

## سنتز مشتقات مختلفی از سیستم هتروسیکلی جدید ۳-آکیل-۹-متیل-تترازولو[۵،۱]-

### $[a][3,2,1]$ تری آزولو[۵،۴] پیریمیدین در شرایط بدون کاتالیزور

نیلوفر دیندار فولادلو، صدیقه شیخی محمره، کیوان سعادت و علی شیری\*

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۰۰/۰۸/۱۹ تاریخ تصحیح: ۰۰/۱۱/۱۴ تاریخ پذیرش: ۰۰/۱۱/۲۰

#### چکیده

ترکیبات آزول جوش خورده به پیریمیدین به دلیل شباهت ساختاری به بازهای هتروسیکلی DNA و RNA همواره مورد توجه بوده‌اند. در نتیجه، این ترکیبات می‌توانند به‌عنوان ضد متابولیت‌ها عمل کرده و ترکیبات بیولوژیکی مؤثری به حساب آیند. خواص مفید متعدد آزولوپیریمیدین‌ها مانند کاربردهای مهم صنعتی، کشاورزی و دارویی، به‌ویژه در علوم زیستی، شیمی مواد و شیمی دارویی، ما را به طرف طراحی و سنتز مشتقات مختلف و جالبی از سیستم هتروسیکلی جدید ۳-آکیل-۹-متیل-تترازولو[۵،۱] $[a-5,1]$  [۳،۲،۱] تری آزولو[۵،۴] پیریمیدین سوق داد. به‌منظور سنتز این ترکیبات، ابتدا از واکنش پیش‌ماده ۴،۲-دی‌کلرو-۶-متیل پیریمیدین-۵-آمین (۱) با آمین‌های نوع اول مختلف در حلال ایزوپروپیل الکل تحت شرایط بازروانی، حد واسطه‌هایی از ۲-کلرو-۶-متیل-۲،۱-دی‌هیدروپیریمیدین-۵،۴-دی‌آمین (۲a-e) بدست آمدند که در ادامه با افزودن سدیم‌نیتريت در حضور اسید-کلریدریک، دی‌آزونه شدن صورت گرفته و مشتقاتی از سیستم دو حلقه‌ای ۵-کلرو-۷-متیل-۶،۵-دی‌هیدرو- $H^3$ -[۳،۲،۱] تری آزولو[۵،۴] پیریمیدین (۲a-e) حاصل شدند. سپس از واکنش این ترکیبات با سدیم‌آزید در حلال اتانول تحت شرایط بازروانی مشتقات مختلفی از سیستم هتروسیکلی جدید ۳-آکیل-۹-متیل-تترازولو[۵،۱] $[a-5,1]$  [۳،۲،۱] تری آزولو[۵،۴] پیریمیدین (۲a-e) سنتز شدند. این ترکیبات با حالت آزیدی خود در حال تعادل هستند.

کلمات کلیدی: پیریمیدین، تری آزولوپیریمیدین، تترازولو تری آزولوپیریمیدین، تعادل آزید-تترازول.

#### ۱- مقدمه

ترکیبات حاوی اتم نیتروژن مانند پیریمیدین، تری‌آزول [۱ و ۲]، پتید و تترازول [۳] که در بسیاری از ترکیبات طبیعی یافت می‌شوند، اجزای مهم سازنده تعدادی از داروهای مدرن هستند. در میان هتروسیکل‌های آزولی، [۳،۲،۱] تری آزولو[۵،۴]- $d$  پیریمیدین به‌عنوان یکی از مشابه‌های پورین شامل حلقه‌های جوش خورده تری‌آزول و پیریمیدین، به‌دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی برجسته و دسترسی آسان، توجه دانشمندان را به خود جلب کرده است [۴-۷].

تیکاگرلور<sup>۱</sup> (A) یک مهار کننده پلاکت خون است که توسط آسترانکا<sup>۲</sup> برای پیشگیری از بیماران بزرگسال مبتلا به سندرم حاد کرونری توسعه یافته است [۸]. ترکیب (B) یک مهار کننده NADPH<sup>۳</sup> (نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات) اُکسیداز است که فعال شدن NADPH به واسطه PDGF<sup>۴</sup> (فاکتور رشد مشتق از پلاکت) و تولید ROS<sup>۵</sup> (رادیکال های آزاد) را مهار می کند (IC<sub>50</sub> = 2 μM) [۹]. ترکیب (C) به عنوان مهار کننده گزینش پذیر و برگشت پذیر برای مهار LSD1<sup>۶</sup> شناخته شده است (IC<sub>50</sub> = 0.564 μM) [۱۰]. ترکیب (D) با گزینش پذیری خوبی بین سلول های سرطانی و نرمال، مرگ سلولی را برای رده سرطانی MGC-803 سبب شده است [۱۱]. ترکیب (E) علاوه بر اینکه مهار کننده LSD1 می-باشد؛ فعالیت ضد سرطانی قوی در برابر سرطان خون و غدد لنفاوی از خود نشان داده است [۱۲]. ترکیب (F) نیز به عنوان مهار کننده دوگانه PI3K/mTOR با فعالیت ضد سرطانی در مقیاس نانومولار در برابر برخی رده های سلولی معرفی شده است [۱۳]. (شما ی ۱)

