

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده شیمی

رساله دکتری شیمی آلی

واکنش‌های چند جزئی چندگانه بر اساس ایزوسیانید : سنتز ترکیباتی با گروه
عاملی پپتیدی و ترکیبات هتروسیکلی

نگارنده:

نگین دهقان

اساتید راهنما:

دکتر حسین نصر اصفهانی، دکتر افشین سروری

استاد مشاور:

دکتر محمد باخرد

تیرماه ۱۴۰۰

شماره: ۱۴۰۰/۶/۷/۵
تاریخ: ۱۴۰۰/۶/۲۷
ویرایش:

باسمه تعالی



مدیریت تحصیلات تکمیلی

فرم شماره ۱۱: صورت جلسه نهایی دفاع از رساله دکتری (Ph.D)
(تعیین درجه نمره رساله برای ورودی‌های ۹۴ و سال‌های قبل از آن)

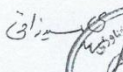
بدینوسیله گواهی می‌شود خانم نگین دهقان دانشجوی دکتری رشته شیمی آلی به شماره دانشجویی ۹۳۰۰۵۸۵ ورودی مهرماه سال ۹۳ در تاریخ ۱۴۰۰/۰۴/۰۸ از رساله نظری / عملی خود با عنوان: واکنش‌های چند جزئی چندگانه بر اساس ایزوسپانید: سنتز ترکیباتی با گروه عاملی پیتیدی و ترکیبات هتروسیکلی دفاع و با اخذ نمره ۱۹.۸ به درجه: عالی نائل گردید.

☒ الف) درجه عالی: نمره ۱۹-۲۰	☐ ب) درجه خیلی خوب: نمره ۱۸/۹۹-۱۷
☐ ج) درجه خوب: نمره ۱۶/۹۹-۱۵	☐ د) مردود: کمتر از ۱۵

ردیف	هیئت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	امضاء
۱	استاد راهنمای اول	دکتر حسین نصرافهانی	دانشیار	
۲	استاد راهنمای دوم	دکتر افشین سروری	استادیار	
۳	استاد مشاور اول	دکتر محمد باخرد	استاد	
۴	استاد مشاور دوم			
۵	استاد مدعو داخلی	دکتر علی کیوانلو	استاد	
۶	استاد مدعو خارجی	دکتر سیدعلی پور موسوی	دانشیار	
۷	استاد مدعو خارجی	دکتر حمزه کیانی	دانشیار	
۸	نماینده تحصیلات تکمیلی دانشکده	دکتر مهدی میرزایی	دانشیار	

مدیر محترم تحصیلات تکمیلی دانشگاه:

ضمن تأیید مراتب فوق مقرر فرمائید اقدامات لازم در خصوص انجام مراحل دانش آموختگی خانم نگین دهقان بعمل آید.

نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده: 
تاریخ و امضاء و مهر دانشکده: 

تقدیم به :

مادر مهربانم

دریای بی‌کران فداکاری و عشق که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش
برایم همه مهر،

همسر عزیزم

که در تمام طول تحصیل همراه و همگام من بوده است،

نگار و درسای نازنینم

که عطر حضورشان تکرار خوشی‌های من است.

تشکر و قدردانی

حمد و سپاس بی کران شایسته الطاف واسعه خدایی است که توفیق سلامتی، تحصیل علم و تحقیق در رشته مورد علاقه‌ام را به من عطا فرمود.

در اینجا بر خود لازم می‌دانم از عزیزان و بزرگوارانی که هر یک به نحوی مرا در پیشبرد و انجام این پروژه یاری نمودند، تقدیر و تشکر نمایم.

از اساتید بزرگوارم جناب آقای دکتر حسین نصر اصفهانی و جناب آقای دکتر افشین سروری که در طول دوره آموزش و تحقیق، مرا از دانش و راهنمایی‌های ارزنده خویش بهره‌مند ساخته‌اند صمیمانه سپاسگزارم.

همچنین تشکر و سپاس ویژه دارم از:

جناب آقای دکتر باخرد که زحمت مشاوره این پایان نامه را متحمل شدند.

اساتید محترم جناب آقایان دکتر کیوانلو، دکتر پورموسوی و دکتر کیانی که زحمت داوری پایان نامه بر دوش ایشان بود.

سرکار خانم دکتر زهره ولی‌پور به پاس همراهیش.

تعهد نامه

اینجانب **نگین دهقان** دانشجوی دوره دکتری رشته شیمی گرایش آلی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان- نامه واکنش‌های چند جزئی چندگانه بر اساس ایزوسیانید: سنتز ترکیباتی با گروه عاملی پپتیدی و ترکیبات هتروسیکلی تحت راهنمایی دکتر حسین نصر اصفهانی و دکتر افشین سروری 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 به دست آمدن نتایج اصلی پایان‌نامه تأثیرگذار بوده اند 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: ۱۴۰۰/۰۷/۱۷

امضا دانشجو نگین دهقان

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 کار پژوهشی، واکنش چهار جزیی سه گانه یوگی ایزوسیانیید، آمین، آلدهید و تری مزیک اسید به عنوان جزء اسیدی با سه گروه عاملی اسیدی در متانول و شرایط بازروانی بیان شده است. در این فرایند، واکنشگرهای ارزان و قابل دسترس، فرایند سنتزی مناسب و شرایط ملایم واکنش برای سنتز ترکیباتی مهم از نظر دارویی و جالب از نظر ساختاری با هفت گروه عاملی پپتیدی که مناسب برای درخت سان ها و ساختارهای خود-جمع شونده هستند، به کار گرفته شده است. استخلاف ها می توانند در سه موقعیت متفاوت به طور مستقل تغییر یابند.

همچنین واکنش چهار جزیی دو گانه آزیدو-یوگی ایزوسیانیید، تری متیل سیلیل آزید، آلدهید و ۴،۴-سولفونیل دی آنیلین با دو گروه عاملی آمین در متانول و شرایط بازروانی انجام شد. سنتز ترکیباتی جالب از لحاظ ساختاری و دارویی با دو حلقه تترازول ۵،۱-دو استخلافی از طریق یک واکنش، از واکنشگرهای ارزان و در دسترس تحت فرایندهای مناسب و شرایط ملایم واکنش گزارش شده است. تغییر در ساختار فرآورده های واکنش، می تواند با تنوع در اجزای ایزوسیانیید و آلدهید صورت گیرد.

فرآورده ها جدید می باشند و ساختار همه ی ترکیبات سنتزی با بررسی طیف های IR, Mass,

^1H NMR, ^{13}C NMR, HPLC تایید شدند.

واژگان کلیدی: واکنش های چند جزیی چند گانه، ایزوسیانیید، پپتید، تترازول

لیست مقالات مستخرج از رساله

ردیف	عنوان	نام مجله	شماره جلد	شماره صفحه
۱	Trimesic acid is a suitable building block in triple four-component Ugi reaction: access to unique trivalent compounds	Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly	۱۵۱	۳۹۷-۴۰۴
۲	Synthesis of bis(1,5-disubstituted tetrazoles) via double four component Azido-Ugi reaction	Journal of Heterocyclic Chemistry	۵۸	۳۵۰-۳۵۶
۳	سنتز ترکیبات حاوی چندین گروه عاملی پتیدی طی واکنش چند جزئی چندگانه بر اساس ایزوسیانید	سومین سمینار شیمی کاربردی ایران	۶-۷ شهریور ۹۷- همدان	
۴	سنتز ترکیبات چندتترازولی با پتانسیل مواد پرانرژی	سومین سمینار شیمی کاربردی ایران	۶-۷ شهریور ۹۷- همدان	

فهرست مطالب

فصل اول	۱
۱- مقدمه	۱
۱-۱- واکنش‌های چند جزئی	۲
۱-۲- واکنش یوگی	۳
۱-۲-۱- تیو کربوکسیلیک اسیدها	۴
۱-۲-۲- کربونیک اسید و مشتقات آن	۶
۱-۲-۳- ایزوسیانیک اسید و مشتقات آن	۷
۱-۲-۴- فنول و مشتقات آن	۸
۱-۲-۵- سیانامید	۹
۱-۲-۶- هیدرازوئیک اسید	۱۰
۱-۳- واکنش‌های چند جزئی چند گانه	۱۷
فصل دوم	۲۵
۲- بحث و بررسی نتایج	۲۶
۲-۱- سنتز ترکیبات پتیدی تری کربوکسامیدها	۲۶
۲-۲- بهینه کردن شرایط واکنش	۲۷
۲-۳- تهیه مشتقات پتیدی تری کربوکسامید	۳۱

- ۱-۳-۲- سنتز مشتقات پتیدی ۵،۳،۱- تری کربوکسامیدها با استفاده از فرمالدهید.. ۳۱
- ۲-۳-۲- سنتز مشتقات پتیدی ۵،۳،۱- تری کربوکسامیدها با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک ۳۳
- ۴-۲- مکانیسم واکنش ۳۶
- ۵-۲- شواهد طیفی مشتقات پتیدی تری کربوکسامید..... ۳۷
- ۶-۲- سنتز تترازول‌های ۵،۱- دو استخلافی ۵۵
- ۷-۲- بهینه کردن شرایط واکنش ۵۶
- ۸-۲- سنتز مشتقات تترازولی ۵،۱- دو استخلافی..... ۵۸
- ۹-۲- مکانیسم واکنش ۶۱
- ۱۰-۲- شواهد طیفی مشتقات تترازولی ۵،۱- دو استخلافی ۶۳
- ۱۱-۲- شواهد طیفی متان ایمن‌ها ۷۴
- فصل سوم ۷۷
- ۳- بخش تجربی ۷۸
- ۱-۳- دستگاه‌ها ۷۸
- ۲-۳- مواد اولیه ۷۹
- ۳-۳- تهیه مشتقات پتیدی تری کربوکسامید..... ۷۹
- ۱-۳-۳- سنتز مشتقات پتیدی ۵،۳،۱- تری کربوکسامیدها با استفاده از فرمالدهید.... ۷۹

۳-۳-۲- سنتز مشتقات پپتیدی ۵،۳،۱- تری کربوکسامیدها با استفاده از آلدهیدهای

آروماتیک..... ۸۲

۳-۴- سنتز مشتقات تترازولی ۵،۱- دو استخلافی ۸۷

۳-۵- سنتز متان ایمین ها ۹۳

منابع ۹۵

پیوست ها ۱۰۱

فهرست طرح ها

طرح (۱-۱): واکنش یوگی ۳

طرح (۲-۱): مکانیسم واکنش یوگی ۴

طرح (۳-۱): سنتز مشتقات تیوآمید با استفاده از واکنش یوگی ۵

طرح (۴-۱): سنتز مشتقات ایمیدازول با استفاده از واکنش یوگی ۵

طرح (۵-۱): سنتز مشتقات کاربامات با استفاده از واکنش یوگی ۶

طرح (۶-۱): سنتز مشتقات بنزودیازپین-هیدانتوین ها با استفاده از واکنش یوگی ۷

طرح (۷-۱): سنتز هیدانتوین ها با استفاده از واکنش یوگی ۸

طرح (۸-۱): سنتز مشتقات N-آریل کربوکسامیدها با استفاده از واکنش یوگی ۹

طرح (۹-۱): سنتز آمیدین با استفاده از واکنش یوگی ۹

- طرح (۱۰-۱): واکنش آزیدو-یوگی ۱۰
- طرح (۱۱-۱): مکانیسم واکنش آزیدو-یوگی ۱۱
- طرح (۱۲-۱): سنتز ترکیبات بیولوژیکی آمینو متیل تترازول‌ها با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی ۱۲
- طرح (۱۳-۱): سنتز ترکیبات ۳-(تترازول-۵-یل)کینوکسالین-۲(H۱)-اon‌ها با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی ۱۳
- طرح (۱۴-۱): سنتز دیاستروگزین تترازول‌های α -هیدرازین با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی ۱۴
- طرح (۱۵-۱): سنتز تترازول‌های ۱و۵-دو استخلافی دارای گروه‌های ۲،۲-بیس(تری‌متیل-سیلیل) اتیل با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی ۱۴
- طرح (۱۶-۱): سنتز مشتقات جدید تترازول‌های ۱و۵-دواستخلافی با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی ۱۵
- طرح (۱۷-۱): سنتز ترکیبات پیرولوپیرازین‌های دارای بخش‌های تترازولی با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی ۱۵
- طرح (۱۸-۱): سنتز مشتقات تترازولی دارای بخش‌های سیتیزین با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی ۱۶
- طرح (۱۹-۱): سنتز ترکیبات دارای بخش‌های تترازولی و تری‌آزولی با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی ۱۷

طرح (۲۰-۱): سنتز ترکیبات گالاکتوز دوتایی با استفاده از واکنش چهارجزئی دوگانه‌ی-یوگی

۱۹

طرح (۲۱-۱): سنتز ترکیبات گلیکوکلاستر مانوزیدی دوتایی با استفاده از واکنش چهارجزئی

دوگانه‌ی-یوگی ۲۰

طرح (۲۲-۱): سنتز مشتقات اسکوارآمیدها با استفاده از واکنش چهارجزئی دوگانه‌ی-یوگی

..... ۲۰

طرح (۲۳-۱): سنتز مشتقات بیس کومارین‌ها با استفاده از واکنش چهارجزئی دوگانه‌ی-یوگی

..... ۲۱

طرح (۲۴-۱): سنتز مشتقات جدیدی از بیس (α -آمینوآسیل آمیدهای) متقارن با استفاده از

واکنش چهارجزئی دوگانه‌ی-یوگی ۲۲

طرح (۲۵-۱): سنتز ذرات میکروژل اتصال دهنده عرضی سلولزی با استفاده از واکنش چهار-

جزئی دوگانه‌ی-یوگی ۲۳

طرح (۲۶-۱): سنتز مشتقات جدیدی از مولکول‌های پتیدی ۵،۳،۱-تیادیازین با استفاده از

واکنش چهارجزئی دوگانه‌ی-یوگی ۲۴

طرح (۱-۲): سنتز مشتقات جدید پتیدی تری‌کربوکسامیدها با استفاده از واکنش چهارجزئی

سه‌گانه‌ی یوگی ۲۶

طرح (۲-۲): سنتز ترکیب ۸۰a در حلال متانول و دمای اتاق ۲۷

طرح (۳-۲): سنتز ترکیبات پتیدی تری‌کربوکسامیدها با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک در

حلال متانول ۲۹

طرح (۴-۲): مکانیسم پیشنهادی برای ترکیبات ۸۰ و ۸۱ ۳۷

طرح (۵-۲): سنتز تترازول‌های ۵،۱-دواستخلافی با استفاده از واکنش چهار جزیی دو گانه‌ی

آزیدو-یوگی ۵۵

طرح (۶-۲): سنتز ترکیب ۹۴a در حلال متانول و دمای اتاق ۵۶

طرح (۷-۲): واکنش آزیدو-یوگی دی‌آمین‌های دیگر ۵۸

طرح (۸-۲): مکانیسم پیشنهادی برای سنتز ترکیبات تترازولی ۵،۱-دواستخلافی ۹۴ ۶۲

فهرست شکل‌ها

شکل (۱-۱): فرم کلی واکنش‌های چهار جزیی دو گانه و سه گانه ۱۸

شکل (۱-۲): گروه‌های نقطه‌ای ترکیب ۸۰a ۲۹

شکل (۲-۲): دیاسترومرهای پیش‌بینی شده ۳۰

فهرست جدول‌ها

جدول (۱-۲): بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز ترکیبات پتیدی تری کربوکسامید ۸۰a

..... ۲۸

جدول (۲-۲): بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات پتیدی تری کربوکسامید ۸۰a-f ۳۱

جدول (۳-۲): بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات پتیدی تری کربوکسامید ۸۱a-l ۳۳

جدول (۴-۲): بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز تترازول‌های ۵،۱-دواستخلافی ۹۴a ۵۷

جدول (۵-۲): بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات تترازولی ۵،۱-دو استخلافی ۹۴a-n

۵۹

فصل اول

مقدمه

۱- مقدمه

۱-۱- واکنش‌های چند جزئی

واکنش‌های چند جزئی، فرایندهای تک ظرفی هستند که سه یا تعداد بیشتری از مواد واکنش دهنده با هم ترکیب شده و تولید ترکیبی می‌نمایند که شامل اکثر اتم‌های مواد واکنش دهنده می‌باشد. واکنش‌های چند جزئی، واکنش‌های بی‌نظیری هستند و مولکول‌های پیچیده را به طور سریع تولید می‌کنند. در نتیجه از این واکنش‌ها به طور گسترده در سنتز ترکیبات پیچیده طبیعی و داروها استفاده می‌شود. این واکنش‌ها شامل واکنش پاسرینی^۱، یوگی^۲، مانیک^۳، کاباچنیک-فیلدز^۴، بیجینلی^۵، هانش^۶، بوخر-برگز^۷، ون لوسن^۸ و استرکر^۹ می‌باشند. اولین نمونه از واکنش‌های چند جزئی، واکنش استرکر می‌باشد که در سال ۱۸۵۰ گزارش شد [۴-۱]. در این میان، واکنش‌های چند جزئی که در آنها از ایزوسیانیید (واکنش‌های چند جزئی بر پایه‌ی ایزوسیانیید) به عنوان یکی از مواد واکنش دهنده استفاده می‌شود، ابزاری قدرتمند برای سنتز مولکول‌های پیچیده با هزینه‌ی سنتزی پایین به حساب می‌آیند. در واقع در این واکنش‌ها از خواص منحصر به فرد ایزوسیانیدها که داشتن خصلت دوگانه هسته‌دوستی و الکترون‌دوستی (ناشی از ساختار اوربیتالی گروه عاملی ایزوسیانیید که شامل یک جفت الکترون تنها و یک اوربیتال خالی بر روی اتم کربن این گروه عاملی می‌باشد) استفاده می‌شود. اولین نمونه از واکنش‌های چند جزئی بر پایه‌ی ایزوسیانیید، واکنش سه جزئی پاسرینی می‌باشد که در سال ۱۹۲۱ توسط ماریو پاسرینی گزارش شد [۷-۵]. واکنش‌های یوگی و پاسرینی به دلیل کاربرد فراوان

¹ Passerini

² Ugi

³ Mannich

⁴ Kabachnik-Fields

⁵ Biginelli

⁶ Hantzsch

⁷ Bucherer-Bergs

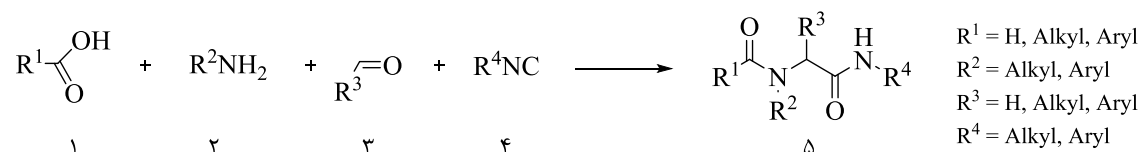
⁸ Van Leusen

⁹ Strecker

در سنتز حدواسط‌ها و ساختارهای مولکولی ارزشمند، اهمیت فراوانی در میان واکنش‌های چند جزیی بر پایه‌ی ایزوسیانیید، دارا می‌باشند.

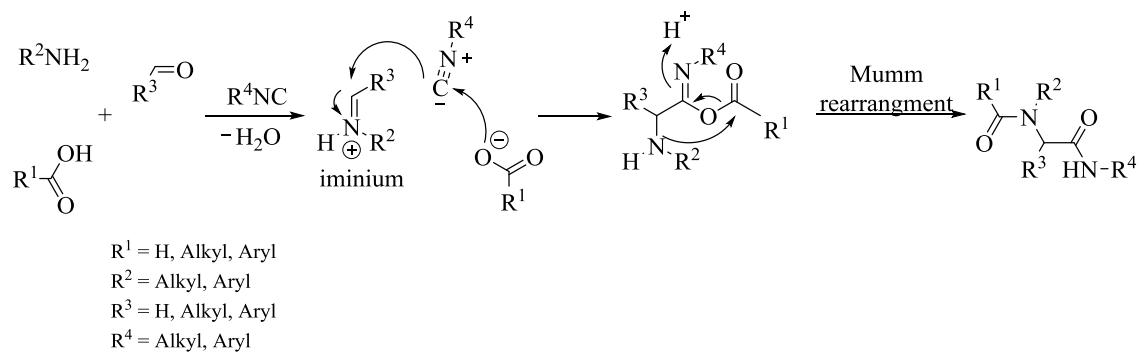
۱-۲- واکنش یوگی

یکی از مهم‌ترین واکنش‌های چند جزیی بر پایه‌ی ایزوسیانیید، واکنش یوگی است که به طور گسترده برای سنتز ترکیبات مشابه پپتیدی و هتروسیکل‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. این واکنش اولین بار توسط ایوار یوگی در سال ۱۹۵۹ گزارش شد. در واکنش چهار جزیی یوگی، از واکنش کربوکسیلیک اسیدها (۱)، آمین‌ها (۲)، ترکیبات کربونیل (۳) و ایزوسیانییدها (۴) در یک ظرف، ساختارهای متنوعی از α -آمینو آسیدها (۵) سنتز می‌شوند (طرح ۱-۱) [۸]. این واکنش در حلال‌های پروتونی قطبی مانند متانول، اتانول و تری فلوئورو اتانول انجام می‌شود. در بعضی موارد نمونه‌هایی از حلال‌های ناپروتونی غیرقطبی هم گزارش شده است [۹].



(طرح ۱-۱): واکنش یوگی

از نظر مکانیسمی [۱۰]، واکنش یوگی به موجب توانایی ایزوسیانیید در واکنش با اتم‌های مشابهی از هسته‌دوست‌ها و الکترون‌دوست‌ها صورت می‌گیرد. از تراکم آمین با ترکیبات کربونیلی، ایمین تولید می‌شود که ایمین، به شکل پروتونه شده‌ی خود به عنوان یک الکترون‌دوست با ایزوسیانییدی که با آنیون کربوکسیلات هسته‌دوست مورد حمله قرار گرفته است، واکنش می‌دهد. سپس مهاجرت گروه آسید از اتم اکسیژن به نیتروژن (نوآرایی مام) منجر به تولید فرآورده نهایی می‌شود (طرح ۱-۲).

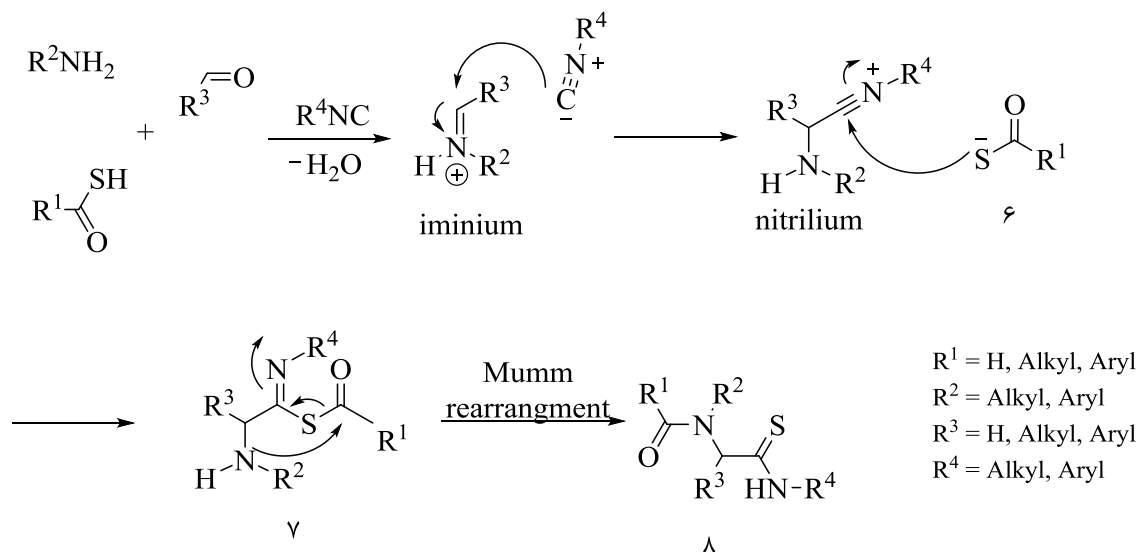


(طرح ۱-۲): مکانیسم واکنش یوگی

واکنش یوگی، روشی آسان و راحت برای تولید ترکیبات متنوع دارای خواص دارویی می باشد که تنوع گروه های جانبی، توسط چهار واکنش دهنده کنترل می شود. به همین دلیل این واکنش مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته است [۱۲، ۱۱]. همچنین کربوکسیلیک اسید در واکنش یوگی قابل جایگزینی با ترکیبات هسته دوست دیگر که اسیدهای فعالی هستند نیز می باشد و منجر به سنتز ترکیبات متنوع دارای خواص دارویی می شود که در ادامه به مواردی از این ترکیبات اشاره شده است.

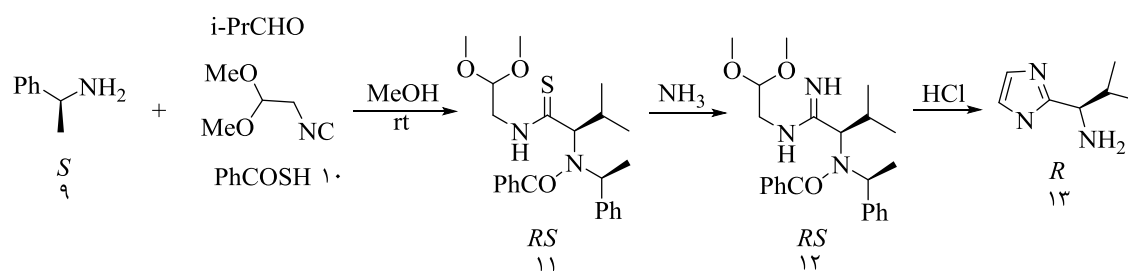
۱-۲-۱- تیوکربوکسیلیک اسیدها

تیوکربوکسیلیک اسیدها می توانند واکنش های یوگی مانند را انجام دهند، بدین صورت که یون نیتریلیوم توسط تیوکربوکسیلات (۶) به دام افتاده و ترکیب تیوایمیدات (۷) حاصل می شود. در نهایت نوآرایی مام (انتقال آسیل) منجر به تولید تیوآمید (۸) می شود که دارای جزء ایزوسیانییدی می باشد (طرح ۱-۳) [۱۳].



(طرح ۱-۳): سنتز مشتقات تیوآمید با استفاده از واکنش یوگی

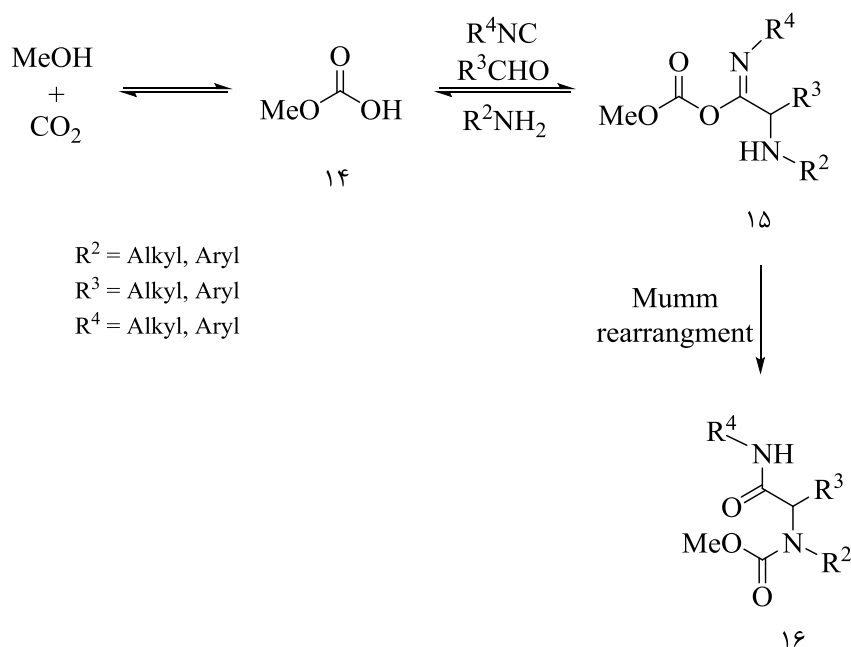
به عنوان نمونه در سال ۲۰۰۷، با استفاده از α -متیل بنزیل آمین (۹)، تیو بنزوئیک اسید (۱۰)، ایزوسانید و آلدهید، دو دیاسترومر تیوآمید (۱۱) سنتز شد که در ادامه از واکنش تیوآمیدها با آمونیاک، آمیدین‌های استخلاف‌دار (۱۲) سنتز شده‌اند که تحت حلقه‌زایی در محلول هیدروکلریک اسید قرار گرفته و منجر به تهیه مشتقات ایمیدازول (۱۳) شده‌اند (طرح ۱-۴) [۱۴].



(طرح ۱-۴): سنتز مشتقات ایمیدازول با استفاده از واکنش یوگی

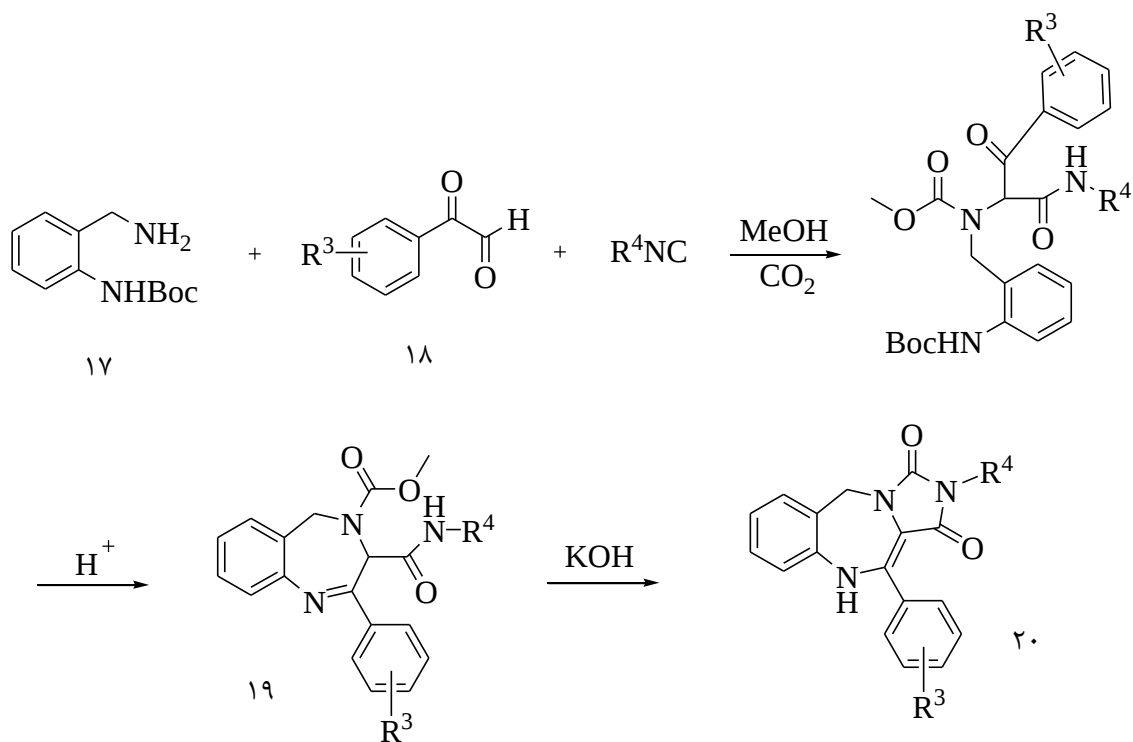
۱-۲-۲- کربونیک اسید و مشتقات آن

متیل کربونیک اسیدهایی که درجاء در ظرف واکنش تولید می‌شوند می‌توانند به عنوان جایگزین اسید در واکنش‌های یوگی مانند مورد استفاده قرار گیرند. این واکنش اولین بار توسط یوگی گزارش شده است [۱۵]. در این واکنش پنج جزیی، با جذب کربن دی‌اکسید به وسیله‌ی متانول، کربونیک اسید (۱۴) تولید شده که به وسیله‌ی نیتریلیوم به دام افتاده و منجر به تولید ایمیدوکربنات (۱۵) شده است. در نهایت نوآرایی مام صورت گرفته و کاربامات‌ها (۱۶) سنتز شده است (طرح ۵-۱) [۱۶].



(طرح ۵-۱): سنتز مشتقات کاربامات با استفاده از واکنش یوگی

در پژوهشی دیگر در سال ۲۰۱۰ با استفاده از واکنش پنج جزیی یوگی مانند اورتو بنزیل آمین محافظت شده (۱۷)، مشتقات فنیل گلی اکسالدید (۱۸)، مشتقات ایزوسیانید و محلول سیر شده کربن دی‌اکسید در متانول و سپس محافظت زدایی در محیط اسیدی، ترکیب ۴،۵-دی هیدرو-۱-H-بنزو[e][۱،۴] دیاپین (۱۹) سنتز شده است. در نهایت حلقه‌زایی منجر به سنتز مشتقات مختلفی از ترکیبات با ساختمان جوش خورده‌ی بنزودیازپین-هیدانتوین‌ها (۲۰) شده است (طرح ۶-۱) [۱۷].



R³ = 4-Me, 4-OMe, 4-F, 4-CF₃, 2-OMe

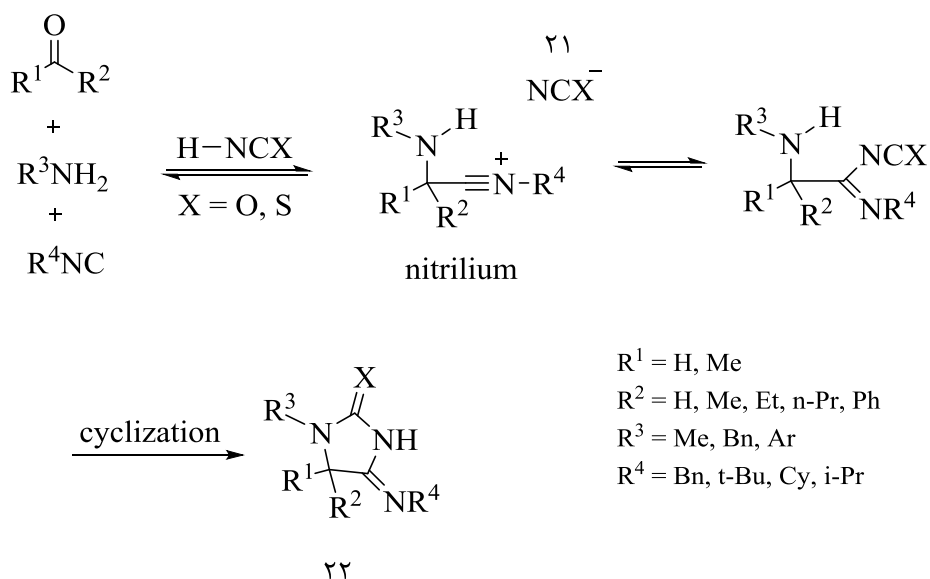
R⁴ = Bn, n-Bu, *t*-Bu, Cy

(طرح ۱-۶): سنتز مشتقات بنزودیازپین-هیدانتوینین ها با استفاده از واکنش یوگی

۱-۲-۳- ایزوسیانیک اسید و مشتقات آن

واکنش چهارجزیی با ایزوسیانیک اسید برای اولین بار توسط یوگی گزارش شد. در این نوع از واکنش، یون نیترولیوم به وسیله آنیون ایزوسیانات (۲۱) به دام افتاده و در مرحله نهایی، حلقه زایی آمین به وسیله افزایش به گروه کربونیل منجر به سنتز مشتقات هیدانتیون (۲۲) شده است (طرح ۱-۷)

[۱۸].

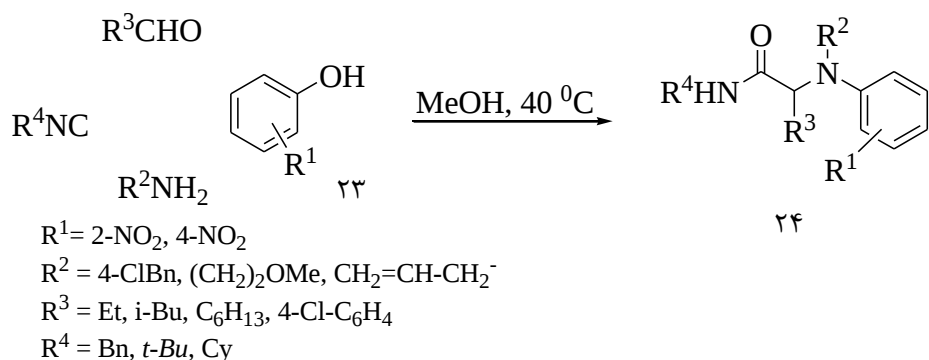


(طرح ۷-۱): سنتز هیدانتوینها با استفاده از واکنش یوگی

۴-۲-۱- فنول و مشتقات آن

برخلاف الکلها که خاصیت اسیدی کافی برای جفت شدن و فعال کردن ایمین با ایزوسیانیید را ندارند، فنولهای دارای استخلاف مناسب بر روی حلقه‌ی آروماتیک، دارای خاصیت اسیدی مناسب برای جایگزینی اسید در واکنشهای یوگی می‌باشند.

استفاده از گروه‌های الکترون کشنده روی حلقه‌ی فنول برای اولین بار در سال ۲۰۰۵ گزارش شد (طرح ۸-۱) [۱۹]. در این تحقیق حضور گروه نیترو بر روی حلقه‌ی آروماتیک فنول (۲۳) باعث افزایش خاصیت اسیدی و در نتیجه سهولت در تشکیل ایمین شده است. این واکنش یوگی‌مانند در دمای بالای ۴۰ °C و در حلال‌های قطبی مانند آب، متانول و یا در حلال‌های غیرقطبی مانند تولوئن انجام شده است و در نهایت مشتقات *N*-آریل کربوکسامیدها (۲۴) سنتز شده اند.

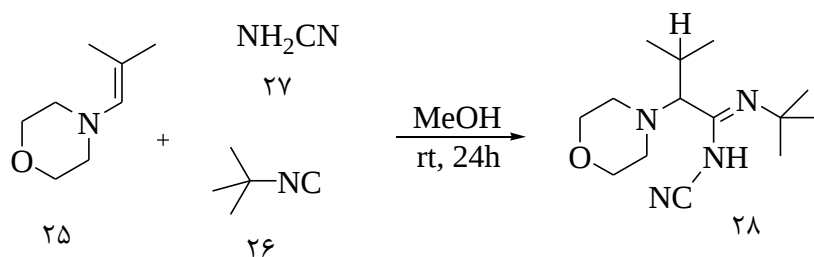


(طرح ۸-۱): سنتز مشتقات آر-آریل کربوکسامیدها با استفاده از واکنش یوگی

۵-۲-۱- سیانامید

سیانامید با خاصیت اسیدی نسبتا بالا ($pK_a=17$ در DMSO)، قادر به انجام واکنش‌های یوگی مانند می‌باشد.

در سال ۲۰۰۶ داملینگ^۱ و همکارانش با استفاده از محلول متانولی مورفولین انامین (۲۵)، ترشیوبوتیل ایزوسیانیید (۲۶) و سیانامید (۲۷) در دمای اتاق و به مدت یک روز، موفق به سنتز آمیدین (۲۸) با بازدهی ۶۵٪ شدند (طرح ۹-۱) [۲۰].

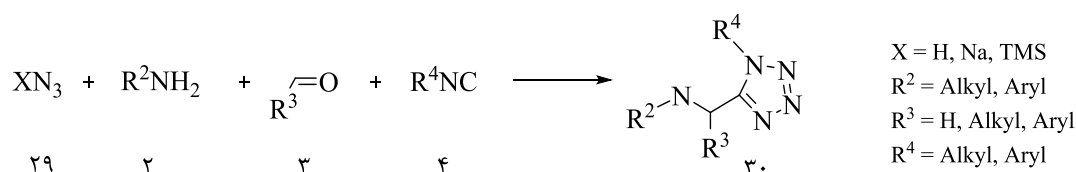


(طرح ۹-۱): سنتز آمیدین با استفاده از واکنش یوگی

¹ Domling

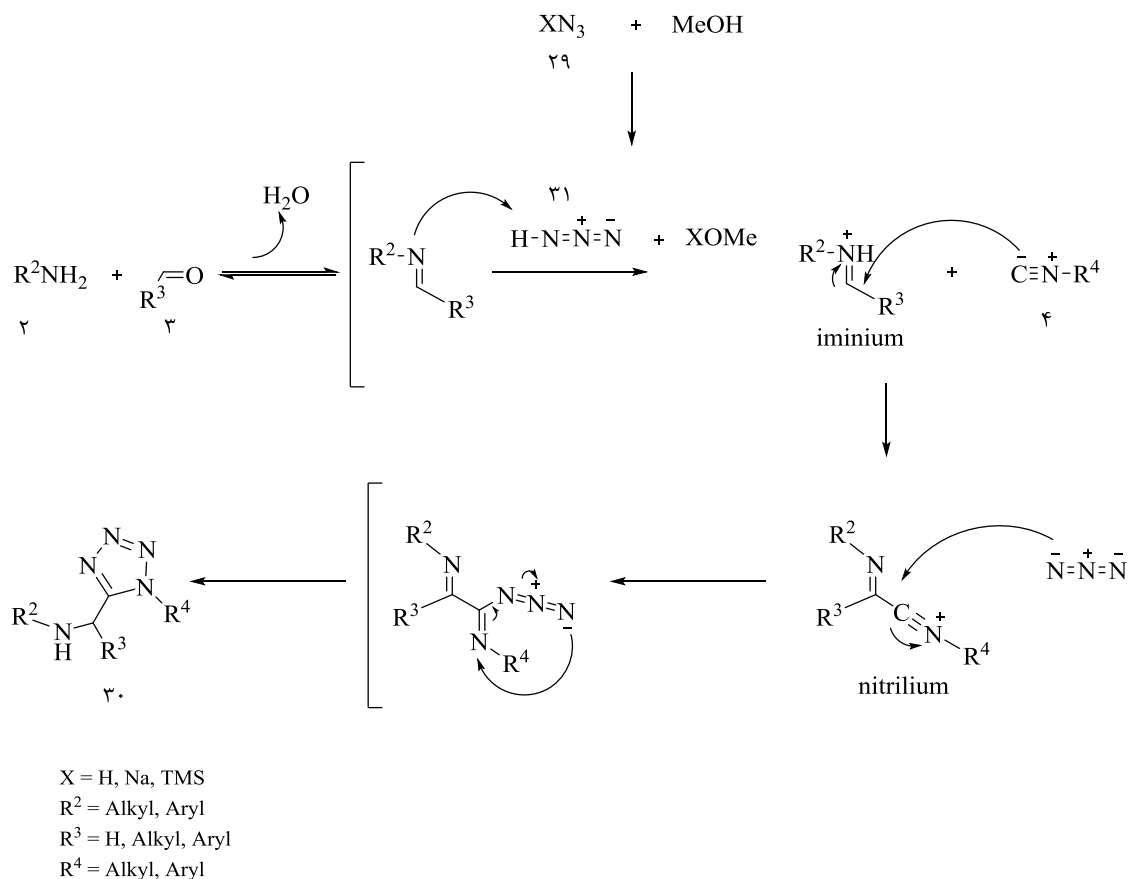
۶-۲-۱- هیدرازوویک اسید

واکنش‌های چند جزئی بر پایه‌ی ایزوسیانید، یکی از روش‌های کارآمد برای سنتز انواع مولکول‌های پیچیده می‌باشد. برای مثال همان‌طور که قبلاً بیان شد واکنش یوگی یکی از ابزارهای قدرتمند برای تهیه‌ی ترکیبات پتیدی می‌باشد [۲۴-۲۱]. در سال ۱۹۶۱ برای اولین بار از هیدرازوویک اسید (۲۹) به جای کربوکسیلیک اسید (که در واکنش‌های یوگی مورد استفاده قرار می‌گیرد) استفاده شده (طرح ۱۰-۱) و به نام واکنش آزیدو-یوگی نامگذاری شده است. این واکنش که توسط یوگی گزارش شد، یکی از کارآمدترین روش‌ها برای سنتز ترکیبات هتروسیکلی متنوع مانند تترازول‌های ۵،۱-دواستخلافی، بنزودیازپین-تترازول‌ها و کینوکسالیین-تترازول‌ها می‌باشد [۲۸-۲۵].



(طرح ۱۰-۱): واکنش آزیدو-یوگی

در مکانسیم واکنش آزیدو-یوگی، ابتدا از واکنش تراکمی بین آمین (۲) و ترکیبات کربونیلی (۳)، ایمین تولید می‌شود. سپس ایمین حاصل به وسیله‌ی هیدرازوویک اسید (۲۹) تشکیل شده از واکنش متانول با آزید به یون ایمینیوم تبدیل می‌شود. در مرحله‌ی بعد ایزوسیانید تحت واکنش هسته دوستی به یون نیتریلیوم تبدیل می‌شود. در ادامه، یون نیتریلیوم به وسیله‌ی آنیون آزید مورد حمله قرار می‌گیرد و حدواسط تشکیل می‌گردد. در نهایت حلقه‌زایی ۵،۱-دوقطبی منجر به تشکیل تترازول مربوطه (۳۰) می‌گردد (طرح ۱۱-۱) [۲۹].

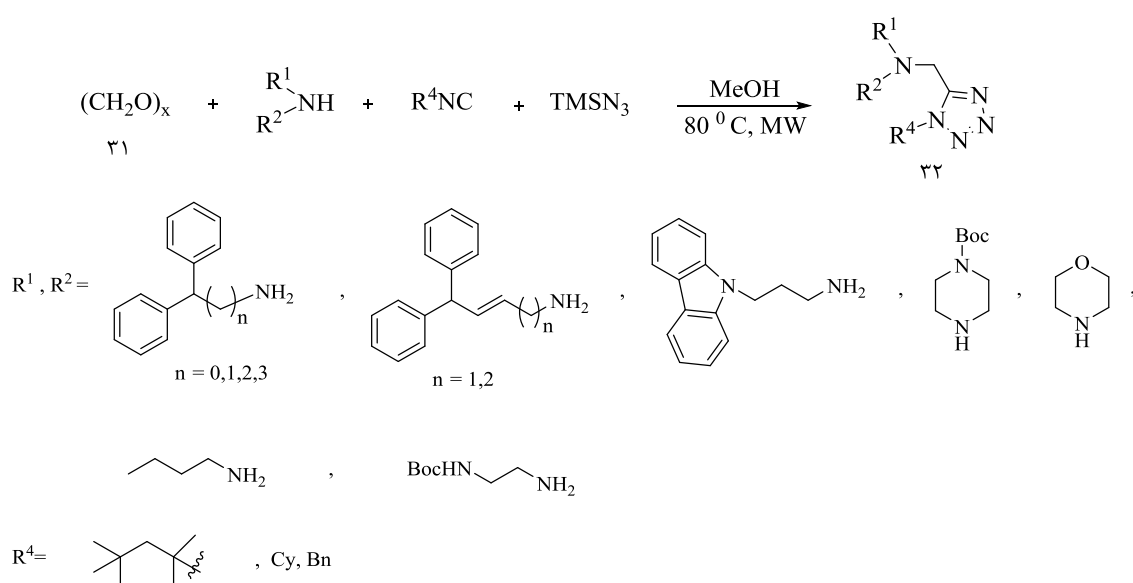


(طرح ۱-۱۱): مکانیسم واکنش آزیدو-یوگی

سیستم‌های حلقوی تترازول به دلیل کاربرد گسترده در زمینه‌ی شیمی آلی، شیمی کوئوردینانسی، صنایع کشاورزی، تولید مواد منفجره و شیمی دارویی، در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال در زمینه‌ی دارویی، تترازول‌های ۵،۱-دواستخلافی، بیوایزواسترهای پیوند سیس-آمید پتیدها هستند. این بیوایزواسترها انواع مشابهی از فعالیت‌های بیولوژیکی را به‌وسیله‌ی افزایش پایداری متابولیکی نشان می‌دهند [۳۵-۳۰].

در ادامه به مواردی از کاربردهای واکنش آزیدو-یوگی در سنتز این ترکیبات ارزشمند هتروسیکلی اشاره شده است.

در سال ۲۰۱۱، چافرت^۱ و همکارانش موفق به سنتز و ارزیابی بیولوژیکی آمینو متیل تترازول‌ها به عنوان بازدارنده‌های قوی و انتخابی γ -آمینوبوتیریک اسید انتقال دهنده‌ی mGAT1-mGAT4 شدند. در این کار پژوهشی، مشتقات ۱،۵-دو استخلافی تترازول مشتق شده از گلیسین (۳۲)، با استفاده از پارافرمالدهید (۳۱) به عنوان جزء کربونیلی، آمین، ایزوسیانید و تری‌متیل‌سیلیل آزید از طریق واکنش چهار جزیی آزیدو-یوگی در حلال متانول و تحت امواج ماکروویو در دمای ۸۰ °C سنتز شده است (طرح ۱-۱۲) [۳۶].



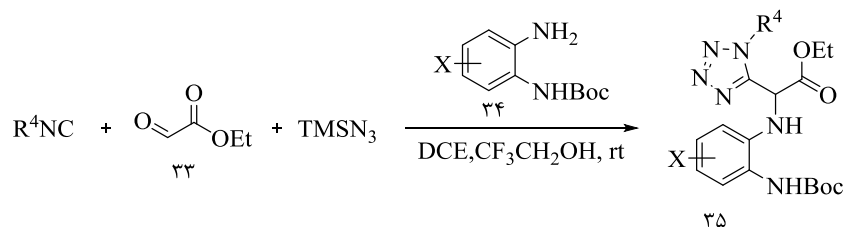
(طرح ۱-۱۲): سنتز ترکیبات بیولوژیکی آمینو متیل تترازول‌ها با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی

در سال ۲۰۱۲، توسط هولم^۲ و همکارانش روش جالب سه مرحله‌ای برای سنتز ترکیبات ۳-(تترازول-۵-یل)کینوکسالیپ-۲(H۱)-اون‌ها (۳۶) گزارش شده است. در این روش با استفاده از اتیل گیلوکسالات (۳۳) و مشتقات فنیلن دی‌آمین محافظت شده (۳۴)، تترازول‌های ۱،۵-دو استخلافی (۳۵) سنتز شدند. در مرحله‌ی بعد، محافظت زدایی به‌وسیله‌ی اسید، حلقوی شدن درون مولکولی و اکسایش منجر به تشکیل بیس ۳،۴-دی‌هیدروکینوکسالیپون تترازول‌ها (۳۶) شد. همچنین با

¹ Schaffert

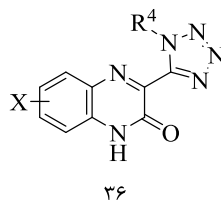
² Hulme

استفاده از این روش، ترکیب بیس بنزودیازپین تترازول (۳۸) هم سنتز شده است؛ به این صورت که به جای ترکیب (۳۴) از ترکیب آمینوبنزیل آمین محافظت شده (۳۷) استفاده شد (طرح ۱-۱۳) [۳۷].

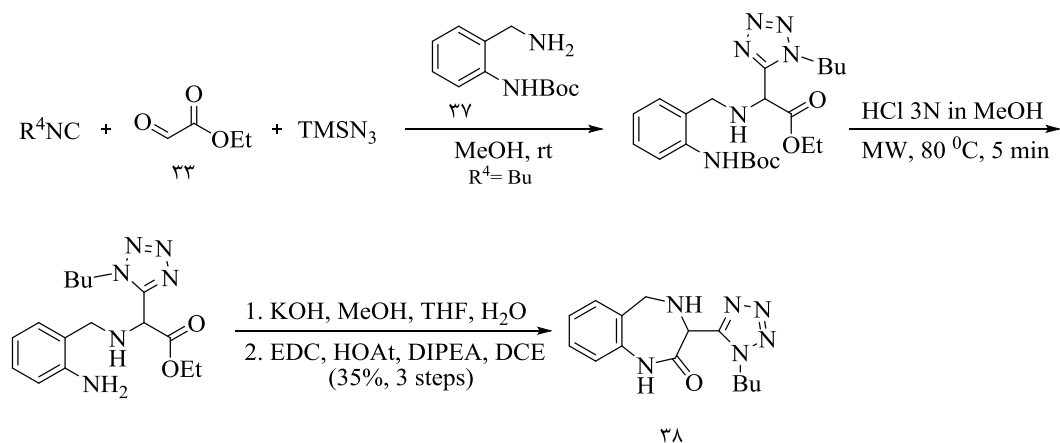
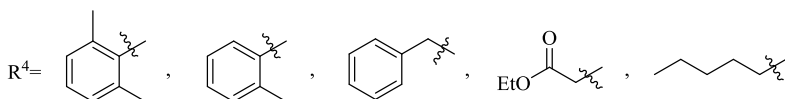


1. TFA 10% in DCE, MW, 80 °C, 5 min

2. PS-TEMPO, CAN, MeCN, MW, 100 °C, 20 min



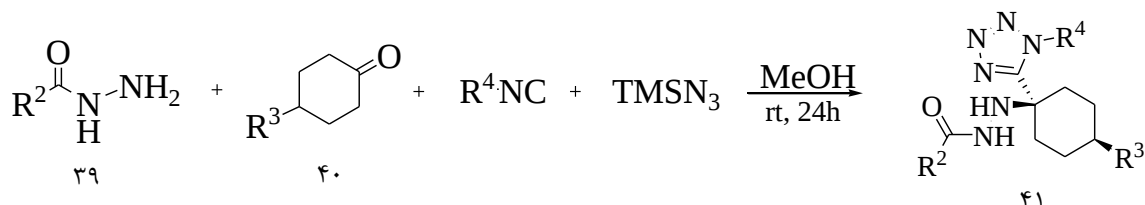
X= H, 3,4-di-Me, 3-Br, Ph



(طرح ۱-۱۳): سنتز ترکیبات ۳-(تترازول-۵-یل)-کینوکسالیلین-۲-(H۱)-اون‌ها با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی

در پژوهشی دیگر در سال ۲۰۱۳، روشی کارآمد برای سنتز دیاستروگزين تترازول‌های α-هیدرازین (۴۱) با استفاده از یک واکنش چهارجزيی بر پایه‌ی ایزوسیانید گزارش شده است. در این روش، از واکنش چهارجزيی آزیدو-یوگی هیدرازید (۳۹)، کتون‌های حلقوی (۴۰)، تری‌متیل‌سیلیل آزید و

مشتقات ایزوسیانیید در دمای اتاق و بدون استفاده از کاتالیزگر، تترازول‌های α -هیدرازین تهیه شده است (طرح ۱-۱۴) [۳۸].



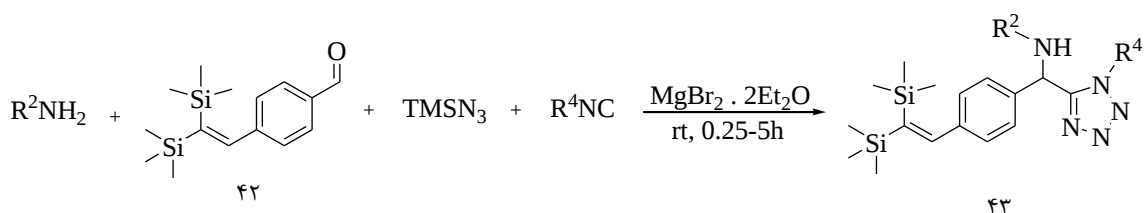
$\text{R}^2 = \text{Boc-ph-NHNH}_2, \text{Ph}, p\text{-toluensulfonyl}, \text{Thienyl}$

$\text{R}^3 = t\text{-Bu}, \text{Et}, \text{Me}$

$\text{R}^4 = t\text{-Bu}, \text{Cy}$

(طرح ۱-۱۴): سنتز دیاستروگزین تترازول‌های α -هیدرازین با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی

در پژوهشی دیگر در سال ۲۰۱۴، مشتقات جدیدی از تترازول‌های ۱ و ۵-دو استخلافی دارای گروه‌های ۲،۲-بیس(تری‌متیل‌سیلیل) اتنیل (۴۳) با استفاده از ۴-۲،۲-بیس(تری‌متیل‌سیلیل) وینیل(بنزالدئید (۴۲)، آمین‌های مختلف، تری‌متیل‌سیلیل آزید و ایزوسیانیدها طی واکنش چهارجزی آزیدو-یوگی تحت شرایط بدون حلال و در حضور کاتالیزگر منیزیم برمید، تهیه شده است (طرح ۱-۱۵) [۳۹].



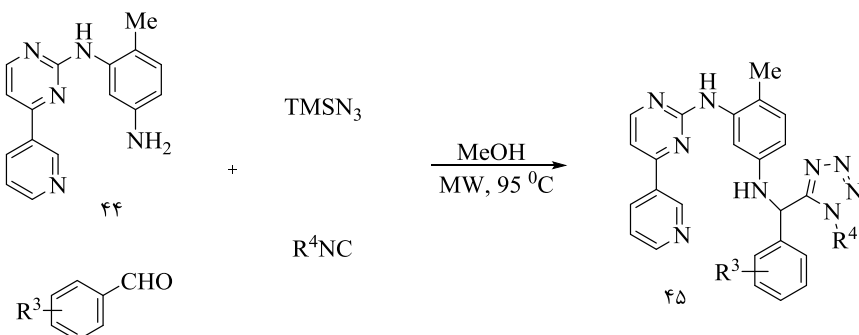
$\text{R}^2 = \text{Ph}, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Pridyl}, \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$

$\text{R}^4 = \text{Cy}, t\text{-Bu}$

(طرح ۱-۱۵): سنتز تترازول‌های ۱ و ۵-دو استخلافی دارای گروه‌های ۲،۲-بیس(تری‌متیل‌سیلیل) اتنیل با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی

در سال ۲۰۱۶، از واکنش آزیدو-یوگی ۶-متیل- N^1 -(۴-پیریدین-۳-یل)پیریمیدین-۲-یل(بنزن-۱،۳-دی‌آمین (۴۴)، مشتقات بنزالدئید، ایزوسیانیدهای مختلف و تری‌متیل‌سیلیل آزید مشتقات

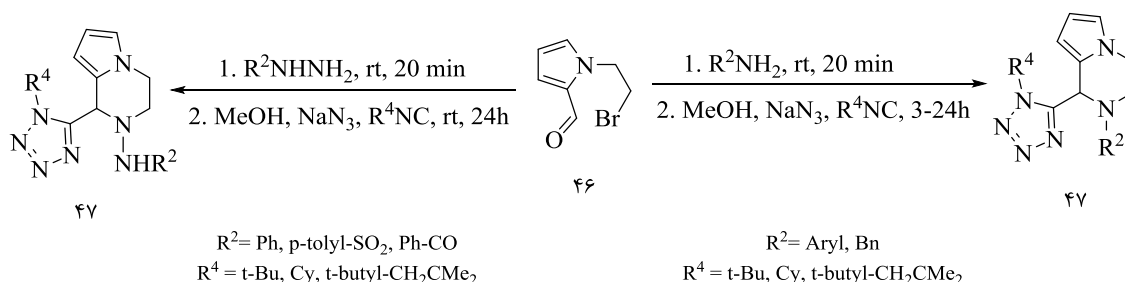
جدیدی از تترازول‌های ۵-دواستخلافی دارای بخش‌های دارویی ضد سرطان (۴۵)، تحت امواج ماکروویو در حلال متانول در دمای ۹۵ °C به مدت ده دقیقه سنتز شده‌اند (طرح ۱-۱۶) [۴۰].



R³= 2-FPh, 4-FPh, 2,3-di-FPh, 2,4-di-FPh, 2,5-di-FPh, 2,3-di-FPh, 2,3,4,5,6-penta-FPh, 2-ClPh, 4-ClPh, 2-BrPh, 4-BrPh, H, 4-OMe, 3,4-di-OMe, 3,4,5-tri-OMe, 2,4,5-tri-Me
R⁴= t-Bu, Cy

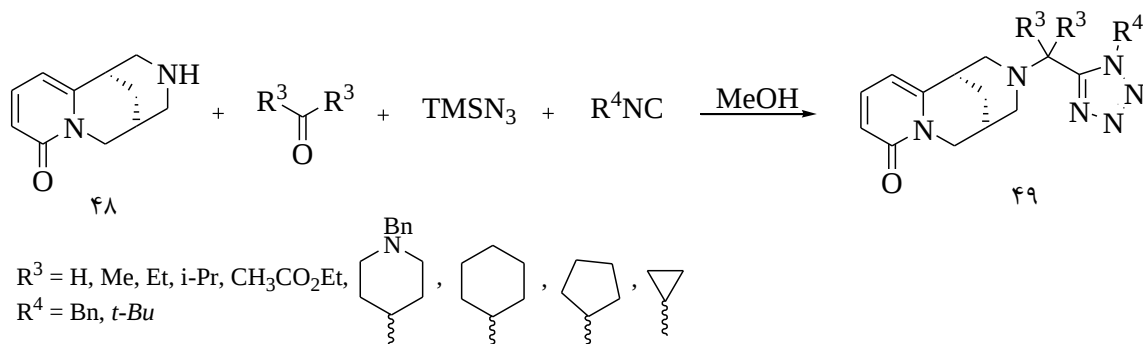
(طرح ۱-۱۶): سنتز مشتقات جدید تترازول‌های ۵-دواستخلافی با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی

در سال ۲۰۱۷، روشی ساده برای سنتز ترکیبات پیرولوپیرازین‌های دارای بخش‌های تترازولی (۴۷)، توسط قندی و همکارانش ارائه شد. مشتقات مختلفی از این ترکیبات با بازدهی مناسب در حلال متانول از طریق واکنش چهارجزیی آزیدو-یوگی ۱-(۲-برمو اتیل)-H-پیرولو-۲-کربالدهید (۴۶) به عنوان جزء کربونیلی، آمین، ایزوسیانید و سدیم آزید در دمای اتاق تهیه شده است که در اکثر موارد این ترکیبات خواص بیولوژیکی جالبی داشته‌اند (طرح ۱-۱۷) [۴۱].



