
FIDRES 0.276427 Hz
AQ 1.8087935 sec
RG 202
DW 27.600 usec
DE 6.50 usec
TE 299.9 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1



طیف شماره ۱۴: $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب شماره ۲۷ در DMSO

Abstract:

The reaction of 4,5-dihydro-3*H*-1,2,4-triazino[5,6-*b*]indole-3-thion and 3-(prop-2-one-1-ylthio)-5*H*-1,2,4-triazino[5,6-*b*]indole with propargyl bromide, afforded, 3-(prop-2-one-1-ylthio)-5*H*-1,2,4-triazino[5,6-*b*]indole and 5-(prop-2-one-1-yl)-3-(prop-2-one-1-ylthio)-5*H*-1,2,4-triazino[5,6-*b*]indole respectively. Then, the reaction of these compounds with different aromatic azides in the presence of catalytic amount Cu(OAc)₂ and sodium ascorbate at room temperature, new derivatives of 1,2,3-triazole linked 1,2,4-triazino[5,6-*b*]indole were prepared in good to high yields. The advantages of this reaction are high reaction yields, mild reaction conditions and short reaction times.

Keywords: Click chemistry, Aryl azide, 1,2,3-triazole, triazino[5,6-*b*]indole



**shahrood University
of Technology**

Faculty of Chemistry

M.Sc. Thesis in Organic Chemistry

Synthesis Of 1,2,3-Triazoles Linked 1,2,4-Triazino[5,6-*b*]Indole Scaffold System

By:Mahboobe Eskandari

Supervisor:

Dr. Ali Keivanloo

Advisor:

Dr. Hossein Nasr Esfahani

November 2018