

تهیه ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو-۴H-تiazول-۵-اون‌ها با استفاده از آمینواسیدهای بر پایه دی‌تیوکاربامات و آلدهیدها

عظیم ضیایی حلیمه جانی*⁺، پریچهر آقابرگ نانوا، یزدانبخش لطفی نوسود

تهران، دانشگاه خوارزمی، دانشکده شیمی

بهزاد خلیلی

رشت، دانشگاه گیلان، بخش شیمی

چکیده: در این پژوهش روشی آسان و کارآمد برای تهیه ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو-۴H-تiazول-۵-اون‌ها، همانند گوگرددار آزلاکتون‌ها، با واکنش تراکمی یک آلدهید با یک آمینواسید بر پایه دی‌تیوکاربامات، معرفی شده است. همچنین بیس [۲-آلکیل تیو-تیوآزلاکتون] با استفاده از ترفتالدهید تهیه شده است. بازده‌های خوب تا عالی برای فراورده‌ها، روش کار آسان و تهیه مولکول‌های پیچیده با استفاده از مواد اولیه ساده مهم‌ترین برتری‌های این روش می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو-۴H-تiazول-۵-اون‌ها؛ واکنش ارلن‌مایر-پلاچ؛ دی‌تیوکاربامات؛ آمینواسید؛ تiazولون

KEYWORDS: 4-arylidene-2-alkylthio-4H-thiazol-5-ones; Erlenmeyer-Plöchl reaction; Dithiocarbamate; Aminoacid; Thiazolone.

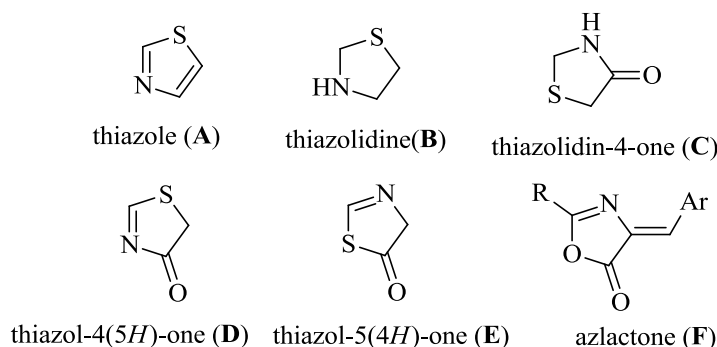
مقدمه

با وجود این‌که روش‌های بسیاری برای تهیه این هسته‌های هتروسیکلی موجود است، اما بیش‌تر آن‌ها محدود به تهیه تiazول‌ها (A) و ۵H-تiazول-۴-اون‌ها (D) می‌باشند [۱۵، ۱۴]. تنها چند گزارش برای سنتز ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو-۴H-تiazول-۵-اون‌ها در نشریه‌ها وجود دارد [۱۶]. بنابراین گسترش یک روش تهیه کارآمد برای تهیه مستقیم ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو-۴H-تiazول-۵-اون‌ها که همانند گوگردی آزلاکتون‌ها می‌باشند (ساختار F، شکل ۱)، دارای اهمیت فراوانی در شیمی آلی سنتزی در جهت تهیه ترکیب‌های فعال زیستی نوین می‌باشد. آزلاکتون‌ها به علت کاربردهای گسترده در تهیه

ترکیب‌های هتروسیکلی که در ساختار خود دارای دو هترواتم هستند به عنوان مولکول‌هایی با فعالیت‌های زیستی متنوع به خوبی شناخته شده‌اند. در این میان، تiazول‌ها (A)، تiazولیدین‌ها (B)، تiazولیدینون‌ها (C) و تiazولون‌ها (D, E) از مهم‌ترین این ترکیب‌ها هستند که در ساختار ترکیب‌های فعال زیستی فراوانی حضور دارند (شکل ۱). این ترکیب‌ها کاربردهای زیستی بسیاری همچون ضد التهاب [۱، ۲]، ضد تومور [۳، ۵]، ضد ویروس [۶]، ضد قارچ [۷]، ضد پروبیون [۸]، خاصیت علف‌کشی [۹]، ضد تشنج [۱۰]، ضد دیابت [۱۱]، ضد میکروبی [۱۲] و در موردهایی همانند سولفاتiazول‌ها، ویژگی‌های ضد باکتریایی [۱۳] از خود نشان می‌دهند.

*عهده دار مکاتبات

+E-mail: ziyaei@khu.ac.ir



شکل ۱- ساختار برخی از ترکیب‌های N,S-هتروسیکل.

گروه دی‌تیوکاربامات واحد دارویی ارزشمندی می‌باشد که به هنگام استفاده در ساختار یک ترکیب خاص موجب افزایش و تشدید فعالیت‌های زیستی می‌شود [۳۹-۴۲]. در این مقاله، کارآمد بودن دی‌تیوکاربامات‌های مشتق شده از گلايسين برای سنتز ۴-آریلیدین-۲-آلکیل‌تیو-۴H-تiazول-۵-اون‌ها، که خانواده جدیدی از آزلاکتون‌ها با سایت‌های فعال همانند هستند، به عنوان مولکول‌هایی توانا در جهت تهیه ترکیب‌های فعال زیستی نوین نشان داده شده است.

بخش تجربی

مواد شیمیایی و دستگاه‌های به کار برده شده

تمامی حلال‌ها و مواد شیمیایی به صورت تجاری خریداری شده و بدون نیاز به خالص‌سازی بیش‌تر مورد استفاده قرار گرفتند. طیف‌های ^1H و ^{13}C NMR با استفاده از دستگاه Bruker AMX 300 MHz و در حضور تترا متیل سیلان (TMS) به عنوان شاهد در 0.0 ppm به دست آمدند. به منظور بررسی پیشرفت واکنش از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با صفحه‌های آلومینیومی با سیلیکاژل ۶۰ و لامپ فرابنفش استفاده شده است. همچنین طیف‌های IR با استفاده از دستگاه Perkin-Elmer Spectrum RXI FT-IR و نتیجه‌های آنالیز عنصری با دستگاه Perkin-Elmer 2004 (II) CHN analyzer به دست آمدند.

روش عمومی تهیه دی‌تیوکاربامات‌های دارای گروه کربوکسیلیک اسید با استفاده از گلايسين

در یک بالن ۵۰۰ میلی لیتری مجهز به همزن مغناطیسی

α -آمینواسیدهای غیرطبیعی و طبیعی فعال زیستی و پپتیدهای کوچک مولکول‌های مهمی هستند [۱۷، ۱۸]. این ترکیب‌ها به طور معمول با واکنش تراکمی آلدهیدهای آروماتیک و هیپوریک اسید با استفاده از مقدار استوکیومتری سدیم استات بی‌آب و استیک انیدرید، که به واکنش ارلن مایر - پلاچ^(۱) معروف است، تهیه می‌شوند [۱۹]. آزلاکتون‌ها در واکنش‌های فراوانی همچون حلقه‌افزایی [۲۰]، افزایش مایکل [۲۱]، واکنش باز شدن نوکلئوفیلی حلقه [۲۲-۲۴]، احیا [۲۵] و واکنش‌های دیمر شدن که منجر به تشکیل ترکیب‌های هتروسیکلی بسیاری با پیوندهای دوگانه کربن - کربن، کربن - نیتروژن و کربن - اکسیژن می‌شوند، شرکت می‌کنند [۲۳]. در دهه‌های اخیر پژوهش‌هایی برای تهیه آزلاکتون‌های جدید و همانند‌های گوگردی آن‌ها با گروه‌های عاملی و استخلاف‌های متنوع در ساختارشان، صورت گرفته است.

