

یک روش کارآمد مکانیکی شیمیایی برای تهیه ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو-۴H-تiazول-۵-اون ها با استفاده از ۶،۴،۲-تری کلرو-۵،۳،۱-تریازین و تری فنیل فسفین

مریم خوشدون^۱، سلمان طاهری^{۱*}، عظیم ضیایی حلیمه جانی^۲

^۱ پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران، ایران

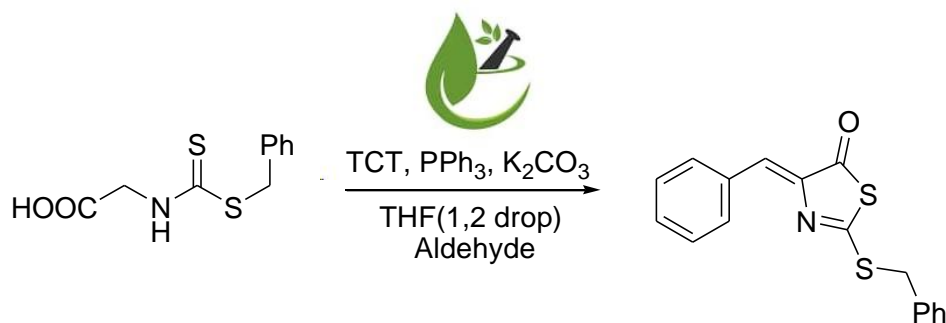
^۲ دانشگاه خوارزمی، کرج، ایران

Email: taheri@ccerci.ac.ir

چکیده

امروزه سنتز سبز، ملایم و ساده مولکول‌های آلی مورد توجه محققین قرار گرفته است. همچنین کاهش استفاده یا حذف مواد خطرناک از اهداف شیمی سبز است. در این پژوهش یک روش ساده و کارآمد برای سنتز ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو-۴H-تiazول-۵-اون ها، تیوازلاکتون ها، از طریق تراکم آلدئید با دی تیوکاربامات حاوی گروه کربوکسیلیک اسید از طریق واکنش سایشی و بدون حلال شرح داده شده است. از مزایای اصلی این روش می توان به راندمان خوب تا عالی، روش آسان و سنتز مولکول‌های پیچیده از مواد اولیه ساده اشاره کرد.

واژگان کلیدی: تیوازلاکتون، دی تیوکاربامات، واکنش سایشی و آمینو اسید



A convenient mechanochemical Synthesis of 2-alkylthio-4*H*-thiazol-5-ones using 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and triphenylphosphine

Maryam Khoshdoun¹, Salman Taheri^{1*}, Azim Ziyaei Halimehjani²

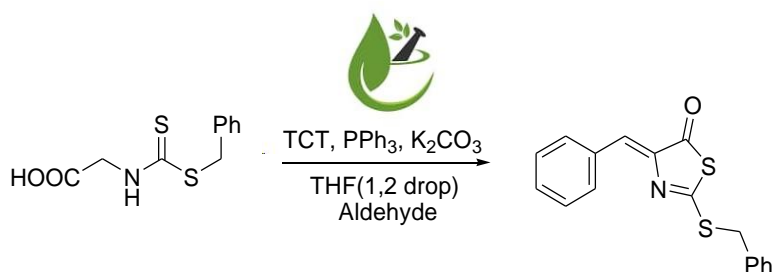
¹Chemistry & Chemical Engineering Research Center of Iran, Tehran, Iran

² Kharazmi University, Karaj, Iran

Email: taheri@ccerci.ac.ir

Nowadays, mild and green synthesis of organic molecules has been considered by researchers. Also, reducing or eliminating the use and generation of hazardous substances is a goal of green chemistry. In this project, simple and efficient method for the synthesis of 4-arylidene-2-alkylthio-4*H*-thiazol-5-ones *via* condensation of aldehyde and aminoacid-based dithiocarbamates by grinding under solvent-free conditions is described. High to excellent yields of products, simple reaction procedure and synthesis of complex molecules with simple starting materials are the most advantages of this protocol.

Keywords: Thioazlactone, Dithiocarbamate, grinding reaction, Aminoacid



مقدمه

در حال حاضر سنتز مولکولهای آلی از طریق روش‌های سبز، ملایم و ساده بسیار مورد توجه قرار گرفته است. همچنین کاهش مصرف یا حذف مواد خطرناک از اهداف شیمی سبز است. به همین دلیل، شیمیدان‌ها به دنبال روش‌های پاک و سازگار با محیط زیست برای انجام واکنش‌های شیمیایی هستند [۱، ۲]. بدین منظور، محققین تأکید زیادی بر بهبود روش‌های سنتی واکنش‌های شیمیایی در راستای اهداف شیمی سبز به ویژه در سنتزهای آلی داشته‌اند [۳].

