

بررسی خواص ضد باکتری و سنتز پی در پی ۱، ۲، ۳-تری آزولها از الکلها و اپوکسیدها در آب

محمد جواهریان^{۱*}، فؤاد کاظمی^۲، محمد رجب کلانترزاده^۱، حسین معتمدی^۳

۱ گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲ گروه شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی در علوم پایه زنجان، ایران

۳ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۲/۲۴

تاریخ تصحیح: ۹۴/۱۲/۱۹

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۱/۱۰

چکیده

هسته‌های تری‌آزول، بخش بسیار مهمی از داروهای ضد میکروبی، ضد درد و ضد التهاب را تشکیل می‌دهند. در این مقاله سنتز تعدادی از ۱، ۲، ۳-تری‌آزولها به روش آزیدار کردن متوالی الکلها و اپوکسیدها و سپس واکنش حلقه‌زایی آزید-آلکین کاتالیز شده با مس (I) در آب توضیح داده شده است. ویژگی بیولوژیکی تعدادی از این ترکیبات هتروسیکل، نسبت به فعالیت‌های ضد میکروبی با استفاده از روش پخش قرص کیری-بوئر^۲ بررسی شده‌اند. نتایج بررسی‌های دقیق بیولوژیکی این ترکیبات بسیار جالب توجه بوده است؛ به طوری که برخی از این ترکیبات نسبت به داروهای استاندارد شناخته شده از قابلیت ضد میکروبی بیش‌تری برخوردار بودند.

واژگان کلیدی: ضد میکروبی، ۱، ۲، ۳-تری‌آزولها، آلکین آزیدها، اپوکسیدها، واکنش کلیک

۱-مقدمه

ترکیبات هتروسیکل نیتروژن دار پنج حلقه‌ای، نقش بسیار مهمی در سیستم‌های بیولوژیکی دارند [۱]. ۱، ۲، ۳-تری‌آزولها در سال‌های اخیر در میان ترکیبات هتروسیکل، به دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی مانند ضد ایدز، ضد قارچ، ضد حساسیت و همین‌طور سنتز آسان به روش کلیک از اهمیت زیادی برخوردار شده‌اند [۲-۴]. واکنش حلقه‌زایی ۱، ۳-دوقطبی گرمایی بین آلکینها و آزیدها بیش از یک قرن است که شناخته شده است. بررسی مکانیزمی این واکنش به وسیله هوسجن و کوچ^۳ در دهه ۱۹۵۰ انجام شده است [۵]. مشخص شده است که افزایش کاتالیزگر مس (I) سرعت واکنش‌های حلقه‌زایی را تا ۱۰^۷ افزایش می‌دهد و همچنین موجب ایجاد ایزومر جهت‌گزين-۱، ۴ به شکل غالب می‌شود [۶]. با توجه به این که ۱، ۲، ۳-تری‌آزولها کاربردهای دارویی ویژه‌ای از خود نشان می‌دهند، از این رو معرفی روش‌های ساده و مؤثر برای سنتز این ترکیبات در یک مرحله می‌تواند بسیار در خور توجه باشد [۷ و ۸].

آزیدهای آلی، ترکیبات میانی باارزشی در سنتز آلی محسوب می‌شوند. از زمان تهیه اولین آزیدها در سال ۱۸۶۴ به وسیله پیتر گریب^۱ تا کنون، این ترکیبات انعطاف‌پذیر و پرنرژژی مورد توجه بسیار پژوهشگران بوده‌اند [۹]. با وجود آن که، در میان انواع روش‌های تهیه آزیدها، واکنش جایگزینی هسته‌دوستی آلکیل یا آریل هالیدها به عنوان یکی از کارآمدترین روش‌ها معرفی می‌شود؛ اما این روش دارای مشکلاتی مانند پیچیدگی و سمی بودن واکنشگرهای مورد استفاده، زمان‌های طولانی، شرایط سخت واکنش و همین‌طور بازده‌های پایین می‌باشد [۱۰-۱۶].

با وجود گزارش‌های متعدد در مورد واکنش‌های حلقه‌گشایی اپوکسیدها، ولی بر اساس اطلاعات ما، تنها تعداد بسیار اندکی گزارش درخصوص باز کردن حلقه‌های اپوکسید به وسیله آزیدها یا سایر هسته‌دوست‌ها بدون حضور انواع کاتالیزورها وجود دارد [۱۷-۲۴]. بدون تردید آب به دلیل ارزان و در دسترس و ایمن بودن از نظر کاری و محیطی، یکی از سبب‌ترین حلال‌های موجود در سنتز آلی است [۲۵-۲۸]. در این مقاله روش سبز، ملایم و مؤثری برای سنتز آلکیل آزیدها و آزیدوالکل‌ها و سپس ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها در آب گزارش شده است.