(طرح ۱-۱۷): سنتز ترکیبات پیرولوپیرازین‌های دارای بخش‌های تترازولی با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی

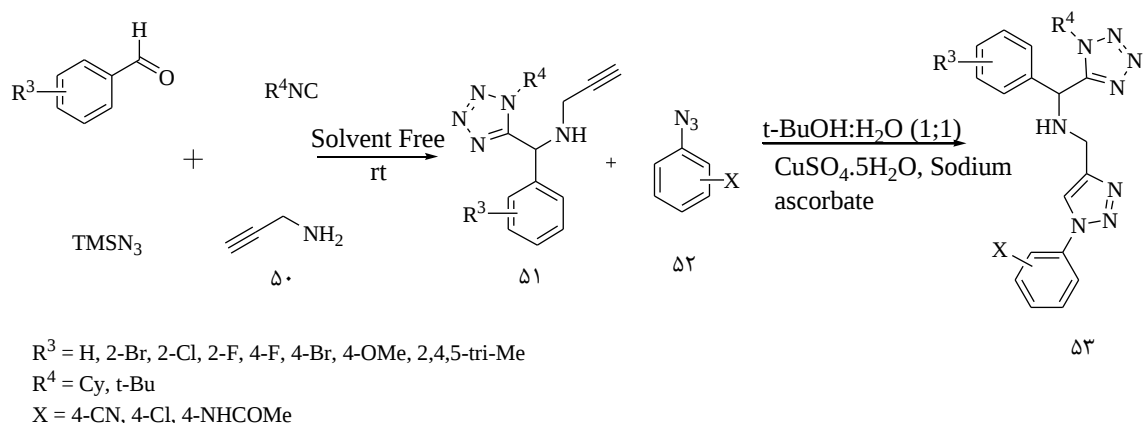
در پژوهشی دیگر در سال ۲۰۱۸، با استفاده از آلکالوئید سیتیزین (۴۸) به عنوان آمین، ترکیبات مختلف کربونیلی (آلدهیدها و کتون‌ها)، ایزوسیانیدها و تری‌متیل‌سیلیل آزید در حلال متانول مطابق واکنش زیر موفق به سنتز مشتقاتی از تترازول‌های دارای بخش‌های سیتیزین با خاصیت دارویی (۴۹) شده‌اند (طرح ۱-۱۸) [۴۲].



(طرح ۱-۱۸): سنتز مشتقات تترازولی دارای بخش‌های سیتیزین با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی

در سال ۲۰۱۹، مورالس^۱ و همکارانش از واکنش پروپارژیل آمین (۵۰)، تری‌متیل‌سیلیل آزید، مشتقات بنزالدهیدها و ایزوسیانیدهای مختلف تحت شرایط بدون حلال و در دمای اتاق، طی واکنش چهارجزیی آزیدو-یوگی موفق به سنتز مشتقات جدیدی از تترازول‌های ۱،۵-دواستخلافی (۵۱) شدند. سپس این تترازول در واکنش حلقه‌زایی آزید-آلکین با آزیدهای آروماتیک مختلف (۵۲) قرار داده شد و ترکیباتی که دارای بخش‌های تترازولی و تری‌آزولی (۵۳) هستند سنتز شدند (طرح ۱-۱۹) [۴۳].

¹ Morales

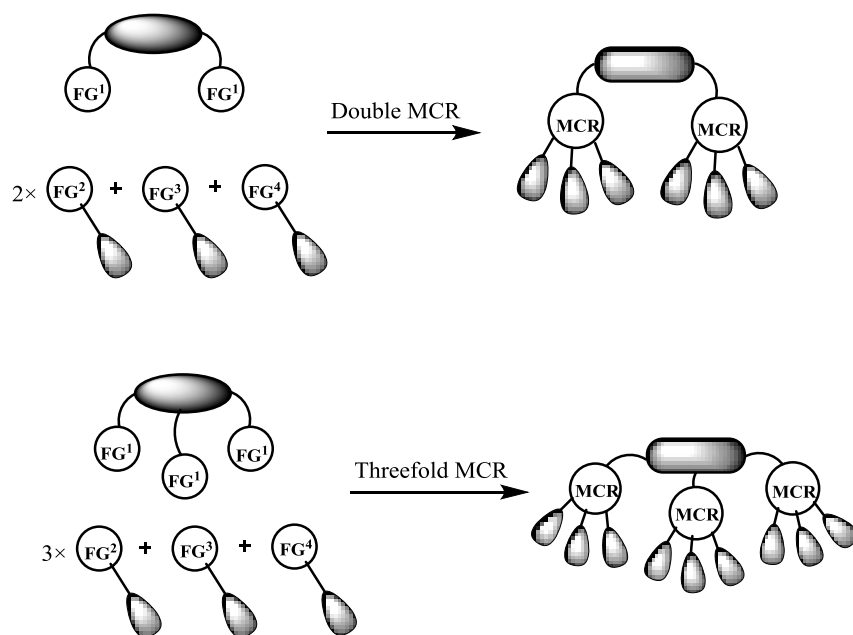


(طرح ۱-۱۹): سنتز ترکیبات دارای بخش‌های تترازولی و تری‌آزولی با استفاده از واکنش آزیدو-یوگی

به هر حال این ویژگی‌ها زمانی بهتر می‌شوند که واکنش‌های چندجزیی بر پایه‌ی ایزوسیانید، به‌صورت چندگانه صورت پذیرد.

۳-۱- واکنش‌های چندجزیی چندگانه

واکنش‌های چندجزیی چندگانه، واکنش‌هایی هستند که در آنها، از حداقل یک ترکیب چند عاملی استفاده می‌شود. به منظور جلوگیری از انجام واکنش‌های درون مولکولی، از ترکیبات چند عاملی استفاده می‌شود که گروه‌های عاملی همسان دارند؛ یعنی برای استفاده از یک آمین، به جای ترکیب آمینوآلدئید $FG^1\text{-R-FG}^2$ از دی‌آمین $FG^1\text{-R-FG}^1$ استفاده می‌شود. استفاده از یک ترکیب با گروه‌های عاملی ناهمسان، منجر به تولید محصولات پیچیده‌ی پلیمری در ظرف واکنش می‌گردد. شکل ۱-۱ فرم کلی واکنش‌های چهارجزیی دوگانه و سه‌گانه با دو و سه گروه عاملی را نشان می‌دهد، که در واکنش اول، شش پیوند کووالانسی و در واکنش دوم، نه پیوند کووالانسی تشکیل شده است [۴۶-۴۴].

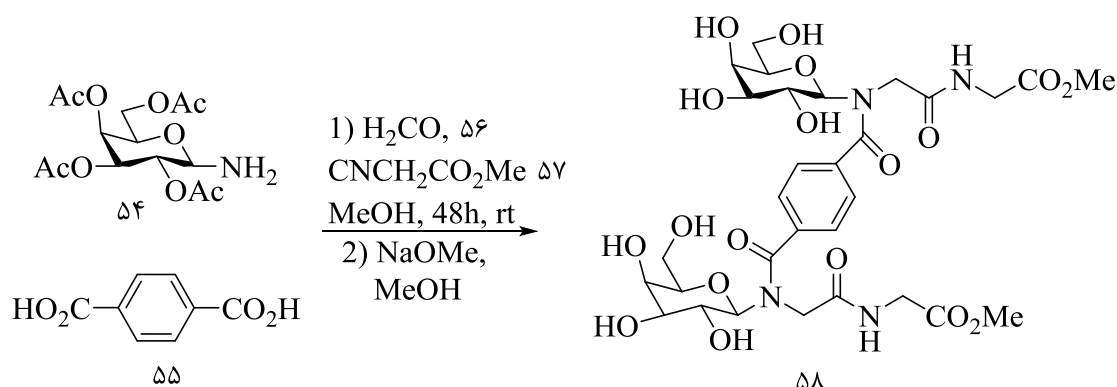


(شکل ۱-۱): فرم کلی واکنش‌های چهارجزیی دوگانه و سه‌گانه

در ادامه به مواردی از کاربردهای واکنش چند جزیی چندگانه در سنتز ترکیبات پپتیدی اشاره می‌شود.

در سال ۲۰۰۱، بردلی^۱ و همکارانش، از واکنش چهارجزیی دوگانه‌ی یوگی گالاکتوز آمین (۵۴)، ترفتالیک اسید (۵۵)، فرمالدهید (۵۶) و متیل ایزوسیانوآستات (۵۷) در حلال متانول و دمای اتاق به مدت دو روز موفق به سنتز ترکیبات گالاکتوز دوتایی (۵۸) شدند (طرح ۱-۲۰) [۴۷].

¹ Bradley



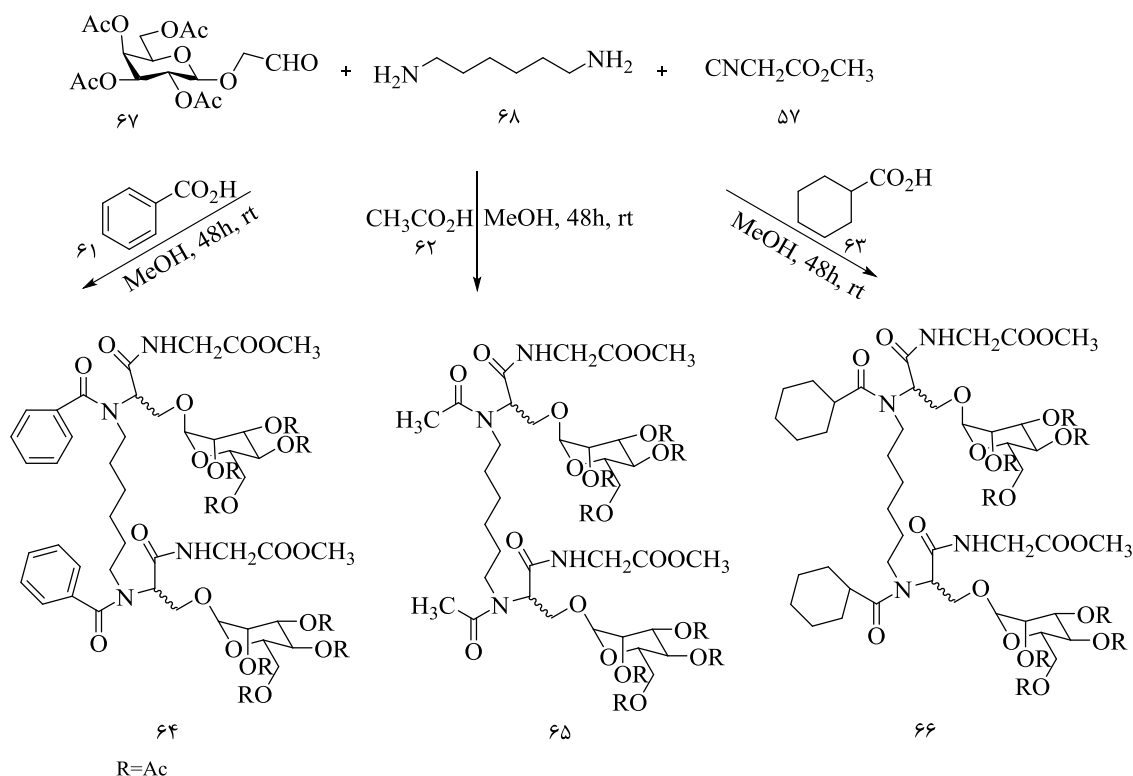
(طرح ۱-۲۰): سنتز ترکیبات گالاکتوز دوتایی با استفاده از واکنش چهارجزئی دوگانه‌ی-یوگی

در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۰۴ لی^۱ و همکارانش موفق به سنتز ترکیبات گلیکوکلاستر مانوزیدی دوتایی (۶۴)، (۶۵) و (۶۶) از واکنش چهارجزئی دوگانه‌ی یوگی گلیکوزیل آلدهید (۵۹)، ۶،۱-هگزان دی‌آمین (۶۰)، متیل ایزوسیانو استات (۵۷) و کربوکسیلیک اسیدهای بنزویک اسید (۶۱)، استیک اسید (۶۲) و سیکلوهگزان کربوکسیلیک اسید (۶۳) شدند. خواص بیولوژیکی ترکیبات گلیکوکلاستر، ارتباط زیادی با ساختار آنها دارد.

برهم‌کنش پروتئین و کربوهیدرات، در انجام فرآیندهای سلولی بدن موجودات زنده، از اهمیت زیادی برخوردار است. این فرآیندهای سلولی شامل لقاح و ایمنی سلولی می‌باشد. به طور کلی اتصال پروتئین به کربوهیدرات‌های یکتایی، ضعیف است. از این رو با استفاده از واکنش‌های چهارجزئی دوگانه یوگی، گلیکوکلاسترهایی سنتز شده است که شامل لیگاندهای کربوهیدراتی دوتایی هستند. آنها با انجام آزمایشات مربوطه دریافتند که ترکیبات گلیکوکلاستر دوتایی، اتصال بسیار قوی‌تری با پروتئین کنکاناوالین آ^۲ دارند (طرح ۱-۲۱) [۴۸].

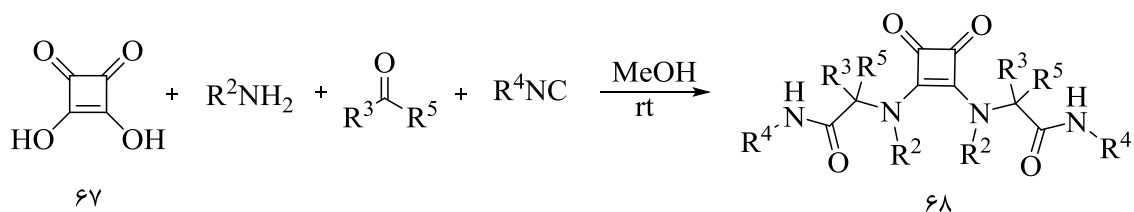
^۱ Li

^۲ Concanavalin A



(طرح ۱-۲۱): سنتز ترکیبات گلیکوکلاستر مانوزیدی دوتایی با استفاده از واکنش چهارجزئی دوگانه‌ی-یوگی

در پژوهشی دیگر، چارتون^۱ و همکارانش در سال ۲۰۱۲، موفق به سنتز مشتقاتی از اسکوارآمیدها (۶۸) با استفاده از واکنش چهارجزئی دوگانه‌ی-یوگی ترکیبات ایزوسیانیید، آمین‌ها، ترکیبات کربونیلی و اسکواریک اسید (۶۷) در حلال متانول و دمای اتاق شده‌اند (طرح ۱-۲۲) [۴۹].

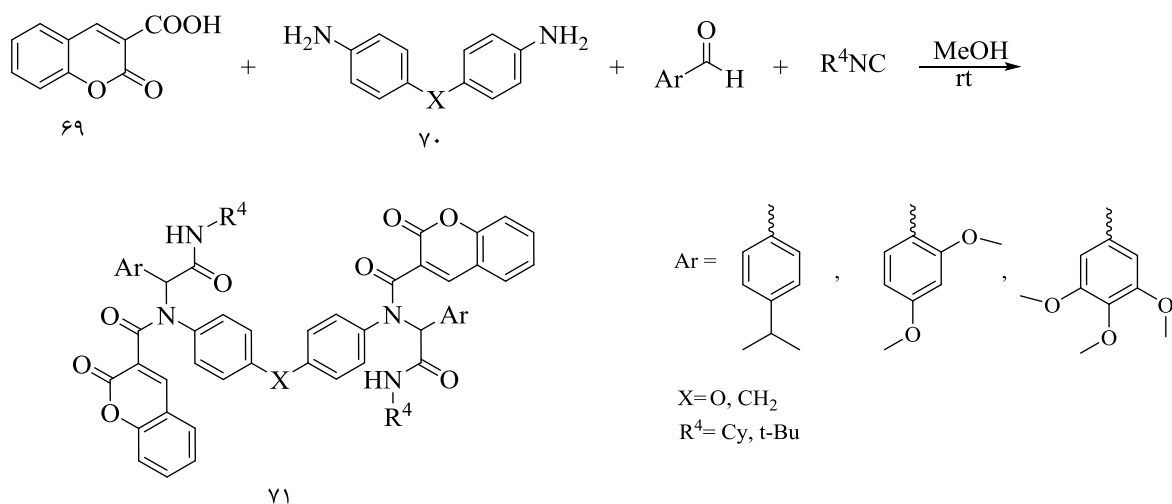


$\text{R}^2 = \text{Bn}, 4\text{-MePh}, 4\text{-OMePh}, 4\text{-ClPh}$
 $\text{R}^3 = \text{H}, \text{Ph}, 4\text{-ClPh}, 4\text{-OMePh}, 3\text{-NO}_2\text{Ph}$
 $\text{R}^4 = \text{Bn}, \text{Cy}, 4\text{-FPh}$
 $\text{R}^5 = \text{H}, \text{Me}$

(طرح ۱-۲۲): سنتز مشتقات اسکوارآمیدها با استفاده از واکنش چهارجزئی دوگانه‌ی-یوگی

¹ Charton

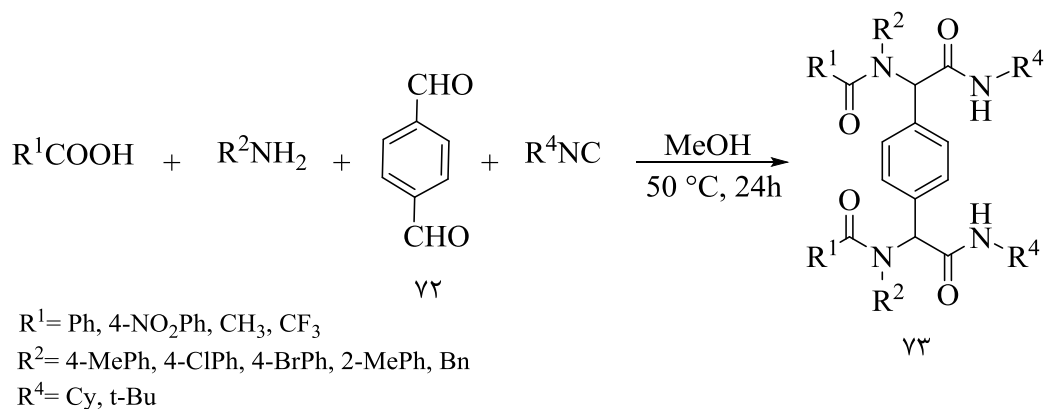
در سال ۲۰۱۲، از واکنش چهارجزیی دوگانه یوگی کومارین ۳-کربوکسیلیک اسید (۶۹)، آمین‌های ۴،۴-اکسی بیس(بنزن آمین) یا ۴،۴-متیلن بیس(بنزن آمین) (۷۰)، آلدهیدهای آروماتیک و آلکیل ایزوسیانیدها در حلال متانول و دمای اتاق، مشتقات جدیدی از بیس کومارین‌ها (۷۱) با بهره‌ی بالا سنتز شده است (طرح ۱-۲۳) [۵۰].



(طرح ۱-۲۳): سنتز مشتقات بیس کومارین‌ها با استفاده از واکنش چهارجزیی دوگانه‌ی-یوگی

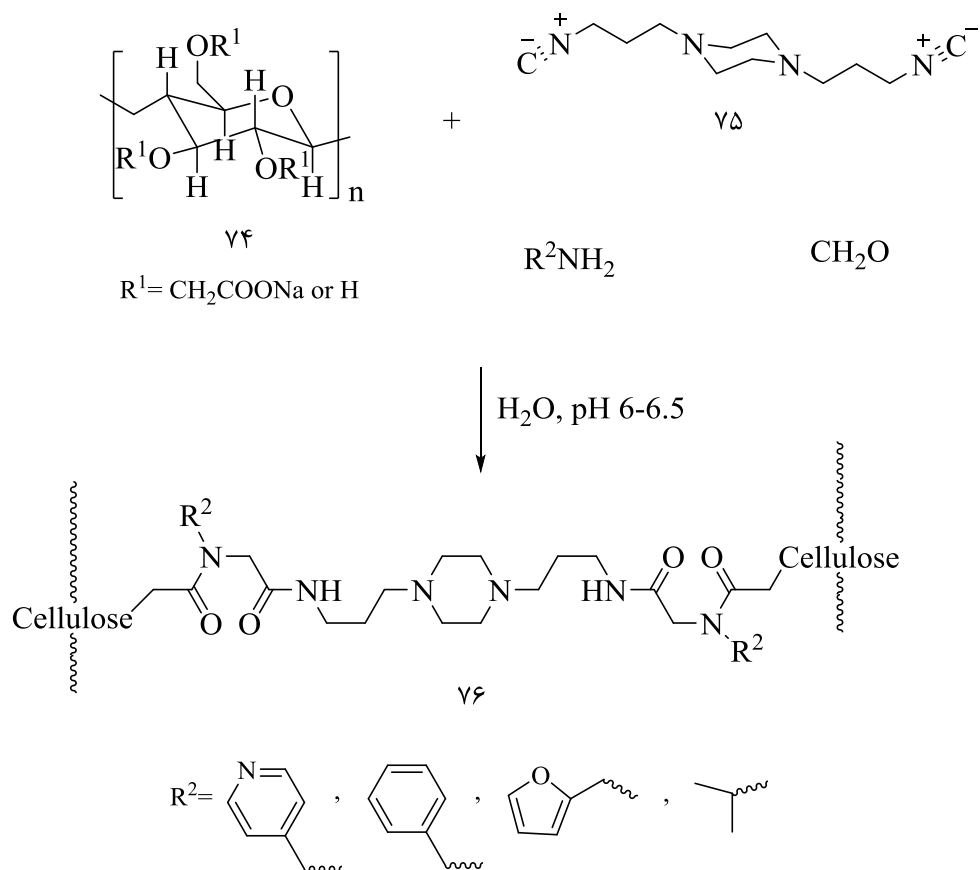
در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۵، ضیایی^۱ و همکارانش با استفاده از ترفتالدهید (۷۲) به عنوان ترکیب کربونیلی، مشتقات آمینی، اسیدی و ایزوسیانییدی مختلف در حلال متانول و دمای ۵۰ °C طی یک واکنش چهارجزیی دوگانه مشتقات جدیدی از بیس (α-آمینوآسیل آمیدهای) متقارن (۷۳) را سنتز کردند (طرح ۱-۲۴) [۵۱].

¹ Azim Ziyaei Halimehjani



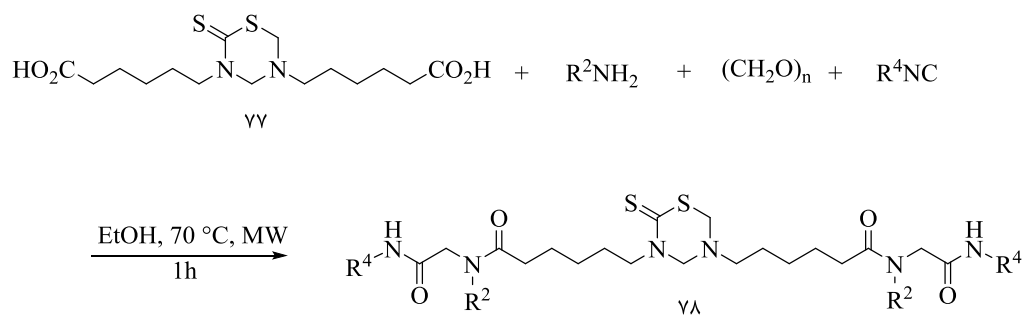
(طرح ۱-۲۴): سنتز مشتقات جدیدی از بیس (α-آمینوآسیل آمیدهای) متقارن با استفاده از واکنش چهارجزی دوگانه‌ی-یوگی

در پژوهشی دیگر در سال ۲۰۱۶، با استفاده از یک واکنش چهارجزیی دوگانه از واکنش میان کربوکسی‌متیل سلولز (۷۴) با دی‌ایزوسیانید ۴،۱-بیس (۳-ایزوسیانو پروپیل) پیرازین (۷۵)، مشتقات آمینی و فرمالدهید در حلال آب، ذرات میکروژل اتصال دهنده عرضی سلولزی (۷۶) سنتز شده‌اند (طرح ۱-۲۵) [۵۲].



(طرح ۱-۲۵): سنتز ذرات میکروژل اتصال دهنده عرضی سلولزی با استفاده از واکنش چهار جزئی دوگانه‌ی-یوگی

در سال ۲۰۱۸، مشتقات جدیدی از مولکول‌های پپتیدی ۱،۳،۵-تیادiazین (۷۸) طی واکنش چهار جزئی دوگانه دی‌کربوکسیلیک تیادiazین (۷۷) به عنوان ترکیبی با دو گروه عاملی اسیدی، آمین‌های آلیفاتیک و آروماتیک، پارافرمالدهید و ترکیبات ایزوسیانییدی در حلال اتانول و دمای ۷۰ °C تحت امواج مایکروویو سنتز شده‌اند (طرح ۱-۲۶) [۵۳].



$\text{R}^2 =$ 2-IPh, 2-OMePh, 2-CF₃Ph, 4-OMePh, 4-CF₃Ph, 4-ClPh, Bn,
 (CH₂)₆NHBoc, (CH₃)₂CH₂CH(CO₂Me), (CH₂)₂CO₂Me
 $\text{R}^4 =$ (CH₂)₄CH₃, t-Bu, CH₂CO₂Me, Bn

(طرح ۱-۲۶): سنتز مشتقات جدیدی از مولکول‌های پپتیدی ۵،۳،۱-تیادiazین با استفاده از واکنش چهار جزئی دوگانه-

ی-یوگی

فصل دوم

بحث و بررسی

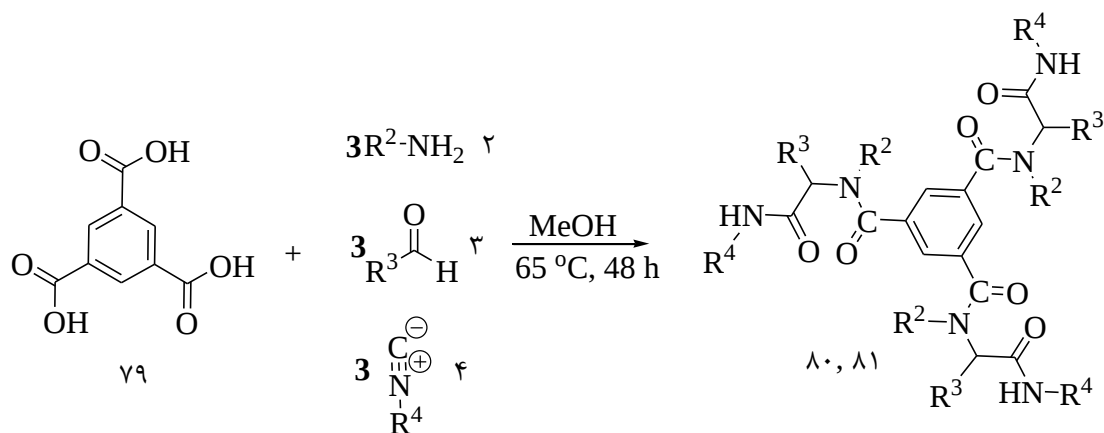
نتایج

۲- بحث و بررسی نتایج

۲-۱- سنتز ترکیبات پتیدی تری کربوکسامیدها

پتیدها مولکول‌های بزرگ دارویی و بیولوژیکی می‌باشند. این ترکیبات به عنوان اجزاء ساختاری بافت‌ها و ماهیچه‌ها، هورمون‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها و آنزیم‌ها عمل می‌کنند. واکنش چهارجزیی یوگی به دلیل استفاده از چهار ماده‌ی واکنش دهنده با درجه‌ی بالای عامل‌دار شدن، روشی آسان و کارآمد برای تولید ترکیبات پتیدی دارای خواص دارویی می‌باشد. بنابراین با توجه به این ویژگی‌های بیان شده، در این کار پژوهشی مشتقات جدیدی از ترکیبات پتیدی تری کربوکسامید با استفاده از واکنش چهارجزیی سه‌گانه‌ی یوگی در حلال متانول سنتز شد.

در این پژوهش از واکنش چهارجزیی سه‌گانه‌ی آمین (۲)، آلدهید (۳)، ایزوسیانید (۴) با تری-مزیک اسید (۷۹) به عنوان جزء اسیدی دارای سه گروه عاملی اسیدی در حلال متانول و دمای °C ۶۵، مشتقات جدید پتیدی تری کربوکسامیدها (۸۰) و (۸۱) تهیه شد (طرح ۱-۲).



$R^2 = \text{Bn, Cy, 4-MePh, CH(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-}$

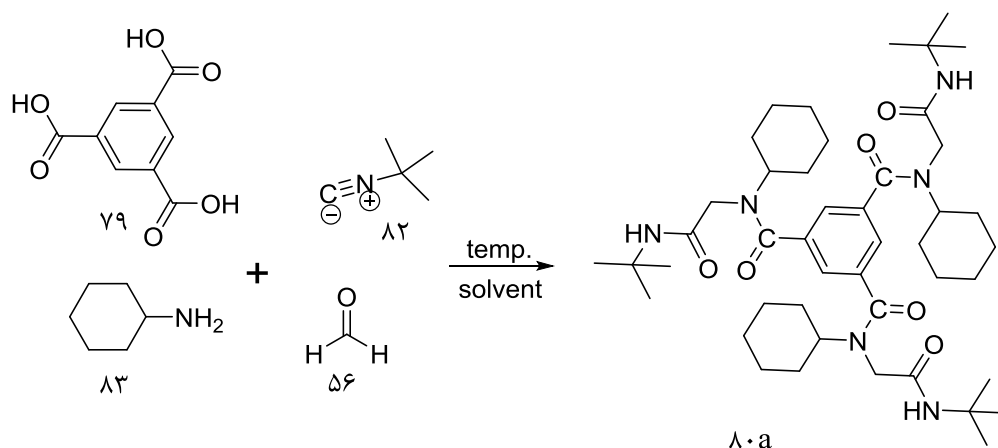
$R^3 = \text{H, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-NO}_2\text{Ph, 4-OMePh}$

$R^4 = \text{Cy, t-Bu, CH(CH}_3)_3\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2\text{-}$

(طرح ۱-۲): سنتز مشتقات جدید پتیدی تری کربوکسامیدها با استفاده از واکنش چهارجزیی سه‌گانه‌ی یوگی

۲-۲- بهینه کردن شرایط واکنش

ابتدا واکنش تری‌مزیك اسید (۷۹)، سیکلوهگزیل آمین (۸۳)، فرمالدهید (۵۶) و ترشیوبوتیل ایزوسیانیید (۸۲) به عنوان واکنش مبنا برای بهینه‌سازی شرایط واکنش انجام شد (طرح ۲-۲). در این واکنش تک‌ظرفی از تری‌مزیك اسید، آمین، فرمالدهید (۵۶) و ایزوسیانیید به نسبت مولی ۳:۳:۳:۱ استفاده شد. از واکنش این ترکیبات در حلال متانول و دمای اتاق، محصول پتیدی موردنظر با بازده ۳۶٪ به دست می‌آید.



(طرح ۲-۲): سنتز ترکیب ۸۰a در حلال متانول و دمای اتاق

به منظور بهبود بخشیدن به بازده واکنش، پارامترهای انجام واکنش مانند حلال، دمای انجام واکنش و استفاده از کاتالیزگر اسیدی مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در جدول ۱-۲ نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که افزایش دمای واکنش از دمای اتاق به دمای بازروانی، سبب افزایش بازده به ۶۸٪ شده است. حلال‌های H_2O ، PhMe ، CHCl_3 ، CH_3CN ، EtOH و $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (۱:۲) مورد آزمایش قرار گرفته شد و نتایج در جدول ۱-۲ نشان داده شده است. همچنین این واکنش در حضور ۱۰ درصد مولی از HCl و پاراتولون‌سولفونیک اسید ($p\text{-TSA}$) به عنوان کاتالیزگر اسیدی در حلال متانول و دمای بازروانی انجام شد که تاثیری در روند واکنش مشاهده نشد. مطابق نتایج حاصل،

بهترین شرایط انجام واکنش چهارجزیی سه‌گانه‌ی یوگی در حلال متانول و دمای بازروانی و نسبت مولی ۳:۳:۳:۱ از مواد واکنش دهنده می‌باشد.

جدول ۱-۲: بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز ترکیبات پتیدی تری کربوکسامید (**۸۰a**)

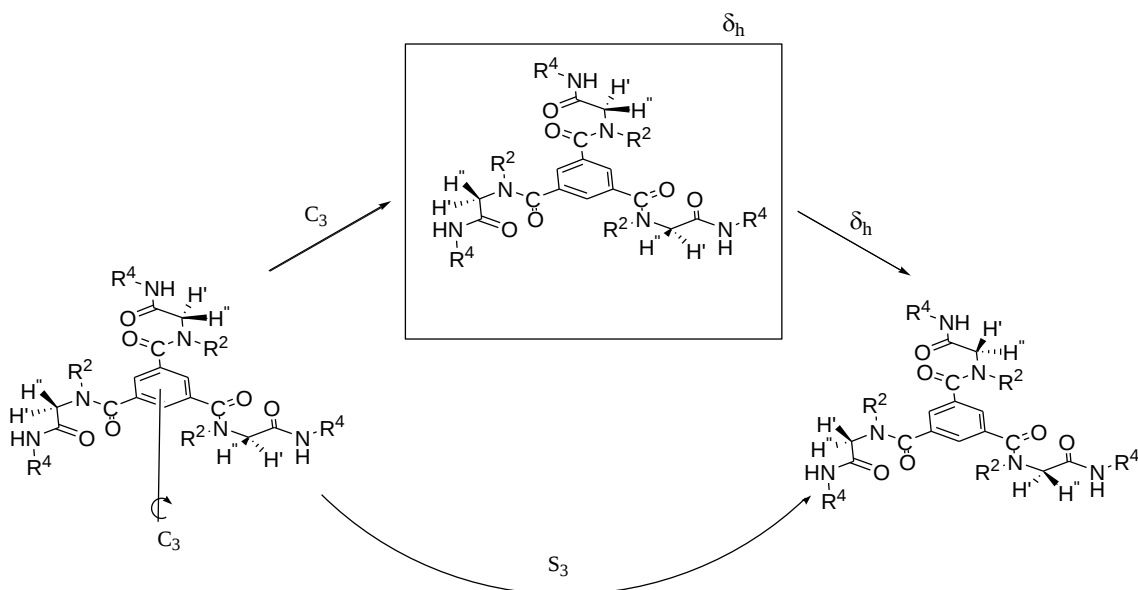
ردیف	حلال	°C/دما	کاتالیزگر	مول درصد	بهره (%)
۱	MeOH	r.t.	–	–	۳۶
۲	MeOH	بازروانی	–	–	۶۸
۳	EtOH	۷۰	–	–	۴۲
۴	MeCN	۷۰	–	–	۳۴
۵	CHCl ₃	۷۰	–	–	۲۶
۶	PhMe	۷۰	–	–	–
۷	H ₂ O	۷۰	–	–	–
۸	MeOH/ H ₂ O (۲:۱)	۶۵	–	–	۲۹
۹	MeOH	بازروانی	HCl	۱۰ mol%	۶۸
۱۰	MeOH	بازروانی	<i>p</i> -TSA	۱۰ mol%	۶۵

نسبت مولی تری‌مزیک اسید (۷۹)، سیکلوهگزیل آمین (۸۳)، فرمالدهید (۵۶) و ترشیوبوتیل ایزوسیانیید (۸۲) ۳:۳:۳:۱ و به مدت ۴۸ ساعت می‌باشد.

ترکیب **۸۰a** در شرایط بهینه سنتز شد. بنابراین مشتقات دیگری از ترکیبات پتیدی

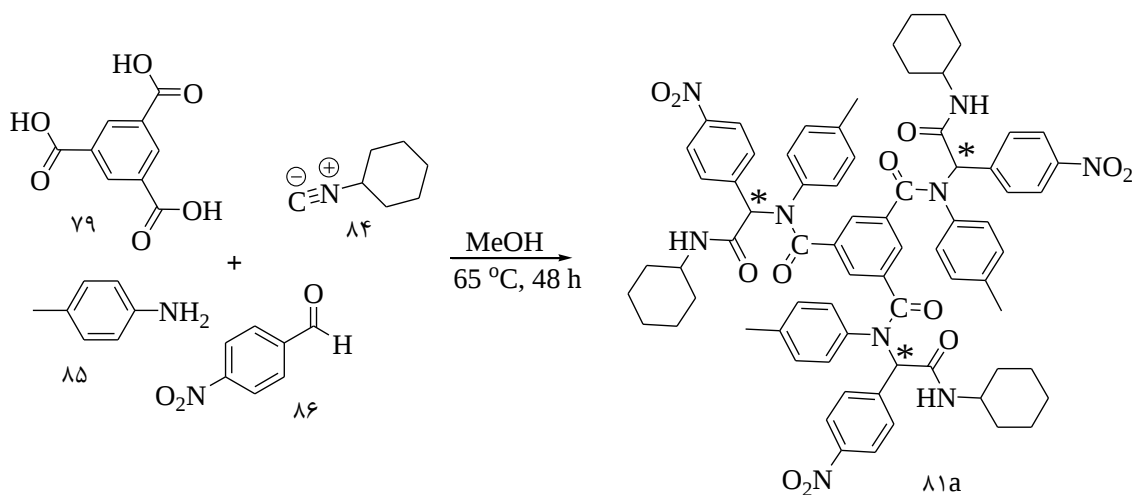
کربوکسامید نیز با استفاده از فرمالدهید به عنوان جزء کربونیلی ساخته شد. این ترکیب کاملاً

مقارن بوده و دارای محور C₃ و S₃ می‌باشد (شکل ۱-۲).



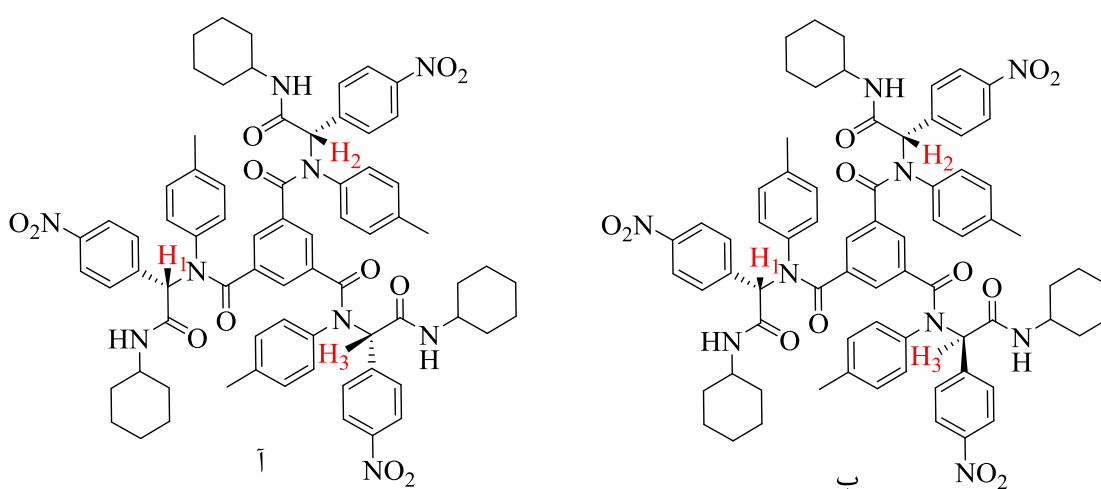
(شکل ۲-۱): گروه‌های نقطه‌ای ترکیب ۸۰a

در ادامه به منظور ارزیابی این روش، از آلدهیدهای آروماتیک برای سنتز ترکیبات پتیدی کربوکسامید استفاده شد. بدین منظور، واکنش چهارجزیی یوگی تری‌مزیک اسید (۷۹)، پار/تولوییدین (۸۵)، ۴-نیتروبنزالدهید (۸۶) و سیکلو‌هگزیل ایزوسیانید (۸۴) در شرایط بهینه انجام شد و محصول پتیدی موردنظر (۸۱a) با بهره ۶۹٪ سنتز شد (طرح ۲-۳).



(طرح ۲-۳): سنتز ترکیبات پتیدی تری کربوکسامیدها با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک در حلال متانول

نکته‌ی مهم در مورد ترکیب **۸۱a** وجود دو دیاستریومر می‌باشد. که شواهد طیفی ^1H NMR، ^{13}C NMR و HPLC نشان‌دهنده‌ی تشکیل یک دیاستریومر است. در شکل ۲-۲ دو دیاستریومر (آ) و (ب) نشان داده شده است. دیاستریومر (آ) دارای محور تقارن C_3 می‌باشد، بنابراین همه‌ی گروه‌های مشابه هم ارز می‌باشند و سیگنال‌های یکسان در طیف ^1H NMR و ^{13}C NMR نشان می‌دهند. اما در دیاستریومر (ب) چنین تقارنی دیده نشده و بنابراین در مقایسه با دیاستریومر (آ) طیف پیچیده‌تری خواهد داشت.



(شکل ۲-۲): دیاسترومرهای پیش‌بینی شده

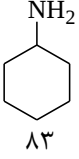
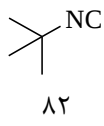
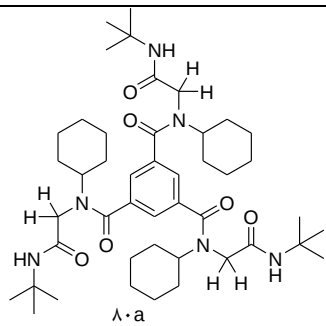
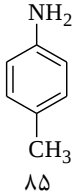
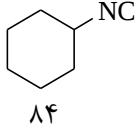
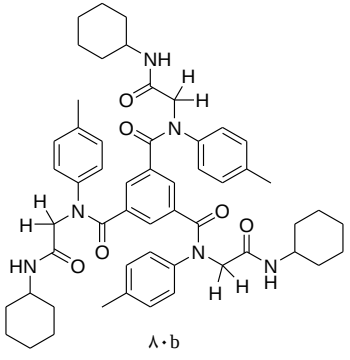
به منظور ارزیابی این واکنش، آلدهیدهای دارای استخلاف‌های الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده، ایزوسیانیدها و آمین‌های مختلف نیز مورد آزمایش قرار گرفت. حضور استخلاف الکترون‌کشنده بر روی آلدهید و استخلاف الکترون‌دهنده بر روی آمین سبب سهولت در تشکیل ایمین و افزایش بهره‌ی واکنش می‌شود.

۲-۳- تهیه مشتقات پپتیدی تری کربوکسامید

۲-۳-۱- سنتز مشتقات پپتیدی ۵،۳،۱- تری کربوکسامیدها با استفاده از فرمالدهید

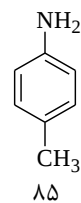
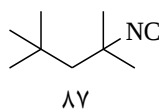
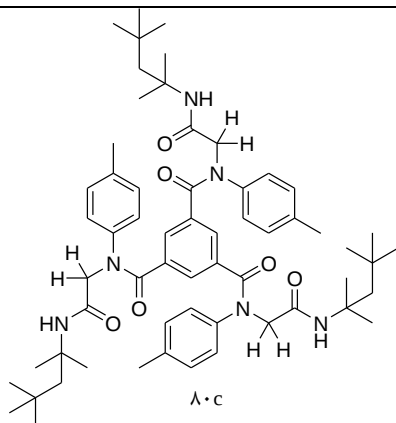
واکنش چهارجزیی سه گانه‌ی مشتقات آمین (۲)، فرمالدهید (۵۶)، ایزوسیانید (۴) با تری مزیک اسید (۷۹) در حلال متانول و دمای بازروانی انجام شد و مشتقات جدید پپتیدی تری کربوکسامیدها (۸۰) با بهره‌ی مناسب سنتز شد. نتایج در جدول ۲-۲ نشان داده شده است.

جدول ۲-۲: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات پپتیدی تری کربوکسامید (۸۰a-f)

ردیف	آمین	ایزوسیانید	محصول	نقطه‌ی ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش (%)
۱	 ۸۳	 ۸۲	 ۸۰a	۲۳۸-۲۴۲	۶۸
۲	 ۸۵	 ۸۴	 ۸۰b	۱۹۸-۲۰۲	۶۳

61

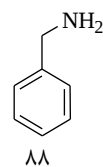
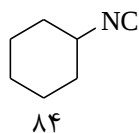
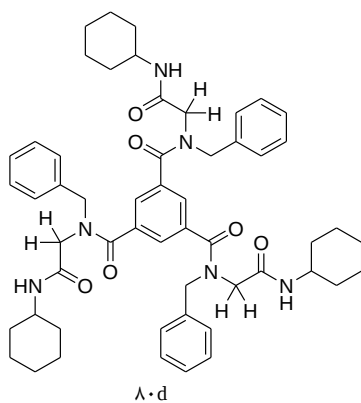
140-145



3

53

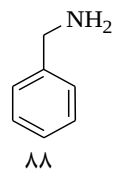
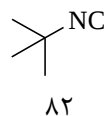
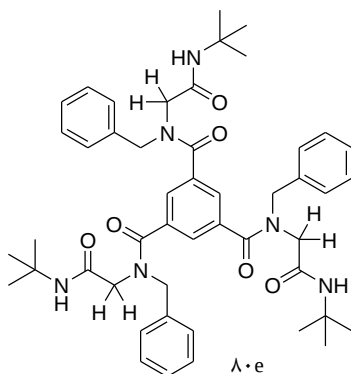
237-240



4

57

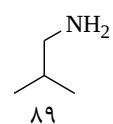
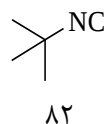
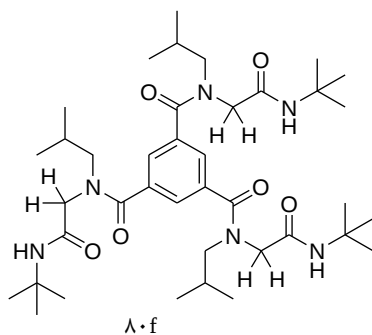
189-194



5

53

117-120

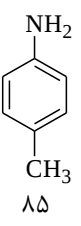
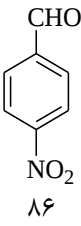
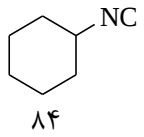
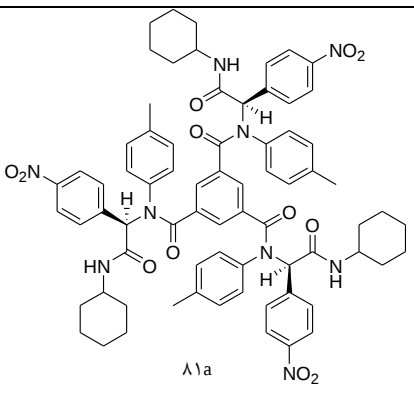
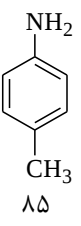
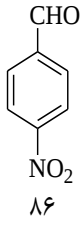
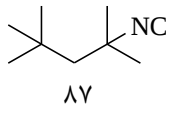
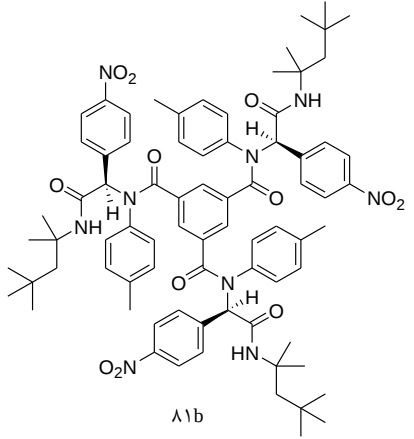


6

۲-۳-۲- سنتز مشتقات پتیدی ۱،۳،۵-تری‌کربوکسامیدها با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک

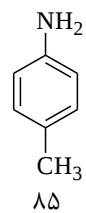
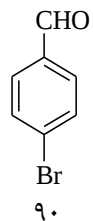
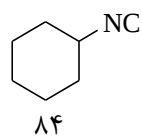
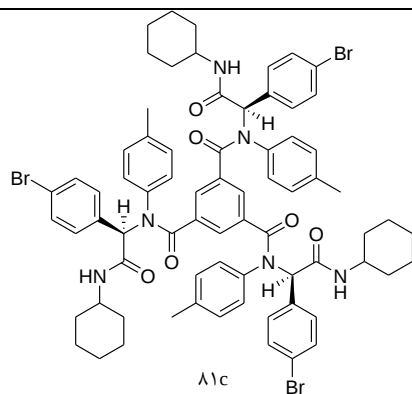
واکنش چهارجزیی سه‌گانه‌ی مشتقات آمین (۲)، آلدهید (۳)، ایزوسیانیید (۴) با تری‌مزیك اسید (۷۹) در حلال متانول و دمای بازروانی انجام شد و مشتقات جدید پتیدی تری‌کربوکسامیدها (۸۱) با بهره‌ی مناسب سنتز شد. نتایج در جدول ۲-۳ نشان داده شده است.

جدول ۲-۳: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات پتیدی تری‌کربوکسامید (۸۱a-l)

ردیف	آمین	آلدهید	ایزوسیانیید	محصول	نقطه‌ی ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش (%)
۱	 ۸۵	 ۸۶	 ۸۴	 ۸۱a	۲۸۵-۲۸۹	۶۹
۲	 ۸۵	 ۸۶	 ۸۷	 ۸۱b	۱۳۰-۱۳۵	۶۷

ΔΔ

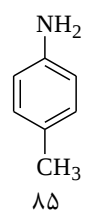
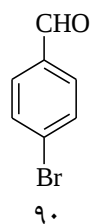
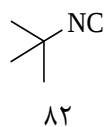
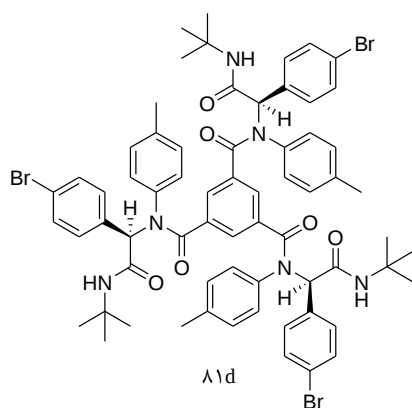
۲۹۳-۲۹۷



۳

Δ۳

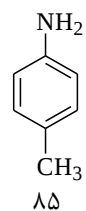
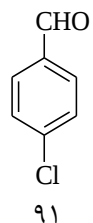
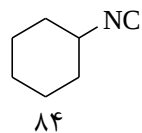
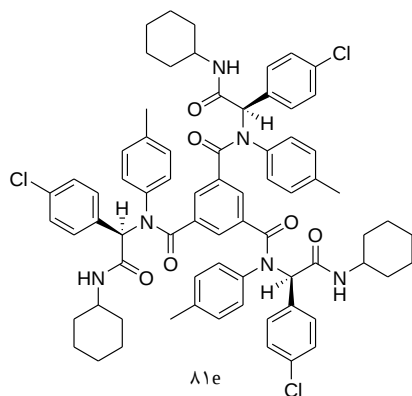
۲۹۰-۲۹۳



۴

۶۱

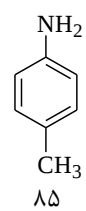
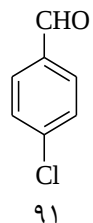
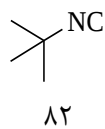
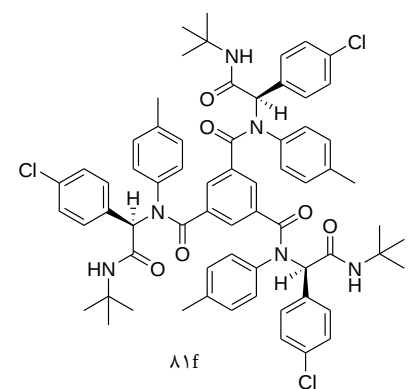
۲۸۵-۲۸۷



۵

Δ۷

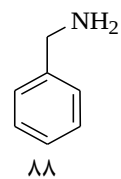
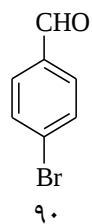
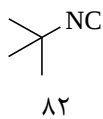
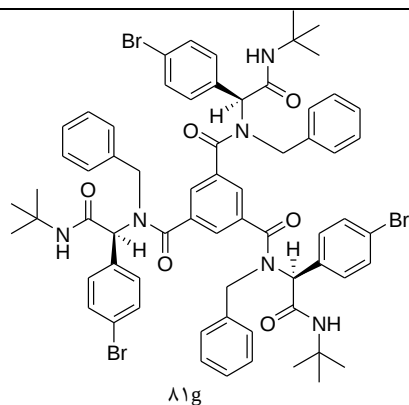
۱۸۵-۱۹۰



۶

53

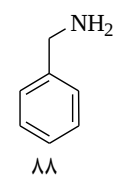
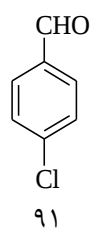
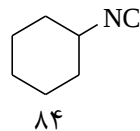
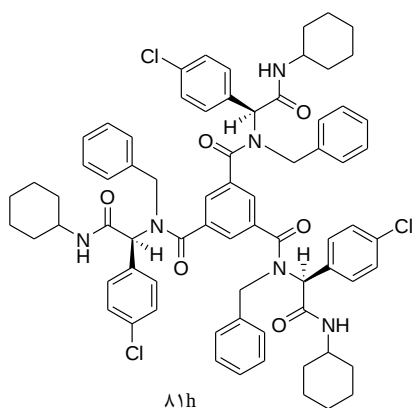
173-175



Y

61

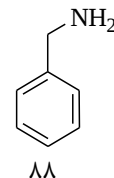
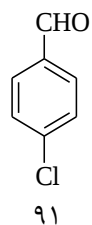
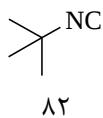
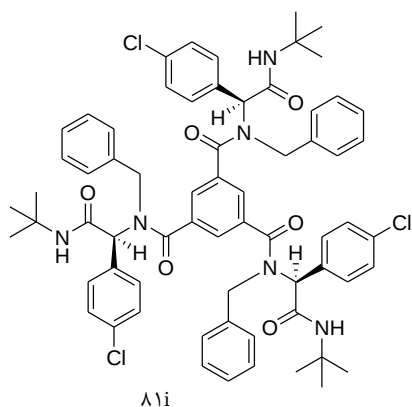
130-135



Λ

64

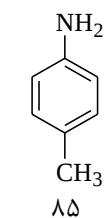
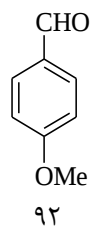
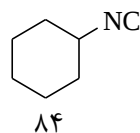
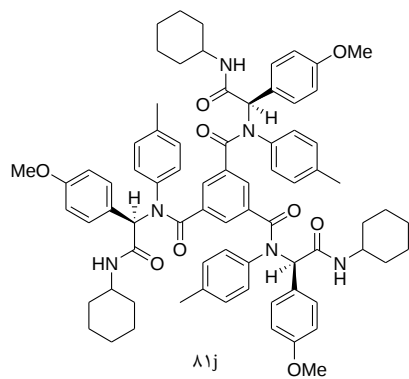
135-138



9

56

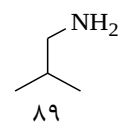
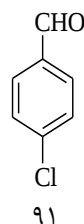
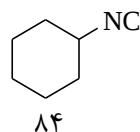
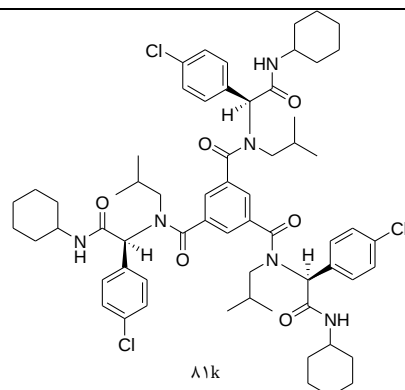
165-170



10

۴۵

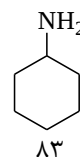
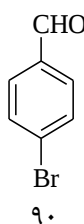
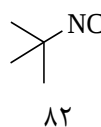
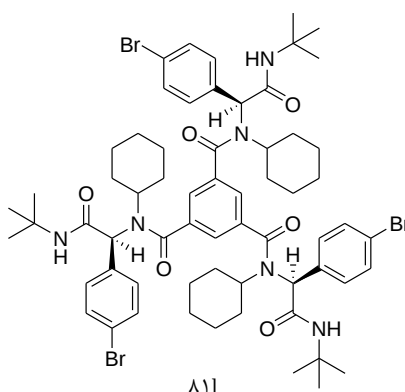
۱۴۶-۱۵۰



۱۱

۴۹

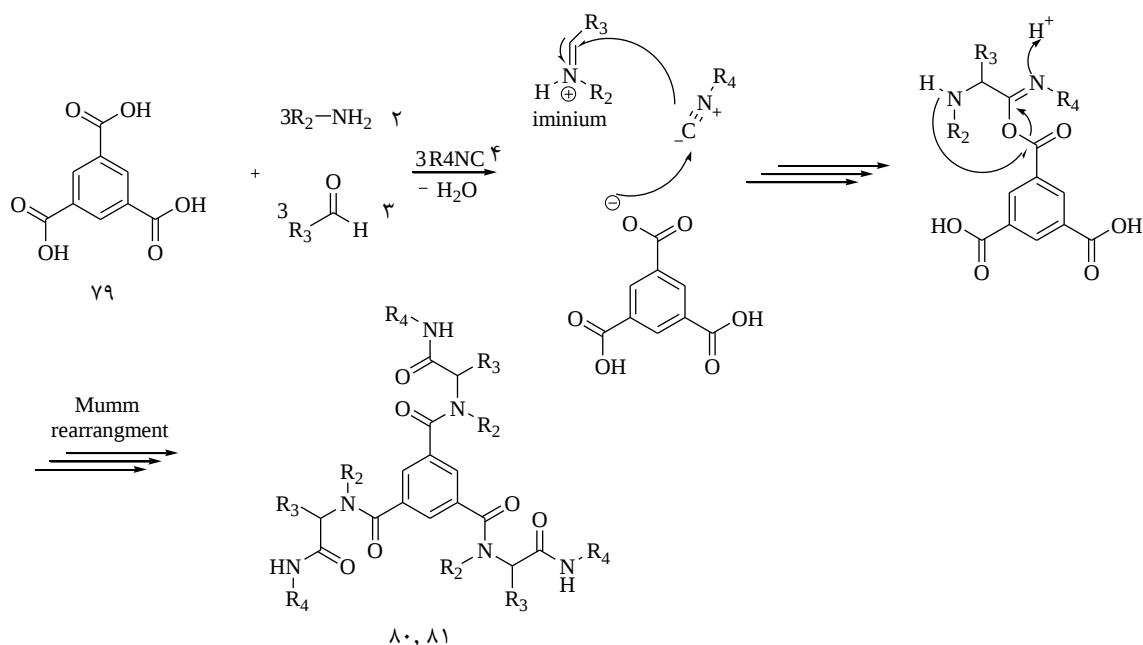
۲۰۴-۲۱۰



۱۲

۴-۲- مکانیسم واکنش

برای واکنش چهارجزیی سه‌گانه‌ی تهیه ترکیبات پتیدی تری‌کربوکسامید (۸۰) و (۸۱) مکانیسم چند مرحله‌ای زیر پیشنهاد می‌شود: از تراکم آمین با ترکیبات کربونیلی، با از دست دادن آب، ایمین تولید می‌شود که ایمین، به شکل پروتونه شده‌ی خود به عنوان یک الکترون‌دوست با ایزوسیانییدی که با آنیون کربوکسیلات تری‌مزیك اسید هسته‌دوست مورد حمله قرار گرفته است، واکنش می‌دهد. سپس مهاجرت گروه آسیل از اتم اکسیژن به نیتروژن (نوآرایی مام) منجر به تولید محصول پتیدی تری-کربوکسامید نهایی می‌شود (طرح ۴-۲).



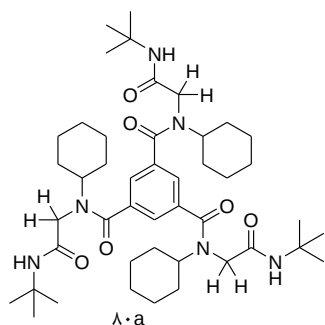
(طرح ۲-۴): مکانیسم پیشنهادی برای ترکیبات ۸۰ و ۸۱

۵-۲- شواهد طیفی مشتقات پتیدی تری کربوکسامید:

قابل ذکر است با در نظر گرفتن تقارن مولکول‌های پتیدی سنتز شده، تعداد هیدروژن‌ها در طیف‌ها یک سوم در نظر گرفته شده است.

N^5, N^3, N^1 -تریس[۲-(ترشیوبوتیل آمینو)-۲-اکسواتیل]- N^5, N^3, N^1 -تری سیکلوهاگزیل بنزن-

۵،۳،۱- تری کربوکسامید (۸۰a)



در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های پنج گروه متیلن حلقه سیکلوهاگزیل به صورت چندتایی در ۱٫۶۳-۱٫۴۶ ppm با سطح زیر پیک ده پروتون و یک پروتون حلقه سیکلوهاگزیل با سطح زیر پیک یک

پروتون به صورت یکتایی پهن در ۳٫۴۲ ppm قابل مشاهده است. پروتون‌های سه گروه متیل

ترشیوبوتیل با سطح زیر پیک نه پروتون به صورت یکتایی در ۱٫۲۶ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های

گروه متیلن (متصل به نیتروژن و آمید) به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک دو پروتون در ppm

۳/۹۳ ظاهر شده است. پروتون حلقه‌ی فنیل به صورت یکتایی و سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۶/۵۹ مشاهده شده است. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت یکتایی پهن در ppm ۷/۴۰ با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شود.

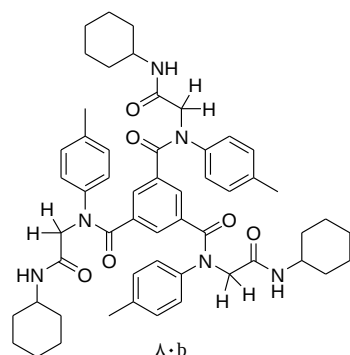
در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ۲) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴/۷۶، ۲۵/۵۱، ۳۱/۳۰، ۲۸/۶۴، ۴۷/۸۱، ۵۱/۰۶ و ppm ۵۹/۸۴ ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۵/۶۴ و ppm ۱۳۷/۰۲ و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۸/۹۴ و ppm ۱۷۰/۵۱ قابل مشاهده است. در کل ۱۱ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

در طیف FT-IR این ترکیب (طیف شماره ۳) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوند N-H در 3324 cm^{-1} ، جذب کششی پیوندهای C-H در 2929 cm^{-1} و 2854 cm^{-1} ، جذب کششی پیوند N-C=O در 1675 cm^{-1} ، جذب کششی پیوندهای C=C در 1608 cm^{-1} و 1600 cm^{-1} و جذب کششی پیوند C-N در 1220 cm^{-1} ظاهر شده است.

طیف Mass این ترکیب (طیف شماره ۴) نشان‌دهنده سنتز ترکیب با جرم $792/4\text{ gr}$ می‌باشد که با جرم ترکیب سنتزی ($792/5\text{gr}$) همخوانی دارد.

