

۱۵۴۸۴

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی



پایان نامه:

برای دریافت درجه دکترا

موضوع:

سنتز و بررسی اثر ضد میکروبی و ضد قارچی مشتقات جدید
۲- (۱ - متیل - ۴ - نیترو - ۲ - پیرولیل) (۳ و ۴ - کسادیازول

ب راهنمایی:

استاد ارجمند جناب آقای دکتر عباس شفیعی

نگارش:

فرانک فیروزی

شماره پایان نامه: ۲۹۶۱

سال تحصیلی: ۷۱ - ۱۳۷۰

ل

به یاد پدر عزیزم

شادروان فریدون فیروزی

تقدیم به :

مادر و برادر عزیزم

باتشکراز:

استادمحترم جناب آقای دکتر، عباس شفیعی

باتشكر از :

مسئولين وكاركنان آزمايشگاه

شیمی آلـــــــی

تقديم به :

دوستان خوبم در آزمون ايشگاه شيمي آلي

و

دوستان عزيزم در ورودی ۶۵

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	مقدمه
۳	ترکیبات نهایی سنتز شده
۷	مکانیسم اثر نیتروپیرولها
	اثرات فارماکولوژیک حلقه پیرول
۸	مهارت آنزیم HMG-COA ردوکتاز
۹	شکستن DNA بعنوان یک حساس کننده پرتویی
۱۰	اثر کارادیوتونیک
	اثرات درمانی مشتقات حلقه ۱ و ۳ و ۴-اکسادیازول
۱۱	اثر ضد باکتری
۱۴	اثر ضد قارچ
۱۵	اثر ضد سل
۱۷	اثر مهارتی بر آنزیم مونوآمین اکسیداز
۱۸	اثر علف کشی
۱۹	روشهای مختلف سنتز حلقه ۴-نیتروپیرول
۲۱	روشهای سنتز ۱ و ۳ و ۴ - اکسادیازول
	روش سنتز ۲ - آریل - ۱ و ۳ و ۴ - اکسادیازول - ۴ (H)
۲۱	- ۵- تیون
	روشهای سنتز ۲- آریل- ۱ و ۳ و ۴ - اکسادیازولین - ۴ (H)
۲۲	- ۵- آن
	روشهای سنتز ۲- آریل - ۴ (H) - ۵ - ایمینو ۱ و ۳ و ۴ -
۲۴	اکسادیازولین

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	بخش تجربی:
۲۸	روش تهیه موکوبرومیک اسید
۳۰	روش تهیه سدیم نیترومالون آلدئید مونوهیدرات
۳۱	روش تهیه اتیل ۴- نیترو پیرول-۲- کربوکسیلات
۳۲	روش تهیه نیتروز متیل اوره
۳۵	روش تهیه دیا زومتان
	روش تهیه اتیل ۱- متیل - ۴- نیترو پیرول - ۲- کربو- کسیلات
۳۷	روش تهیه ۱- متیل - ۴- نیترو پیرول - ۲- کربوکسیلیک اسید هیدرازید
۳۹	روش تهیه ۲- (۱- متیل - ۴- نیترو - ۲- پیرولیل) ۱و ۳و ۴- اکسادیازولین - ۴ (H) - ۵- تیون
۴۱	روش تهیه ۵- متیل مرکاپتو-۲- (۱- متیل - ۴- نیترو - پیرولیل) ۱و ۳و ۴- اکسادیازول
۴۳	۵- متیل سولفونیل - ۲- (۱- متیل - ۴- نیترو - ۲- پیرو- لیل) ۱و ۳و ۴- اکسادیازول
۴۵	۵- متیل سولفونیل - ۲- (۱- متیل - ۴- نیترو - ۲- پیرو- لیل) ۱و ۳و ۴- اکسادیازول
۴۷	روش تهیه متاکلروپربنزوئیک اسید

