

## *Synthesis of E-stilbens as Potent Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Identification of their Photochemical Products*

Ahmad Reza Bekhradnia<sup>1</sup>,  
Maryam Ahmadian Moghadam<sup>2</sup>,  
Monire Tatar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Department of Medicinal Chemistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Student in Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 24, 2014 ; Accepted November 11, 2014)

### **Abstract**

**Background and purpose:** 1,2 diarylethylene or stilbenes are hydrocarbon derivatives with two phenyl group bonded to the double bond carbons. There are two isomers of stilbenes that Z-isomer is less stable than E-isomer. However, the Z-isomer is stronger than E-isomer as potent cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor. E and Z isomers are interconverted through photochemical irradiation. In this research, Z-isomer was converted to E-isomer by irradiation in photoreactor that could be used as COX-2 inhibitor.

**Materials and methods:** The reaction of p-bromothiophenol with dimethyl sulfate in an aqueous sodium hydroxide solution produced p-bromothioanisole. Mentioned product was reacted with 4-x-styrene via Heck olefination. The olefination was performed with  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ , LiOAc and LiCl in the presence of Pd (II) as a catalyst in DMF. E-1,2 diarylethylene derivatives were irradiated in photo-reactor and their photochemical products were isolated after irradiating by column chromatography.

**Results:** 1,2-diarylstilbene derivatives were produced and their chemical structure were evaluated by  $^1\text{H-NMR}$  and IR spectroscopy. UV-vis absorption spectra were measured for all compounds before and after radiation. The photochemical product was isolated and identified

**Conclusion:** E-diarylestilbenes were produced in the presence of Pd (II) and converted to more important Z-isomer by irradiation in photo-reactor

**Keywords:** 1,2 diarylstilbene, photoisomerization, photochemical reaction

# سنتز مشتقات E – استیلبن ها با پتانسیل بازدارنده COX-2 و شناسایی محصولات فتوشیمیایی آن ها

احمد رضا بخردنیا<sup>۱</sup>مریم احمدیان مقدم<sup>۲</sup>منیره تاتار<sup>۲</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** دی آریل اتن ها یا استیلبن ها هیدروکربن هایی هستند که دارای باندها دوگانه اتیلنی بوده و به گروه آریل متصل می باشند. استیلبن ها به صورت دو ایزومر سیس و ترانس وجود دارند که ایزومر سیس نسبت به ترانس ناپایدارتر می باشد. با توجه به مقایسه نتایج مطالعات انجام شده می توان دریافت که Z بودن دو حلقه آریل نقش مهمی در اثر ضد التهابی داروهای مهارکننده COX-2 ایفا می کند. از آنجایی که ایزومرهای Z و E توسط تابش فتوشیمیایی می توانند به یکدیگر تبدیل شوند. در این مطالعه سعی شده تا ایزومرهای E حاصل از سنتز به وسیله تابش فتوشیمیایی به ایزومر Z با پتانسیل بیش تر در مهارکنندگی COX-2 تبدیل شوند.

**مواد و روش ها:** از واکنش پارابروموتیوفنل با دی متیل سولفات در محلول آبی سود، پارابروموتیوآنیزول تولید شد. از واکنش این ماده با مشتقات استیرن در حضور  $\text{LiCl}$ ،  $\text{LiOAc}$ ،  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$  و نمک پالادیم، مشتقات ۱و۲- دی آریل استیلبن به صورت فرم ایزومری ترانس تولید شد و سپس اشعه UV با طول موج ۲۵۴ و ۳۶۵ به فرم E تابانده شد و محصولات فتوشیمی آن در مدت زمان مشخص توسط ستون کروماتوگرافی جدا شد.

**یافته ها:** مشتقات ۱ و ۲- دی آریل استیلبن سنتز شده و ساختار شیمیایی آن ها با استفاده از  $^1\text{H-NMR}$  و IR تایید شد. نمودارهای جذب در مقابل طول موج پیش از تاباندن اشعه و پس از تاباندن آن ترسیم گردید. محصول فتوشیمی توسط ستون کروماتوگرافی جدا و شناسایی شد.