N^5, N^3, N^1 -تریس-[(۲-سیکلوهگزیل آمینو)-(۲-اکسواتیل)]- N^5, N^3, N^1 -تری‌پاراتولیل بنزن-۵،۳،۱-

تری‌کربوکسامید (۸۰b)



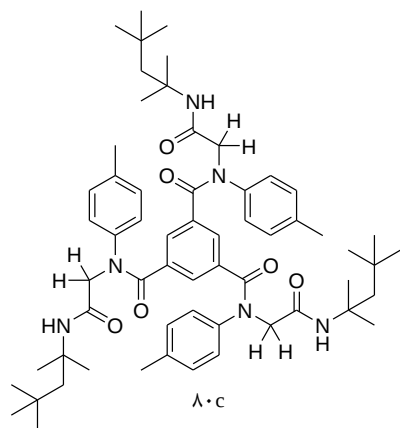
در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵) که در حلال DMSO- d_6 گرفته شده است، پروتون‌های پنج گروه متیلن حلقه سیکلوهگزیل به صورت چندتایی در ppm ۱/۷۶-۱/۱۴ با سطح زیر پیک ده پروتون و یک پروتون حلقه سیکلوهگزیل با سطح زیر پیک

یک پروتون به صورت چندتایی در ۳/۵۸-۳/۵۲ ppm قابل مشاهده است. پروتون‌های گروه متیل با سطح زیر پیک ۳ پروتون به صورت یکتایی در ۲/۳۴ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های گروه متیلن (متصل به نیتروژن و آمید) به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۴/۲۷ ppm ظاهر شده است. پروتون حلقه‌ی فنیل به صورت یکتایی و سطح زیر پیک یک پروتون در ۶/۵۶ ppm مشاهده شده است. پروتون حلقه‌ی آروماتیک دیگر با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت چندتایی در ppm دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت شدن ۹ Hz در ۷/۹۰ ppm قابل مشاهده است.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۰/۹۸، ۲۵/۰۲، ۲۵/۶۷، ۳۲/۸۹، ۴۸/۲۴ و ۷۶/۵۲ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۷/۲۳، ۱۲۹/۲۴، ۱۲۹/۷۴، ۱۳۵/۹۵، ۱۳۶/۳۱ و ۱۴۱/۴۱ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۶/۹۲ و ۱۶۸/۵۳ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۴ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

N^5, N^3, N^1 -تریس-[(۲-اکسو-۲-((۴،۴،۲-تری متیل پنتان-۲-ایل)آمینو)اتیل)]- N^5, N^3, N^1 -تری

پار/تولیل بنزن-۵،۳،۱-تری کربوکسامید (۸۰c)



در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های پنج گروه متیل (متصل به کربن آلیفاتیک) در دو دسته یکتایی، یکی با سطح زیر پیک ۹ پروتون در ۰/۹۳ ppm، دیگری با سطح زیر پیک شش پروتون در ۱/۳۲ ppm و پروتون‌های گروه متیلن (متصل به کربن آلیفاتیک) به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو

پروتون در ۱/۷۳ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیل (متصل به حلقه‌ی آروماتیک) با سطح زیر

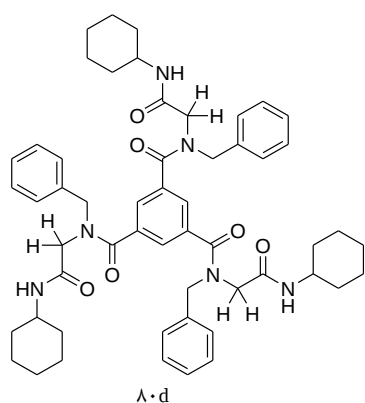
پیک ۳ پروتون به صورت یکتایی در ۲/۳۴ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های گروه متیلن (متصل به نیتروژن و آمید) به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۴/۲۳ ppm ظاهر شده است. پروتون حلقه‌ی فنیل به صورت یکتایی و سطح زیر پیک یک پروتون در ۶/۹۷ ppm مشاهده شده است. پروتون حلقه‌ی آروماتیک دیگر به صورت دو دسته، یکی به صورت یکتایی پهن در ۶/۵۴ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون و دیگری در ۷/۱۴ ppm با ثابت جفت شدن ۹ Hz با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت دوتایی دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۴۷ ppm قابل مشاهده است.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۸) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۰/۹۸، ۲۹/۸۳، ۳۱/۶۰، ۳۱/۶۹، ۵۰/۲۷، ۵۳/۲۶ و ۵۴/۴۹ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۷/۲۶، ۱۲۹/۴۱، ۱۲۹/۷۴، ۱۳۵/۸۸، ۱۳۶/۳۵ و ۱۴۱/۵۲ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۶/۸۱ و ۱۶۸/۴۴ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۵ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف Mass این ترکیب (طیف شماره ۹) نشان‌دهنده سنتز ترکیب با جرم $\text{gr } ۸۹۵/۵$ می‌باشد که با جرم ترکیب سنتزی همخوانی دارد.

N^5, N^3, N^1 -تری‌بنزیل- N^5, N^3, N^1 -تریس(۲-سیکلوهگزیل آمینو)-۲-اکسو اتیل]بنزن-۱،۳،۵-

تری‌کربوکسامید (۸۰d)



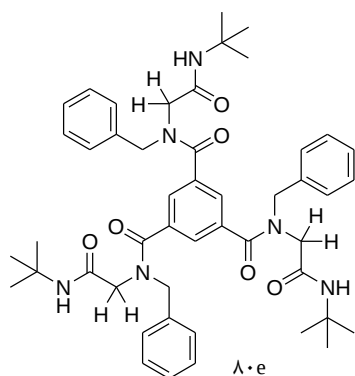
در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱۰) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های پنج گروه متیلن حلقه سیکلوهگزیل به صورت چندتایی در ۱/۶۵-۱/۰۲ ppm با سطح زیر پیک ده پروتون و یک پروتون حلقه سیکلوهگزیل با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت چندتایی در ۳/۶۷-۳/۶۴ ppm دیده می‌شود.

پروتون‌های گروه متیلن (متصل به نیتروژن و آمید) به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۳/۸۶ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های گروه متیلن (متصل به نیتروژن) به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۴/۴-۵۸/۵۹ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک با سطح زیر پیک شش پروتون به صورت چندتایی در ۷/۲۸-۷/۳۷ ppm دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۶۲ ppm قابل مشاهده است.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ۱۱) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴/۵۳، ۲۵/۱۴، ۳۲/۴۴، ۴۷/۷۷، ۴۸/۶۷ و ۵۰/۷۱ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۷/۳۲، ۱۲۷/۸۳، ۱۲۸/۵۹، ۱۲۸/۶۶، ۱۳۶/۵۴ و ۱۳۶/۷۷ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۶/۲۴ و ۱۷۰/۰۸ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۴ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

N^5, N^3, N^1 -تری‌بنزیل- N^5, N^3, N^1 -تریس[۲-(ترشیوبوتیل آمینو)-۲-اکسواتیل]بنزن-۵،۳،۱-تری-

کربوکسامید (۸۰e)



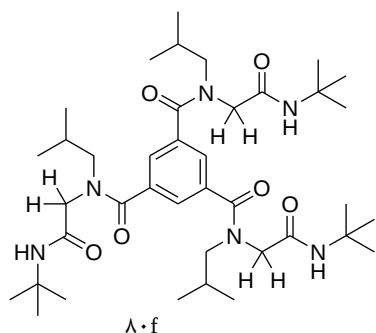
در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف شماره ۱۲) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های سه گروه متیل ترشیوبوتیل با سطح زیر پیک نه پروتون به صورت یکتایی در ۱/۱۹ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیلن (متصل به نیتروژن و آمید) به صورت

یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۳/۶۹ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های گروه متیلن (متصل به نیتروژن) به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۴/۶۳ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک با سطح زیر پیک شش پروتون به صورت چندتایی در ۷/۳۲-۷/۳۹ ppm دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۵۷ ppm قابل مشاهده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱۳) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۸/۷۹، ۴۹/۳۸، ۵۰/۸۰ و ۵۳/۶۸ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۶/۰۳، ۱۲۷/۷۶، ۱۲۸/۵۲، ۱۲۸/۹۹، ۱۳۷/۱۳ و ۱۳۷/۳۰ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۷/۲۲ و ۱۷۰/۲۰ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۲ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

N^5, N^3, N^1 -تریس[۲-(ترشیوبوتیل آمینو)-۲-اکسواتیل]- N^5, N^3, N^1 -تری‌ایزوبوتیل بنزن-

۵،۳،۱-تری‌کربوکسامید (۸۰f)



در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱۴) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه متیل ایزوبوتیل با سطح زیر پیک شش پروتون به صورت یکتایی در ۰/۹۱ ppm و یک پروتون ایزوبوتیل به صورت چندتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۳/۰۶-۳/۰۰ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های سه گروه

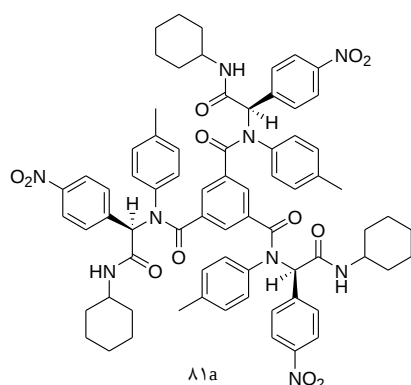
متیل ترشیوبوتیل با سطح زیر پیک نه پروتون به صورت یکتایی در ۱/۲۱ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیلن (متصل به نیتروژن) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۳/۱۷-۳/۱۹ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های گروه متیلن (متصل به نیتروژن و آمید) به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۳/۷۳ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه فنیل با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یکتایی در ۷/۳۷ ppm دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۶۰ ppm قابل مشاهده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱۵) که در حلال DMSO گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۰/۵۶، ۲۶/۵۷، ۲۸/۷۹، ۵۰/۸۱، ۵۳/۱۴ و ۵۷/۵۹ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۵/۴۶ و ۱۳۷/۵۶ ppm و پیک مربوط به دو

گروه کربونیل در ۱۶۷٫۲۵ و ۱۷۰٫۷۵ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۰ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

N^5, N^3, N^1 -تریس- (R) -۲-(سیکلوهاگزیل آمینو)-۱-(۴-نیترو فنیل)-۲-(اکسواتیل)- N^5, N^3, N^1 -

تری‌پار/تولیل بنزن-۵،۳،۱-تری‌کربوکسامید (۸۱a)



در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱۶) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های پنج گروه متیلن حلقه سیکلوهاگزیل به صورت چندتایی در ۱٫۷۸ ppm- با سطح زیر پیک ده پروتون و یک پروتون حلقه سیکلوهاگزیل با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت چندتایی

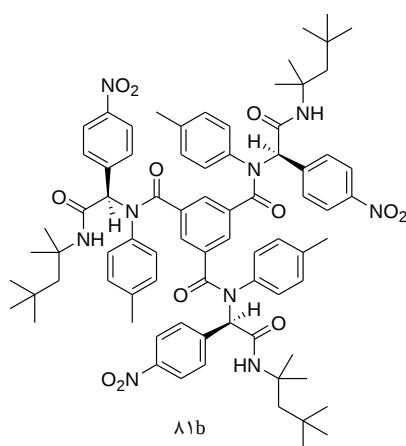
در ۳٫۶۷-۳٫۶۵ ppm قابل مشاهده است. پروتون‌های گروه متیل با سطح زیر پیک ۳ پروتون به صورت یکتایی در ۲٫۰۷ ppm ظاهر شده است. پروتون متصل به نیتروژن و آمید به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۶٫۳۳ ppm ظاهر شده است. پروتون حلقه‌های آروماتیک به صورت چهار دسته، یکی با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت یکتایی پهن در ۶٫۸۳ ppm، در ۷٫۴۶ ppm با ثابت جفت شدن ۹ Hz به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون، در ۷٫۶۰ ppm به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون، و دسته آخر با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت دوتایی در ۸٫۱۰ ppm با ثابت جفت شدن ۹ Hz دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت شدن ۶ Hz در ۸٫۲۵ ppm قابل مشاهده است.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۱۷) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۰٫۸۷، ۲۴٫۹۶، ۲۵٫۶۴، ۳۲٫۵۸، ۴۸٫۶۲ و ۶۴٫۱۸ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۳٫۴۰، ۱۲۹٫۰۹، ۱۲۹٫۷۳، ۱۳۰٫۷۶، ۱۳۱٫۸۲، ۱۳۲٫۳۷، ۱۳۶٫۷۷، ۱۳۷٫۵۶، ۱۴۳٫۷۵ و ۱۴۷٫۲۱ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل

در ۱۶۷/۵۶ ppm و ۱۶۸/۸۶ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۸ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

N^5, N^3, N^1 -تریس- (R) -۱-(۴-نیترو فنیل)-۲-اکسو-۲-((۴,۴,۲-تری‌متیل پنتان-۲-یل)

ایل(آمینو)اتیل)- N^5, N^3, N^1 -تری‌پار/تولیل بنزن-۵,۳,۱-تری‌کربوکسامید (۸۱b)



در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲۰) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های پنج گروه متیل (متصل به کربن آلیفاتیک) در سه دسته یکتایی، یکی با سطح زیر پیک ۹ پروتون در ۰/۸۷ ppm، دیگری با سطح زیر پیک سه پروتون در ۱/۳۴ ppm، دسته آخر هم با سطح زیر پیک سه پروتون در ۱/۳۷ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های گروه

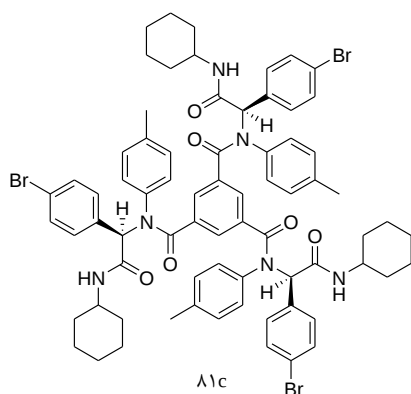
متیلن به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۲/۱۶ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیل (متصل به حلقه‌ی آروماتیک) با سطح زیر پیک سه پروتون به صورت یکتایی در ۲/۱۰ ppm ظاهر شده است. پروتون متصل به نیتروژن و آمیدی و پروتون متصل به نیتروژن به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۵/۸۷ - ۵/۸۴ ppm ظاهر شده است. پروتون حلقه‌های آروماتیک به صورت پنج دسته، یکی با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت یکتایی پهن در ۶/۳۷ ppm در ۶/۷۸ به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک دو پروتون، در ۷/۰۰ ppm به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون، دیگری با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت دوتایی در ۸/۳۱ ppm با ثابت جفت شدن ۶ Hz و دسته آخر با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت دوتایی در ۸/۰۲ ppm با ثابت جفت شدن ۶ Hz قابل مشاهده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲۱) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۶/۳۳، ۲۳/۷۸، ۲۴/۰۰، ۲۶/۲۱، ۲۶/۷۴، ۴۷/۷۶، ۵۱/۲۷ و

۶۱/۵۶ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۸/۶۴، ۱۲۴/۵۶، ۱۲۴/۹۹، ۱۲۵/۷۰، ۱۲۵/۹۳، ۱۲۶/۰۴، ۱۲۹/۷۲، ۱۳۳/۱۲، ۱۳۷/۰۴ و ۱۴۲/۹۱ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۱/۸۵ و ۱۶۴/۳۴ ppm قابل مشاهده است. در کل ۲۰ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

N^5, N^3, N^1 -تریس- (R) -۱-(۴-برمو فنیل)-۲-(سیکلوهگزیل آمینو)-۲-(اکسو اتیل)- N^5, N^3, N^1 -

تری پارتولیل بنزن-۵،۳،۱- تری کربوکسامید (۸۱c)



در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲۲) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های پنج گروه متیلن حلقه سیکلوهگزیل به صورت چندتایی در ۰/۷۵-۱/۱ با سطح زیر پیک ده پروتون و یک پروتون حلقه سیکلوهگزیل با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت

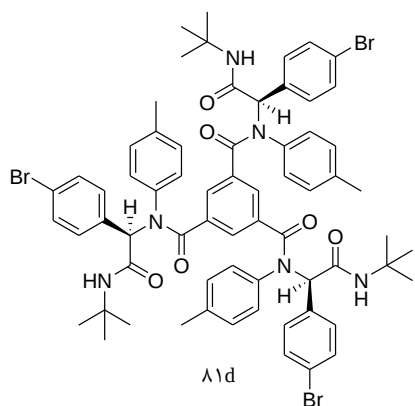
چندتایی در ۳/۶۴-۳/۶۶ ppm قابل مشاهده است. پروتون‌های گروه متیل با سطح زیر پیک سه پروتون به صورت یکتایی در ۲/۰۹ ppm ظاهر شده است. پروتون متصل به نیتروژن و آمید به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۶/۱۸ ppm ظاهر شده است. پروتون حلقه‌های آروماتیک به صورت چهار دسته، یکی با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت یکتایی پهن در ۶/۸۰ ppm، در ۷/۰۸ ppm با ثابت جفت شدن ۶ Hz به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون، در ۷/۴۰ ppm به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون با ثابت جفت شدن ۹ Hz و دسته آخر با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یکتایی در ۷/۵۳ ppm دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت شدن ۹ Hz در ۸/۱۱ ppm قابل مشاهده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲۳) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۰/۹۳، ۲۴/۹۸، ۲۵/۶۶، ۳۲/۶۸، ۴۸/۵۳ و ۶۴/۰۰ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۱/۴۹، ۱۲۸/۹۲، ۱۲۹/۵۰، ۱۳۰/۹۳، ۱۳۱/۳۱، ۱۳۲/۷۲، ۱۳۵/۳۳، ۱۳۶/۶۸، ۱۳۶/۹۹ و ۱۳۷/۵۸ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۸/۲۶ و ۱۶۸/۷۹ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۸ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف Mass این ترکیب (طیف شماره ۲۴) نشان‌دهنده سنتز ترکیب با جرم 841.7 gr می‌باشد که با جرم ترکیب سنتزی همخوانی دارد.

N^5, N^3, N^1 -تریس- (R) -۱-(۴-برمو فنیل)-۲-(ترشیوبوتیل آمینو)-۲-(اکسو اتیل)- N^5, N^3, N^1 -

تری‌پار/تولیل بنزن-۵،۳،۱-تری‌کربوکسامید (۸۱d)



در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲۵) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های سه گروه متیل ترشیوبوتیل با سطح زیر پیک نه پروتون به صورت یکتایی در ۱/۲۹ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیل (متصل به حلقه‌ی آروماتیک) با سطح زیر پیک سه پروتون به صورت

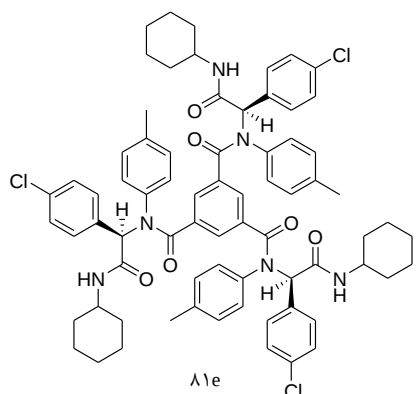
یکتایی در ۲/۱۶ ppm ظاهر شده است. پروتون متصل به نیتروژن و آمید به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۶/۲۲ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک با سطح زیر پیک نه پروتون به صورت چندتایی در ۶/۷۴-۷/۴۲ ppm دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۹۰ ppm قابل مشاهده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲۶) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۰/۸۰، ۲۸/۸۶، ۵۱/۰۵ و ۶۳/۶۷ ppm ظاهر شده است.

پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۱/۳۰، ۱۲۸/۸۳، ۱۲۹/۲۵، ۱۳۰/۷۵، ۱۳۱/۳۰، ۱۳۲/۴۰، ۱۳۵/۲۶، ۱۳۵/۵۹، ۱۳۶/۷۸ و ۱۳۷/۶۵ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۸/۴۹ و ۱۷۲/۲۲ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

N^5, N^3, N^1 -تریس- N^5, N^3, N^1 -(۴-کلرو فنیل)-۲-(سیکلو هگزیل آمینو)-۲-اکسو اتیل]- N^5, N^3, N^1 -

تری‌پار/تولیل بنزن-۵،۳،۱-تری‌کربوکسامید (۸۱e)



در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲۷) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های پنج گروه متیلن حلقه سیکلو هگزیل به صورت چندتایی در ۱/۷۹ ppm - ۱/۰۵ با سطح زیر پیک ده پروتون و یک پروتون حلقه سیکلو هگزیل با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یکتایی

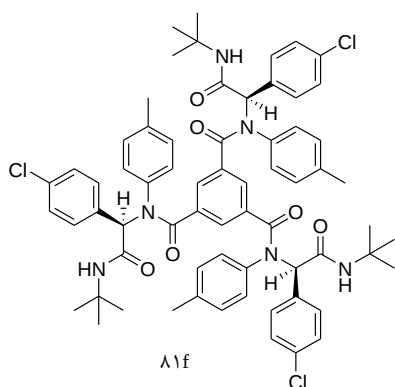
پهن در ۳/۶۷ ppm قابل مشاهده است. پروتون‌های گروه متیل با سطح زیر پیک سه پروتون به صورت یکتایی در ۲/۰۹ ppm ظاهر شده است. پروتون متصل به نیتروژن و آمید به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۶/۱۹ ppm ظاهر شده است. پروتون حلقه‌های آروماتیک به صورت چهار دسته، یکی با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت یکتایی پهن در ۶/۷۹ ppm، در ۷/۱۴ ppm با ثابت جفت شدن ۹ Hz به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون، در ۷/۲۸ ppm به صورت دوتایی با سطح زیر پیک دو پروتون با ثابت جفت شدن ۹ Hz و دسته آخر با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یکتایی در ۷/۵۳ ppm دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت دوتایی با سطح زیر پیک یک پروتون و ثابت جفت شدن ۹ Hz در ۸/۱۲ ppm قابل مشاهده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲۸) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۰/۹۲، ۲۴/۹۷، ۲۵/۶۶، ۳۲/۶۰، ۴۸/۵۲ و ۶۳/۹۱ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۸/۳۷، ۱۲۸/۸۸، ۱۲۹/۴۷، ۱۳۰/۹۴،

۱۳۲/۳۸، ۱۳۲/۸۰، ۱۳۴/۸۹، ۱۳۶/۶۵، ۱۳۶/۹۹ و ۱۳۷/۵۶ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۸/۳۱ و ۱۶۸/۷۸ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۸ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

N^5, N^3, N^1 -تریس-۲-(R)-[ترشیوبوتیل آمینو]-۱-(۴-کلرو فنیل)-۲-اکسو اتیل]- N^5, N^3, N^1 -

تری پارانولیل بنزن-۵،۳،۱-تری کربوکسامید (۸۱f)



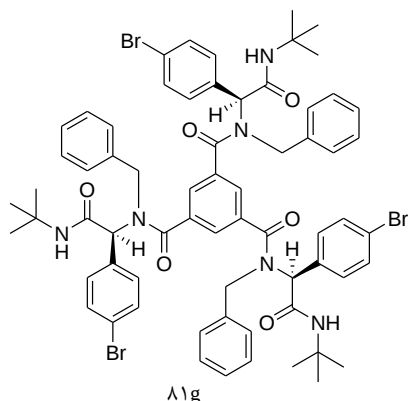
در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۲۹) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های سه گروه متیل ترشیوبوتیل با سطح زیر پیک نه پروتون به صورت یکتایی در ۱/۲۷ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیل (متصل به حلقه‌ی آروماتیک) با سطح زیر پیک سه پروتون به صورت

یکتایی در ۲/۲۰ ppm ظاهر شده است. پروتون متصل به نیتروژن و آمید به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۶/۱۴ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک با سطح زیر پیک نه پروتون به صورت چندتایی در ۶/۳۱-۶/۷۶ ppm دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۸۴ ppm قابل مشاهده است.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۳۰) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۰/۸۷، ۲۸/۸۳، ۵۰/۹۶ و ۶۳/۷۷ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۸/۳۸، ۱۲۸/۷۸، ۱۲۹/۴۰، ۱۳۰/۸۳، ۱۳۰/۹۴، ۱۳۲/۱۰، ۱۳۲/۶۸، ۱۳۵/۲۷، ۱۳۶/۸۱ و ۱۳۷/۷۰ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۸/۴۷ و ۱۶۸/۵۱ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

N^5, N^3, N^1 -تری بنزیل- N^5, N^3, N^1 -تریس-۱-(S)-[۴-برمو فنیل]-۲-(ترشیوبوتیل آمینو)-۲-اکسو

اتیل]-[بنزن-۵،۳،۱-تری کربوکسامید (۸۱g)



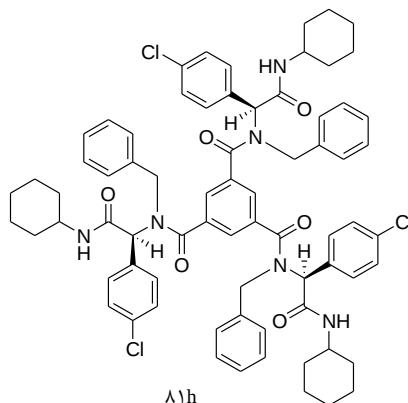
در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۳۱) که در حلال $\text{DMSO-}d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های سه گروه متیل ترشیوبوتیل با سطح زیر پیک نه پروتون به صورت یکتایی در ۱٫۱۹ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیلن (متصل به نیتروژن) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در

۴٫۲۶-۴٫۴۶ ppm ظاهر شده است. پروتون متصل به نیتروژن و آمید به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۵٫۴۱ ppm ظاهر شده است. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک یک پروتون در ۵٫۸۶ ppm قابل مشاهده است. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک با سطح زیر پیک ده پروتون به صورت چندتایی در ۷٫۴۱-۷٫۰۹ ppm دیده می‌شود.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۳۲) که در حلال $\text{DMSO-}d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۸٫۶۳، ۴۸٫۳۸، ۵۰٫۹۲ و ۶۱٫۸۲ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۱٫۶۰، ۱۲۶٫۶۰، ۱۲۸٫۰۰، ۱۲۸٫۷۸، ۱۳۲٫۳۲، ۱۳۱٫۴۳، ۱۳۱٫۷۶، ۱۳۱٫۹۷، ۱۳۵٫۴۹ و ۱۳۵٫۹۶ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۸٫۳۸ و ۱۷۲٫۱۱ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

N^5, N^3, N^1 -تری‌بنزیل- N^5, N^3, N^1 -تریس- (S) -۱-(۴-کلروفنیل)-۲-(سیکلوهگزیل آمینو)-۲-

اکسو اتیل) [بنزن-۵،۳،۱-تری کربوکسامید (81h)]



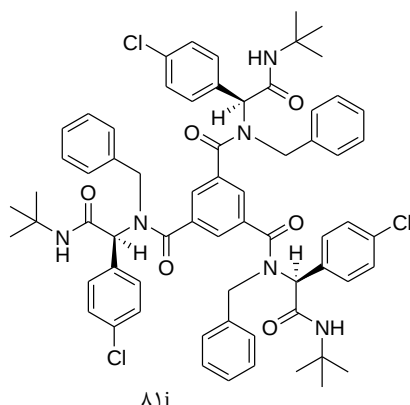
در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۳۳) که در حلال $\text{DMSO-}d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های پنج گروه متیلن حلقه سیکلوهگزیل به صورت چندتایی در ۱٫۷۰ ppm با سطح زیر پیک ده پروتون و یک پروتون حلقه سیکلوهگزیل با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یکتایی

پهن در ۳/۳۲ ppm قابل مشاهده است. پروتون‌های گروه متیلن (متصل به نیتروژن) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۴/۳۵-۴/۲۸ ppm ظاهر شده است. پروتون متصل به نیتروژن و آمید به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۵/۸۹ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک با سطح زیر پیک ده پروتون به صورت چندتایی در ۷/۲۹-۷/۱۰ ppm دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک یک پروتون در ۸/۰۳ ppm قابل مشاهده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۳۴) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴/۹۴، ۲۵/۶۷، ۳۲/۵۲، ۴۸/۳۴، ۵۲/۹۹ و ۶۱/۸۱ ppm و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۵/۵۹، ۱۲۶/۵۳، ۱۲۶/۶۳، ۱۲۸/۲۶، ۱۲۸/۹۲، ۱۳۱/۳۹، ۱۳۳/۱۶، ۱۳۵/۰۹، ۱۳۷/۶۵ و ۱۳۸/۱۳ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۸/۰۸ و ۱۷۰/۹۶ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۸ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

N^5, N^3, N^1 -تری‌بنزیل- N^5, N^3, N^1 -تریس- $[S]$ -۲-(ترشیوبوتیل آمینو)-۱-(۴-کلرو فنیل)-۲-اکسو

اتیل) [بنزن-۵،۳،۱-تری‌کربوکسامید (۸۱i)]



در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۳۵) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های سه گروه متیل ترشیوبوتیل با سطح زیر پیک نه پروتون به صورت یکتایی در ۱/۲۶ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیلن (متصل به نیتروژن) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در

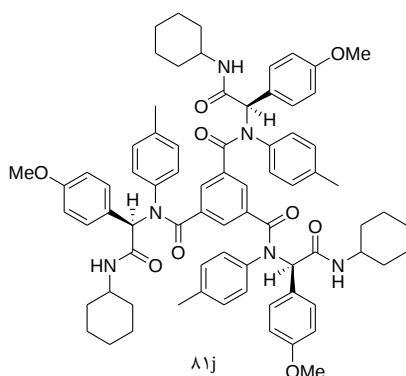
۴/۳۳-۴/۳۸ ppm ظاهر شده است. پروتون متصل به نیتروژن و آمید به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۵/۹۳ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک با سطح زیر پیک

ده پروتون به صورت چندتایی در ppm ۷/۵۶-۷/۱۰ دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۷/۸۴ قابل مشاهده است.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ۳۶) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۸/۶۲، ۵۰/۹۶، ۵۳/۰۳ و ۶۴/۳۸ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۶/۴۹، ۱۲۶/۹۲، ۱۲۸/۰۷، ۱۲۸/۳۸، ۱۲۸/۹۱، ۱۲۹/۲۷، ۱۳۰/۰۹، ۱۳۱/۵۵، ۱۳۳/۱۰ و ۱۳۷/۶۵ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۸/۴۳ و ۱۷۱/۱۶ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

N^5, N^3, N^1 -تریس-۲-(R)-(سیکلوهگزیل آمینو)-۱-(۴-متوکسی فنیل)-۲-(۲-اکسو اتیل)-

N^5, N^3, N^1 -تری پاراتولیل بنزن-۵،۳،۱-تری کربوکسامید (۸۱j)



در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف شماره ۳۷) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های پنج گروه متیلن حلقه سیکلوهگزیل به صورت چندتایی در ppm ۱/۷۰-۱/۰۸ با سطح زیر پیک ده پروتون و یک پروتون حلقه سیکلوهگزیل با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت چندتایی

در ppm ۳/۴۲-۳/۵۱ قابل مشاهده است. پروتون‌های گروه متیل (متصل به حلقه آروماتیک) با سطح زیر پیک سه پروتون به صورت یکتایی در ppm ۲/۰۸ ظاهر شده است. پروتون‌های گروه متیل (متصل به اکسیژن) با سطح زیر پیک سه پروتون به صورت یکتایی در ppm ۳/۷۰ ظاهر شده است. پروتون متصل به نیتروژن و آمید به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ppm ۶/۱۳ ظاهر شده است. پروتون حلقه‌های آروماتیک به صورت دو دسته، یکی با سطح زیر پیک هشت پروتون به صورت چندتایی در ppm ۶/۸۲-۷/۰۳ و دیگری با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یکتایی در ppm

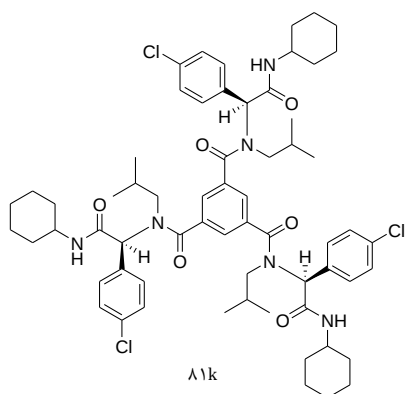
۷/۵۲ دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک یک پروتون در ۷/۹۹ ppm قابل مشاهده است.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ۳۸) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۰/۹۰، ۲۵/۱۴، ۲۵/۶۹، ۳۲/۶۴، ۴۸/۴۶، ۵۵/۴۵ و ۶۴/۰۱ ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۳/۷۳، ۱۲۷/۷۶، ۱۲۸/۶۵، ۱۳۰/۷۷، ۱۳۱/۵۹، ۱۳۵/۵۰، ۱۳۶/۴۸، ۱۳۷/۹۵ و ۱۵۸/۹۵ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۸/۵۶ و ۱۶۹/۱۱ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۹ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

در طیف HPLC این ترکیب (طیف شماره ۳۹) یک پیک ظاهر شده است که نشان‌دهنده سنتز یک محصول می‌باشد.

N^5, N^3, N^1 -تریس- N^5, N^3, N^1 -(۱-(S)-۴-کلرو فنیل)-۲-(سیکلوهگزیل آمینو)-۲-اکسو اتیل- N^5, N^3, N^1 -

تری‌ایزوبوتیل بنزن-۵،۳،۱-تری‌کربوکسامید (۸۱k)



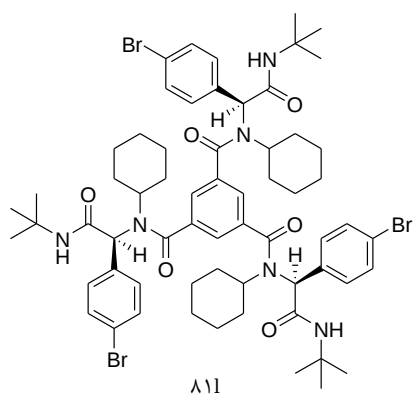
در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف شماره ۴۰) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های پنج گروه متیلن حلقه سیکلوهگزیل و دو گروه متیل ایزوبوتیل که با یکدیگر هم‌پوشانی کرده‌اند، به صورت چندتایی در ۱/۷۳ ppm -۰/۴۱ با سطح زیر پیک شانزده پروتون دیده می‌شود. یک پروتون ایزوبوتیل به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک یک پروتون در ۳/۱۳ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیلن (متصل به نیتروژن) و یک پروتون حلقه سیکلوهگزیل به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک سه پروتون در ۳/۵۸ ppm ظاهر شده است. پروتون متصل به نیتروژن و آمید به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۵/۷۳ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌های

آروماتیک با سطح زیر پیک پنج پروتون به صورت چندتایی در ۷/۴۳-۷/۵۳ ppm دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک یک پروتون در ۸/۰۰ ppm قابل مشاهده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۴۱) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۰/۱۴، ۲۵/۰۰، ۲۵/۶۳، ۳۲/۵۹، ۲۷/۸۱، ۴۸/۴۲، ۶۳/۰۶ و ۶۵/۴۹ ppm ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۸/۸۷، ۱۲۹/۰۴، ۱۳۱/۷۹، ۱۳۳/۲۷، ۱۳۵/۸۷ و ۱۳۷/۹۶ ppm و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۸/۱۶ و ۱۷۰/۸۳ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

N^5, N^3, N^1 -تریس- $[(S)-1-(4\text{-برمو فنیل})-2\text{-}(\text{ترشیوبوتیل آمینو})-2\text{-اکسو اتیل}]-N^5, N^3, N^1$

تری‌سیکلوهگزیل بنزن-۵،۳،۱-تری‌کربوکسامید (۸۱۱)



در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۴۲) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های پنج گروه متیلن حلقه سیکلوهگزیل و سه گروه متیل ترشیوبوتیل که با یکدیگر هم‌پوشانی کرده‌اند، به صورت چندتایی در ۱/۰۷-۱/۹۷ ppm با سطح زیر پیک نوزده پروتون دیده می‌شود. یک پروتون حلقه

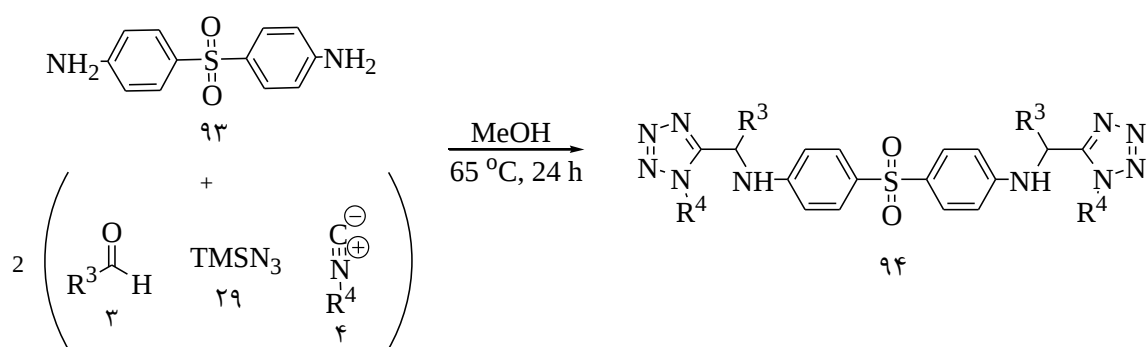
سیکلوهگزیل با سطح زیر پیک یک پروتون به صورت یکتایی پهن در ۲/۹۹ ppm قابل مشاهده است. پروتون متصل به نیتروژن و آمید به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک یک پروتون در ۵/۱۵ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک با سطح زیر پیک پنج پروتون به صورت چندتایی در ۷/۲۴-۷/۳۴ ppm دیده می‌شود. یک پروتون متصل به گروه نیتروژن به صورت یکتایی با سطح زیر پیک یک پروتون در ۸/۴۹ ppm قابل مشاهده است.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ۴۳) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴/۴۱، ۲۷/۹۶، ۲۸/۷۱، ۳۱/۳۲، ۴۹/۵۲، ۵۰/۸۴ و ppm ۶۳/۲۷ ظاهر شده است. پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۸/۰۸، ۱۳۱/۵۸، ۱۳۲/۱۷، ۱۳۶/۵۰، ۱۳۸/۶۰ و ppm ۱۴۲/۵۲ و پیک مربوط به دو گروه کربونیل در ۱۶۹/۴۰ و ۱۶۹/۸۵ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۵ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

۲-۶- سنتز تترازول‌های ۵،۱-دو استخلافی

تترازول‌ها ترکیبات هتروسیکلی با بالاترین میزان اتم نیتروژن می‌باشند که به طور گسترده در شیمی آلی، شیمی دارویی و کشاورزی مورد استفاده قرار می‌گیرند. همچنین ترکیباتی که دارای بخش‌های تترازولی در ساختار خود می‌باشند خواص بیولوژیکی زیادی مانند ضد سرطان، ضد ویروس و ضد التهاب از خود نشان می‌دهند. در میان تترازول‌ها، تترازول‌های ۵،۱-دواستخلافی به خاطر حضور در ساختارهای ترکیبات دارویی فعال مانند انواع داروهای آنتی بیوتیک و ضد دیابت، مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند. واکنش آزیدو-یوگی از جمله واکنش‌های چندجزیی بر پایه‌ی ایزوسیانیید است که از روش‌های متداول برای تهیه تترازول‌های ۵،۱-دواستخلافی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این تحقیق مشتقات جدیدی از تترازول‌های ۵،۱-دواستخلافی با استفاده از واکنش چهار جزیی دو گانه‌ی آزیدو-یوگی سنتز شد.

در این روش برای اولین بار با استفاده از ۴،۴'-سولفونیل دی آنیلین (۹۳)، آلدهید (۳)، ایزوسیانیید (۴) با تری‌متیل‌سیلیل آزید (۲۹) به عنوان منبع آزید، در حلال متانول و دمای بازروانی، مشتقات تترازول‌های ۵،۱-دواستخلافی (۹۴) سنتز شد (طرح ۵-۲).

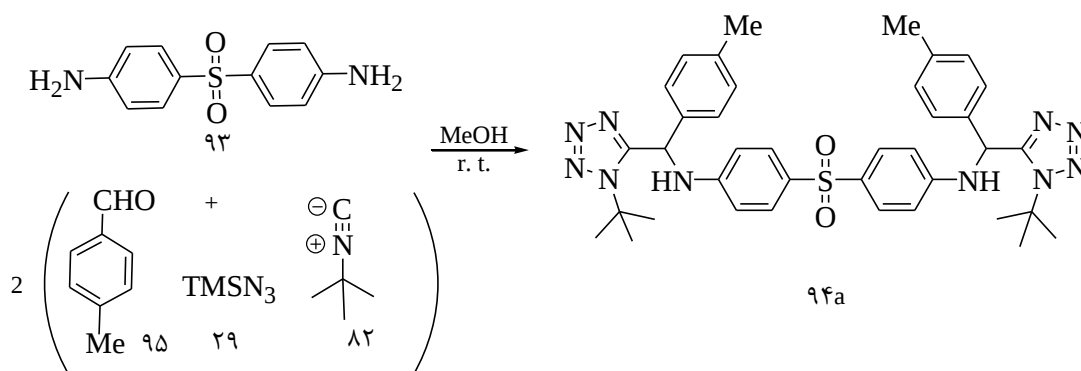


$R^3 = 4\text{-ClPh}, 2\text{-ClPh}, 4\text{-MePh}, 2\text{-MePh}, 2\text{-FPh}, 3\text{-FPh}, 4\text{-BrPh}, 4\text{-OMePh}$
 $R^4 = \text{Cy}, t\text{-Bu}, \text{CH}(\text{CH}_3)_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

(طرح ۵-۲): سنتز تترازول‌های ۵،۱-دواستخلافی با استفاده از واکنش چهار جزیی دو گانه‌ی آزیدو-یوگی

۲-۷- بهینه کردن شرایط واکنش

برای بهینه‌سازی شرایط واکنش، واکنش چهار جزیی دوگانه‌ی ۴،۴'-سولفونیل دی آنیلین (۹۳)، ۴-متیل بنزالدهید (۹۵)، ترشیوبوتیل ایزوسیانیید (۸۲) و تری‌متیل‌سیلیل آزید (۲۹) با نسبت مولی ۱:۲:۲:۲ به عنوان واکنش مبنا انتخاب شد (طرح ۲-۶). از واکنش این ترکیبات در حلال متانول و دمای اتاق، محصول آزیدو-یوگی موردنظر با بازده ۴۱٪ سنتز شد.



(طرح ۲-۶): سنتز ترکیب ۹۴a در حلال متانول و دمای اتاق

برای دستیابی به بازده بهتر برای سنتز محصول آزیدو-یوگی موردنظر، پارامترهای انجام واکنش مانند حلال، دمای انجام واکنش و استفاده از کاتالیزگر اسیدی مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در جدول ۲-۴ نشان داده شده است. واکنش در حلال‌های پروتیک MeOH، EtOH، ⁱPrOH، H₂O و مخلوط MeOH:H₂O (۶:۱) و در دمای اتاق انجام شد و محصول موردنظر با بازده ۳۰٪ تا ۴۱٪ سنتز شد. همچنین از حلال‌های اپروتیک CH₃CN، CH₂Cl₂، PhMe نیز برای انجام این واکنش استفاده شد که نتایج حاصل نشان‌دهنده سنتز ترکیبات پیچیده و نامشخص با بازده پایین می‌باشد. در ادامه، واکنش در شرایط بدون حلال نیز مورد بررسی قرار گرفت که محصول با بهره پایین سنتز شد. بنابراین حلال متانول به عنوان بهترین حلال برای انجام این واکنش انتخاب شد. افزایش دمای واکنش از دمای اتاق به دمای بازروانی سبب افزایش بازده به ۷۸٪ شد. بنابراین، بهترین شرایط انجام واکنش

چهارجزیی دوگانه‌ی آزیدو-یوگی در حلال متانول و دمای بازروانی و نسبت مولی ۲:۲:۱ از مواد واکنش دهنده می‌باشد.

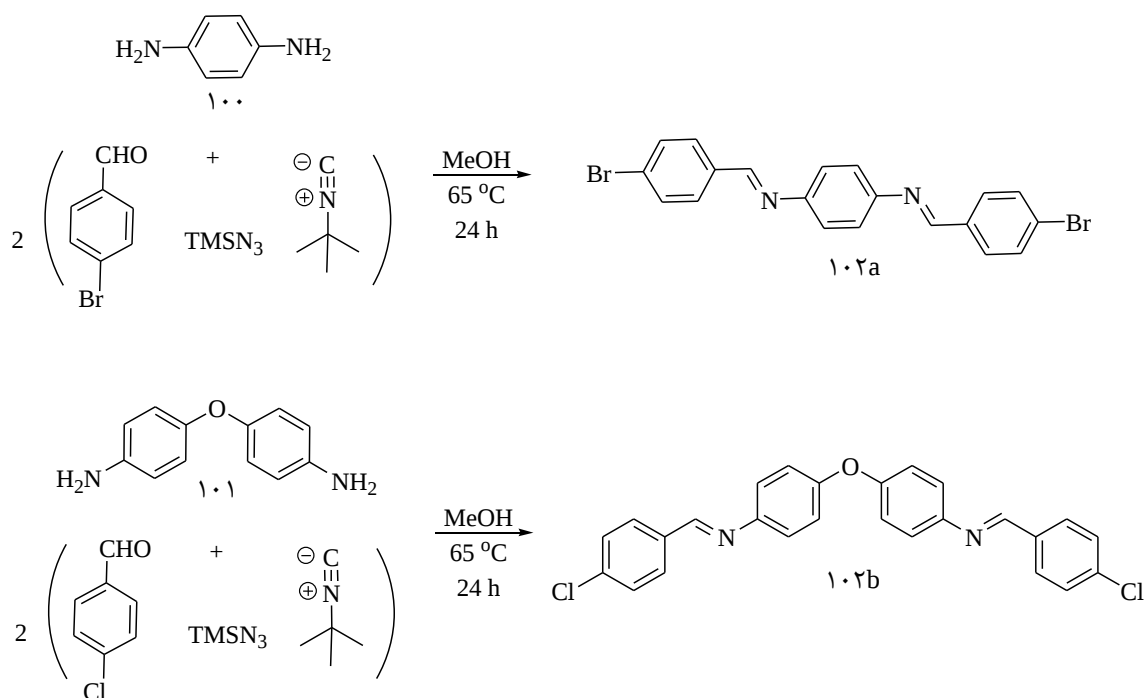
جدول ۲-۴: بهینه کردن شرایط واکنش در سنتز تترازول‌های ۵،۱-دواستخلافی (۹۴a)

ردیف	حلال	دما/°C	بهره (%)
۱	MeOH	rt	۴۱
۲	EtOH	rt	۳۵
۳	ⁱ PrOH	rt	۳۲
۴	H ₂ O	rt	۳۰
۵	MeOH/ H ₂ O (3:0.5)	rt	۳۹
۶	MeOH	بازروانی	۷۸
۷	EtOH	بازروانی	۶۲
۸	MeCN	rt	۱۸
۹	PhMe	rt	۱۱
۱۰	CH ₂ Cl ₂	rt	۱۱
۱۱	Solvent free	rt	-

^۴-سولفونیل دی آنیلین (۹۳)، ۴-متیل بنزالدهید (۹۵)، ترشیوبوتیل ایزوسیانیید (۸۲) و تری‌متیل‌سیلیل آزید (۲۹) با نسبت مولی ۲:۲:۱ و به مدت ۲۴ ساعت می‌باشد.

بعد از بهینه‌سازی شرایط انجام واکنش، آلدهیدها و ایزوسیانیدهای مختلف برای انجام واکنش انتخاب شد و مشتقات جدید تترازول‌های ۵،۱-دو استخلافی سنتز شد. آلدهید آروماتیک دارای گروه الکترون کشنده مانند ۴-نیترو بنزالدهید (۸۶) و آلدهید آلیفاتیک مثل بوتیرالدهید محصول مد نظر را ایجاد نمی‌نماید.

در ادامه دی‌آمین‌های مختلف دیگر مانند بنزن ۱،۴-دی‌آمین (۱۰۰) و ۴،۴'-اکسی دی‌آنیلین (۱۰۱) در شرایط بهینه مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج نشان داد که این دو آمین در واکنش آزدو-یوگی شرکت نکرده و فقط ایمین (۱۰۲a) و (۱۰۲b) سنتز شدند (طرح ۷-۲). استفاده از کاتالیزگر اسیدی HCl و SnCl_2 هم تاثیری در روند واکنش نداشته است.



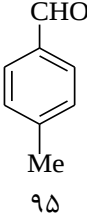
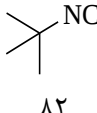
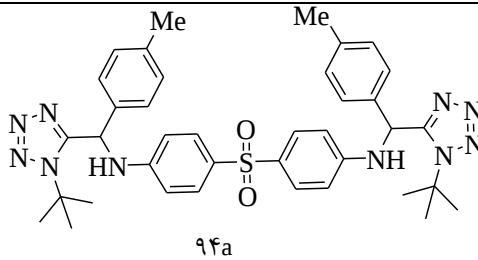
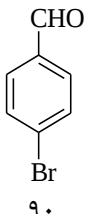
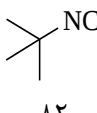
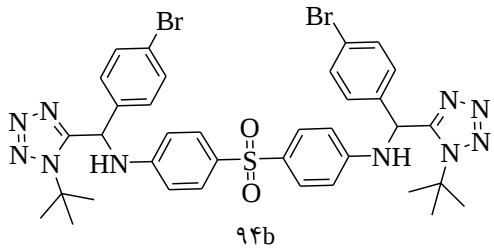
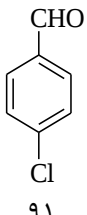
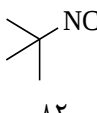
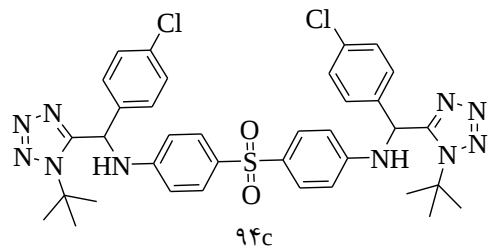
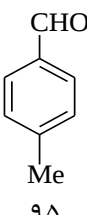
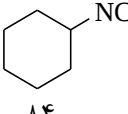
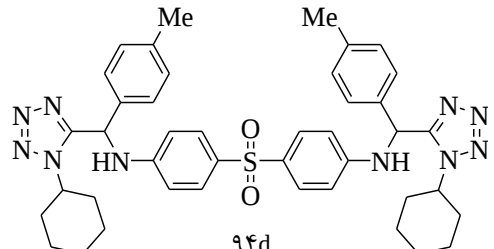
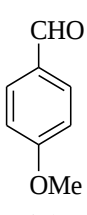
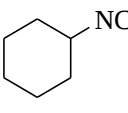
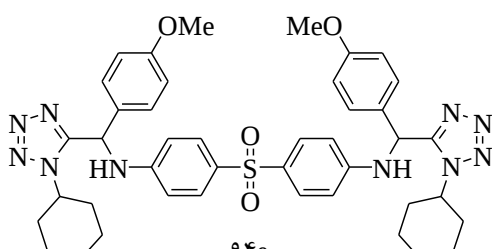
(طرح ۷-۲): واکنش آزدو-یوگی دی‌آمین‌های دیگر

دلیل این امر می‌تواند حضور گروه الکترون‌کشنده‌ی سولفون در ساختار آمین ۴،۴'-سولفونیل دی-آنیلین (۹۳) باشد که باعث افزایش الکترون‌دوستی حد واسط ایمین برای حمله به ایزوسیانید هسته دوست می‌باشد.

۸-۲- سنتز مشتقات تترازولی ۵،۱-دو استخلافی

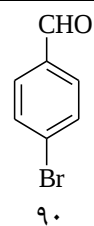
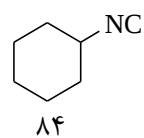
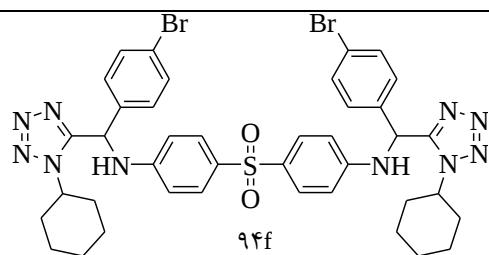
واکنش چهارجزیی دوگانه‌ی ۴،۴'-سولفونیل دی‌آنیلین (۹۳)، آلدهید (۳)، ایزوسیانید (۴) و تری-متیل‌سیلیل آزد (۲۹)، در حلال متانول و دمای بازروانی انجام شد و مشتقات جدید تترازول‌های ۵،۱-دو استخلافی (۹۴) با بهره خوب تا عالی سنتز شد. نتایج در جدول ۵-۲ نشان داده شده است.

جدول ۵-۲: بهره‌ی واکنش و نقطه‌ی ذوب مشتقات تترازولی ۵،۱-دو استخلافی (۹۴ a-n)

ردیف	آلدهید	ایزوسیانید	محصول	نقطه‌ی ذوب (°C)	بهره‌ی واکنش (%)
۱	 ۹۵	 ۸۲	 ۹۴a	۲۲۰-۲۲۳	۷۸
۲	 ۹۰	 ۸۲	 ۹۴b	۱۸۳-۱۸۵	۶۸
۳	 ۹۱	 ۸۲	 ۹۴c	۱۹۳-۱۹۵	۶۹
۴	 ۹۵	 ۸۴	 ۹۴d	۲۳۸-۲۴۲	۷۳
۵	 ۹۲	 ۸۴	 ۹۴e	۱۹۰-۱۹۳	۷۱

68

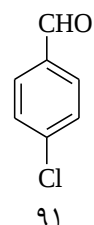
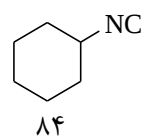
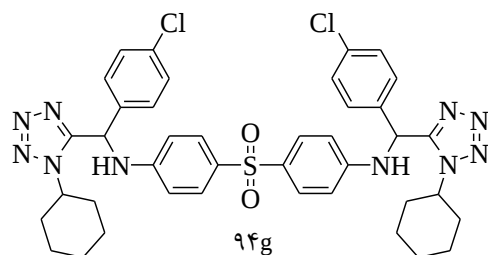
142-146



6

69

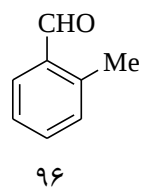
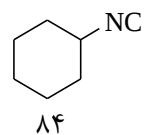
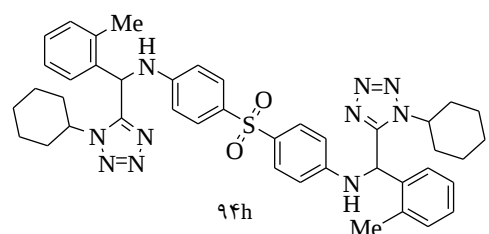
188-191



7

66

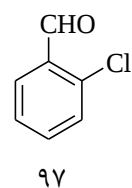
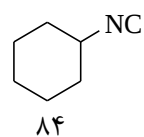
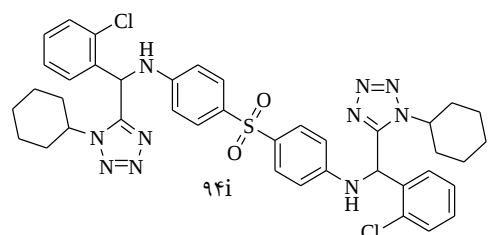
215-218



8

65

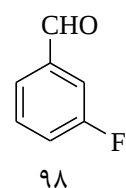
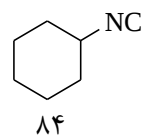
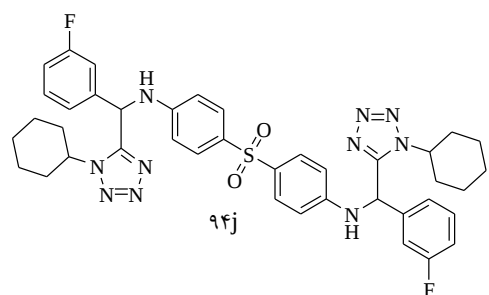
216-219



9

62

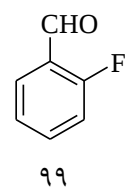
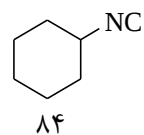
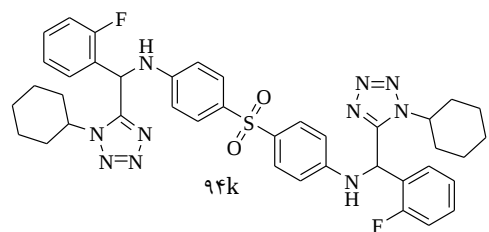
187-190



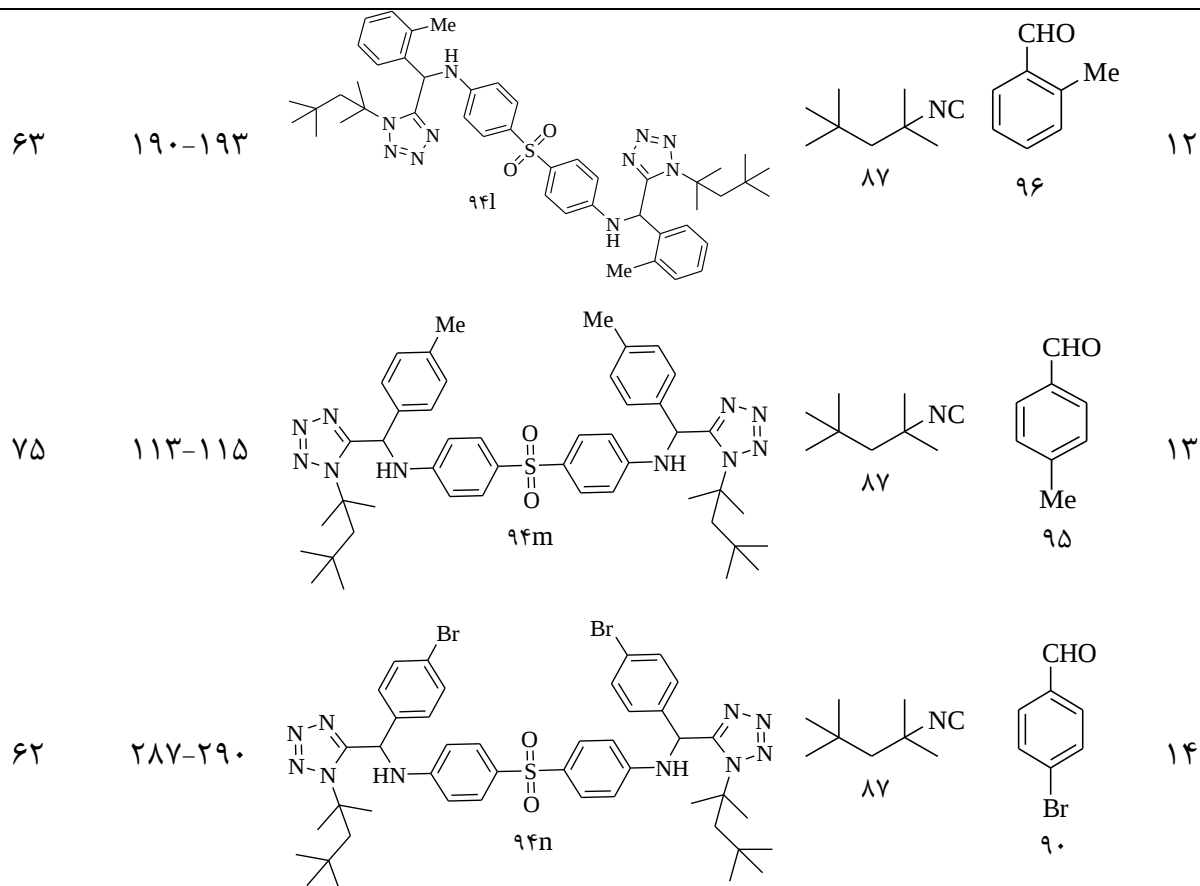
10

65

138-142



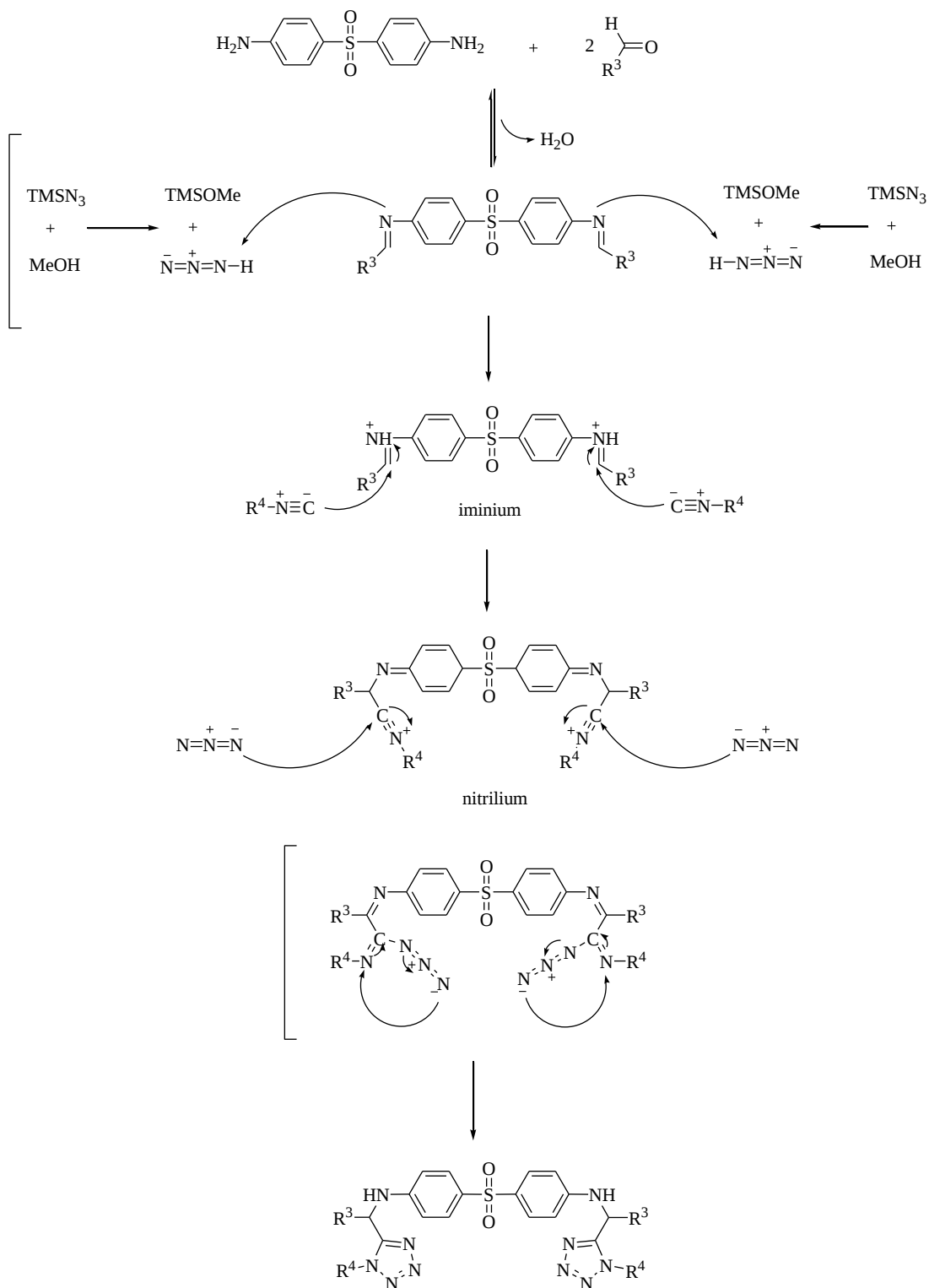
11



۲-۹- مکانیسم واکنش

برای واکنش چهارجزیی دوگانه‌ی تهیه ترکیبات تترازولی ۵،۱-دو استخلافی (۹۴) مکانیسم چند مرحله‌ای که در طرح ۲-۸ نشان داده شده است، پیشنهاد می‌شود.

