پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره شانزدهم شماره ۵۶ بهمن و اسفند سال ۱۳۸۵ (۶۷-۶۰)

# سنتز ترکیبات جدید مشتق ۳،۴-دی آریل-۴-تیازولین-۲-تیون با اثر بالقوه مهار کننده COX-2

**سعید امامی** (Ph.D.)*+

## چکیده

**سابقه و هدف:** داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی(NSAIDs) که مهارکننده آنزیم سیکلواکسیژناز می‌باشند، ازجمله داروهایی هستند که به طور گسترده‌ای برای درمان درد، التهاب و به ویژه آرتریت به کار می‌روند. این داروها سبب بروز عوارض گوارشی ناشی از مهارآنزیم سیکلواکسیژناز-۱ (COX-1) می‌شوند، درحالی که مهارآنزیم سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) مسئول ایجاد اثرات درمانی است. براین اساس کشف داروهایی که به‌طور اختصاصی آنزیم COX-2 را مهارکنند از جمله استراتژی‌های مهم در دست‌یابی به داروهای ضدالتهاب جدید است. براین اساس دراین پژوهش سنتز ترکیبات جدید مشتق ۳، ۴- دی آریل-۴- تیازولین-۲-تیون با اثر بالقوه مهارکننده COX-2 به عنوان داروهای ضدالتهاب جدید بررسی می‌شود.

**مواد و روش‌ها:** از واکنش تیو آنیزول با استیک اسید و در حضور تری فلورواستیک انیدرید، متیل تیو استوفنون به دست آمد که به وسیله متاکلروپربنزوئیک اسید (MCPBA) به طور کامل به مشتق متیل سولفونیل اکسیده گردید. این ترکیب در حضور برم به مشتق فن اسیل برمید تبدیل گردید. از طرف دیگر، مشتقات آنیلین در واکنش با کربن دی‌سولفید، تولید آریل دی‌تیوکاربامات مربوطه را نمود. از واکنش آریل دی‌تیوکاربامات و متیل سولفونیل فن اسیل برمید در استون، الکل حلقوی حاصل می‌شود که در مرحله بعد در اثر آب‌گیری با اسید سولفوریک غلیظ ترکیبات نهایی۳،۴- دی آریل-۴-تیازولین-۲-تیون را به وجود می‌آورد.

**یافته‌ها :** با روش سنتز پیشنهادی، ترکیبات ۳، ۴- دی‌آریل- ۴- تیازولین- ۲- تیون به دست آمد و ساختار ترکیبات شیمیایی سنتز شده به نحو مقتضی توسط طیف‌های IR، $^{1}$H-NMR ، $^{13}$C-NMR و Mass تعیین و تائید گردید.

**استنتاج :** ترکیبات جدید طراحی شده به عنوان داروهای بالقوه مهارکننده COX-2، برای اولین بار با روشی سهل‌الوصول و با راندمان مناسب تهیه گردیدند و ساختار شیمیایی آنها با روش‌های مختلف اسپکتروسکوپی تائید گردید.

**واژه های کلیدی :** سنتز، داروهای ضد التهاب، مهارکننده COX-2 ، ۴- تیازولین-۲- تیون

## مقدمه

مهار کننده‌های اختصاصی آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) زمینه را برای درمان بیماری‌های التهابی مانند آرتریت روماتوئید و استئوآرتریت فراهم کرده‌اند(۲،۱). در بین داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)،

این تحقیق طی شماره ۵۳-۸۳ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* متخصص شیمی دارویی، عضو هیأت علمی (استادیار) و عضو مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

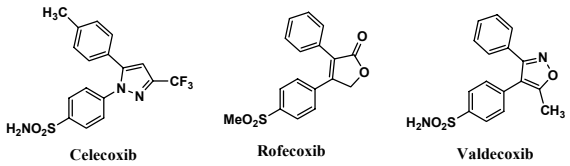
+ ✉ **مولف مسئول :** ساری- کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، دانشکده داروسازی

تاریخ دریافت : ۸۴/۱۲/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۵/۳/۲۱ تاریخ تصویب: ۸۵/۸/۷

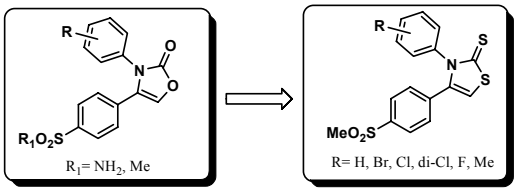


www.SID.ir
[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02 ]