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۵۰	۵- متیل سولفونیل-۲- (۱- متیل -۴- نیترو-۲-پیرو- لیل) ۱و۳و۴- اکسادیازول
۵۲	۲- پیرولیل (۱و۳و۴- اکسادیازول روش تهیه ۵- اتیل مرکاپتو - ۲- (۱- متیل - ۴- نیترو-
۵۴	۲- پیرولیل (۱و۳و۴- اکسادیازول روش تهیه پروپیل بروماید
۵۶	۲- پیرولیل (۱و۳و۴- اکسادیازول روش تهیه ۵- پروپیل مرکاپتو- ۲- (۱- متیل - ۴- نیترو-
۵۸	۲- پیرولیل (۱و۳و۴- اکسادیازول روش تهیه سیانوژن بروماید
۶۰	۲- پیرولیل (۱و۳و۴- اکسادیازولین روش تهیه ۴ (H) - ۵- ایمینو-۲- (۱- متیل - ۴- نیترو-
۶۲	۲- پیرولیل (۱و۳و۴- اکسادیازولین روش تهیه ۴ (H) - ۵- آن روش تهیه ۱- (۱-متیل -۴- نیترو پیرول - ۲- کربوکسیل)
۶۴	۲- اتوکسی کربونیل هیدرازین روش تهیه ۱- متیل -۴- نیتروپیرول - ۲- کربوکسامید -
۶۶	N - (آمینو (دی متیل آمینو) متیلن) روش تهیه ۱- متیل -۲- (۱و۳و۴- تیادیازول -۲- ایل) -
۶۷	۴- نیترو پیرول روش تهیه اتوکسی فرمالدئید ۱-متیل - ۴- نیتروپیرول- ۲-
۶۸	کربوکسیل هیدرازون

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
	روش تهیه (متیل - ۲ -) (۱ و ۳ و ۴ - اکسادیازول - ۲ - لیل) - ۴ -
۶۹	نیتر و پیرو ل
۷۱	بررسی اثرات ضد باکتریایی و ضد قارچی ترکیبات سنتز شده
۸۱	خلاصه و نتیجه
۸۵	منابع

مقدمه:

با توجه به افزایش ابتلا به بیماریهای انگلی و میکروبی درجهان خصوصاً " کشورهای جهان سوم و نیاز روزافزون به مقابله با این بیماریها بمنظور کاهش ضررهای هنگفت اقتصادی و جانی، تلاش برای سنتز داروهای جدید ضد میکروبی و ضد انگلی بطور گسترده ای ادامه دارد.

درجولای ۱۹۸۱ " سازمان بین المللی علوم شیمیایی در حال گسترش " (I . O . C . D .) بمنظور بررسی داروهای نوین برای مقابله با بیماریهای گرمسیری از قبیل مالاریا و فیلاریا تشکیل گردید . (۱) . هدف عمده این سازمان مشارکت کشورهای جهان سوم در رفع مشکلات اساسی آنان میباشد . بهمین منظور در زمینه درمان بیماریهای گرمسیری برنامهء ساخت داروهای جدید طرح ریزی شد و یازده مرکز تحقیقاتی که در کشورهای مختلف مستقرند در اجرای این طرح همکاری می نمایند . آزمایشگاه شیمی آلی دانشکده دارو-سازی دانشگاه علوم پزشکی تهران زیر نظر استاد محترم جناب آقای دکتر عباس شفیعی نیز یکی از این مراکز تحقیقاتی است که فعالیت گسترده ای در زمینه سنتز داروهای جدید ضد میکروبی و ضد انگلی دارد .

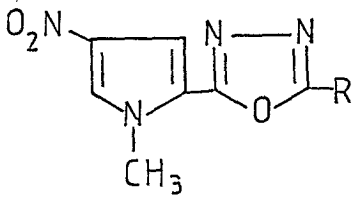
با توجه به شناخته شدن خواص ضد میکروبی و ضد انگلی مشتقات نیترو هتروسیکل از جمله نیترو پیرولها که دارای خواص ضد باکتریایی و ضد پروتوزوایی شناخته شده ای هستند، تحقیقات برای افزایش اثر این داروها با ایجاد مشتقات مصنوعی جدید

ادامه دارد . و در همین رابطه تلفیق حلقه ۴ - نیتروپیروول و حلقه
۱ و ۳ و ۴ - اکساید با اثرات ضد قارچی و ضد باکتریایی موضوع
مورد تحقیق این رساله قرار گرفت .
در صفحات بعد اثرات فارماکولوژیک این دو حلقه و روش سنتز
آنها به تفصیل مورد بررسی قرار گرفته است .