**استنتاج:** به وسیله تابش فتوشیمیایی مشتقات 1,2-E دی آریل استیلبن ها به مشتقات مربوطه با ایزومری Z تبدیل می شود که پتانسیل مهارکنندگی COX-2 بیش تری دارند.

**واژه های کلیدی:** ۱و۲- دی آریل استیلبن، فتو ایزومریزاسیون، واکنش های فتوشیمیایی

## مقدمه

می شوند. حداقل سه ایزوآنزیم از COX در بدن انسان وجود دارد: COX1 و COX2 و COX3 (۱). COX1 که در معده، کلیه، روده، پلاکت و بسیاری از بافت ها وجود

در روند التهاب، پروستاگلاندین ها از مدياتورهای مهم به شمار می آیند که از بیوترنسفر ماسیون اسید آراشیدونیک توسط آنزیم سیکلوکسیژناز (COX) ایجاد

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۱۵۷-۹۱ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E-mail: reza-bnia@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** احمد رضا بخردنیا - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده دریا، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. دانشیار، گروه شیمی دارویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشجوی داروسازی، دانشکده داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

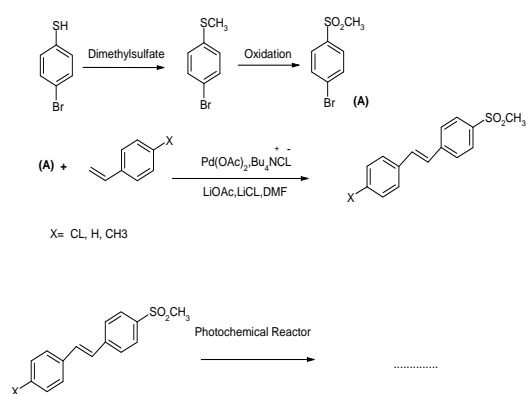
تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۲/۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۵/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۸/۲۰

آروماتیک و باند دو گانه در روند مکانیسم این نوع واکنش‌ها و در نتیجه محصولات منتج از آن‌ها اثر می‌گذارد، بنابراین بررسی و شناسایی محصولات این نوع واکنش‌ها را بیش تر جالب توجه کرده است (۱۲، ۱۳). به طور کلی استیلین‌ها یا دی آریل اتن‌ها کاربرد زیادی در سیستم بیولوژیکی دارند. اما آن‌چه که مورد نظر ماست پتانسیل کاربردی آن‌ها به عنوان ترکیبات ضد التهاب می‌باشد (۱۴، ۱۵) از بین این مشتقات دی آریل اتن‌ها با گروه‌های استخلافی متان سولفونیل به خاطر پتانسیل ضد التهابی و مهارکنندگی آنزیم COX-2، بیش تر مورد نظر هستند (۱۶). آنزیم سیکلواکسیژناز از مهم‌ترین آنزیم‌های مسیر سنتز پروستاگلاندین‌ها و پیدایش التهاب در بدن انسان است. مهارکننده‌های آنزیم COX-2، هم دارای ساختارهای ایزومری E و هم Z می‌باشند. البته اثرات مهارکنندگی Z از E بیش تر است (۱۷، ۱۸). بنابراین بر آن شدیم تا یک سری از ترکیبات ۱ و ۲-دی آریل استیلین‌ها را سنتز کرده و آن‌ها را تحت تاثیر شرایط فتوشیمیایی قرار دهیم و به این ترتیب ایزومر E را به Z تبدیل کنیم تا اثر بیشتری به عنوان مهارکننده آنزیم COX-2 داشته باشند.

## مواد و روش‌ها

شماری کلی واکنش به صورت زیر می‌باشد

(تصویر شماره ۱):