دی آریل هتروسیکل‌هایی مانند celecoxib، rofecoxib و valdecoxib از جمله داروهایی هستند که به طور اختصاصی آنزیم COX-2 را مهارمی‌کنند. خطرخونریزی گوارشی ناشی از این داروها بسیار کم‌تر از داروهای غیر اختصاصی مانند ناپروکسن، ایبوبروفن، ایندومتاسین و دیکلوفناک می‌باشد(۳-۱). گذشته از این، از آنجائی‌که آنزیم COX-2 در چندین نوع سرطان در انسان دخیل است، کاربرد بالقوه مهارکننده‌های اختصاصی آنزیم COX-2 در جلوگیری و درمان سرطان مورد توجه و بررسی قرار گرفته است(۲). بنابراین جستجو برای دست‌یابی به ضروریات ساختمانی مهارکننده‌های COX برای اتصال اختصاصی به ایزوفرم COX-2 در مقابل COX-1 بسیار مورد توجه بوده است. مطالعات رابطه ساختمان-فعالیت دی‌آریل هتروسیکل‌ها نشان داده است که حضور یک گروه $SO_2NH_2$ یا $SO_2Me$ در موقعیت پارای یکی از حلقه‌های آریل اغلب فعالیت اپتیمم را برای فعالیت و ویژگی درمقابل COX-2 فراهم‌می‌کند(۴). در مقابل، حلقه مرکزی دی آریل هتروسیکل‌ها می‌تواند بسیار متفاوت باشد. این حلقه در celecoxib یک حلقه پنج عضوی پیرازول، در rofecoxib فورانون، و در valdecoxib یک حلقه اکسازول است(۴).




اخیرا ۳،۴- دی آریل اکسازولون‌ها (I) هم به عنوان خانواده جدیدی از مهارکننده‌های قوی و اختصاصی COX-2 ارائه گردیده‌اند(۶،۵). بر این اساس در این پژوهش مشتقات پارا- متیل سولفونیل- ۳، ۴- دی‌آریل- ۴- تیازولین-۲-تیون‌ها (II) به عنوان سری جدیدی از دی آریل هتروسیکل‌ها سنتز و ارائه گردیده‌اند. این ترکیبات در واقع آنالوگ سری ۳ ، ۴- دی آریل اکسازولون‌ها می‌باشند که در آنها اتم‌های اکسیژن حلقه مرکزی اکسازولون با اتم گوگرد تعویض شده‌اند.