<sup>۱</sup> Ticagrelor

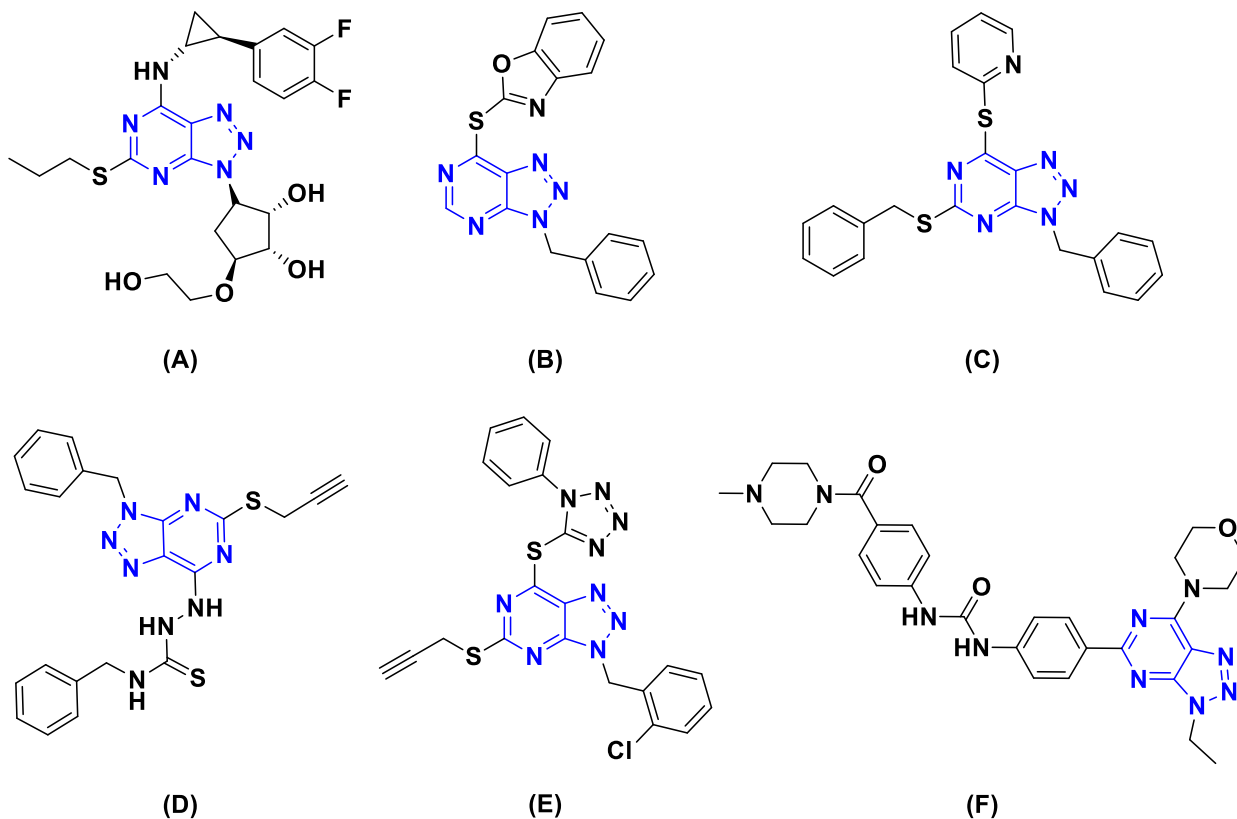
<sup>۲</sup> AstraZeneca

<sup>۳</sup> Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

<sup>۴</sup> Platelet-Derived Growth Factor

<sup>۵</sup> Reactive Oxygen Species

<sup>۶</sup> Lysine specific demethylase 1



شمای ۱- برخی از [۲،۲۰،۱]تری آزولو[۵،۴-d]پیریمیدین‌های فعال بیولوژیکی

بلادین<sup>۱</sup> در سال ۱۸۸۶ واژه تترازول را برای یک هتروآرن پنج‌عضوی شامل چهار هترواتم نیتروژن پیشنهاد داد [۱۴]. در سال ۱۹۷۲ اولین کمپلکس تترازولی توسط پراش اشعه ایکس شناسایی شد [۱۵] و رفتار کئوردیناسیونی آن بطور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفت [۱۶].

پیریمیدین، رایج‌ترین سیستم در میان اسکلت‌های ساختاری حاوی نیتروژن است. پیریمیدین و مشتقات آن طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی و دارویی را از خود بروز می‌دهند [۱۷]. از میان *N*-هتروسیکل‌های جوش‌خورده به پیریمیدین، تترازولوپیریمیدین‌ها ساختارهایی متداول در مولکول‌های مهم دارویی هستند که طیف وسیعی از اهداف دارویی را شامل می‌شوند [۱۸-۲۰]. گزارش شده است که این ترکیبات در درمان چاقی، دیابت، تصلب شرایین، فشار خون بالا، بیماری قلبی کرونری، کلسترول بالا، چربی خون، سرطان تیروئید، کم‌کاری تیروئید، افسردگی، آریتمی قلبی و نارسایی احتقانی قلب استفاده می‌شوند [۲۱-۲۶]. لذا، در شیمی آلی توسعه روش‌های ساده سنتزی برای این مشتقات از اهمیت بسزایی برخوردار است.

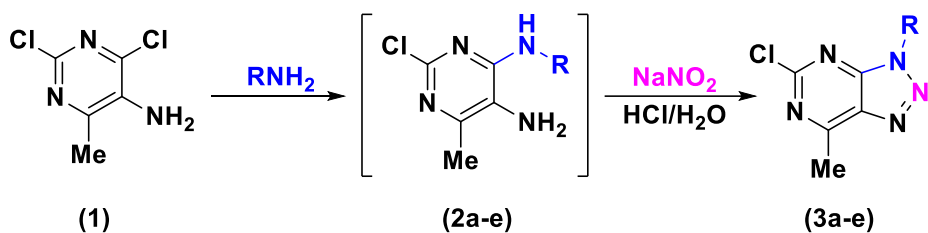
<sup>۱</sup> Bladin

تترازولو [a-5,1] پیریمیدین‌ها نیز ساختارهای شناخته‌شده و ارزشمندی در کشف داروهای محسوب می‌شوند. این مشتقات دارای فعالیت ضد میکروبی [27]، ضد تومور [28]، کاهش قند خون [29] و ضد ویروسی [30] می‌باشند. با این وجود، تحقیقات و مطالعات اندکی در نشریات در مورد سنتز تترازولو پیریمیدین‌ها وجود دارد. برای سنتز مشتقات مختلف تترازولو پیریمیدین، تراکم ترکیبات کربونیل  $\beta, \alpha$ -غیراشباعی (نظیر چالکون‌ها، بازهای مانیخ و آریلیدن پیروویک اسیدها) با 5-آمینو تترازول روش‌های بسیار مهمی هستند [9 و 31-36]. استفاده از فلزات واسطه گران قیمت و سمی، حلال‌های آلی فرار، معرف‌های خورنده، کاتالیزورهای غیرقابل بازیافت و شرایط سخت واکنش برخی از محدودیت‌هایی است که این روش‌ها را کمتر کارآمد جلوه می‌دهد. بنابراین، یک الزام فوری برای گسترش روش‌های کارآمدتر از نظر زیست‌محیطی و اقتصادی در زمینه سنتز تترازولو [a-5,1] پیریمیدین‌ها وجود دارد.

با توجه به اهمیت بیولوژیکی جالب توجه آزلو پیریمیدین‌ها و با در نظر گرفتن این واقعیت که ترکیبی از انواع مختلف هتروسیکل‌ها در یک مولکول می‌تواند یک اسکلت جدید با بهبود فعالیت‌های زیستی تولید کند و همچنین در ادامه تلاش‌های ما در جهت توسعه سیستم‌های هتروسیکلی جدید با پتانسیل بالقوه بیولوژیکی [37-45]، هدف اصلی این پژوهش طراحی و ارائه روشی آسان برای سنتز مشتقات جدیدی از سیستم هتروسیکلی سه حلقه‌ای تترازولو [a-5,1] [3,2,1] تری-آزلو [d-5,4] پیریمیدین (fa-e) از طریق بسته‌شدن حلقه تترازولی بر روی اسکلت تری‌آزلو پیریمیدین‌های (za-e) می‌باشد.

## ۲- بحث و بررسی نتایج

سیستم هتروسیکلی ۳-آلکیل-۹-متیل-تترازولو [a-5,1] [3,2,1] تری‌آزلو [d-5,4] پیریمیدین از جمله سیستم‌های هتروسیکلی جدیدی است؛ که تاکنون گزارشی درباره سنتز آن داده نشده است. برای سنتز این ترکیبات ابتدا از واکنش پیش-ماده 4,2-دی کلرو-6-متیل پیریمیدین-5-آمین (1) با آمین‌های نوع اول مختلف در حلال ایزوپروپیل‌الکل تحت شرایط بازروانی، حدواسط‌های 2-کلرو-6-متیل-2,1-دی هیدرو پیریمیدین-5,4-دی آمین (za-e) بدست آمدند. از آنجاییکه قدرت هسته‌دوستی آمین‌های نوع اول آلیفاتیک بیشتر از آمین نوع اول متصل به حلقه پیریمیدین می‌باشد، رقابت در واکنش جاننشینی هسته دوستی آروماتیکی به نفع حمله آمین نوع اول آلیفاتیک به موقعیت الکترون‌دوستی 4 حلقه پیریمیدین خواهد بود. در ادامه با افزودن سدیم‌نیتريت در حضور اسیدکلریدریک، فرآیند دی‌آزونه‌شدن-حلقوی شدن صورت گرفته [46 و 47] و مشتقاتی از سیستم دو حلقه‌ای 5-کلرو-7-متیل-6,5-دی هیدرو-3H- [3,2,1] تری‌آزلو [d-5,4] پیریمیدین (za-e) حاصل شدند. (شمای 2)



