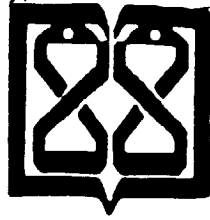


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۳۳.۵۱

۱۳۷۹ / ۹ / ۲۰



دانشگاه علوم پزشکی تهران
دانشکده داروسازی

پایان نامه :

جهت دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع

سنتز مشتقات جدید ادغام شده تiazول

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر عباس شفیعی

نگارش :

فائزه رئیسی

شماره پایان نامه : ۲۱۰۲

سال تحصیلی : ۱۳۷۸-۷۹

۳۳.۵۱

۱۰۲۱۳

مرکز اطلاع‌رسانی شهید مازنی
تهران

حاصل این تلاش را تقدیم می‌کنم به:

مادر مهربانم که سرچشمه همه خوبیهاست

پدر بزرگووارم که صداقت و تلاش در زندگی را از او آموختم

آنچه امروز هستم نتیجه کوششها و محبت‌های بی‌دریغ آنهاست.

تقديم به:

همسرم، سعيد، ياور و پشتيبان من در زندگي

تقدیم به:

خواهران خوبم، که وجودشان گرمابخش زندگییم است.

تقدیم به:

استاد گرانقدر جناب آقای دکتر عباس شفیعی که همواره بهترین نمونه
یک شخصیت علمی برای من بود و خواهد بود. او که درس شکیبائی و
پایداری در برابر مشکلات را از او آموختم. او که به هنگام ناملایمات
تکیه گاهی محکم و مطمئن برای من و تمامی دانشجویانش بوده است.

تقدیم به:

دوستان و همکلاسی های خوبم در ورودی مهر ۷۲ که هر یک بخشی از

خاطرات زیبای دوران تحصیلم را تداعی می کنند خصوصاً خانم دکتر

ماریا توکلی اردکانی و خانم دکتر پری ناز شعبانی

و

همه آنان که دوستشان دارم.

با تشکراز:

تمامی دوستان و همکارانم در آزمایشگاه شیمی آلی، خصوصاً

دکتر مریم شکرچی، دکتر نوشین راستکاری، دکتر لطیفه نویدپور، دکتر مجید شیخ‌ها

خانم ژاله حلواچی زاده، شکوه حسین زاده

خانم بخشعلی زاده، خانم لهراسبی و آقای گل‌آیت بخشعلی زاده

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

چکیده..... الف

فصل اول - شیمی

مقدمه..... ۱

سنتز ترکیبات هتروآروماتیک با حلقه‌های ادغام شده..... ۴

۱-۱- سنتز حلقه تiazول..... ۴

۱-۲- سنتز ۴-فنیل سولفوکسید تiazول..... ۶

۱-۳- سنتز حلقه‌های ادغام شده تiazول..... ۱۰

۱-۴- واکنش Pummerer (PR)..... ۱۰

۱-۴-۱- تئوری رایج در مورد مکانیسم PR..... ۱۱

۱-۴-۲- سنتز سولفیدها، ترکیبات کربونیل و الکل‌هایی که در ناحیه a استخلاف دارند..... ۱۳