تiazولون‌ها به دلیل دارا بودن خصوصیات بیولوژیکی مورد توجه خاصی قرار گرفته‌اند. این ترکیب‌ها کاربردهای زیستی بسیاری همچون ضدالتهاب [۴]، ضدتومور [۵]، ضد ویروس [۶]، ضد قارچ [۷]، ضد پریون [۸]، خاصیت علف کشی [۹]، ضد تشنج [۱۰]، ضد دیابت [۱۱] از خود نشان می‌دهند. راهکار اصلی برای تهیه ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو H-4- تiazول-5-اon‌ها از طریق تراکم دی‌تیوکربامات‌های مشتق شده از گلایسین و آلدهیدهای آروماتیک در حضور سدیم استات و استیک انیدرید می‌باشد که در سال ۱۳۹۵ توسط عظیم ضیایی گزارش شده است [۱۲]. به دلیل کاربرد استیک انیدرید در سنتز مواد مخدر، مصرف این معرف در بسیاری از کشورها با محدودیت همراه بوده و به همین دلیل یافتن روش جایگزین برای واکنش ارلن مایر با معرف‌های آبگیر اهمیت ویژه‌ای دارد.

سنتز آلی تقریباً تا به امروز به روش‌های مبتنی بر محلول محدود شده است. اما امروزه سنتزهای بدون حلال یا سنتزهای حالت جامد مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته است. سنتز حالت جامد شامل دو نوع سنتز حالت جامد در دمای بالا و سنتز مکانیکی- شیمیایی می‌باشد. در حالت اول واکنش دهنده‌ها پودر شده و مخلوط می‌شوند و در یک کوره با درجه حرارت بالا برای انجام واکنش قرار می‌گیرند. این روش عمدتاً محدود به سنتز ترکیبات غیر آلی (به عنوان مثال پروسکیت‌ها) است که در دماهای بالا استفاده می‌شود. در مقابل، سنتز مکانیکی- شیمیایی، که شامل آسیاب مکانیکی واکنش دهنده‌های خشک بدون گرم کردن

است که برای واکنش‌های ترکیبات آلی مناسب است که واکنش "سایش به کمک مایع" در این دسته قرار می‌گیرد. در این تکنیک‌های مکانیکی- شیمیایی مقدار کمی از حلال به عنوان یک افزودنی برای افزایش یا کنترل واکنش استفاده میشود [۱۳]. حذف حلال واکنش می‌تواند مزایای بسیاری از جمله کاهش آلودگی، کاهش هزینه و ساده‌تر شدن مراحل واکنش را در پی داشته باشد [۱۴].

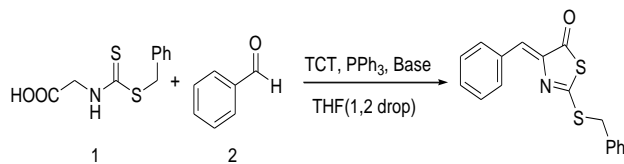
دی تیوکربامات‌ها در واقع آنالوگ کربامات‌ها هستند که در آنها اتم اکسیژن با گوگرد جایگزین شده است. این ترکیبات دارای ویژگی‌های خاصی هستند که موجب تنوع واکنش‌ها و تحقیقات انجام شده بر روی آن‌ها شده است. دی تیوکربامات‌ها دارای کاربرد‌های زیستی فراوانی هستند [۱۵] و از آن‌ها در تهیه داروهای ضد سرطان و ضد تومور استفاده می‌شود [۱۶]. دی تیوکربامات‌ها دارای خواص آنتی اکسیدانی می‌باشند و در پزشکی برای درمان التهاب‌های حاصل از فعالیت‌های قارچ‌ها و باکتری‌ها استفاده می‌شوند [۱۷]. این ترکیبات همچنین در صنایع تولید پلاستیک کاربرد دارند [۱۸] و در زمینه‌های دیگری نظیر آگرو شیمی، سنتزهای شیمی آلی و به عنوان لیگاند در تهیه کمپلکس‌ها بکار می‌روند [۱۹]. همچنین TCT یک معرف آبگیر موثر است که به دلیل پایداری بالا، ارزان و غیر فرار بودن به صورت گسترده در سنتز ترکیبات آلی مورد استفاده قرار گرفته است [۲۰ و ۲۱].

بدین منظور در این پژوهش به دنبال سنتز دسته‌ای از تiazولون‌ها با استفاده از روشی نوین، سبز و کارآمد بوده و در این راستا از آمینواسیدهای بر پایه دی تیوکربامات، آلدهید و ۴،۴،۲-تری کلرو-۵،۳،۱-تریازین (TCT) در حضور تری فنیل فسفین در مقیاس کاتالیستی استفاده شده است.

بحث و نتایج

با توجه به اینکه مطالعات بسیار اندکی بر روی تیوآزلاکتون‌ها در مقایسه با آنالوگ این ترکیبات، آزلاکتون‌ها، انجام شده است و گزارشات کمی در مورد تهیه و استفاده از این ترکیبات در سنتز شیمی آلی وجود دارد. با توجه به گستره وسیع

فسفین (۱۰ mol%) نسبت به واکنش، بازده واکنش به طرز چشمگیری بهبود یافت.