## مواد و روش ها

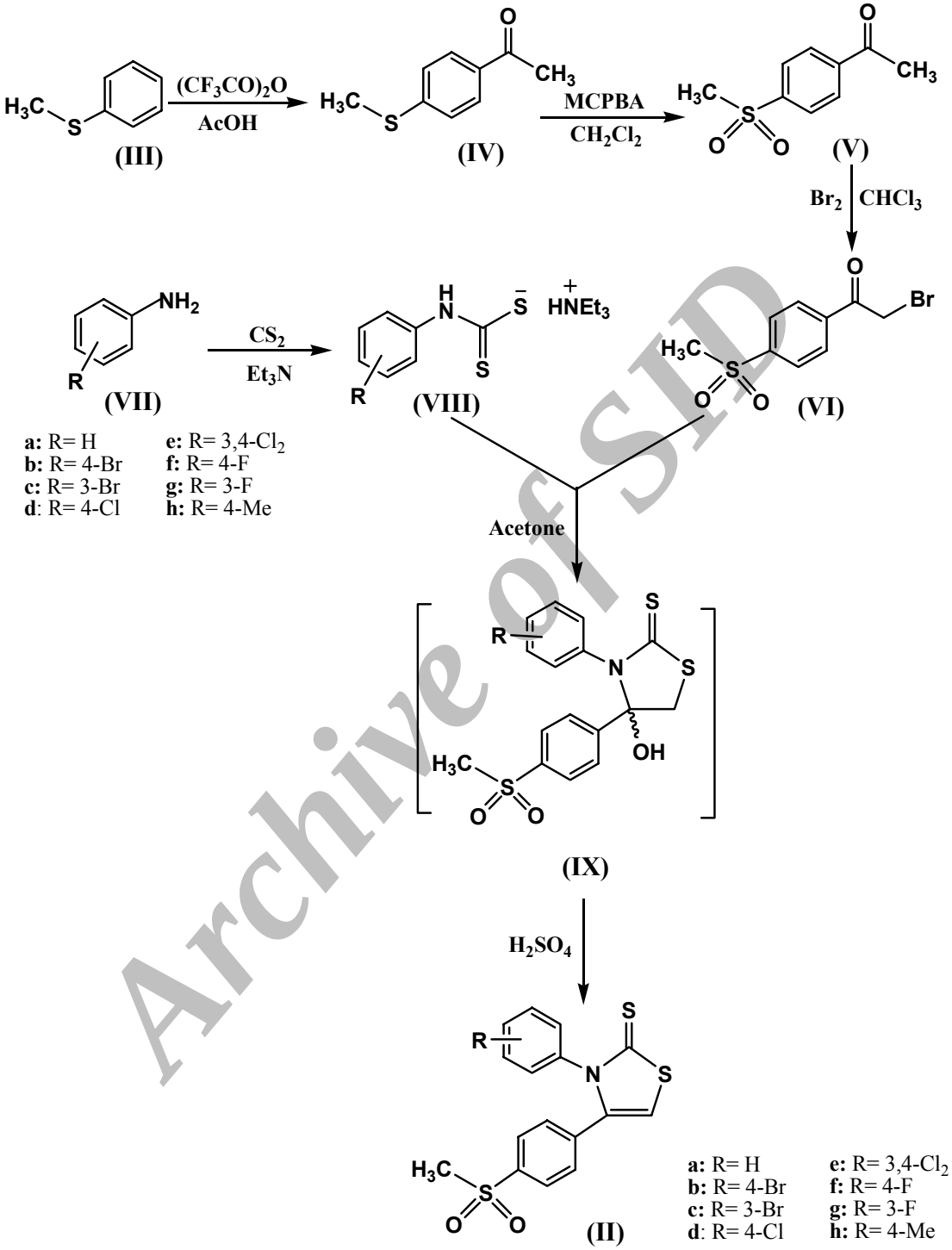
نقطه ذوب مواد به وسیله دستگاه Kofler hot stage اندازه‌گیری شد. طیف مادون قرمز (IR) با استفاده از دستگاه Shimadzu 470 و طیف رزونانس مغناطیسی هیدروژن($^1$H-NMR)با بهره‌گیری از دستگاه‌اسپکترومتر Bruker FT-80 و طیف رزونانس مغناطیسی کربن ۱۳ با استفاده از دستگاه اسپکترومتر BrukerFT-500 تهیه گردید و جابجایی شیمیایی(δ) بر حسب ppm و در مقایسه با شاهد داخلی تترامتیل سیلان (TMS) می‌باشد. تمامی واکنش‌ها و ترکیبات به دست آمده، به وسیله کروماتوگرافی روی لایه نازک (TLC) کنترل شدند. روش TLC با استفاده از ورقه‌های نازک آلومینیومی دارای لایه نازک سیلیکاژل، صورت پذیرفت و پس از قرار گرفتن در حلال مناسب و پیشرفت حلال و جدا شدن لکه‌ها روی سیلیکاژل، لکه‌ها به وسیله لامپ ماوراء بنفش (UV) قابل رؤیت گردید. تغلیظ محلول‌ها پس از انجام واکنش و استخراج، به وسیله دستگاه تقطیر در خلأ صورت گرفت. به منظور خشک کردن محلول‌های آلی از سولفات سدیم بدون آب استفاده گردید. نمای کلی سنتز مشتقات جدید۳ ،۴- دی آریل-۴- تیازولین-۲- تیون (II) در شکل شماره ۱ نشان داده شده است.

Archive of SID

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02 ]



www.SID.ir




**شکل شماره ۱:** نمای کلی سنتز مشتقات جدید ۳،۴- دی آریل-۴-تیازولین-۲-تیون (II)

Archive of SID

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02 ]


www.SID.ir

*روش تهیه۴- متیل تیو استوفنون (IV)*

به مخلوطی از تیوآنیزول (III) (۳/۱ میلی لیتر، ۲۶ میلی مول) و تری فلورو استیک انیدرید (۱۰/۰ گرم، ۴۸ میلی مول) تحت گاز نیتروژن و در دمای ۵-۰ درجه سانتیگراد، همراه با هم زدن، قطره قطره اسید استیک گلاسیال (۲/۳ میلی لیتر، ۳۸ میلی مول) اضافه شد. بعد از گذشت یک ساعت، دمای واکنش به دمای اتاق رسانده شد و واکنش به مدت یک شب در دمای اتاق ادامه یافت. سپس مخلوط واکنش با اتر استخراج شد و به ترتیب با محلول بی‌کربنات سدیم و آب شستشو داده شد. فاز اتری پس از رنگ بری با زغال فعال و خشک کردن با سولفات سدیم در فشار کم تبخیر گردید. ماده جامد نارنجی رنگ باقی‌مانده، در هگزان مجدداً متبلور شد و ۲/۵ گرم کریستال سفید رنگ به دست آمد.