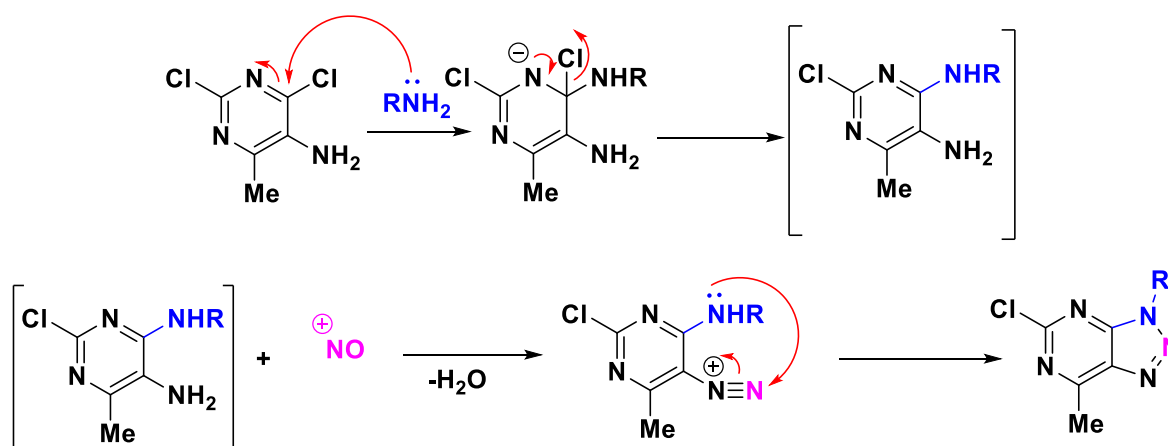
(a) R: **Et**; (b) R: ***i*-Pr**; (c) R: ***i*-Bu**; (d) R: ***n*-Bu**; (e) R: **cyclo-hex**

شمای ۲- روش سنتز ترکیبات [۳،۲،۱]تری آزولو[۵،۴-*d*]پیریمیدین (۳a-e)

مشخصه سنتز این ترکیبات در طیف FT-IR، حذف ارتعاش‌های کششی متقارن و نامتقارن مربوط به گروه  $\text{NH}_2$  استخلاف شده در موقعیت ۵ پیریمیدین (۱) است. در طیف جرم این ترکیبات نیز ظهور پیک یون مولکولی و پیک‌هایی مربوط به شکستن گروه‌های آلکیل (اتیل، ایزوپروپیل، ایزوبوتیل، بوتیل نرمال و سیکلوهگزیل) از روی سیستم تری آزولوپیریمیدین جوش خورده دلیلی بر سنتز موفقیت آمیز می‌باشد.

آنچه که بدیهی به نظر می‌رسد این است که در این مسیر سنتزی، آمین‌های نوع اول آلیفاتیک از طریق مکانیسم جانشینی هسته‌دوستی آروماتیکی ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ) از نوع افزایش-حذف جایگزین کلر موقعیت ۴ پیریمیدین شده اند. در ادامه با سرد کردن مخلوط واکنش حاوی ترکیبات (۲a-e) تا دمای صفر درجه سانتی‌گراد و افزودن محلول اسید کلریدریک/سدیم نیتريت، واکنش دی‌آزوتاسیون انجام گرفته و مشتقاتی از سیستم دوحلقه‌ای [۳،۲،۱]تری آزولو[۵،۴-*d*]پیریمیدین (۳a-e) سنتز شده‌اند.

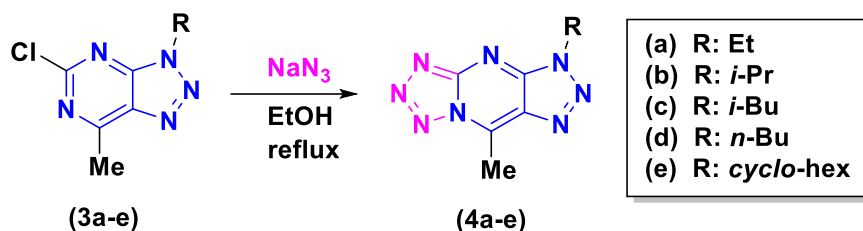
(شمای ۳)



شمای ۳- مکانیسم پیشنهادی برای سنتز ترکیبات [۳،۲،۱]تری آزولو[۵،۴-*d*]پیریمیدین (۳a-e)

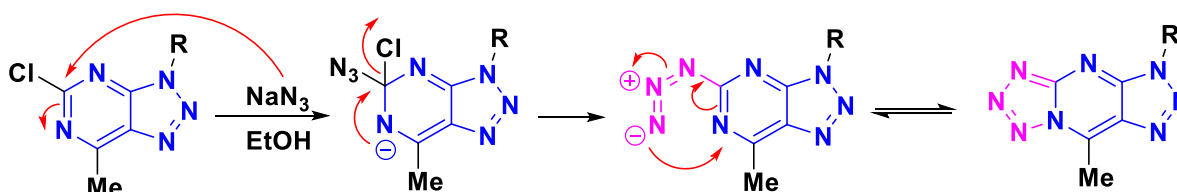
سپس از واکنش تری آزولوپیریمیدین‌های (۳a-e) با سدیم‌آزید در حلال اتانول تحت شرایط بازروانی، مشتقات مختلفی از سیستم هتروسیکلی جدید ۳-آلکیل-۹-متیل-تترازولو[۵،۱-*a*][۳،۲،۱]تری آزولو[۵،۴-*d*]پیریمیدین (۴a-e) سنتز شدند.

(شمای ۴)



شماى ۴- روش سنتز ترکیبات ۳-آلکیل-۹-متیل-تترازولو [۳،۲،۱] [a-۵،۱] تری آزولو [d-۵،۴] پیریمیدین (۴a-e)

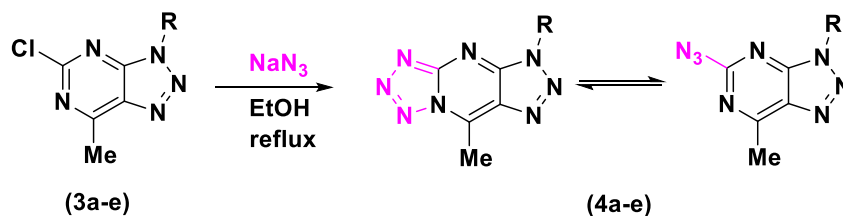
مکانیسم این واکنش همانطور که در شماى ۵ به تصویر کشیده شده است؛ از طریق جانشینی هسته‌دوستی آروماتیکی آزید با کلر موقعیت ۲ پیریمیدین و سپس حلقوی شدن و تشکیل تترازول جوش خورده به پیریمیدین پیش می‌رود:



شماى ۵- مکانیسم پیشنهادی برای سنتز ترکیبات ۳-آلکیل-۹-متیل-تترازولو [۳،۲،۱] [a-۵،۱] تری آزولو [d-۵،۴] پیریمیدین (۴a-e)