دی‌تیوکاربامات‌ها که ترکیب‌های ارزشمند دارای اتم گوگرد هستند، کاربردهای گسترده‌ای در پزشکی و شیمی آلی دارند [۲۶]. از جمله در شیمی آلی سنتزی برای محافظت گروه‌های آمینی / در تهیه پپتیدها [۲۷]، در تهیه تیواورها [۲۸-۲۹]، ایزوتیوسیانات‌ها [۳۰]، ۲-ایمینو-۱-و-۳-دی‌تیولان [۳۱]، سیانامیدها [۳۲]، مایع‌های یونی [۳۳-۳۴] و تشکیل پیوند آمیدی [۳۵] مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در سال‌های اخیر چندین آمینواسید طبیعی و غیرطبیعی که دارای شاخه جانبی دی‌تیوکارباماتی هستند، تهیه شده و در ساختار واحدهای پروتئینی اصلاح شده^(۲) نوین مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۳۶-۳۸].

(۱) Erlenmeyer-Plöchl

(۲) Peptidomimetic

۲-بنزیل سولفانیل-۴-(۲-نیترو-بنزیلیدین)-۴H-تiazول-۵-اون (3b):

Yield: 0.22g (61%); jade solid; mp 90-94 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.35 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, ArH), 8.10 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, ArH), 7.83 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, ArH), 7.70 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, ArH), 7.25-7.42 (6H, m, CH and ArH), 4.62 (2H, s, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 192.6, 169.4, 149.3, 145.4, 136.1, 133.4, 132.9, 131.1, 129.0, 128.6, 127.7, 127.7, 124.9, 121.0, 34.9; IR (KBr) ν: 1692, 1517, 1478, 1339, 1148, 1129, 1006, 966, 704 cm⁻¹; Anal. Clacd for C₁₇H₁₂N₂O₃S₂: C, 57.29; H, 3.39; N, 7.86. Found: C, 57.40; H, 3.26; N, 7.83.

۲-بنزیل سولفانیل-۴-(۳-نیترو-بنزیلیدین)-۴H-تiazول-۵-اون (3c):

Yield: 0.32g (89%); green solid; mp 165-168 °C; ¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ: 9.4 (1H, s, ArH), 8.55 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, ArH), 8.30 (1H, dd, *J* = 7.6 and 1.4 Hz, ArH), 7.80 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.56 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, ArH), 7.27-7.38 (3H, m, ArH), 7.16 (1H, s, CH), 4.86 (2H, s, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆+Acetone-*d*₆) δ: 167.5, 141.9, 138.8, 135.7, 134.5, 130.9, 129.7, 129.3, 128.4, 126.7, 125.4, 124.8, 124.2, 35.9 and C=S not observed; IR (KBr) ν: 1693, 1606, 1518, 1477, 1349, 1136, 969, 701 cm⁻¹; Anal. Clacd for C₁₇H₁₂N₂O₃S₂: C, 57.29; H, 3.39; N, 7.86. Found: C, 57.16; H, 3.35; N, 7.88.

۲-بنزیل سولفانیل-۴-(۴-نیترو-بنزیلیدین)-۴H-تiazول-۵-اون (3d):

Yield: 0.33g (92%); green solid; mp 176-180 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.40 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, ArH), 8.26 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, ArH), 7.51 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, ArH), 7.26-7.38 (3H, m, ArH), 7.14 (1H, s, CH), 4.75 (2H, s, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 192.8, 170.2, 147.8, 145.3, 139.4, 136.0, 133.1, 129.0, 128.7, 127.7, 123.8, 123.2, 35.3; IR (KBr) ν: 1689, 1511, 1473, 1345, 1009, 743, 707 cm⁻¹; Anal. Clacd for C₁₇H₁₂N₂O₃S₂: C, 57.29; H, 3.39; N, 7.86. Found: C, 57.40; H, 3.21; N, 7.83.

۲-بنزیل سولفانیل-۴-(۴-فلورو-بنزیلیدین)-۴H-تiazول-۵-اون (3e):

Yield: 0.15g (45%); Brown solid; mp 110-113 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.27 (2H, dd, *J* = 8.4

مقدار ۵۰ میلی مول گلیسین (۳/۷۵ گرم)، ۸۰ میلی لیتر متانول و ۱۰۰ میلی مول سدیم هیدروکسید (۴ گرم) به ترتیب افزوده شد. مخلوط با استفاده از حمام یخ تا دمای ۵-۰ درجه سلسیوس خنک شده و مقدار ۶۰ میلی مول کربن دی سولفید به آن اضافه شد. پس از یک ساعت همزدن و افزایش دما تا دمای اتاق، مقدار ۴۵ میلی مول آلکیل هالید افزوده شده و واکنش برای مدت ۱۵ ساعت همزده شد. پس از پایان زمان واکنش ۲۰۰-۲۵۰ میلی لیتر آب اضافه شده و pH مخلوط به منظور تشکیل فرآورده به صورت رسوب به ۵ رسانده شد. رسوب صاف شده و پس از چند بار شست و شو با استفاده از آب فرآورده‌ی خالص ۲ به دست آمد.

روش عمومی تهیه تیوآز لاکتون‌ها

در یک لوله آزمایش مقدار ۱ میلی مول از دی تیوکاربامات ۲، ۲/۵ میلی مول استیک انیدرید (۰/۲۴ میلی لیتر)، ۰/۷۵ میلی مول سدیم استات بی آب (۰/۰۶ گرم) و ۱/۵ میلی مول آلدهید افزوده شده و مخلوط همراه با همزدن در حمام بخار گرم شد تا یک محلول به دست آمد (۲۰ تا ۳۰ دقیقه). محلول به دست آمده به مدت یک ساعت بازروانی شده و پس از سرد شدن به مدت یک شب در یخچال در دمای ۲-۴ درجه سلسیوس قرار داده شد. سپس جامد رنگی به دست آمده با مقدار ۵ میلی لیتر آب همراه با همزدن واکنش داده شد. بلورهای به دست آمده صاف شده و با استفاده از آب و پترولیوم اثر شسته شدند. سرانجام پس از نوبلور کردن در اتیل استات فرآورده‌های مربوطه خالص به دست آمدند. برای تهیه تیوآز لاکتون‌های 5a و 5b، مقدار ۱/۵ اکی والان از دی آلدهیدها با ۱ اکی والان از دی تیوکاربامات 2a واکنش داده شد. همچنین برای تهیه بیس (تیوآز لاکتون) ۶، ۲/۵ اکی والان از دی تیوکاربامات 2a برای واکنش با ۱ اکی والان ترفالدهید استفاده شد.

داده‌های طیفی فرآورده‌ها

۴-بنزیلیدین-۲-بنزیل سولفانیل-۴H-تiazول-۵-اون (3a):

Yield: 0.25g (81%); brown solid; mp 103-104 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.21 (2H, m, ArH), 7.47-7.53 (5H, m, ArH), 7.25-7.37 (3H, m, ArH), 7.08 (1H, s, CH), 4.72 (2H, s, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 193.0, 166.8, 143.2, 136.2, 133.1, 132.5, 131.3, 128.9 (2C), 128.6, 127.6, 127.0, 34.9; IR (KBr) ν 1703, 1684, 1479, 1447, 1132, 954, 732, 710, 689, 562 cm⁻¹; Anal. Clacd for C₁₇H₁₃NOS₂: C, 65.56; H, 4.21; N, 4.50. Found: C, 65.41; H, 3.99; N, 4.60.

۲-بنزیل سولفانیل-۴-(۴-متیل-بنزیلیدین)-۴H-تiazol-۵-اون (3i):

Yield: 0.23g (69%); beige solid; mp 97-100 °C; ¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ: 8.14 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.53 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, ArH), 7.26-7.39 (5H, m, ArH), 6.99 (1H, s, CH), 4.37 (2H, s, CH₂), 2.37 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ: 193.6, 167.1, 143.8, 142.7, 137.2, 133.5, 131.8, 130.4, 129.9, 129.6, 128.6, 128.0, 36.0, 21.6; IR (KBr) ν: 1707, 1593, 1481, 1135, 1003, 960, 814, 705 cm⁻¹; Anal. Clacd for C₁₈H₁₅NOS₂: C, 66.43; H, 4.65; N, 4.30. Found: C, 66.31; H, 4.45; N, 4.35.