*روش تهیه ۱-(۴- متیل سولفونیل فنیل) اتانون (V)*

به محلولی از ۴- متیل تیو استوفنون (IV) (۱/۶۶ گرم،۱۰میلی مول) در متیلن کلرید(۲۰۰ میلی لیتر) مقدار ۷/۹ گرم، MCPBA (۸۶-۵۷ درصد) به صورت قسمت به قسمت و در عرض ۱۵ دقیقه افزوده شد. بعد از ۱۲ ساعت، مخلوط واکنش تغلیظ گردید و باقیمانده در اتیل استات حل شد. محلول اتیل استاتی به ترتیب با محلول سود ۴ درصد و آب شستشو داده شد. فاز آلی پس از خشک‌کردن با سولفات سدیم در فشار کم تبخیر گردید و ۱/۶ گرم جسم سفید رنگ به دست آمد.

*روش تهیه ۲-برومو-۱-(۴- متیل سولفونیل فنیل) اتانون (VI)*

به محلولی از ۱-(۴-متیل سولفونیل فنیل) اتانون(V) (۱/۰۸ گرم، ۵/۵ میلی مول) در کلروفرم (۱۵ میلی لیتر) در دمای صفر درجه سانتیگراد، قطره قطره محلول برم (۰/۸۵ گرم، ۵/۵ میلی مول) در کلروفرم (۲ میلی لیتر) اضافه شد. پس از هم خوردن واکنش به مدت یک ساعت در دمای صفر درجه سانتیگراد، دمای واکنش به دمای اتاق رسانده شد و با آب شستشو داده شد. فاز کلروفرمی پس از خشک کردن با سولفات سدیم در فشار کم تغلیظ گردید. باقیمانده در اتانول-هگزان (۱:۱) کریستال شد.

*روش تهیه تری اتیل آمونیوم N- آریل دی تیو کاربامات ها (VIII)*

مخلوطی از آنیلین مربوطه (VII) (۱/۵ میلی مول)، کربن دی سولفید (۱/۸ میلی مول) و تری اتیل آمین (۴/۵ میلی مول) به مدت یک شب در دمای اتاق هم زده شد. پس از پایان واکنش، میکروکریستال‌های حاصل صاف و باکمی اتر شسته شد. جسم به صورت بلورهای زرد یا زرد کم رنگ به دست آمد که در یخچال نگهداری شد.

*روش تهیه۳، ۴- دی‌آریل-۴- تیازولین-۲-تیون‌ها(II)*

مرحله اول-به سوسپانسیونی از تری اتیل آمونیوم N- آریل دی تیو کاربامات (۱ میلی مول) در استون (۷ میلی لیتر) در دمای حمام آب و یخ، ۲- برومو- ۱-(۴- متیل سولفونیل فنیل) اتانون (VI) (۱ میلی مول) به صورت قسمت به قسمت و در عرض ۳۰ دقیقه افزوده شد و دمای واکنش زیر ۱۰ درجه سانتیگراد حفظ گردید. بعد از گذشت یک ساعت، حداقل مقدار آب که باعث محلول شدن سوسپانسیون شود اضافه و بهم زدن به مدت ۱۵ دقیقه دیگر ادامه یافت. پس از تبخیر استون در فشار کم، محصول الکل حد واسط (IX) به صورت ماده روغنی شفاف به دست آمد.

مرحله دوم- محصول الکلی حد واسط (IX) به دست آمده از مرحله اول، در اسید سولفوریک غلیظ حل گردید و بعد از نیم ساعت با احتیاط به آن آب

Archive of SID

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02 ]



www.SID.ir

اضافه شد. رسوب حاصل صاف گردید و با محلول ۵ درصد سدیم بی کربنات و آب شسته شد و در یک حلال مناسب متبلور گردید.

## یافته ها

نام شیمیایی ترکیبات حدواسط و نهایی سنتز شده، بازده واکنش، نقطه ذوب و اطلاعات طیفی (شامل IR، $^{1}$H-NMR، $^{13}$C-NMR وMass) ترکیبات درجدول‌های ۱ و ۲ آورده شده است.