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد شیمیایی و معرف‌های مورد استفاده

تمامی مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این پژوهش از شرکت‌های مرک، فلوکا و آلدریچ خریداری و بدون خالص‌سازی مجدد استفاده شدند. آلکیل توسیلات‌ها بر اساس روش مرجع شماره ۲۹ سنتز شدند. به منظور بررسی پیشرفت واکنش از روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با صفحه آلومینیومی و سیلیکاژل-60 F254 با ضخامت ۰/۲۵ میلی‌متر (مرک) و لامپ فرابنفش UV 254-336 nm و مخزن ید استفاده شد. دمای ذوب محصولات سنتز شده با دستگاه نقطه ذوب بوچی مدل D-545 اندازه‌گیری شدند. طیف‌های IR به وسیله دستگاه طیف‌سنج مادون قرمز جین باپتیسست آو بومم مدل 450 با استفاده از قرص پتاسیم برمید گزارش شده است. همچنین طیف‌های ¹H NMR توسط دستگاه بروکر آوانس DPX با قدرت ۴۰۰ مگاهرتز در حلال CDCl₃ با استاندارد داخلی TMS و طیف‌های ¹³C NMR با دستگاه بروکر آوانس با قدرت ۷۵ مگاهرتز به دست آمده است. دستگاه ریزموج استفاده شده نیز مدل Micro SYNTH Labstation med CHEM Kit P/N 70140 بوده است.

۲-۲- روش عمومی سنتز آزیدها

در یک هاون خشک پتاسیم کربنات (۵ g)، تری‌اتیلن‌گلیکول دی‌توسیلات (۱۰ mmol، ۴/۵۸ g)، سدیم آزید (g) (۳۰ mmol، ۱/۹۵۳) و DMF (۱ mL) ریخته شد. پس از مخلوط کردن مناسب و اولیه این ترکیبات، مخلوط در دستگاه

¹ Peter Grieb

ریزموج به مدت ۲ دقیقه مورد تابش قرار گرفت. پس از اطمینان از پایان واکنش به وسیله پیگیری با TLC ($\text{CCl}_4/\text{EtOAc}$, 4:1, v/v)، ظرف واکنش در دمای اتاق خنک شد. سپس محصول واکنش به وسیله اتر ($3 \times 50 \text{ mL}$) استخراج و با آب ($3 \times 50 \text{ mL}$) برای حذف DMF باقی مانده شسته شد. حلال با منیزیم سولفات خشک و با دستگاه تبخیرکن چرخان تبخیر شد. آزید مربوط با بازده ۹۵٪ به دست آمد.

۲-۳- روش عمومی سنتز تری آزولها

به مخلوط حاوی یک آلکیل آزید (1 mmol) و فنیل استیلین (1 mmol) در آب خالص (3 mL)، مس سولفات پنج آبه (0.5 mmol , 13 mg) و سدیم آسکوربات (0.5 mmol , 10 mg) افزوده و در دمای اتاق به شدت هم زده شد. پس از اطمینان از پایان واکنش به وسیله پیگیری با TLC، مخلوط واکنش با آب (50 mL) رقیق شد. یک رسوب زرد رنگ به وسیله صاف کردن وزنی به دست آمد. رسوب پس از شست و شو با آب سرد ($2 \times 25 \text{ mL}$)، در دمای اتاق خشک شد. محصول خام به دست آمده به روش تبلور مجدد در آب و اتانول خالص سازی شد. سپس، نقطه ذوب تری آزول خالص شده اندازه گیری و طیف های مربوط گرفته شد.

۲-۴- داده های طیفی برخی محصولات سنتز شده

جدول ۱، ردیف ۱

3- phenylpropyl azide

IR (neat): ν 3028, 2929, 2861, 2097, 1603, 1497, 1454, 1257, 1023, 762, 699 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 δ / ppm): 7.22-7.36 (5H, m), 3.32 (2H, t, $J=8 \text{ Hz}$), 2.75 (2H, t, $J=8 \text{ Hz}$), 2.0 (2H, dt, $J=8 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 142.1, 130.6, 129.3, 127.2, 50.7, 33.6, 30.3.

جدول ۱، ردیف ۴

Diethylene glycol diazide

IR (neat): ν 2926, 2868, 2107, 1440, 1344, 1293, 1131, 763 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 δ / ppm): 3.64 (2H, t, $J=4 \text{ Hz}$), 3.43 (2H, t, $J=4 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 69.99, 50.68.