ساختار تمامی مشتقات این سیستم جدید هتروسیکلی از طریق تجزیه و تحلیل دقیق طیف‌های FT-IR، جرم،  $^1\text{H NMR}$ ،  $^{13}\text{C NMR}$  و آنالیز عنصری مورد شناسایی و تأیید قرار گرفته‌اند. به‌عنوان مثال در طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب (۴d) در حلال کلروفرم دوتره، یک پیک سه تایی با سطح زیر پیک معادل سه هیدروژن و ثابت جفت‌شدن برابر ۶ هرتز در ناحیه  $\delta$  ۰/۹۴-۰/۹۹ ppm مربوط به هیدروژن‌های  $\text{CH}_3$  گروه بوتیل، یک پیک چندتایی با سطح زیر پیک معادل دوهیدروژن در ناحیه  $\delta$  ۱/۳۴-۱/۴۲ ppm مربوط به هیدروژن‌های  $\text{CH}_2$  گروه بوتیل، یک پیک چندتایی با سطح زیر پیک معادل دو هیدروژن در ناحیه  $\delta$  ۱/۹۷-۲/۰۷ ppm مربوط به هیدروژن‌های  $\text{CH}_2$  گروه بوتیل، یک پیک یکتایی با سطح زیر پیک معادل سه هیدروژن در ناحیه  $\delta$  ۳/۰۱ ppm مربوط به هیدروژن‌های متیل متصل به حلقه پیریمیدین و یک پیک سه تایی با سطح زیر پیک معادل دو هیدروژن و ثابت جفت‌شدن برابر ۶ هرتز در ناحیه  $\delta$  ۴/۶۴-۴/۶۸ ppm مربوط به هیدروژن‌های  $\text{CH}_2$  متصل به اتم نیتروژن تری‌آزول مشاهده شد. در طیف  $^{13}\text{C NMR}$  این ترکیب، مشاهده پیک‌های ۳۱/۴، ۲۰/۴، ۱۹/۸، ۱۳/۴، ۴۷/۱ و ۱۳۴/۸، ۱۵۰/۲، ۱۵۸/۱ و ۱۶۵/۴ مربوط به ۴ کربن آروماتیک دلیلی بر سنتز ترکیبی با ۹ کربن نامعادل مطابق با ساختار پیشنهادی است. همچنین، وجود پیک یون مولکولی در  $(m/z) = ۲۳۲$  در طیف جرم بیانگر سنتز این ترکیب می‌باشد.

نکته چالش برانگیز در این پژوهش با بررسی طیف FT-IR ترکیبات (۴a-e) نمود پیدا کرد. مشاهده یک ارتعاش کششی قوی در ناحیه  $2142-2146 \text{ cm}^{-1}$  که می‌توانست مربوط به گروه آزید در این ترکیبات باشد این نتیجه را در پی داشت که به احتمال زیاد ترکیبات تترازولی مذکور با حالت آزیدی خود در حال تعادل هستند. (شمای ۶)



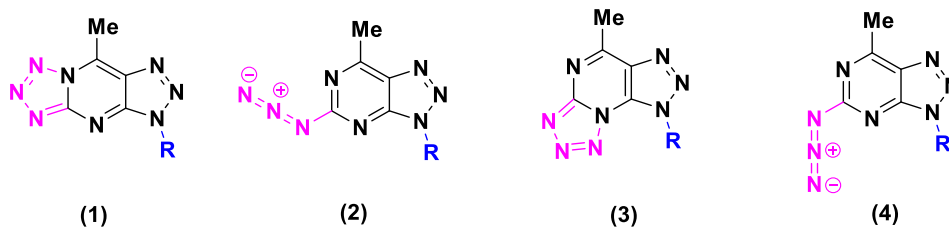
(a) R: Et; (b) R: *i*-Pr; (c) R: *i*-Bu; (d) R: *n*-Bu; (e) R: *cyclo*-hex

شمای ۶- ارتباط تعادلی ترکیبات ۳-آلکیل-۹-متیل-تترازولو[۵,۱-*a*][۳,۲,۱]تری‌آزولو[۵,۴-*d*]پیریمیدین (۴a-e) با مشابه‌های آزیدی

۲-۱- بررسی محاسباتی تعادل مشتقات مختلفی از سیستم هتروسیکلی جدید ۳-آلکیل-۹-متیل-

تترازولو[۵,۱-*a*][۳,۲,۱]تری‌آزولو[۵,۴-*d*]پیریمیدین و فرم آزیدی این ترکیبات

با توجه به وجود تعادل بین ساختار آزید-تترازول، مطالعه نظری بر روی مشتقات سنتز شده شامل مشتق اتیل، ایزوپروپیل، *n*-بوتیل، ایزوبوتیل، سیکلوهگزیل انجام شد. در این قسمت، ساختارهای آزیدی و تترازولی که از لحاظ تشکیل شدن، محتمل بودند؛ مورد بررسی مکانیسمی قرار گرفتند. شمای ۷ این ساختارها را نشان می‌دهد.



R: Et, *i*-Pr, *i*-Bu, *n*-Bu, *cyclo*-hex

شمای ۷- ساختارهای آزیدی و تترازولی محتمل برای ترکیبات (۴a-e)

بنا بر ساختارهای فوق، مطالعه نظری بر روی پارامتر انرژی آزاد گیبس ساختارهای مذکور و همچنین انرژی حالات گذار بین ساختارهای ۲ با ۱ و ۴ با ۳ انجام گرفت. در ابتدا مدل‌های ورودی توسط برنامه گوسین ۰۹ (ریویژن A.01) مورد بهینه‌سازی هندسی قرار گرفتند و سپس بر روی ساختارهای بهینه شده هر ترکیب و ساختارهای حالت گذار، محاسبه فرکانس انجام شد. با بررسی خروجی محاسبه فرکانس برای ساختارهای ۱ تا ۴ مشخص شد که ساختار آن‌ها مینیمم موضعی در منحنی انرژی آن‌هاست، زیرا فرکانس موهومی برای این ساختارها دیده نشد. در مورد حالات گذار ۲ به ۱ و ۴ به ۳، یک فرکانس موهومی با

مد ارتعاشی مرتبط با جهت واکنش دیده شد و همچنین ساختارهای حالت گذار با انجام محاسبه IRC (Intrinsic Reaction Coordination) و رسیدن به ماده اولیه و محصول موردنظر از هر دو طرف منحنی انرژی، تایید شدند. در ادامه، انرژی گیبس هر ساختار به همراه تصحیح انرژی نقطه صفر اعمال شده مربوطه، استخراج گردید. لازم به ذکر است تمامی محاسبات با سه روش wB97xD, M06-2X, B3LYP و مجموعه پایه 6-311++g(2d,p) انجام شدند. جدول زیر اطلاعات ترموشیمیایی مربوط به هر ساختار را گزارش می‌کند. جهت سهولت در گزارش، این داده‌ها با یکدیگر به صورت نسبی لحاظ شده و نسبت به هم مورد قیاس قرار گرفته‌اند. (جدول ۱)

جدول ۱- انرژیهای آزاد گیبس نسبی ساختارهای ۱ تا ۴ و حالات گذار ۲ به ۱ و ۴ به ۳ (برحسب  $\text{Kcal.mol}^{-1}$ )