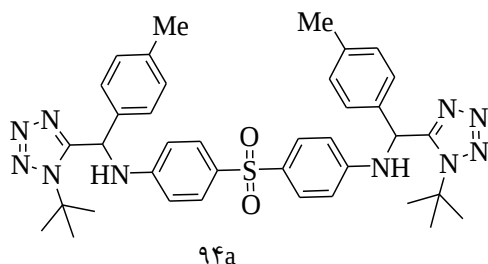
در مرحله اول از واکنش تراکمی بین آمین ۹۳ و ترکیبات کربونیلی ۳، ایمین تولید می‌شود. سپس ایمین حاصل توسط هیدرازوویک اسید تشکیل شده از واکنش متانول با آزید به یون ایمینیوم تبدیل می‌شود. در مرحله بعد ایزوسیانید تحت واکنش هسته‌دوستی به یون نیتریلیوم تبدیل می‌شود. در ادامه، یون نیتریلیوم به وسیله‌ی آنیون آزید مورد حمله قرار می‌گیرد و حدواسط تشکیل می‌گردد. در نهایت حلقه زایی ۵،۱-دوقطبی منجر به تشکیل مشتقات تترازولی ۵،۱-دو استخلافی مربوطه می‌گردد.



(طرح ۲-۸): مکانیسم پیشنهادی برای سنتز ترکیبات تترازولی ۵،۱-دواستخلافی ۹۴

۱۰-۲- شواهد طیفی مشتقات تترازولی ۱،۵-دو استخلافی:

۴، ۴'-سولفونیل بیس {N-[(۱-ترشیو بوتیل-۵-تترازول-۵-یل)(پار/تولیل)متیل] آنیلین} (۹۴a)



در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۴۴) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های شش گروه متیل ترشیوبوتیل به صورت یکتایی در 1.69 ppm با سطح زیر پیک هجده پروتون قابل مشاهده است. پروتون‌های دو

گروه متیل (متصل به حلقه‌ی آروماتیک) به صورت یکتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ppm ۲٫۳۰ ظاهر شده است. پروتون‌های متصل به کربن آلدهید به صورت یکتایی در ppm ۶٫۰۵ با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شود. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک و پروتون‌های متصل به گروه نیتروژن به صورت چندتایی و سطح زیر پیک هجده پروتون در ppm ۷٫۶۰-۶٫۲۸ مشاهده شده است.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ۴۵) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۱/۱۷، ۲۹/۷۶، ۵۱/۸۶ و ۶۲/۴۹ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۲/۹۶، ۱۱۳/۳۶، ۱۲۷/۹۳، ۱۳۰/۷۵، ۱۳۵/۴۶، ۱۳۷/۸۳، ۱۵۰/۳۴ و ۱۵۳/۴۱ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۳ پیک وجود دارد که با تعداد کربن-ها مطابقت دارد.

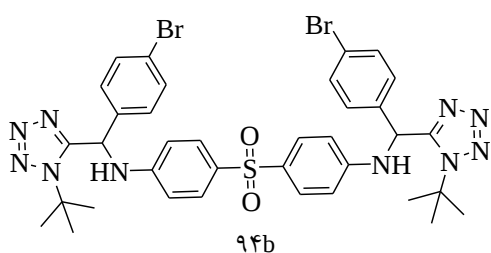
در طیف FT-IR این ترکیب (طیف شماره ۴۶) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوند N-H در 3362 cm^{-1} ، جذب کششی پیوندهای C-H در 2984 cm^{-1} ، جذب کششی پیوندهای ترازولی در 1628 ، 1504 ، 1013 cm^{-1} و جذب کششی پیوندهای S=O=S در 1145 و 1408 cm^{-1} ظاهر شده است.

طیف Mass این ترکیب (طیف شماره ۴۷) نشان‌دهنده سنتز ترکیب با جرم ۷۰۲/۵ gr می‌باشد که

با جرم ترکیب سنتزی (۷۰۴/۳ gr) همخوانی دارد.

۴،۴-سولفونیل بیس {N-} (۴-برمو فنیل) (۱-ترشیوبوتیل-H-۱-تترازول-۵-یل) (متیل آنیلین)

(۹۴b)



در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۴۸) که در

حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های شش گروه

متیل ترشیوبوتیل به صورت یکتایی در ۱/۷۱ ppm با سطح

زیر پیک هجده پروتون قابل مشاهده است. پروتون‌های

متصل به کربن آلدهید به صورت یکتایی در ۶/۳۳ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شود.

پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک و پروتون‌های متصل به گروه نیتروژن به صورت چندتایی و سطح زیر

پیک هجده پروتون در ۶/۵۵-۷/۵۵ ppm مشاهده شده است.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۴۹) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است،

پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۹/۷۰، ۵۱/۲۶ و ۶۲/۷۵ ppm ظاهر شده است و پیک

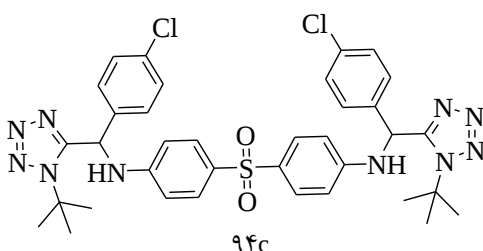
مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۲/۹۶، ۱۱۳/۳۲، ۱۲۸/۹۰، ۱۳۰/۲۸، ۱۳۱/۶۶، ۱۳۷/۶۰، ۱۵۰/۰۰،

۱۵۳/۱۸ و ۱۵۴/۷۰ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۲ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت

دارد.

۴،۴-سولفونیل بیس {N-} (۴-کلرو فنیل) (۱-ترشیوبوتیل-H-۱-تترازول-۵-یل) (متیل آنیلین)

(۹۴c)



در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵۰) که

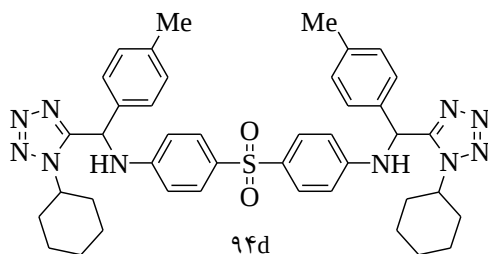
در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های شش

گروه متیل ترشیوبوتیل به صورت یکتایی در ۱٫۷۱ ppm با سطح زیر پیک هجده پروتون قابل مشاهده است. پروتون های متصل به کربن آلدهید به صورت یکتایی در ۶٫۰۵ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می شود. پروتون های حلقه های آروماتیک و پروتون های متصل به گروه نیتروژن به صورت چندتایی و سطح زیر پیک هجده پروتون در ۶٫۳۳-۷٫۹۷ ppm مشاهده شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵۱) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک های مربوط به کربن های آلیفاتیک در ۲۹٫۷۳، ۵۱٫۲۷ و ۶۲٫۷۳ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن های آروماتیک در ۱۱۲٫۹۷، ۱۱۳٫۳۵، ۱۲۸٫۸۰، ۱۲۹٫۲۵، ۱۳۰٫۲۹، ۱۳۳٫۱۲، ۱۵۰٫۰۱، ۱۵۳٫۴۴ و ۱۵۴٫۷۱ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۲ پیک وجود دارد که با تعداد کربن ها مطابقت دارد.

۴،۴-سولفونیل بیس {N-[۱-سیکلو هگزیل-H-۱-تترازول-۵-یل](پاراتولیل)متیل [آنیلین]} (۹۴d)

در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵۲) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون های ده گروه متیلن حلقه ی سیکلو هگزیل به صورت چندتایی در ۱٫۷۷-۱٫۱۹ ppm با سطح زیر پیک بیست پروتون و دو

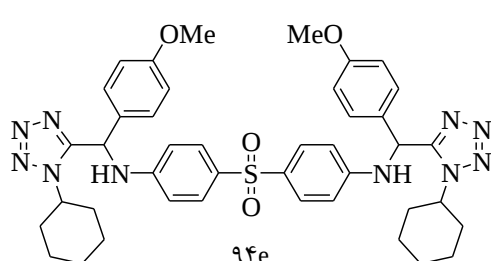


پروتون حلقه های سیکلو هگزیل با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی در ۴٫۴۹-۴٫۵۶ ppm قابل مشاهده است. پروتون های دو گروه متیل (متصل به حلقه ی آروماتیک) به صورت یکتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ۲٫۲۹ ppm ظاهر شده است. پروتون های متصل به کربن آلدهید به صورت یکتایی در ۶٫۰۴ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می شود. پروتون های حلقه های آروماتیک و پروتون های متصل به گروه نیتروژن به صورت چندتایی و سطح زیر پیک هجده پروتون در ۶٫۴۰-۷٫۴۷ ppm مشاهده شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵۳) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۱/۱۶، ۲۳/۷۳، ۳۰/۲۸، ۳۲/۸۲، ۵۰/۵۳ و ۵۷/۳۵ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۳/۰۰، ۱۱۳/۳۰، ۱۲۷/۳۰، ۱۳۲/۰۴، ۱۳۵/۱۱، ۱۳۸/۰۸، ۱۵۰/۶۱، ۱۵۳/۳۹ و ۱۵۵/۰۲ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۵ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

۴،۴-سولفونیل بیس $\{N-[1\text{-سیکلوهگزیل-}H1\text{-تترازول-}5\text{-ایل}]\text{-}(4\text{-متوکسی فنیل})\text{-متیل}\}\text{آنیلین}$

(۹۴e)



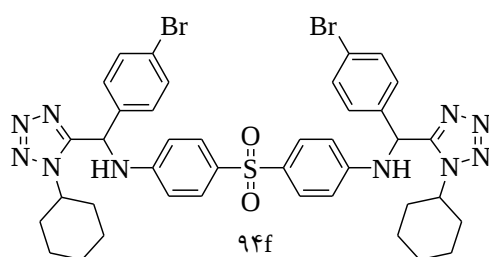
در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵۴) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های ده گروه متیلن حلقه‌ی سیکلوهگزیل به صورت چندتایی در ۱/۹۶-۱/۲۲ ppm با سطح زیر پیک بیست پروتون و دو

پروتون حلقه‌های سیکلوهگزیل با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی در ۴/۴۸-۴/۵۵ ppm قابل مشاهده است. پروتون‌های دو گروه متوکسی به صورت یکتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ۳/۷۵ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های متصل به کربن آلدهید به صورت یکتایی در ۶/۰۳ ppm با سطح زیر پیک دو پروتون دیده می‌شود. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک و پروتون‌های متصل به گروه نیتروژن به صورت چندتایی و سطح زیر پیک هجده پروتون در ۶/۵۷-۷/۵۵ ppm مشاهده شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵۵) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴/۹۰، ۲۵/۱۶، ۳۲/۸۴، ۵۰/۳۰، ۵۵/۶۳ و ۵۷/۳۵ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۲/۹۹، ۱۱۳/۳۲، ۱۲۸/۶۸، ۱۲۹/۱۴، ۱۲۹/۴۱، ۱۲۹/۹۵، ۱۵۰/۶۱، ۱۵۳/۳۷ و ۱۵۵/۱۳ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۵ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

۴،۴-سولفونیل بیس {N-[(۴-برمو فنیل)(۱-سیکلوهگزیل-H۱-تترازول-۵-یل)متیل] آنیلین}

(۹۴f)



در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵۶) که

در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های ده

گروه متیلن حلقه‌ی سیکلوهگزیل به صورت چندتایی در

۱/۹۶-۱/۲۰ ppm با سطح زیر پیک بیست پروتون و دو

پروتون حلقه‌های سیکلوهگزیل با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی در ۴/۳۲-۴/۲۶ ppm

قابل مشاهده است. پروتون‌های متصل به نیتروژن و پروتون‌های متصل به کربن آلدهید به صورت

یکتایی پهن با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۶/۰۲ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه‌های

آروماتیک به صورت چندتایی و سطح زیر پیک شانزده پروتون در ۶/۵۸-۷/۶۴ ppm مشاهده شده

است.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵۷) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است،

پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴/۸۳، ۲۵/۱۰، ۳۲/۶۲، ۵۱/۹۶ و ۵۸/۴۱ ppm ظاهر شده

است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۳/۰۲، ۱۱۴/۱۳، ۱۲۹/۱۱، ۱۳۱/۰۵، ۱۳۲/۵۶،

۱۳۶/۱۴، ۱۴۸/۹۷، ۱۵۱/۱۷ و ۱۵۳/۵۷ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۴ پیک وجود دارد که با

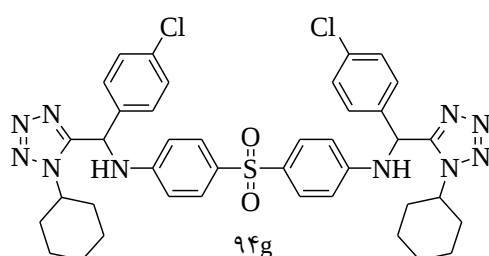
تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

طیف Mass این ترکیب (طیف شماره ۵۸) نشان‌دهنده سنتز ترکیب با جرم gr ۸۸۱/۲ می‌باشد که

با جرم ترکیب سنتزی (gr ۸۸۴/۱) همخوانی دارد.

۴،۴-سولفونیل بیس {N-[(۱-سیکلوهگزیل-H۱-تترازول-۵-یل)متیل]آنیلین}

(۹۴g)



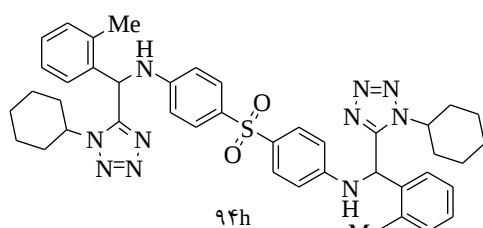
در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۵۹) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های ده گروه متیلن حلقه‌ی سیکلوهگزیل به صورت چندتایی در ۱٫۹۵-۱٫۲۱ ppm با سطح زیر پیک

بیشتر پروتون و دو پروتون حلقه‌های سیکلوهگزیل با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی در ۴٫۱۶-۴٫۱۱ ppm قابل مشاهده است. پروتون‌های متصل به کربن آلدهید با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت یکتایی در ۵٫۷۷ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های متصل به نیتروژن و پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت چندتایی و سطح زیر پیک هجده پروتون در ۶٫۵۸-۶٫۵۳ ppm مشاهده شده است.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۰) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴٫۶۲، ۲۹٫۷۱، ۳۲٫۷۳، ۵۲٫۴۰ و ۵۸٫۶۰ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۲٫۹۹، ۱۱۴٫۱۵، ۱۲۸٫۷۱، ۱۲۹٫۳۹، ۱۲۹٫۷۷، ۱۳۵٫۳۸، ۱۴۸٫۵۸، ۱۵۰٫۵۷ و ۱۵۳٫۳۹ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۴ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

۴،۴-سولفونیل بیس {N-[(۱-سیکلوهگزیل-H۱-تترازول-۵-یل)رتوتولیل]متیل}آنیلین

(۹۴h)



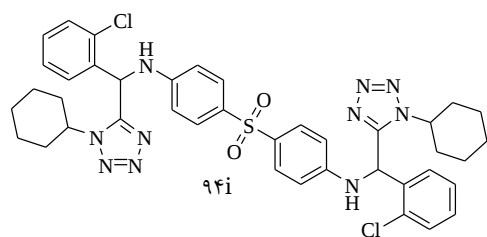
در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۱) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های ده گروه متیلن حلقه‌ی سیکلوهگزیل به صورت چندتایی در

۱/۷۹-۱/۱۸ ppm با سطح زیر پیک بیست پروتون و دو پروتون حلقه‌های سیکلوهگزیل با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی در ۴/۳۶-۴/۴۴ ppm قابل مشاهده است. پروتون‌های دو گروه متیل (متصل به حلقه‌ی آروماتیک) به صورت یکتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ۲/۵۲ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های متصل به نیتروژن و پروتون‌های متصل به کربن آلدهید به صورت یکتایی پهن با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۶/۰۴ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت چندتایی و سطح زیر پیک شانزده پروتون در ۶/۵۸-۷/۲۷ ppm مشاهده شده است.

در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ۶۲) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۹/۱۷، ۲۴/۸۸، ۳۰/۴۹، ۳۲/۷۹، ۴۸/۹۴ و ۵۷/۶۶ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۲/۸۷، ۱۱۳/۳۱، ۱۲۸/۷۳، ۱۲۹/۱۷، ۱۳۰/۷۴، ۱۳۱/۳۳، ۱۳۵/۶۰، ۱۳۶/۸۷، ۱۵۰/۶۶، ۱۵۳/۴۲ و ۱۵۴/۴۱ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۷ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

۴،۴-سولفونیل بیس {N}-(۲-کلرو فنیل)-(۱-سیکلوهگزیل-H)-تترازول-۵-یل-(متیل آنیلین)

(۹۴i)



در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف شماره ۶۳) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های ده گروه متیلن حلقه‌ی سیکلوهگزیل به صورت چندتایی در ۱/۲۹-۲/۱۰ ppm با سطح زیر پیک

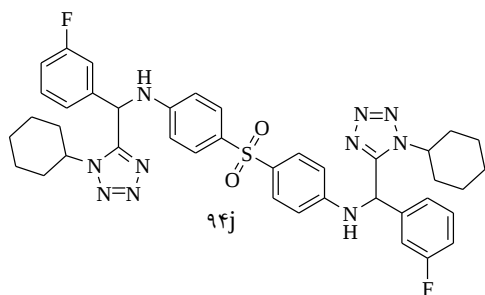
بیست پروتون و دو پروتون حلقه‌های سیکلوهگزیل با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی در ۴/۳۲-۴/۴۲ ppm قابل مشاهده است. پروتون‌های متصل به کربن آلدهید با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت یکتایی در ۵/۸۸ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های متصل به نیتروژن و پروتون‌های حلقه-

های آروماتیک به صورت چندتایی و سطح زیر پیک هجده پروتون در ppm ۶/۳۱-۷/۷۱ مشاهده شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۴) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴/۷۱، ۲۹/۷۱، ۳۲/۷۸، ۴۸/۷۵ و ppm ۵۸/۳۸ ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۲/۹۸، ۱۱۴/۱۳، ۱۲۸/۴۸، ۱۲۹/۲۵، ۱۲۹/۹۳، ۱۳۰/۵۶، ۱۳۲/۱۰، ۱۳۴/۴۷، ۱۴۸/۴۶، ۱۵۰/۵۶ و ppm ۱۵۳/۶۶ قابل مشاهده است. در کل ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

۴،۴-سولفونیل بیس {N-[(۱-سیکلوهگزیل-۵-تترازول-۵-یل)(۳-فلوئورو فنیل) متیل] آنیلین}

(۹۴j)



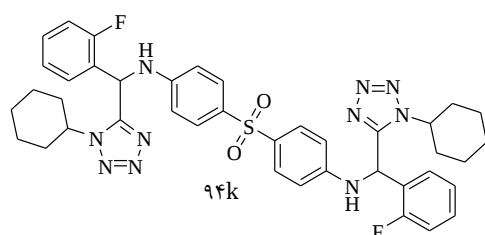
در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۵) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های ده گروه متیلن حلقه‌ی سیکلوهگزیل به صورت چندتایی در ppm ۱/۸۱-۱/۲۰ با سطح زیر پیک بیست پروتون و دو

پروتون حلقه‌های سیکلوهگزیل با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی در ppm ۴/۴۹-۴/۵۵ قابل مشاهده است. پروتون‌های متصل به کربن آلدهید با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت یکتایی در ppm ۶/۰۶ ظاهر شده است. پروتون‌های متصل به نیتروژن و پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت چندتایی و سطح زیر پیک هجده پروتون در ppm ۶/۵۳-۷/۵۹ مشاهده شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۶) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۴/۸۸، ۲۵/۱۱، ۳۲/۷۷، ۵۰/۰۱ و ppm ۵۷/۴۹ ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۳/۰۴، ۱۱۳/۳۱، ۱۱۵/۲۱، ۱۱۵/۶۶، ۱۲۷/۷۹

۱۲۸/۸۱، ۱۲۹/۱۹، ۱۳۱/۲۰، ۱۵۰/۳۵، ۱۵۳/۴۴ و ۱۶۲/۶۳ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

۴،۴-سولفونیل بیس {*N*-(۱-سیکلوهگزیل-*H*۱-تترازول-۵-یل)(۲-فلوئورو فنیل) متیل آنیلین} (۹۴k)

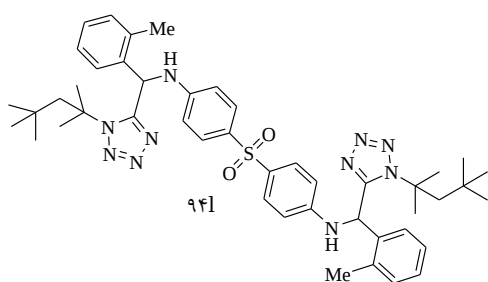


در طیف $^1\text{H-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۷) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پروتون‌های ده گروه متیلن حلقه‌ی سیکلوهگزیل به

صورت چندتایی در ۱/۲۵-۲/۱۲ ppm با سطح زیر پیک بیست پروتون و دو پروتون حلقه‌های سیکلوهگزیل با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت چندتایی در ۴/۲۰-۴/۲۵ ppm قابل مشاهده است. پروتون‌های متصل به کربن آلدهید با سطح زیر پیک دو پروتون به صورت یکتایی در ppm ۵/۹۵ ظاهر شده است. پروتون‌های متصل به نیتروژن و پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت چندتایی و سطح زیر پیک هجده پروتون در ۶/۱۹-۷/۷۲ ppm مشاهده شده است.

در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۸) که در حلال کلروفرم دوتره گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۵/۲۰، ۲۵/۳۵، ۳۲/۷۶، ۴۵/۱۲ و ۵۸/۳۴ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۲/۷۳، ۱۱۴/۱۵، ۱۱۵/۷۲، ۱۲۵/۸۱، ۱۲۸/۸۱، ۱۲۹/۳۹، ۱۳۱/۱۴، ۱۳۱/۷۵، ۱۴۸/۴۹ و ۱۵۳/۴۱ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

۴،۴-سولفونیل بیس {*N*-(۱-تری‌متیل پنتان-۲-یل)-*H*۱-تترازول-۵-یل) (۹۴l) {متیل آنیلین} (۹۴l)



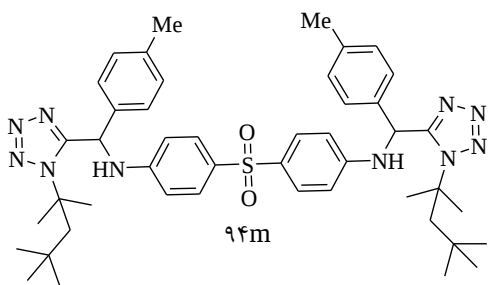
در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۶۹) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های ده گروه متیل (متصل به کربن آلیفاتیک) در دو دسته یکتایی، یکی با سطح زیر پیک ۱۸ پروتون در ppm

۰٫۷۰، دیگری با سطح زیر پیک دوازده پروتون در ppm ۱٫۷۷ دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیلن به صورت چندتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ppm ۲٫۰۱-۱٫۹۴ دیده می‌شود. پروتون‌های دو گروه متیل (متصل به حلقه‌ی آروماتیک) به صورت یکتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ppm ۲٫۲۶ ظاهر شده است. پروتون‌های متصل به کربن آلدهید به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ppm ۶٫۲۵ دیده می‌شود. پروتون‌های متصل به نیتروژن و پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت چندتایی و سطح زیر پیک هجده پروتون در ppm ۷٫۵۹-۶٫۵۸ مشاهده شده است.

در طیف $^{13}\text{C NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۰) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۱۹٫۴۰، ۲۹٫۶۷، ۳۰٫۸۹، ۳۱٫۵۶، ۵۰٫۰۸، ۵۳٫۲۲ و ppm ۶۶٫۵۰ ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۲٫۸۷، ۱۱۳٫۳۴، ۱۲۷٫۷۹، ۱۲۸٫۸۲، ۱۲۹٫۲۲، ۱۳۰٫۹۰، ۱۳۱٫۲۱، ۱۳۶٫۳۰، ۱۵۰٫۳۳، ۱۵۳٫۴۵ و ppm ۱۵۴٫۷۳ قابل مشاهده است. در کل ۱۸ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

۴،۴'-سولفونیل بیس {N-} [پار/تولیل (۱)-(۴،۴،۲-تری متیل پنتان-۲-ایل)-(H۱-تترازول-۵-

ایل)متیل] آنیلین (۹۴m)



در طیف $^1\text{H NMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۱) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های ده گروه متیل (متصل به کربن آلیفاتیک) در دو دسته یکتایی، یکی با سطح زیر پیک ۱۸ پروتون در ppm

۰٫۶۳، دیگری با سطح زیر پیک دوازده پروتون در ppm ۱٫۸۳ دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیلن به صورت یکتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ppm ۱٫۷۳ دیده می‌شود. پروتون‌های دو گروه متیل (متصل به حلقه‌ی آروماتیک) به صورت یکتایی با سطح زیر پیک شش پروتون در ppm ۲٫۲۹ ظاهر شده است. پروتون‌های متصل به کربن آلدهید به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ppm ۶٫۰۴ دیده می‌شود. پروتون‌های متصل به نیتروژن و پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت چندتایی و سطح زیر پیک هجده پروتون در ppm ۶٫۲۹-۷٫۵۲ مشاهده شده است.

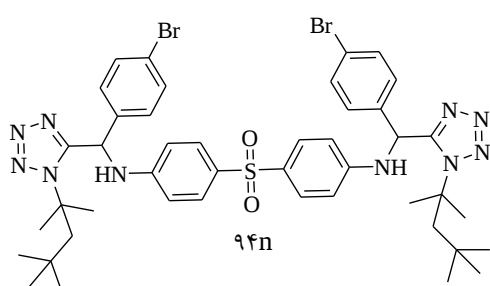
در طیف ^{13}C NMR این ترکیب (طیف شماره ۷۲) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۱٫۱۶، ۲۹٫۷۳، ۳۰٫۶۶، ۳۱٫۶۴، ۵۲٫۹۶، ۵۳٫۸۴ و ppm ۶۲٫۶۸ ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۳٫۰۷، ۱۱۳٫۳۲، ۱۲۷٫۹۳، ۱۳۰٫۷۱، ۱۳۵٫۵۶، ۱۳۷٫۸۶، ۱۵۰٫۵۱، ۱۵۳٫۳۹ و ppm ۱۵۵٫۴۱ قابل مشاهده است. در کل ۱۶ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

در طیف FT-IR این ترکیب (طیف شماره ۷۳) که به صورت قرص (KBr) گرفته شده است، جذب کششی مربوط به پیوند N-H در cm^{-1} ۳۳۶۸، جذب کششی پیوندهای C-H در cm^{-1} ۲۹۵۳، جذب کششی پیوندهای تترازولی در cm^{-1} ۱۶۳۰، ۱۵۱۳، ۱۱۰۴ و جذب کششی پیوندهای S=O=S در cm^{-1} ۱۱۴۵ و ۱۳۹۷ نشان می‌دهد.

۴،۴-سولفونیل بیس{N-[(۴-برمو فنیل)(۱-۴،۴،۲-تری‌متیل پنتان-۲-یل)-H۱-تترازول-۵-}

ایل(متیل)آنیلین {۹۴n}

در طیف ^1H NMR این ترکیب (طیف شماره ۷۴) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون‌های ده گروه متیل (متصل به کربن آلیفاتیک) در دو دسته یکتایی، یکی با سطح زیر پیک ۱۸ پروتون در ppm



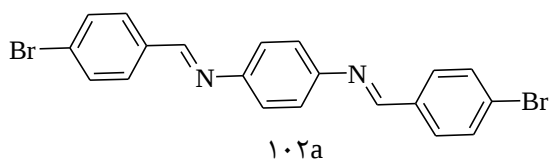
۱،۰۱، دیگری با سطح زیر پیک دوازده پروتون در ۱،۳۵ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های گروه متیلن به صورت یکتایی با سطح زیر پیک چهار پروتون در ۱،۳۰ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های متصل به کربن آلدهید به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۶،۰۲ ppm دیده می‌شود. پروتون‌های متصل به نیتروژن و پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک به صورت چندتایی و سطح زیر پیک هجده پروتون در ۶،۵۶-۷،۹۰ ppm مشاهده شده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۵) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آلیفاتیک در ۲۹،۳۵، ۳۰،۵۲، ۳۱،۴۹، ۵۰،۵۶، ۵۲،۵۸ و ۶۴،۶۲ ppm ظاهر شده است و پیک مربوط به کربن‌های آروماتیک ب در ۱۱۲،۷۶، ۱۱۳،۳۰، ۱۲۹،۶۹، ۱۳۱،۶۳، ۱۳۲،۶۲، ۱۳۸،۹۲، ۱۴۷،۷۷، ۱۵۰،۷۲ و ۱۵۳،۳۰ ppm قابل مشاهده است. در کل ۱۵ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

۱۱-۲- شواهد طیفی متان ایمن‌ها:

(۱۰۲a) $N,N'-(1E',1E)-(1,4\text{-فنیلن})\text{بیس}(1\text{-}(4\text{-برموفنیل})\text{متان ایمن})$

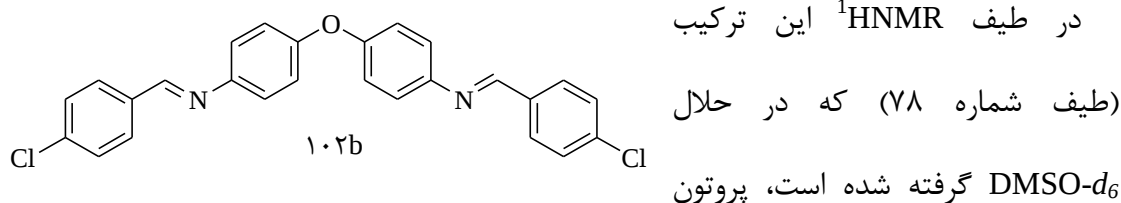
در طیف $^1\text{HNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۶) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پروتون حلقه‌های آروماتیک به صورت سه دسته،



یکی با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت یکتایی در ۷،۴۰ ppm، بعدی با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت دوتایی در ۷،۵۶ ppm با ثابت کوپلاژ ۸،۳۰ Hz و دیگری با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت دوتایی در ۷،۹۲ ppm با ثابت کوپلاژ ۸،۳۰ Hz دیده می‌شود. پروتون‌های ایمن به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۸،۷۲ ppm قابل مشاهده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۷) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۲۲/۶۳، ۱۲۵/۴۶، ۱۳۰/۹۳، ۱۳۲/۳۹، ۱۳۵/۷۵ و ۱۴۹/۶۲ ppm قابل مشاهده است و پیک مربوط به کربن ایمین در ۱۵۹/۵۴ ppm ظاهر شده است. در کل ۷ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

$N,N'-(1E',1E)$ -(اکسی بیس(۱،۴-فنیلین))بیس(۱-۴-کلروفنیل)متان ایمین (۱۰۲b)



حلقه‌های آروماتیک به صورت چهار دسته، یکی با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت دوتایی در ۷/۱۲ ppm با ثابت کوپلاژ ۶/۰۰ Hz، بعدی با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت دوتایی در ۷/۴۰ ppm با ثابت کوپلاژ ۹/۰۰ Hz، دیگری با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت دوتایی در ۷/۶۲ ppm با ثابت کوپلاژ ۶/۰۰ Hz و دسته آخر با سطح زیر پیک چهار پروتون به صورت دوتایی در ۷/۹۷ ppm با ثابت کوپلاژ ۹/۰۰ Hz دیده می‌شود. پروتون‌های ایمین به صورت یکتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۸/۷۱ ppm قابل مشاهده است.

در طیف $^{13}\text{CNMR}$ این ترکیب (طیف شماره ۷۹) که در حلال $\text{DMSO}-d_6$ گرفته شده است، پیک‌های مربوط به کربن‌های آروماتیک در ۱۱۹/۷۷، ۱۲۳/۳۳، ۱۲۳/۴۸، ۱۲۴/۵۵، ۱۲۹/۴۳، ۱۲۹/۸۷، ۱۳۰/۶۵ و ۱۵۹/۱۶ ppm قابل مشاهده است و پیک مربوط به کربن ایمین در ۱۶۴/۷۷ ppm ظاهر شده است. در کل ۹ پیک وجود دارد که با تعداد کربن‌ها مطابقت دارد.

فصل سوم

بخش تجربی

۳- بخش تجربی

۳-۱- دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیسی هسته ^1H NMR با میدان ۳۰۰ MHz و ^{13}C NMR با قدرت ۷۵ MHz در بخش آنالیز دستگاهی پژوهشکده بوعلی مشهد و رزونانس مغناطیسی هسته ^1H NMR با میدان ۴۰۰ MHz در بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه تبریز مورد استفاده قرار گرفتند. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای به صورت یک‌تایی (s)، دوتایی (d)، چندتایی (m) مشخص شده‌اند. از (TMS) به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه IR Spectrometer 470 Shimadzu ثبت شده‌اند. طیف‌های ترکیبات به صورت قرص KBr گرفته شده است. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی (cm^{-1}) می‌باشند.

نقاط ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Electrothermal 9200 اندازه‌گیری شده است.

داده‌های مربوط به طیف جرمی به وسیله‌ی دستگاه Finnigan-Matt 8430 mass spectrometer دانشگاه تربیت مدرس انجام شده است.

داده‌های مربوط به آنالیز عنصرهای C, H و N به وسیله‌ی دستگاه Heraeus CHNeOe انجام شده است.

داده‌های مربوط به HPLC به وسیله‌ی دستگاه reverse-phase HPLC انجام شده است. مشخصات ستون مورد استفاده به صورت Luna® 5 μm , C18 (5 μm , 4.6 mm, 150 mm) می‌باشد.

۳-۲- مواد اولیه

مواد اولیه شیمیایی از شرکت‌های تجاری سیگما آلد ریچ و مرک خریداری شده و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته و حلال‌ها از شرکت‌های داخلی تهیه شده است. پیشرفت واکنش‌ها به وسیله-ی صفحه‌ای سیلیکاژل کنترل شد و ترکیبات به وسیله‌ی تابش‌دهی با نور ماوراء بنفش (UV) مشاهده شدند. فرآورده‌های تهیه شده به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک خالص‌سازی شدند.

۳-۳- تهیه مشتقات پتیدی تری کربوکسامید

۳-۳-۱- سنتز مشتقات پتیدی ۵،۳،۱-تری کربوکسامیدها با استفاده از فرمالدهید

مخلوطی از تری‌مزیک اسید (۰/۵ mmol، ۰/۱۰۴ g)، آمین نوع اول (۱/۵ mmol) و فرمالین (۱/۵ mmol، ۰/۱۱ cm³) در حلال متانول (۵ mL) در دمای اتاق به مدت ۳۰ دقیقه هم‌زده شد. پیشرفت واکنش به وسیله‌ی کروماتوگرافی لایه نازک (TLC^۱) در حلال اتیل استات/*n*-هگزان (۳:۱) دنبال شد. بعد از تشکیل ایمین، ایزوسیانید (۱/۵ mmol) به آن اضافه شد و مخلوط واکنش به مدت ۴۸ ساعت در دمای بازروانی حرارت داده شد. پس از اتمام واکنش، رسوب حاصل صاف شد و با دی اتیل اتر (۳×۵ mL) شست‌وشو داده شد. در مورد ترکیب ۸۰f و ۸۰e، محصول خالص به وسیله‌ی کروماتوگرافی لایه نازک با استفاده از حلال اتیل استات/*n*-هگزان (۲:۱) به دست آمد.

(۸۰a): N^5, N^3, N^1 -تریس-[(۲-ترشیوبوتیل آمینو)-۲-کسواتیل]- N^5, N^3, N^1 -تری‌سیکلوهاگزیل

بنزن-۵،۳،۱-تری کربوکسامید

بهره‌ی واکنش: ۶۸٪

نقطه‌ی ذوب: ۲۳۸-۲۴۲ °C

White powder; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.00 and 1.46-1.63 (m, 10 H, 5 CH₂), 1.26 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.42 (brs, 1H, CHN), 3.93 (brs, 2H, O=C-CH₂-N), 6.59 (s, 1H, H-Ar), 7.40 (brs, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24.76, 25.51, 31.30 (CH₂ of

¹ Thin Layer Chromatography

cyclohexyl), 28.64 ((CH₃)₃C), 47.81 (CH-N of cyclohexyl), 51.06 ((CH₃)₃C), 59.84 (CO-CH₂-N), 125.64, 137.02 (C-Ar), 168.94, 170.51 (C=O); FT-IR (KBr) 3324 (N-H), 2929, 2854 (C-H), 1675 (N-C=O), 1608, 1600 (C=C), 1220 (C-N) cm⁻¹; MS (m/z, %) 792 (2), 764 (5), 709 (10), 678 (15), 621 (15), 605 (35), 581 (50), 555 (15), 537 (20), 468 (10), 380 (20), 242 (20), 211 (100), 160 (10), 137 (20), 112 (30), 57 (30); Anal. Cald for C₄₅H₇₂N₆O₆: C, 68.15; H, 9.15; N, 10.60. Found: C, 67.53; H, 9.32; N, 9.58.

(۸۰b): N^5, N^3, N^1 -تریس-[(۲-سیکلوهگزیل آمینو)-۲-اکسواتیل]- N^5, N^3, N^1 -تری پار/تولیل

بنزن-۵،۳،۱-تری کربوکسامید

بهره‌ی واکنش: ۶۳٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۹۸-۲۰۲ °C

White powder; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.14-1.76 (m, 10H, 5CH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃), 3.52-3.58 (m, 1H, CHN), 4.27 (s, 2H, O=C-CH₂-N), 6.56 (s, 1H, H-Ar), 6.97-7.13 (m, 4H, H-Ar), 7.90 (d, ³J = 9 Hz, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 20.98 (CH₃), 25.02, 25.67, 32.89 (CH₂ of cyclohexyl), 48.24 (CH-N of cyclohexyl), 52.76 (CO-CH₂-N), 127.23, 129.24, 129.74, 135.95, 136.31, 141.41 (C-Ar), 166.92, 168.53 (C=O); Anal. Cald for C₅₄H₆₆N₆O₆: C, 72.46; H, 7.43; N, 9.39. Found: C, 73.03; H, 7.50; N, 9.08.

(۸۰c): N^5, N^3, N^1 -تریس-[(۲-اکسو-۲-((۴،۴،۲)-تری متیل پنتان-۲-ایل) آمینو) اتیل]-

N^5, N^3, N^1 -تری پار/تولیل بنزن-۵،۳،۱-تری کربوکسامید

بهره‌ی واکنش: ۶۱٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۴۵-۱۴۰ °C

Yellow powder; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.93 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.32 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.73 (s, 2H, CH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃), 4.23 (s, 2H, O=C-CH₂-N), 6.54 (brs, 2H, H-Ar), 6.97 (s, 1H, H-Ar), 7.14 (d, ³J = 9 Hz, 2H, H-Ar), 7.47 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 20.98 (CH₃), 29.83 ((CH₃)₂C), 31.60 ((CH₃)₃C), 31.69 (C(CH₃)₂-CH₂-C(CH₃)₃), 50.27 ((CH₃)₂C), 53.26 ((CH₃)₃C), 54.49 (CO-CH₂-N), 127.26, 129.41, 129.74, 135.88, 136.35, 141.52 (C-Ar), 166.81, 168.44 (C=O); MS (m/z, %) 895 (M⁺-89; 5), 856 (60), 828 (5), 709 (30), 598 (40), 526 (10), 303 (15), 276

(70), 146 (75), 120 (90), 57 (100); Anal. Cald for $C_{60}H_{84}N_6O_6$: C, 73.14; H, 8.59; N, 8.53. Found: C, 74.05; H, 8.21; N, 7.91.

(۸۰d): N^5, N^3, N^1 -تری بنزیل-تریس(۲-سیکلو هگزیل آمینو)-۲-اکسو اتیل] بنزن-

۵،۳،۱-تری کربوکسامید

بهره ی واکنش: ۵۳٪

نقطه ی ذوب: ۲۴۰-۲۳۷ °C

White powder; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.02-1.65 (m, 10H, 5CH₂), 3.64-3.67 (m, 1H, CHN), 3.86 (s, 2H, O=C-CH₂-N), 4.58-4.59 (s, 2H, CH₂N) 7.28-7.37 (m, 6H, H-Ar), 7.62 (brs, 1 H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 24.53, 25.14, 32.44 (CH₂ of cyclohexyl), 47.77 (CH-N of cyclohexyl), 48.67 (CH₂N), 50.71 (CO-CH₂-N), 127.32, 127.83, 128.59, 128.66, 136.54, 136.77 (C-Ar), 166.24, 170.08 (C=O); Anal. Cald for $C_{54}H_{66}N_6O_6$: C, 72.46; H, 7.43; N, 9.39. Found: C, 72.10; H, 6.96; N, 9.54.

(۸۰e): N^5, N^3, N^1 -تری بنزیل-تریس(۲-ترشیو بوتیل آمینو)-۲-اکسو اتیل] بنزن-

۵،۳،۱-تری کربوکسامید

بهره ی واکنش: ۵۷٪

نقطه ی ذوب: ۱۹۴-۱۸۹ °C

White powder; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.19 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.69 (s, 2H, O=C-CH₂-N), 4.63 (s, 2H, CH₂N), 7.32-7.39 (m, 6H, H-Ar), 7.57 (brs, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 28.79 ((CH₃)₃C), 49.38 (CH₂N), 50.80 ((CH₃)₃C), 53.68 (CO-CH₂-N), 126.03, 127.76, 128.52, 128.99, 137.13, 137.30 (C-Ar), 167.22, 170.20 (C=O); Anal. Cald for $C_{48}H_{60}N_6O_6$: C, 70.56; H, 7.40; N, 10.29. Found: C, 71.23; H, 7.61; N, 9.96.

(۸۰f): N^5, N^3, N^1 -تری ایزو بوتیل-تریس(۲-ترشیو بوتیل آمینو)-۲-اکسو اتیل] بنزن-

۵،۳،۱-تری کربوکسامید

بهره ی واکنش: ۵۳٪

نقطه ی ذوب: ۱۲۰-۱۱۷ °C

White powder; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.91 (s, 6H, 2CH₃), 1.21 (s, 9H, C(CH₃)₃) 3.00-3.06 (m, 1H, CH), 3.17-3.19 (m, 2H, CH₂N), 3.73 (s, 2H, O=C-CH₂-N),

7.37 (s, 1H, H-Ar), 7.60 (brs, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 20.56 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 26.57 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 28.79 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 50.81 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 53.14 (CH_2N), 57.59 ($\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}$), 125.46, 137.56 (C-Ar), 167.25, 170.75 (C=O); Anal. Cald for $\text{C}_{39}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{O}_6$: C, 65.52; H, 9.30; N, 11.75. Found: C, 66.11; H, 9.41; N, 11.54.

۳-۳-۲- سنتز مشتقات پپتیدی ۵،۳،۱-تری کربوکسامیدها با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک

مخلوطی از تری مزیک اسید (۰/۵ mmol، ۰/۱۰۴ g)، آمین نوع اول (۱/۵ mmol) و آلدهید (mmol) در حلال متانول (۵ mL) در دمای اتاق به مدت ۳۰ دقیقه هم زده شد. پیشرفت واکنش به وسیله ی کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) در حلال اتیل استات/ n -هگزان (۳:۱) دنبال شد. بعد از تشکیل ایمین، ایزوسیانید (۱/۵ mmol) به آن اضافه شد و مخلوط واکنش به مدت ۴۸ ساعت در دمای بازروانی حرارت داده شد. پس از اتمام واکنش، رسوب حاصل صاف شد و با دی اتیل اتر (۳×۵ mL) شست و شو داده شد. در مورد ترکیب ۸۱g و ۸۱f محصول خالص به وسیله ی کروماتوگرافی لایه نازک با استفاده از حلال اتیل استات/ n -هگزان (۵:۳) به دست آمد.

(۸۱a): N^5, N^3, N^1 -تریس- (R) -۲-(سیکلو هگزیل آمینو)-۱-(۴-نیترو فنیل)-۲-(اکسواتیل)-

N^5, N^3, N^1 -تری پاراتولیل بنزن-۵،۳،۱-تری کربوکسامید

بهره ی واکنش: ۶۹٪

نقطه ی ذوب: ۲۸۹-۲۸۵ °C

White powder; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08-1.78 (m, 10H, 5CH₂), 2.07 (s, 3H, CH₃), 3.65-3.67 (m, 1H, CHN), 6.33 (s, 1H, O=C-CH-N), 6.83 (brs, 4H, H-Ar), 7.46 (d, $^3J=9$ Hz, 2H, H-Ar), 7.60 (s, 1H, H-Ar), 8.10 (d, $^3J=9$ Hz, 2H, H-Ar), 8.25 (d, $^3J=6$ Hz, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 20.87(CH₃), 24.96, 25.64, 32.58 (CH₂ of cyclohexyl), 48.62 (CH-N of cyclohexyl), 64.18 (CO-CH-N), 123.40, 129.09, 129.73, 130.76, 131.82, 132.37, 136.77, 137.56, 143.75, 147.21 (C-Ar), 167.56, 168.86 (C=O); MS (m/z, %) 879 (M^+ - 378.2), 765 (5), 596 (30), 394 (10), 375 (30), 361 (25), 354 (60), 260 (30), 240 (100), 91 (60); Anal. Cald. for $\text{C}_{72}\text{H}_{75}\text{N}_9\text{O}_{12}$: C, 68.72; H, 6.01; N, 10.02. Found: C, 68.15; H, 5.76; N, 10.83.

(۸۱b): N^5, N^3, N^1 -تریس[۱-(R)-۱-(۴-نیترو فنیل)-۲-اکسو-۲-(۴،۴،۲)-تری متیل پنتان-۲-

ایل(آمینو)اتیل]- N^5, N^3, N^1 -تری پاران/تولیل بنزن-۵،۳،۱- تری کربوکسامید

بهره‌ی واکنش: ۶۷٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۳۵-۱۳۰ °C

Orange powder; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.34 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.37 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.16 (s, 2H, CH_2), 5.84-5.87 (m, 2H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{N}$ and NH), 6.37 (brs, 2H, H-Ar), 6.78 (brs, 2H, H-Ar), 7.00 (s, 1H, H-Ar), 8.31 (d, $^3J=6$ Hz, 2H, H-Ar), 8.02 (d, $^3J=6$ Hz, 1H, H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 16.33 (CH_3), 23.78, 24.00 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 26.21 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 26.74 (CH_2), 47.76 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 51.27 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 61.56 ($\text{CO}-\text{CH}-\text{N}$), 118.64, 124.56, 124.99, 125.70, 125.93, 126.04, 129.72, 133.12, 137.04, 142.91 (C-Ar), 161.85, 164.34 (C=O); Anal. Cald. for $\text{C}_{78}\text{H}_{93}\text{N}_9\text{O}_{12}$; C, 69.47; H, 6.95; N, 9.35. Found: C, 70.06; H, 6.53; N, 9.87.

(۸۱c): N^5, N^3, N^1 -تریس[۱-(R)-۱-(۴-برمو فنیل)-۲-(سیکلو هگزیل آمینو)-۲-اکسو اتیل]-

N^5, N^3, N^1 -تری پاران/تولیل بنزن-۵،۳،۱- تری کربوکسامید

بهره‌ی واکنش: ۵۵٪

نقطه‌ی ذوب: ۲۹۷-۲۹۳ °C

White powder; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.09-1.75 (m, 10H, 5CH_2), 2.09 (s, 3H, CH_3), 3.64-3.66 (m, 1H, CHN), 6.18 (s, 1H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{N}$), 6.80 (brs, 4H, H-Ar), 7.08 (d, $^3J=6$ Hz, 2H, H-Ar), 7.40 (d, $^3J=9$ Hz, 2H, H-Ar), 7.53 (s, 1H, H-Ar), 8.11 (d, $^3J=9$ Hz, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 20.93 (CH_3), 24.98, 25.66, 32.68 (CH_2 of cyclohexyl), 48.53 (CH-N of cyclohexyl), 64.00 ($\text{CO}-\text{CH}-\text{N}$), 121.49, 128.92, 129.50, 130.93, 131.31, 132.72, 135.33, 136.68, 136.99, 137.58 (C-Ar), 168.26, 168.79 (C=O); MS (m/z, %) 841 (M^+ - 515, 2), 558 (20), 397 (5), 301 (30), 273 (100), 247 (10), 192 (60), 91 (40); Anal. Cald. for $\text{C}_{72}\text{H}_{75}\text{Br}_3\text{N}_6\text{O}_6$; C, 63.58; H, 5.56; N, 6.18. Found: C, 62.96; H, 5.02; N, 5.33.

(۸۱d): N^5, N^3, N^1 -تریس[۱-(R)-۱-(۴-برمو فنیل)-۲-(ترشیوبوتیل آمینو)-۲-اکسو اتیل]-

N^5, N^3, N^1 -تری پاران/تولیل بنزن-۵،۳،۱- تری کربوکسامید

نقطه‌ی ذوب: ۲۹۰-۲۹۳ °C

بهره‌ی واکنش: ۵۳٪

White powder; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.16 (s, 3H, CH₃), 6.22 (s, 1H, O=C-CH-N), 6.75-7.42 (m, 9H, H-Ar), 7.90 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 20.80 (CH₃), 28.86 ((CH₃)₃C), 51.05 ((CH₃)₃C), 63.67 (CO-CH-N), 121.30, 128.83, 129.25, 130.75, 131.30, 132.40, 135.26, 135.59, 136.78, 137.65 (C-Ar), 168.49, 172.22 (C=O); Anal. Cald. for C₆₆H₆₉Br₃N₆O₆; C, 61.83; H, 5.43; N, 6.56. Found: C, 62.28; H, 5.67; N, 5.72.

(۸۱e): N^5, N^3, N^1 -تریس-[۱-(۴-کلرو فنیل)-۲-(سیکلوهگزیل آمینو)-۲-اکسو اتیل]-

N^5, N^3, N^1 -تری پاران/تولیل بنزن-۱،۳،۵-تری کربوکسامید

نقطه‌ی ذوب: ۲۸۵-۲۸۷ °C

بهره‌ی واکنش: ۶۱٪

White powder; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.05-1.79 (m, 10H, 5 CH₂), 2.09 (s, 3H, CH₃), 3.67 (brs, 1H, CHN), 6.19 (s, 1H, O=C-CH-N), 6.79 (brs, 4H, H-Ar), 7.14 (d, 3J = 9 Hz, 2H, H-Ar), 7.28 (d, 3J = 9 Hz, 2H, H-Ar), 7.53 (s, 1H, H-Ar), 8.12 (d, 3J = 9 Hz, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 20.92 (CH₃), 24.97, 25.66, 32.60 (CH₂ of cyclohexyl), 48.52 (CH-N of cyclohexyl), 63.91 (CO-CH-N), 128.37, 128.88, 129.47, 130.94, 132.38, 132.80, 134.89, 136.65, 136.99, 137.56 (C-Ar), 168.31, 168.78 (C=O); Anal. Cald. for C₇₂H₇₅C₁₃N₆O₆; C, 70.49; H, 6.16; N, 6.85. Found: C, 71.14; H, 6.52; N, 7.19.

(۸۱f): N^5, N^3, N^1 -تریس-[۱-(۴-کلرو فنیل)-۲-(ترشیوبوتیل آمینو)-۲-اکسو اتیل]-

N^5, N^3, N^1 -تری پاران/تولیل بنزن-۱،۳،۵-تری کربوکسامید

نقطه‌ی ذوب: ۱۸۵-۱۹۰ °C

بهره‌ی واکنش: ۵۷٪

White powder; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 6.14 (s, 1H, O=C-CH-N), 6.76-7.31 (m, 9H, H-Ar), 7.84 (brs, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 20.87 (CH₃), 28.83 ((CH₃)₃C), 50.96 ((CH₃)₃C), 63.77 (CO-CH-N), 128.38, 128.78, 129.40, 130.83, 130.94, 132.10, 132.68, 135.27, 136.81, 137.70 (C-Ar), 168.47, 168.51 (C=O); Anal. Cald. for C₆₆H₆₉C₁₃N₆O₆; C, 69.01; H, 6.06; Cl, 9.26; N, 7.32. Found: C, 69.67; H, 6.43; N, 6.84.

(۸۱g): N^5, N^3, N^1 -تری بنزیل- N^5, N^3, N^1 -تریس [(S)-۱-(۴-برمو فنیل)-۲-(ترشیوبوتیل آمینو)-

۲-اکسو اتیل)] بنزن-۵،۳،۱-تری کربوکسامید

بهره‌ی واکنش: ۵۳٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۷۳-۱۷۵ °C

White powder; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.19 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.26-4.46 (m, 2H, CH₂N), 5.41 (s, 1H, O=C-CH-N), 5.86 (brs, 1H, NH), 7.09-7.41 (m, 10H, H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 28.63 ((CH₃)₃C), 48.38 (CH₂N), 50.92 ((CH₃)₃C), 61.82 (CO-CH-N), 121.60, 126.60, 128.00, 128.78, 131.32, 131.43, 131.76, 131.97, 135.49, 135.96 (C-Ar), 168.38, 172.11; Anal. Cald. for C₆₆H₆₉Br₃N₆O₆; C, 61.83; H, 5.43; N, 6.56. Found: C, 60.21; H, 5.05; N, 6.86.

(۸۱h): N^5, N^3, N^1 -تری بنزیل- N^5, N^3, N^1 -تریس [(S)-۱-(۴-کلرو فنیل)-۲-(سیکلوهگزیل

آمینو)-۲-اکسو اتیل)] بنزن-۵،۳،۱-تری کربوکسامید

بهره‌ی واکنش: ۶۱٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۳۵-۱۳۰ °C

White powder; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08-1.70 (m, 10H, 5CH₂), 3.32 (brs, 1H, CHN), 4.28-4.35 (m, 2H, CH₂N), 5.89 (s, 1H, O=C-CH-N), 7.10-7.29 (m, 10H, H-Ar), 8.03 (brs, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 24.94, 25.67, 32.52 (CH₂ of cyclohexyl), 48.34 (CH-N of cyclohexyl), 52.99 (CH₂N), 61.81 (CO-CH-N), 125.59, 126.53, 126.63, 128.26, 128.92, 131.39, 133.16, 135.09, 137.65, 138.13 (C-Ar), 168.08, 170.96 (C=O); Anal. Cald. for C₇₂H₇₅C₁₃N₆O₆; C, 70.49; H, 6.16; N, 6.85. Found: C, 70.16; H, 5.64; N, 6.14.

(۸۱i): N^5, N^3, N^1 -تری بنزیل- N^5, N^3, N^1 -تریس [(S)-۲-(ترشیوبوتیل آمینو)-۱-(۴-کلرو فنیل)-

۲-اکسو اتیل)] بنزن-۵،۳،۱-تری کربوکسامید

بهره‌ی واکنش: ۶۴٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۳۵-۱۳۸ °C

White powder; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.26 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.33-4.38 (m, 2H, CH₂N), 5.93 (s, 1H, O=C-CH-N), 7.10-7.56 (m, 10H, H-Ar), 7.84 (brs, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 28.62 ((CH₃)₃C), 50.96 ((CH₃)₃C), 53.03

(CH₂N), 64.38 (CO-CH₂-N), 126.49, 126.92, 128.07, 128.38, 128.91, 129.27, 130.09, 131.55, 133.10, 137.65 (C-Ar), 168.43, 171.16 (C=O); Anal. Cald. for C₆₆H₆₉C₁₃N₆O₆; C, 69.01; H, 6.06; N, 7.32. Found: C, 68.85; H, 6.34; N, 7.69.

(۸۱j): N^5, N^3, N^1 -تریس- (R) -۲-(سیکلوهگزیل آمینو)-۱-(۴-متوکسی فنیل)-۲-اکسو اتیل]-

N^5, N^3, N^1 -تری پاراتولیل بنزن-۱،۳،۵-تری کربوکسامید

بهره‌ی واکنش: ۵۶٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۶۵-۱۷۰ °C

White powder; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.08-1.70 (m, 10H, 5CH₂), 2.08 (s, 3H, CH₃), 3.42-3.51 (m, 1H, CHN), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 6.13 (s, 1H, O=C-CH-N), 6.82-7.03 (m, 8H, H-Ar), 7.52 (s, 1H, H-Ar), 7.99 (brs, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 20.90 (CH₃), 25.14, 25.69, 32.64 (CH₂ of cyclohexyl), 48.46 (CH-N of cyclohexyl), 55.45 (OCH₃), 64.01 (CO-CH-N), 113.73, 127.76, 128.65, 130.77, 131.59, 135.50, 136.42, 136.48, 137.95, 158.95 (C-Ar), 168.56, 169.11 (C=O); Anal. Cald. for C₇₅H₈₄N₆O₉; C, 74.23; H, 6.98; N, 6.93. Found: C, 74.65; H, 7.43; N, 7.36.

(۸۱k): N^5, N^3, N^1 -تریس- (S) -۱-(۴-کلرو فنیل)-۲-(سیکلوهگزیل آمینو)-۲-اکسو اتیل]-

N^5, N^3, N^1 -تری ایزوبوتیل بنزن-۱،۳،۵-تری کربوکسامید

بهره‌ی واکنش: ۴۵٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۴۶-۱۵۰ °C

White powder; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.41-1.73 (m, 16, 5CH₂, 2 CH₃), 3.13 (brs, 1H, CH), 3.58 (brs, 3H, CH₂N and CHN), 5.73 (s, 1H, O=C-CH-N), 7.43-7.53 (m, 5H, H-Ar), 8.00 (brs, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 20.14 ((CH₃)₂CH), 25.00, 25.63, 32.59 (CH₂ of cyclohexyls), 27.81 ((CH₃)₂CH), 48.42 (CH-N of cyclohexyl), 63.06 (CH₂N), 65.49 (CO-CH-N), 128.87, 129.04, 131.79, 133.27, 135.87, 137.96 (C-Ar), 168.18, 170.83 (C=O); Anal. Cald. for C₆₃H₈₁C₁₃N₆O₆; C, 67.28; H, 7.26; N, 7.47. Found: C, 66.89; H, 7.81; N, 7.11.

(۸۱l): N^5, N^3, N^1 -تریس- (S) -۱-(۴-برمو فنیل)-۲-(ترشیوبوتیل آمینو)-۲-اکسو اتیل]-

N^5, N^3, N^1 -تری سیکلوهگزیل بنزن-۱،۳،۵-تری کربوکسامید

بهره‌ی واکنش: ۴۹٪

نقطه‌ی ذوب: ۲۰۴-۲۱۰ °C

White powder; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.07-1.97 (m, 19 H, 5CH₂ and C(CH₃)₃), 2.99 (brs, 1H, CHN), 5.15 (brs, 1H, O=C-CH-N), 7.24-8.34 (s, 5 H, H-Ar), 8.49 (s, 1 H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 24.41, 27.96, 31.32 (CH₂ of cyclohexyl), 28.71 ((CH₃)₃C), 49.52 (CH-N of cyclohexyl), 50.84 ((CH₃)₃C), 63.27 (CO-CH-N), 128.08, 131.58, 132.17, 136.50, 138.60, 142.52 (C-Ar), 169.40, 169.85 (C=O); Anal. Cald. for C₆₃H₈₁Br₃N₆O₆; C, 60.15; H, 6.49; N, 6.68. Found: C, 59.76; H, 6.86; N, 6.32.

۳-۴- سنتز مشتقات تترازولی ۵،۱-دو استخلافی

مخلوطی از ۴،۴'-سولفونیل دی آنیلین (۰،۵ mmol، ۰،۱۲۴ g)، آلدئید (۱ mmol)، ایزوسیانیید (۱ mmol) و تری‌متیل‌سیلیل آزید (۱ mmol، ۱،۳۲۷ cm³)، در حلال متانول (۵ mL) در دمای °C ۶۵ به مدت ۲۴ ساعت هم‌زده شد. پیشرفت واکنش به وسیله‌ی کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) دنبال شد. پس از اتمام واکنش، رسوب حاصل صاف شد و با دی اتیل اتر (۳×۵ mL) شست‌وشو داده شد. در مورد ترکیب ۹۴g، ۹۴h، ۹۴i، ۹۴j، ۹۴k، ۹۴l و ۹۴n محصول خالص به وسیله‌ی کروماتوگرافی لایه نازک با استفاده از حلال اتیل استات/n-هگزان (۷:۴) به دست آمد.

(۹۴a): ۴،۴'-سولفونیل بیس {N-[۱-ترشیوبوتیل-۱H-تترازول-۵-یل] (پار/تولیل) متیل آنیلین}

بهره‌ی واکنش: ۷۸٪

نقطه‌ی ذوب: ۲۲۰-۲۲۳ °C

White powder; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.69 (s, 18H, 2C(CH₃)₃), 2.30 (s, 6H, 2CH₃), 6.05 (s, 2H, CHNH), 6.28-7.60 (m, 18H, 2NH and 16H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 21.17 (CH₃), 29.76 ((CH₃)₃C), 51.86 ((CH₃)₃C), 62.49 (CHN), 112.96, 113.36, 127.93, 130.75, 135.46, 137.83, 150.34, 153.41, 155.18 (C-Ar); FT-IR (KBr) 3362 (N-H), 2984 (C-H), 1628, 1504 and 1013 (tetrazol), 1408, 1145 (O=S=O) cm⁻¹; MS (m/z, %) 724 (M⁺ - 2.5), 611 (2), 556 (2), 475 (80), 350 (45), 248 (75), 140 (30), 117 (100), 92 (20), 65 (18), 57 (15); Anal. Cald. for C₃₈H₄₄N₁₀O₂S; C, 64.75; H, 6.29; N, 19.87. Found: C, 64.70; H, 6.28; N, 19.93.

(۹۴b): ۴،۴'-سولفونیل بیس {*N*}-[۱-ترشیوبوتیل-*H*۱-تترازول-۵-ایل](متیل فنیل (۴-برمو

{آنیلین}

بهره‌ی واکنش: ۶۸٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۸۳-۱۸۵ °C

White powder; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.71 (s, 18H, 2C(CH₃)₃), 6.33 (s, 2H, 2CHNH), 6.58-7.55 (m, 18H, 2NH and 16H-Ar); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 29.70 ((CH₃)₃C), 51.26 ((CH₃)₃C), 62.75 (CHN), 112.96, 113.32, 128.90, 130.28, 131.66, 137.60, 150.00, 153.18, 154.70 (C-Ar); Anal. Cald. for C₃₆H₃₈Br₂N₁₀O₂S; C, 51.81; H, 4.59; N, 16.78. Found: C, 51.76; H, 4.63; N, 16.73.

(۹۴c): ۴،۴'-سولفونیل بیس {*N*}-[۱-ترشیوبوتیل-*H*۱-تترازول-۵-ایل](۴-کلرو فنیل (متیل

{آنیلین}

بهره‌ی واکنش: ۶۹٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۹۳-۱۹۵ °C

White powder; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.71 (s, 18H, 2C(CH₃)₃), 6.05 (s, 2H, CHNH), 6.33-7.97 (m, 18H, 2NH and 16H-Ar); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 29.73 ((CH₃)₃C), 51.27 ((CH₃)₃C), 62.73 (CHN), 112.97, 113.35, 128.80, 129.25, 130.29, 133.12, 150.01, 153.44, 154.71 (C-Ar); Anal. Cald. for C₃₆H₃₈Cl₂N₁₀O₂S; C, 57.98; H, 5.14; N, 18.78. Found: C, 58.11; H, 5.04; N, 19.27.