(ترکیب ۱) X=CH<sub>3</sub>؛ (ترکیب ۲) X=H؛ (ترکیب ۳) X=Cl

تصویر شماره ۱: طرح سنتز مشتقات استیلین

دارد و به دنبال وقوع التهاب در بدن تولید خواهد شد. مهار COX1 می‌تواند موجب سمیت گوارشی و کلیوی شود، در حالی که مهار COX2 اثرات ضدالتهاب به دنبال خواهد داشت. در واقع مهارکننده‌های انتخابی COX2 از نظر کارایی مشابه انواع غیراختصاصی بوده اما اثرات نامطلوب بر سیستم گوارشی و کلیه آن کم‌تر است (۲، ۳). به طور کلی COXibها که خاصیت مهارکنندگی COX2 دارند، به ترکیباتی که دارای دو گروه آریل متصل به یک باند دو گانه که می‌تواند جزئی از یک حلقه هتروسیکل باشد، اطلاق می‌شوند. وجود یک گروه عاملی متان سولفونیل یا سولفونامید در موقعیت پاری یکی از حلقه‌های مذکور، ترکیب را به عنوان یک مهارکننده COX2 مطرح می‌سازد (۴، ۵). بررسی‌ها نشان می‌دهد که عوارض قلبی در مهارکننده‌های سولفونامیدی COX2 کم تر رخ می‌دهد (۶).

کوکیب‌ها دو گروه آریل متصل به یک باند دو گانه‌اند که در موقعیت پارا دارای گروه متان سولفونیل یا سولفونامیدند. فارماکوفور متان سولفونیل در ترکیبات مورد نظر ما که دارای ساختار استیلینی هستند، وجود دارد (۳). به عنوان مثال به منظور به دست آوردن مهارکننده‌های اختصاصی COX2، مجموعه‌ای از مشتقات متوکسیله و هیدروکسیله (3,5,4-trihydroxy-trans-stilben) resveratrol سنتز و مورد ارزیابی قرار گرفتند و از مشتقات هیدروکسیله اثرات خوبی مشاهده شده است (۷). در مطالعه دیگری N-acetyl-2-carboxybenzen sulfonamide ها به عنوان کلاس جدیدی از مهارکننده های COX2 سنتز شده و تحت ارزیابی بیولوژیک قرار گرفتند. در این مطالعه نشان داده شد که استخلاف SO<sub>2</sub> NHCOCH<sub>3</sub> همانند گروه استوکسی در آسپیرین قابلیت استیله کردن گروه هیدروکسیل را در آنزیم COX2 دارا می‌باشد (۹-۵).

استیلین‌ها یا دی آریل اتن‌ها به دلیل ماهیت خاص آن‌ها در انجام واکنش‌های فتوشیمیایی می‌توانند به دو صورت سیس و ترانس باشند، از این رو همواره مورد توجه می‌باشند (۱۰، ۱۱). اما از آنجایی که استخلافات حلقه

## روش کار برای سنتز پارا برموتیوآنیزول

مقدار ۱۰ میلی مول پارابرموتیوفنل به ۵ سی سی سود ۱۰ درصدی، در بالنی دو دهانه، که به یک دهانه آن ترمومتر متصل شده است، افزوده شد. در ادامه و به تدریج، قطره قطره دی‌متیل سولفات به ترکیب واکنش اضافه شد و دمای آن به گونه‌ای کنترل شد که از ۱۰ درجه سانتی‌گراد تجاوز نکند. بعد از افزودن تمامی دی‌متیل سولفات و برای کامل شدن واکنش آلکیلاسیون، مخلوط به دست آمده با دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد و به مدت سه ساعت رفلکس گردید. بعد از کامل شدن این عملیات دمای ترکیب تا اتاق پایین آورده شده و عمل صاف کردن با استفاده از قیف بوختر انجام گردید و با استفاده از آب و الکل برای خلوص بیش‌تر، دوباره کریستال گیری شد. با استفاده از این عملیات می‌توان پارابرموتیوآنیزول با راندمان ۸۰ درصد به دست آورد.