متد محاسباتی			ساختار
wB97xD/6-311++g(2d,p)	M06-2X/6-311++g(2d,p)	B3LYP/6-311++g(2d,p)	
۵/۷۱	۷/۰۷	۱۰/۶۲	1-Et
۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	2-Et
۲۶/۱۸	۲۷/۴۲	۲۵/۴۹	TS2-1-Et
۷/۳۷	۸/۱۰	۱۲/۵۷	3-Et
۰/۷۰	۰/۷۳	۰/۰۰	4-Et
۲۶/۷۷	۲۸/۹۸	۲۶/۲۷	TS4-3-Et
۵/۸۰	۶/۶۱	۹/۴۴	1- <i>i</i> -Pr
۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	2- <i>i</i> -Pr
۲۵/۸۸	۲۴/۱۲	۲۴/۱۲	TS2-1- <i>i</i> -Pr
۸/۱۳	۱۱/۳۴	۱۱/۳۴	3- <i>i</i> -Pr
۰/۹۶	۰/۳۰	۰/۳۰	4- <i>i</i> -Pr
۲۷/۱۸	۲۵/۲۴	۲۵/۲۴	TS4-3- <i>i</i> -Pr
۵/۱۹	۶/۱۶	۱۱/۰۹	1- <i>n</i> -Bu
۰/۰۰	۰/۳۵	۰/۰۰	2- <i>n</i> -Bu
۲۶/۰۷	۲۶/۰۲	۲۵/۹۱	TS2-1- <i>n</i> -Bu
۷/۱۵	۷/۵۴	۱۲/۸۷	3- <i>n</i> -Bu
۰/۵۶	۰/۰۰	۱/۵۷	4- <i>n</i> -Bu
۲۶/۹۷	۲۸/۴۶	۲۶/۷۱	TS4-3- <i>n</i> -Bu
۶/۰۴	۶/۹۹	۱۰/۸۹	1- <i>i</i> -Bu
۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	2- <i>i</i> -Bu
۲۵/۱۳	۲۷/۷۵	۲۵/۶۶	TS2-1- <i>i</i> -Bu
۶/۶۷	۷/۵۶	۱۲/۵۶	3- <i>i</i> -Bu
۰/۰۶	۰/۵۸	۰/۵۲	4- <i>i</i> -Bu
۲۶/۴۳	۲۸/۳۱	۲۶/۴۲	TS4-3- <i>i</i> -Bu
۵/۲۴	۵/۷۵	۹/۰۶	1- <i>cyclo</i> -Hexyl
۰/۰۰	۰/۵۸	۰/۰۰	2- <i>cyclo</i> -Hexyl
۲۵/۳۶	۲۷/۲۶	۲۴/۰۳	TS2-1- <i>cyclo</i> -Hexyl
۷/۴۳	۶/۴۰	۱۰/۷۴	3- <i>cyclo</i> -Hexyl
۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۲۳	4- <i>cyclo</i> -Hexyl
۲۶/۳۳	۲۷/۶۲	۲۴/۸۵	TS4-3- <i>cyclo</i> -Hexyl



با توجه به داده‌های جدول فوق مشخص می‌شود که در تمامی متدهای DFT مورد استفاده، ساختار شماره ۲ که به صورت آزیدی دیده می‌شود (به استثنای مشتق *cyclo-Hexyl* و *n-Bu* در متد M06-2X) پایدارترین ساختار موجود در تعادل آزید-تترازول می‌باشد. همچنین می‌توان دید که انرژی آزاد گیبس ساختار حالت گذار ۲ به ۱ در تمامی مشتق‌ها اندکی از ساختار حالت گذار ۴ به ۳ کمتر می‌باشد. لذا طبق نتایج مشاهده می‌شود که ساختار آزیدی انرژی نسبی پایین‌تری نسبت به ساختار تترازولی داشته و لذا پایدارتر است و تعادل تمایل بیشتری بر تشکیل ساختار آزیدی دارد. انرژی نسبی حالات گذار در این تعادل در بازه بین ۲۴-۲۹ کیلوکالری بر مول به دست آمده است که این سد انرژی نسبتاً پایین، وجود تعادل آزید-تترازول در ساختارهای فوق را توجیه می‌کند و بنابراین می‌توان وجود هر دو ساختار آزیدی و تترازولی را در محصولات سنتز شده تایید کرد. نتایج ترموشیمیایی محاسباتی با وجود پیک جذبی مربوط به گروه آزید در طیف FT-IR ترکیبات سنتز شده در تایید و تکمیل هم قرار می‌گیرند. به سبب تشابه، تنها تصاویر ساختارهای محاسبه شده با متد محاسباتی B3LYP/6-311++g(2d,p) در انتهای بخش ضمایم به نمایش درآمده است.

### ۳- بخش تجربی

#### ۳-۱- مشخصات مواد و دستگاه‌های استفاده شده

واکنشگرها و مواد شیمیایی به کار رفته در این تحقیق از شرکت مواد شیمیایی مرک آلمان و فلوکای سوئیس تهیه شد. کروماتوگرافی لایه نازک با استفاده از ورقه‌های سیلیکاژل 60GF-254 انجام شد.

نقاط ذوب با استفاده از لوله‌های موئین در دستگاه تعیین نقطه ذوب Electrothermal 9200 گرفته شد. طیف‌های FT-IR در دستگاه Avatar 370 FT-IR Thermo Nicolet و به صورت قرص KBr بدست آمد. طیف‌های Mass توسط دستگاه Varian Mat CH-7 در ۷۰ الکترون‌ولت اسکن شد. طیف‌های  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) و  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz) توسط دستگاه Bruker Avance DRX-300 آنالیز شد.

مقادیر جابجایی شیمیایی (Chemical Shift) بر حسب ppm و مقادیر ثابت کوپلاژ بر حسب Hertz گزارش شده‌اند که از تری‌متیل سیلان (TMS) بعنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

#### ۳-۲- تهیه ۶-متیل-۵-نیتروپیریمیدین-۲،۴-دی‌ان

۶-متیل اوراسیل (۸۲ میلی‌مول، ۱۴ گرم) در اسیدسولفوریک (۵۲ میلی‌لیتر) در دمای محیط حل شد و محتوای ارلن در حمام یخ قرار گرفت. در شرایطی که دمای واکنش به کمک حمام یخ پایین نگه داشته شد، اسیدنیتریک دودکننده (۱۲ میلی‌لیتر) قطره‌قطره به محلول اضافه شد و طی مدت ۲ ساعت مواد با یکدیگر مخلوط و واکنش انجام شد. مخلوط واکنش به

آهستگی به ظرفی حاوی یخ خرد شده اضافه و به سرعت شروع به همزدن شد و در نهایت رسوب حاصله توسط قیف بوشنر صاف و در معرض هوا خشک شد (نقطه ذوب: بالاتر از  $250^{\circ}\text{C}$ ، بازده: ۸۵٪).

### ۳-۳- تهیه ۴،۲-دی کلرو-۶-متیل-۵-نیتروپیریمیدین

به مخلوطی از ترکیب ۶-متیل-۵-نیتروپیریمیدین-۴،۲ ( $H^3, H^1$ ) دی آن (۱۰ میلی مول، ۳ گرم) در  $\text{POCl}_3$  (۱۰ میلی لیتر)،  $N,N$ -دی اتیل آنیلین (۳ میلی لیتر) افزوده و مخلوط واکنش به مدت پنج ساعت بازروانی شد. بعد از کمی سرد شدن، مخلوط واکنش کم کم به ظرف حاوی یخ خرد شده اضافه و همزمان شروع به همزدن شد. رسوب تشکیل شده صاف و در حلال پترولیم اتر متبلور شد (نقطه ذوب:  $45^{\circ}\text{C}$ ، بازده: ۷۰٪).

### ۳-۴- تهیه ۴،۲-دی کلرو-۶-متیل پیریمیدین-۵-آمین (۱)

رسوب ۴،۲-دی کلرو-۶-متیل-۵-نیتروپیریمیدین (۵/۶ میلی مول، ۱ گرم) در استیک اسید گلاسیال (۲۰ میلی لیتر) حل شد و داماسنجی در محلول قرار گرفت. پودر آهن (۱ گرم) آهسته آهسته به محلول اضافه شد، بعد از مشاهده تغییر ناگهانی دما، به محلول حاصل ۲ ساعت زمان داده شد. سپس رسوب حاصل با قیف بوشنر صاف شده و محلول زیر صافی تحت فشار کاهش-یافته حذف شد تا محصول مورد نظر بدست آید (نقطه ذوب:  $110^{\circ}\text{C}$ ، بازده: ۸۰٪).