(۹۴d): ۴،۴'-سولفونیل بیس {*N*}-[۱-سیکلوهگزیل-*H*۱-تترازول-۵-ایل](پاراتولیل (متیل {آنیلین}

بهره‌ی واکنش: ۷۳٪

نقطه‌ی ذوب: ۲۳۸-۲۴۲ °C

White powder; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.19-1.77 (m, 20H, 10CH₂), 2.29 (s, 6H, 2CH₃), 4.49-4.56 (m, 2H, 2CHN), 6.04 (s, 2H, 2CHNH), 6.40-7.47 (m, 18H, 2NH and 16H-Ar); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 21.16 (CH₃), 23.73, 30.28, 32.82 (CH₂ of cyclohexyl), 50.53 (CH-N of cyclohexyl), 57.35 (CHN), 113.00, 113.30, 127.30, 132.04, 135.11, 138.08, 150.61, 153.39, 155.02 (C-Ar) ; Anal. Cald. for C₄₂H₄₈N₁₀O₂S; C, 66.64; H, 6.39; N, 18.50. Found: C, 66.67; H, 6.41; N, 18.47.

(۹۴e): ۴،۴-سولفونیل بیس {N-} (۱-سیکلوهگزیل-H۱-تترازول-۵-ایل) (۴-متوکسی

فنیل) متیل آنیلین

نقطه‌ی ذوب: ۱۹۰-۱۹۳ °C بهره‌ی واکنش: ۷۱٪

White powder; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.22-1.96 (m, 20H, 10CH₂), 3.75 (s, 6H, 2OCH₃), 4.48-4.55 (m, 2H, 2CHN), 6.03 (s, 2H, 2CHNH), 6.57-7.55 (m, 18H, 2NH and 16H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 24.90, 25.16, 32.84 (CH₂ of cyclohexyl), 50.30 (CH-N of cyclohexyl), 55.63 (OCH₃), 57.35 (CHN), 112.99, 113.32, 128.68, 129.14, 129.41, 129.95, 150.61, 153.37, 155.13 (C-Ar); Anal. Cald. for C₄₂H₄₈N₁₀O₄S; C, 63.94; H, 6.13; N, 17.75. Found: C, 63.91; H, 6.15; N, 17.78.

(۹۴f): ۴،۴-سولفونیل بیس {N-} (۴-برمو فنیل) (۱-سیکلوهگزیل-H۱-تترازول-۵-

ایل) متیل آنیلین

نقطه‌ی ذوب: ۱۴۶-۱۴۲ °C بهره‌ی واکنش: ۶۸٪

White powder; ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.20-1.96 (m, 20 H, 10 CH₂), 4.26-4.32 (m, 2H, 2CHN), 6.02 (brs, 4H, 2NH and 2CHNH), 6.58-7.64 (m, 16H, H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24.83, 25.10, 32.62 (CH₂ of cyclohexyl), 51.96 (CH-N of cyclohexyl), 58.41 (CHN), 113.02, 114.13, 129.11, 131.05, 132.56, 136.14, 148.97, 151.17, 153.57 (C-Ar); MS (m/z, %) 881 (M⁺ - 2.96), 646 (2), 578 (2), 475 (5), 415 (35), 319 (10), 247 (100), 139 (60), 108 (80), 82 (95); Anal. Cald. for C₄₀H₄₂Br₂N₁₀O₂S; C, 54.18; H, 4.77; N, 15.80. Found: C, 54.21; H, 4.80; N, 15.74.

(۹۴g): ۴،۴-سولفونیل بیس {N-} (۴-کلرو فنیل) (۱-سیکلوهگزیل-H۱-تترازول-۵-

ایل) متیل آنیلین

نقطه‌ی ذوب: ۱۸۸-۱۹۱ °C بهره‌ی واکنش: ۶۹٪

White powder; ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.21-1.95 (m, 20 H, 10 CH₂), 4.11-4.16 (m, 2H, 2CHN), 5.77 (s, 2H, CHNH), 6.53-7.58 (m, 18H, 2NH and 16H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24.62, 29.71, 32.73 (CH₂ of cyclohexyl), 52.40 (CH-N of

cyclohexyl), 58.60(CHN), 112.99, 114.15, 128.71, 129.39, 129.77, 135.38, 148.58, 150.57, 153.39(C-Ar); Anal. Cald. for $C_{40}H_{42}Cl_2N_{10}O_2S$; C, 60.22; H, 5.31; N, 17.56. Found: C, 60.25; H, 5.28; N, 17.51.

بیس { N -(۱-سیکلو هگزیل- H ۱-تترازول-۵-ایل)رتو-۴',۴-سولفونیل} (۹۴h):

متیل آنیلین}

نقطه‌ی ذوب: $215-218^{\circ}C$ بهره‌ی واکنش: ۶۶٪

White powder; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.18-1.79 (m, 20H, 10CH₂), 2.52 (s, 6H, 2CH₃), 4.36-4.44 (m, 2H, 2CHN), 6.04 (brs, 4H, 2CHNH and 2NH), 6.58-7.27 (m, 16H, H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 19.17 (CH₃), 24.88, 30.49, 32.79 (CH₂ of cyclohexyl), 48.94 (CH-N of cyclohexyl), 57.66 (CHN), 112.87, 113.31, 128.73, 129.17, 130.74, 131.33, 135.60, 136.87, 150.66, 153.42, 154.41 (C-Ar); Anal. Cald. for $C_{42}H_{48}N_{10}O_2S$; C, 66.64; H, 6.39; N, 18.50. Found: C, 66.67; H, 6.41; N, 18.47.

بیس { N -(۲-کلرو-۱-سیکلو هگزیل- H ۱-تترازول-۵-ایل) فنیل} (۹۴i): ۴',۴-سولفونیل

متیل آنیلین}

نقطه‌ی ذوب: $216-219^{\circ}C$ بهره‌ی واکنش: ۶۵٪

White powder; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.29-2.10 (m, 20H, 10CH₂), 4.32-4.42 (m, 2H, 2CHN), 5.88 (s, 2H, 2CHNH), 6.31-7.71 (m, 18H, 2NH and 16H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24.71, 29.71, 32.78 (CH₂ of cyclohexyl), 48.75 (CH-N of cyclohexyl), 58.38 (CHN), 112.98, 114.13, 128.48, 129.25, 129.93, 130.56, 132.10, 134.47, 148.46, 150.56, 153.66 (C-Ar); Anal. Cald. for $C_{40}H_{42}Cl_2N_{10}O_2S$; C, 60.22; H, 5.31; N, 17.56. Found: C, 60.19; H, 5.35; N, 17.53.

بیس { N -(۱-سیکلو هگزیل- H ۱-تترازول-۵-ایل)(۳-فلوئورو فنیل} (۹۴j): ۴',۴-سولفونیل

متیل آنیلین}

نقطه‌ی ذوب: $187-190^{\circ}C$ بهره‌ی واکنش: ۶۲٪

White powder; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.20-1.81 (m, 20H, 10CH₂), 4.49-4.55 (m, 2H, 2CHN), 6.06 (s, 2H, 2CHNH), 6.53-7.59 (m, 18H, 2NH and 16H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 24.88, 25.11, 32.77 (CH₂ of cyclohexyl), 50.01 (CHN), 57.49 (CH-N of cyclohexyl), 113.04, 113.31, 115.21, 115.66 (d, $^2J_{CF} = 20.25$ Hz), 127.79, 128.81, 129.19, 131.20 (d, $^3J_{CF} = 8.25$ Hz), 150.35, 153.44, 162.63 (d, $^1J_{CF} = 242.25$ Hz) (C-Ar) ; Anal. Cald. for C₄₀H₄₂F₂N₁₀O₂S; C, 62.81; H, 5.53; N, 18.31. Found: C, 62.83; H, 5.51; N, 18.28.

بیس {*N*-(۱-سیکلو هگزیل-*H*۱-تترازول-۵-یل)(۲-فلوئورو-۴،۴-سولفونیل

فنیل)متیل آنیلین}

بهره ی واکنش: ۶۵٪

نقطه ی ذوب: ۱۳۸-۱۴۲ °C

White powder; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.25-2.12 (m, 20H, 10CH₂), 4.20-4.25 (m, 2H, 2CHN), 5.95 (s, 2H, 2CHNH), 6.19-7.72 (m, 18H, 2NH and 16H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 25.20, 25.35, 32.76 (CH₂ of cyclohexyl), 45.12 (CH-N of cyclohexyl), 58.34 (CHN), 112.73, 114.15, 115.72 (d, $^2J_{CF} = 21.75$ Hz), 125.81, 128.81, 129.39, 131.14 (d, $^3J_{CF} = 9.75$ Hz), 131.75, 148.49, 153.41, 162.04 (d, $^1J_{CF} = 254.25$ Hz) (C-Ar); Anal. Cald. for C₄₀H₄₂F₂N₁₀O₂S; C, 62.81; H, 5.53; N, 18.31. Found: C, 62.84; H, 5.48; N, 18.29.

بیس {*N*-(۱-رتوتولیل (۴،۴،۲-تری متیل پنتان-۲-یل)-*H*۱-تترازول-۵-

ایل)متیل آنیلین

بهره ی واکنش: ۶۳٪

نقطه ی ذوب: ۱۹۰-۱۹۳ °C

White powder; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.70 (s, 18H, 2C(CH₃)₃), 1.77 (s, 12H, 2C(CH₃)₂), 1.94-2.01 (m, 4H, 2CH₂), 2.26 (s, 6H, 2CH₃), 6.25 (s, 2H, CHNH), 6.58-7.59 (m, 18H, 2NH and 16H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 19.40 (CH₃), 29.67 ((CH₃)₂C), 30.89 ((CH₃)₃C), 31.56 (C(CH₃)₂-CH₂-C(CH₃)₃), 50.08 ((CH₃)₂C), 53.22 ((CH₃)₃C), 66.50 (CHN), 112.87, 113.34, 127.79, 128.82, 129.22, 130.90, 131.21, 136.30, 150.33, 153.45, 154.73 (C-Ar); Anal. Cald. for C₄₆H₆₀N₁₀O₂S; C, 67.62; H, 7.40; N, 17.14. Found: C, 67.59; H, 7.43; N, 17.19.

(۹۴m): ۴،۴-سولفونیل بیس {N-پار/تولیل (۱-۴،۴،۲-تری متیل پنتان-۲-ایل)-H۱-تترازول-}

۵-ایل)متیل]آنیلین

بهره‌ی واکنش: ۷۵٪

نقطه‌ی ذوب: ۱۱۳-۱۱۵ °C

White powder; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.63 (s, 18H, 2C(CH₃)₃), 1.73 (s, 4H, 2CH₂), 1.83 (s, 12H, 2C(CH₃)₂), 2.29 (s, 6H, 2CH₃), 6.04 (s, 2H, CHNH), 6.29-7.52 (m, 18H, 2NH and 16H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 21.16 (CH₃), 29.73 ((CH₃)₂C), 30.66 ((CH₃)₃C), 31.64 (C(CH₃)₂-CH₂-C(CH₃)₃), 52.96 ((CH₃)₂C), 53.84 ((CH₃)₃C), 62.68 (CHN), 113.07, 113.32, 127.93, 130.71, 135.56, 137.86, 150.51, 153.39, 155.41 (C-Ar); FT-IR (KBr) 3368 (N-H), 2953 (C-H), 1630, 1513 and 1104 (tetrazol), 1397, 1145 (O=S=O) cm⁻¹; Anal. Cald. for C₄₆H₆₀N₁₀O₂S; C, 67.62; H, 7.40; N, 17.14. Found: C, 67.66; H, 7.43; N, 17.11.

(۹۴n): ۴،۴-سولفونیل بیس {N-۴-برمو فنیل (۱-۴،۴،۲-تری متیل پنتان-۲-ایل)-H۱-}

تترازول-۵-ایل)متیل]آنیلین

بهره‌ی واکنش: ۶۲٪

نقطه‌ی ذوب: ۲۸۷-۲۹۰ °C

White powder; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.01 (s, 18H, 2C(CH₃)₃), 1.30 (s, 4H, 2CH₂), 1.35 (s, 12H, 2C(CH₃)₂), 6.02 (s, 2H, CHNH), 6.56-7.90 (m, 18H, 2NH and 16H-Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 29.35 ((CH₃)₂C), 30.52 ((CH₃)₃C), 31.49 (C(CH₃)₂-CH₂-C(CH₃)₃), 50.56 ((CH₃)₂C), 52.58 ((CH₃)₃C), 64.62 (CHN), 112.76, 113.30, 129.69, 131.63, 132.62, 138.92, 147.77, 150.72, 153.30 (C-Ar); Anal. Cald. for C₄₄H₅₄Br₂N₁₀O₂S; C, 55.81; H, 5.75; N, 14.79. Found: C, 55.78; H, 5.71; N, 14.83.

۵-۳- سنتز متان ایمین‌ها

مخلوطی از بنزن ۱،۴-دی آمین (۰/۵ mmol، ۰/۰۵۴ g)، یا ۴،۴'-اکسی دی آنیلین (۰/۵ mmol، ۰/۱۰۰ g) و آلدهید (۱ mmol)، در حلال متانول به مدت یک ساعت در دمای اتاق همزده شد. پیشرفت واکنش به وسیله‌ی کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) در حلال اتیل استات/*n*-هگزان (۱:۳) دنبال شد. پس از اتمام واکنش، رسوب حاصل صاف شد و با متانول (۳×۵ mL) شست‌وشو داده شد.

(۱۰۲a): *N,N'*-(۱E', 1E)-۴،۱-فنیلین بیس (۱-۴-برموفنیل) متان ایمین

نقطه‌ی ذوب: ۲۳۱-۲۳۵ °C بهره‌ی واکنش: ۸۴٪

Orange powder; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.40 (s, 4H, H-Ar), 7.56 (d, 8.30 Hz, 4H, H-Ar), 7.92 (d, 8.30 Hz, 4H, H-Ar), 8.72 (s, 2H, CH=N); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 122.63, 125.46, 130.93, 132.39, 135.75, 149.62 (C-Ar), 159.54 (CH=N); Anal. Cald. for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2$: C, 54.33; H, 3.19; N, 6.34. Found: C, 54.27; H, 3.23; N, 6.37.

(۱۰۲b): *N,N'*-(1E', 1E)-۴،۱-فنیلین بیس (۱-۴-کلروفنیل) متان ایمین

نقطه‌ی ذوب: ۲۴۰-۲۴۴ °C بهره‌ی واکنش: ۸۷٪

White powder; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.12 (d, 6.0 Hz, 4H, H-Ar), 7.40 (d, 9.0 Hz, 4H, H-Ar) 7.62 (d, 6.0 Hz, 4H, H-Ar) 7.97 (d, 9.0 Hz, 4H, H-Ar), 8.71 (s, 2H, CH=N); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 119.77, 123.33, 123.48, 124.55, 129.43, 129.87, 130.65, 159.16 (C-Ar), 164.77 (CH=N); Anal. Cald. for $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$: C, 70.12; H, 4.07; N, 6.29. Found: C, 70.16; H, 4.05; N, 6.15.

منابع

1. R. Afshari, and A. Shaabani, **2018**, Materials Functionalization with Multicomponent Reactions: State of the Art, *ACS Comb. Sci.* 20, 499-528.
2. A. Mohammadi, S. Taheri, A. Amini, and R. Ahdenov, **2018**, Synthesis of Some new Triamide Drivatives via Ugi Five-Component Reaction in Aqueous Solution, *Mol. Divers.* 22, 999-1006.
3. A. Dömling, W. Wang, and K. Wang, **2012**, Chemistry and Biology Of Multicomponent Reactions, *Chem. Rev.* 112, 3083-3135
4. M. Ghandi, Sh. Rahimi, and N. Zarezadeh, Synthesis of Novel Tetrazole Containing Quinoline and 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*- β -Carboline Derivatives **2015**, *J. Heterocycl. Chem.* 54, 102-110.
5. S.S. Berkel, B.G.M. Bögel, M.A. Wijdeven, B. Westermann, and F.P.G.T. Rutjes, **2012**, Recent Advances in Asymmetric Isocyanide-Based Multicomponent Reactions, *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 3543-3561.
6. A. Sarvary, S. Shaabani, A. Shaabani, and S. Ng, **2011**, A two-step synthesis of 1,5-disubstituted tetrazoles containing a siloxy or sulfonamide group, *Tetrahedron*, 52, 5930-5933.
7. A. Dömling, W. Wang, and K. Wang, **2012**, Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions, *Chem. Rev.* 112, 3083-3135
8. L. Banfi, and R. Riva, **2005**, The Passerini Reaction, *Org. React.* 65, 1–140.
9. A. Sarvary, and A. Maleki, **2015**, Synthesis of tetrazoles via isocyanide-based reactions, *RSC Adv*, 5, 60938-60955.
10. N. Cheron, R. Ramozzi, L. ElKaim, L. Grimaud, and F. P, Lessard, **2012**, Challenging 50 Years of Established Views on Ugi Reaction: A Theoretical Approach, *J. Org. Chem.* 77, 1361-1366.
11. J. W. Christopher, and A. K. Yudin, **2011**, Contemporary strategies for peptide macrocyclization. *Nat. Chem.* 3, 509-524.
12. N. Tima, T. Braga, L. Neto, B. Terra, B. Oliveira, and D. Modolo, **2015**, A mini-review on Biginelli adducts with notable pharmacological properties, *J. Adv. Res.* 6, 363–373.

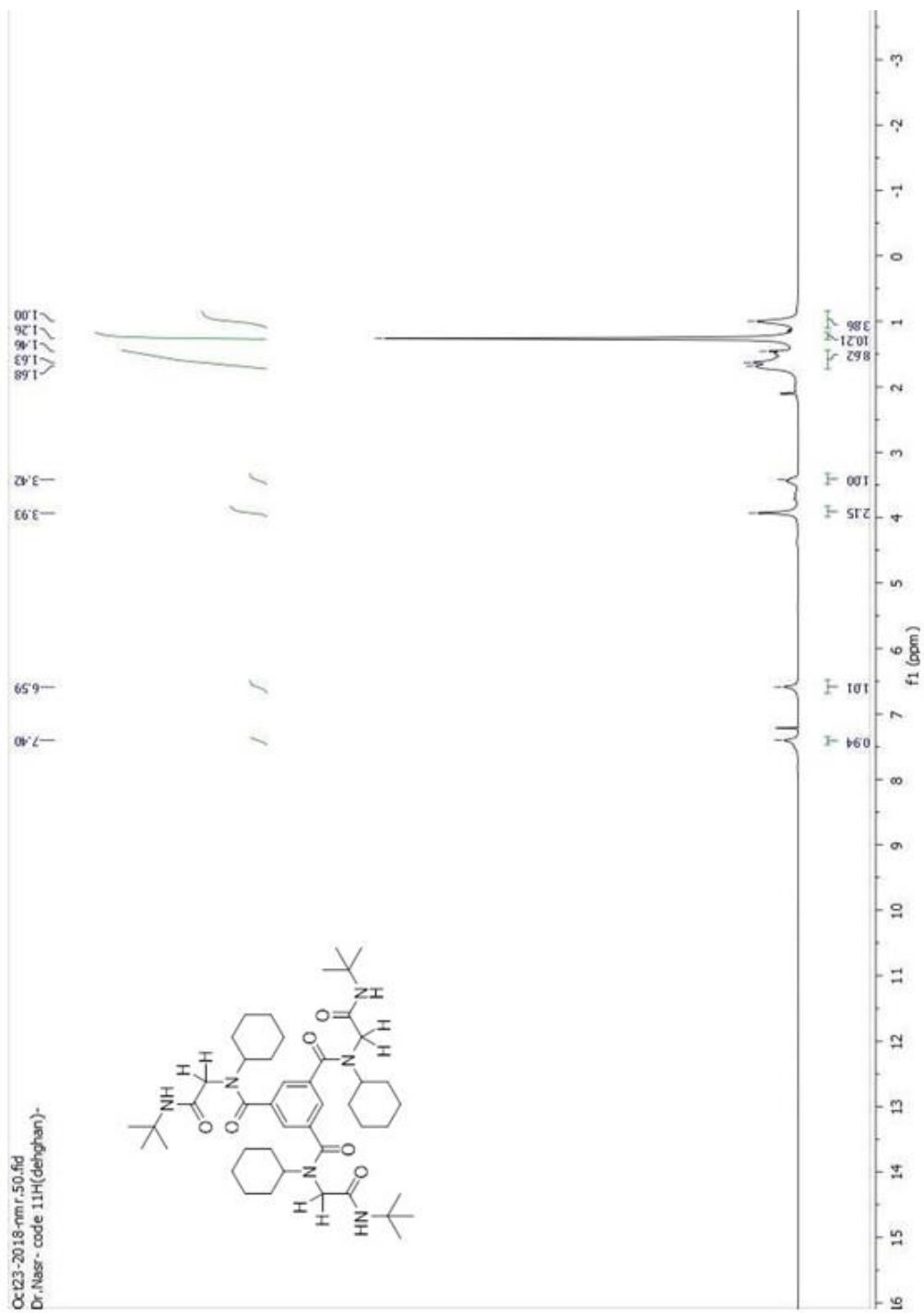
13. U. Kazmaier , and S. Ackermann, **2005**, A straightforward approach towards thiazoles and endothiopeptides *via* Ugi reaction, *Org. Biomol. Chem.* 3, 3184-3187.
14. A.V. Gulevich, E. S. Balenkova, and V. G. Nenajdenko, **2007**, The First Example of a Diastereoselective Thio-Ugi Reaction: A New Synthetic Approach to Chiral Imidazole Derivatives, *J. Org. Chem.* 72, 7878-7885.
15. I. Ugi, and C. Steinbrückner, **1961**, Isonitrile, IX. a-Addition von Immonium - Ionen und Carbonsäure - Anionen an Isonitrile, *Chem. Ber.* 8, 2802-2814.
16. T. A. Keating, and R. W. Armstrong, **1998**, The Ugi five-component condensation using CO₂, CS₂, and COS as oxidized carbon sources, *J. Org. Chem.* 63, 867-871.
17. S. Gunawan, G. S. Nichol, S. Chappeta, J. Dietrich, and C. Hulme, **2010**, Concise preparation of novel tricyclic chemotypes: fused hydantoin-benzodiazepines, *Tetrahedron Lett.* 51, 4689-4692.
18. I. Ugi, and K. Offerman, **1964**, Isonitrile, XVIII. Hydantoin- imide-(4), *Chem. Ber.* 97, 2276-2281.
19. L. El Kam, L. Grimaud, and J. Oble, **2005**, Phenol Ugi–Smiles Systems: Strategies for the Multicomponent N-Arylation of Primary Amines with Isocyanides, Aldehydes, and Phenols, *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 7961-7964.
20. A. Domling, E. Herdtweckb, and S. Heck, **2006**, Cyanamide in isocyanide-based MCRs, *Tetrahedron Lett.* 47, 1745-1747.
21. J. Zhu, Q. Wang, and M. X. Wang, **2015**, Multicomponent Reactions in Organic Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, Germany.
22. S. Shaabani, A. Shaabani, M. Kucerakova and M. Dusek, **2019**, A One-Pot Synthesis of Oxazepine-Quinazolinone bis-Heterocyclic Scaffolds *via* Isocyanide-Based Three-Component Reactions, *Front. Chem.* 7, 623-630
23. J. S. Sajko, V. L. Bilić, I. Kosalec, and I. Jerić, **2019**, Multicomponent approach to a library of *N*-substituted γ -lactams, *ACS Comb. Sci.* 21, 28-34.
24. B. Huang, and S. Cui, **2018**, Homologation of Ugi and Passerini reactions using ynamides, *Drug Discov. Today.* 29,43-49
25. J. Zabrocki, G. D. Smith, J. B. Dunbar, H. Iijima, and G. R. Marshall, **1988**, Conformational mimicry. 1. 1,5-Disubstituted tetrazole ring as a surrogate for the cis amide bond *J. Am. Chem. Soc.* 110, 5875-5880.

26. S. G. Pharande, A. R. C. Escobosa, and R. Gámez-Montaña, **2017**, Endogenous water-triggered and ultrasound accelerated synthesis of 1,5-disubstituted tetrazoles via a solvent and catalyst-free Ugi-azide reaction, *Green Chem.* 19, 1259-1262.
27. D. P. Zarezin, A. M. Kabylda, V. I. Vinogradova, P. V. Dorovatovskii, V. N. Khrustalev, and V. G. Nenajdenko, **2018**, Efficient synthesis of tetrazole derivatives of cytosine using the azido-Ugi reaction, *Tetrahedron*.74 ,4315-4322.
28. A. Sarvary, and A. Maleki, **2015**, A review of syntheses of 1,5-disubstituted tetrazole derivatives, *Mol. Divers.* 19, 189-212.
29. C. Kalinski, M. Umkehrer, S. Gonnard, N. Jäger, G. Rossa, and W. Hiller, **2006**, A new and versatile Ugi/SNAr synthesis of fused 4,5- dihydrotetrazolo [1,5-*a*] quinoxalines, *Tetrahedron Lett.* 47, 2041 – 2044.
30. F. Medda, G. Martinez-Ariza, and C. Hulme, **2015**, A facile and concise route toward the synthesis of novel imidazo- tetrazolodiazepinones *via* post-condensation modifications of the Ugi-azide adduct, *Tetrahedron Lett.* 56, 5295-5298.
31. P. A. Cano, A. Islas-Jacome, J. Gonzalez-Marrero, L. Yépez-Mulia, F. Calzada, and R. Gamez-Monta, **2014**, Synthesis of 3-tetrazolylmethyl-4H-chromen-4-ones *via* Ugi-azide and biological evaluation against *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* and *Trichomona vaginalis*, *Bioorg. Med. Chem.* 22, 1370-1376.
32. D. P. Zarezin, V. N. Khrustalev, and V. G. Nenajdenko, **2017**, Diastereoselectivity of Azido-Ugi Reaction with Secondary Amines. Stereoselective Synthesis of Tetrazole Derivatives, *J. Org. Chem.* 82, 6100-6107.
33. C. G. Neochoritis, T. Zhao, and A. Dömling, **2019**, Tetrazoles *via* Multicomponent Reactions, *Chem. Rev.* 119, 1970-2042.
34. A. L. Chandgude and A. Domling, **2016**, Convergent Three-Component Tetrazole Synthesis, *Eur. J. Org. Chem.* 2016, 2383-2387
35. S. Gunawan, and C. Hulme, **2013**, Bifunctional building blocks in the Ugi-azide condensation reaction: a general strategy toward exploration of new molecular diversity, *Org. Biomol. Chem.* 11, 6036-6046.

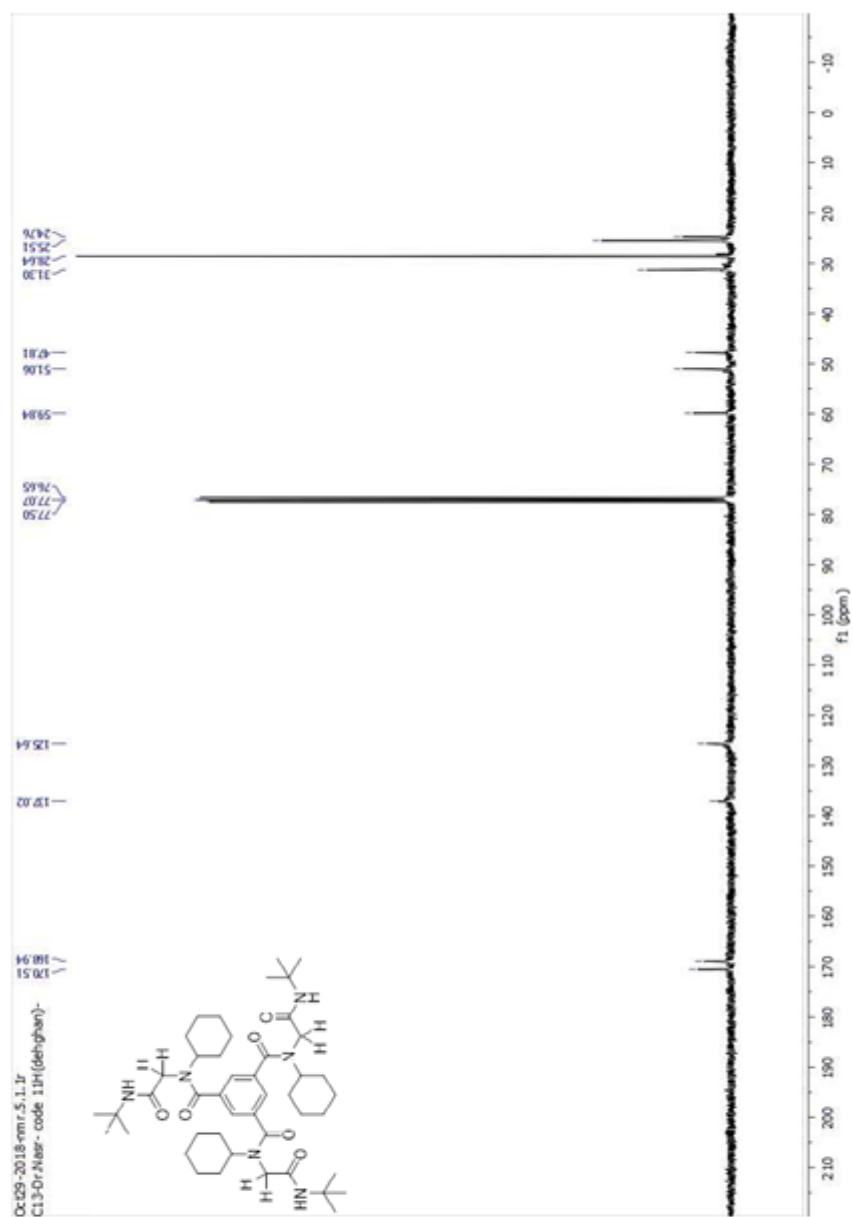
36. E. S. Schaffert, G. Hofner, K. T. Wanner, **2011**, Aminomethyltetrazoles as potential inhibitors of the γ -aminobutyric acid transporters mGAT1–mGAT4: Synthesis and biological evaluation, *Bioorg. Med. Chem.* 19, 6492–6504
37. S. Gunawan, G. Nichol, and C. Hulme, **2012**, Concise route to a series of novel 3-(tetrazol-5-yl)quinoxalin-2(1H)-ones, *Tetrahedron Lett.* 53, 1664–1667.
38. S. Ramezanpour, S. Balalaie, F. Rominger, N. S. Alavijeh, and H. R. Bijanzadeh, **2013**, Facile, efficient and diastereoselective synthesis of α -hydrazine tetrazoles through a novel one-pot four-component reaction *Tetrahedron*. 69, 10718-10723.
39. K. D. Safa, T. Shokri, H. Abbasi, and R. Teimuri-Mofrad, **2014**, One-Pot Synthesis of New 1,5-Disubstituted Tetrazoles Bearing 2,2-Bis(trimethylsilyl)ethenyl Groups via The Ugi Four-Component Condensation Reaction Catalyzed by $\text{MgBr}_2 \cdot 2\text{Et}_2\text{O}$, *J. Heterocyclic. Chem.* 51, 80-84.
40. C. J. Cortes-Garcia, A. Islas-Jacome, A. Renteria-Gomez, and R. Gamez-Montano, **2016**, Synthesis of 1,5-disubstituted tetrazoles containing a fragment of the anticancer drug imatinib via a microwave-assisted Ugi-azide reaction, *Monatsh. Chem.* 147, 1277-1290.
41. M. Ghandi, S. Salahi, A. Taheri, A. Abbasi, **2017**, One-pot synthesis of novel 1-(1H-tetrazol-5-yl)- 1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine derivatives via an Ugi-azide 4CR process, *Mol. Divers.* 22, 291-303.
42. D. P. Zarezin, A. M. Kabylda, V. I. Vinogradova, P. V. Dorovatovskii, V. N. Khrustalev, and V. G. Nenajdenko, **2018**, Efficient synthesis of tetrazole derivatives of cytosine using the azido-Ugi reaction, *Tetrahedron*. 74, 4315-4322.
43. C. M. Aguilar-Morales, D. Loera, C. Contreras-Celedon, C. J. Cortes-Garcia, and L. Chacon-Garcia, **2019**, Synthesis of 1,5-disubstituted tetrazole-1,2,3 triazoles hybrids via Ugi-azide/CuAAC, *Synth. Commun.* 49, 2086-2095.
44. C. Lamberth, **2020**, Multicomponent reactions in crop protection chemistry, *Bioorg. Med. Chem.* 28, 115471-115483.
45. A. Ludger, M. Wessjohann, A. Ricardo, N. Filho, and D. Rivera, **2012**, Multiple Multicomponent Reactions with Isocyanides. In: Nenajdenko, V. G.

- editor. Isocyanide Chemistry, Weinheim:Wiley-VCH Verlag GmbH, Ch.7, P.233-262.
46. O. Ghashghaei, F. Seghetti, and R. Lavilla, **2019**, Selectivity in multiple multicomponent reactions:types and synthetic applications, *Beilstein J. Org. Chem.* 15, 521-534.
 47. H. Bradley, G. Fitzpatrick, W. K. Glass, H. Kunz, and P. V. Murphy, **2001**, Application of Ugi Reactions in Synthesis of Divalent Neoglycoconjugates: Evidence That the Sugars Are Presented in Restricted Conformation, *Org. Lett.* 3, 2629-2632.
 48. Y. Li, X. Zhang, Sh. Chu, K. Yu, and H. Guan, **2004**, Synthesis of cluster mannosides via a Ugi four-component reaction and their inhibition against the binding of yeast mannan to concanavalin A, *Carbohydr. Res.* 339, 873-879.
 49. K. Aknin, M. Gauriot, J. Totobenazara, N. Deguine, R. Deprez-Poulain, and B. D. J. Charton, **2012**, Squaric acid is a suitable building-block in 4C-Ugi reaction: access to original bivalent compounds, *Tetrahedron Lett.* 53,458-461.
 50. S. Balalaie, M. A. Bigdeli, E. Sheikhhosseini, A. Habibi, H. Piri Moghadam, and M. Naderi, **2012**, Efficient Synthesis of Novel Coumarin-3-carboxamides (2-Oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamides) Containing Lipophilic Spacers, *Helv. Chim. Acta.* 95, 528-535.
 51. A. Halimehjani, A. Habibi, and A. Hassannezhad, **2015**, Terephthaldehyde as a suitable building-block for synthesis of new Ugi adducts, *OCAIJ*, 11, 70-76.
 52. I. D. Shulepov, K. V. Kozhikhova, Y. S. Panfilova, M. N. Ivantsova, and M. A. Mironov, **2016**, One-pot synthesis of cross-linked sub-micron microgels from pure cellulose via the Ugi reaction and their application as emulsifiers, *Cellulose.* 23, 2549-2559.
 53. R. Echemendía, W. F. Rabêlo, E. R. López, J. Coro, M. Suárez, M. W. Paixão, D. G. Rivera, **2018**, A bidirectional access to novel thiadiazine hybrid molecules by double multicomponent reactions, *Tetrahedron Lett.* 59,4050-4053.

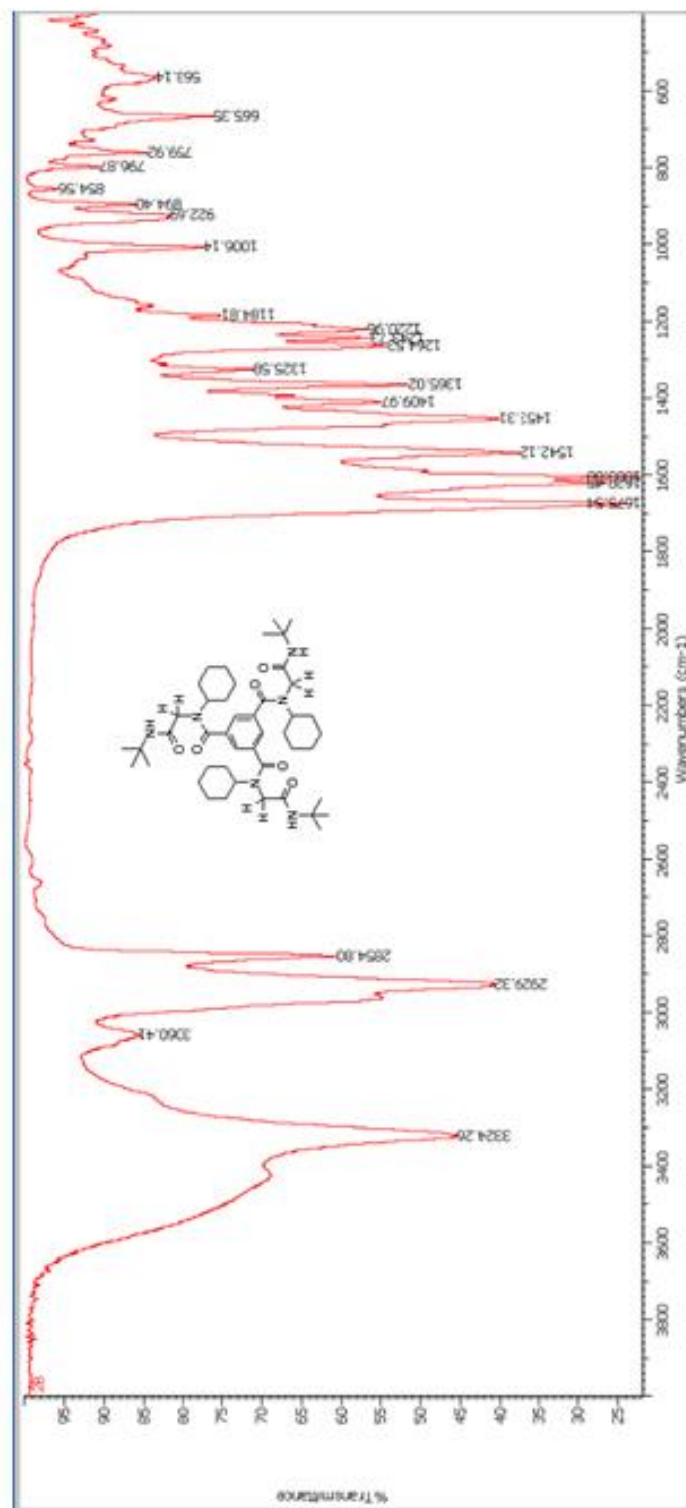
پیوست‌ها

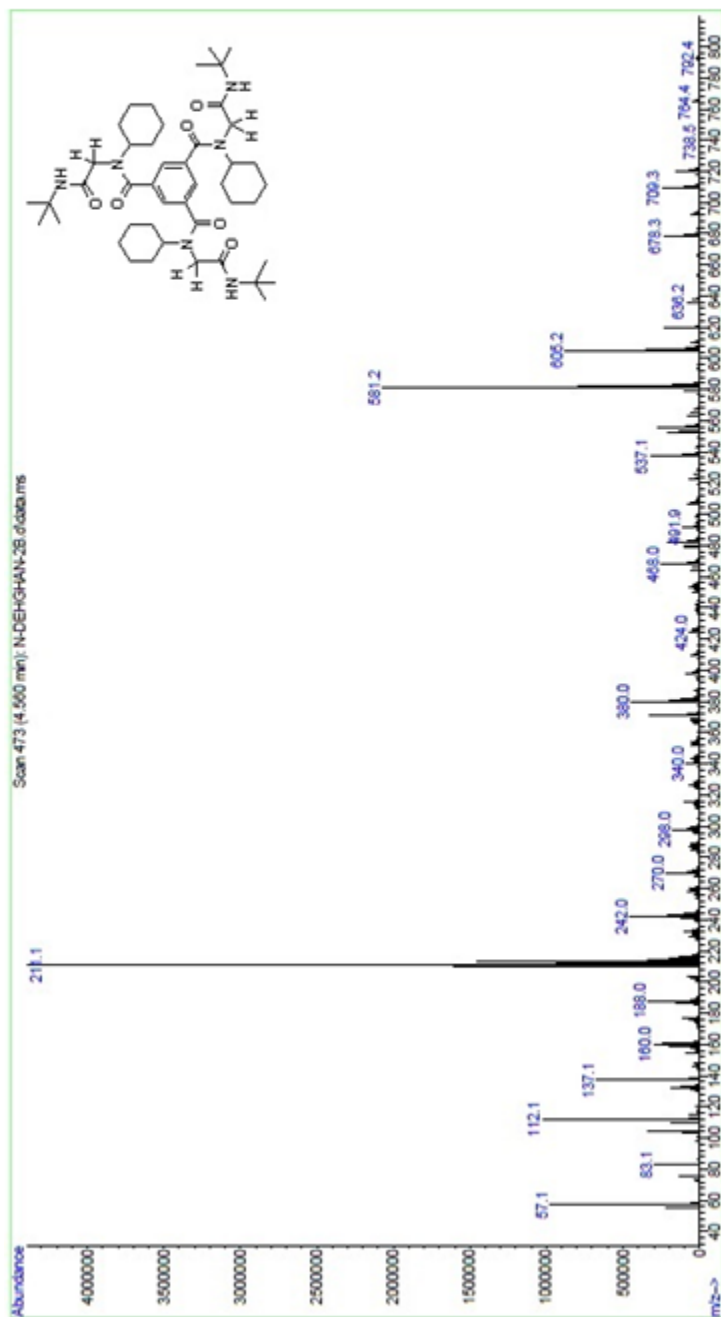


طیف شماره ۱: طیف ¹H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۰a) در CDCl₃



طیف شماره ۲ طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۰a) در CDCl_3



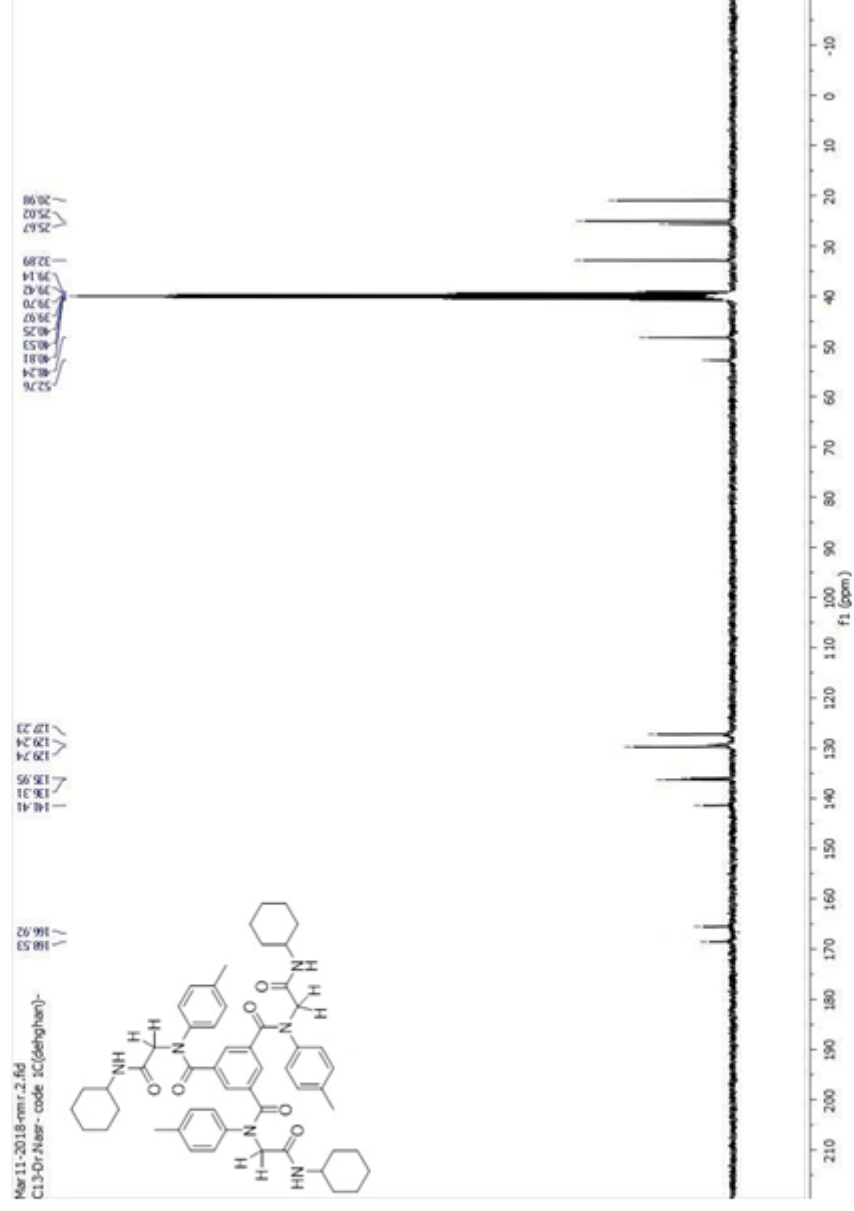


طیف شماره ۴: طیف Mass ترکیب شماره (۸۰a)

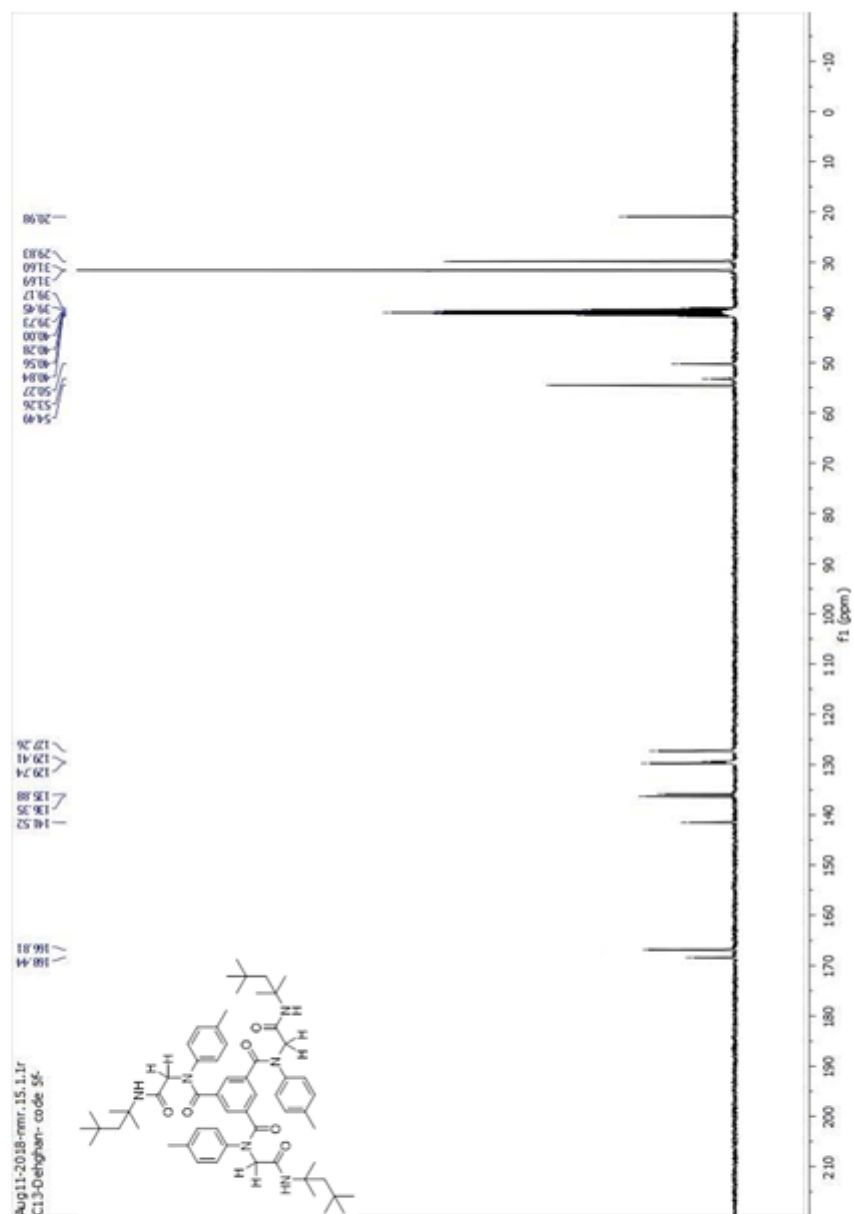


طیف شماره ۵: طیف ^1H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۰b) در $\text{DMSO}-d_6$

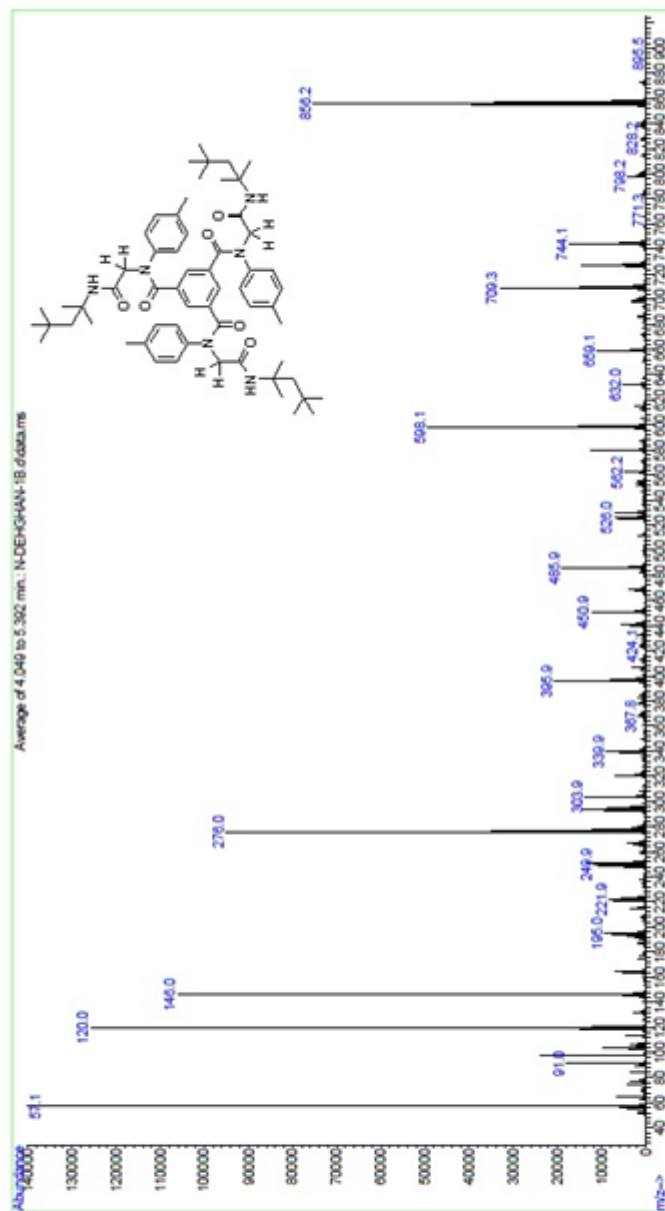
DMSO-d₆



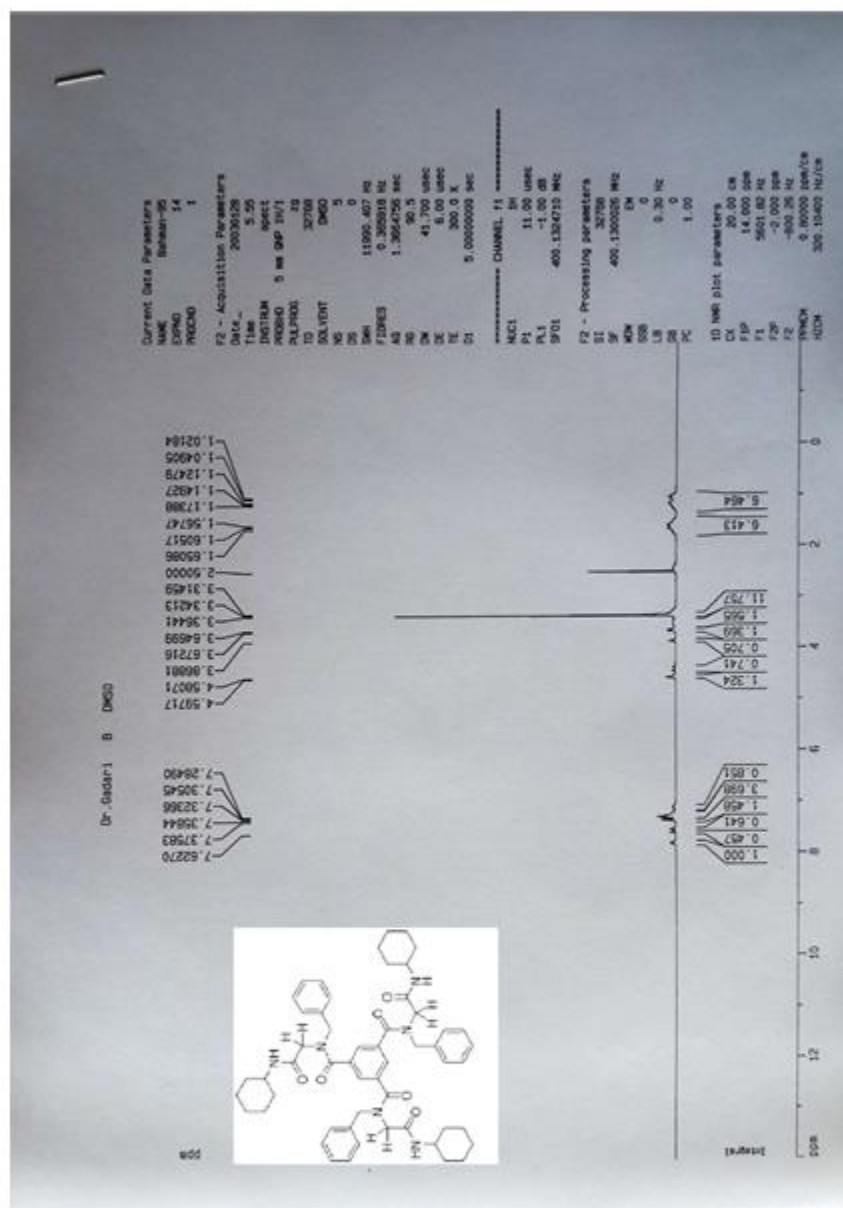
طیف شماره ۶: طیف ^{13}C NMR ترکیب شماره (۸۰b) در $\text{DMSO}-d_6$



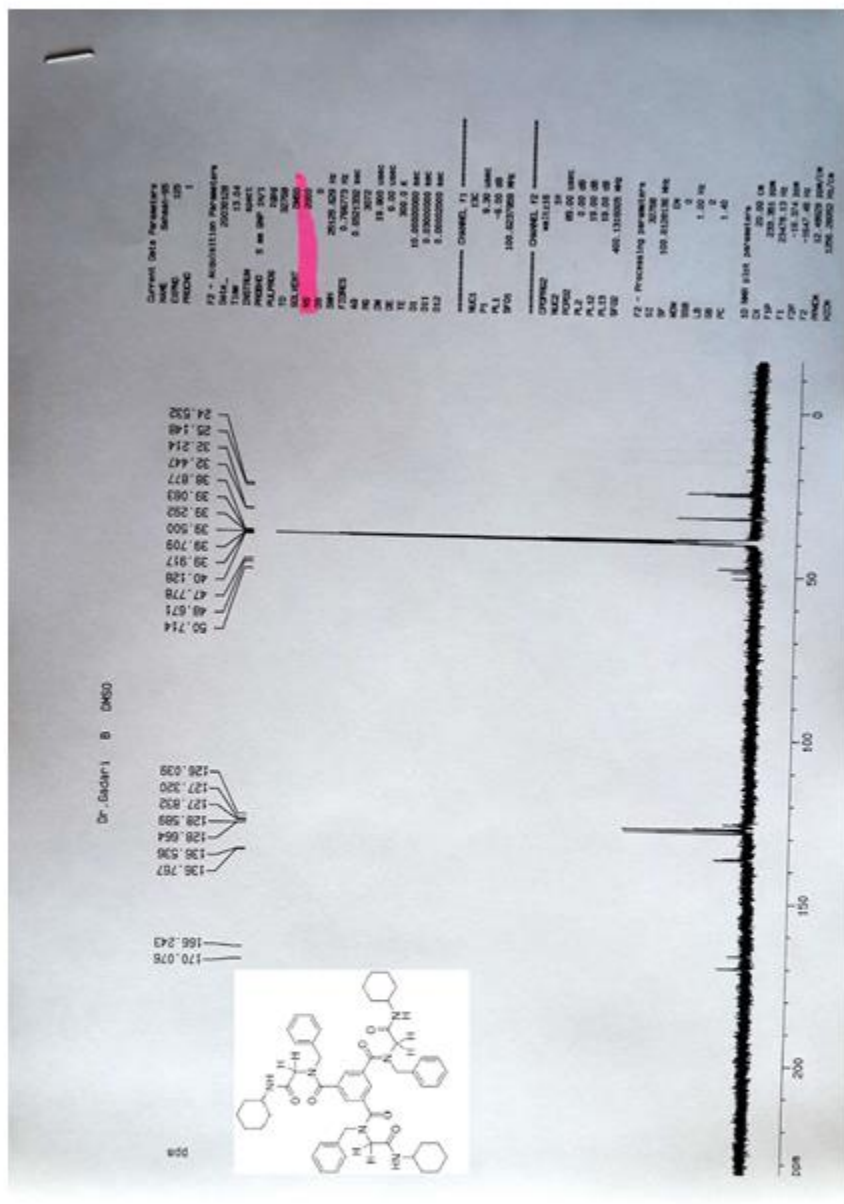
طیف شماره ۸: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره ۸ در $\text{DMSO}-d_6$



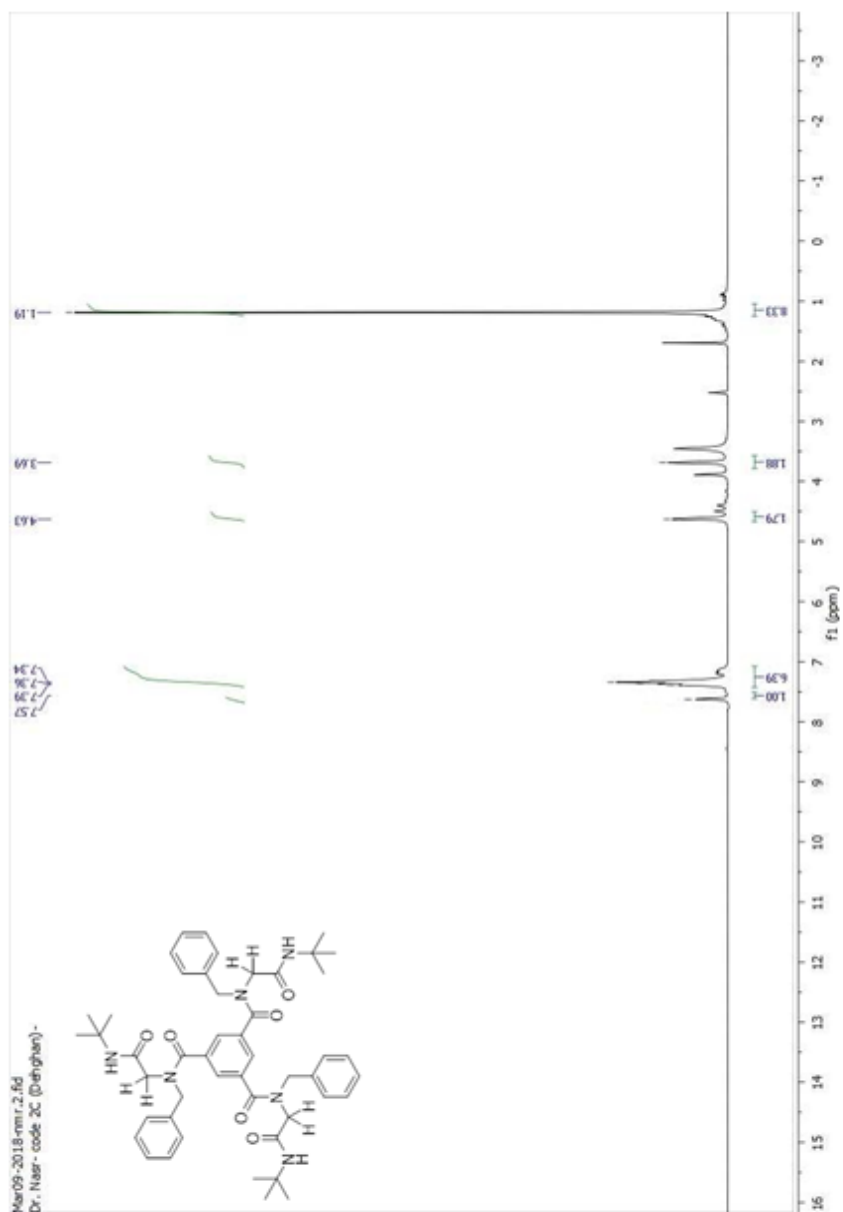
طیف شماره ۹: طیف Mass ترکیب شماره (۸۰c) در DMSO



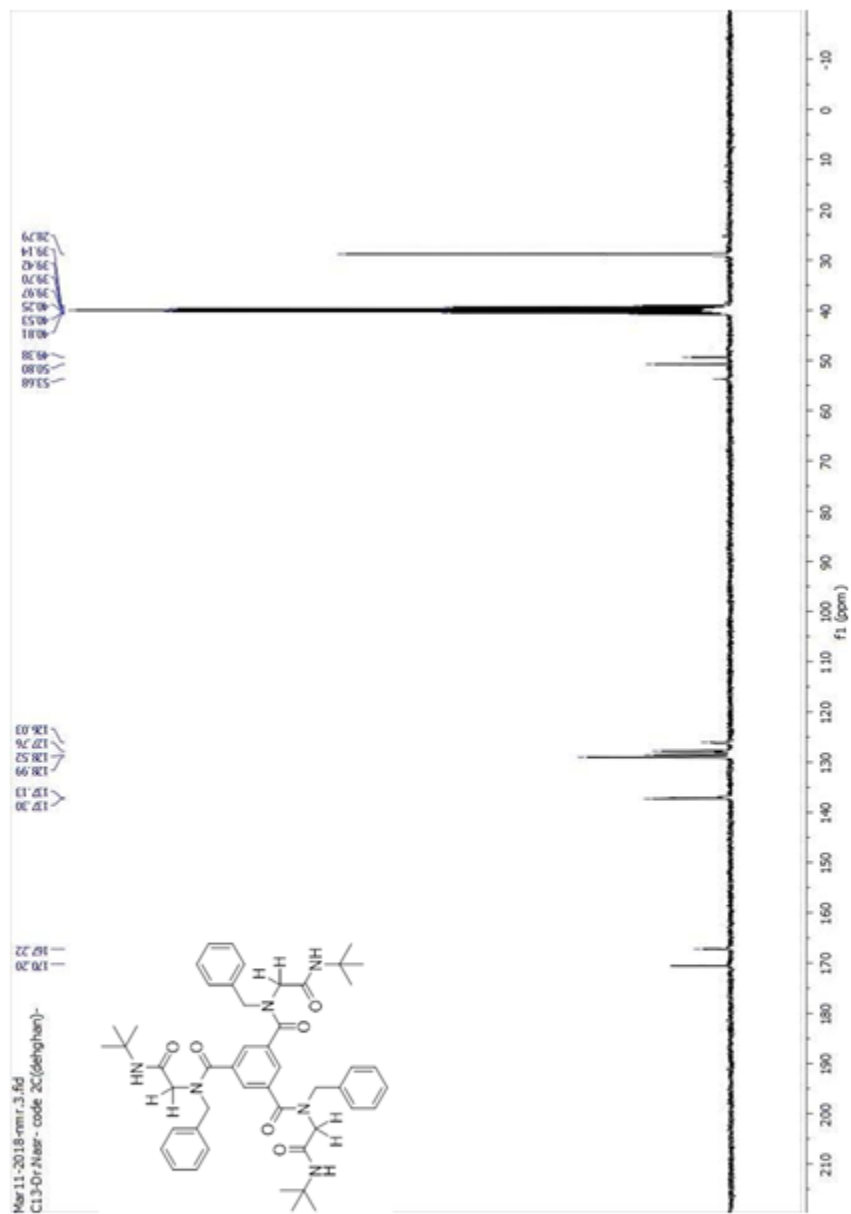
طیف شماره ۱۰: طیف ^1H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۰d) در $\text{DMSO}-d_6$