گرم (۴/۷ میلی‌مول) LiCl و ۱/۷۵ گرم (۶/۲۵ میلی‌مول)  $Bu_4N^+Cl^-$  و ۲۵ میلی‌گرم پالادیم استات  $Pd(OAc)_2$  در یک ظرف دو دهانه، در ۲۵ میلی‌لیتر دی‌متیل فرم آمید، DMF، حل شده و به آن ۳ میلی‌مول (۰/۴ میلی‌لیتر) از استایرن مورد نظر با سرنگ کم کم اضافه شد. سپس مخلوط در دمای ۱۱۵ درجه سانتی‌گراد و به مدت ۱۸ ساعت روی هیتر قرار داده شد. بعد مخلول تا دمای اتاق سرد شد. سپس مشتق استیلبن به دست آمده با استفاده از اتیل استات استخراج شد. پس از افزایش بیکربنات سدیم، مخلول آلی با افزودن منیزیم سولفات خشک شد. بعد از فیلتراسیون، با استفاده از روتاری حلال آلی خارج شد و محصول ناخالص حاصل شد. استیلبن مورد نظر در آب و الکل دوباره کریستالگیری و خالص شد. ماده جامد به دست آمده به رنگ زرد کم رنگ بود و نقطه ذوب آن ۱۷۵ درجه سانتی‌گراد می‌باشد.

## مرحله دوم کار عملی:

## تاباندن اشعه UV به E/استیلبن ای تولید شده

تاباندن اشعه UV به مواد شماره ۱ و ۲ و ۳ مقدار ۱ میلی‌گرم از ماده مورد نظر را توزین کرده و در ۲ سی سی کلروفرم حل شد و مخلول شفاف حاصل شد. سپس جذب آن در طول موج بین ۷۰۰ تا ۲۰۰ نانومتر خوانده شد و نمودار آن رسم شد. از مخلول مورد نظر نمونه برداری شد و در کاغذ TLC لکه گذاری شد و یک لکه ظاهر گشت. سپس مخلول به ظرف دردار مخصوص از جنس کوارتز انتقال داده شد و در دستگاه Photo-Reactor قرار داده شد و در فواصل زمانی ۵ و ۱۰ و ۱۵ و ۲۰ تا ۴۰ دقیقه اشعه UV با طول موج ۲۵۴ و ۳۶۶ نانومتر تابانده شد و در این فواصل زمانی از آن نمونه برداری شد و جذب UV آن مورد ارزیابی قرار گرفت و نمودار بیر-لامبرت آن رسم شد. مشخص شد که زمان ۴۰ دقیقه پایان واکنش می‌باشد. بنابراین روی کاغذ TLC دو لکه ظاهر شد. سپس توسط ستون کروماتوگرافی جداسازی انجام شد. لازم به ذکر است

## روش کار برای اکسیداسیون پارا برموتیوآنیزول

مقدار ۲/۱۲ میلی‌مول پارا برموتیوآنیزول در ۱۰۰cc متانول حل شد. ظرف واکنش در حمام یخ قرار داده شد. سپس مقدار ۶ میلی‌مول گرم اکسون در کم‌ترین مقدار آب حل شد و با استفاده از پیست، قطره قطره به ظرف واکنش منتقل شد. دهانه دیگر بالن به یک ترمومتر وصل می‌باشد و دما طوری تنظیم می‌شود تا دما از ۵ درجه سانتی‌گراد بیش‌تر نشود. با اضافه کردن اکسون، رنگ مخلوط واکنش شیری رنگ شد. مخلوط واکنش در طول ۴ ساعت در دمای اتاق به وسیله همزن مغناطیسی، هم زده تا واکنش کامل شد. بعد با استفاده از کلروفرم استخراج شد. کلروفرم به وسیله سولفات سدیم خشک شده و پس از فیلتراسیون، فاز آلی توسط روتاری خارج شد. ماده جامد سفید رنگ حاصل شد.

## سنتز مواد شماره ۱ و ۲ و ۳

E-1-methylsulfonyl-4-(2-(4-substituted)ethenyl) benzen  
مقدار ۳/۵ میلی‌مول متیل، پارا- برموبنزن سولفون و ۰/۷۵ گرم (۱۱/۳۵ میلی‌مول) LiOAc-H<sub>2</sub>O و ۰/۲

که مقادیر فوق به صورت نسبی نوشته شده است. بدیهی است که برای جداسازی محصول بر روی ستون این مقادیر به نسبت تا ۲۰ برابر افزایش داده شد.