ردیف	باز	TCT (اکی والان)	PPh ₃ (اکی والان)	بازده
۱	Et ₃ N	۱	—	ناچیز
۲	Na ₂ CO ₃	۱	—	ناچیز
۳	Na ₂ CO ₃	۱	۰,۱	۶۲٪
۴	K ₂ CO ₃	۱	۰,۱	۷۳٪
۵	K ₂ CO ₃	۱	۱	۳۰٪
۶	K ₂ CO ₃	۰,۵	۱	۲۶٪

جدول ۱- بهینه سازی شرایط واکنش

همچنین لازم به ذکر است که وقتی شرایط واکنش تحت هم زدن معمولی انجام شد، هیچ مقدار قابل تشخیصی از محصول مشاهده نگردید که نشان می دهد فرآیند سایشی نقش اساسی در تسریع واکنش از طریق افزایش سطح تماس بین واکنش دهنده ها دارد.

با توجه به شرایط بهینه شده واکنش، به ارزیابی دامنه و محدودیت تشکیل تیوازلاکتون با TCT پرداخته شد. در این زمینه، واکنش آمینواسیدهای بر پایه دی تیوکربامات با انواع آلدهیدهای آروماتیک حاوی گروه‌های الکترون کشنده و دهنده بررسی گردید.

طبق جدول ۲، نشان داده شد که بنزآلدهیدهای حاوی گروه های الکترون کشنده با آمینواسیدهای بر پایه دی تیوکربامات با سرعت بیشتری در مقایسه با بنزآلدهیدهایی که دارای گروه‌های الکترون دهنده هستند، واکنش نشان می دهند. آلدهیدهای آلیفاتیک مانند پروپانال یا هگزانال حتی پس از

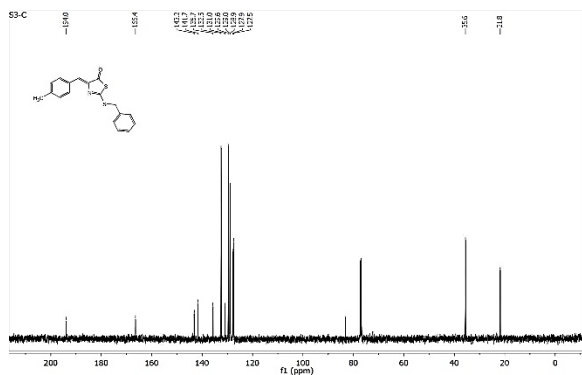
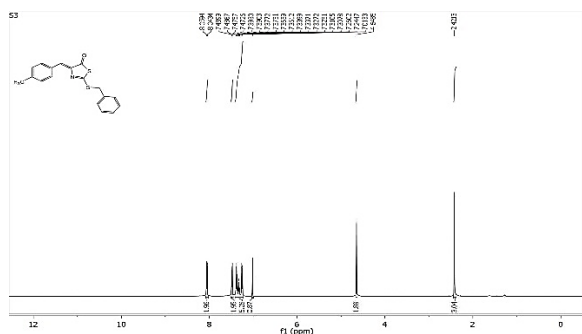
کاربردهای زیستی این دسته از ترکیبات و همچنین میزان اندک گزارش های علمی چاپ شده، گسترش و ارایه روش های سنتزی کارآمد، برای سنتز مشتقهای تیوازلاکتون از اهمیت بالایی برخوردار می باشد. به همین خاطر در این کار پژوهشی تلاش شده است تا مشتق های تیوازلاکتون با استفاده از واکنش آمینواسیدهای بر پایه دی تیوکربامات با آلدهیدهای آروماتیک در حضور تری فنیل فسفین/۶،۴،۲- تری کلرو-۵،۳،۱-تریازین تهیه شوند. از جمله برتری های این روش می توان بهبود سرعت واکنش، بازده و گزینش پذیری محصولات در مقایسه با روش های کلاسیک مبتنی بر محلول اشاره کرد. علاوه بر این، با استفاده از حداقل حلال (یک قطره)، در حین آسیاب کردن نه تنها می توان به یک مخلوط همگن تر دست یافت بلکه استفاده از حلال های آلی را کاهش می دهد و تشکیل پسماندهای شیمیایی را به حداقل می رساند. واکنشها در شرایط ملایم اتفاق می افتد و معمولاً به مراحل کار و تجهیزات ساده تری نیاز دارند که برای افزایش مقیاس واکنش، بسیار کاربردی است.

نخست واکنش آمینواسیدهای بر پایه دی تیوکربامات (۱) و بنزآلدهید (۲) در مجاورت تری فنیل فسفین/۶،۴،۲-تری کلرو-۵،۳،۱-تریازین به عنوان واکنش مدل انتخاب شد. در این روش، مقادیر مساوی آمینواسید بر پایه دی تیوکربامات و TCT در حضور ۲ اکی والان باز و چند قطره THF در یک بوته چینی مخلوط شدند. بعد از ۵ دقیقه از زمان شروع واکنش، هنگامی که آمینواسید ابتدایی کاملاً ناپدید شد، بنزآلدهید (۱،۲ اکی والان) اضافه شد و به مدت ۱۵ دقیقه دیگر سایش ادامه داده شد.