## بحث

برای سنتز مشتقات ۳، ۴- دی آریل- ۴- تیازولین- ۲-تیون با استخلاف ویژه متیل سولفونیل، از cyclocondensation بین دی‌تیوکاربامات‌های استخلاف شده و α – هالوکتون به عنوان مرحله کلیدی ایجاد اسکلت ۴-تیازولین-۲-تیون استفاده گردید (شکل ۱).

از واکنش تیو آنیزول (III) به عنوان ماده شروع کننده با استیک اسید و در حضور تری فلورواستیک انیدرید، متیل تیو استوفنون (IV) به دست آمد(۷) که در حلال دی کلرومتان، به وسیله متاکلروپربنزوئیک اسید (MCPBA) به طور کامل به مشتق متیل سولفونیل (V) اکسیده گردید(۹،۸). این ترکیب در حضور برم و در حلال کلروفرم به مشتق فن اسیل برمید(VI) تبدیل گردید. از طرف دیگر، مشتقات آنیلین(VII) در واکنش با کربن دی سولفید و در حلال تری اتیل آمین تولید آریل دی تیو کاربامات مربوطه (VIII) را نمود (۱۱،۱۰).

**جدول شماره ۱ :** اسامی شیمیایی، اطلاعات طیف سنجی و شیمیایی ترکیبات حد واسط

| نام شیمیایی | اطلاعات شیمیایی و طیف سنجی |
|---|---|
| 1-(4-methylsulfonylphenyl) ethanone (V) | Yield 81% , m.p. 127-128 °C. $^{1}$H NMR δ: 2.66 (s, 3H, $CH_3$), 3.08 (s, 3H, $SO_2CH_3$), 8.10 (m, 4H, Ar-H); IR (KBr) ν: 1688, 1399, 1299, 1152, 964, 783 cm$^{-1}$. |
| 2-Bromo-1-(4-methylsulfonyl phenyl) ethanone (VI) | Yield 93%, m.p. 119-122 °C; $^{1}$H NMR δ: 3.10 (s, 3H, $CH_3$), 4.46 (s, 2H, $CH_2$), 8.13 (m, 4H, ArH); IR (KBr) ν: 1706, 1399, 1299, 1195, 1153 cm$^{-1}$. |
| Triethylammonium N-phenyldithiocarbamate (VIIIa) | Yield 99%. $^{1}$H NMR δ: 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 9H,$CH_3$), 3.27 (q, J = 7.1 Hz, 6H, $CH_2$), 7.07-7.69 (m, 5H, ArH), 9.25 (br s, 1H, NH); IR (KBr) ν: 1586, 1512, 1298, 986 cm$^{-1}$. |
| Triethylammonium N-(4-bromophenyl)dithiocarbamate (VIIIb) | Yield 88%. m.p. 85-86 °C; $^{1}$H NMR δ: 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 9H,$CH_3$), 2.86 (q, , J = 7.1 Hz, 6H $CH_2$), 7.40 (m, 4H, Ar-H), 9.40 (br s, 1H, NH); IR (KBr) ν: 1582, 1508, 1483, 1468, 1432, 1389, 1291, 1261, 1205, 987 cm$^{-1}$. |
| Triethylammonium N-(3-bromophenyl)dithiocarbamate (VIIIc) | Yield 86%. m.p. 84-85 °C; $^{1}$H NMR δ: 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 9H, $CH_3$), 2.89 (q, J = 7.1 Hz, 6H, $CH_2$), 7.09-7.81 (m, 4H, Ar-H); IR (KBr) ν: 1571, 1472, 1286, 1257, 1199, 989 cm$^{-1}$. |
| Triethylammonium N-(4-chlorophenyl)dithiocarbamate (VIIId) | Yield 83%. m.p. 85-86 °C; IR (KBr) ν: 1497, 1288, 997, 824 cm$^{-1}$. |
| Triethylammonium N-(3,4-dichlorophenyl)dithiocarbamate (VIIIe) | Yield 84%; m.p. 110-111 °C; $^{1}$H NMR δ: 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 9H, $CH_3$), 3.29 (q, J = 7.0 Hz, 6H,$CH_2$), 7.20-8.05 (m, 3H, ArH), 9.45 (br s, 1H, NH); IR (KBr) ν: 1575, 1515, 1471, 1302, 1257, 1206, 988 cm$^{-1}$. |
| Triethylammonium N-(4-fluorophenyl)dithiocarbamate (VIIIf) | Yield 81%; m.p. 90-91 °C; $^{1}$H NMR δ: 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 9H, $CH_3$), 2.92 (q, J = 7.2 Hz, 6H, $CH_2$), 7.01-4.49 (AB q, 4H, ArH); IR (KBr) ν: 1505, 1300, 1276, 1212, 993, 836, 716 cm$^{-1}$. |
| Triethylammonium N-(3-fluorophenyl)dithiocarbamate (VIIIg) | Yield 82%; m.p. 83-84 °C; $^{1}$H NMR δ: 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 9H,$CH_3$), 2.94 (q, J = 7.1 Hz, 6H, $CH_2$), 6.65-7.67 (m, 4H, ArH); IR (KBr) ν : 1589, 1488, 1297, 1236, 995 cm$^{-1}$. |
| Triethylammonium N-(4-methylphenyl)dithiocarbamate (VIIIh) | Yield 89%; m.p. 82-83 °C; $^{1}$H NMR δ: 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 9H,$CH_3$), 2.33 (s, 3H, $CH_3$), 2.96 (q, J = 7.2 Hz, 6H, $CH_2$), 7.23 (m, 4H, ArH), 8.16 (br s, 1H, NH); IR (KBr) ν: 1509, 1295, 1271, 1000, 815 cm$^{-1}$. |