ترکیبات نهایی سنتز شده در این پایان نامه عبارتند از:

مشتقات ۲- (۱-متیل-۴-نیترو-۲-پیرولیل) (۱ و ۳ و ۴-اکسا-

دیا زول به ساختمان:



1. R=H

2. R=SMe

3. R=SEt

4. R=SPr

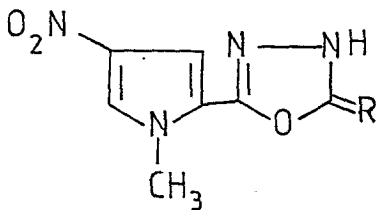
مشتق ۵-متیل مرکا پتو

مشتق ۵-تیل مرکا پتو

مشتق ۵-پروپیل مرکا پتو

و پهمین ترتیب مشتقات ۴ (H) - ۲ - (۱) - متیل - ۴ نیترو - ۲ پیرو -

لیل (۱ و ۳ و ۴-اکسا دیا زولین به ساختمان:



5. R = S

6. R = O

7. R = NH

مشتق ۵-تیون

مشتق ۵-ان

مشتق ۵-ایمینو

هما نظور که از ساختمان این ترکیبات مشخص است، ترکیبات سنتز

شده فوق بطور کلی از ۲ طبقه اصلی تشکیل شده اند:

۱- هسته ۱- متیل-۴- نیترو پیرول ۲- هسته ۱ و ۳ و ۴ اکسا دیا زول که

برای سهولت کار اشرات این دو حلقه را جداگانه مورد بررسی قرار

می دهیم .

اشرات درمانی نیترو پیرولها:

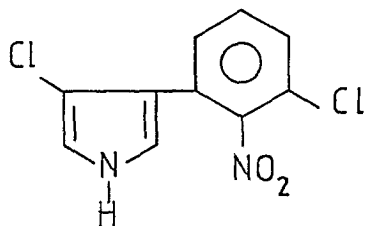
بسیاری از مشتقات نیترو هتروسیکلها دارای اثر ضد

میکروبی بوده و برخی از آنها برای معالجه عفونتها در داروسازی بکار میروند. مثلاً "نیترو فورانتوئین بعنوان آنتی سبتیک برای معالجه عفونتهای مجاری ادراری و نیترو فورازون برای معالجه موضعی زخمها و مترونیدازول بصورت موضعی و خوراکی برای معالجه عفونتهای تریکومونایی استفاده دارد. اهمیت این ترکیبات با کشف اثر ضد باکتریایی مشتقات ۵ نیترو فورفورال در ۱۹۴۴ روشن گردید (۲). و از آن زمان تحقیقات بر روی انواع نیترو هتروسیکل ها آغاز شد و فعالیت آنها بر علیه میکروارگانیزمهای پاتوژن در عفونتهای انسانی و حیوانی مورد بررسی قرار گرفت. و بزودی معلوم گردید که این ترکیبات علاوه بر اثر ضد پروتوزوایی دارای اثر ضد باکتریایی قوی بخصوص بر علیه گرم منفیها هستند برای مثال نیتروفورانها نه تنها حائز فعالیت ضد پروتوزوایی هستند بلکه اثر ضد قارچی و ضد باکتریایی آنها نیز قابل اهمیت است. اما متاء سفانه بعلت بروز اثرات سمی موتاژنیک و سرطانزایی که اغلب همراه اثرات دارویی نیترو هتروسیکلها به چشم میخورد، راه یابی این داروهابه بازار دارویی خیلی آسان نیست. (۳)