طبق جدول ۱، واکنش در حضور تری اتیل آمین بازده ناچیزی داشت. استفاده از بازهای غیرآلی از جمله سدیم کربنات و پتاسیم کربنات منجر به تشکیل محصولات با مقادیر قابل تشخیص ۴-بنزیلیدین-۲-آلکیل تیو-۴H-تیازول-۵-اون ها می شود. با این حال، تیوازلاکتون مربوطه هنگام استفاده از سدیم کربنات با بازده متوسط به دست آمد و بهترین بازده هنگامی بدست آمد که از پتاسیم کربنات استفاده گردید. با افزودن مقدار کاتالیزوری تری فنیل

یکتایی در ناحیه ۴,۲ و گروه متیلن مربوط به هیدروژنهای بنزلی نیز به صورت یک سیگنال یکتایی ظاهر شده است. هیدروژن β گروه کربونیل به صورت تک شاخه در ۷,۰ دیده می‌شود. حضور نه هیدروژن در ناحیه آروماتیک نیز با ساختار پیشنهادی تطابق کامل دارد.

همانگونه که مشاهده می‌شود ۱۴ سیگنال موجود در طیف ^{13}C NMR با ساختار ترکیب تطابق کامل دارد که دو سیگنال در ناحیه های ۱۶۶ و ۱۹۴ به ترتیب نشان دهنده بخش ایمنی حلقه تiazولون و تیواستر می‌باشند.

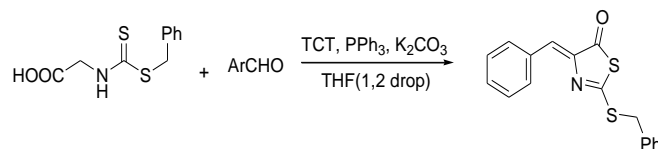


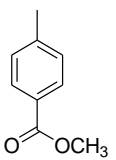
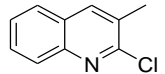
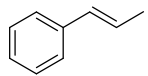

شمای ۱- طیف پروتون و کربن ترکیب 7A

یک مسیر احتمالی برای تشکیل تیوازولاکتون در طرح ۱ نشان داده شده است. واکنش از طریق تشکیل نمک تری‌آزینیل فسفونیوم (۱) آغاز می‌شود. یون فسفونیوم (۱) با آمینواسید جایگزین می‌شود و سپس حدواسط (۲) تری فنیل فسفین را به چرخه کاتالیزوری باز می‌گرداند و پس از حلقه زایی حدواسط (۲)، حدواسط (۳)، حلقه تiazولون تشکیل می‌شود

واکنش های طولانی مدت نتوانستند محصولات مورد نظر را تشکیل بدهند.

جدول ۲- مشتقهای گوناگون تهیه شده ۴-آریلیدین-۲-آکیل تیو-۴- H- تiazول-۵-اون ها.



بازده	نقطه ذوب	تیوازولاکتون	ArCHO (Ar=)	ردیف
۷۳%	۱۰۴-۱۰۶	1A	Ph-	۱
۷۰%	۱۶۸-۱۶۹	2A	3-NO ₂ C ₆ H ₄ -	۲
۶۸%	۱۷۹-۱۸۱	3A	4-NO ₂ C ₆ H ₄ -	۳
۶۹%	۱۱۲-۱۱۵	4A	4-FC ₆ H ₄ -	۴
۷۰%	۱۲۰-۱۲۱	5A	4-ClC ₆ H ₄ -	۵
۷۲%	۱۲۱-۱۲۳	6A	4-BrC ₆ H ₄ -	۶
۶۹%	۹۴-۹۷	7A	4-MeC ₆ H ₄ -	۷
۶۸%	۱۱۷-۱۱۹	8A	4-MeOC ₆ H ₄ -	۸
۷۰%	۱۱۰-۱۱۱	9A	3-MeOC ₆ H ₄ -	۹
۶۹%	۱۵۳-۱۵۵	10A	4-Me ₂ NC ₆ H ₄ -	۱۰
۷۱%	۱۷۹-۱۸۰	12A	4-CNC ₆ H ₄ -	۱۱
۷۳%	۱۶۰-۱۶۱	13A		۱۲
۷۷%	۳۲۰-۳۲۲	14A		۱۳
۷۵%	۱۳۳-۱۳۵	15A		۱۴
۸۰%	۱۱۰-۱۱۲	16A		۱۵

ساختار فرآورده ها با پرتوسنجی IR ، ^1H NMR ، ^{13}C NMR و آنالیزهای CHN تایید شده است. طیف ^1H NMR ترکیب 7A در شمای ۱ آورده شده است. همانگونه که مشاهده می‌شود هیدروژن های متیل به صورت یک سیگنال

- ۱- دستگاه طیف‌سنجی NMR نمونه Bruker AMX 300 MHz و Varian Inova 500 MHz
 - ۲- دستگاه طیف‌سنجی IR نمونه Perkin- elmer Spectrum RXI FT-IR Spectrometer
 - ۳- دستگاه آنالیز عنصری Perkin- elmer series II, (2400)
 - ۴- دستگاه نقطه ذوب Buchi B-545
- همه ترکیب‌های شیمیایی و حلال‌های به کار گرفته شده از شرکت های Merck و Fluka خریداری شده‌است و بدون خالص‌سازی به کار گرفته شده‌اند.