### ۳-۵- تهیه ۵-کلرو-۳-آلکیل-۷-متیل- $H^3$ -تری آزولو [۳،۲،۱]- $d_{5,4}$ پیریمیدین (۳a-e)

به محلولی از ترکیب ۴،۲-دی کلرو-۶-متیل پیریمیدین-۵-آمین (۱) (۱ میلی مول، ۰/۱۷۸ گرم) در حلال ایزوپروپیل الکل (۵ میلی لیتر)، آلکیل آمین (۳ میلی لیتر) اضافه گردید. مخلوط واکنش به مدت ۱۲ ساعت تحت بازروانی در دمای  $120^{\circ}\text{C}$  قرار گرفت. بعد از اتمام واکنش، مخلوط واکنش در ظرف حاوی آب و یخ سرد شد و به منظور اسیدی کردن محیط واکنش، مخلوطی از اسید کلریدریک و آب افزوده شد. سپس با اضافه کردن نمک سدیم نیتريت (۰/۲ گرم)، مخلوط واکنش به مدت ۲ ساعت درون ظرف آب و یخ بر روی همزن مغناطیسی قرار گرفت. در نهایت با تبخیر حلال تحت فشار کاهش یافته محصول مورد نظر به صورت جامد تهیه شد و رسوب حاصله بعد از شستشو با آب، در حلال  $n$ -هگزان متبلور گردید.

### ۵-کلرو-۳-اتیل-۷-متیل- $H^3$ -تری آزولو [۳،۲،۱]- $d_{5,4}$ پیریمیدین (۳a)

این ترکیب به صورت پودر قهوه‌ای رنگ بدست آمد (نقطه ذوب:  $65^{\circ}\text{C}$ ، بازده: ۷۰٪).

Brown powder; yield = 70%; mp =  $65^{\circ}\text{C}$ ; IR (KBr disc,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  2978 (CH aliphatic), 1598 (C=N), 1476, 1447 (C=C), 793 (C-Cl). MS (m/z): 198 ( $M^+$ ), 167 ( $M^+ - C_2H_5$ ). Anal. calcd for  $C_7H_8ClN_5$ : C, 42.54; H, 4.08; N, 35.44%; found: C, 42.50; H, 4.06; N, 35.41%.

۵-کلرو-۳-ایزوپروپیل-۷-متیل- $H^3$ -[۳،۲،۱]-تری آزولو[ $d-5,4$ ]پیریمیدین (۳b)

این ترکیب به صورت پودر زرد رنگ بدست آمد (نقطه ذوب :  $62-65^{\circ}C$ ، بازده: ۸۰٪).

Yellow powder; yield = 80%; mp = 62-65  $^{\circ}C$ ; IR (KBr disc,  $cm^{-1}$ ) v 2983 (CH aliphatic), 1597 (C=N), 1462 (C=C), 792 (C-Cl). MS (m/z): 212 ( $M^+$ ), 168 ( $M^+-C_3H_7$ ). Anal. calcd for  $C_8H_{10}ClN_5$ : C, 45.40; H, 4.76; N, 33.09%; found: C, 45.36; H, 4.73; N, 33.05%.

۵-کلرو-۳-ایزوبوتیل-۷-متیل- $H^3$ -[۳،۲،۱]-تری آزولو[ $d-5,4$ ]پیریمیدین (۳c)

این ترکیب به صورت پودر نارنجی رنگ بدست آمد (نقطه ذوب :  $70^{\circ}C$ ، بازده: ۶۰٪).

Orange powder; yield = 60%; mp = 70  $^{\circ}C$ ; IR (KBr disc,  $cm^{-1}$ ) v 2963 (CH aliphatic), 1596 (C=N), 1464, 1433 (C=C), 791 (C-Cl). MS (m/z): 225 ( $M^+$ ), 182 ( $M^+-C_3H_7$ ). Anal. calcd for  $C_9H_{12}ClN_5$ : C, 47.90; H, 5.36; N, 31.03%; found: C, 47.88; H, 5.33; N, 30.99%.

۳-بوتیل-۵-کلرو-۷-متیل- $H^3$ -[۳،۲،۱]-تری آزولو[ $d-5,4$ ]پیریمیدین (۳d)

این ترکیب به صورت پودر قهوه‌ای رنگ بدست آمد (نقطه ذوب :  $78-80^{\circ}C$ ، بازده: ۵۰٪).

Brown powder; yield = 50%; mp = 78-80  $^{\circ}C$ ; IR (KBr disc,  $cm^{-1}$ ) v 2963 (CH aliphatic), 1596 (C=N), 1463, 1407 (C=C), 791 (C-Cl). MS (m/z): 225 ( $M^+$ ), 182 ( $M^+-C_3H_7$ ). Anal. calcd for  $C_9H_{12}ClN_5$ : C, 47.90; H, 5.36; N, 31.03%; found: C, 47.86; H, 5.34; N, 30.01%.

۵-کلرو-۳-سیکلوهاگزیل-۷-متیل- $H^3$ -[۳،۲،۱]-تری آزولو[ $d-5,4$ ]پیریمیدین (۳e)

این ترکیب به صورت پودر سفید رنگ بدست آمد (نقطه ذوب :  $75^{\circ}C$ ، بازده: ۷۰٪).

White powder; yield = 70%; mp = 75  $^{\circ}C$ ; IR (KBr disc,  $cm^{-1}$ ) v 2935 (CH aliphatic), 1592 (C=N), 1453, 1406 (C=C), 792 (C-Cl). MS (m/z): 252 ( $M^+$ ), 169 ( $M^+-C_6H_{11}$ ). Anal. calcd for  $C_{11}H_{14}ClN_5$ : C, 52.49; H, 5.61; N, 27.82%; found: C, 52.46; H, 5.59; N, 27.78%.

۳-۶- روش عمومی تهیه ۳-آلکیل-۹-متیل-*H*۳-تترازولو[۵,۱-*a*][۳,۲,۱]تری آزولو[۵,۴-*d*]پیریمیدین (۴a-e)

به محلولی از ۵-کلرو-۳-آلکیل-۷-متیل-*H*۳-تترازولو[۵,۱-*a*][۳,۲,۱]تری آزولو[۵,۴-*d*]پیریمیدین (۳a-e) (۱ میلی مول) در حلال اتانول (۵ میلی لیتر)، سدیم آزید (۱ میلی مول، ۰/۶ گرم) اضافه گردید و مخلوط به مدت ۵ ساعت تحت بازروانی قرار گرفت. بعد از اتمام واکنش، مخلوط واکنش سرد شده و پس از کاهش حجم حلال به نصف مقدار اولیه تحت شرایط فشار کاهش یافته، ترکیب مورد نظر با روش کروماتوگرافی لایه نازک جداسازی شد.

۳-۱- اتیل-۹-متیل-*H*۳-تترازولو[۵,۱-*a*][۳,۲,۱]تری آزولو[۵,۴-*d*]پیریمیدین (۴a)

این ترکیب به صورت رسوب قهوه‌ای رنگ بدست آمد (نقطه ذوب: ۸۵ °C، بازده: ۷۰٪).

Brown solid; yield = 70%; mp = 85 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.66-1.71 (t, 3H, *J* = 9 Hz, CH<sub>3</sub> of Et), 3.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub> of pyrimidine), 4.71-4.79 (q, 2H, *J* = 9 Hz, CH<sub>2</sub> of Et) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.3, 22.0, 51.2, 134.0, 149.6, 159.6, 165.1 ppm; IR (KBr disc, cm<sup>-1</sup>) ν 2961 (CH aliphatic), 2143 (N<sub>3</sub>), 1584 (C=N). MS (m/z): 204 (M<sup>+</sup>), 188 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 175 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). Anal. calcd for C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>8</sub>: C, 41.17; H, 3.95; N, 54.88%; found: C, 41.13; H, 3.93; N, 54.85%.

۳-۱- ایزوپروپیل-۹-متیل-*H*۳-تترازولو[۵,۱-*a*][۳,۲,۱]تری آزولو[۵,۴-*d*]پیریمیدین (۴b)

این ترکیب به صورت رسوب نارنجی رنگ بدست آمد (نقطه ذوب: ۹۰-۹۲ °C، بازده: ۸۰٪).