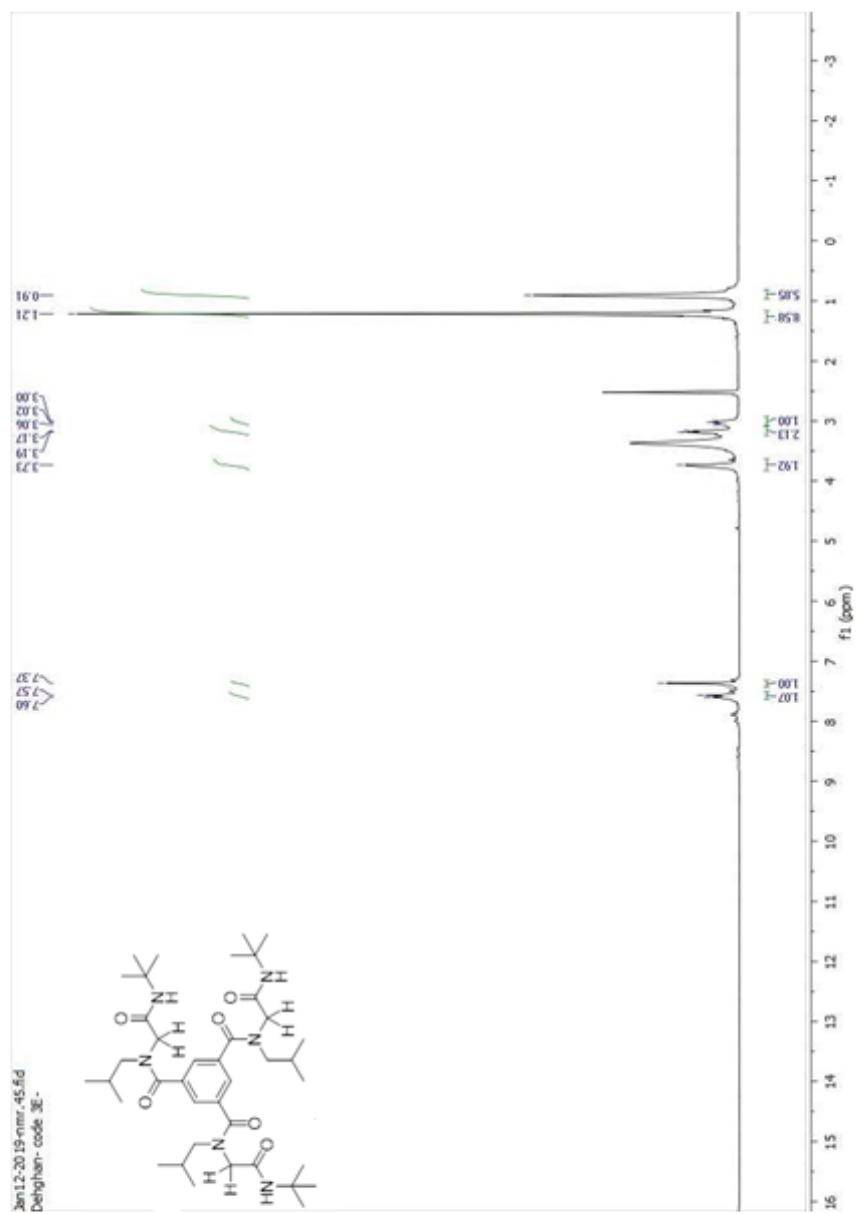
طیف شماره ۱: طیف ¹³CNMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۰d) در DMSO-d₆



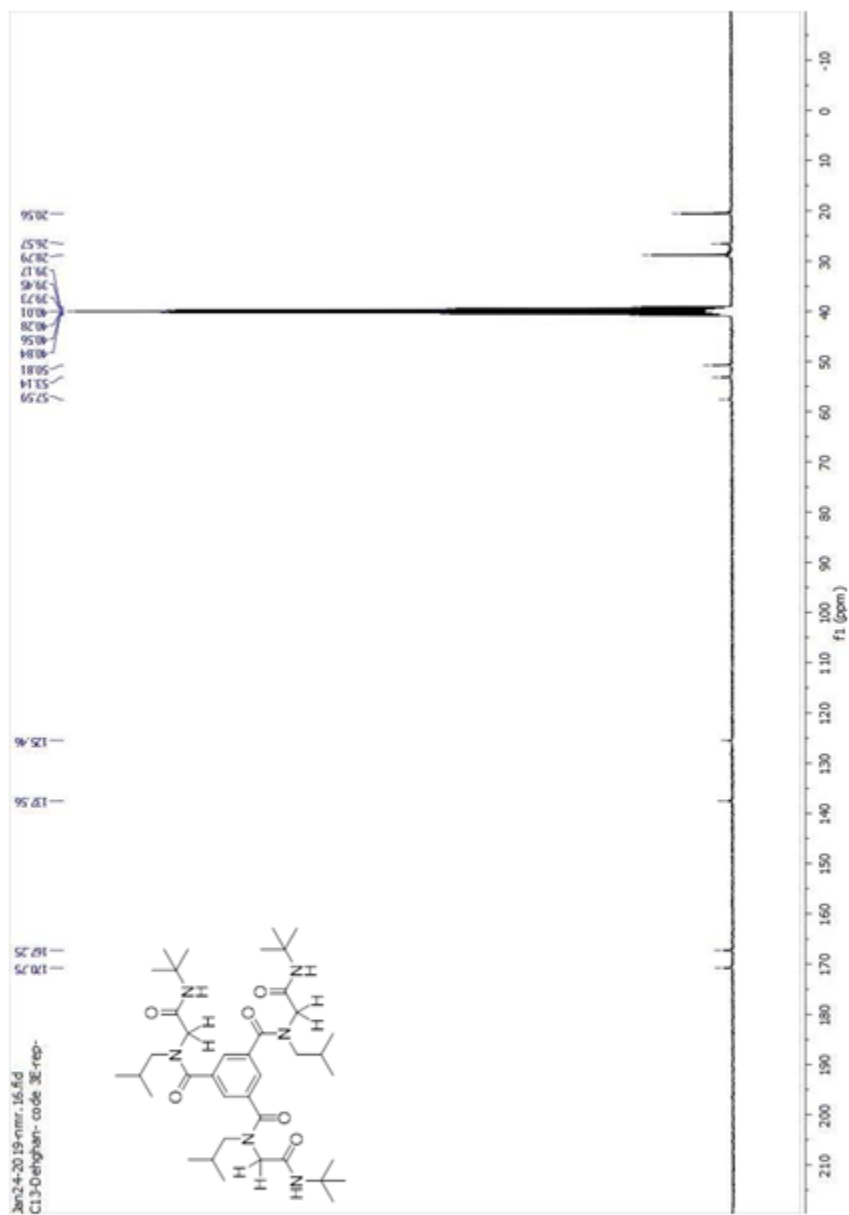
طیف شماره ۱۲: ^1H NMR ترکیب شماره (۸۰e) در $\text{DMSO}-d_6$ (300 MHz)



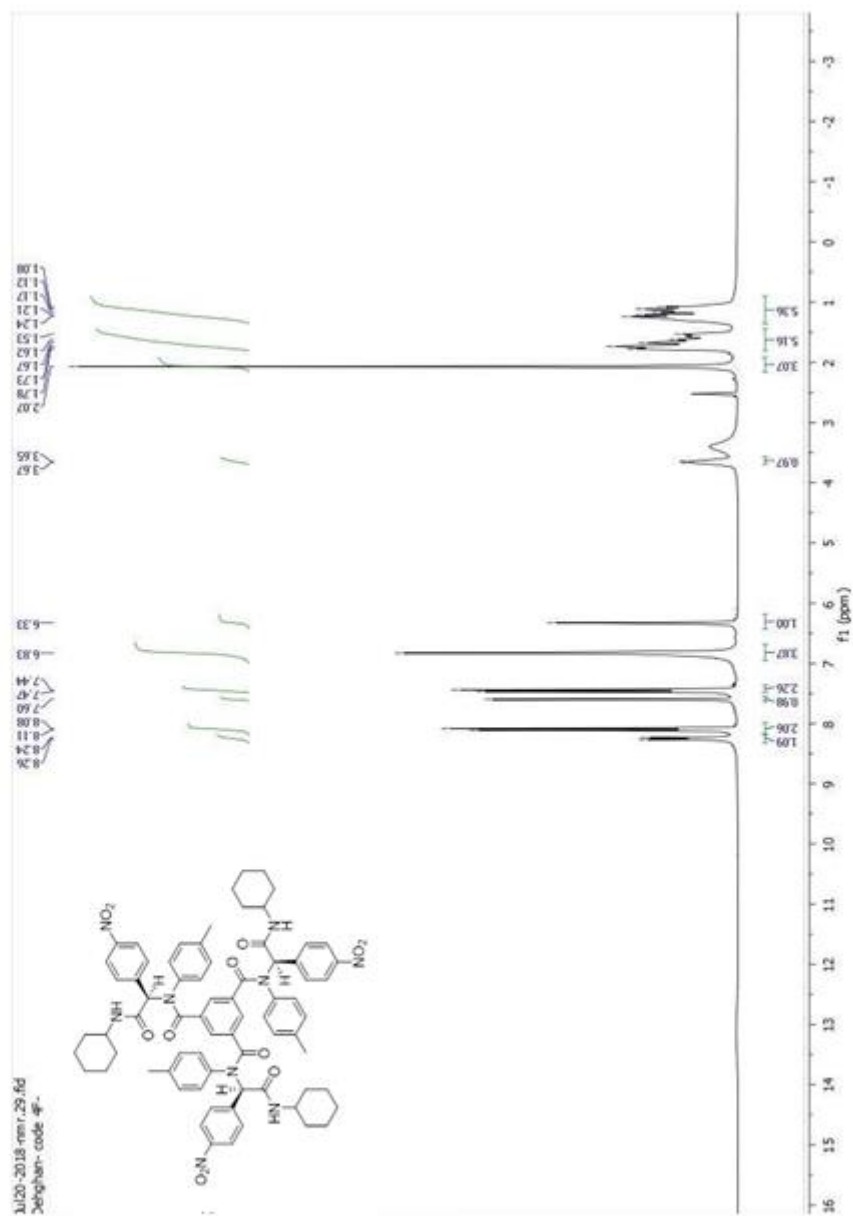
طیف شماره ۱۳: طیف ¹³CNMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۰e) در DMSO-*d*₆



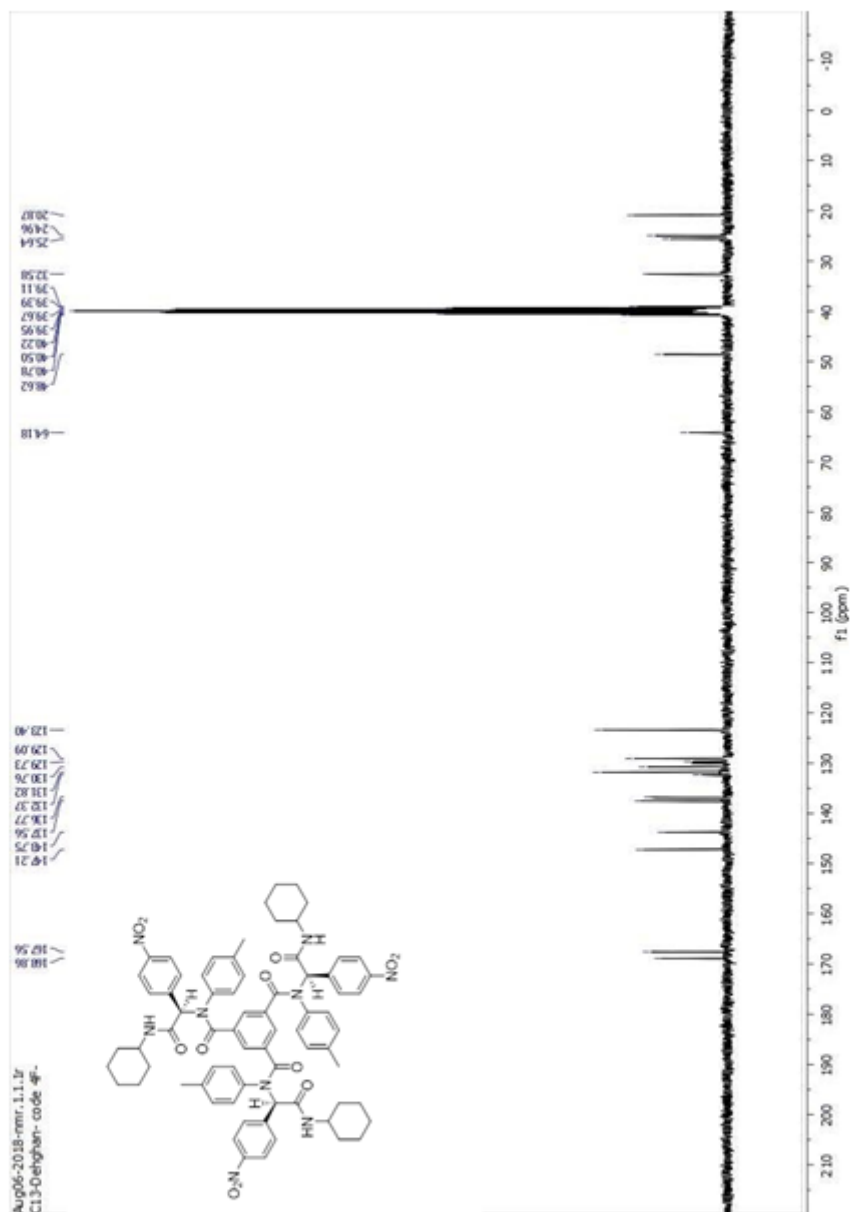
طیف شماره ۱۴: طیف ^1H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۰f) در $\text{DMSO}-d_6$



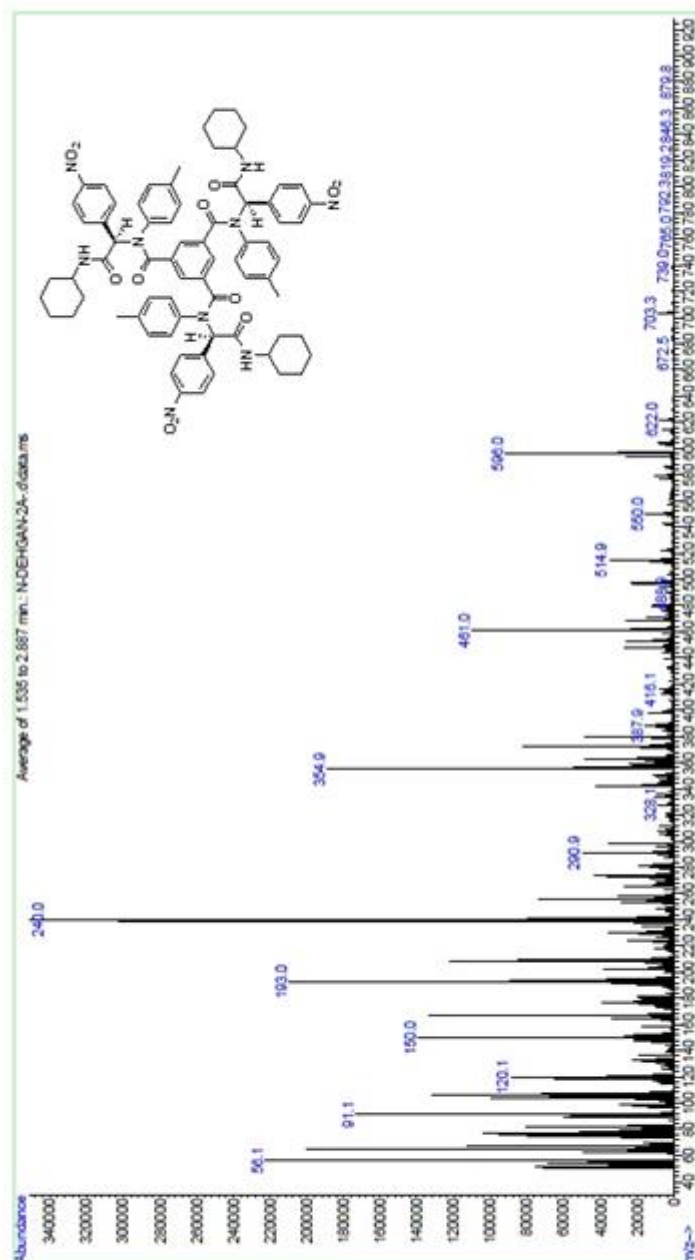
طیف شماره ۱۵: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۰f) در $\text{DMSO}-d_6$



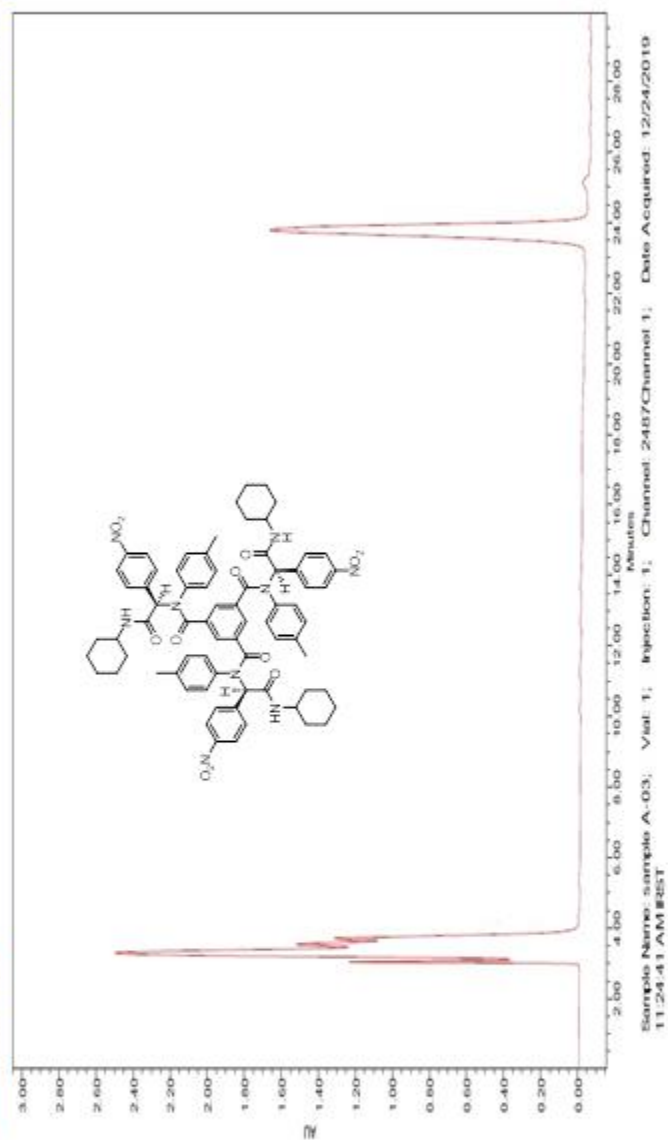
طیف شماره ۱۶: طیف ^1H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱a) در $\text{DMSO}-d_6$



طیف شماره ۱۷: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱a) در $\text{DMSO}-d_6$



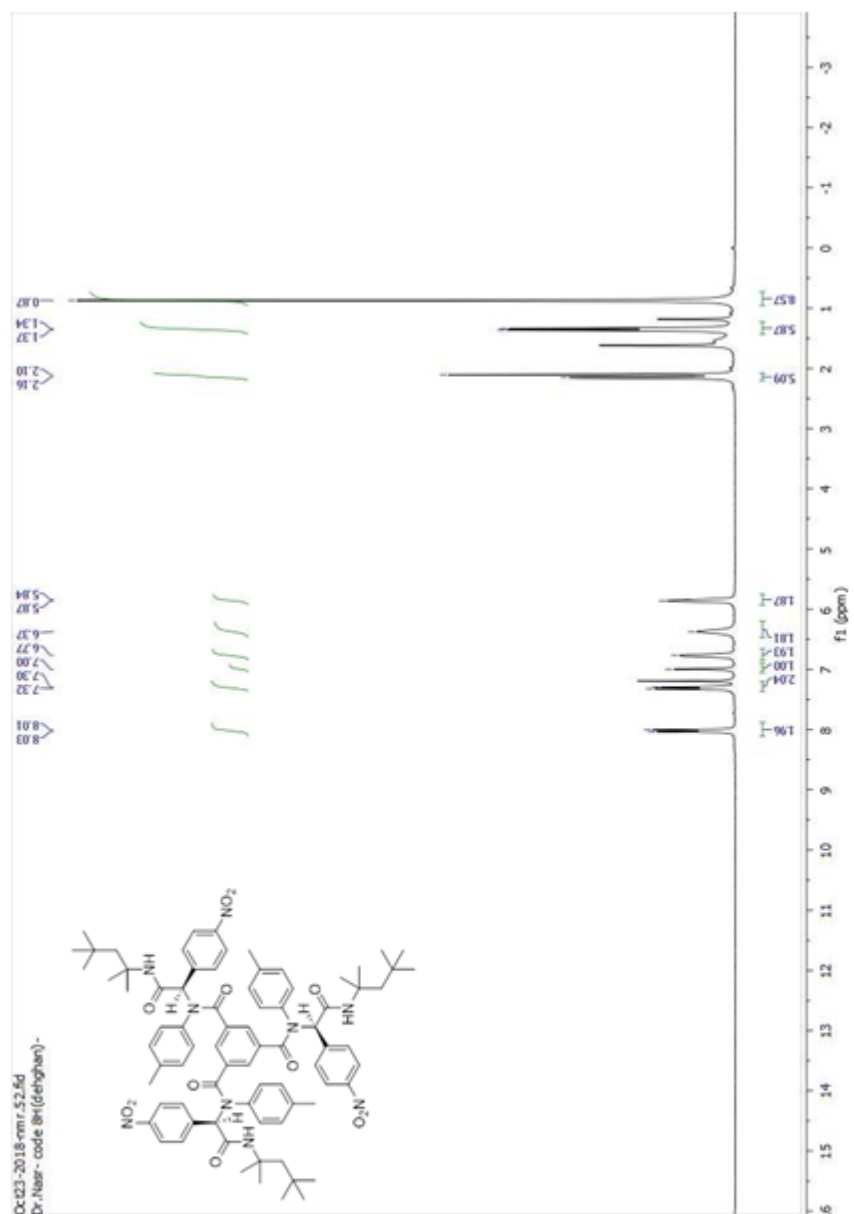
طیف شماره ۱۸: طیف Mass ترکیب شماره (۸۱a)



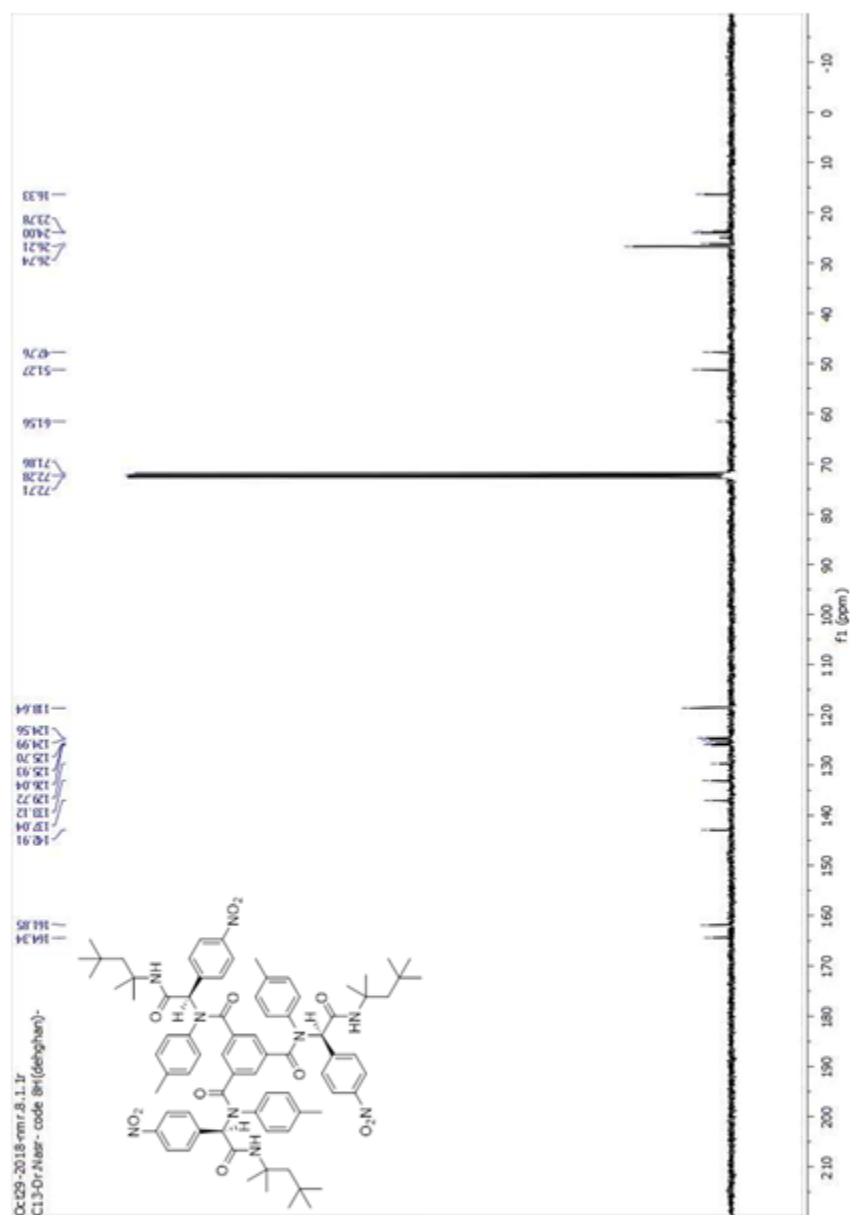
Reported by User: System
Report Method: Untitled
Report Method ID: 101
Page: 1 of 1

Project Name: Defaults
Date Printed: 12/25/2019
10:43:07 AM Iran

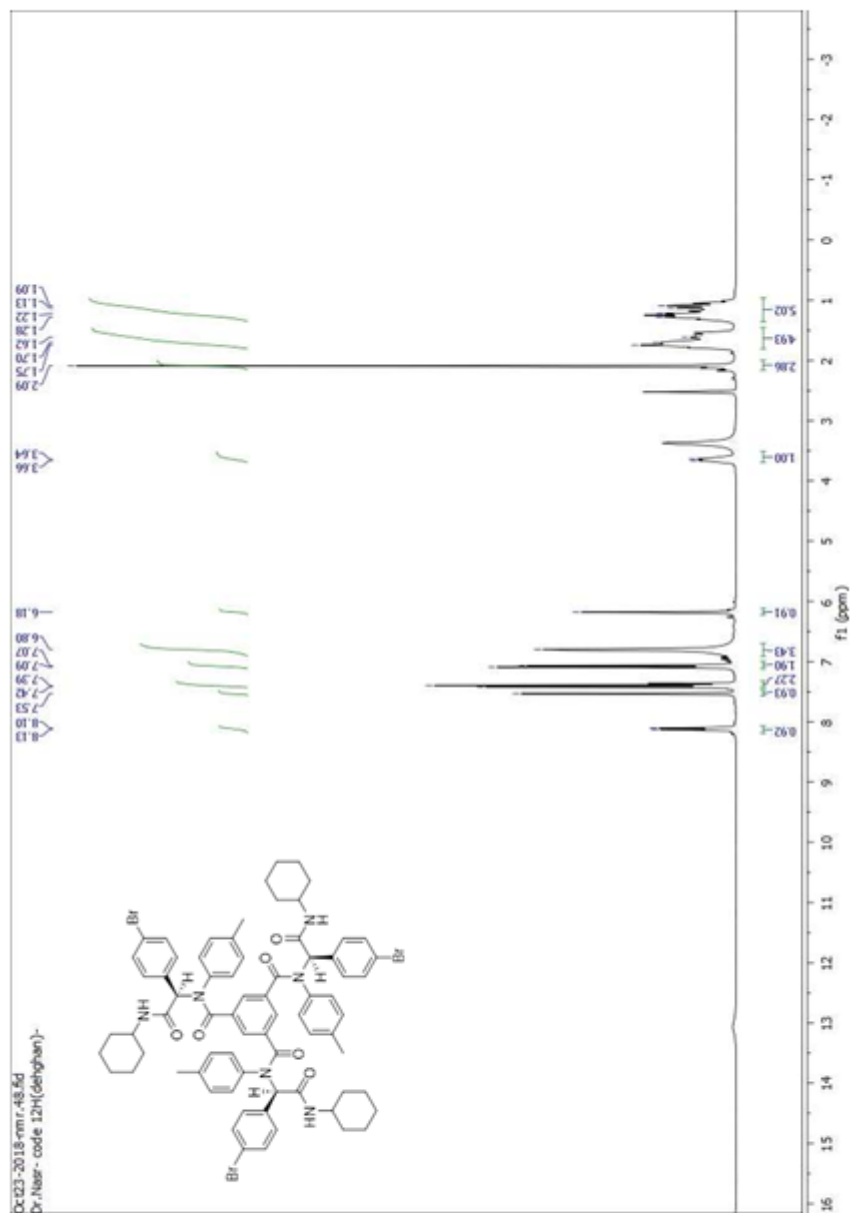
طیف شماره ۱۹: طیف ترکیب شماره (۸۱a) با استفاده از حلال DMSO و ستون C18 (5 μ m, 4.6 mm, 150 mm)



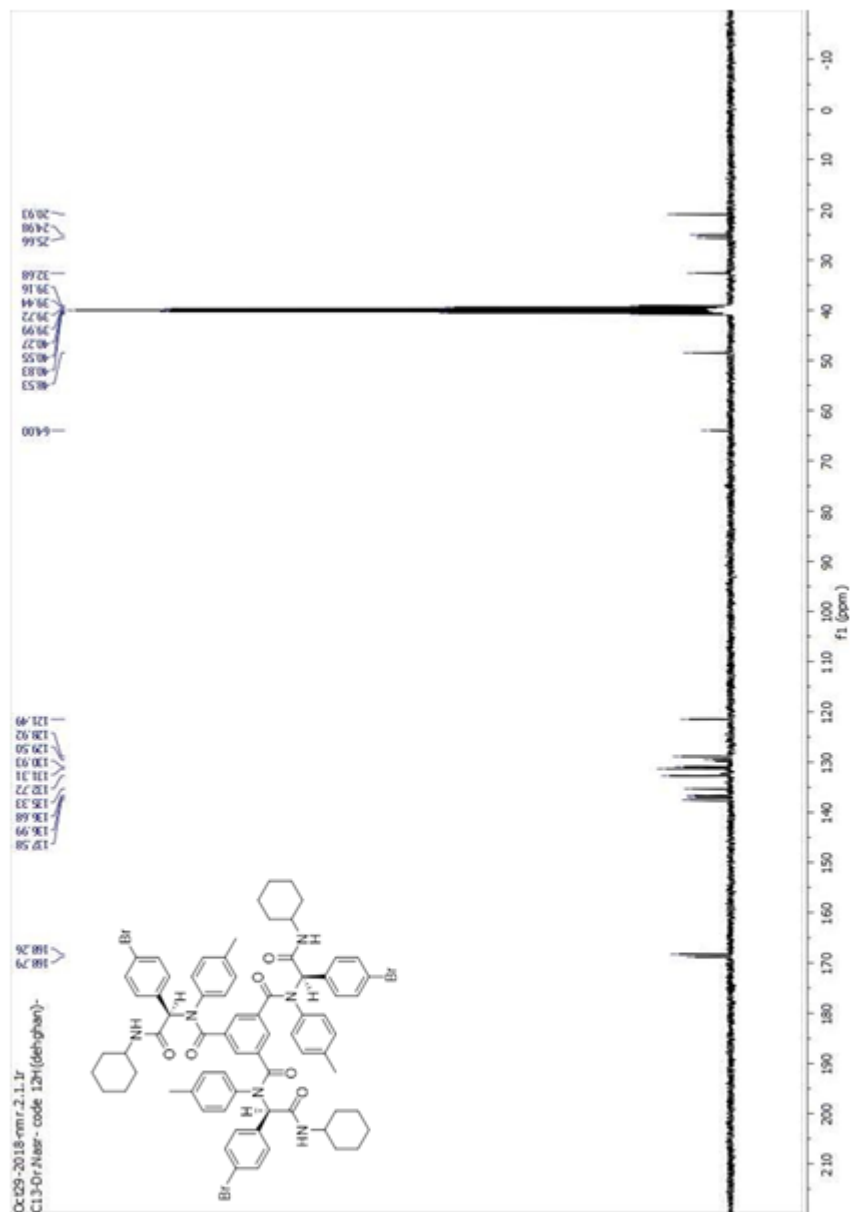
طیف شماره ۲۰: طیف ^1H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱b) در CDCl_3



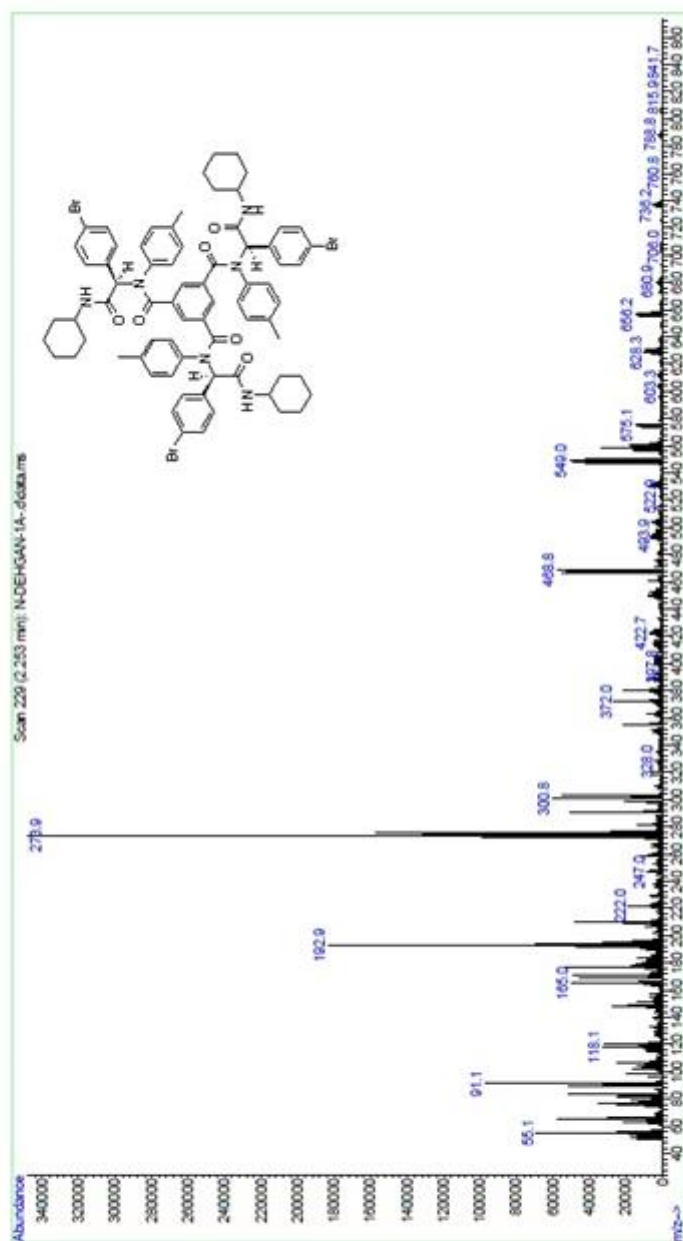
طیف شماره ۲۱: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱b) در CDCl_3



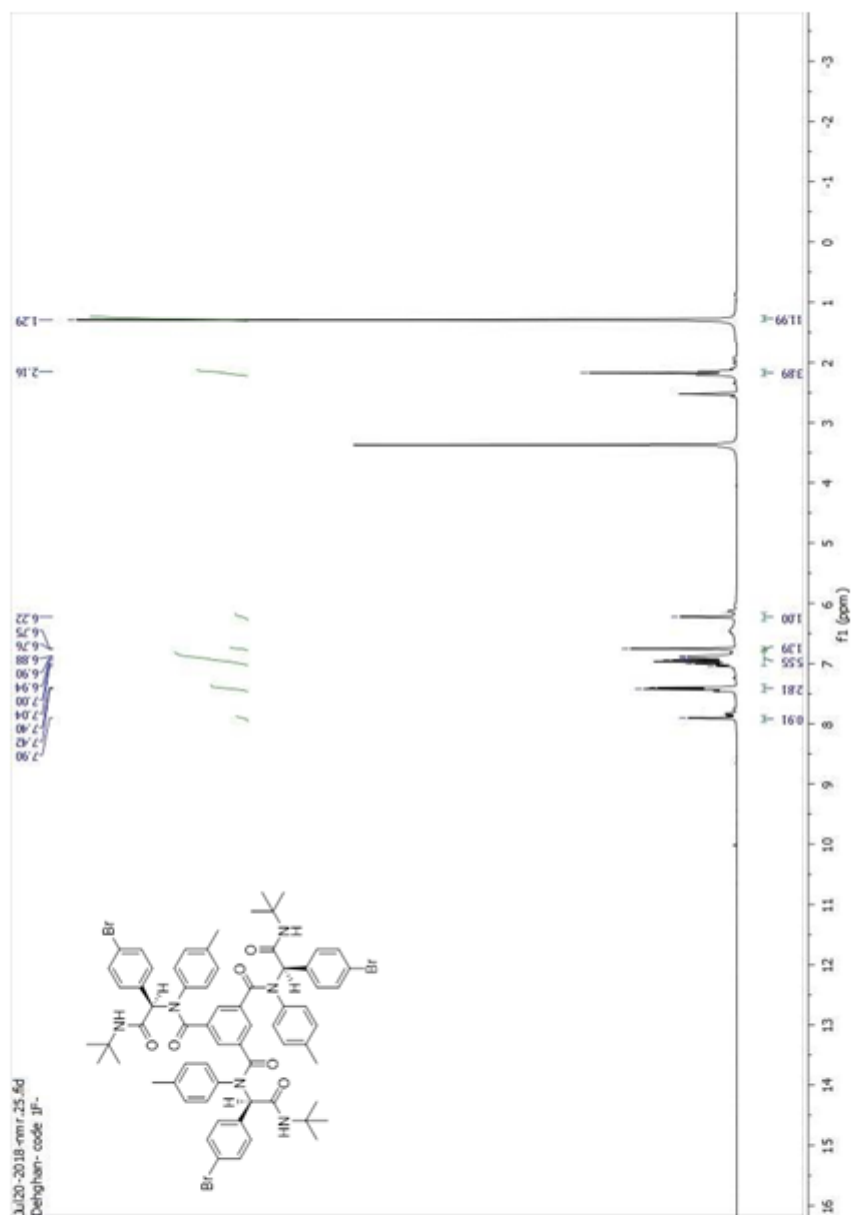
طیف شماره ۲۲: طیف ^1H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱c) در $\text{DMSO}-d_6$



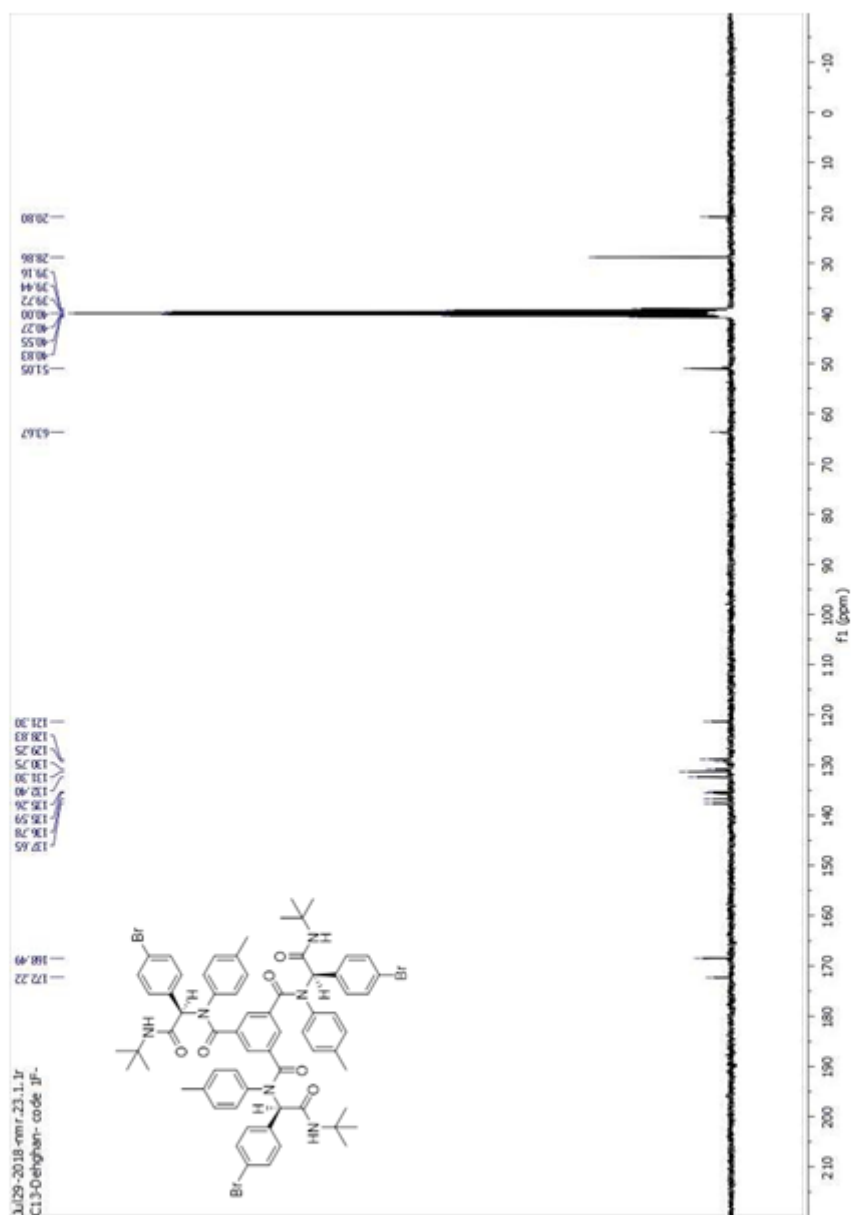
طیف شماره ۲۳: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱c) در $\text{DMSO}-d_6$



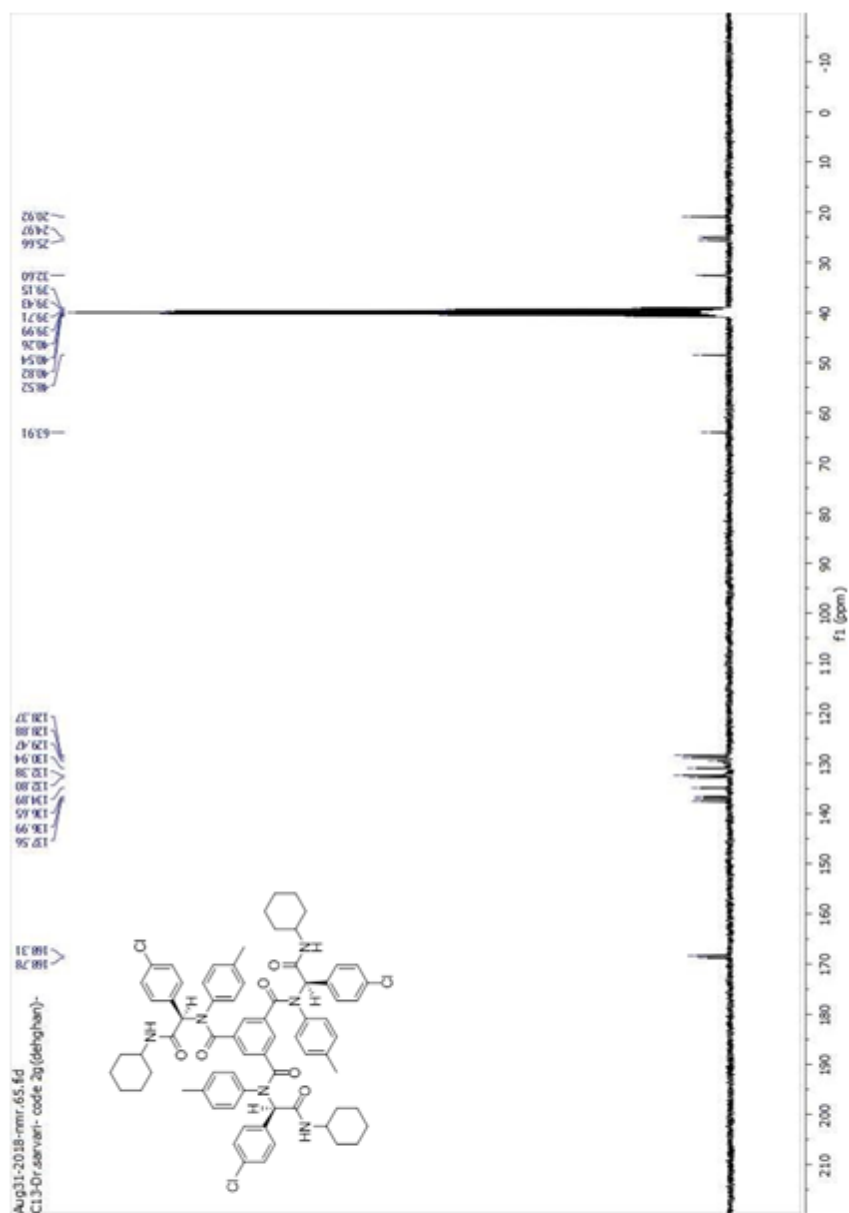
طیف شماره ۲۴: ترکیب شماره (۸۱c)



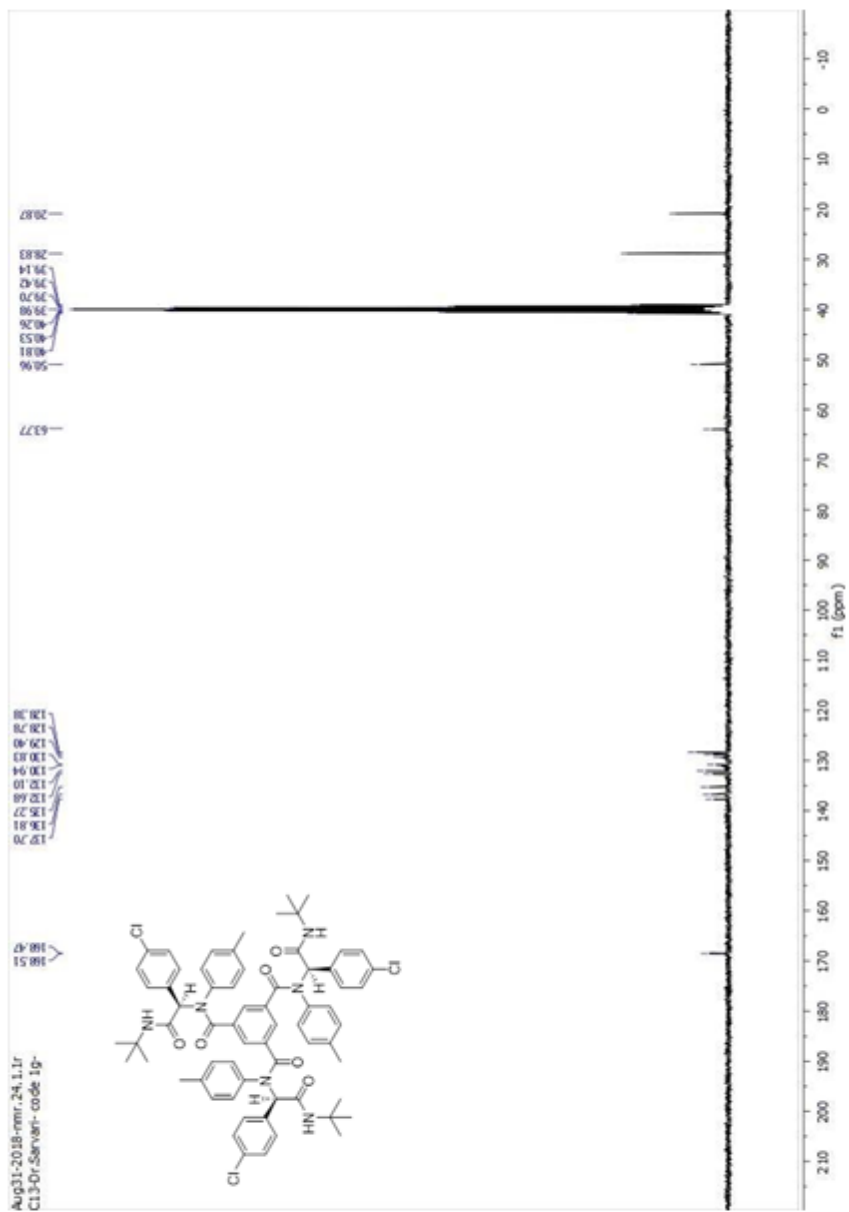
طیف شماره ۲۵: طیف ^1H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱d) در $\text{DMSO}-d_6$



طیف شماره ۲۶: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱d) در $\text{DMSO}-d_6$





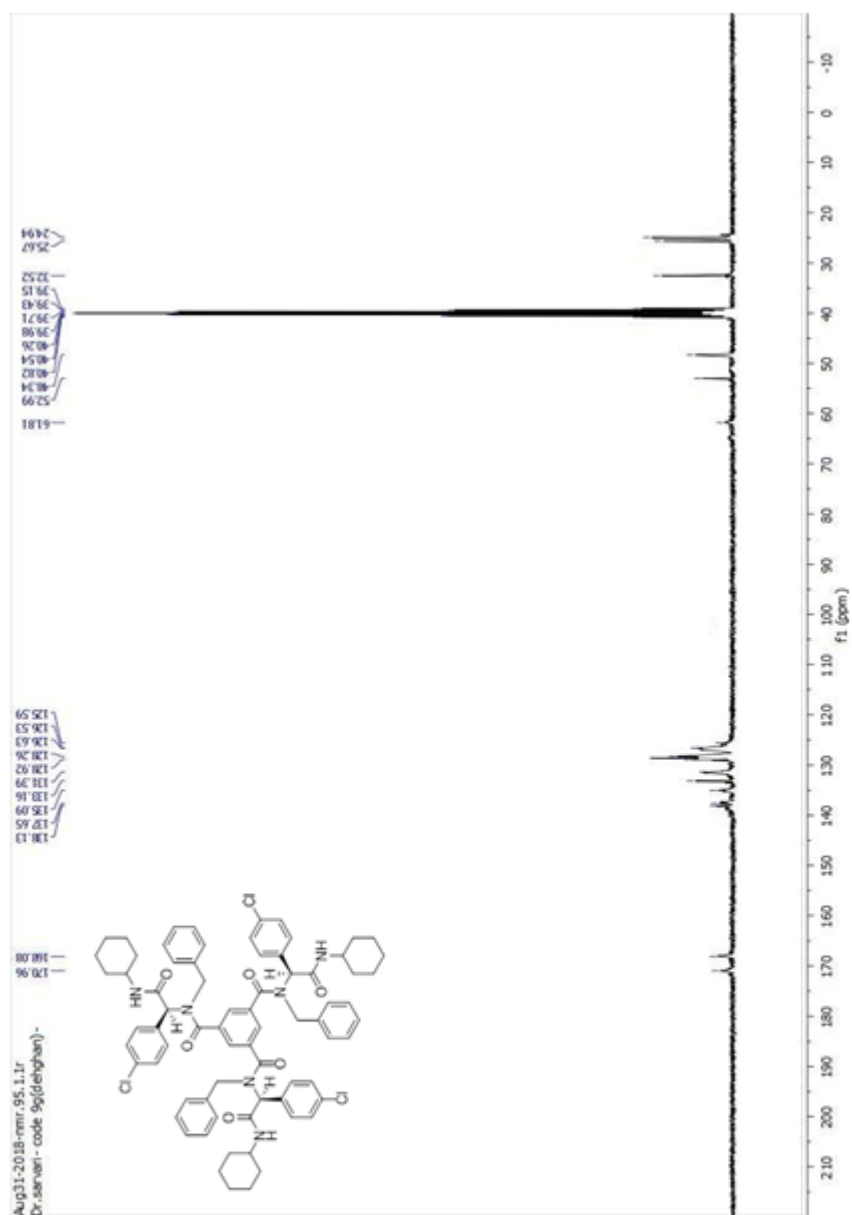


طیف شماره ۳۰: ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱f) در $\text{DMSO}-d_6$

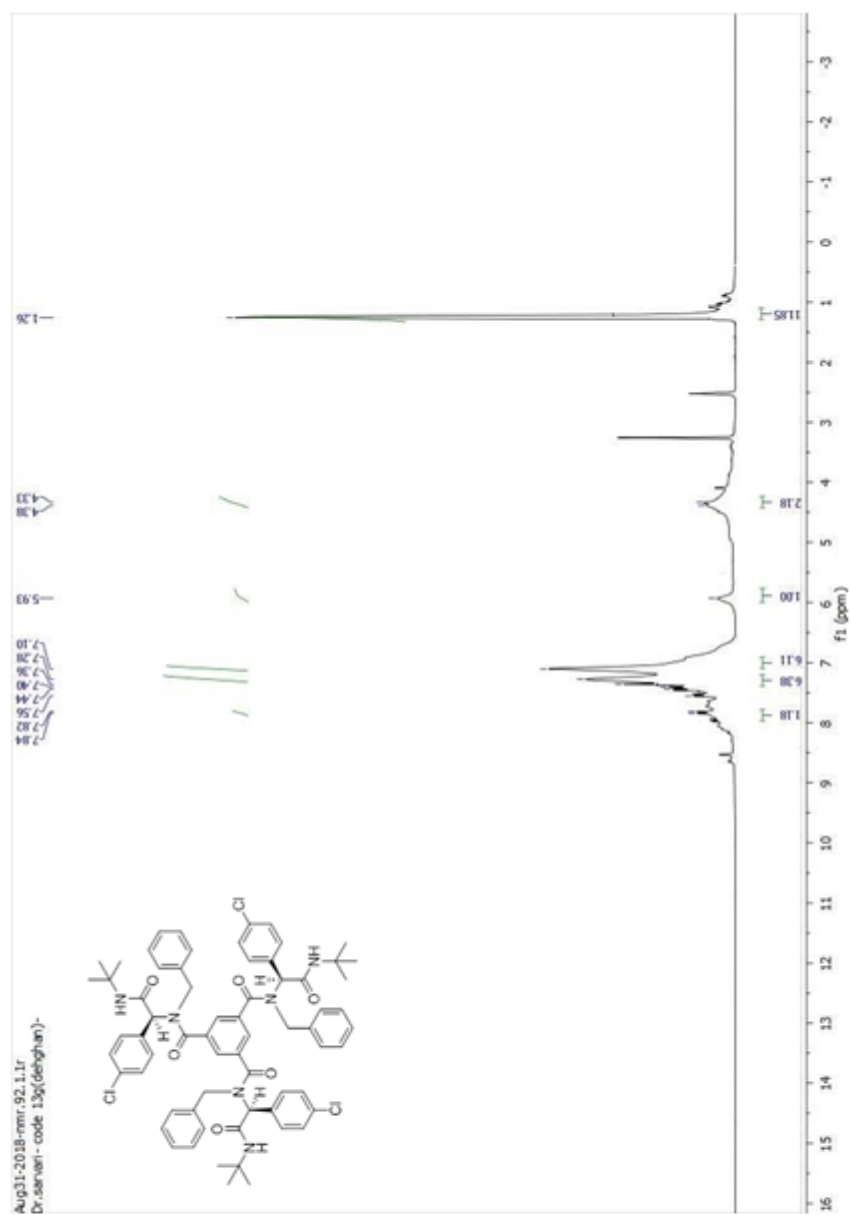




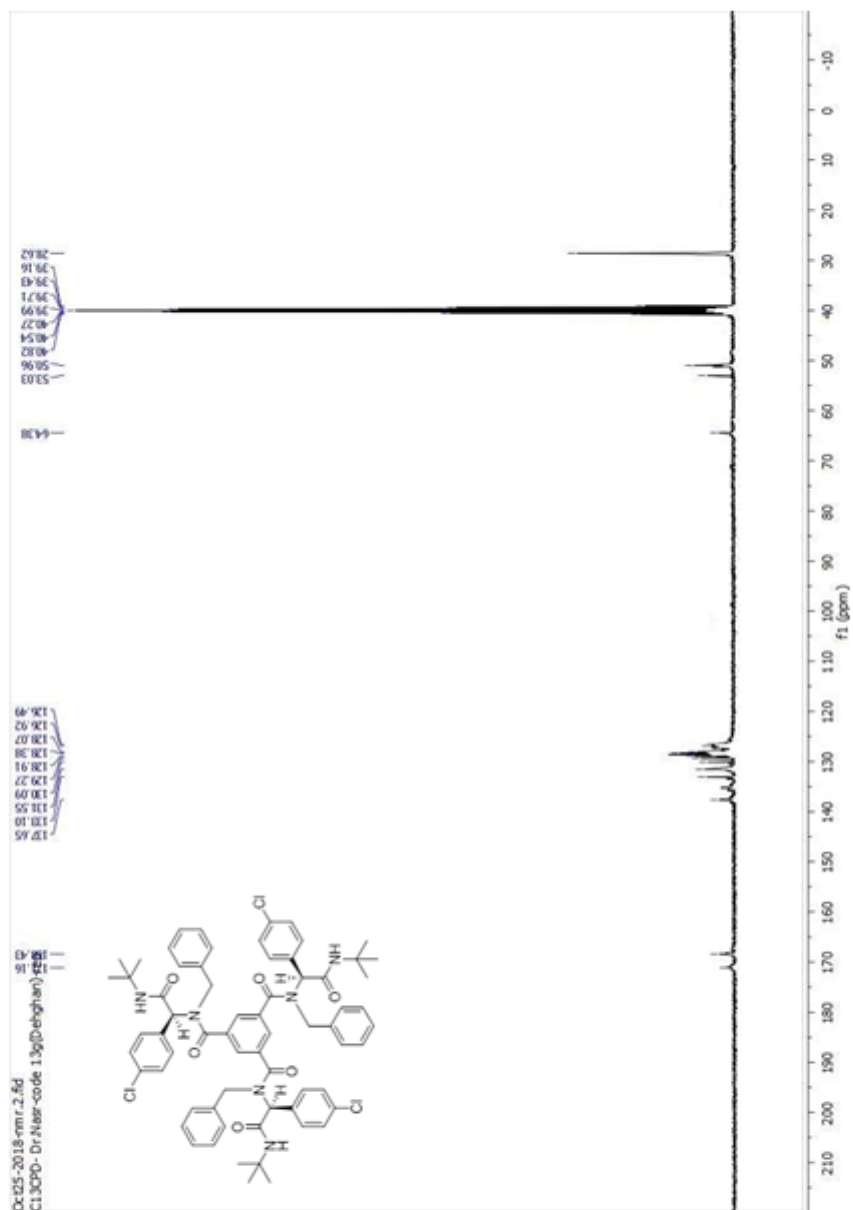
طیف شماره ۳۲: ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره ۸۱g در $\text{DMSO}-d_6$



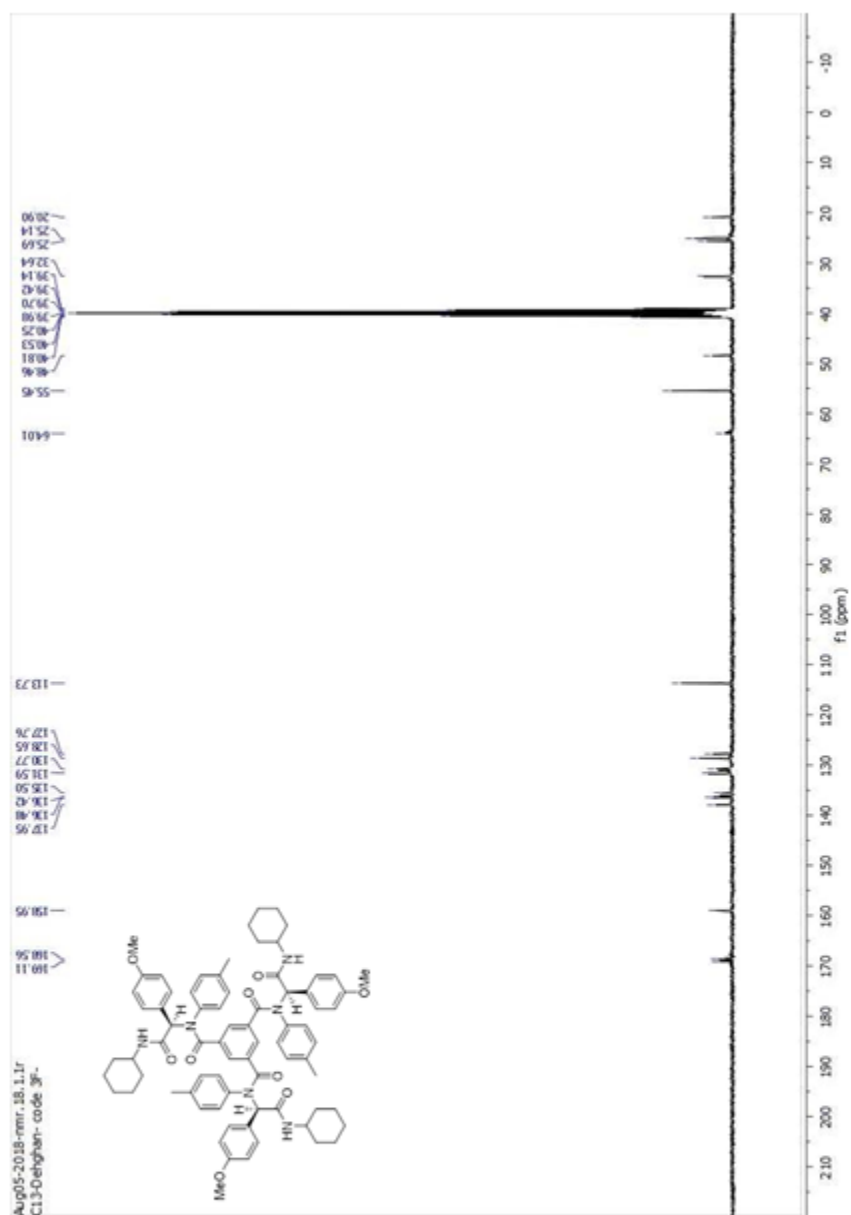
طیف شماره ۳۴: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱h) در $\text{DMSO}-d_6$