۲-بنزیل سولفانیل-۴-(۴-متوکسی-بنزیلیدین)-۴H-تiazol-۵-اون (3j):

Yield: 0.31g (91%); jade solid; mp 118-120 °C; ¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ: 8.24 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.54 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, ArH), 7.27-7.39 (3H, m, ArH), 7.04 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 6.99 (1H, s, CH), 4.73 (2H, s, CH₂), 3.88 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ: 193.4, 165.9, 163.2, 142.6, 137.2, 135.6, 129.9, 128.6, 129.6, 128.2, 127.2, 115.3, 55.9, 35.9; IR (KBr) ν: 1706, 1637, 1545, 1348, 1123, 690 cm⁻¹; Anal. Clacd for C₁₈H₁₅NO₂S₂: C, 63.32; H, 4.43; N, 4.10. Found: C, 63.34; H, 4.57; N, 4.15.

۲-بنزیل سولفانیل-۴-(۴-دی متیل آمینو-بنزیلیدین)-۴H-تiazol-۵-اون (3k):

Yield: 0.30g (84%); blue solid; mp 151-153 °C; 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); ¹³C 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; IR (KBr) ν: 1669, 1570, 1561, 1524, 1372, 1191, 1117, 1000, 959, 817, 675, 522 cm⁻¹; Anal. Clacd for C₁₉H₁₈N₂OS₂: C, 64.38; H, 5.12; N, 7.90. Found: C, 64.59; H, 4.91; N, 8.04.

۲-بنزیل سولفانیل-۴-پیریدین-۳-ایل متیلن-۴H-تiazol-۵-اون (3l):

Yield: 0.22g (70%); gray solid; mp 109-112 °C; ¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ: 9.22 (1H, s, ArH), 8.72 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, ArH), 8.60 (1H, dd, *J* = 4.8 and 1.7 Hz, ArH), 7.46-7.57 (3H, m, ArH), 7.29-7.39 (3H, m, ArH),

and 5.9 Hz, ArH), 7.49 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, ArH), 7.25-7.38 (5H, m, ArH), 7.09 (1H, s, CH), 4.70 (2H, s, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 192.8, 166.9, 165.2, 161.9, 142.8, 136.1, 134.9 (d, *J* = 34.8 Hz), 129.8 (d, *J* = 12.6 Hz), 128.7 (d, *J* = 72.9 Hz), 127.7, 125.8, 116.0 (d, *J* = 86.4 Hz), 35.0; IR (KBr) ν: 1700, 1597, 1480, 1239, 1135, 1011, 835, 707, 505 cm⁻¹; Anal. Clacd for C₁₇H₁₂FNOS₂: C, 61.98; H, 3.67; N, 4.25. Found: C, 61.82; H, 3.52; N, 4.44.

۲-بنزیل سولفانیل-۴-(۴-کلرو-بنزیلیدین)-۴H-تiazol-۵-اون (3f):

Yield: 0.25g (72%); beige solid; mp 115-118 °C; ¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ: 8.26 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.50-7.56 (4H, m, ArH), 7.28-7.40 (3H, m, ArH), 6.99 (1H, s, CH), 4.75 (2H, s, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆+Acetone-*d*₆) δ 193.4, 168.6, 144.6, 137.0, 136.9, 134.7, 133.1, 129.7, 129.4 (2C), 128.5, 125.9, 35.9; IR (KBr) ν: 1692, 1478, 1135, 1010, 959, 829, 747, 707 cm⁻¹; Anal. Clacd for C₁₇H₁₂ClNOS₂: C, 59.03; H, 3.50; N, 4.05. Found: C, 59.04; H, 3.34; N, 4.07.

۲-بنزیل سولفانیل-۴-(۴-برومو-بنزیلیدین)-۴H-تiazol-۵-اون (3g):

Yield: 0.25g (64%); beige solid; mp 115-118 °C, ¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ: 8.18 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.65 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.54 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, ArH), 7.28-7.40 (3H, m, ArH), 6.98 (1H, s, CH), 4.75 (2H, s, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆+Acetone-*d*₆) δ: 193.3, 168.5, 144.5, 136.7, 134.7, 133.3, 132.6, 129.6, 129.3, 128.3, 125.9, 125.5, 35.8; IR (KBr) ν: 1690, 1605, 1478, 1135, 1011, 959, 826, 742, 708, 615 cm⁻¹; Anal. Clacd for C₁₇H₁₂BrNOS₂: C, 52.31; H, 3.10; N, 3.59. Found: C, 52.45; H, 2.83; N, 3.96.

۲-بنزیل سولفانیل-۴-(۲،۶-دی کلرو-بنزیلیدین)-۴H-تiazol-۵-اون (3h):

Yield: 0.21g (55%); gray solid; mp 70-74 °C; ¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ: 7.45-7.59 (3H, m, ArH), 7.19-7.26 (5H, m, ArH), 7.08 (1H, s, CH), 4.46 (2H, s, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ 35.8, 122.3, 128.4, 129.1, 129.2, 130.2, 131.7, 133.3, 135.5, 137.2, 148.7, 169.7, 192.6; IR (KBr) ν: 1718, 1700, 1495, 1429, 1134, 1006, 959, 774, 698 cm⁻¹; Anal. Clacd for C₁₇H₁₁Cl₂NOS₂: C, 53.69; H, 2.92; N, 3.68. Found: C, 53.68; H, 2.81; N, 3.72.

125.0, 124.5, 123.9, 34.6, 19.6; IR (KBr) ν : 1759, 1696, 1477, 1218.79, 1130, 1011, 947, 708 cm^{-1} ; Anal. Clacd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}_2$: C, 61.77; H, 4.09; N, 3.79. Found: C, 61.68; H, 3.74; N, 4.09.

استیک اسید ۴-(۲-بنزیل سولفانیل-۵-اکسو-تiazول-۴-ایلیدن متیل)-فنیل استر (4b):

Yield: 0.28 g (76%); green solid; mp 120-123 °C; ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ : 8.6 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.49 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, ArH), 7.24-7.37 (5H, m, ArH), 7.09 (1H, s, CH), 4.71 (2H, s, CH_2), 2.28 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6) δ : 192.9, 168.9, 166.9, 152.5, 143.0, 136.2, 133.8, 130.8, 128.9, 128.6, 127.6, 126.1, 122.4, 35.0, 20.9; IR (KBr) ν : 1761, 1707, 1594, 1490, 1365, 1224, 1203, 1196, 1133, 999, 923, 712 cm^{-1} ; Anal. Clacd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}_2$: C, 61.77; H, 4.09; N, 3.79. Found: C, 61.51; H, 3.69; N, 3.88.

استیک اسید ۲-استوکسی-۵-(۲-بنزیل سولفانیل-۵-اکسو-تiazول-۴-ایلیدن متیل)-فنیل استر (4c):

Yield: 0.40g (94%); gray solid; mp 116-118 °C; ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ : 8.34 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, ArH), 8.08 (1H, dd, $J = 8.5$ and 1.9 Hz, ArH), 7.53 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, ArH), 7.27-7.39 (4H, m, ArH), 7.01 (1H, s, CH), 4.76 (2H, s, CH_2), 2.31 (3H, s, CH_3), 2.22 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz; Acetone- d_6) δ : 193.3, 168.7, 168.5, 168.4, 145.4, 144.8, 143.6, 137.1, 132.9, 131.7, 129.8, 129.6, 128.6, 127.7, 125.6, 124.8, 35.9, 20.5, 20.4; IR (KBr) ν : 1764., 1752, 1687, 1596, 1478, 1226, 1192, 1135, 1004, 914, 708 cm^{-1} ; Anal. Clacd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}_2$: C, 59.00; H, 4.01; N, 3.28. Found: C, 58.70; H, 3.83; N, 3.41.