جدول ۱، ردیف ۳

1-Octyl azide

IR (neat): ν 2936, 2855, 2095, 1466, 1377, 1255, 1113, 788 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 δ / ppm): 3.34 (2H, t, $J=8 \text{ Hz}$), 1.55 (2H, q, $J=8 \text{ Hz}$), 1.28-1.4 (10H, m), 0.87 (3H, t, $J=8 \text{ Hz}$); ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl₃, δ / ppm): 70.82, 31.88, 29.81, 29.14, 28.88, 26.74, 22.66, 14.08.

جدول ۲، ردیف ۲

Diethyleneglycolbis-1*H*-1,2,3-triazole

mp (°C) 158-160; IR (KBr): ν 3135, 2886, 2866, 1464, 1113, 916, 805, 759 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, C₂D₆SO δ / ppm): 7.79 (1H, s), 7.74 (2H, d, *J*= 7.66 Hz), 7.28 (3H, m, *J*= 5.26 Hz), 4.59 (2H, t, *J*= 5.08 Hz), 3.94 (2H, t, *J*= 5.10 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, C₂D₆SO, δ / ppm): 147.71, 128.88, 128.32, 125.80, 120.76, 69.30, 50.40.

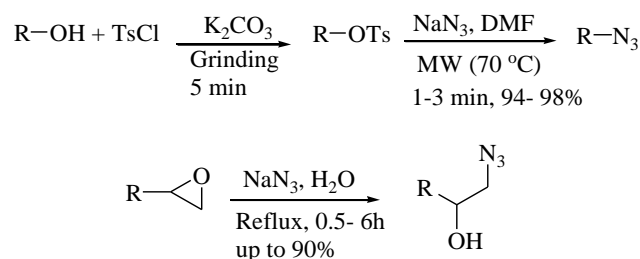
جدول ۲، ردیف ۶

1-Octyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole

mp (°C) 100-102; IR (KBr): ν 3121, 2954, 2919, 2848, 1494, 1078, 759, 962 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, C₂D₆SO δ / ppm): 8.58 (1H, s), 7.44-8.85 (5H, m), 4.38 (2H, t, *J*= 6.9 Hz), 1.84 (2H, q, *J*= 6.8 Hz), 1.24-1.28 (10H, m), 0.83 (3H, t, *J*= 6.8 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, C₂D₆SO, δ / ppm): 141.35, 129.45, 128.23, 125.55, 121.69, 49.97, 31.62, 30.06, 28.96, 28.81, 26.30, 22.51, 14.40.

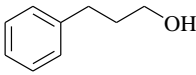
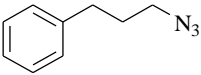
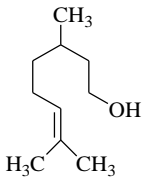
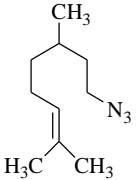
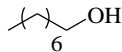
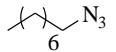
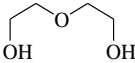
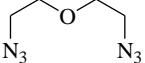
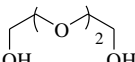
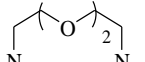
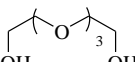
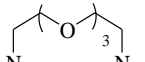
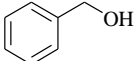
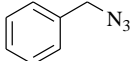

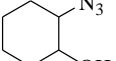
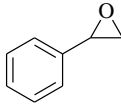
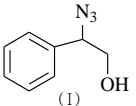
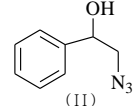
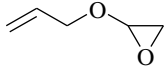
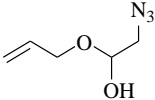
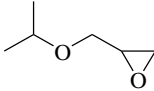
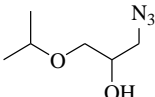
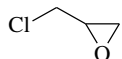
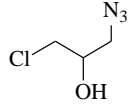

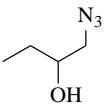
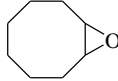
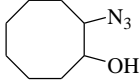
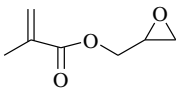
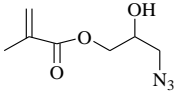
۳-۱- بحث و نتایج

امروزه، پژوهشگران نیاز مبرمی برای طراحی دسته‌های جدیدتری از عوامل ضد میکروبی با ساختارهای شیمیایی متنوع‌تر و عملکرد مؤثرتر در مقایسه با داروهای سنتی احساس می‌کنند. از این رو، این گروه پژوهشی در ادامه تلاش‌های خود جهت سنتز مولکول‌های فعال دارویی، رویکرد پی‌درپی را برای سنتز ترکیبات جدید ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها از آزيددار کردن الکل‌ها و اپوکسیدها و سپس انجام یک واکنش کللیک بین آزیدها و فنیل‌استیلین در آب طراحی کرده است. در این روش، ابتدا الکل در شرایط بدون حلال و به روش سایش با توسیل کلرید به آلکیل توسیلات تبدیل شد. سپس آلکیل توسیلات به دست آمده، با سدیم آزید در یک اجاق ریزموج مورد تابش قرار گرفت [۲۹-۳۱]. همچنین، اپوکسیدها در یک روش سبز، بسیار کاربردی و ساده در اثر واکنش با سدیم آزید در آب بدون افزایش هر گونه کاتالیزگر یا افزودنی دیگر در شرایط تقطیر برگشتی به آزیدوالکل‌ها با بازده بالا و زمان کوتاه تبدیل شدند (شکل ۱، جدول ۱).