۱-۴-۳- سنتز و خصوصیات ویژه وینیل سولفیدها..... ۲۰

۱-۴-۴- خانواده Silyl در PR..... ۲۲

۱-۴-۵- وینیل سولفوکسیدها در PR..... ۲۸

فصل دوم - بخش تجربی

تهیه اتیل ۴-متیل - ۲- فنیل - تiazول - ۵- کربوکسیلات..... ۳۵

تهیه ۴-متیل - ۲- فنیل - تiazول - ۵- کربوکسیلیک اسید..... ۳۶

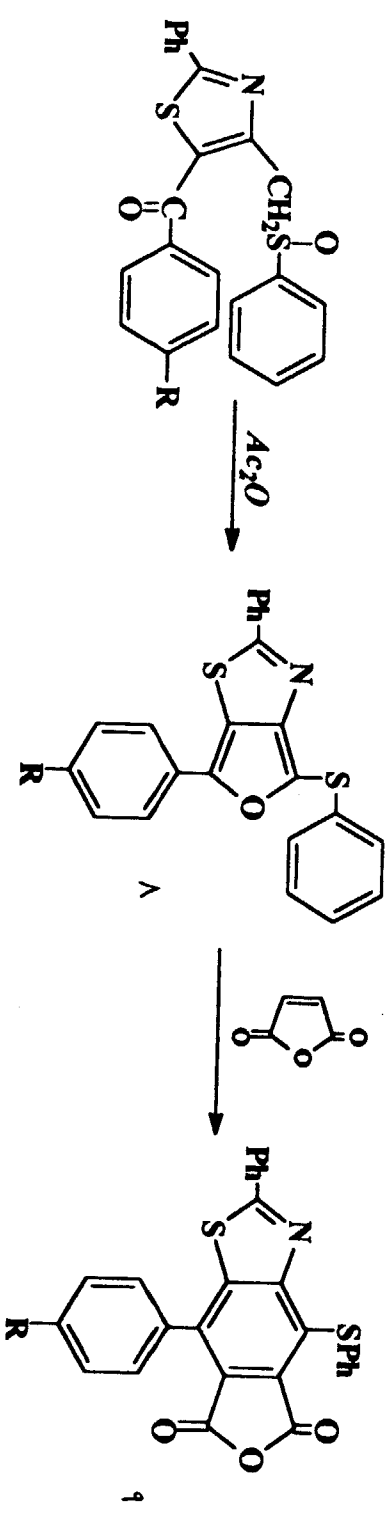
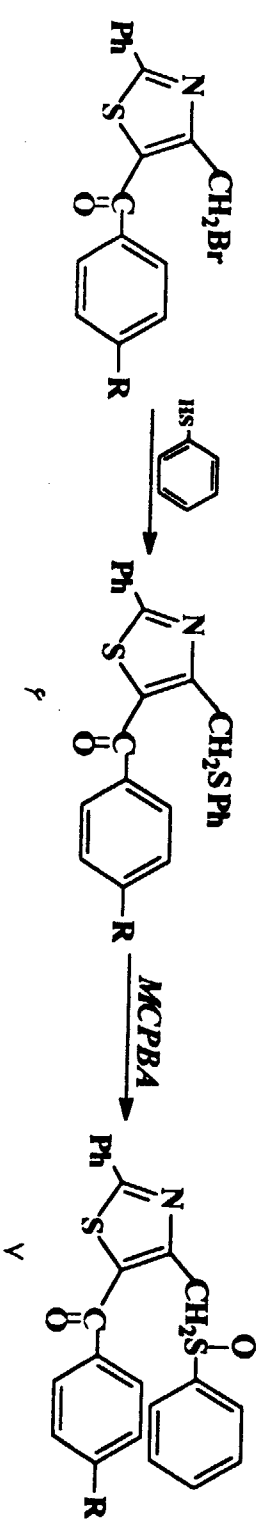
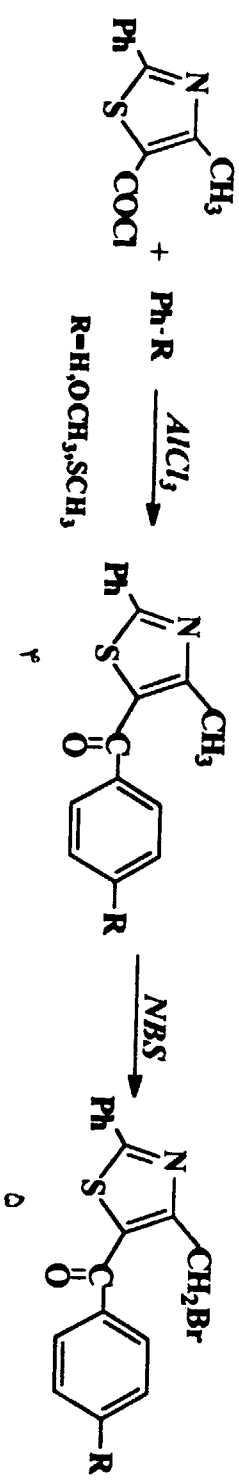
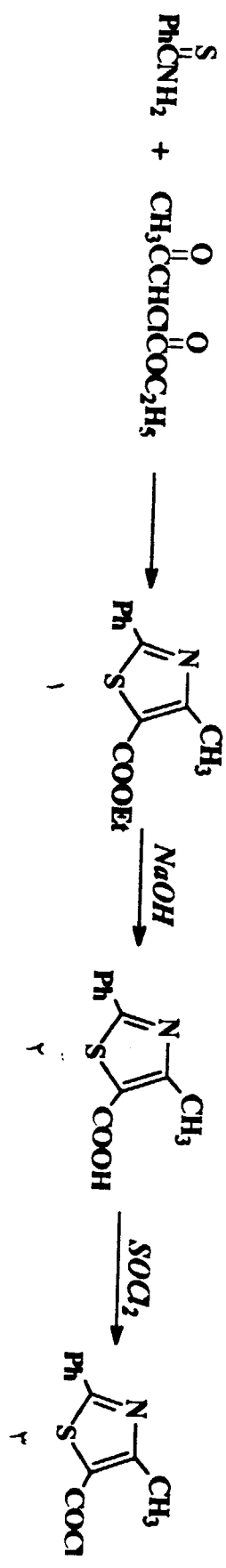
تهیه ۴-متیل - ۲- فنیل - تiazول - ۵- کربونیل کلراید..... ۳۷