با بررسی فعالیت بقیه نیترو هتروسیکلهای ۵ ضلعی نظیر نیترو پیرولها مشخص گردید که این ترکیبات فعالیت قابل توجه بصورت ضد باکتریایی و ضد تریکومونایی و ضد کرم ازخود نشان میدهند. (۴) و در منابع مختلف ۴ و ۵ نیترو پیرولها بعنوان ضد باکتری و ضد پروتوزوا تشریح شده اند (۲) و فعالیت آنها در مقا بله با آمیبیا زردهای و آمیبیا ز کبدی در موش به اثبات رسیده است. (۵)

دریک کا تحقیقی که برای بررسی فعالیت ضد مالاریایی مشتقات ۴ و ۵ نیترو پیروول ۲- کربوکسالدئید انجام شده است ، مشخص گردیده که اکثر ترکیبات مورد آزمایش در مقایسه با کلروکین و کینین فاقد اثر قابل توجهی بر روی پلاسمودیوم هستند ، اما با این وجود ثابت گردیده است که حضور گروه ۴ یا ۵ نیترو و هم چنین حضور گروه متیل در موقعیت ۱ برای بروز اثر ضروریست . بطوریکه حضور گروههای فنیل ویا بنزیل در موقعیت ۱ موجب کاهش قابل توجهی در اثر این ترکیبات می شده است . در بررسی دیگری که در رابطه با اثر ترکیبات بالا بر روی استافیلوکوک آلبسوس ، اثر شیا کلی ، کلبسیلا آنتروباکتروپنسیلیوم نوتا توم انجام گرفت ، مشخص شد که هیچیک از ترکیبات مورد آزمایش اثر مهارری قابل قبولی بر روی این میکروارگانیسمها ندارند . (۴)

از جمله ترکیبات که واجد حلقه پیروول است و وارد بازار دارویی شده است می توان از پیروول نیتروین نام برد . این ترکیب یک آنتی بیوتیک ضد قارچی می باشد و اولین بار از پ سودومونا سپیرو - سی نیا جدا گردید . (۶) اما در حال حاضر بصورت کاملاً سنتتیک تهیه می گردد . (۷) ساختمان شیمیایی این ترکیب عبارتست از ۳- کلرو-۴- (۳- کلرو-۲- نیتروفنیل) پیروول :



که معمولاً بصورت لوسیون یا کرم ۱٪ برای مصارف موضعی در درمان

عفونتهای قارچی سطحی استفاده دارو بطور موضعی بر علیه گونه‌های
تسرایکو فایتون مصرف میشود . (۸)

این دارو در لوله آزمایش بر ضد کاندیدا، تورولوپسین
، گونه‌های مختلف اسپرژیلوس مادورلا ما یستومی هیستو پلا سما
کوکسید یودیس وبلا ستوما یسنر موء شراست . (۹)

از ترکیبات صناعی دیگر که واجد حلقه پیروول و فاقد گروه
نیترو هستند و دارای اثر ضد باکتریایی می‌باشند می‌توان موارد
زیر را نام برد :

۱- آنالوگهای پیروول نیتروین :

الف - ۲ - متیل - ۴ - پارا نیتروفنیل - ۱ - فنیل پیروول -
۳ - کربوکسیلیک اسید .

ب - ۵ - سیانو - ۲ - متیل - ۴ - پارا نیترو فنیل - ۱ - فنیل
پیروول - ۳ - کربوکسیلیک اسید .

ج - ۵ و ۳ دی کلرو - ۲ - متیل - ۴ - پارا نیتروفنیل -
۱ - فنیل پیروول .

همه ترکیب فوق فعالیت آنتی بیوتیکی خوبی در لوله آزمایش بر علیه
استافیلوکوکا ورثوس ، باسیلوس سو بتیلیس و باسیلوس مکتا تریوم و
سارسینا لوتئا از خود نشان می‌دهند . (۱۰)

۲ - مشتقات مختلف ۱- آریل متیل - ۴ - آریل - H۱ - پیروول - ۳ - کربو -
کسیلیک اسید . که مشخص شده که تمامی مشتقات مورد آزمایش
قرار گرفته فاقد اثر ضد قارچی هستند اما اثر قابل توجهی
بر علیه گونه‌های استافیلوکوکا از خود نشان می‌دهند (۱۱) .