شکل ۱- سنتز آلکیل آزیدها از الکل‌ها و اپوکسیدها

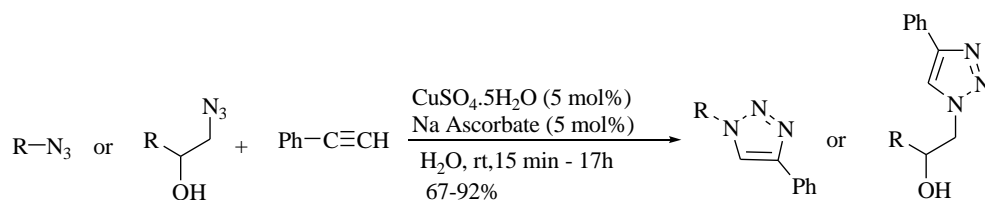
جدول ۱. نتایج حاصل از تهیه آلکیل آزیدها و آزیدوآلکلها از الکلها و اپوکسیدها^۳

ردیف	الکل یا اپوکسید	آلکیل آزید یا آزیدوآلکل	زمان (دقیقه)	بازده (%)
۱			۲	۹۴
۲			۲	۹۶
۳			۱	۹۴
۴			۲	۹۸
۵			۲	۹۵
۶			۲	۹۶
۷			۲	۹۵
۸			۶۰	۹۰
۹		 	۳۰	۸۳
۱۰			۳۰	۶۶
۱۱			۷۵	۶۰
۱۲			۳۰	۴۰
۱۳			۳۰	۲۵
۱۴			۶ (ساعت)	۵۵
۱۵			۳۰	ناچیز

آ- شرایط واکنش؛ مرحله (۱): الکل (۱۰ میلی‌مول)، توسیل کلرید (۱۵ میلی‌مول)، پتاسیم کربنات یا پتاس (۵ گرم) و سایش. مرحله (۲): آلکیل توسیلات (۱۰ میلی‌مول)، سدیم آزید (۳۰ میلی‌مول)، DMF (۱ میلی‌لیتر) و تابش ریزموج.
 ب- شرایط واکنش: اپوکسید (۱۰ میلی‌مول)، سدیم آزید (۱۵ میلی‌مول) در آب و تقطیر برگشتی.
 پ- بازده‌ها، مربوط به محصولات جداسازی شده است.

با توجه به نتایج جدول ۱، انواع الکل‌های ۱°، بنزیلی، الیگو اتیلن گلیکول‌ها و اپوکسیدهای به کار برده شده به ترکیبات آزید و آزیدوالکل مربوط با موفقیت تبدیل شده‌اند. واکنش‌ها با بازده‌های بالا و زمان‌های کوتاه در شرایط بدون حلال، تابش ریزموج و محیط آبی انجام شده‌اند. از جمله نتایج بارزش این سنتزها می‌توان به تهیه گروه‌های عاملی دی‌آزید از اتیلن گلیکول‌ها بدون هر گونه سختی یا محصولات جانبی و مشکلات جداسازی محصول اشاره کرد. بنابراین، شرایط ملایم واکنش، بازده‌های بالا و همین‌طور سنتز آلی به کمک تابش ریزموج^۱ که نقش آن در تسریع واکنش‌های شیمیایی به خوبی شناخته شده است؛ این روش را به عنوان یک روش سراسر است و آسان در تهیه آزیدها معرفی می‌کند. در تهیه آزیدوهیدرین از استیرین اکسید (ردیف ۹)، داده‌های TLC و طیفی NMR حاکی از تولید دو محصول I و II بودند که البته ترکیب I محصول غالب واکنش بود.

پس از تهیه آزیدهای مورد نظر از الکل‌ها و اپوکسیدها، مرحله نهایی واکنش شامل سنتز حلقه پنج تایی تری‌آزول به وسیله حلقه‌زایی آزید-آلکین کاتالیز شده با مس (I)؛ یعنی انجام یک واکنش کلیک بین آزیدها و فنیل‌استیلین در حضور کاتالیزگر مس سولفات و سدیم آسکوربات در آب در دمای اتاق بود (شکل ۲، جدول ۲).