Orange solid; yield = 80%; mp = 90-92 °C.; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.73-1.76 (dd, 6H, *J* = 9Hz, *J* = 3Hz, 2CH<sub>3</sub> of *i*-Pr), 3.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub> of pyrimidine), 5.16-5.30 (m, 1H, CH of *i*-Pr) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.4, 22.1, 51.5, 135.1, 149.6, 157.7, 165.3 ppm; IR (KBr disc, cm<sup>-1</sup>) ν 2991 (CH aliphatic), 2125 (N<sub>3</sub>), 1603 (C=N). MS (m/z): 218 (M<sup>+</sup>), 203 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>). Anal. calcd for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>8</sub>: C, 44.03; H, 4.62; N, 51.35%; found: C, 43.99; H, 4.60; N, 51.31%.

۳-۱- ایزوبوتیل-۹-متیل-*H*۳-تترازولو[۵,۱-*a*][۳,۲,۱]تری آزولو[۵,۴-*d*]پیریمیدین (۴c)

این ترکیب به صورت رسوب زرد رنگ بدست آمد (نقطه ذوب: ۸۵-۸۷ °C، بازده: ۶۰٪).

Yellow solid; yield = 60%; mp = 85-87 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.90-0.92 (d, 6H, *J* = 6 Hz, 2CH<sub>3</sub> of *i*-Bu), 2.30-2.46 (m, 1H, CH of *i*-Bu), 2.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub> of pyrimidine), 4.39-4.42 (d, 2H, *J* = 6 Hz, CH<sub>2</sub> of *i*-Bu) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.9, 20.4, 29.0, 54.3, 134.7, 150.5, 158.2, 165.4 ppm; IR (KBr disc, cm<sup>-1</sup>) ν 2964 (CH aliphatic), 2142 (N<sub>3</sub>),

1589 (C=N). MS (m/z): 232 (M<sup>+</sup>), 189 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>). Anal. calcd for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>8</sub>: C, 46.54; H, 5.21; N, 48.25%; found: C, 46.52; H, 5.18; N, 48.23%.

#### ۳- بوتیل-۹-متیل-*H*<sub>3</sub>-تترازولو[*a*-۵,۱][۳,۲,۱]تری آزولو[*d*-۵,۴]پیریمیدین (۴d)

این ترکیب به صورت رسوب سفید رنگ بدست آمد (نقطه ذوب: ۹۵ °C، بازده: ۶۰٪).

White solid; yield = 60%; mp 95 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.94-0.99 (t, 3H, *J* = 6 Hz, CH<sub>3</sub> of Bu), 1.34-1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub> of Bu), 1.97-2.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub> of Bu), 3.01(s, 3H, CH<sub>3</sub> of pyrimidine), 4.64-4.68 (t, 2H, *J* = 6 Hz, CH<sub>2</sub> of Bu) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.4, 19.8, 20.4, 31.4, 47.1, 134.8, 150.2, 158.1, 165.4 ppm; IR (KBr disc, cm<sup>-1</sup>) ν 2961 (CH aliphatic), 2144 (N<sub>3</sub>), 1584 (C=N). MS (m/z): 232(M<sup>+</sup>), 203 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 188 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>). Anal. calcd for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>8</sub>: C, 46.54; H, 5.21; N, 48.25%; found: C, 46.51; H, 5.20; N, 48.21%.

#### ۳- هگزیل-۹-متیل-*H*<sub>3</sub>-تترازولو[*a*-۵,۱][۳,۲,۱]تری آزولو[*d*-۵,۴]پیریمیدین (۴e)

این ترکیب به صورت رسوب زرد رنگ بدست آمد (نقطه ذوب: ۹۰ °C، بازده: ۶۰٪).

Yellow solid; yield = 60% mp 90 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.51-1.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub> of *cyclo*-Hex), 1.97-2.02 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub> of *cyclo*-Hex), 2.15-2.19 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub> of *cyclo*-Hex), 3.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub> of pyrimidine), 4.81-4.89 (m, 1H, CH of *cyclo*-Hex) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.44, 24.96, 25.34, 32.30, 58.32, 134.95, 149.63, 167.71, 165.34 ppm; IR (KBr disc, cm<sup>-1</sup>) ν 2936 (CH aliphatic), 1595 (C=N), 2146 (N<sub>3</sub>). MS (m/z): 258 (M<sup>+</sup>), 176 (M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>). Anal. calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>: C, 51.15; H, 5.46; N, 43.38%; found: C, 51.11; H, 5.43; N, 43.34%.

#### ۴- نتیجه گیری

به طور خلاصه در این پژوهش رویکردی چندمرحله‌ای و آسان برای سنتز مشتقات مختلفی از اسکلت ساختاری جدید سه-حلقه‌ای تترازولو[*a*-۵,۱][۳,۲,۱]تری آزولو[*d*-۵,۴]پیریمیدین توصیف شده است. در این مسیر سنتزی ابتدا یک واکنش دومینو مبتنی بر جانشینی هسته‌دوستی آروماتیکی/دی‌آزوتاسیون منجر به بسته شدن حلقه تری‌آزول بر روی پیش‌ماده ۴,۲-دی‌کلرو-۶-متیل پیریمیدین-۵-آمین (۱) و تشکیل تری‌آزولوپیریمیدین‌های (۲a-e) شد. در ادامه از طریق جانشینی هسته-دوستی آروماتیکی گروه آزید با کلر، حلقه تترازول بر روی پیریمیدین بسته شده تا مشتقات هتروسیکلی جدید ۳-آلکیل-۹-متیل-تترازولو[*a*-۵,۱][۳,۲,۱]تری آزولو[*d*-۵,۴]پیریمیدین (۴a-e) سنتز شوند. در پایان با استفاده از مطالعات نظری تعادل بین تترازول و فرم آزیدی در این ترکیبات مورد بررسی قرار گرفت. از محاسن اصلی تحقیق حاضر می‌توان به استفاده از شرایط کارآمد بدون کاتالیزور و در عین حال تک ظرفی برای تشکیل تری‌آزولوپیریمیدین‌ها از طریق جانشینی هسته‌دوستی

آروماتیکی/دی آروتاسیون/حلقوی شدن و در وهله بعد تشکیل حلقه تترازولی جوش خورده به پیریمیدین به جهت ارائه سیستم هتروسیکلی جدید غنی از هترو اتم نیتروژن با پتانسیل بالقوه بیولوژیکی اشاره کرد. تلفیقی از مطالعات تئوری و تجربی در مورد تعادل موجود در سیستم‌های هتروسیکلی جدید سنتزی، از دیگر مزایای این پژوهش می‌باشد.