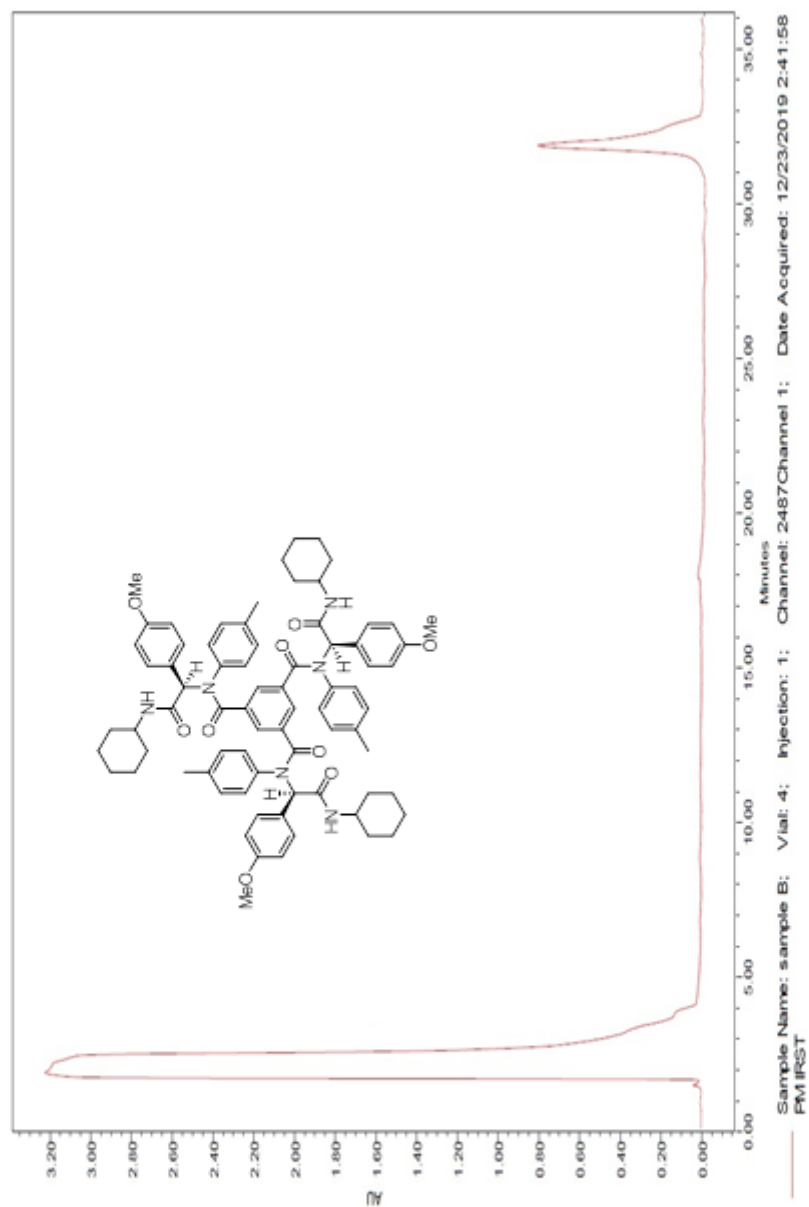
طیف شماره ۳۵: طیف ^1H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱) در $\text{DMSO}-d_6$



طیف شماره ۳۶: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱) در $\text{DMSO}-d_6$



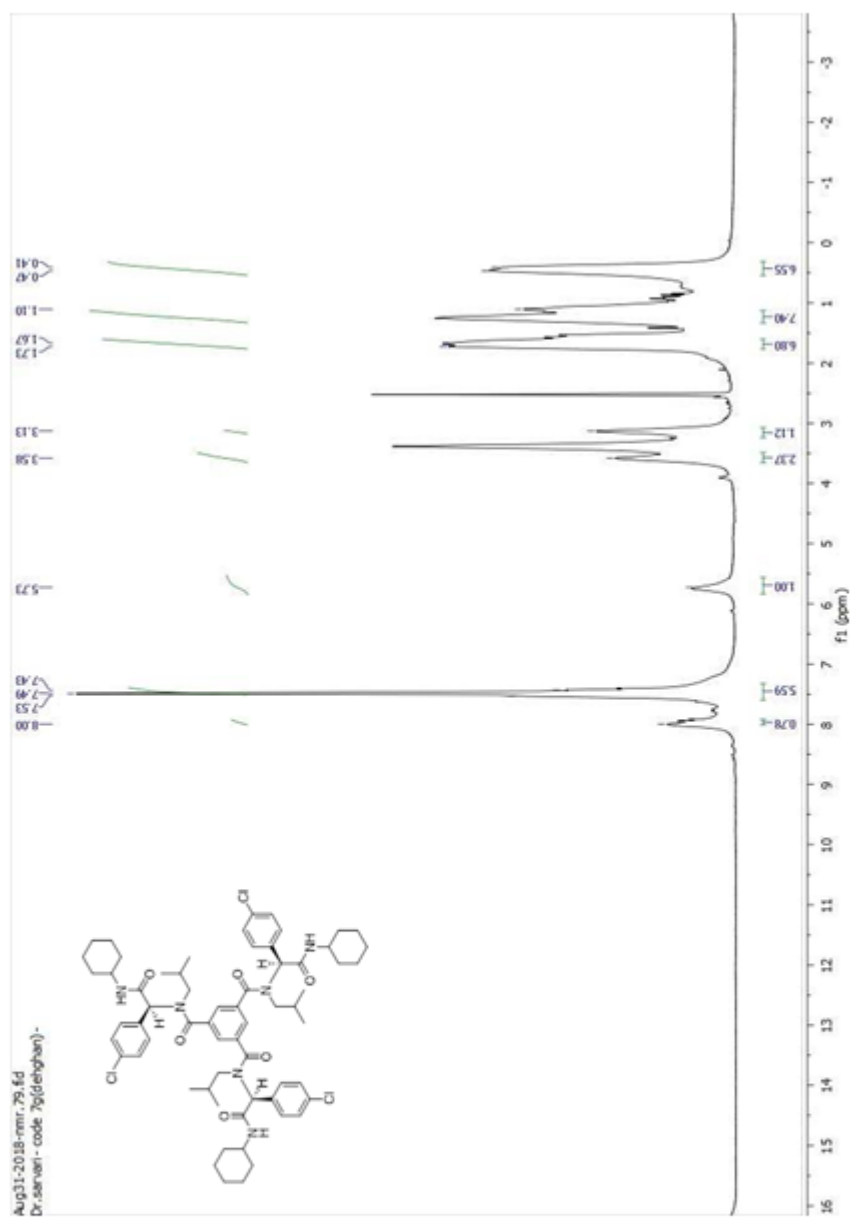
طیف شماره ۳۸: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱) در $\text{DMSO}-d_6$



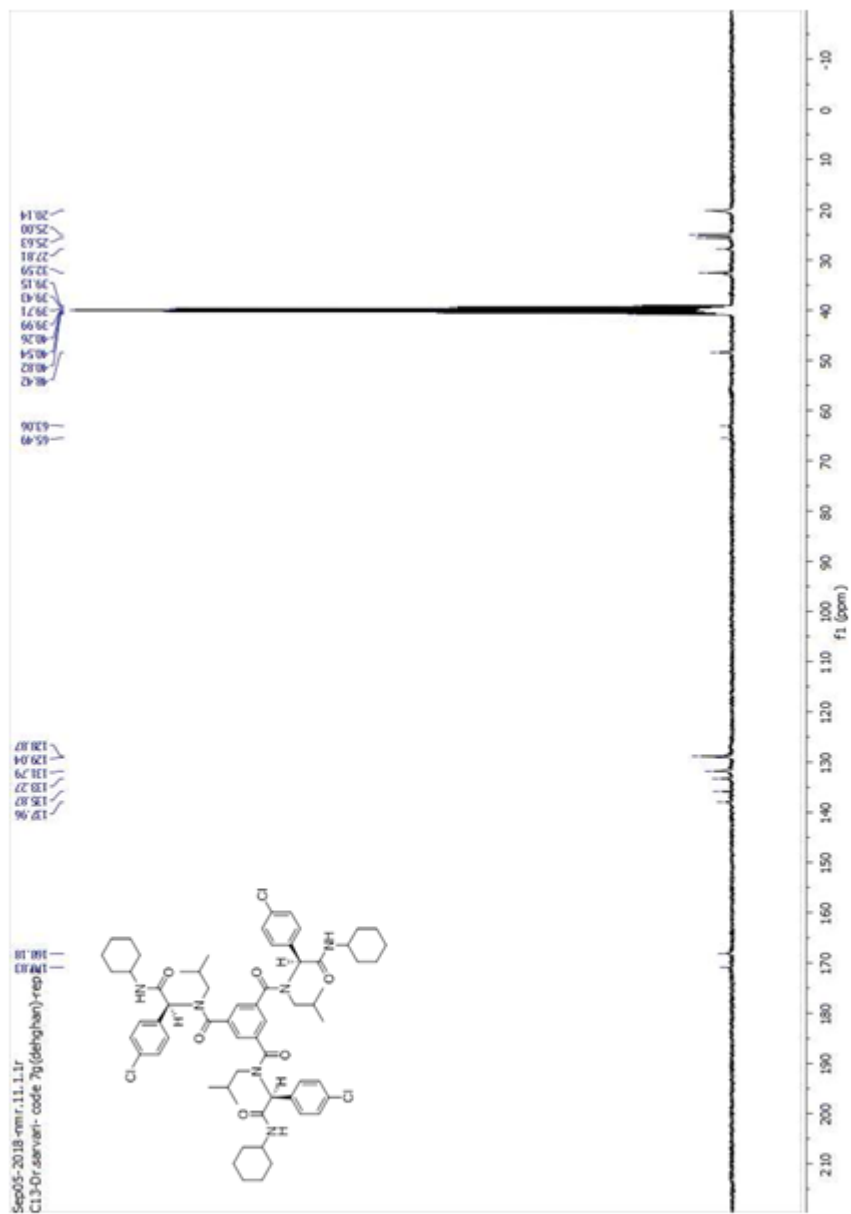
Reported by User: System
Report Method: Untitled
Report Method ID: 101
Page: 1 of 1

Project Name: Defaults
Date Printed:
12/25/2019
10:41:15 AM Iran

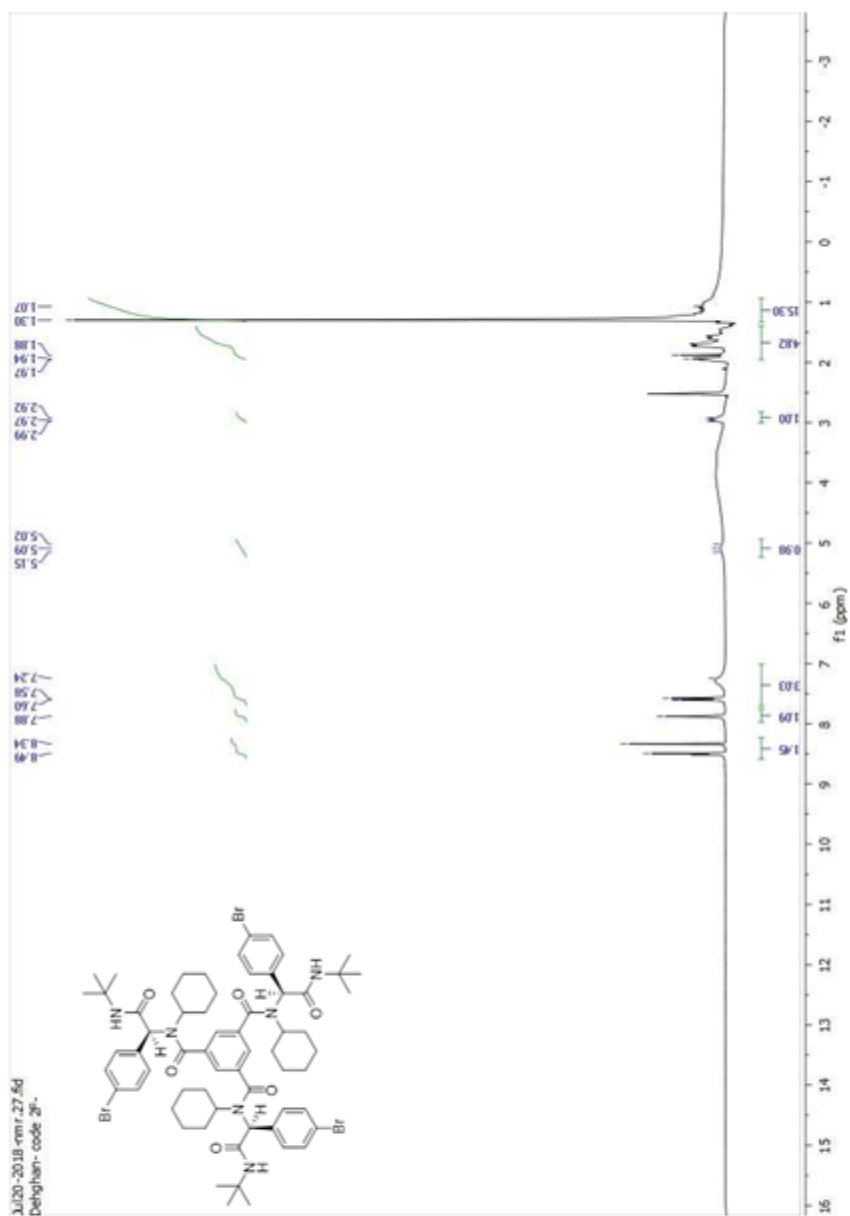
طیف شماره ۳۹: HPLC ترکیب شماره (۸۱) با استفاده از حلال DMSO و ستون C18 (5 μ m, 4.6 mm)



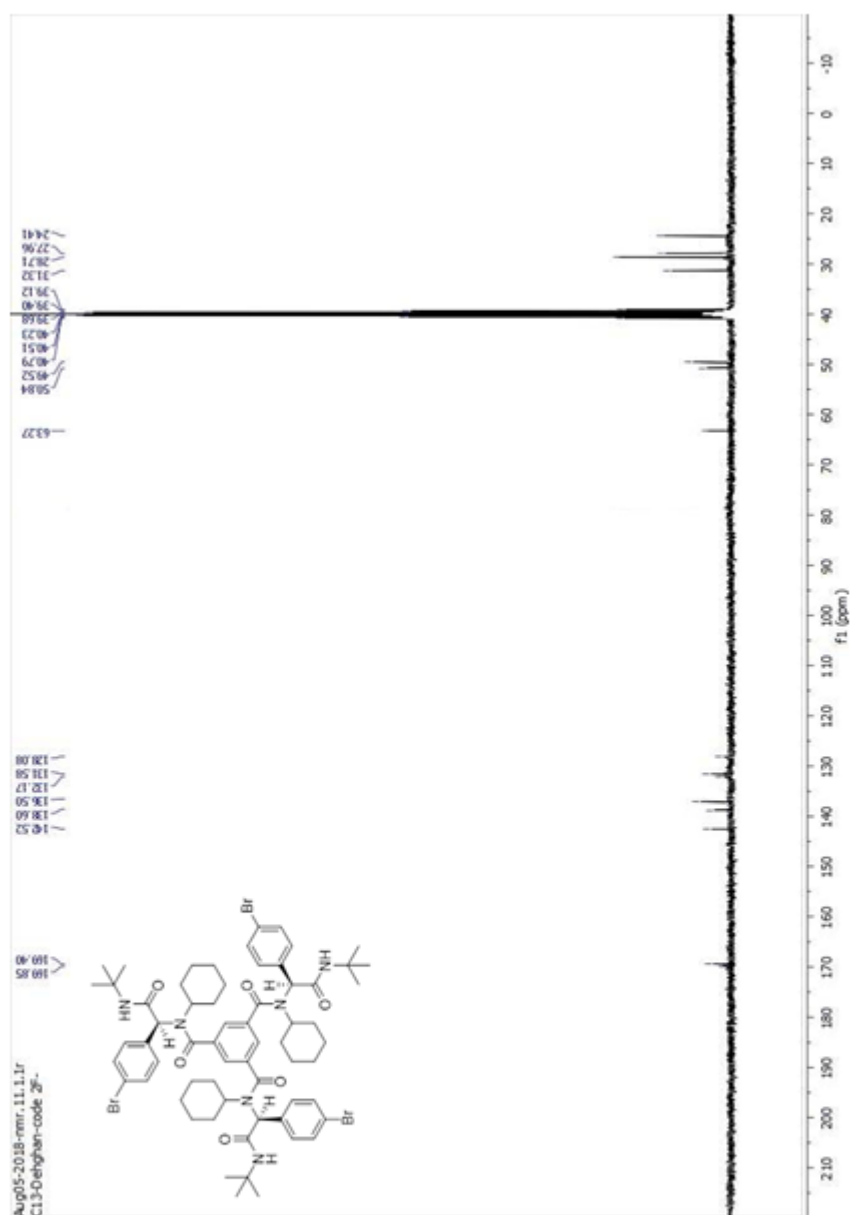
طیف شماره ۴۰: طیف ^1H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱k) در $\text{DMSO}-d_6$



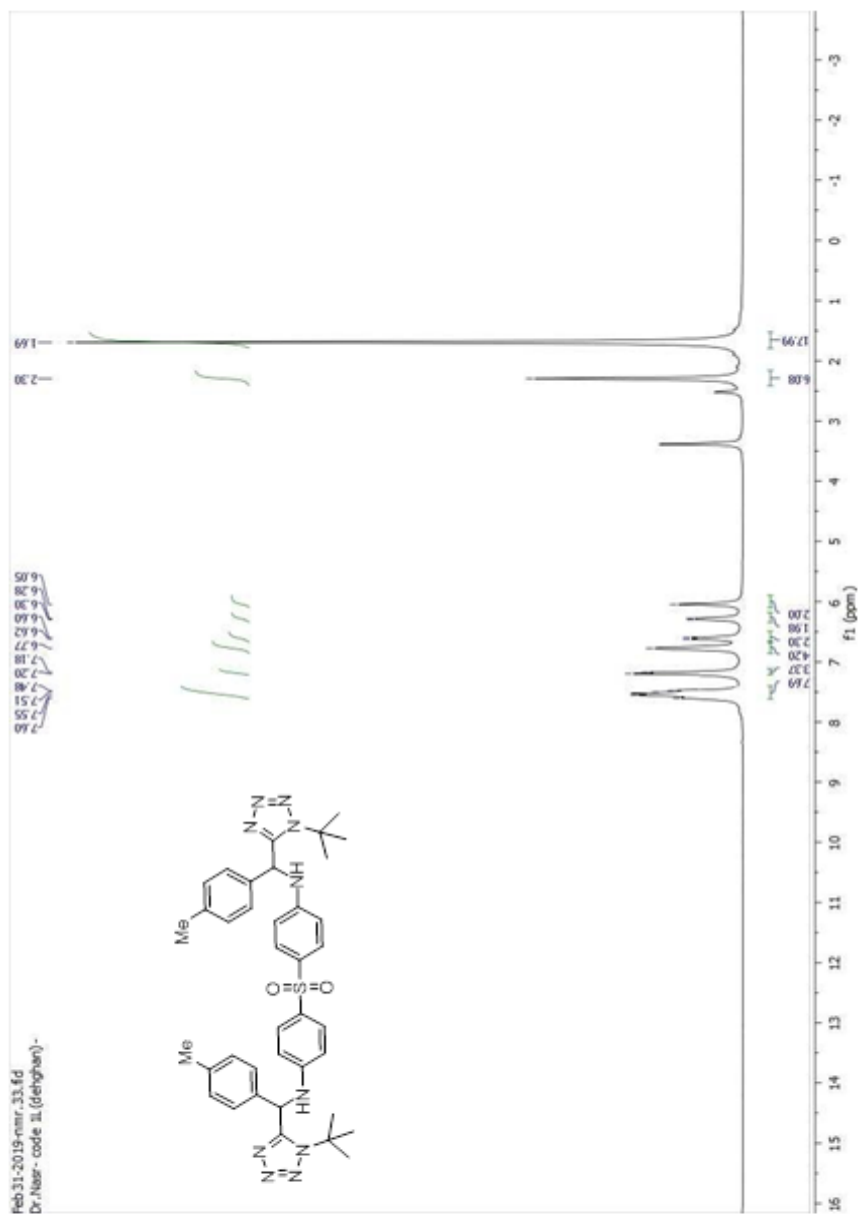
طیف شماره ۴۱: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱k) در $\text{DMSO}-d_6$



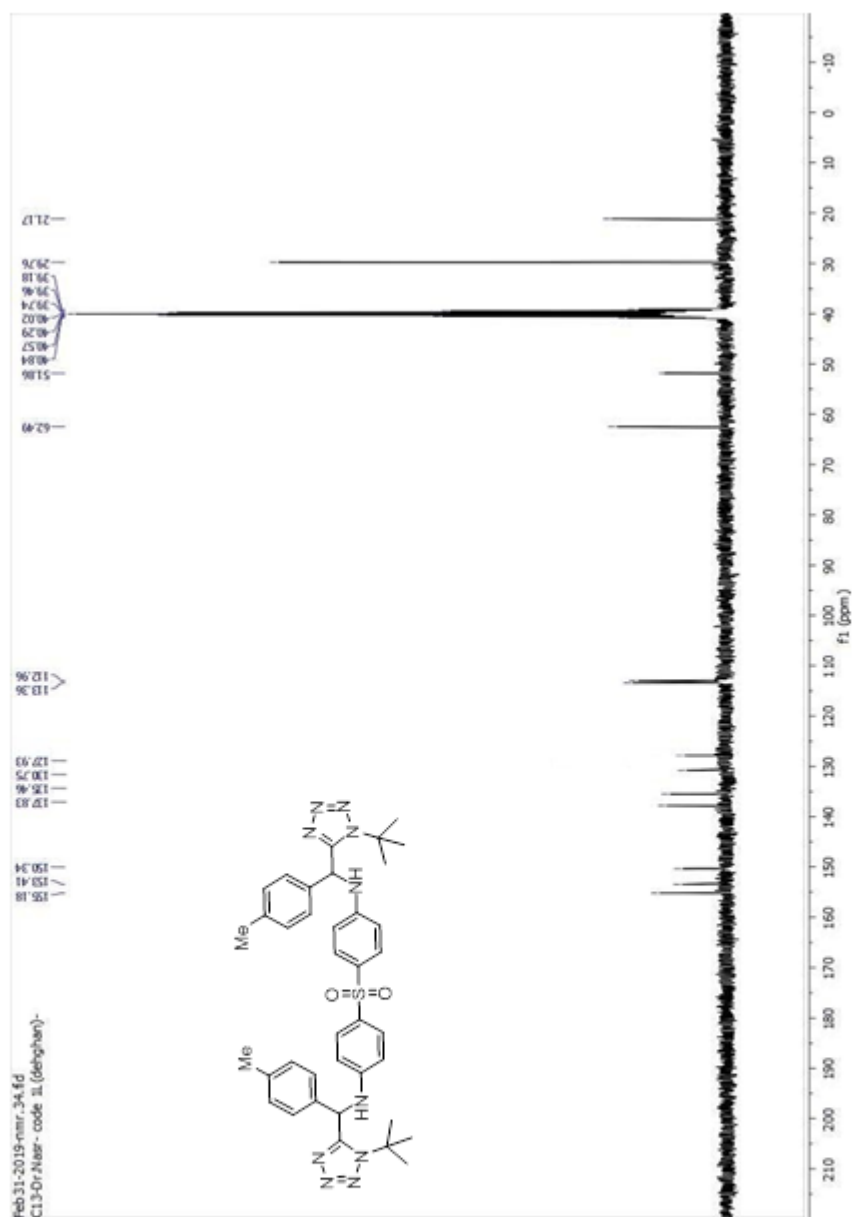
طیف شماره ۴۲: طیف ¹H NMR (300 MHz) در DMSO-*d*₆



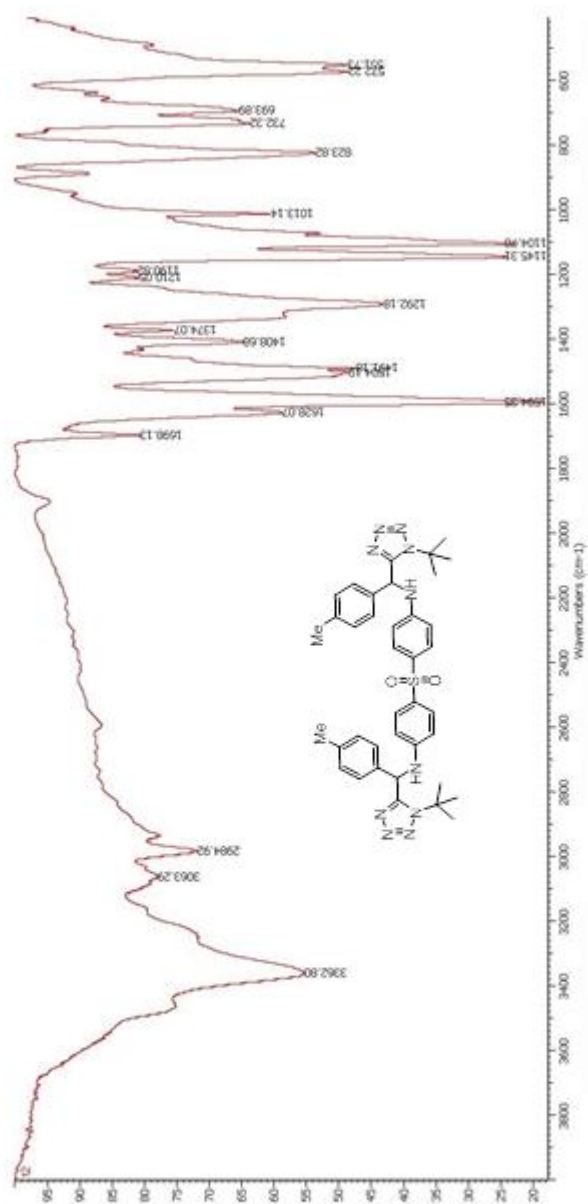
طیف شماره ۴۳: طیف ¹³CNMR (300 MHz) ترکیب شماره (۸۱) در DMSO-*d*₆



طیف شماره ۴۴: طیف ¹H NMR (300 MHz) ترکیب شماره ۹۴a در DMSO-d₆



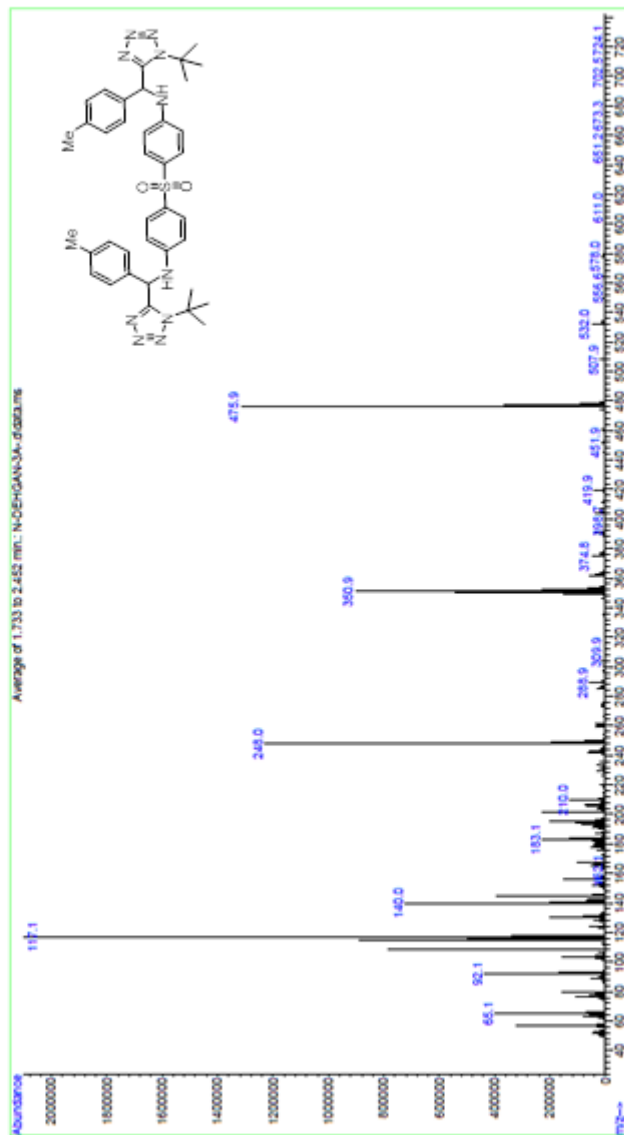
طیف شماره ۴۵: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴a) در $\text{DMSO}-d_6$



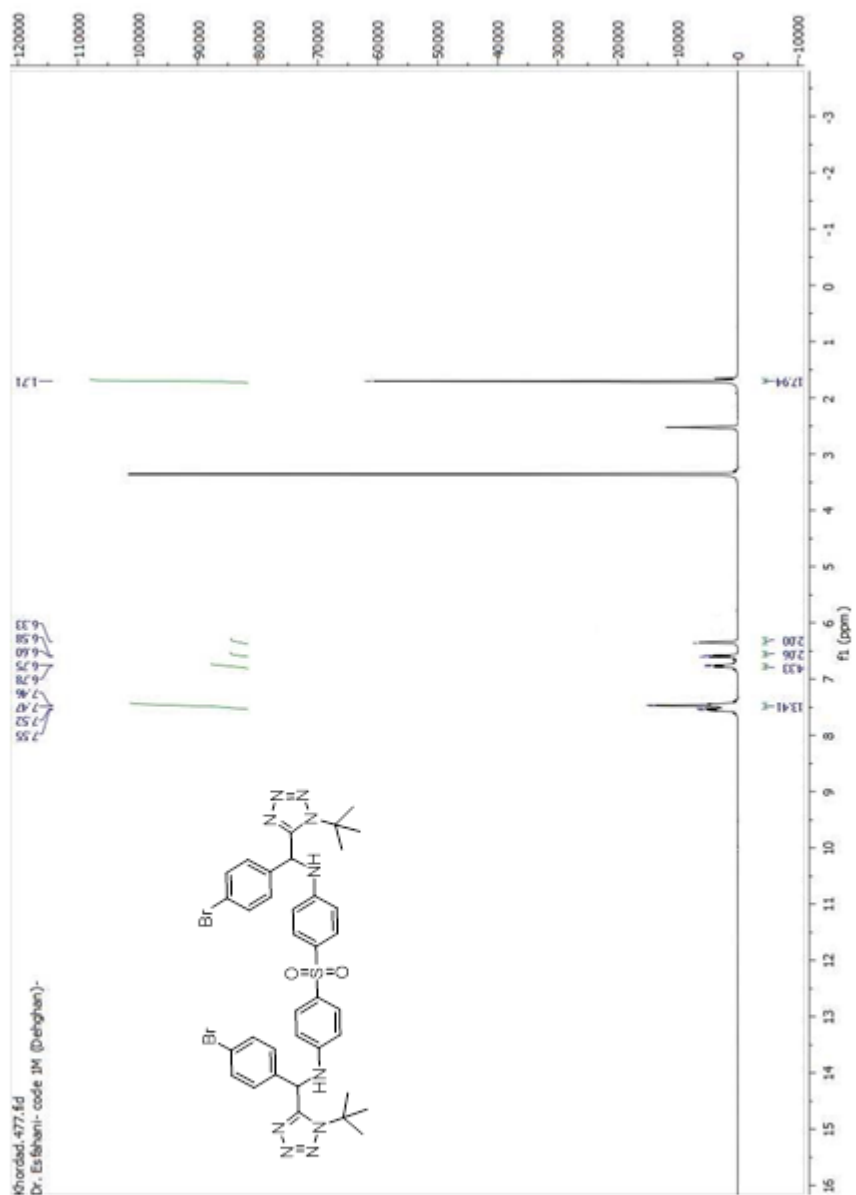
طیف شماره ۴۶: طیف FT-IR ترکیب شماره (۹۴a)



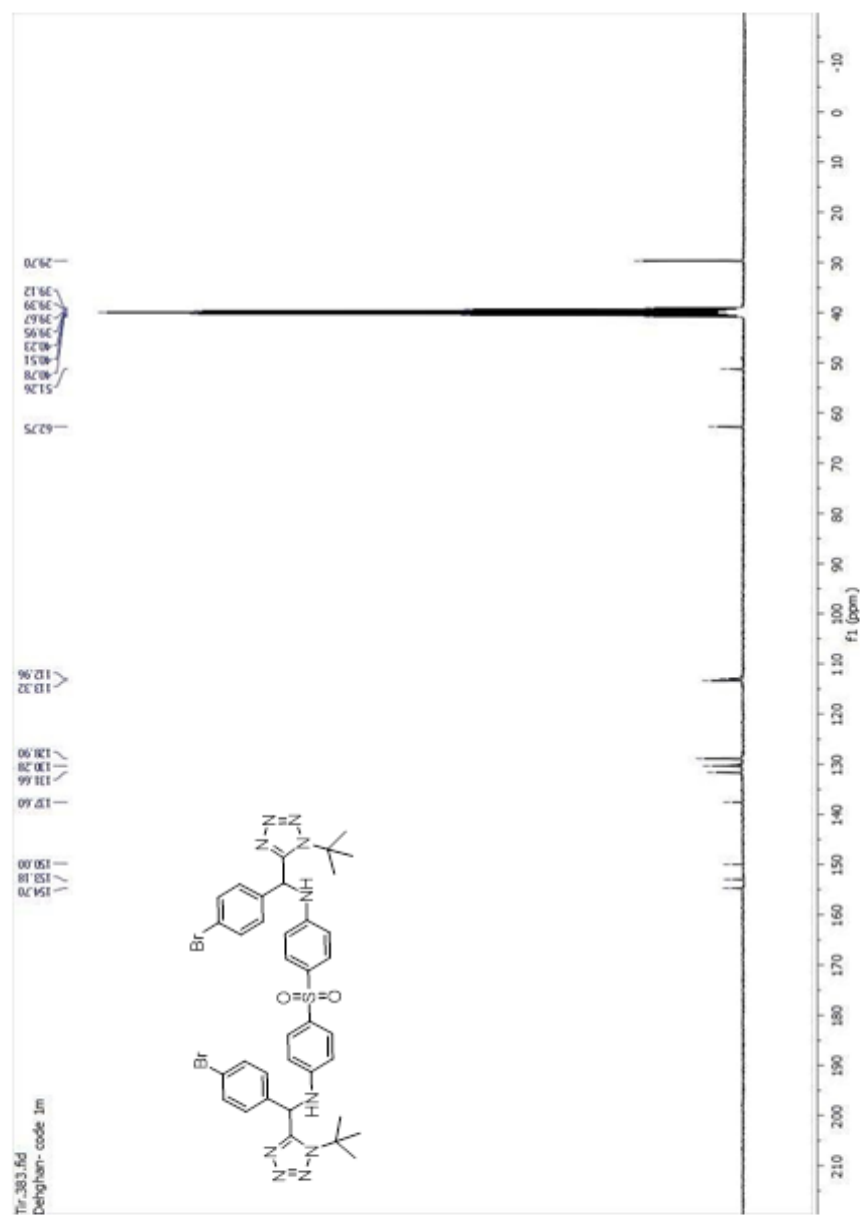
File: \MSDCHEM\3\DATA\Snapshots\BSEIN-DEHGAN-3A-.d
Acquired: 18 Mar 2019 7:55 using AcqMethod default.597x.m
Instrument: Direct Probe
Sample Name:
Misc Info:
Vial Number: 1



طیف شماره ۴۷: طیف Mass ترکیب شماره (۹۴a)



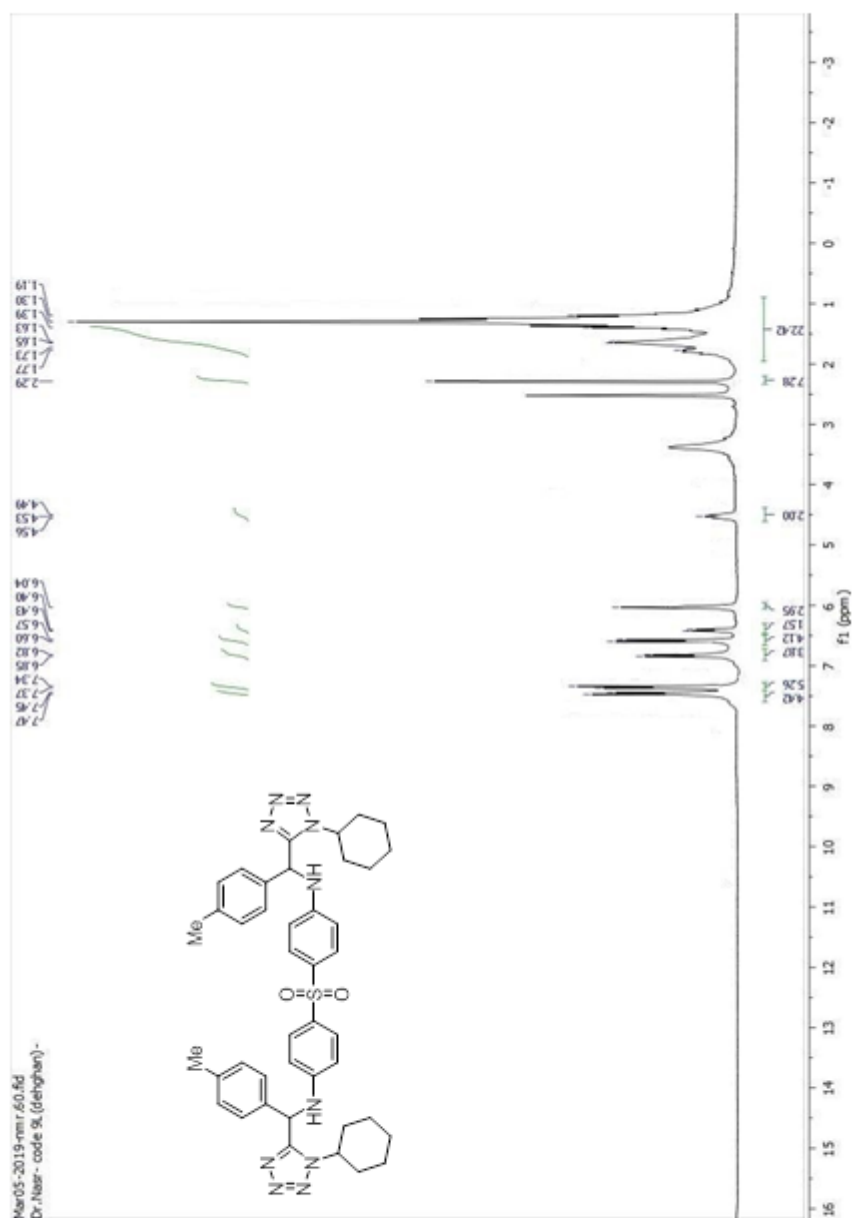
طیف شماره ۴۸: طیف ¹H NMR (300 MHz) در DMSO-*d*₆



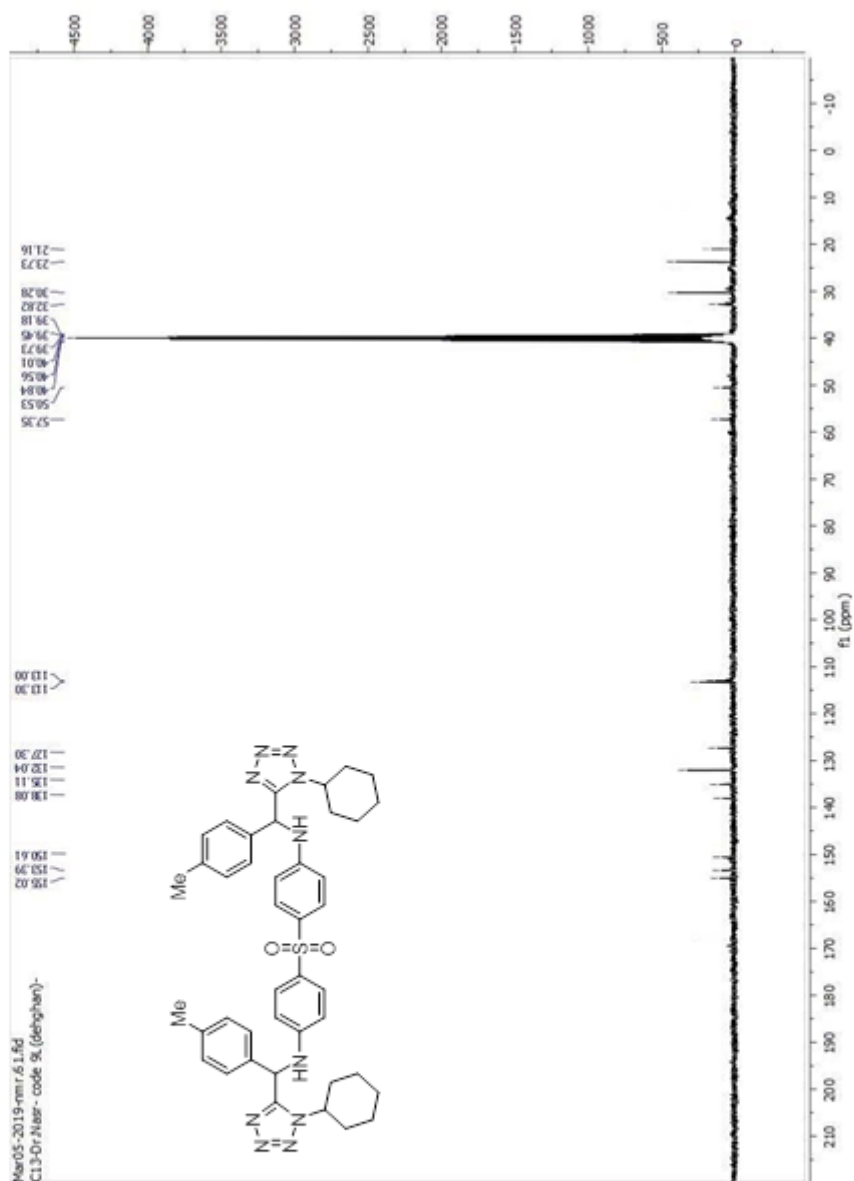
طیف شماره ۴۹: طیف ¹³CNMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴b) در DMSO-*d*₆



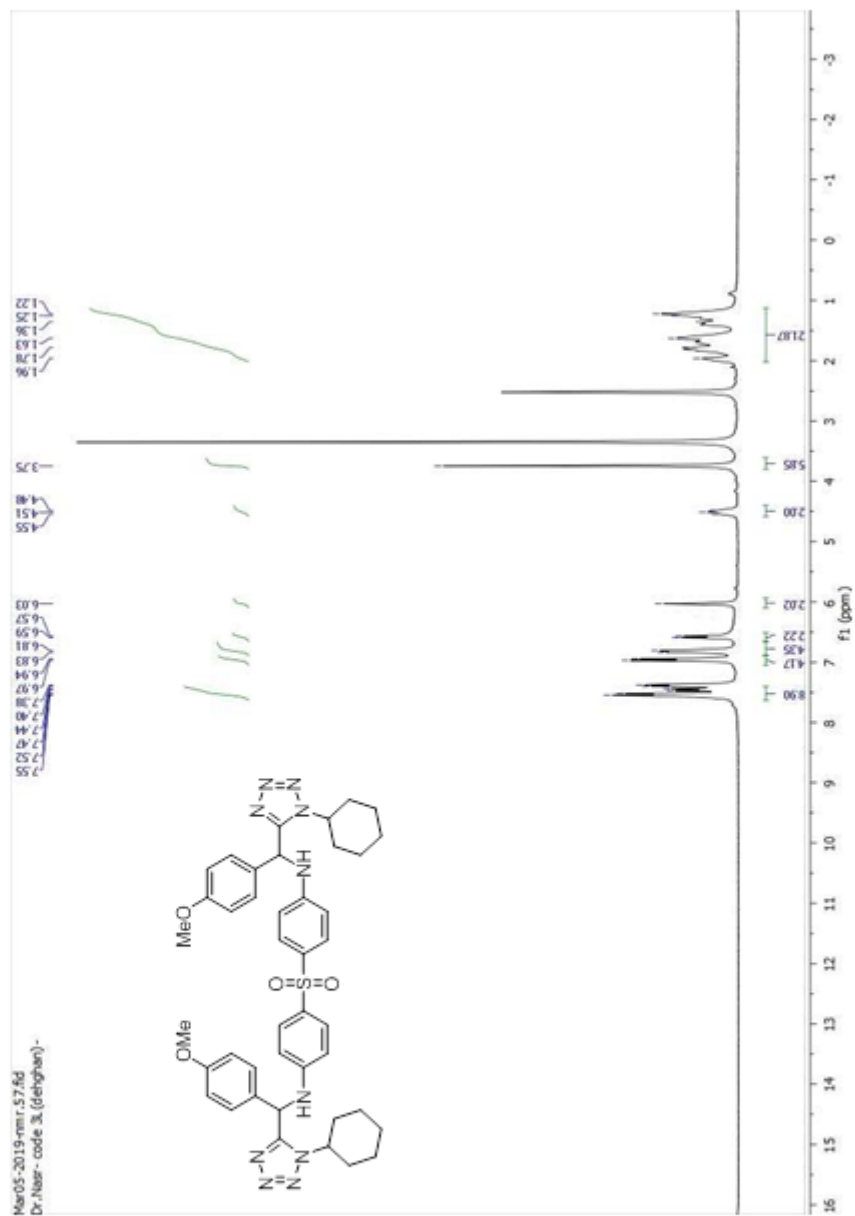
151



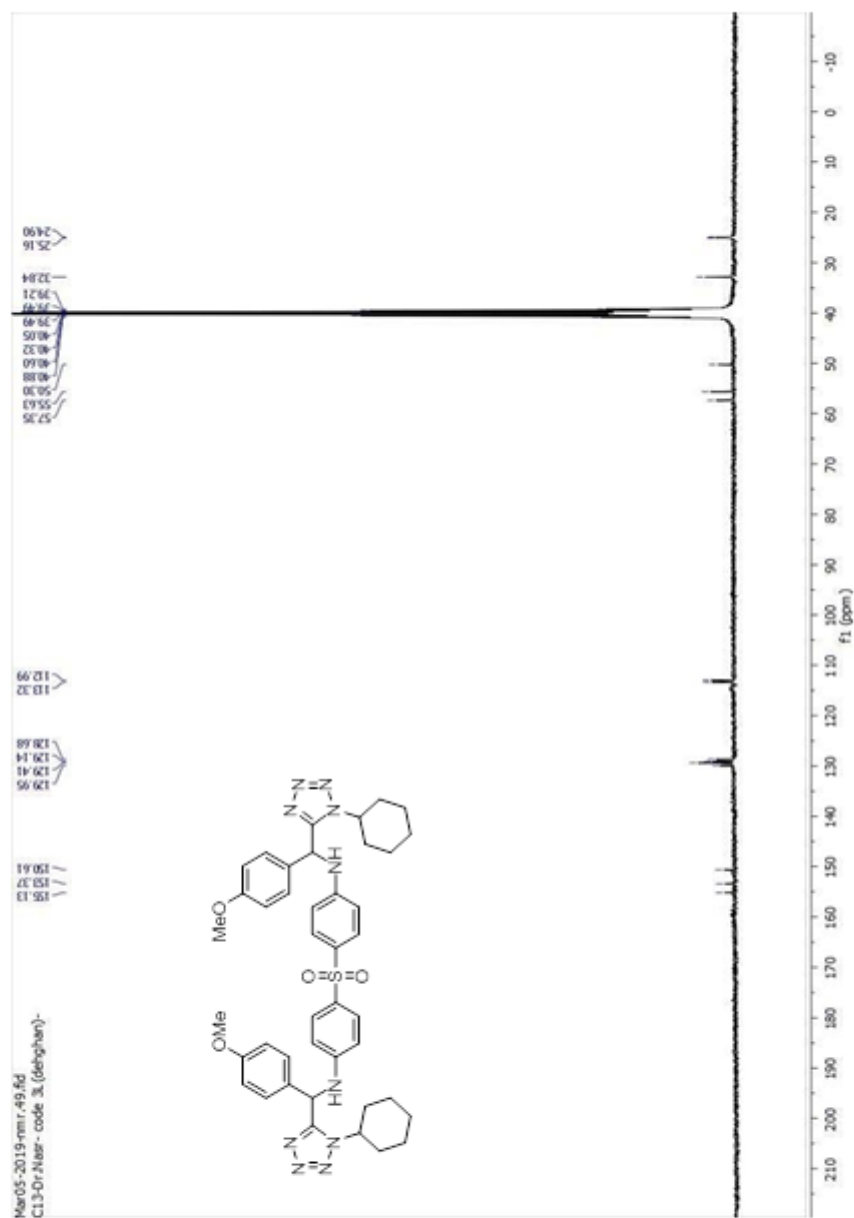
طیف شماره ۵۲: طیف ^1H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴d) در $\text{DMSO}-d_6$



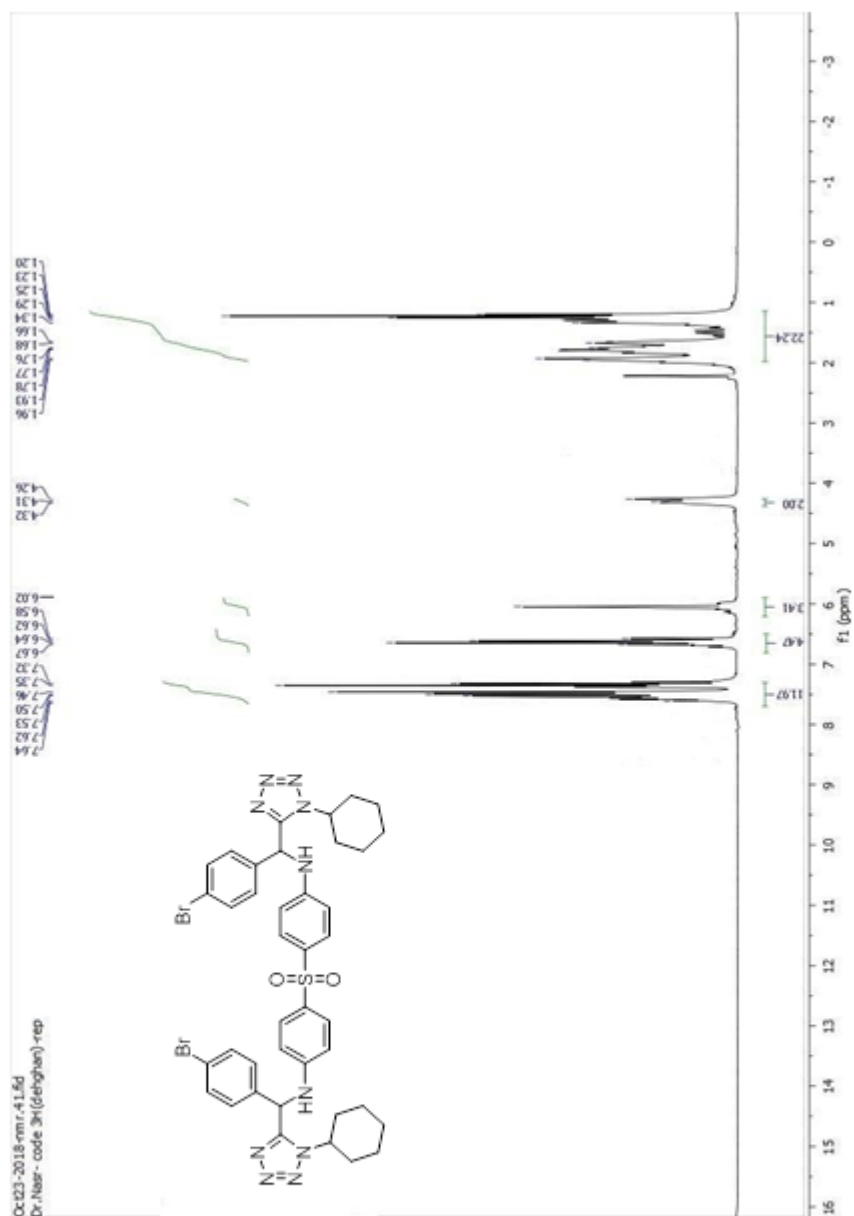
طیف شماره ۳: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) $\text{DMSO}-d_6$ در (۹۴d) ترکیب شماره



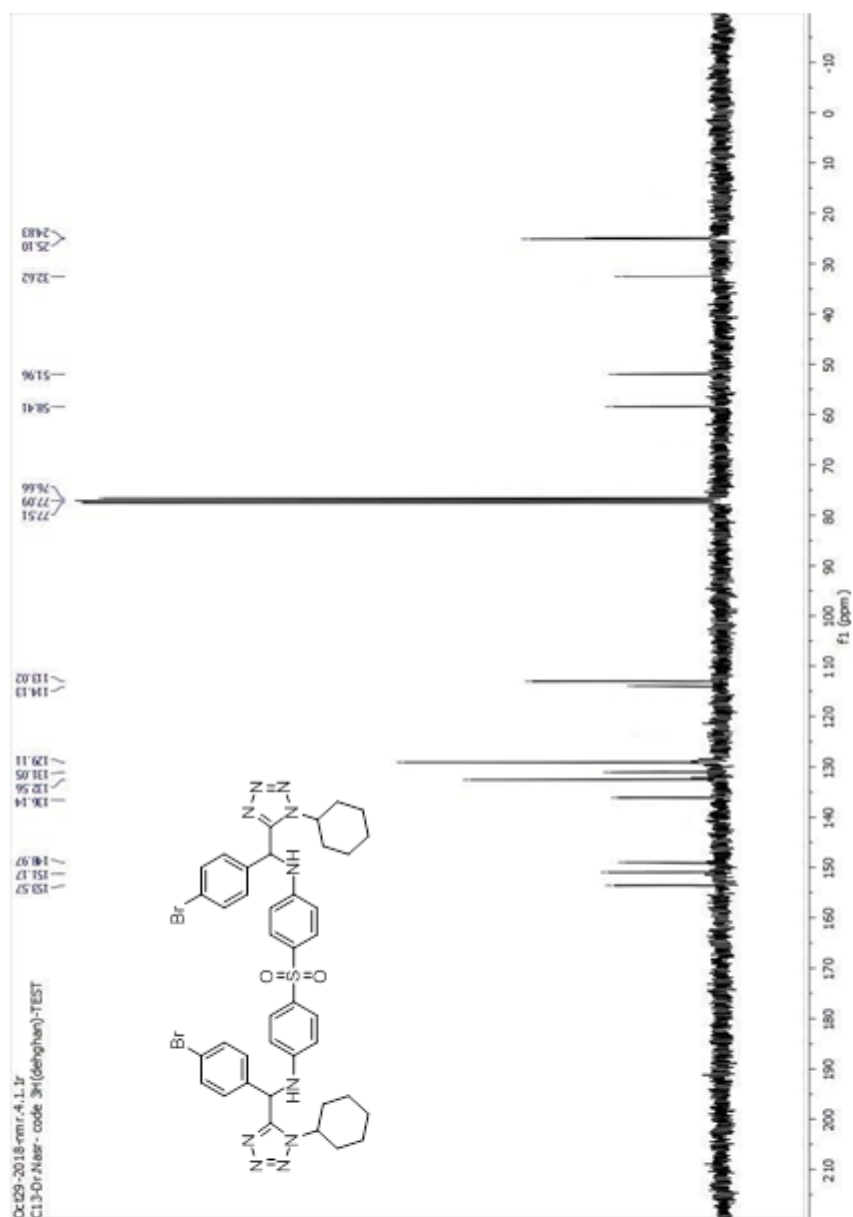
طیف شماره ۵۴: طیف ¹H NMR (300 MHz) ترکیب شماره ۹۴e در DMSO-d₆



طیف شماره ۵۵: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴) در $\text{DMSO}-d_6$



طیف شماره ۵۶: طیف ¹H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴f) در CDCl₃

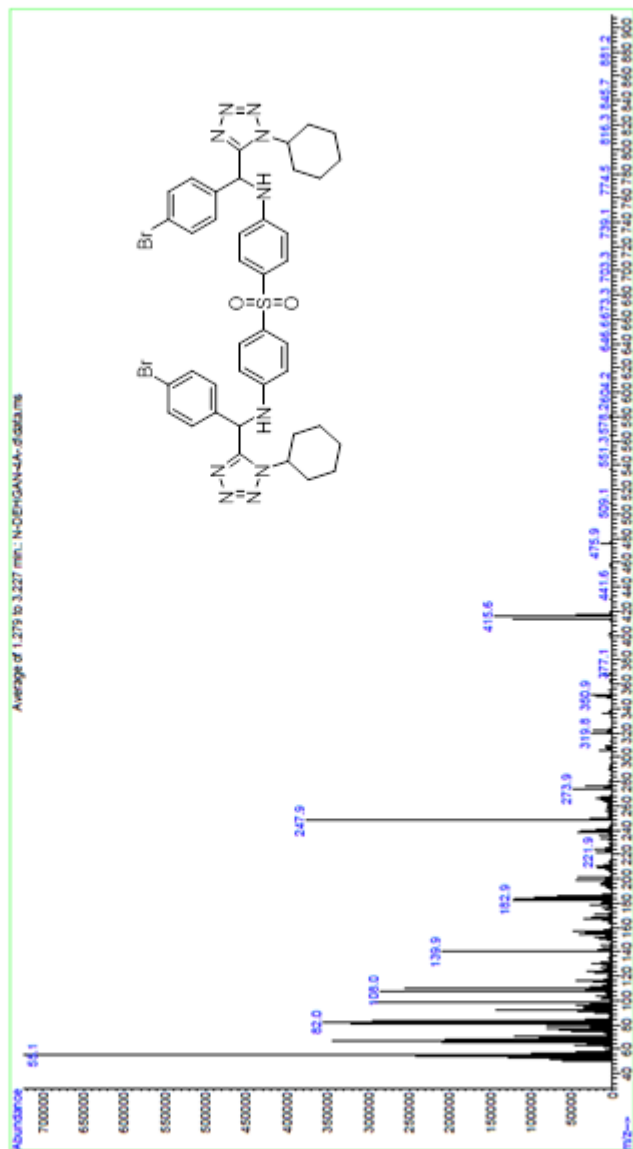


طیف شماره ۵۷: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴f) در CDCl_3

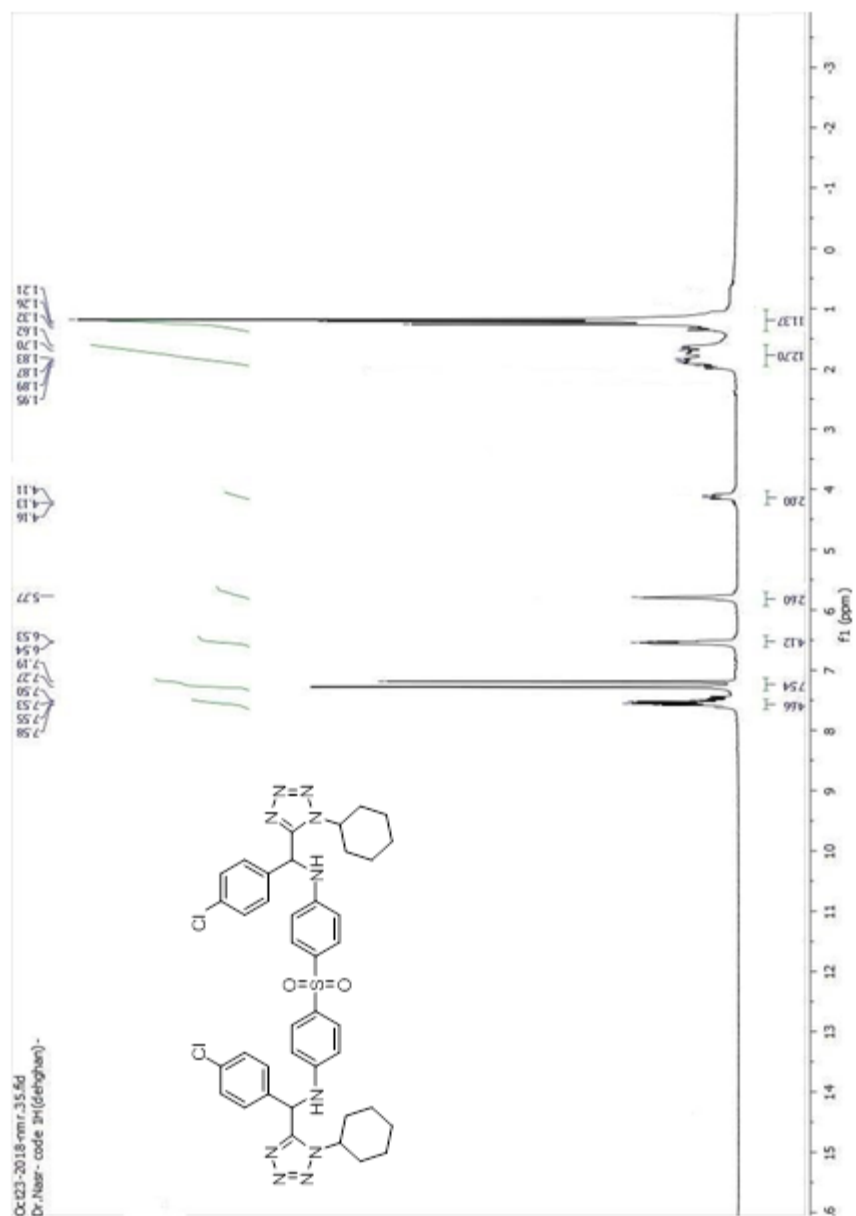


C:\MSOCHEM\3DATA\Snapshots\N-DEHGAN-4A-.d

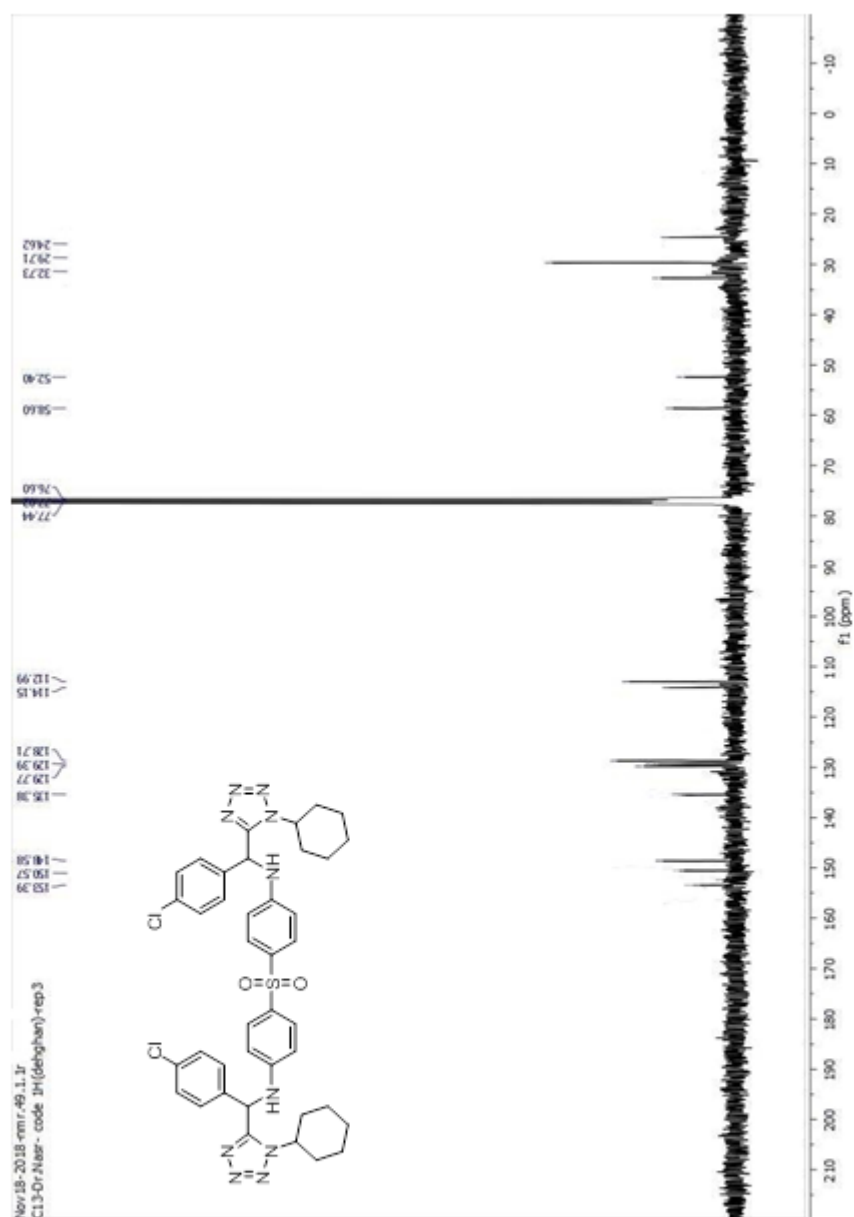
Acquired : 18 Mar 2019 8:04 using AcqMethod default 597X.m
Instrument : Direct Probe
Sample Name:
Misc Info :
Vial Number: 1