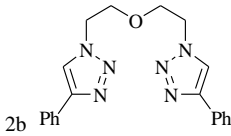
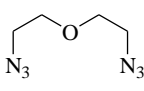
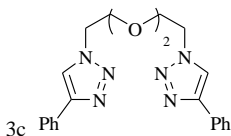
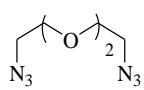
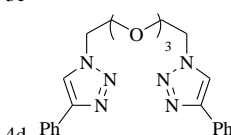
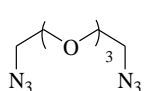
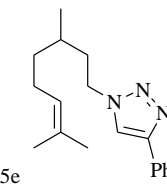
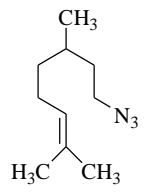
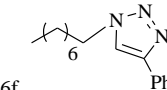
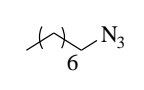
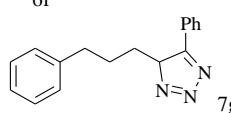
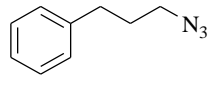
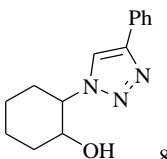
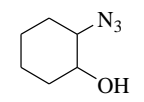
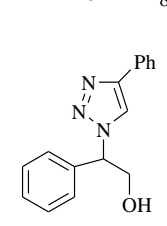
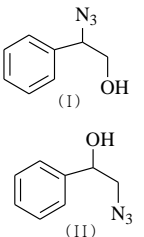
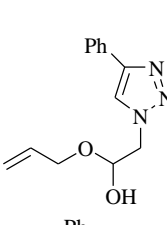
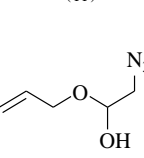
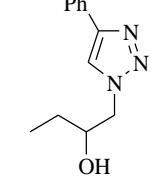
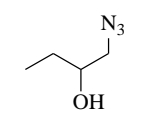
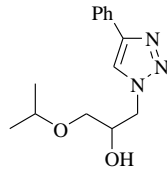
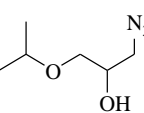


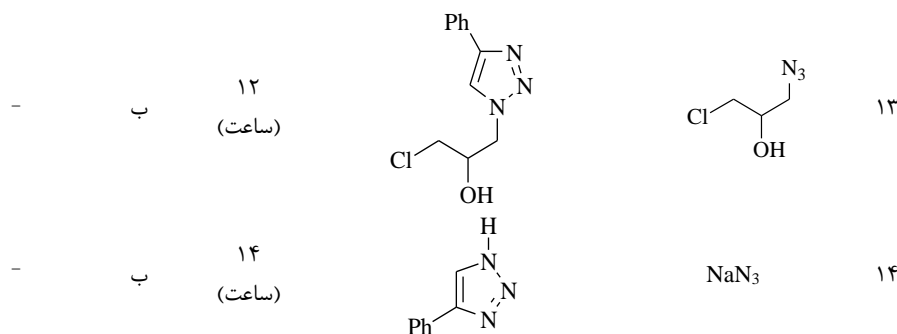
شکل ۲- سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها از آلکیل آزیدها در آب

جدول ۲. نتایج حاصل از سنتز ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها از واکنش حلقه‌زایی آزید-آلکین کاتالیز شده با مس (I) در آب^۳

ردیف	آلکیل آزید	تری‌آزول	زمان (دقیقه)	بازده (%)	نقطه ذوب ^۳ (°C)
۱			۳۵	۶۷	۱۲۴-۱۲۵

^۱ Microwave-Assisted Organic synthesis; MAOS

۱۷۰-۱۷۳	۷۵	۱۵			۲
۱۵۴-۱۵۶	۷۵	۳۰			۳
۱۰۱-۱۰۴	۷۴	۳۰			۴
روغنی	۹۰	۴۵			۵
۷۱-۷۴	۷۷	۳۰			۶
۷۷-۷۹	۹۰	۳۰			۷
۱۷۸-۱۸۱	۷۷	۴۵			۸
۱۲۷-۱۳۰	۹۲	۴۵			۹
روغنی	۹۰	۴۵			۱۰
۱۲۰-۱۲۳	۶۹	۳۰			۱۱
روغنی	۶۹	۱۷ (ساعت)			۱۲



آ: شرایط واکنش: آلکیل یا سدیم آزید (۱ میلی‌مول)، فنیل‌استیلین (۱ میلی‌مول)، کاتالیزگر مس (۵٪ مول)، در آب و هم‌زدن در دمای اتاق.
 ب: واکنش کامل نشده است.
 پ: نقاط ذوب بر اساس مرجع شماره ۲۹.