۴-(۲-بنزیل سولفانیل-۵-اکسو-تiazول-۴-ایلیدن متیل)-بنزآلدهید (5a):

Yield: 0.30g (88%); Cream solid; mp 126-129 °C; ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ : 10.09 (1H, s, CHO), 8.44 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.99 (2H, dd, $J = 6.7$ and 1.7 Hz, ArH), 7.56 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, ArH), 7.30-7.41 (3H, m, ArH), 7.06 (1H, s, CH), 4.81 (2H, s, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6) δ : 193.5, 192.5, 170.4, 146.0, 139.8, 138.2, 136.3, 133.6, 130.4, 129.9, 129.6, 128.6, 125.4, 36.2; IR (KBr) ν : 1690, 1595, 1481, 1133, 1006, 962, 804, 734, 703 cm^{-1} ; Anal. Clacd for

7.05 (1H, s, CH), 4.78 (2H, s, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 +Acetone- d_6) δ : 193.2, 169.5, 153.9, 151.8, 145.7, 139.0, 136.8, 130.1, 129.4, 129.1, 128.2, 124.5, 123.9, 35.9; IR (KBr) ν : 1685, 1604, 1476, 1189, 1132, 1002, 955, 740, 702 cm^{-1} ; Anal. Clacd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$: C, 61.51; H, 3.87; N, 8.97; Found: C, 61.34; H, 3.66; N, 8.82.

۴-(۴-برومو-بنزیلیدین)-۲-بوتیل سولفانیل-۴H-تiazول-۵-اون (3m):

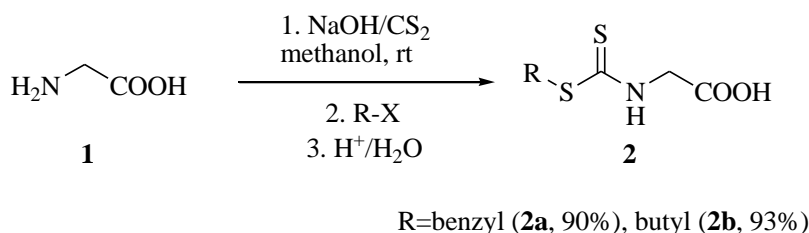
Yield: 0.21g (59%); green solid; mp 85-89 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ : 8.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.64 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, ArH), 6.95 (1H, s, CH), 3.46 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 1.86 (2H, m, CH_2), 1.53 (2H, m, CH_2), 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6) δ : 193.6, 169.3, 144.9, 134.7, 133.8, 132.8, 125.7, 125.4, 32.02, 31.97, 22.7, 13.8; IR (KBr) ν : 1685, 1604, 1576, 1474, 1399, 1133, 1073, 998, 964, 889, 819, 747, 617 cm^{-1} ; Anal. Clacd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNOS}_2$: C, 47.19; H, 3.96; N, 3.93; Found: C, 47.33; H, 3.84; N, 4.09.

۲-بوتیل سولفانیل-۴-(۳-نیترو-بنزیلیدین)-۴H-تiazول-۵-اون (3n):

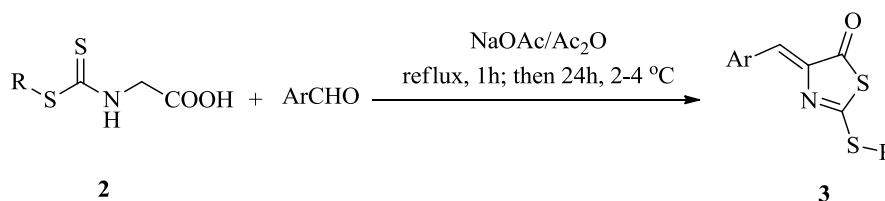
Yield: 0.20g (62%); beige solid; mp 64-67 °C; ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ : 9.34 (1H, s, ArH), 8.37 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, ArH), 8.25 (1H, td, $J = 8.2$ and 0.8 Hz, ArH), 7.73 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.02 (1H, s, CH), 3.50 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 1.86 (2H, m, CH_2), 1.53 (2H, m, CH_2), 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6) δ : 193.4, 171.4, 149.4, 146.0, 139.0, 136.1, 130.9, 126.6, 125.4, 123.4, 32.2, 31.8, 22.6, 13.8; IR (KBr) ν : 1696, 1603, 1523, 1477, 1487 1349, 1137, 1014, 968, 735, 676 cm^{-1} ; Anal. Clacd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$: C, 52.16; H, 4.38; N, 8.69; Found: C, 52.30; H, 4.16; N, 8.87.

استیک اسید ۳-(۲-بنزیل سولفانیل-۵-اکسو-تiazول-۴-ایلیدن متیل)-فنیل استر (4a):

Yield: 0.35g (94%); Cream solid; mp 108-111 °C; ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ : 8.22 (1H, s, ArH), 8.05 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.22-7.56 (7H, m, ArH), 7.02 (1H, s, CH), 4.76 (2H, s, CH_2), 2.20 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6) δ : 192.2, 168.3, 167.6, 150.8, 143.6, 135.9, 134.5, 129.5, 129.3, 128.6, 128.3, 127.3,



شمای ۱- فرایند تک ظرف تهیه دی تیوکاربامات‌ها با استفاده از گلابسین.



شمای ۲- روش ارلن‌مایر-پلاچ برای تهیه ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو-۴H-تiazول-۵-اون‌ها.

نتیجه‌ها و بحث

با در نظر گرفتن ویژگی‌های شیمیایی مهم دی تیوکاربامات‌هایی همچون آزلاکتون‌ها و همچنین توجه ما به شیمی دی تیوکاربامات‌ها [۴۳-۴۷]، روشی کارآمد برای تهیه ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو-۴H-تiazول-۵-اون‌ها، به عنوان دسته‌ای جدید از دی تیوکاربامات‌ها، گزارش شده است.

در ابتدا تمرکز و تلاش برای تهیه یک ماده اولیه کارآمد که شامل گروه دی تیوکاربامات مناسب برای واکنش ارلن‌مایر باشد نهاده شد. در این راستا همان گونه که در شمای ۱ نشان داده شده است، دو ترکیب دی تیوکاربامات شامل کربوکسیلیک اسید **2a, b** با واکنش سه جزئی تک ظرفی گلابسین، کربن دی سولفید و بنزیل کلرید یا بوتیل برمید تهیه شدند [۲۸].

سپس واکنش دی تیوکاربامات‌های تهیه شده با آلدهیدهای گوناگون با فرایند کلاسیک ارلن‌مایر-پلاچ انجام شد (شمای ۲). با این شرایط دیده شد که ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو-۴H-تiazول-۵-اون‌ها با بازده‌های خوب تا عالی قابل تهیه می‌باشند (جدول ۱). همان گونه که در جدول ۱ نشان داده شده است، برای هر دو گروه آلدهیدهای دارای استخلاف‌های کشنده و دهنده الکترون که در این فرایند به کار برده شدند، نتیجه‌های عالی به دست آمد. همچنین آلدهید هتروآروماتیکی

$C_{18}H_{13}NO_2S_2$: C, 63.69; H, 3.86; N, 4.13. Found: C, 63.40; H, 3.48; N, 4.32.