Archive of SID
[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02 ]
www.SID.ir

**جدول شماره ۲ :** اسامی شیمیایی، اطلاعات طیف سنجی و شیمیایی ترکیبات نهایی۳،۴- دی آریل-۴- تیازولین-۲- تیون

| نام شیمیایی ترکیبات | اطلاعات شیمیایی و طیف سنجی |
|---|---|
| 4-[4-(Methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(3H)-thiazole thione (IIa) | Yield 43%; m.p. 227-229 °C; $^1$H NMR (80 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.00 (s, 3H, $SO_2CH_3$), 6.74 (s, 1H, SCH), 7.09-7.49 (m, 7H, Ar-H), 7.79 (d, 2H, J = 8.6 Hz, Ar-H); $^{13}$C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 44.74, 111.51, 128.05, 129.07, 129.87, 130.10, 136.04, 137.66, 141.26, 142.99, 190.94 ; IR (KBr) $\nu_{max}$: 1313, 1268, 1249, 1152 $cm^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 347 ($M^+$, 98), 346 (100), 267 (22), 89 (27), 77 (25). |
| 3-(4-Bromophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-thiazole thione (IIb) | Yield 80%; m.p. 234-235 °C; $^1$H NMR (80 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.04 (s, 3H, $SO_2CH_3$), 6.74 (s, 1H, SCH), 7.00-7.41 (m, 4H, Ar-H), 7.56 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar-H), 7.85 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar-H); $^{13}$C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 44.72, 111.69, 124.22, 128.24, 129.87, 130.70, 133.38, 135.76, 136.59, 141.61, 142.61, 190.99 ; IR (KBr) $\nu_{max}$: 1488, 1307, 1242, 1150 $cm^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 427 (M+2, 100), 425 ($M^+$, 93), 346 (21), 213 (20), 149 (24), 133 (51), 89 (56). |
| 3-(3-Bromophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-thiazole thione (IIc) | Yield 76%; m.p. 226-227 °C; $^1$H NMR (80 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.02(s, 3H, $SO_2CH_3$), 6.73 (s, 1H, SCH), 7.02-7.99 (m, 8H, Ar-H); $^{13}$C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 44.75, 111.59, 123.26, 127.93, 128.23, 129.86, 131.21, 132.31, 133.26, 135.72, 138.70, 141. 62, 142.59, 191.03; IR (KBr) $\nu_{max}$: 1316, 1297, 1151 $cm^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 427 (M+2, 100), 425 ($M^+$, 94), 348 (20), 346 (21), 165 (43), 133 (42), 89 (46). |
| 3-(4-Chlorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-thiazole thione (IId) | Yield 95%; m.p. 228-229 °C; $^1$H NMR (80 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.04 (s, 3H, $SO_2CH_3$), 6.75 (s, 1H, SCH), 7.07-7.46 (m, 6H, Ar-H), 7.84 (d, 2H, J = 8.5 Hz, Ar-H); $^{13}$C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 44.74, 111.71, 128.26, 129.89, 130.43, 135.76, 136.03, 136.09, 141.54, 142.68, 191.04; IR (KBr) $\nu_{max}$: 1488, 1307, 1288, 1242, 1150 $cm^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 383.7 (M+2, 30), 381.7 ($M^+$, 100), 302 (27), 89 (19). |
| 3-(3,4-Dichlorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-thiazole thione (IIe) | Yield 87%; m.p. 246-247 °C; $^1$H NMR (80 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.05 (s, 3H, $SO_2CH_3$), 6.75 (s, 1H, SCH), 7.05-7.56 (m, 5H, Ar-H), 7.88 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar-H); $^{13}$C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 44.75, 111.85, 128.43, 128.51, 129.88, 131.15, 131.76, 134.16, 134.68, 135.50, 136.63, 141.74, 142.36, 191.11; IR (KBr) $\nu_{max}$: 1474, 1311, 1296, 1281, 1151 $cm^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 416 ($M^+$, 99), 380 (38), 337 (84), 335 (100), 133 (22), 89 (27). |