افزایش سرعت واکنش‌ها تا ۱۰^۶-۱۰^۳ در میسل به خوبی شناخته شده است [۳۲]. بر اساس جست‌وجوی انجام شده در منابع شیمی، هیچ‌گونه گزارشی مبنی بر استفاده از سورفاکتانت‌ها به عنوان کاتالیزگرهای تسریع‌کننده واکنش‌های کلیک مشاهده نشد. به منظور توسعه اهداف این پژوهش، تصمیم گرفته شد که برخی از انواع سورفاکتانت‌ها به عنوان کاتالیزگر انتقال فاز مانند سدیم دودسیل سولفات آنیونی^۱ (SDS) آزمایش شوند. بر خلاف انتظار، واکنش در مقایسه با محیط آبی در زمان طولانی‌تری انجام شد. به همین منظور، برای مطالعه جنبه‌های مختلف به کارگیری میسل‌ها در این واکنش‌ها، سورفاکتانت کاتیونی ستیل‌تری‌متیل‌آمونوم برمید^۲ (CTAB) و غیرآنیونی تریتون X-100^۳ آزمایش شدند. بررسی‌ها حاکی از عدم وجود اختلاف قابل ملاحظه بین سرعت واکنش‌ها با حضور این سورفاکتانت‌ها و بدون آن‌ها بود. بنابراین، با توجه بر ناتوانی سورفاکتانت‌های انتخاب شده در تسریع واکنش و همچنین مشکلات عملی مربوط به جداسازی میسل از محیط آبی و محصولات، متقاعد شدیم که از آب به عنوان یک حلال سبز، فراوان و ایمن و همچنین مؤثر در پیشبرد واکنش کلیک استفاده شود.

مطالعات جدید نشانگر ارزش بالای دارویی ترکیبات ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها است [۳۳-۳۵]. از این‌رو، تصمیم گرفته شد که فعالیت ضد باکتری تعدادی از تری‌آزول‌های سنتز شده (ردیف‌های ۴، ۶، ۷، ۸، جدول‌های ۲ و ۳) بررسی شوند. برای این منظور، در روش پخش دیسک کیربی - بوئر^۴، میکروارگانیزم‌های باسیلوس سابتیلیس^۵ (ATCC 6633) و استافیلوکوکوس

¹ Anionic Sodium dodecyl Sulfate; SDS

² Cetyltrimethylammonium bromide; CTAB

³ Triton X-100

⁴ Kirby-Bauer disc diffusion method

⁵ Bacillus subtilis

اوروس^۱ (ATCC 6538) به عنوان گونه‌های گرم مثبت و اشریکیا کولی^۲ (ATCC 25922) و سودوموناس اروژینوسا^۳ (ATCC 9027) به عنوان گونه‌های گرم منفی انتخاب شدند. این گونه‌های باکتری در صفحات استریل آگار مولر-هینتون^۴ (مرک، آلمان) با پنبه استریل استفاده شدند. غلظت‌های متفاوت انتخاب شده از تری‌آزول‌های شامل ۴۰، ۲۰، ۱۰، ۵ و ۰ mg/mL در حلال DMSO تهیه شدند. دیسک‌های شاهد استریل (۶/۴ mm) با این ترکیبات اشباع شدند. تأثیر دوز بر دیسک به ترتیب ۰/۲، ۰/۴، ۰/۸، ۱/۶ بود. همچنین، دیسک‌های شاهد با حلال DMSO اشباع و به عنوان کنترل منفی در نظر گرفته شدند. دیسک‌های تهیه شده در پارچه‌های کشت ضد عفونی شده قرار داده شدند. کشت‌ها در دمای ثابت ۳۷ °C به مدت ۲۴ ساعت نگه داشته شدند. دیسک‌های حاوی آنتی‌بیوتیک‌های استاندارد شامل پنی‌سیلین، استرپتومایسین و اریترومایسین نیز به عنوان کنترل مثبت و فعالیت‌های ضد باکتری آن‌ها در مقابل باکتری‌های آزمون بررسی شدند. در نهایت، منطقه‌بازداری اطراف هر دیسک اندازه‌گیری و بر اساس میلی‌متر گزارش شد. بررسی‌های دقیق نشان داد که، ترکیب 4d اثر بازداری خوبی بر روی باکتری‌های گرم منفی در همه غلظت‌ها داشت؛ ولی بر روی استافیلوکوکوس اوروس گرم مثبت اثر کم و بر روی باسیلوس سابتیلیس هیچ اثری نداشت. در کمال تعجب، ترکیب 8h اثر بازداری قابل ملاحظه‌ای بر روی چهار نوع باکتری گرم منفی و مثبت در غلظت ۸۰ mg/mL (دوز مؤثر ۳/۲ mg) و منفی در غلظت ۴۰ mg/mL (دوز مؤثر ۱/۶ mg) داشت. این در حالی بود که هیچ کدام از آنتی‌بیوتیک‌های استاندارد چنین گستره عملکرد وسیعی نداشتند. مطالعات دامنه‌دار نشان داده است که فعالیت بیولوژیک ترکیبات آزول خیلی تحت تأثیر ساختار، گروه‌های عاملی متفاوت و استخلاف‌های آن-هاست [۳۶]. دیسک حاوی DMSO هیچ گونه منطقه‌بازداری و تأثیر بازداری در دمای ثابت ۳۷ °C به مدت ۲۴ ساعت نداشت (جدول ۴).