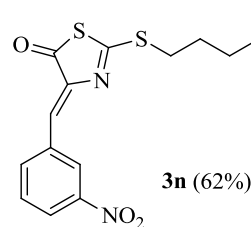
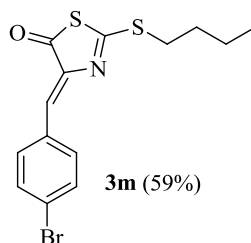
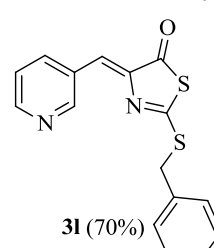
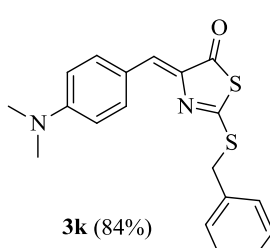
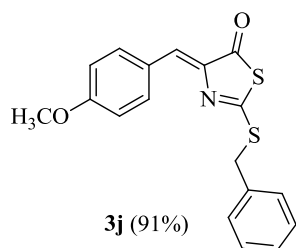
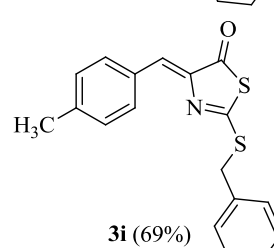
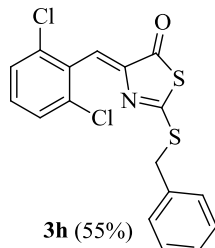
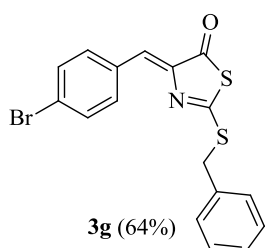
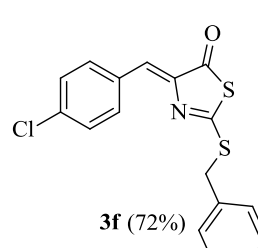
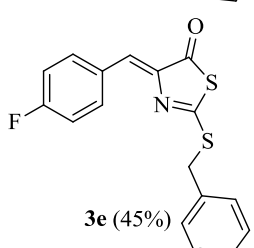
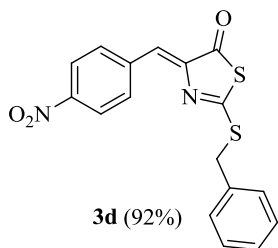
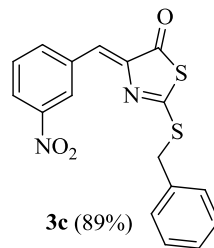
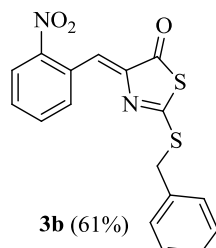
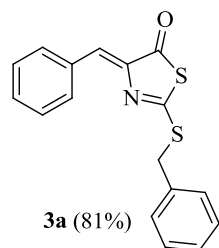
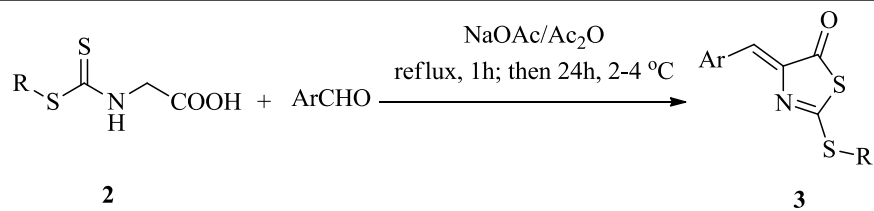
۳-(۲-بنزیل سولفانیل-۵-اکسو-تiazول-۴-یلیدین متیل)-**5b**:

Yield: 0.23g (68%); beige solid; mp 88-90 °C; 1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ : 10.05 (1H, s, CHO), 8.87 (1H, s, ArH), 8.46 (1H, d, $J=7.8$ Hz, ArH), 7.97 (1H, d, $J=7.6$ Hz, ArH), 7.70 (1H, t, $J=7.7$ Hz, ArH), 7.55 (2H, d, $J=7.5$ Hz, ArH), 7.29-7.38 (3H, m, ArH), 7.07 (1H, s, CH), 4.80 (2H, s, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6) δ : 193.5, 192.6, 169.5, 145.4, 138.5, 138.0, 136.9, 135.4, 133.9, 131.8, 130.5, 129.9, 129.6, 128.6, 125.7, 36.2; IR (KBr) ν : 1701, 1601, 1479, 1136, 1000, 703, 564 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{18}H_{13}NO_2S_2$: C, 63.69; H, 3.86; N, 4.13. Found: C, 63.44; H, 3.61; N, 4.46.

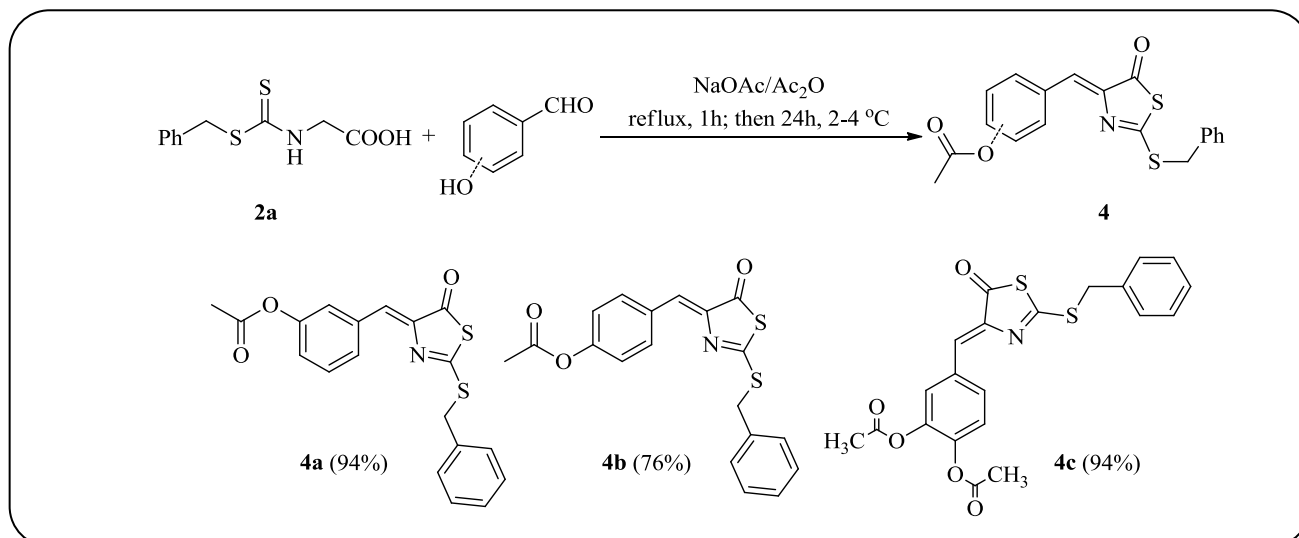
بیس (تیوآزلاکتون) **(6)**:

Yield: 0.51g (94%); brown solid; mp 234-236 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.16 (4H, s, ArH), 7.18-7.44 (10H, m, ArH), 6.91 (2H, s, CH), 4.64 (4H, s, CH_2); IR (KBr) ν : 1692, 1593, 1483, 1136, 1004, 961, 701 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{28}H_{20}N_2O_2S_4$: C, 61.74; H, 3.70; N, 5.14; Found: C, 61.65; H, 3.60; N, 5.27.

جدول ۱- مشتق‌های گوناگون تهیه شده ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو-۴H-تiazول-۵-اon ها.



بازده جداسازی شده



شمای ۳- تهیه تیوازلاکتون‌ها همزمان با آسیل‌دار شدن گروه هیدروکسی برای هیدروکسی‌بنزآلدهیدها.

نوین می‌باشد، با بازده جداسازی شده ۹۴٪ به دست می‌دهد (شمای 4b).