## یافته ها و بحث

اطلاعات طیف NMR مواد سنتز شده قبل و بعد از تابش فوتوشیمیایی در جدول شماره ۱ آورده شده است: استیلین ها خاصیت مهارکنندگی آنزیم COX-2 به صورت اختصاصی را دارند که از مهم ترین آنزیم های مسیر سنتز پروستاگلاندین ها و پیدایش التهاب در بدن انسان است. مهارکننده های این آنزیم دارای ساختارهای ایزومری Z و E می باشند که اثر مهارکنندگی آن متفاوت می باشد. در مطالعات بیان شده است که ۱ و ۲ دی آریل ها هم می توانند به عنوان مهار کننده آنزیم COX-2 عمل کنند. همان طور که پیش تر گفته شد، ابتدا ماده اولیه پارا برمو تیو آیزول تهیه شد و در تهیه آن از روش آلکیلاسیون مشتقات فنل با استفاده از دی آلکیل سولفات استفاده شد که علت آن، سهولت انجام واکنش در دمای پایین و در دسترس بودن دی متیل سولفات نسبت به متیل هالید می باشد. برای تهیه مشتقات استیلین ها با توجه به مواد موجود از روش هک استفاده شد که در این روش فرم E استیلین با بازده بسیار خوبی تولید شد. در اسپکتروسکوپی E-استیلین ها معمولاً بین طول موج ۲۵۰ تا ۳۵۰ نانومتر یک پیک عریض دیده می شود (۱۹). در مورد مولکول های ما، جذب در طول موج ۳۶۰ نانومتر ظاهر شد که علت آن اثر رزونانسی الکترون های گوگردی می باشد که یک باتوکرومیک

شیفت رخ می دهد و جذب ما به سمت طول موج های بلندتر جا به جا می شود. با توجه به ساختار کلی استیلین ها این جذب مربوط به جابه جایی  $\pi^* \rightarrow \pi$  می باشد. در ترکیبات استیلین اوربیتال های پای در ناحیه پیوند دو گانه بین دو حلقه قرار دارند و تحت تاثیر اثر مزدوج حلقه فنیل می باشند. بنابراین یک انتقال  $\pi^* \rightarrow \pi$  اتفاق می افتد و نتیجه آن مشاهده جذب UV در طول موج حدود ۳۶۰ نانومتر می باشد. پیوند دو گانه بین دو کربن استیلینی بین دو حلقه تنها قسمتی از استیلین است که جذب آن دارای اهمیت می باشد.

طبق مطالعات انجام شده در صورتی که ساختار استیلینی تولید شده دارای ساختار مسطح باشد، جذب در ۲۵۰ تا ۳۵۰ نانومتر دیده می شود و در صورتی که این حالت مسطح از بین برود، شدت پیک کاهش می یابد و به سمت طول موج کم تر شیفت پیدا می کند. عملاً با تاباندن اشعه به ماده تولید شده در فواصل زمانی مشخص چند حالت ممکن است اتفاق بیفتد.

از آن جایی که اشعه UV با طول موج ۲۵۴ و ۳۶۶ نانومتر تابیده شد، بنابراین نمی تواند پیوند های داخل حلقه و پیوندهای سیگما را بشکند و تنها قادر به شکستن پیوند پای می باشد و تنها پیوند پای که توسط حلقه شکسته می شود، پیوند پای بین دو کربن استیلینی می باشد که با شکست این پیوند اولاً احتمال رزونانس بین الکترون های حلقه فنیل با پیوند مجاور رخ می دهد و ساختاری ۳ حلقه ای به وجود می آید. در صورت به وجود آمدن این ساختار با توجه به مسطح بودن آن و با توجه به جا به جایی  $\pi^* \rightarrow \pi$  در محل دو کربن بین حلقه انتظار