روش تهیه تیوآزلاکتون ها

۰.۵۴۱ میلی مول آمینواسید بر پایه دی تیوکربامات و ۰.۵۴۱ میلی مول ۶،۴،۲-تری کلرو-۵،۳،۱-تریازین را به همراه ۰.۵۴۱ میلی مول تری‌فنیل‌فسفین و ۱،۰۸۱ میلی‌مول پتاسیم کربنات در هاون مخلوط و ساییده شد. سپس یک قطره از THF به منظور همگن شدن به مخلوط واکنش افزوده شد و پس از آن آلدهید (۰.۶۵۱ میلی مول) را افزوده و سایش را ادامه داده تا واکنش کامل شود. پس از پایان واکنش که به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک کنترل می شد ، مخلوط واکنش در استون حل شده و پس از تبخیر شدن حلال، رسوب به دست آمده جداسازی شد و برای خالص سازی بیشتر فراورده، از روش نوبلور کردن در اتانول استفاده شد.

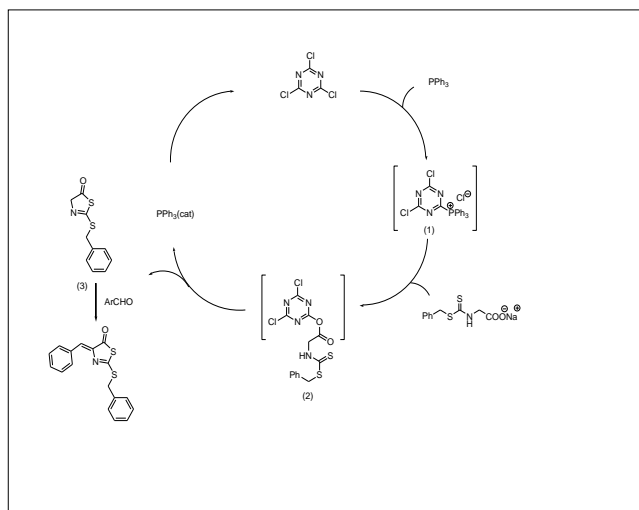
داده‌های طیفی فراورده‌ها

۴-بنزیلیدین - ۲- بنزیل سولفانیل -H ۴ - تiazول - ۵-اون(1A):

1A: brown solid; mp 103-104 °C; , IR (KBr) ν 1703, 1684, 1479, 1447, 1132, 954, 732, 710, 689, 562 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.72 (2H,s), 7.08 (1H, s), 7.25-7.37 (3H, m), 7.47-7.53 (5H, m), 8.21 (2H, m) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz; DMSO- d_6) δ 34.9, 127.0, 127.6, 128.6, 128.9, 131.3, 132.5, 133.1, 136.2, 143.2, 166.8, 193.0 ppm, Anal. Clacd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NOS}_2$: C, 65.56; H, 4.21; N, 4.50. Found: C, 65.41; H, 3.99; N, 4.60.

و از تراکم با گروه کربونیلی آلدهید تیوآزلاکتون مربوطه تشکیل می شود.

یادآوری این نکته نیز مهم است که برخلاف واکنش های جانبی ناشی از استیک انیدرید همراه هست، تشکیل تیوآزلاکتون با TCT منجر به سنتزی تمیز و بدون محصولات جانبی است. این فرضیه تایید می شود که به دلیل شرایط ملایم واکنش ، واکنش جانبی رقابتی به حداقل می رسد که منجر به بازده بالاتر تیوآزلاکتون های مورد نظر می شود.



شمای ۲- مکانیسم پیشنهادی برای تهیه ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو - ۴-H تiazول- ۵-اون‌ها

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، یک سنتز مکانیکی و شیمیایی کارآمد برای تهیه مشتقات تیوآزلاکتون ارائه شده است. سیستم TCT/ $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{PPh}_3$ ، تشکیل مشتقات تیوآزلاکتون از طریق تراکم آمینواسید بر پایه دی‌تیوکربامات و آلدهیدهای آروماتیک را در دمای اتاق امکان پذیر می کند. از مزایای این روش می توان زمان کوتاه، استفاده از واکنشگرهای ارزان قیمت، سهولت انجام کار، استفاده کم از حلال(در حد دو قطره) و کاهش تولید پسماندهای شیمیایی اشاره کرد.

بخش تجربی

مواد شیمیایی و دستگاههای به کار برده شده

۴-بنزیل - ۲- بنزیل سولفانیل - ۴- (۴-کلرو بنزیلیدین
 ۴H- - تiazول - ۵-اon (5A):

5A; beige solid; mp 115-118 °C; IR (KBr) ν 1692, 1478, 1135, 1010, 959, 829, 747, 707 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 4.75 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.28-7.40 (3H, m), 7.50-7.56 (4H, m), 8.26 (2H, d, $J=8.4$ Hz) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 +Acetone- d_6) δ 35.9, 125.9, 128.5, 129.4 (2C), 129.7, 133.1, 134.7, 136.9, 137.0, 144.6, 168.6, 193.4 ppm; Anal. Clacd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNOS}_2$: C, 59.03; H, 3.50; N, 4.05.