ساختار فراورده‌ها به‌وسیله پرتوسنجی IR، $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ و آنالیزهای CHN تأیید شده است. طیف IR برای تمامی فراورده‌ها دو پیک در نواحی ۱۶۹۰ و ۱۶۰۰ cm^{-1} ، که به ترتیب مربوط به تیواستر و پیوند دوگانه مزدوج می‌باشند، نشان می‌دهد. طیف $^1\text{H NMR}$ فراورده‌های یک تک شاخه را در ناحیه ۷/۲-۶/۸ ppm که مربوط به هیدروژن β گروه کربونیل می‌باشد، نشان می‌دهد. همچنین در طیف ^{13}C دو سیگنال در ناحیه‌های ۱۷۰ و ۱۹۳ ppm که به ترتیب نشان‌دهنده بخش ایمینی حلقه تیازولون و تیواستر می‌باشند، قابل دیدن هستند.

مکانیسم پیشنهادی واکنش در جهت تهیه فراورده‌ها در شمای ۵ آورده شده است. واکنش گروه اسیدی دی‌تیوکاربامات 2 با استیک انیدرید منجر به تهیه انیدرید I می‌شود، که در ادامه با انجام واکنش درون مولکولی بسته شدن حلقه با گروه تیوکربونیل حد واسط II را به دست می‌دهد. حد واسط II در رزونانس با شکل انولی III می‌باشد. سرانجام واکنش تراکم آلدولی حد واسط II یا III همراه با حذف آب فراورده‌ی ۳ را تولید می‌کند.

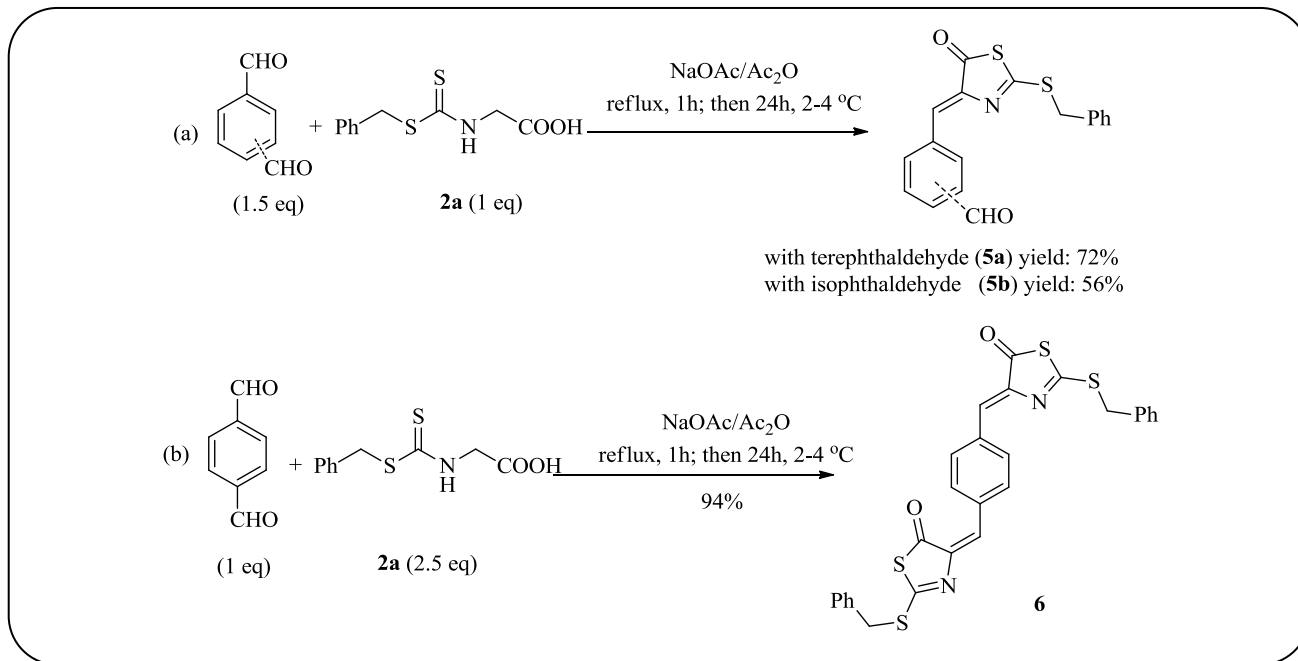
نتیجه گیری

یک فرایند ساده، کارآمد و پر بازده برای تهیه مستقیم خانواده جدیدی از آزلاکتون‌ها، ۴-آریلیدین-۲-آلکیل‌تیو-۴-تیازول-۵-اون‌ها، با استفاده از دی‌تیوکاربامات‌های شامل گروه

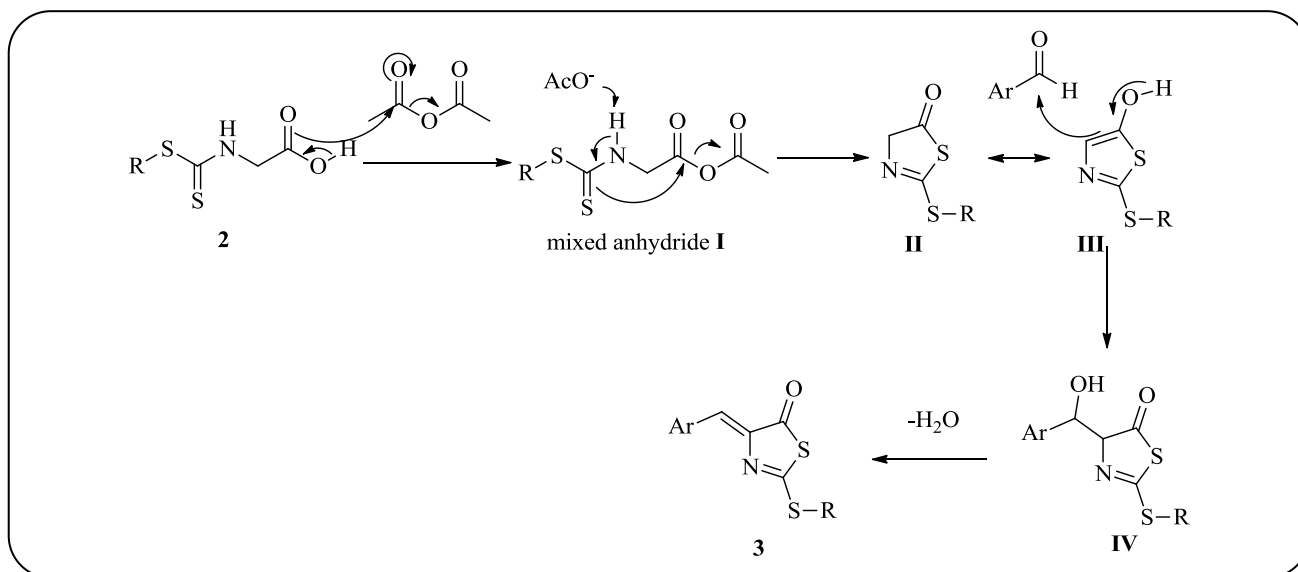
همچون پیریدین-۳-کربآلدهید به خوبی در این واکنش شرکت کرده و بازده جداسازی شده ۵۶٪ برای آن به دست آمد افزون بر این برای ۴-(*N,N*-دی‌متیل‌آمینو) بنزآلدهید به عنوان آلدیدی که دارای گروه الکترون دهنده قوی می‌باشد، بازده ۸۴٪ برای فراورده به‌دست آمد. برای آلدیدهای آلیفاتیکی مانند فرمالدهید و استآلدهید نتیجه‌ای به دست نیامد.

هنگامی که یک آلدید آروماتیک دارای گروه هیدروکسی همراه با آسیل‌دار شدن گروه هیدروکسی به دست آمد. نتیجه‌های به دست آمده در شمای ۳ گردآوری شده‌اند. آلدیدهای آروماتیک دارای یک گروه هیدروکسی در موقعیت اورتو مانند سالیسیل‌آلدهید و ۴،۲-دی‌هیدروکسی‌بنزآلدهید برای این واکنش مناسب نیستند.