## ۵- تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت‌های دانشگاه فردوسی مشهد صمیمانه تشکر می‌نمایند (۳/۴۲۷۷۸).

## ۶- مراجع

- [1] Z. Fallah, H. Nasr Isfahani, M. Tajbakhsh, H. Tashakkorian and A. Amouei, *J. Of Applied Chemistry*, **14** (1398) 303, in Persian. (This style is for Persian Journal Papers)
- [2] M. Javaherian, F. Kazemi, M. R. Kalantarzadeh and H. Motamedi, *J. Of Applied Chemistry*, **12** (1396) 9, in Persian.
- [3] F. Taghavi and M. Eshaghi, *J. Of Applied Chemistry*, **15** (1399) 207, in Persian.
- [4] S. Kumari, D. Idrees, C. B. Mishra, A. Prakash, F. Ahmad, M. I. Hassan and M. Tiwari, *J. Mol. Graph. Model.* **64** (2016) 101. (This style is for Journal Papers)
- [5] A. O. Abdelhamid, I. E. El Sayed, M. Z. Hussein and M. M. Mangoud, *Molecules.* **21** (2016) 1072.
- [6] J. Kumar, P. Meena, A. Singh, E. Jameel, M. Maqbool, M. Mobashir, A. Shandilya, M. Tiwari, N. Hoda and B. Jayaram, *Eur. J. Med. Chem.* **119** (2016) 260.
- [7] P. Singla, V. Luxami, R. Singh, V. Tandon and K. Paul, *Eur. J. Med. Chem.* **126** (2017) 24.
- [8] S. Husted and J. J. J. Van Giezen, *Cardiovasc. Ther.* **27** (2009) 259.
- [9] V. D. Orlov, S. M. Desenko and N. S. Pivnenko, *Chem. Heterocycl. Compd.* **24** (1988) 1233.
- [10] Z. -H. Li, X. -Q. Liu, P. -F. Geng, F. -Z. Suo, J. -L. Ma, B. Yu, T. -Q. Zhao, Z. -Q. Zhou, C. -X. Huang and Y. -C. Zheng, *ACS Med. Chem. Lett.* **8** (2017) 384.
- [11] P. -F. Geng, X. -Q. Liu, T. -Q. Zhao, C. -C. Wang, Z. -H. Li, J. Zhang, H. -M. Wei, B. Hu, L. -Y. Ma and H. -M. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* **146** (2018) 147.
- [12] Z. Li, L. Ding, Z. Li, Z. Wang, F. Suo, D. Shen, T. Zhao, X. Sun, J. Wang and Y. Liu, *Acta Pharm. Sin. B.* **9** (2019) 794.
- [13] C. M. Dehnhardt, A. M. Venkatesan, E. Delos Santos, Z. Chen, O. Santos, S. Ayril-Kaloustian, N. Brooijmans, R. Mallon, I. Hollander and L. Feldberg, *J. Med. Chem.* **53** (2010) 798.
- [14] G. Aromí, L. A. Barrios, O. Roubeau and P. Gamez, *Coord. Chem. Rev.* **255** (2011) 485.
- [15] W. P. Fehlhammer and L. F. Dahl, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 3370.
- [16] J. G. Haasnoot, *Coord. Chem. Rev.* **200** (2000) 131.
- [17] M. Sahu and N. Siddiqui, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **8** (2016) 8.
- [18] A. M. Hussein and O. M. Ahmed, *Bioorg. Med. Chem.* **18** (2010) 2639.

- [19] M. Adib, E. Sheibani, H. R. Bijanzadeh and L. -G. Zhu, *Tetrahedron* **64** (2008) 10681.
- [20] A. M. Hussein, *J. Saudi Chem. Soc.* **14** (2010) 61.
- [21] Y. Takayama, Y. Yoshida and M. Uehata "Visual function disorder improving agents" *US Patent* 7,109,208 (2006).
- [22] A. Fujii, H. Tanaka, M. Otsuki, T. Kawaguchi and K. Oshita "Antitumor effect potentiators" *U.S. Patent* 6,930,115 (2005).
- [23] M. J. Jawad, S. M. Hassan, S. W. Ahjel, N. R. Hadi and S. M. Awad, *Lat. Am. J. Pharm.* **40** (2021) 131.
- [24] Y. Li, W. Yao, J. Lin, G. Gao, C. Huang and Y. Wu, *Monatshefte Für Chemie-Chemical Mon.* **152** (2021) 121.
- [25] G. E. Aspnes and Y. -C. P. Chiang "Tetrazole compounds as thyroid receptor ligands" *US Patent* 6,441,015 (2002).
- [26] Q. -A. Sun, D. T. Hess, B. Wang, M. Miyagi and J. S. Stamler, *Free Radic. Biol. Med.* **52** (2012) 1897.
- [27] E. Scapin, C. P. Frizzo, L. V. Rodrigues, G. C. Zimmer, R. A. Vaucher, M. R. Sagrillo, J. L. Giongo, C. A. M. Afonso, P. Rijo and N. Zanatta, *Med. Chem. Res.* **26** (2017) 640.
- [28] A. M. Dougherty, H. Guo, G. Westby, Y. Liu, E. Simsek, J. -T. Guo, A. Mehta, P. Norton, B. Gu and T. Block, *Antimicrob. Agents Chemother.* **51** (2007) 4427.
- [29] E. A. Popova, A. V Protas and R. E. Trifonov, *Anti-Cancer Agents Med. Chem. (Formerly Curr. Med. Chem. Agents)*. **17** (2017) 1856.
- [30] V. L. Gein, T. M. Zamaraeva, V. V Mishunin and V. P. Kotegov, *Russ. J. Gen. Chem.* **86** (2016) 286.
- [31] L. -Y. Zeng and C. Cai, *J. Comb. Chem.* **12** (2010) 35.
- [32] C. Yao, S. Lei, C. Wang, C. Yu and S. Tu, *J. Heterocycl. Chem.* **45** (2008) 1609.
- [33] V. L. Gein, I. N. Vladimirov, O. V Fedorova, A. A. Kurbatova, N. V Nosova, I. V Krylova and M. I. Vakhrin, *Russ. J. Org. Chem.* **46** (2010) 699.
- [34] R. Ghorbani-Vaghei, Z. Toghraei-Semiromi, M. Amiri and R. Karimi-Nami, *Mol. Divers.* **17** (2013) 307.
- [35] A. Maleki, M. Niksefat, J. Rahimi and S. Azadegan, *Polyhedron*. **167** (2019) 103.
- [36] N. Shekarlab, R. Ghorbani-Vaghei and S. Alavinia, *J. Organomet. Chem.* **949** (2021) 121971.
- [37] S. Sheikhi-mohammareh, A. Shiri and M. Bakavoli, *J. Chem. Res.* **39** (2015) 403.
- [38] S. Sheikhi-Mohammareh, A. Shiri, M. Bakavoli and J. Mague, *J. Heterocycl. Chem.* **53** (2016) 1231.
- [39] S. Sheikhi-Mohammareh and A. Shiri, *J. Heterocycl. Chem.* **55** (2018) 2055.
- [40] S. Sheikhi-Mohammareh, A. Shiri, E. H. Maleki, M. M. Matin, H. Beyzaei, P. Baranipour, F. Oroojalian and T. Memariani, *ChemistrySelect.* **5** (2020) 10060.

- [41] S. Sheikhi-Mohammareh, M. Mashreghi and A. Shiri, *J. Iran. Chem. Soc.* **17** (2020) 1555.
- [42] S. Sheikhi-Mohammareh, A. Shiri, H. Beyzaei and E. Yarmohammadi, *Monatshefte Für Chemie - Chem. Mon.* **151** (2020) 963.
- [43] S. Bigonah-Rasti, S. Sheikhi-Mohammareh, K. Saadat and A. Shiri, *Polycycl. Aromat. Compd.* **0** (2020) 1. <https://doi.org/10.1080/10406638.2020.1852287>.
- [44] S. Sheikhi-Mohammareh, A. Shiri and J. Mague, *Mol. Divers.* (2021). <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10203-9>.
- [45] O. Kohandel, S. Sheikhi-Mohammareh, F. Oroojalian, T. Memariani and J. Mague, *Mol. Divers.* (2021). <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10290-8>.
- [46] A. Gigante, M. -D. Canela, L. Delang, E. -M. Priego, M. -J. Camarasa, G. Querat, J. Neyts, P. Leyssen and M. -J. Pérez-Pérez, *J. Med. Chem.* **57** (2014) 4000.
- [47] S. Mozafari, A. Shiri, M. Bakavoli, M. Akbarzadeh, K. Saadat and Y. Etemadi, *J. Chem. Res.* **40** (2016) 633.