Found: C, 59.04; H, 3.34; N, 4.07.

۴-بنزیل - ۲- بنزیل سولفانیل - ۴- (۴-برومو
 بنزیلیدین) ۴H- - تiazول - ۵-اon (6A):

6A; beige solid; mp 115-118 °C, IR (KBr) ν 1690, 1605, 1478, 1135, 1011, 959, 826, 742, 708, 615 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 4.75 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.28-7.40 (3H, m), 7.54 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.18 (2H, d, $J=8.6$ Hz) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz; DMSO- d_6 +Acetone- d_6) δ 35.8, 125.5, 125.9, 128.3, 129.3, 129.6, 132.6, 133.3, 134.7, 136.7, 144.5, 168.5, 193.3 ppm; Anal. Clacd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrNOS}_2$: C, 52.31; H, 3.10; N, 3.59. Found: C, 52.45; H, 2.83; N, 3.96.

۴-بنزیل - ۲- بنزیل سولفانیل - ۴- (۴-متیل
 بنزیلیدین) ۴H- - تiazول - ۵-اon (7A):

7A; beige solid; mp 97-100 °C, IR (KBr) ν 1707, 1593, 1481, 1135, 1003, 960, 814, 705 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 2.37 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.26-7.39 (5H, m), 7.53 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 8.14 (2H, d, $J=8.1$ Hz) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6) δ 21.6, 36.0, 128.0, 128.6, 129.6, 129.9, 130.4, 131.8, 133.5, 137.2, 142.7, 143.8, 167.1, 193.6 ppm; Anal. Clacd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NOS}_2$: C, 66.43; H, 4.65; N, 4.30.

Found: C, 66.31; H, 4.45; N, 4.35.

۴-بنزیل - ۲- بنزیل سولفانیل - ۴- (۴-
 نیتروبنزیلیدین) ۴H- - تiazول - ۵-اon (2A):

2A; green solid; mp 165-168 °C, IR (KBr) ν 1693, 1606, 1518, 1477, 1349, 1136, 969, 701 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 4.86 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.27-7.38 (3H, m), 7.56 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.80 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 8.30 (1H, dd, $J=7.6$ and 1.4 Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.4 (1H, s) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz; DMSO- d_6 +Acetone- d_6) δ 35.9, 124.2, 124.8, 125.4, 126.7, 128.4, 129.3, 129.7, 130.9, 134.5, 135.7, 138.8, 141.9, 167.5 ppm; Anal. Clacd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 57.29; H, 3.39; N, 7.86. Found: C, 57.16; H, 3.35; N, 7.88.

۴-بنزیل - ۲- بنزیل سولفانیل - ۴- (۴-نیتروبنزیلیدین
 ۴H- - تiazول - ۵-اon (3A):

3A; green solid; mp 176-180 °C, IR (KBr) ν 1689, 1511, 1473, 1345, 1009, 743, 707 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.75 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.26-7.38 (3H, m), 7.51 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.26 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.40 (2H, d, $J=8.7$ Hz) ppm; ^{13}C NMR (75MHz; DMSO- d_6) δ 35.3, 123.2, 123.8, 127.7, 128.7, 129.0, 133.1, 136.0, 139.4, 145.3, 147.8, 170.2, 192.8; Anal. Clacd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 57.29; H, 3.39; N, 7.86. Found: C, 57.40; H, 3.21; N, 7.83.

۴-بنزیل - ۲- بنزیل سولفانیل - ۴- (۴-فلوئورو
 بنزیلیدین) ۴H- - تiazول - ۵-اon (4A):

4A; brown solid; mp 110-113 °C; IR (KBr) ν 1700, 1597, 1480, 1239, 1135, 1011, 835, 707, 505 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.70 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.25-7.38 (5H, m), 7.49 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 8.27 (2H, dd, $J=8.4$ and 5.9 Hz) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz; DMSO- d_6) δ 35.0, 116.0 (d, $J=86.4$ Hz), 125.8, 127.7, 128.7 (d, $J=72.9$ Hz), 129.8 (d, $J=12.6$ Hz), 134.9 (d, $J=34.8$ Hz), 136.1, 142.8, 161.9, 165.2, 166.9, 192.8 ppm; Anal. Clacd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FNOS}_2$: C, 61.98; H, 3.67; N, 4.25. Found: C, 61.82; H, 3.52; N, 4.44.

۴-بنزیل - ۲ - بنزیل سولفانیل -۴- (۴-سیانو

بنزیلیدین) -۴H- - تiazول - ۵-اon (11A):

11A; brown solid; mp 179-181 °C; IR (KBr) ν 1695, 1475, 1137, 962; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 4.66(2H, s), 6.94(1H, s), 7.2-7.4(3H, m), 7.47(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.69(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.19(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 35.9, 113.2, 118.5, 123.5, 128.1, 128.8, 128.9, 132.2, 132.2, 135.0, 137.8, 145.6, 193.3. Anal. Clacd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$ C, 64.26; H, 3.60; N, 8.33.