افزون بر این واکنش دی‌آلدیدهایی همچون ترفتآلدهید و ایزوفتآلدهید با دی‌تیوکاربامات 2a مورد بررسی قرار گرفت. نوع فراورده‌ها به دست آمده با انتخاب مناسب اکی‌والان‌های مواد اولیه به آسانی قابل تعیین است. هنگامی که ۱ اکی‌والان از دی‌تیوکاربامات 2a با ۱/۵ اکی‌والان از ترفتآلدهید یا ایزوفتآلدهید واکنش داده می‌شود، تیوازلاکتون مربوطه 5a یا 5b با یک گروه آلدیدی آزاد در ساختار فراورده و با بازده بالا که برای واکنش‌های بیش‌تر مناسب می‌باشد، به دست می‌آید (شمای 4a). انجام واکنش با ۱ اکی‌والان از ترفتآلدهید با 2/۵ اکی‌والان از دی‌تیوکاربامات 2a ترکیب بیس تیوازلاکتون ۶ را، که ترکیبی مناسب برای تهیه پلیمرهای



شمای ۴- واکنش دی تیوکاربامات ۲ با دی آلدئیدها.



شمای ۵ - مکانیسم پیشنهادی برای تهیه ۴-آریلیدین-۲-آلکیل تیو-۴H-تiazول-۵-اون ها.

در واکنش‌های آلی هم اکنون در گروه تحقیقاتی ما در دست پژوهش و بررسی می‌باشد.

قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت‌های دانشکده شیمی دانشگاه خوارزمی تهران صمیمانه تشکر می‌نمایند.

کربوکسیلیک اسید و آلدئیدها با واکنش ارلن‌مایر - پلاچ شرح داده شد. همچنین این فرایند برای تهیه تیوآزولاکتون‌های دارای یک گروه آلدئیدی آزاد و بیس (تیوآزولاکتون‌ها) مناسب و کارآمد می‌باشد. تیوآزولاکتون‌های تهیه شده دارای چندین جایگاه واکنش پذیر بوده و به نوبه خود مواد اولیه ارزشمندی برای انجام سنتزهای آلی بیش‌تر می‌باشند. شماری از کاربردهای این ترکیب‌ها

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵، ۳، ۴؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵، ۳، ۱۰

مراجع

- [1] Kalkhambkar R.G., Kulkarni G.M., Shivkumar H., Rao R.N., [Synthesis of Novel Triheterocyclic Thiazoles as Anti-Inflammatory and Analgesic Agents](#), *Eur. J. Med. Chem.*, **42**: 1272-1276 (2007).
- [2] Yang B.V., Weinstein D.S., Doweiko L.M., Gong H., Vaccaro W., Huynh T., Xiao H.-Y., Doweiko A. M., McKay L., Holloway D. A., Somerville J. E., Habte S., Cunningham M., McMahon M., Townsend R., Shuster D., Dodd J. H., Nadler S. G., Barrish J. C., [Dimethyl-Diphenyl-Propanamide Derivatives as Nonsteroidal Dissociated Glucocorticoid Receptor Agonists](#), *J. Med. Chem.*, **53**: 8241-8251 (2010).
- [3] Andreani A., Burnelli S., Granaiola M., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M., Varoli L., Calonghi N., Cappadone C., Farruggia G., Zini M., Stefanelli C., Masotti L., Radin N. S., Shoemaker R. H., [New Antitumor Imidazo\[2,1-b\]Thiazole Guanylhydrazones and Analogues](#), *J. Med. Chem.*, **51**: 809-816 (2008).
- [4] Andreani A., Granaiola M., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M., Garaliene V., Welsh W., Arora S., Farruggia G., Masotti L., [Antitumor Activity of New Substituted 3-\(5-Imidazo\[2,1-b\]Thiazolylmethylene\)-2-Indolinones and Sstudy of their Effect on the Cell Cycle](#), *J. Med. Chem.*, **48**: 5604-5607 (2005).
- [5] Liu X., Deng L., Song H., Jia H., Wang R., [Asymmetric aza-Mannich Addition: Synthesis of Modified Chiral 2-\(Ethylthio\)-Thiazolone Derivatives with Anticancer Potency](#), *Org. Lett.*, **13**: 1494-1497 (2011).
- [6] Crute J. J., Grygon C. A., Hargrave K. D., Simoneau B., Faucher A.-M., Bolger G., Kibler P., Liuzzi M., Cordingley M. G., [Herpes Simplex Virus Helicase-Primase Inhibitors are Active in Animal Models of Human Disease](#), *Nat. Med.*, **8**: 386-391 (2002).
- [7] Borelli C., Schaller M., Niewerth M., Nocker K., Baasner B., Berg D., Tiemann R., Tietjen K., Fugmann B., Lang-Fugmann S., Korting H. C., [Modes of Action of the New Arylguanidine Abafungin Beyond Interference with Ergosterol Biosynthesis and in Vitro Activity Against Medically Important Fungi](#), *Chemotherapy*, **54**: 245-259 (2008).
- [8] Gallardo-Godoy A., Gever J., Fife K. L., Silber B. M., Prusiner S. B., Renslo A. R., [2-Aminothiazoles as Therapeutic Leads for Prion Dseases](#), *J. Med. Chem.*, **54**: 1010-1021 (2011).
- [9] Andreani A., Rambaldi M., Leoni A., Locatelli A., Andreani F., Gehret J. C., [Synthesis of Imidazo\[2,1-b\]Thiazoles as Herbicides](#), *Pharm. Acta Helv.*, **71**: 247-252 (1996).
- [10] Troutman H. D., Long L. M., [The Synthesis of 2,3-Disubstituted-4-Thiazolidones](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **70**: 3436-3439 (1948).

- [11] Ohishi Y., Mukai T., Nagahara M., Yajima M., Kajikawa N., Miyahara K., Takano T., Preparations of 5-Alkylmethylidene-3-Carboxymethylrhodanine Derivatives and their Aldose Reductase Inhibitory Activity, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **38**: 1911-191 (1990).
- [12] Güzeldemirci N. U., Küçükbasmaçlı O., Synthesis and Antimicrobial Activity Evaluation of New 1,2,4-Triazoles and 1,3,4-Thiadiazoles Bearing Imidazo[2,1-*b*]Thiazole Moiety, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**: 63-68 (2010).
- [۱۳] قاسمی، محمدهادی؛ مفتاح، سکینه؛ سنتز سولفاتiazول در شرایط ملایم، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، (۴) ۳۰: ۹۷ تا ۱۰۳ (۱۳۹۰).
- [14] Diosdado S., Etxabe J., Izquierdo J., Landa A., Mielgo A., Olaizola I., López R., Palomo C., Catalytic Enantioselective Synthesis of Tertiary Thiols from 5H-Thiazol-4-Ones and Nitroolefins: Bifunctional Ureidopeptide-Based Brønsted Base Catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**: 11846-11851 (2013).
- [15] Mukhopadhyay C., Ray S., Rapid and Straightforward One-Pot Expedient Synthesis of 2-Amino-5-Alkylidene-Thiazol-4-Ones at Room Temperature, *Tetrahedron Lett.*, **52**: 6431-6438 (2011).
- [16] Arenal I., Bernabe M., Cuevas O., Fernandez-Alvarez E., Reaction of 5(4h)-Thiazolones with Diazomethane, *Tetrahedron*, **39**: 1387-1393 (1983).
- [17] Mosey R. A., Fisk J. S., Tepe J. J., Stereoselective Syntheses of Quaternary Substituted α -Amino Acids Using Oxazol-5-(4H)-Ones, *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**: 2755-2762 (2008).
- [18] Alba A. N. R., Rios R., Oxazolones in Organocatalysis, New Tricks for an Old Reagent, *Chem. Asian J.*, **6**: 720-734 (2011).
- [19] Erlenmeyer E., Ueber Die Condensation Der Hippursäure Mit Phtalsäureanhydrid und Mit Benzaldehyd, *Annalen*, **275**: 1-8 (1893).
- [20] Sun W., Zhu G., Wu C., Li G., Hong L., Wang R., Organocatalytic Diastereo- and Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azlactones and Methyleneindolinones, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**: 8633-8637 (2013).
- [21] Weber M., Peters R., Pd(II)-Catalyzed Regio-, Enantio-, and Diastereoselective 1,4-Addition of Azlactones Formed in Situ from Racemic Unprotected Amino Acids and Acetic Anhydride, *J. Org. Chem.*, **77**: 10846-10855 (2012).
- [22] Paponov B. V., Lvov S. V., Ichetovkina E. V., Panasenko I. A., Stepanian S. J., Ultrasound-Assisted Synthesis of Azlactone and Its Reactions with Nucleophiles, *Mendeleev Commun.*, **22**: 273-274 (2012).
- [23] Fisk J. S., Mosey R. A., Tepe J. J., The Diverse Chemistry of Oxazol-5-(4H)-Ones, *Chem. Soc. Rev.*, **36**: 1432-1440 (2007).
- [24] Salami-Ranjbaran E., Khosropour A. R., Mohammadpoor-Baltork I., A Domino Approach for the Synthesis of Naphtho[2,1-*b*]Furan-2(1H)-Ones from Azlactones, *Tetrahedron*, **70**: 9268-9273 (2014).