جدول شماره ۱: اطلاعات طیفی و نقطه ذوب اجسام سنتز شده در این تحقیق

نقطه ذوب	طیف NMR	جسم
۴۲	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO), $\delta$ 2.398(S,3H, -CH <sub>3</sub> ), 7.11-7.91(4H, phenyl)	پارا برمو تیو آیزول
۱۰۲	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO), $\delta$ 7.3-7.4(4H, phenyl), 7.5(3H, -CH <sub>3</sub> )	متیل پارا برمو تیو سولفون
۱۷۵	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO), $\delta$ 2.46(S,3H, -CH <sub>3</sub> ), 3.06(S,3H, -SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 7.08-7.20(4H, phenyl), 7.24(d, 1H, H <sub>B</sub> , J=12), 7.43(d, 1H, H <sub>A</sub> , J=12), 7.65-7.83(4H, SO <sub>2</sub> -phenyl)	۱
۱۷۲	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO), $\delta$ 3.00(S,3H, CH <sub>3</sub> ), 7.06-7.46(5H, phenyl), 7.12(d, 1H, H <sub>B</sub> , J=14), 7.24(d, 1H, H <sub>A</sub> , J=14), 7.65-7.90(4H, SO <sub>2</sub> -phenyl)	۲
۱۸۸	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO), $\delta$ 3.08(S,3H, -CH <sub>3</sub> ), 7.05-7.48(4H, SO <sub>2</sub> -phenyl), 7.19(d, 1H, H <sub>A</sub> , J=13), 7.29(d, 1H, H <sub>B</sub> , J=13), 7.66-7.93(4H, phenyl)	۳ (قبل تابش)
—	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$ 3.11(S,3H, -CH <sub>3</sub> ), 7.46-7.48(4H, SO <sub>2</sub> -phenyl), 8.07(d, 1H, H <sub>A</sub> , J=8), 8.09(d, 1H, H <sub>B</sub> , J=8), 8.04-8.05(4H, phenyl)	۳ (بعد تابش و جداسازی با استفاده از ستون کروماتوگرافی)

می‌شود. از آنجایی که تنها حالت فرم غیر مسطح فرم Z می‌باشد، پس ترکیب حاصل ما نیز Z می‌باشد. از ترکیب تولید شده پس از تاباندن اشعه TLC گرفته شد و دو لکه ظاهر شد. از ترکیبات تولید شده NMR گرفته شد. با تفسیر NMR مشخص شد که ترکیبی که پس از تابش فتوشیمیایی به وسیله ستون کروماتوگرافی جداسازی شد که با محاسبه ثابت کوپلاژ ( $J=8$ ) ترکیب با فرم Z حاصل شد که می‌تواند پتانسیل بازدارندگی بسیار بهتری نسبت فرم E داشته باشد.

### سپاسگزاری

حمایت مالی این کار از محل طرح پژوهشی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران صورت گرفته است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند بدین وسیله مراتب تشکر خود را از جناب آقای دکتر محمد علی ابراهیم زاده، سرکار خانم دکتر مهسا نیک بخش و آقای دکتر سینا کاظمی ابراز نمایند.

### References

1. Tsai WJ, Shiao YJ, Lin SD, Chiou WF, Lin LC, Yang TH, et al. Selective COX2 inhibitors. part 1: synthesis and biological evaluation of phenylazobenzene sulfonamides. *Bioorg Med Chem Lett* 2006; 16(17): 4440-4443.
2. Goldenberg MM, Marvin M. Celecoxib, a selective cyclooxygenase2 inhibitor for the treatment of reumathoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Ther* 1999; 21(9): 1497-1513.
3. Rathish IG, Javed K, Ahmad S, Bano S, Alam MS, Pillai KK, et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of some new 1,3,5-trisubstituted pyrazolines bearing benzene sulfonamide. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19(1): 255-258.
4. Shafiee A, Kassaei MZ, Bekhradnia AR. Synthesis of novel 3,4-diaryl-1H-pyroles. *J Heterocyclic Chem* 2007; 44(2): 471-474.
5. Beswick JP, Blackaby PA, Bountra C, Brown T, Browning KB, Campbell I, et al. Identification and optimization of a novel series of pyrimidine based cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. Utilization of a biotransformation approach. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19(15): 4509-4514.
6. Walter MF, Jacob RF, Day CA, Dahlborg R, Weng Y, Mason RP. Sulfon COX2 inhibitors increase susceptibility of human LDL and plasma to oxidative modification: comparison to sulfonamide COX2 inhibitors and NSAIDs. *Atherosclerosis* 2004; 177(2): 235-243.
7. Murias M, Handler N, Erker T, Pleban K, Ecker G, Saiko P, et al. Resveratrol analogues

می‌رود جذبی قوی‌تر با شیفیت به سمت طول موج بیش‌تر مشاهده شود، اما در مورد نمونه ما پس از تاباندن اشعه بین ۷۰۰ تا ۳۶۰ نانومتر در مورد هیچ‌کدام از مواد شماره ۱ تا ۳ جذب مشاهده نشد. بنابراین این ترکیب ۳ حلقه‌ای در مورد ترکیب ما تولید نشده است.