تهیه فنیل ۴-متیل - ۲- فنیل - ۵- تiazولیل کتون..... ۳۸

- ۳۹ تهیه پارامتوکسی فنیل ۴-متیل - ۲- فنیل - ۵- تiazولیل کتون
- ۴۰ تهیه پارامتیل مرکاپتوفنیل - ۴-متیل - ۲- فنیل - ۵- تiazولیل کتون
- ۴۱ تهیه فنیل ۴- برومومتیل - ۲- فنیل - ۵- تiazولیل کتون
- ۴۲ تهیه پارامتیل تیوفنیل ۴- برومومتیل - ۵- تiazولیل کتون
- ۴۳ تهیه پارامتوکسی فنیل ۴- برومومتیل - ۵- تiazولیل کتون
- ۴۴ تهیه فنیل ۴- فنیل تیومتیل - ۲- فنیل - ۵- تiazولیل کتون
- ۴۵ تهیه فنیل ۴- پارامتوکسی فنیل تیومتیل - ۲- فنیل - ۵- تiazولیل کتون
- ۴۶ تهیه پارامتوکسی فنیل ۴- فنیل تیومتیل - ۲- فنیل - ۵- تiazولیل کتون
- ۴۷ تهیه پارامتیل تیوفنیل ۴- فنیل تیومتیل - ۲- فنیل - ۵- تiazولیل کتون
- ۴۸ تهیه فنیل ۴- (۱- متیل - ۲- ایمیدازولیل) تیومتیل - ۲- فنیل - ۵- تiazولیل کتون
- ۴۹ تهیه فنیل ۴- فنیل سولفینیل متیل - ۲- فنیل - ۵- تiazولیل کتون
- ۵۰ تهیه فنیل ۴- (۱- متیل - ۲- ایمیدازولیل) سولفینیل متیل - ۲- فنیل - ۵- تiazولیل کتون
- ۵۱ تهیه ۲ و ۶- دی فنیل - ۴- تیوفنیل - فورو (۳ و ۴- d) تiazول
- ۵۲ تهیه ۲ و ۷- دی فنیل - ۴- فنیل تیو - [۱ و ۲- d] بنزوتiazول - ۵ و ۶- دی کربوکسیلیک اسید انیدرید
- ۵۳ تهیه دی اتیل ۲ و ۷- دی فنیل - ۴- فنیل تیو - [۱ و ۲- d] بنزوتiazول - ۵ و ۶- دی کربوکسیلات
- ۵۴ بحث و نتیجه گیری

چکیده

با توجه به اثرات فارماکولوژیک مختلف و از آن جمله اثرات ضد میکروبی حلقه تiazول، سنتز مشتقات جدیدی از این حلقه پایه ریزی شد و الگوی اصلی، ساختمان لیگنانهایی از خانواده پود و فلیوتوکسین است که برای آن اثرات ضد سرطان ذکر می شود. در ابتدا جهت بستن حلقه تiazول از روش Hantzsch استفاده شد. در ادامه دو مسیر پیش رو قرار گرفت که یکی از راهها به ایجاد حلقه هفت ضلعی ختم شد و در مسیر دیگر یک مشتق کتوسولفوکسید حلقه تiazول سنتز شد. در مرحله بعدی این مشتق وارد pummerere Rearrangement در محیط انیدریک استیک و پاراتولوئن سولفونیک اسید قرار گرفت. محصول فوروتiazول ایجاد شده استعداد زیادی برای شرکت در واکنشهای دیلز - آلدردارد، و افزودن هر نوع دی انوفیلی واکنش را پیش می برد و ترکیب سه حلقه ای ادغام شده را می سازد. که البته این ترکیب استعداد زیادی برای از دست دادن آب و آروماتیزه شدن دارد. در نهایت مشتق بنزوتiazول با راندمان مناسبی بدست آمد که شمای کلی واکنش در صفحه بعد ارائه گردیده است.



فصل اول :

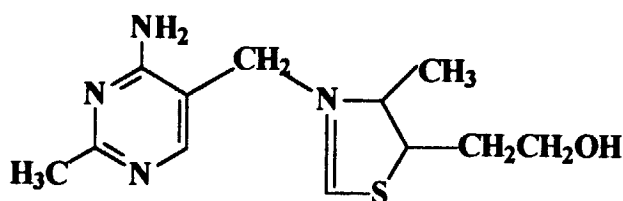
شبهی

مقدمه

هدف از سنتز مشتقات ۲- فنیل تiazول دستیابی به ترکیبات ضد میکروبی مؤثرتر و با طیف اثر گسترده‌تر می‌باشد. خواص شناخته شده حلقه تiazول پایه این برنامه‌ریزی می‌باشد.