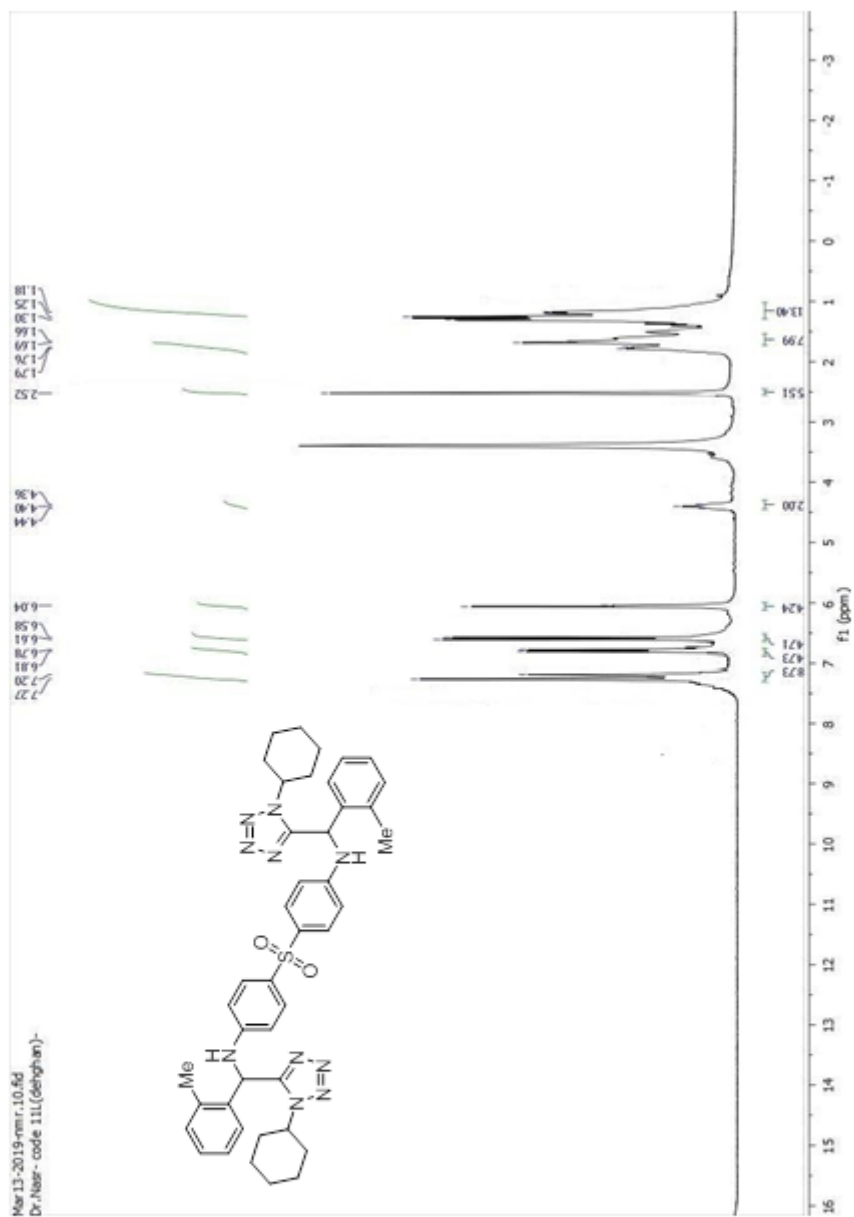
طیف شماره ۵۸: طیف Mass ترکیب شماره (۹۴f)



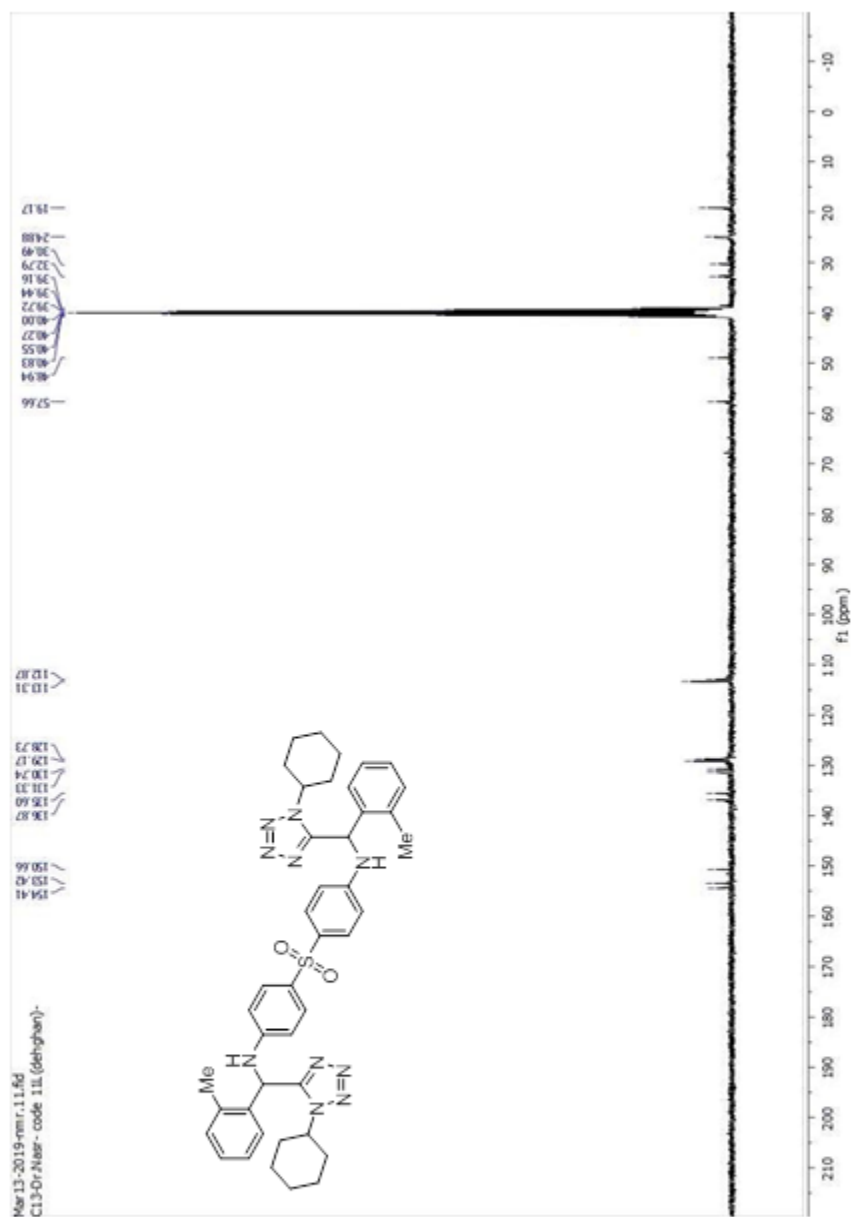
طیف شماره ۵۹: طیف ¹H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴g) در CDCl₃



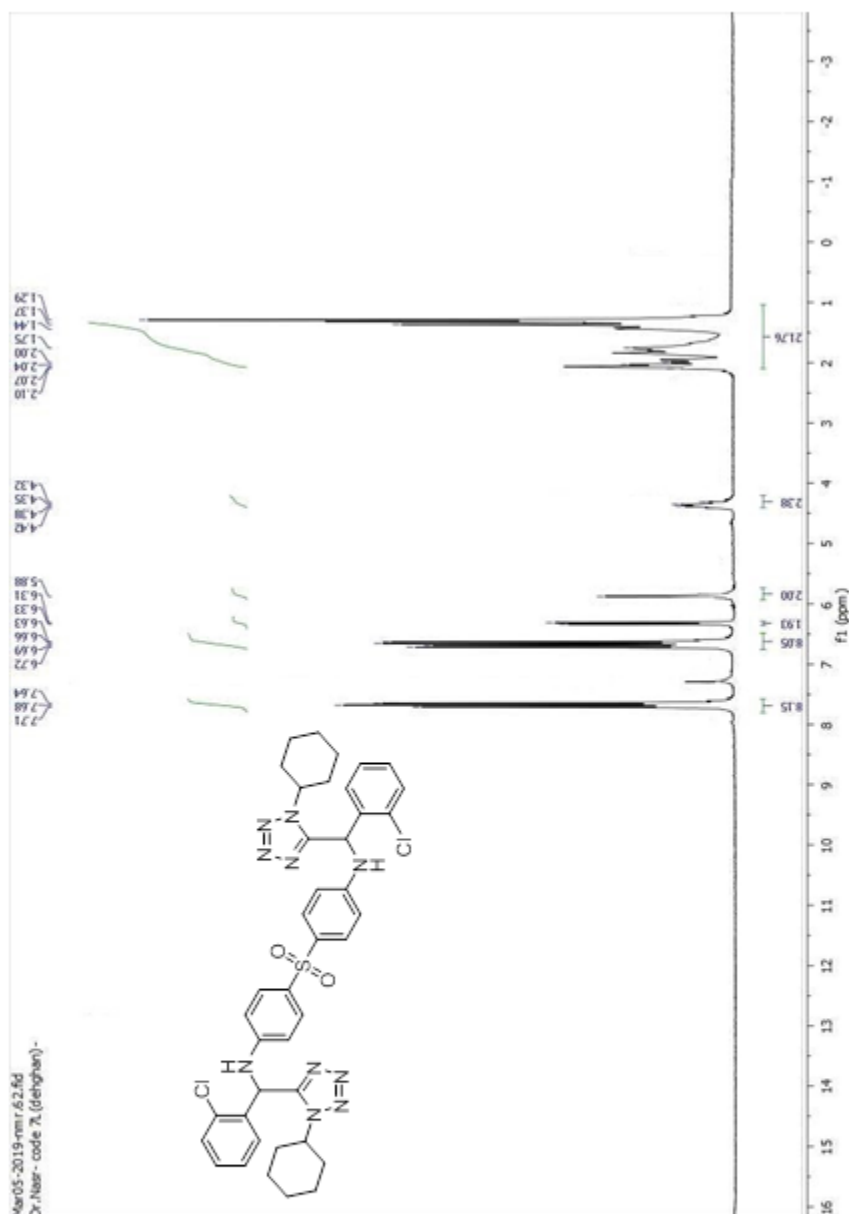
طیف شماره ۶۰: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴g) در CDCl_3



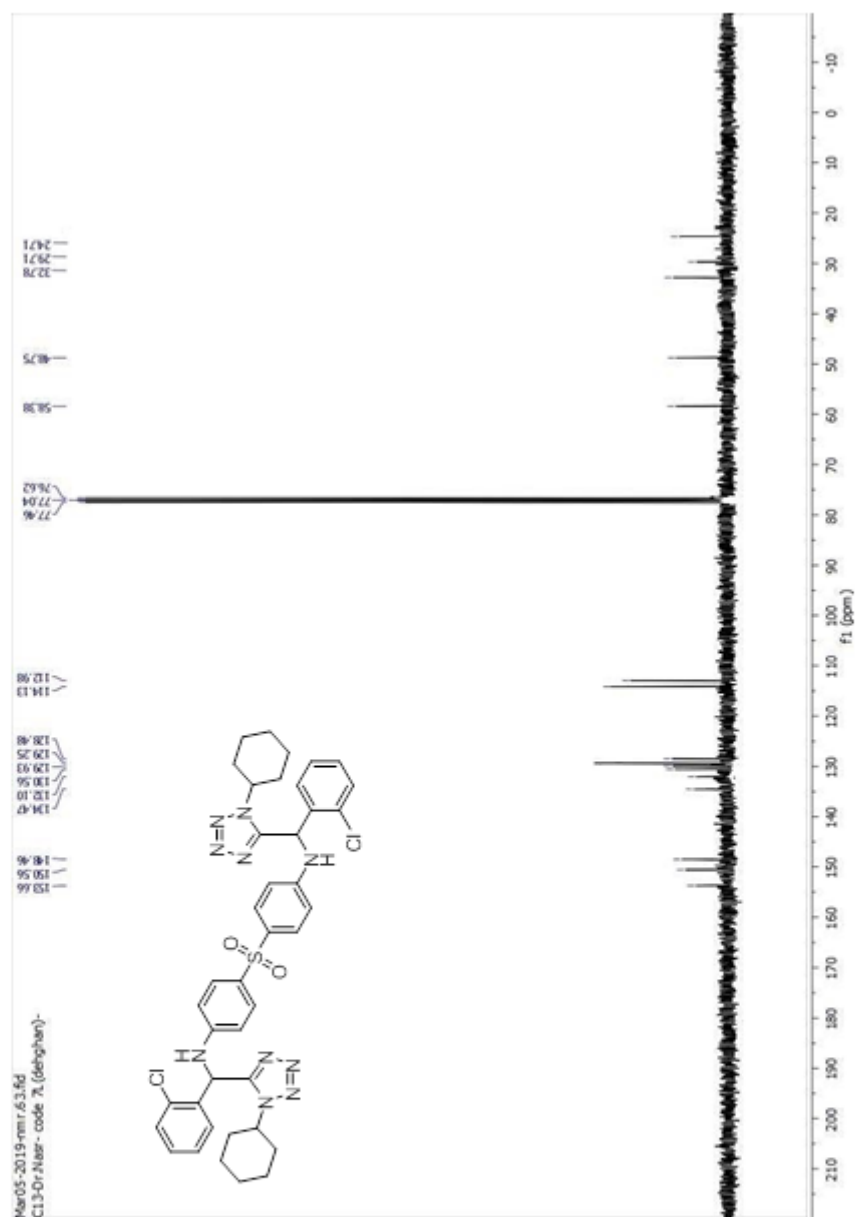
طیف شماره ۶۱: طیف ^1H NMR (300 MHz) $\text{DMSO}-d_6$ در (۹۴h) ترکیب شماره



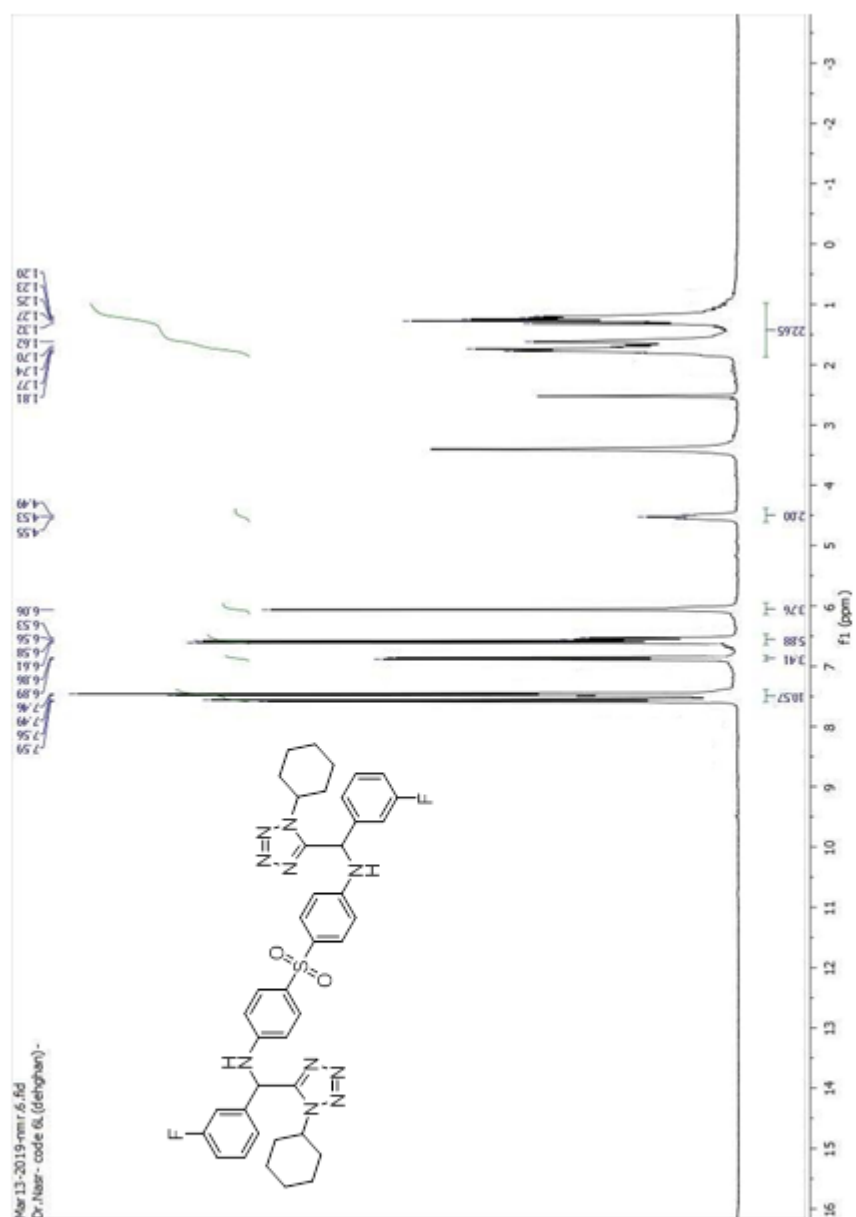
طیف شماره ۲: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴h) در $\text{DMSO-}d_6$



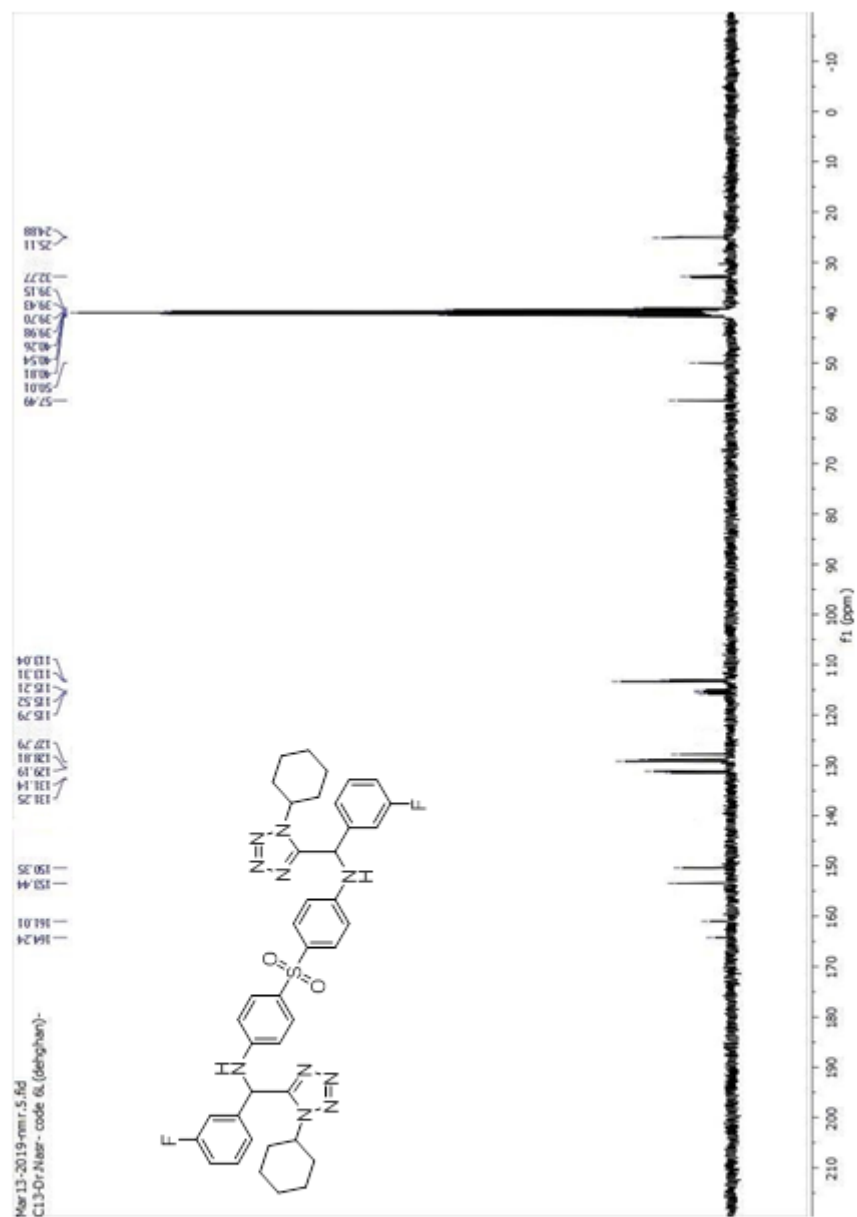
طیف شماره ۶۳: طیف ^1H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴۱) در CDCl_3



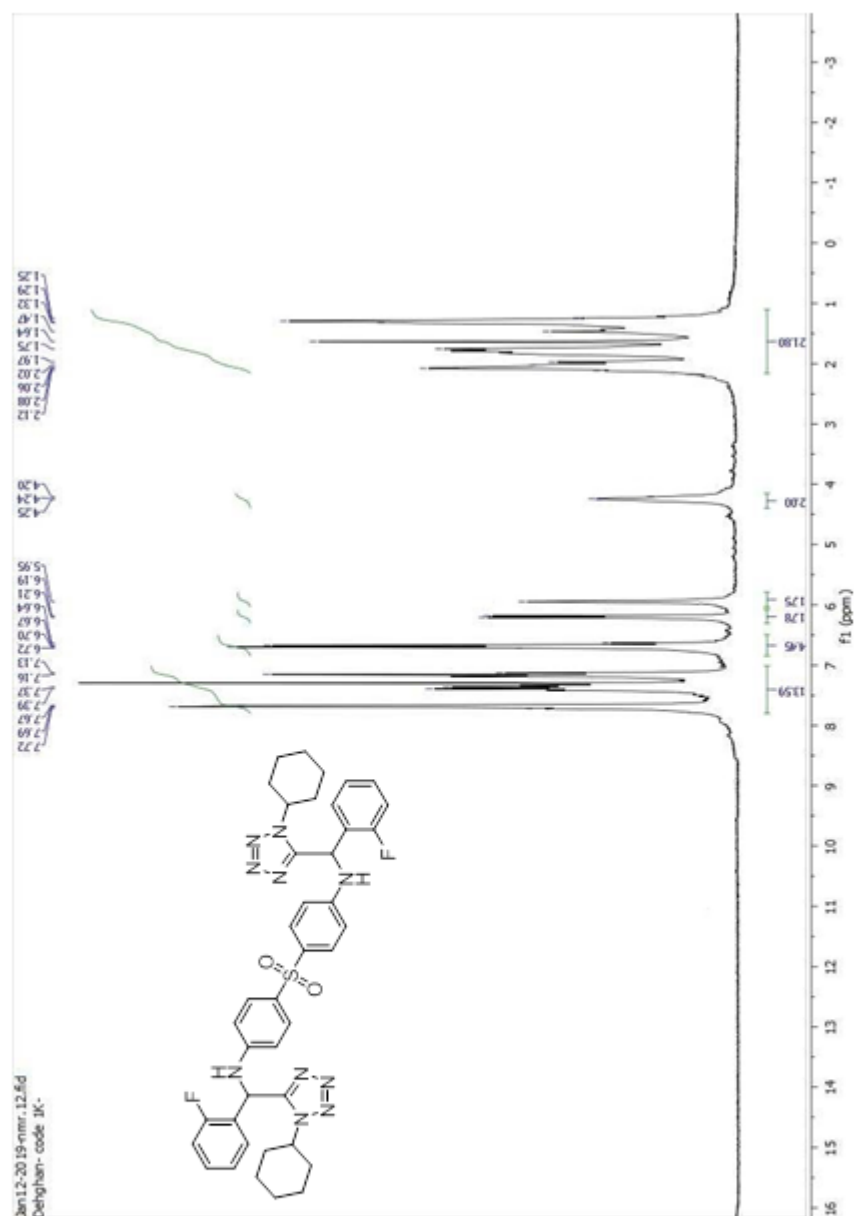
طیف شماره ۶۴: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴i) در CDCl_3



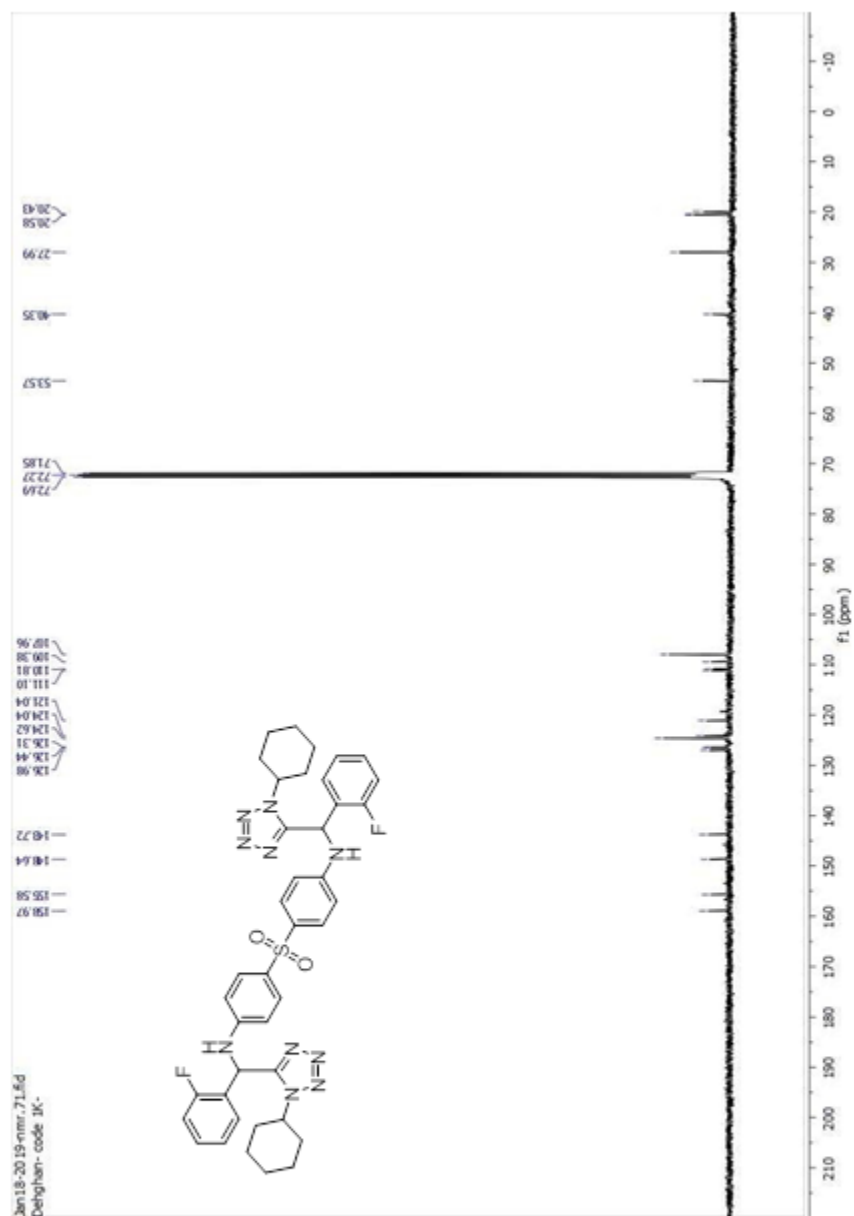
طیف شماره ۶۵: ^1H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴j) در $\text{DMSO}-d_6$



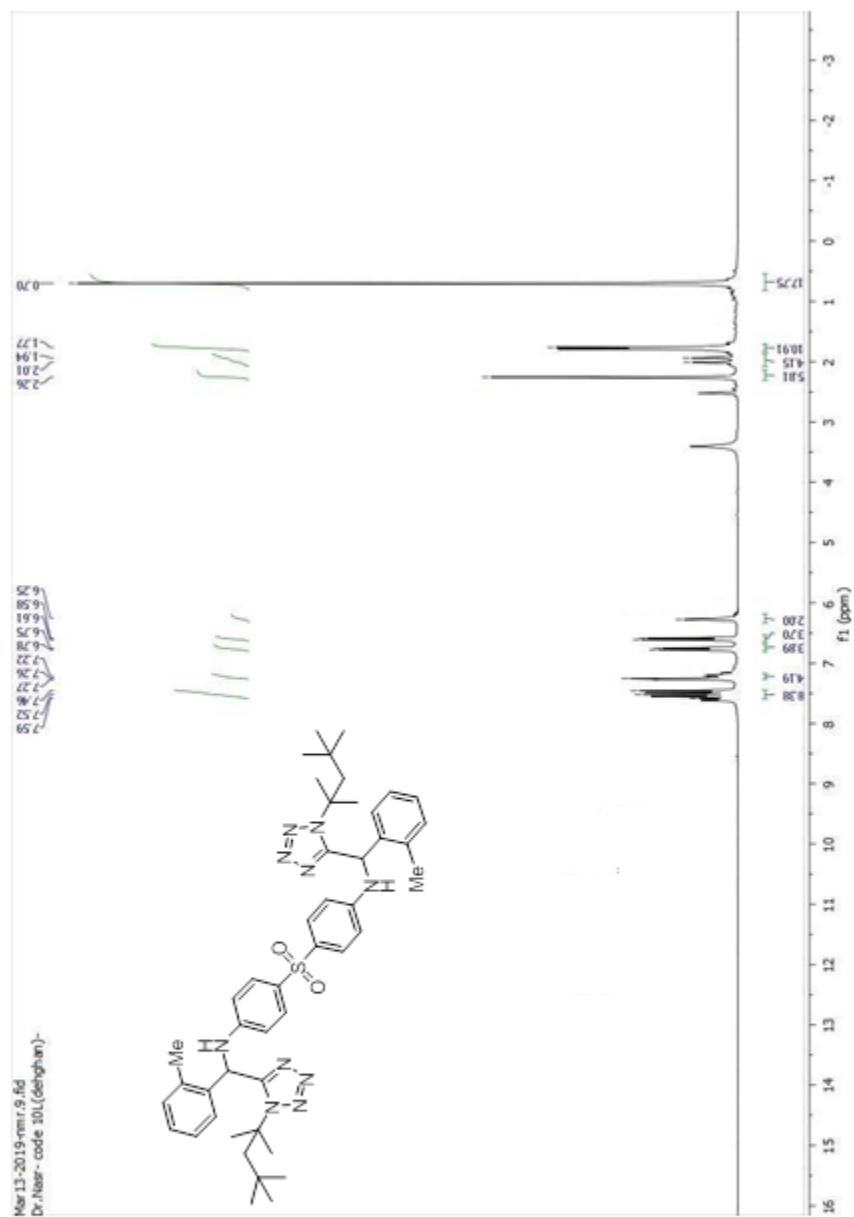
طیف شماره ۶۶: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴j) در $\text{DMSO}-d_6$



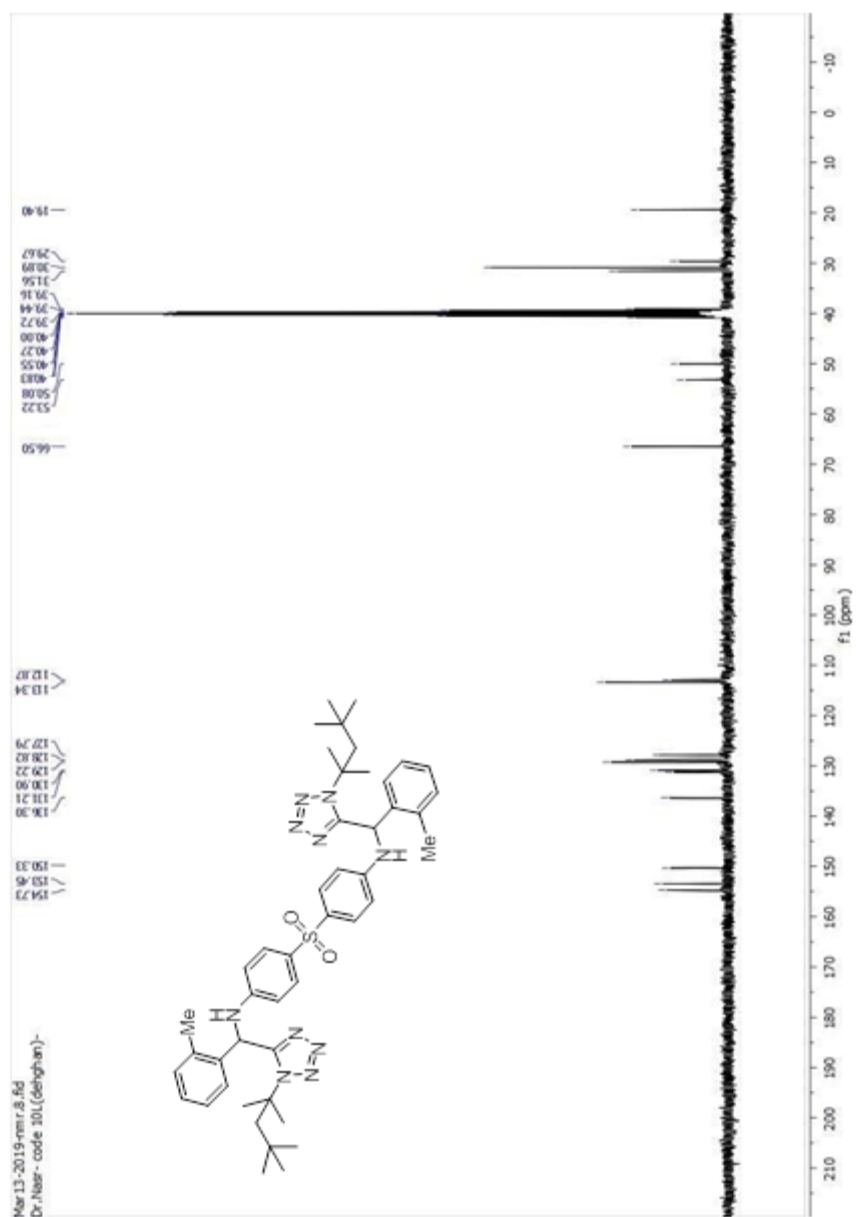
طیف شماره ۶۷: طیف ^1H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴k) در CDCl_3



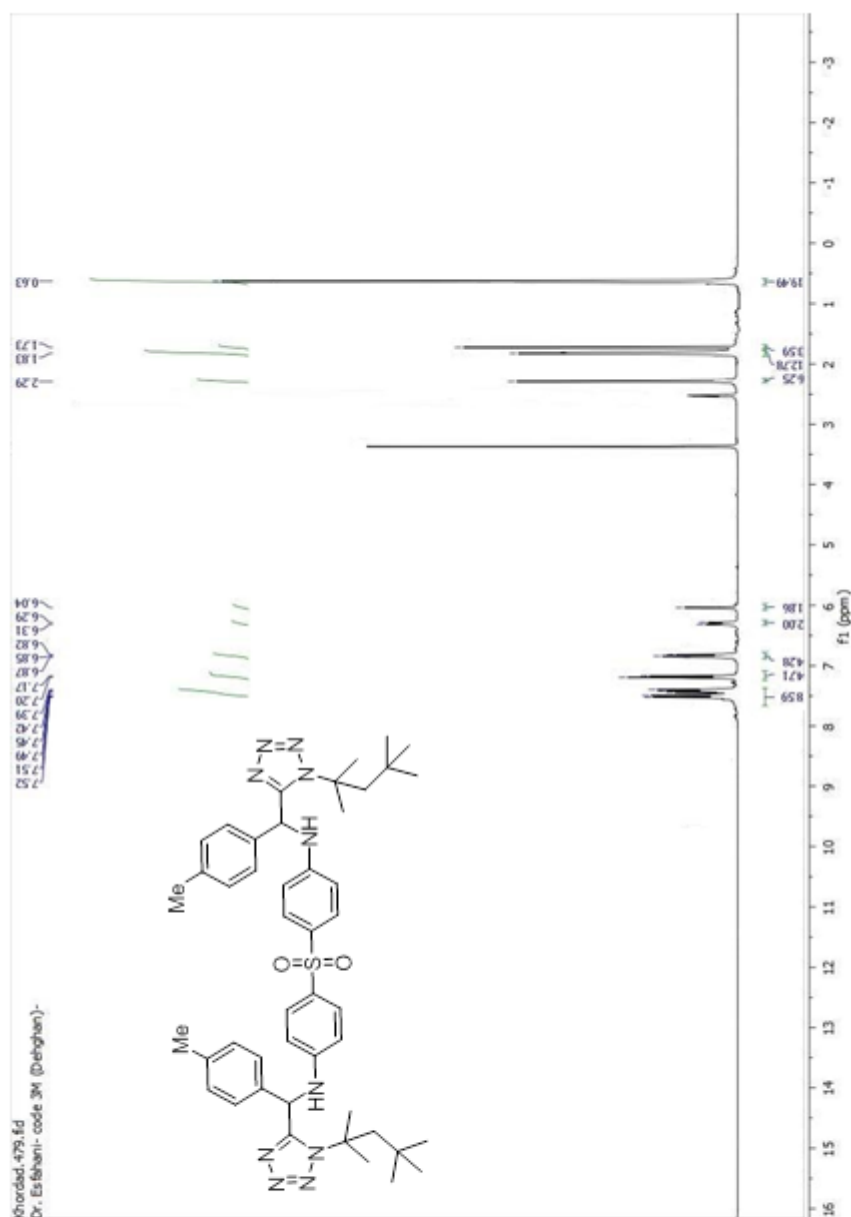
طیف شماره ۶۸: طیف ¹³CNMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴k) در CDCl₃



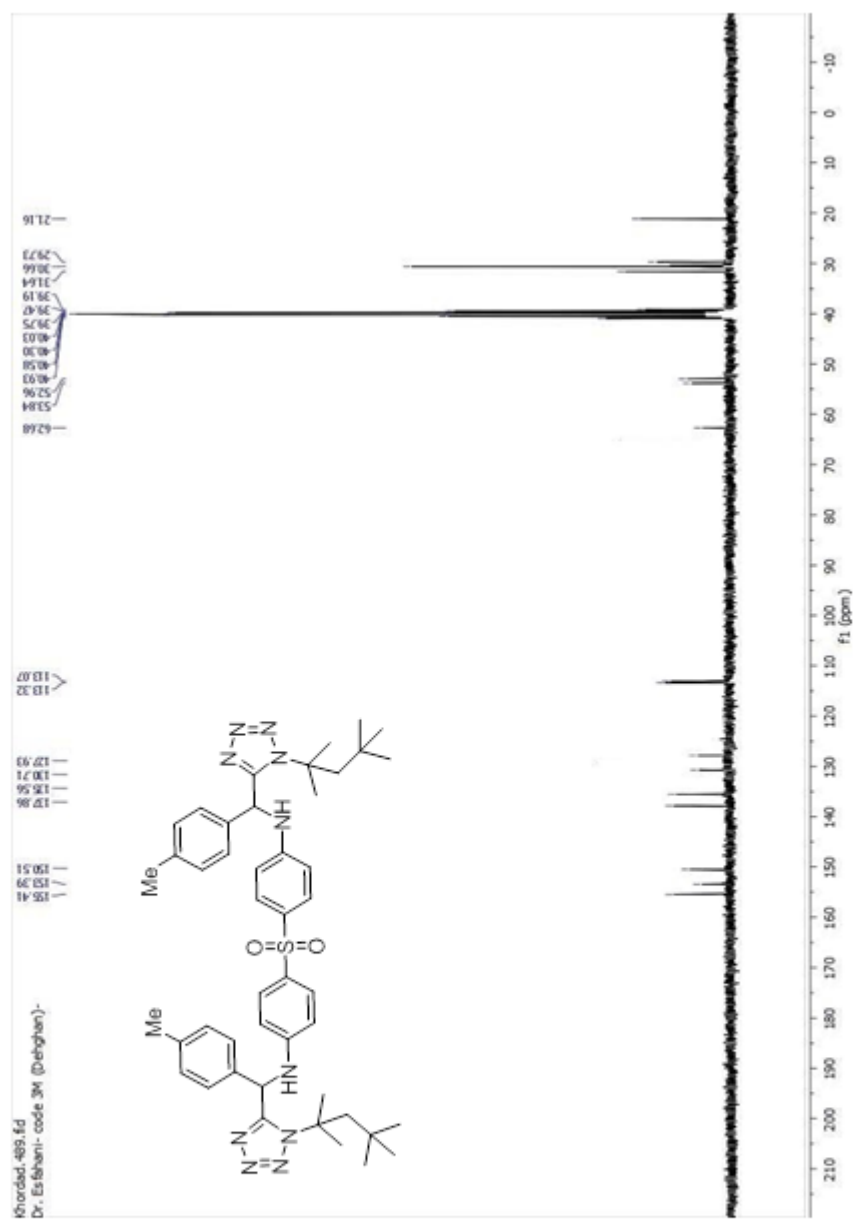
طیف شماره ۶۹: طیف ¹H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴۱) در DMSO-*d*₆



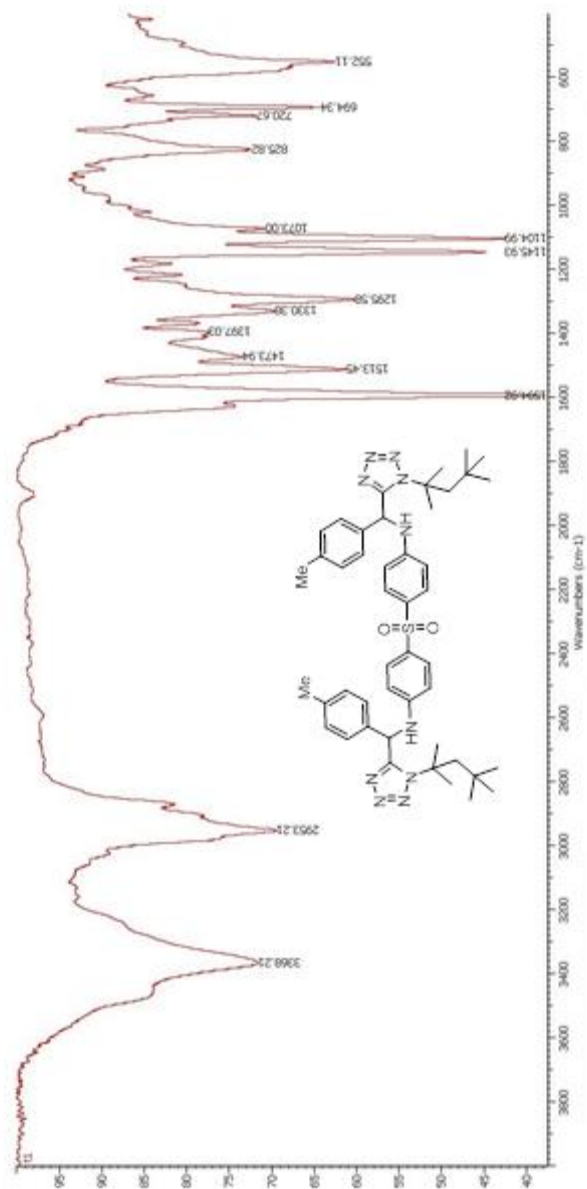
طیف شماره ۷۰: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴۱) در $\text{DMSO}-d_6$



طیف شماره ۷۱: طیف ¹H NMR (300 MHz) در DMSO-*d*₆



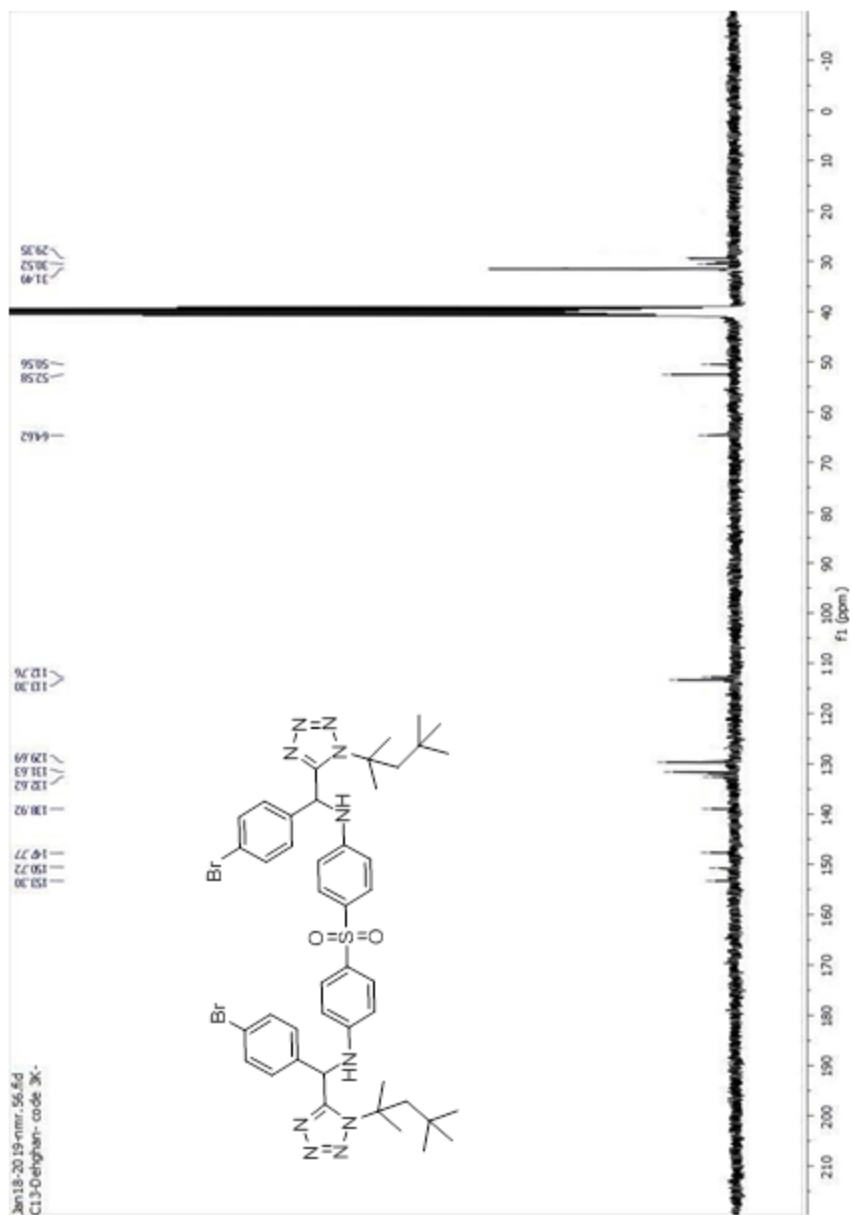
طیف شماره ۷۲: طیف ¹³CNMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴m) در DMSO-*d*₆



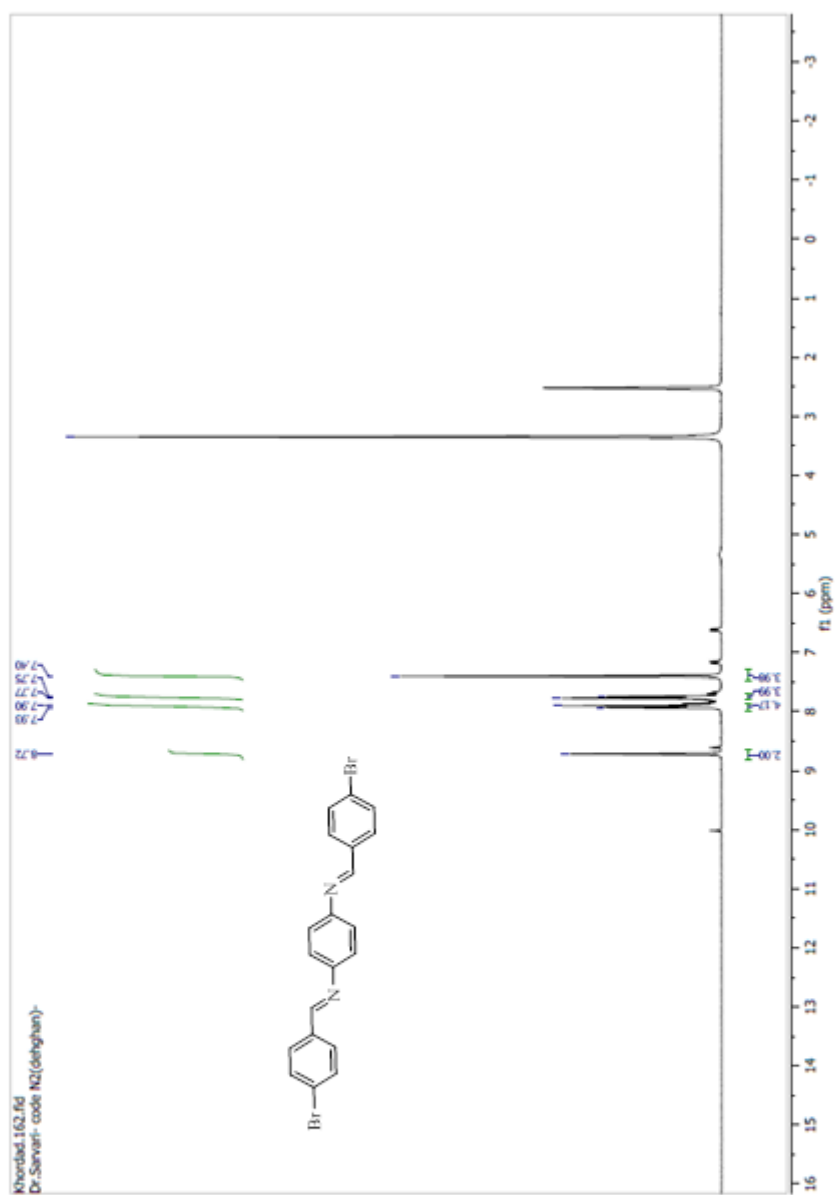
طیف شماره ۷۳: طیف FT-IR ترکیب شماره (۹۴م)



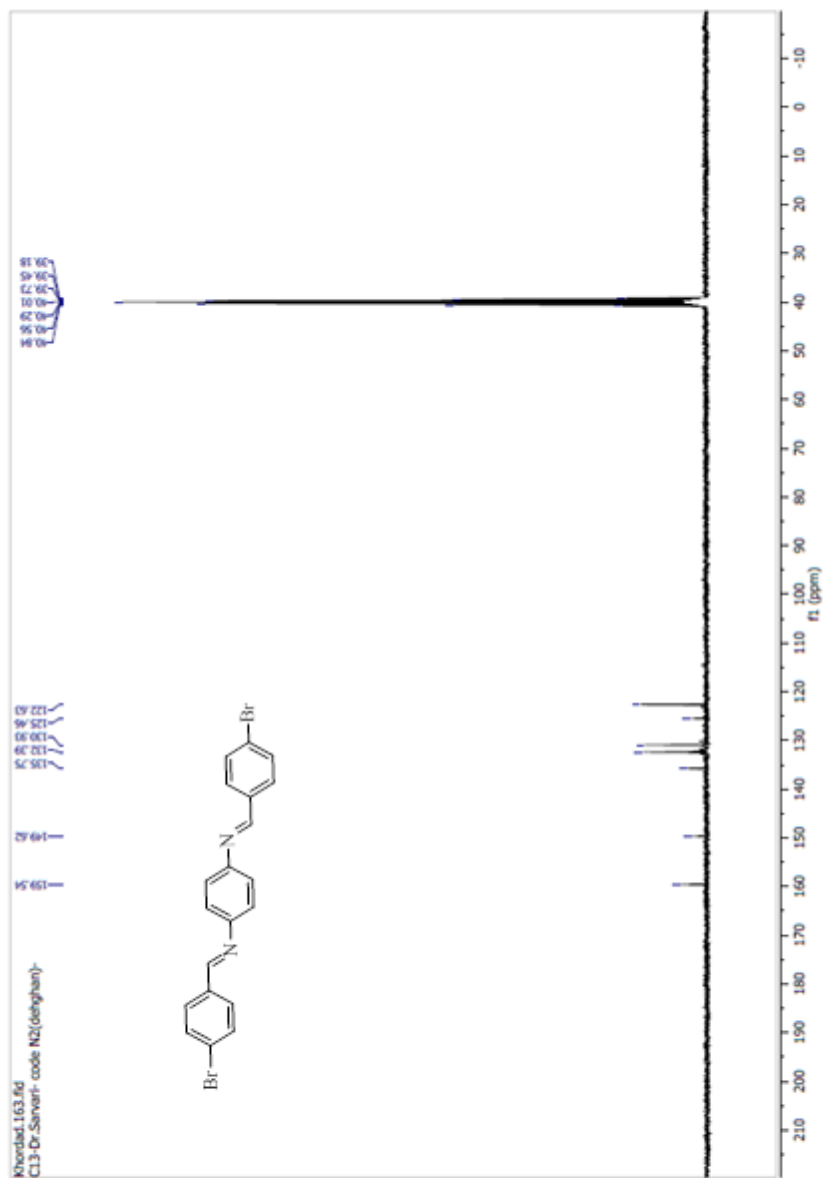
175



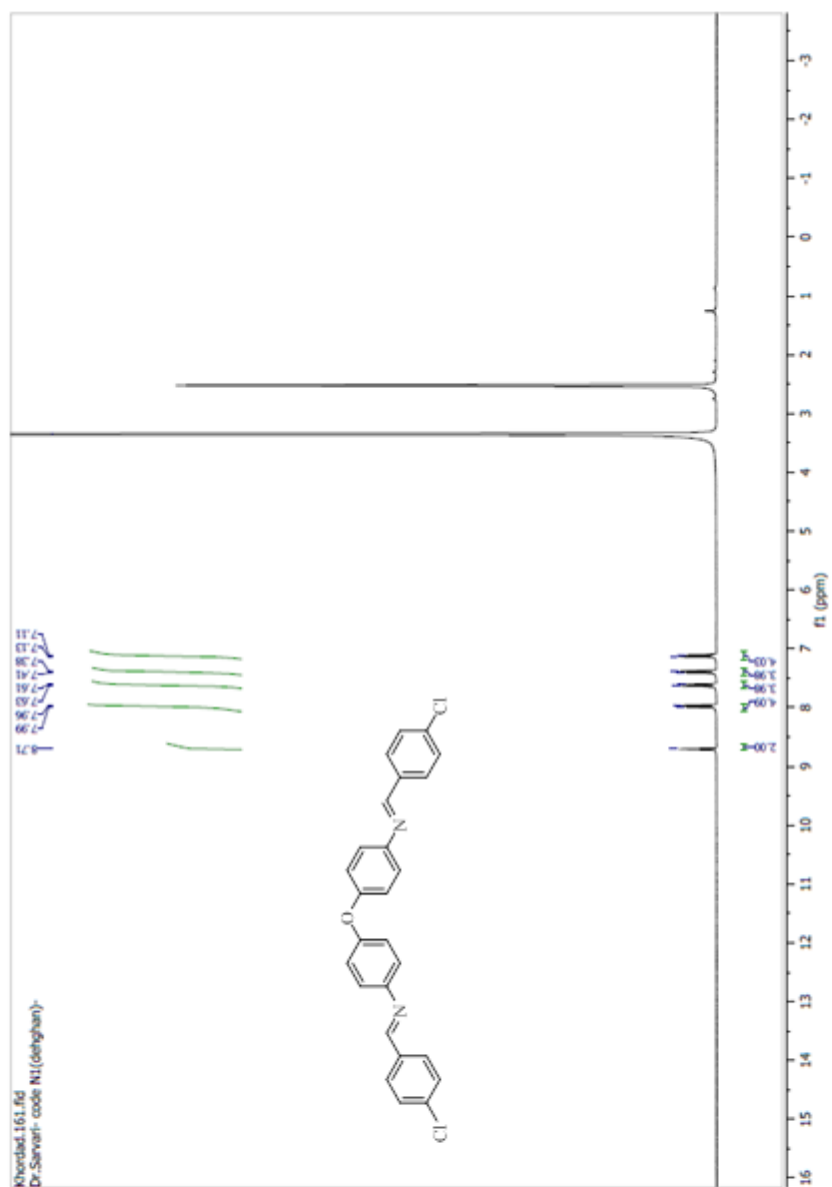
طیف شماره ۷۵: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۹۴n) در $\text{DMSO}-d_6$



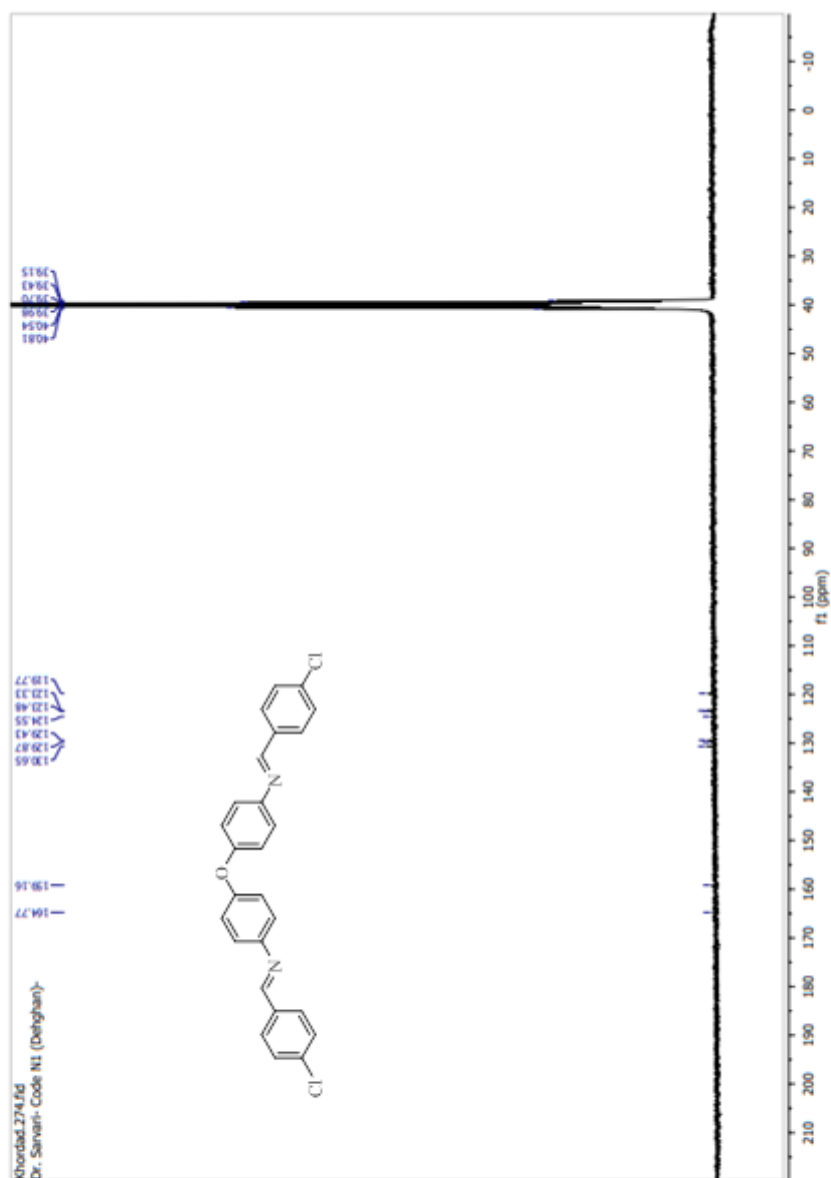
طیف شماره ۷۶: طیف $^1\text{H NMR}$ (300 MHz) ترکیب شماره (۱۰۲a) در $\text{DMSO}-d_6$



طیف شماره ۷۷: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۱۰۲a) در $\text{DMSO}-d_6$



طیف شماره ۷۸: طیف ^1H NMR (300 MHz) ترکیب شماره (۱۰۲b) در $\text{DMSO}-d_6$



طیف شماره ۷۹: طیف ^{13}C NMR (300 MHz) ترکیب شماره ((۱۰۲b)) در $\text{DMSO}-d_6$

Abstract

In this research work, A triple four-component Ugi reaction of isocyanide, amine, aldehyde, and trimesic acid as the acid component with three acidic functional groups in MeOH at reflux conditions has been disclosed. The process employs readily available and low-cost reagents, a convenient synthetic procedure, and mild reaction conditions for the synthesis of pharmacologically significant and structurally interesting compounds with several peptide groups, suitable for dendrimers and self-assembling. Substituents could be independently varied at three different positions.

Also a double four-component Azido-Ugi reaction of isocyanide, TMSN_3 , aldehyde, and 4,4'-sulfonyldianiline with two amine functional groups in MeOH at reflux conditions has been described. The synthesis of pharmacologically and structurally interesting compounds with two 1,5-disubstituted tetrazole rings via a reaction from available and inexpensive reagents under a convenient process and mild reaction conditions has been reported. Modifications in the structure of the reaction product could be followed by varying the aldehyde or isocyanide component.

The products are new and were confirmed by Mass, ^1H NMR, HPLC and ^{13}C NMR spectral studies.

Keywords: Multiple multicomponent reactions, Isocyanide, Peptide, Tetrazole.



Faculty of Chemistry

Ph.D. Thesis in Organic Chemistry

**Isocyanide-Based Multiple Multicomponent Reactions: Synthesis of Compounds
with Peptidic Functional Groups and Heterocyclic Compounds**

By: Negin Dehghan

Supervisor(s):

Dr Hossein Nasr-Isfahani

Dr Afshin sarvary

Advisor:

Mohammad Bakherad

June 2021