| 3-(4-Fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-thiazole thione (IIf) | Yield 73%; m.p. 179-180 °C; $^1$H NMR (80 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.02 (s, 3H, $SO_2CH_3$), 6.75 (s, 1H, SCH), 7.00-7.45 (m, 6H, Ar-H), 7.83 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar-H); $^{13}$C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 44.73, 111.56, 117.21, 117.40, 128.19, 129.94, 130.98, 131.05, 133.49, 133.51, 135.86, 141.47, 142.85, 191.14; IR (KBr) $\nu_{max}$: 1506, 1306, 1240, 1149 $cm^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 365 ($M^+$, 100), 363 (69), 286 (20), 95 (20), 89 (24). |
| 3-(3-Fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-thiazole thione (IIg) | Yield 73%; m.p. 237-238 °C; $^1$H NMR (80 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.02 (s, 3H, $SO_2CH_3$), 6.78 (s, 1H, SCH), 6.90-7.43 (m, 6H, Ar-H), 7.83 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar-H); $^{13}$C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 44.72, 111.67, 116.90, 117.09, 117.29, 117.46, 125.10, 125.13, 128.19, 129.82, 131.27, 131.34, 135.76, 138.78, 138.86, 141.60, 142.65, 162.16, 164.15, 191.01; IR (KBr) $\nu_{max}$: 1598, 1487, 1314, 1299, 1260, 1152 $cm^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 365 ($M^+$, 100), 286 (26), 183 (43), 95 (29), 89 (30). |
| 3-(4-Methylphenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-thiazole thione (IIh) | Yield 81%; m.p. 234-235 °C; $^1$H NMR (80 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.36 (s, 3H, Ar-$CH_3$), 3.02 (s, 3H, $SO_2CH_3$), 6.72 (s, 1H, SCH), 7.00-7.42 (m, 6H, Ar-H), 7.81 (d, 2H, J = 9.2 Hz, Ar-H); $^{13}$C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 21.77, 44.73, 111.31, 128.01, 128.69, 129.88, 130.78, 135.05, 136.15, 140.25, 141.24, 143.09, 190.99; IR (KBr) $\nu_{max}$: 1513, 1303, 1283, 1243, 1150 $cm^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 361 ($M^+$, 100), 359 (90), 281 (20), 89 (23). |

از واکنش آریل دی تیو کاربامات (VIII) و متیل سولفونیل فن اسیل برمید (VI) در استون، الکل حلقوی (IX) حاصل می‌شود که در مرحله بعد در اثر آبگیری با اسید سولفوریک غلیظ ترکیبات نهایی (II) را به وجود می‌آورد(۱۲). ساختار شیمیایی ترکیبات سنتز شده به نحو مقتضی توسط طیف‌های IR ، $^1$H-NMR ، $^{13}$C-NMR و Mass تعیین و تائید گردید.

Archive of SID

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02 ]



www.SID.ir

از لحـاظ تئوری و هـم‌چنیـن بـر اسـاس منـابـع موجود، در واکنش بین یک دی تیوکاربامات و α-هالوکتون ممکن است یک حدواسط غیرحلقوی دی تیوکاربامات S-استخلافی و یا یک حدواسط حلقوی ۴-هیدروکسی- تیازولیدین-۲- تیون ایجاد شود که در توتومری حلقه‌ای- زنجیره‌ای با یکدیگر بسر می‌برند (۱۴،۱۳). به این جهت در روش به کار گرفته شده برای دست‌یابی به‌ترکیبات نهایی۴،۳- دی‌آریل-۴-تیازولین-۲-تیون، از جداسازی و خالص سازی این حدواسط‌های ناپایدار خودداری شد.