Found: C, 64.21; H, 3.71; N, 8.39.

۴-بنزیل - ۲ - بنزیل سولفانیل -۴- (۴-متیل بنزوات

-۴H- - تiazول - ۵-اon (12A):

12A: green solid; mp 160-161 °C; IR (KBr) ν 1687, 1473, 1279, 1119, 1001; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 3.96(3H, s), 4.67(2H, s), 7.00(1H, s), 7.2-7.4(3H, m), 7.48(2H, d, $J=7.63\text{Hz}$), 8.1(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.2(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 35.8, 52.3, 125.0, 128.0, 128.9, 128.9. Anal. Clacd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2$ C, 61.77; H, 4.09; N, 3.79; Found: C, 61.71; H, 4.01; N, 3.86.

۲- بنزیل سولفانیل -۴- (۲-کلرو-کوئینولینیل متیلن

-۴H- - تiazول - ۵-اon (13A):

13A: yellow solid, mp 320-322 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.35$ Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.57-7.45 (m, 4H), 7.37 (m, 3H), 4.71 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 192.6, 171.2, 151.2, 147.3, 145.5, 141.7, 135.0, 132.0, 129.0, 128.9, 128.7, 128.3, 128.2, 127.6, 126.9, 125.9, 119.8, 119.7, 35.8. Anal. Clacd for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{OS}_2$ C, 60.52; H, 3.30; N, 7.06; Found: C, 60.63; H, 3.38; N, 7.19.

۲- بنزیل سولفانیل -۴- (۳-فنیل آلیدین) -۴H-

تiazول - ۵-اon (14A):

14A: yellow solid, mp 133-135 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, $J=15.7, 11.5$

۴-بنزیل - ۲ - بنزیل سولفانیل -۴- (۴-متوکسی

بنزیلیدین) -۴H- - تiazول - ۵-اon (8A):

8A; jade solid; mp 118-120 °C, IR (KBr) ν 1706, 1637, 1545, 1348, 1123, 690 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 3.88 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.27-7.39 (3H, m), 7.54 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.24 (2H, d, $J=8.8$ Hz) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz; Acetone- d_6) δ 35.9, 55.9, 115.3, 127.2, 128.2, 128.6, 129.6, 129.9, 135.6, 137.2, 142.6, 163.2, 165.9, 193.4 ppm; Anal. Clacd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 63.32; H, 4.43; N, 4.10. Found: C, 63.34; H, 4.57; N, 4.15.

۴-بنزیل - ۲ - بنزیل سولفانیل -۴- (۳-متوکسی

بنزیلیدین) -۴H- - تiazول - ۵-اon (9A):

9A; jade solid; mp 110-111 °C; IR (KBr) ν 1701, 1586, 1452, 1131, 1000; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 3.79 (3H, s), 4.69(2H, s), 7.01(2H, m), 7.36(4H, m), 7.48(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.63(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.94(1H, s); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 35.3, 55.0, 116.1, 117.5, 125.5, 126.8, 127.9, 128.8, 128.9, 129.6, 134.6, 135.4, 143.6, 159.6, 167.4, 193.6 ppm; Anal. Clacd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 63.32; H, 4.43; N, 4.10. Found: C, 63.37; H, 4.51; N, 4.15.

۴-بنزیل - ۲ - بنزیل سولفانیل -۴- (۴-دی متیل آمینو

بنزیلیدین) -۴H- - تiazول - ۵-اon (10A):

10A; blue solid; mp 151-153 °C; IR (KBr) ν 1669, 1570, 1561, 1524, 1372, 1191, 1117, 1000, 959, 817, 675, 522 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 8.15 (2H, d, $J=8.9$ Hz, ArH), 7.54 (2H, d, $J=7.1$ Hz, ArH), 7.26-7.39 (3H, m, ArH), 6.96 (1H, s, CH), 6.78 (2H, d, $J=9.0$ Hz, ArH), 4.70 (2H, s, CH₂), 3.09 (6H, s, 2CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6) δ 193.6, 169.1, 153.5, 140.1, 137.5, 135.9, 130.2, 129.9, 129.5, 128.5, 122.0, 112.6, 40.0, 35.7; Anal. Clacd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_2$: C, 64.38; H, 5.12; N, 7.90. Found: C, 64.59; H, 4.91; N, 8.04.

[4] Kalkhambkar, R., et al., Synthesis of novel triheterocyclic thiazoles as anti-inflammatory and analgesic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2007**. 42(10): p. 1272-1276.

[5] Andreani, A., et al., New Antitumor Imidazo [2, 1-b] thiazole Guanylhydrazones and Analogues¹. *Journal of medicinal chemistry*, **2008**. 51(4): p. 809-816.

[6] Crute, J.J., et al., Herpes simplex virus helicase-primase inhibitors are active in animal models of human disease. *Nature medicine*, **2002**. 8(4): p. 386-391.