¹ Staphylococcus aureus

² Escherichia coli

³ Pseudomonas aeruginosa

⁴ Sterile Muller-Hinton agar plates (Merck, Germany)

جدول ۳. داده‌های بررسی ضد باکتری ترکیبات 4d، 8h، 6f و 7g

دوز موثر بر دیسک				
گرم منفی	گرم مثبت			
	بسیلوس سابتیلیس (ATCC 6633)	استافیلوکوکوس اوروس (ATCC 6538)	اشریکیا کولی (ATCC 25922)	سودوموناس اروژینوسا (ATCC 9027)
4d	۰/۲	۰ ^ا	۷	۱۲
	۰/۴	۰	۸	۱۴
	۰/۸	۰	۱۲	۲۰
	۱/۶	۰	۹	۱۸
8h	۰/۴	۰	۰	۰
	۰/۸	۰	۰	۰
	۱/۶	۰	۰	۱۴
	۳/۲	۱۹	۲۱	۲۴
6f	۰/۴	۰	۰	۸
	۰/۸	۰	۰	۸
	۱/۶	۰	۰	۸
	۳/۲	۰	۰	۸
7g	۰/۴	۰	۰	۰
	۰/۸	۰	۰	۰
	۱/۶	۰	۸	۰
	۳/۲	۸	۸	۰

آ: قطر منطقه‌ی بازداری (میلی‌متر)، ب: حلال: کلروفرم

جدول ۴. داده‌های بررسی ضد باکتری داروهای استاندارد

ردیف	پنی‌سیلین (۱۰ mg)	استروپتومايسين (۱۰ mg)	اریترومایسین (۱۵ mg)	کنترل (DMSO)
۱	۱۳	۲۲	۲۷	۰
۲	۲۶	۱۲	۲۵	۰
۳	۱۲	۱۶	۰	۰
۴	۰	۰	۰	۰

آ: باکتری‌های گرم مثبت، ب: باکتری‌های گرم منفی

۴- نتیجه‌گیری

در این پژوهش روش آسانی برای تهیه ۳،۲،۱-تری‌آزول‌ها از الکل‌ها و اپوکسیدها به عنوان مواد اولیه از طریق آزیدها و آزیدوهیدرین‌ها در شرایط واکنشی ملایم و سرراست بدون هر گونه واکنش یا محصولات جانبی معرفی شده است. می‌توان

مدعی شد که این روش، رویکردی سازگار با محیط با زیست و قابل قبول از نظر رعایت اصول شیمی سبز و سنتز کلیک است. علاوه بر این، نتایج بررسی‌های ضد باکتری برخی از ترکیبات تری‌آزول سنتز شده نیز، نشان‌دهنده فعالیت ضد باکتری مناسب این ترکیبات در مقایسه با داروهای استاندارد مورد استفاده است. همچنین، با توجه به انجام چندین واکنش در یک روش واقعاً پی‌درپی بدون هر گونه پیش‌آماده‌سازی واکنش دهنده‌ها یا نیاز به خالص‌سازی آزید یا آزیدوهیدرین‌های میانی، موجب کم کردن زمان کلی واکنش و افزایش بازده شده است. در واقع، با توجه به عدم نیاز این روش نسبت به افزایش هر گونه کاتالیزگری برای باز کردن حلقه‌های اپوکسید با سدیم آزید در آب یا آزیددار کردن الکل‌ها و همین‌طور انجام تمام مراحل واکنش‌ها، در آب یا شرایط بدون حلال نسبت به روش‌های گزارش شده قبلی که معمولاً در حلال‌های سمی و زمان‌های طولانی انجام می‌گیرد، موجب ترسیم افق‌های گسترده‌تر در سنتز کلیک می‌شود.

۵- تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز صمیمانه تشکر می‌نمایند.