ترکیبات جدید۳، ۴- دی آریل- ۴- تیازولین-۲- تیون که به عنوان داروهای بالقوه مهارکننده COX-2 طراحی شده‌اند، برای اولین بار با روشی سهل الوصول و با راندمان مناسب تهیه گردیدند و در آینده اثرات بیولوژیک مورد انتظار از آنها مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.

## فهرست منابع

1. Hu W, Guo Z, Yi X, Guo C, Chu F, Cheng G. Discovery of 2-phenyl-3-sulfonylphenyl-indole derivatives as a new class of selective COX-2 inhibitors. ***Bioorg. Med. Chem.*** 2003; 11: 5539-5544.
2. Praveen Rao PN, Amini M, Li H, Habeeb AG, Knaus EE. 6-Alkyl, alkoxy, or alkylthio- substituted 3- (4-methanesulfonylphenyl)- 4-phenylpyran-2-ones: a novel class of diarylheterocyclic selective cyclooxygenase-2 inhibitors. ***Bioorg. Med. Chem. Lett.*** 2003; 13: 2205-2209.
3. Fiorucci S, Meli R, Bucci M, Cirino G. Dual inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. A new avenue in anti-inflammatory therapy? ***Biochem. Pharmacol.*** 2001; 62: 1433-1438.
4. Dannhardt G, Kiefer W. Cyclooxygenase inhibitors-current status and future prospects. ***Eur. J. Med. Chem.*** 2001; 36: 109-126.
5. Puig C, Crespo MI, Godessart N, Feixas J, Ibarzo J, Jiménez J-M, Soca L, Cardelús I, Heredia A, Miralpeix M, Puig J, Beleta J, Huerta JM, López M, Segarra V, Ryder H, Palacios JM. Synthesis and biological evaluation of 3,4-diaryloxazolones: a new class of orally active cyclooxygenase-2 inhibitors. ***J. Med. Chem.*** 2000; 43: 214-223.
6. Roy K,Chakraborty S, Saha A. Exploring selectivity requirements for COX-2 versus COX-1 binding of 3,4-diaryloxazolones using E-State index. ***Bioorg. Med. Chem. Lett.*** 2003; 13: 3753-3757.
7. Charbonneau LF, Smith SG. Kinetics of the reaction of butyllithium with 4-methylmercaptoacetophenone in benzene. ***J. Org. Chem.*** 1976; 41: 808-812.
8. Caturla F, Jiménez J-M, Godessart N, Amat M, Cárdenas A, Soca L, Beleta J, Ryder H, Crespo MI. Synthesis and biological evaluation of 2-phenylpyran-4-ones: a new class of orally active

Archive of SID
[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02 ]


www.SID.ir

cyclooxygenase- 2 inhibitors. ***J. Med. Chem.*** 2004; 47: 3874-3886.

9. Khanna IK, Weier RM, Yu, Y, Collins PW, Miyashiro JM, Koboldt CM, Veenhuizen AW, Currie JL, Seibert K, Isakson PC. 1, 2-Diarylpyrroles as potent and selective inhibitors of cyclooxygenase-2. ***J. Med. Chem.*** 1997; 40: 1619-1633.
10. Taguchi M, Kondo H, Inoue Y, Kawahata Y, Jinbo Y, Sakamoto F, Tsukamoto G. Synthesis and antibacterial activity of new tetracyclic quinolone antibacterials. ***J. Med. Chem.*** 1992; 35: 94-99.
11. Sattigeri VJ, Soni A, Singhal S, Khan S, Pandya M, Bhateja P, Mathur T, Rattan A, Khanna JM, Mehta A. Synthesis and antimicrobial activity of novel thiazolidinones. ***Arkivoc,*** 2005; Part (ii): 46-59
12. McKinnon DM, Hassan ME, Chauhan MS. The preparation and properties of some thioacylmethylenethiazolines and isothiazolines. ***Can. J. Chem.*** 1979; 57: 207-212.
13. Lamon RW, Humphlett WJ, Blum WP. 4-Thiazoline-2-thiones. III. The thermodynamic stability of intermediate, tautomeric thiazolidines and dithiocarbamates. ***J. Heterocyclic Chem.*** 1967; 4: 349-354.
14. Lamon RW, Humphlett WJ. 4-Thiazoline-2-thiones. IV. Preparation from amino acids. ***J. Heterocyclic Chem.*** 1967; 4: 605-609.

Archive of SID

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-02 ]



www.SID.ir