واکنش دیگر که احتمال دارد پس از شکسته شدن پیوند دوگانه اتفاق بیفتد، باز شدن و سپس چرخش حلقه و کربن در طول پیوند و تشکیل ساختار سیس می‌باشد. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، ساختار سیس به دلیل پیچ‌دار بودن و نامسطح بودن، دارای جذب ناچیز به سمت طول موج‌های کوتاه‌تر می‌باشد. بنابراین در مورد مولکول ما پس از تاباندن اشعه جذب در ۳۶۳ نانومتر در مورد کلیه ترکیبات حذف شد و جذبی ناچیز به سمت طول موج کوتاه‌تر شیفیت مشاهده شد. در مورد ترکیب ما پس از تاباندن اشعه، تغییر در نمودارهای ماده ۱ تا ۳ مشاهده شد و این تغییر شامل کاهش شدید میزان جذب بود. این کاهش جذب در فرم غیرمسطح دیده

- as selective cyclooxygenase-2 inhibitors: synthesis and structure activity relationship. *Bioorganic Med Chem* 2004; 12(21): 5571-5578.
8. Qiao-Hong Ch, Praveen Rao PN, Knaus EE. عنوان مقاله چیست؟ *Bioorganic Med Chem* 2005; 13: 4694-4703.
9. Lemke TL, Williams DA. Foyes principles of Medicinal Chemistry. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
10. Suginome H, Yamada S. CRC Handbook of organic photochemistry and photobiology. Florida: CRC Press; 1995.
11. Lu YC, Guang Diao W. Femtosecond Fluorescence Dynamics of Rotation-Restricted Azobenzenophanes: New Evidence on the Mechanism of trans- cis Photoisomerization of Azobenzene. *J Phys Chem* 2005; 109(10): 2090-2099.
12. Berkovic G, Krongauz V, Weiss V. Spiropyran and Spirooxazines for Memories and Switches. *Chem Rev* 2000; 100(5): 1741-1754.
13. Dugave C, Demange L. Cis-Trans Isomerization of Organic Molecules and Biomolecules: Implications and Applications. *Chem Rev* 2003; 103(7): 2475-2532.
14. Alfred H, Rakesh M, Albert P, Bullock WH. Thermally induced intramolecular oxime olefin cycloadditions leading to N-bridgehead systems. *Stereochemistry and molecular mechanics calculations*; *J Org Chem (JOC)* 1991; 56(8): 2775-2781.
15. Tackahata H, Takehara H, Ohkubo, Momose. An efficient route to chiral trans-2, 5-dialkylpyrrolidines via stereoselective intramolecular amidomercuration; *Tetrahedron asym.* 1, 561-566 (1990).
16. Oster TA, Harris TM. Generation and reactions of the dianion of 3-hydroxy-5-methylisoxazole, a convenient. beta.-oxo amide synthon. *Total synthesis of muscimol*; *J Org Chem (JOC)* 1983; 48(23): 4307-4311.
17. Abdellatif KR, Chowdhury MA, Dong Y, Chen QH, Knaus EE. Diazen-1-ium-1,2-diolated and nitrooxyethyl nitric oxide donor ester prodrugs of anti-inflammatory (E)-2-(aryl)-3-(4-methanesulfonylphenyl) acrylic acids: Synthesis, cyclooxygenase inhibition, and nitric oxide release studies. *Bioorg Med Chem* 2008; 16(6): 3302-3308.
18. Uddin MJ, Rao PN, Knaus EE. Design of acyclic triaryl olefins: a new class of potent and selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors; *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14(8): 1953-1956.
19. McMurry JE, Fleming MP. New alken-forming reaction: phenanthrenes from 2-(2-formylphenyl) benzaldehyde bis-tosylidrazone decomposition. *J AM Chem* 1974; 96: 3682-3684.