- [25] Badshah A., Khan N. H., Kidwai A. R., [Catalytic Reduction of Azlactones in Alkaline Media. Synthesis of Amino Acids](#), *J. Org. Chem.*, **37**: 2916-2918 (1972).
- [26] Ghabraei E., Moghimi M., Balalaie S., Bararjanian M., Rominger F., Bijanzadeh H. R., [Efficient Synthesis of Functionalized Dithiocarbamate Derivatives Through One-Pot Three-component Reaction and Evaluation of Their Antimicrobial Activities](#), *J. Iran. Chem. Soc.*, **10**: 725-732 (2013).
- [27] Greene T.W., Wuts P.G.M., ["Protecting Groups in Organic synthesis"](#), 3rd ed., Wiley Interscience, New York (1999) [484].
- [28] Ziyaei-Halimehjani A., Porshojaei Y., Saidi M. R., [Highly Efficient and Catalyst-Free Synthesis of Unsymmetrical Thioureas Under Solvent-Free Conditions](#), *Tetrahedron Lett.*, **50**: 32-34 (2009).
- [29] Maddani M., Prabhu K. R., [A Convenient Method for the Synthesis of Substituted Thioureas](#), *Tetrahedron Lett.*, **48**: 7151-7154 (2007).
- [30] Wong R., Dolman S. J., [Isothiocyanates from Tosyl Chloride Mediated Decomposition of in Situ Generated Dithiocarbamic Acid Salts](#), *J. Org. Chem.*, **72**: 3969-3971 (2007).
- [31] Ziyaei-Halimehjani A., Maleki H., Saidi M. R., [Regiospecific Iodocyclization of S-Allyl Dithiocarbamates: Synthesis of 2-Imino-1,3-Dithiolane and 2-Iminium-1,3-Dithiolane Derivatives](#), *Tetrahedron Lett.*, **50**: 2747-2749 (2009).
- [32] Jamir L., Sinha U. B., Nath J., Patel B. K., [Environmentally Benign One-Pot Synthesis of Cyanamides from Dithiocarbamates Using I₂ and H₂O₂](#), *Synth. Commun.*, **42**: 951-958 (2012).
- [33] Blanrue A., Wilhelm R., [Methylated Imidazolium-Dithiocarboxylates: Two Representatives of a New Class of Ionic Liquids](#), *Synthesis*, 583-586 (2009).
- [34] Zhang D., Chen J., Liang Y., Zhou H., [Facile Synthesis of Novel Ionic Liquids Containing Dithiocarbamate](#), *Synth. Commun.*, **35**: 521-526 (2005).
- [35] Kumar K. N., Sreeramamurthy K., Palle S., Mukkanti K., Das P., [Dithiocarbamate and DBU-Promoted Amide Bond Formation Under Microwave Condition](#), *Tetrahedron Lett.*, **51**: 899-902 (2010).
- [36] Saha A., Baig R. B. N., Leazer J., Varma R. S., [A Modular Synthesis of Dithiocarbamate Pendant Unnatural \$\alpha\$ -Amino Acids](#), *Chem. Commun.*, **48**: 8889-8891 (2012).
- [37] Chen W., Shao J., Hu M., Yu W., Giulianotti M. A., Houghten R. A., Yu Y., [A Traceless Approach to Amide and Peptide Construction from Thioacids and Dithiocarbamate-Terminal Amines](#), *Chem. Sci.*, **4**: 970-976 (2013).
- [38] Ziyaei Halimehjani A., Ranjbari M. A., Pasha Zanussi H., [Synthesis of a New Series of Dithiocarbamate-Linked Peptidomimetics and Their Application in Ugi Reactions](#), *RSC Adv.*, **3**: 22904-22908 (2013).
- [39] Kiran Kumar S.T.V.S., Kumar L., Sharma V.L., Jain A., Jain R.K., Maikhuri J.P., Kumar M., Shukla P.K., Gupta G., [Carbodithioic Acid Esters of Fluoxetine, a Novel Class of Dual-Function Spermicides](#), *Eur. J. Med. Chem.*, **43**: 2247-2256 (2008).

- [40] Kumar L., Lal N., Kumar V., Sarswat A., Jangir S., Bala V., Kumar L., Kushwaha B., Pandey A.K., Siddiqi M. I., Shukla P. K., Maikhuri J. P., Gupta G., Sharma V. L., [Azole–Carbodithioate Hybrids as Vaginal Anti-Candida Contraceptive Agents: Design, Synthesis and Docking Studies](#), *Eur. J. Med. Chem.*, **70**: 68-77 (2013).
- [41] Ates O., Kocabalkanli A., Cesur N., Otuk G., [Synthesis and Antimicrobial Activity of some 5-Aryl-2-\[\(N,N-Disubstituted Thiocarbamoylthio\)Acylamino\]-1,3,4-Oxadiazoles](#), *Il Farmaco*, **53**: 541-544 (1998).
- [42] Singh N., Gupta S., Nath G., [Preparation, Spectroscopic Investigation and Antibacterial Activity of Some Organomercury\(II\) and Organotin\(IV\) Dithio Complexes](#), *Appl. Organomet. Chem.*, **14**: 484-492 (2000).
- [43] Ziyaei Halimehjani A., Hajiloo Shayegan M., Hashemi M. M., Notash B., [Investigation of the Reaction of Dithiocarbamic Acid Salts with Aromatic Aldehydes](#), *Org. Lett.*, **14**: 3838-3841 (2012).
- [44] Ziyaei Halimehjani A., Marjani K., Ashouri A., [Synthesis of Dithiocarbamate by Markovnikov Addition Reaction in Aqueous Medium](#), *Green Chem.*, **12**: 1306-1310 (2010).
- [45] Aryanasab F., Ziyaei Halimehjani A., Saidi M. R., [Dithiocarbamate as an Efficient Intermediate for the Synthesis of 2-Amino-1,3,4-Thiadiazoles in Water](#), *Tetrahedron Lett.*, **51**: 790-792 (2010).
- [46] Ziyaei Halimehjani A., Marjani K., Ashouri A., [A One-Pot, Three-Component Synthesis of Thiazolidine-2-Thiones](#), *Tetrahedron Lett.*, **53**: 3490-3492 (2012).
- [47] Ziyaei Halimehjani A., Pasha Zanussi H., Ranjbari M. A., [Regiospecific Synthesis of Dithiocarbamates via Markovnikov Addition Reaction Under Solvent-Free Conditions](#), *Synthesis*, **45**: 1483-1488 (2013).