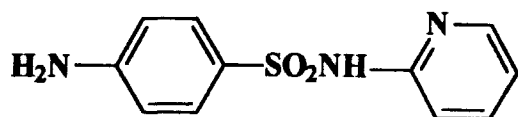
حلقه تiazول در بسیاری ترکیبات بیولوژیک حائز اهمیت از جمله ویتامین B_۱ (تیامین)

دیده می‌شود.

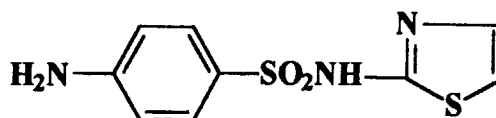


۱۰

این حلقه همچنین در ساختمان بسیاری از داروهای صنعتی وجود دارد. بطور کلی از این حلقه در شیمی دارویی به دو منظور استفاده می‌شود. افزایش اثرات فارماکولوژی و نیز بهبود فارماکوکینتیک داروها، بعنوان مثال وجود حلقه تiazول در مشتقات سولفونامید موجب افزایش طیف اثر ضد میکروبی و نیز افزایش ضریب درمانی آنها می‌شود. سولفاتiazول اولین عضو گروه سولفونامیدی دارای حلقه تiazول است که پس از ارائه شدن در بازار بدلیل اثرات قوی‌تر و طیف ضد میکروبی بیشتر نسبت به سولفاپیریدین، جانشین آن شد.^(۱)



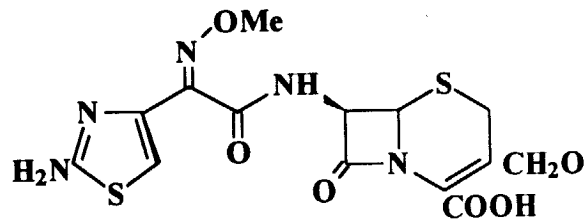
۱۱



۱۲

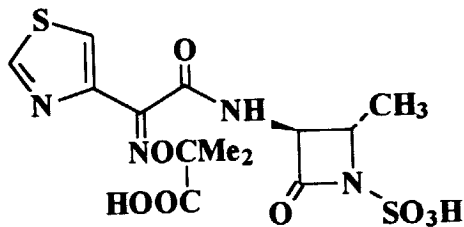
همچنین این حلقه در داروهای دیگر نظیر سفالوسپورینهای نسل سوم (سفتاکسیم،

سفتی زوکسیم، سفتری اکسون و سفتازیدیم)، آزترئونام (یک مونوباکتام ضد میکروب)، تیابندازول (یک بنزایمیدازول ضد کرم نماتود)، فاموتیدین و نizatیدین (مهارکننده گیرنده H_2) دیده می شود. و در هر یک از این داروها نیز تأثیر مهمی در فارماکولوژی و فارماکوکینتیک آنها دارد^(۳)



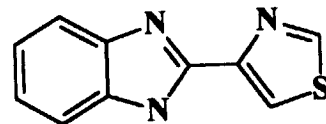
Cefotaxime

۱۳



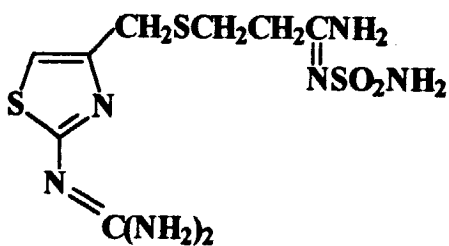
Aztreonam

۱۴



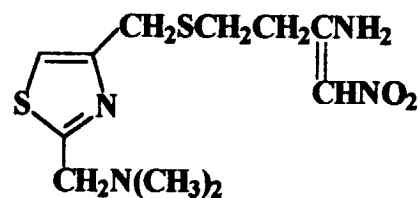
Thiabendazole

۱۵



Famotidine

۱۶



Nizatidine

۱۷

حلقه تiazول دارای اثرات دارویی ضدباکتری^(۳)، ضدقارچ^(۲)، ضدپروتوزوئر (آمیب و

تریکومونا)^(۴) و ضدکرم (ترماتود، شیستوزوما)^(۱) می باشد.

کشف خواص ضدتریکومونایی ۲-آمینو - ۵-نیتروتiazول (انترامین یا انهپتین) منجر

به سنتز و بررسی مشتقات ساده مختلف شد که مهمترین آنها ۲-استامید و ۵-نیتروتiazول

(آمی نیتروزول یا تریپتون) بود. این ترکیب علاوه بر خواص ضدتریکومونا در برابر آمیبیاز