۶- مراجع

- [۱] حسن پور اکبر، حسین‌زاده خانمیری رحیم، قربانپور خاطره، ابوالحسنی جعفر و موسائی اسکوئی موسی، مجله شیمی کاربردی دانشگاه سمنان، شماره ۳۳، (۱۳۹۳) ص ۵۱.
- [2] D. Kumar, V. B. Reddy and R. S. Varma, *Tetrahedron Letters*, **50** (2009) 2065.
- [3] H. C. Kolb, M. G. Fokin and K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie, International Edition*, **40** (2001) 2004.
- [4] M. Meldal and C. W. Tornøe, *Chemical Reviews*, **108** (2008) 2952.
- [5] R. Huisgen, *Pure & Applied Chemistry*, **61** (1989) 613.
- [6] V. Haridas, Y. K. Sharma, S. Sahu, R. P. Varma, S. Sadanandan and B. G. Kacheshwar, *Tetrahedron*, **67** (2011) 1873.
- [7] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. M. Reddy and S. R. Anjum, *Tetrahedron Letters*, **50** (2009) 6029.
- [8] J. Albadī, J. A. Shiran and A. Mansournezhad, *Journal of Chemical Sciences*, **126** (2014) 147.
- [9] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper and V. Zimmermann, *Angewandte Chemie, International Edition*, **44** (2005) 5188.
- [10] L. E. Martínez, J. L. Leighton, D. H. Carsten and E. N. Jacobson, *Journal of the American Chemical Society*, **117** (1995) 5897.
- [11] R. S. Varma and K. P. Naicker, *Tetrahedron Letters*, **39** (1998) 2915.
- [12] A. R. Hajipour, A. Rajaei and A. E. Ruoho, *Tetrahedron Letters*, **50** (2009) 708.
- [13] M. Ito, K-I. Koyakumar, T. Ohta and H. Takaya, *Synthesis*, (1995) 376.

- [14] C. Yu, B. Liu and L. Hu, *Organic Letters*, **2** (2000) 1959.
- [15] N. Iranpoor, H. Firouzabadi, B. Akhlaghinia and N. Nowrouzi, *Tetrahedron Letters*, **45** (2004) 3291.
- [16] L. Rokhum and G. Bez, *Journal of the Chemical Sciences*, **124** (2012) 687.
- [17] J. Boruwa, J. C. Borah, B. Kalita and N. C. Barua, *Tetrahedron Letters*, **45** (2004) 7355.
- [18] G. Prestat, C. Baylon, M-P. Heck and C. Mioskowski, *Tetrahedron Letters*, **41** (2000) 3829.
- [19] G. Mancilla, M. Femenía-Ríos, A. J. Macías-Sánchez and I. G. Collado, *Tetrahedron*, **64** (2008) 11732.
- [20] G. R. Krishnan and K. Sreekumar, *Polymer*, **49** (2008) 5233.
- [21] V. Polshettiwar and M. P. Kaushik, *Catalysis Communications*, **5** (2004) 515.
- [22] A. R. Kiasat and M. Zayadi, *Catalysis Communications*, **9** (2008) 2063.
- [23] C. Schneider, *Synlett*, **12** (2000) 1840.
- [24] D. Senthilanthan, V. Tamilmani and P. Venuvanalingam, *Journal of the Chemical Sciences*, **123** (2011) 279.
- [25] C. K. Z. Andrade and L. M. Alves, *Current Organic Chemistry*, **9** (2005) 195.
- [26] D. C. Rideout and R. Breslow, *Journal of the American Chemical Society*, **102** (1980) 7816.
- [27] P. A. Grieco, P. Garner and Z. He, *Journal of Organic Chemistry*, **25** (1983) 1807.
- [28] U. M. Lindström, *Chemical Reviews*, **102** (2002) 2751.
- [29] F. Kazemi, A. R. Massah and M. Javaherian, *Tetrahedron*, **63** (2007) 5083.
- [30] M. Javaherian, F. Kazemi and M. Ghaemi, *Chinese Chemical Letters*, **25** (2014) 1643.
- [31] G. Singh, P. Sharma, S. Dadhwal, P. Garg, S. Sharma, N. Mahajan and S. Rawal, *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, **3** (2011) 105.
- [32] H-J. Schneider and A. Yatsimirsky, In *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, Ltd, (2000).
- [33] J-J. Wei, L. Jin, K. Wan and C-H. Zhou, *Bulletin of Korean Chemical Society*, **32** (2011) 229.
- [34] Y. Murti, R. Agnihorti and D. Pathak, *American Journal of Chemistry*, **1** (2011) 42.

[35] W. S. Horne, M. K. Yadav, C. D. Stout and R. Ghadiri, *Journal of the American Chemical Society*, **126** (2004) 15366.

[36] T. Hoffmann and R. Matternich, *Angewandte Chemie, International Edition*, **51** (2012) 8670.