[7] Borelli, C., et al., Modes of action of the new arylguanidine abafungin beyond interference with ergosterol biosynthesis and in vitro activity against medically important fungi. *Chemotherapy*, **2008**. 54(4): p. 245-259.

[8] Gallardo-Godoy, A., et al., 2-Aminothiazoles as therapeutic leads for prion diseases. *Journal of medicinal chemistry*, **2011**. 54(4): p. 1010-1021.

[9] Andreani, A., et al., Synthesis of imidazo [2, 1-b] thiazoles as herbicides. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, **1996**. 71(4): p. 247-252.

[10] Troutman, H. and L.M. Long, The synthesis of 2, 3-disubstituted-4-thiazolidones¹. *Journal of the American Chemical Society*, **1948**. 70(10): p. 3436-3439.

[11] OHISHI, Y., et al., Preparations of 5-alkylmethylidene-3-carboxymethylrhodanine derivatives and their aldose reductase inhibitory activity. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, **1990**. 38(7): p. 1911-1919.

[12] ضیایی حلیمه جانی، ع. تهیه ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو-تiazول-۵-اون‌ها با استفاده از-۴-آمینواسیدهای بر پایه دی‌تیوکاربامات و آلدئیدها. شیمی و مهندسی شیمی ایران (فارسی). ۳۵(۳) صفحه ۴۳-۵۵.

Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 4H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.12 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H); ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃): 192.6, 145.8, 145.1, 143.6, 136.2, 136.0, 129.7, 129.2, 128.9, 128.9, 128.8, 128.8, 128.6, 128.0, 127.9, 127.7, 124.4, 35.4. Anal. Calcd for C₁₉H₁₅NOS₂ C, 67.62; H, 4.48; N, 4.15; Found: C, 67.73; H, 4.41; N, 4.23.

۲- بنزیل سولفانیل -۴- تیوفن-یل متیلن - ۴H- تیازول - ۵- اون (15A):

15A: brown solid, mp 110-112 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 3H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.15 – 7.13 (m, 1H), 4.73 (s, 2H). ¹³CNMR (126 MHz, CDCl₃) (126 MHz, CDCl₃): 192.5, 166.1, 141.6, 138.1, 135.8, 135.3, 134.6, 129.2, 128.9, 128.0, 127.8, 120.7, 83.3, 72.3, 35.9. . Anal. Calcd for C₁₅H₁₁NOS₃ C, 56.75; H, 3.49; N, 4.41;; Found: C, 56.73; H, 3.41; N, 4.45.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مادی و معنوی معاونت پژوهشی و پژوهشکده فناوری‌های نوین پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران صمیمانه تشکر می‌نمایند.

منابع:

[1] فرهنگیان، ح. م. مبانی و اصول دوازده‌گانه شیمی سبز. شیمی سبز و فناوری‌های پایدار، ۲۰۲۰. ۲(۱) صفحه ۷۰-۷۷.

[2] Leadbeater, N.E., Fast, easy, clean chemistry by using water as a solvent and microwave heating: the Suzuki coupling as an illustration. *Chemical Communications*, **2005**(23): p. 2881-2902.

[3] Tanaka, K. and F. Toda, Solvent-free organic synthesis. *Chemical Reviews*, **2000**. 100(3): p. 1025-1074.

- [13] James, S.L., et al., Mechanochemistry: new and cleaner synthesis. **2013**.
- [14] Gawande, M.B., et al., Solvent-free and catalysts-free chemistry: A Benign pathway to sustainability. *ChemSusChem*, **2014**. 7(1): p. 24-44.
- [15] Milacic, V., et al., Pyrrolidine dithiocarbamate-zinc (II) and-copper (II) complexes induce apoptosis in tumor cells by inhibiting the proteasomal activity. *Toxicology and applied pharmacology*, **2008**. 231(1): p. 24-33.
- [16] Walter, W. and K.D. Bode, Syntheses of thiocarbamates. *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1967**. 6(4): p. 281-293.
- [17] Rafin, C., et al., Synthesis and Antifungal Activity of Novel Bisdithiocarbamate Derivatives of Carbohydrates against *Fusarium oxysporum* f. sp. l ini. *Journal of agricultural and food chemistry*, **2000**. 48(11): p. 5283-5287.
- [18] Bergendorff, O. and C. Hansson, Spontaneous formation of thiuram disulfides in solutions of iron (III) dithiocarbamates. *Journal of agricultural and food chemistry*, **2002**. 50(5): p. 1092-1096.
- [19] Len, C., et al., Synthesis and antifungal activity of novel bis (dithiocarbamate) derivatives of glycerol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **1996**. 44(9): p. 2856-2858.
- [20] Blotny, G., Recent applications of 2, 4, 6-trichloro-1, 3, 5-triazine and its derivatives in organic synthesis. *Tetrahedron*, **2006**. 62(41): p. 9507-9522.
- [21] Kamiński, Z.J., Triazine-based condensing reagents. *Peptide Science*, **2000**. 55(2): p. 140-164.