

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

وَمَا أَوْتِیْتُمْ مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِیْلًا

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه علوم پزشکی تهران

موضوع :

سنتز مشتقات جدیدی از نیتروایمیدازول

و تیبازول

به راهنمایی :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر عباس شفیعی

نگارش :

فاطمه اطمیابی

سال تحصیلی ۶۷ - ۱۳۶۶

شماره پایان نامه : ۲۵۴۷

۹/۱۰/۶۷

باتشکراز :

استاد گرامی و دانشمند محقق ، جناب آقای دکتر عباس
شفیعی که در تهیه و تنظیم این رساله ایتجانبارا تشویق و
راهنمایی فرمودند .

و با تشکراز : زحمات سرکار خانم دکتر فاطمه کمال

تقدیم به :

پدر و مادرم ، که به شمر نشستن نهال وجودم را مرهون

زحمات بی دریغ آنانم .

تقدیم به :

برادر و خواهران خوب و مهربانم که همیشه برای موفقیت

و سعادت من از جان و دل کوشیده اند .

تقدیم به :

همسر مهربانم که با صبر و تشویق در پیمودن این راه یارینم

نمیسود.

"فهرست مطالب"

صفحه

عنوان

پیشگفتار

۱

فصل اول

۴

اهمیت مشتقات نیتروایمیدازول

۵

خواص فارماکولوژیک و مکانیسم اثر نیتروایمیدازول ها

۹

آحیاء نیتروایمیدازول ها و تخریب DNA

۱۱

اثرات ضدتوموری نیتروایمیدازولها

۱۱

رابطه ساختمان و فعالیت نیتروایمیدازولها

۱۳

چند نمونه از داروهای گروه نیتروایمیدازول

۱۶

مشتقات حلقه تیا زول

۱۹

اثرات ضدقارچی ترکیبات اتیلنی

فصل دوم

بخش اول :

۲

تهیه تیوفرما مید

۲۳

تهیه ۴- کلرومتیل تیا زول

۲۶

تهیه ۴- هیدروکسی متیل تیا زول

۲۷

تهیه ۴- فرمیل تیا زول

"فهرست مطالب"

صفحه	عنوان
۲۹	تهیه ۴- کلرومتیل ۲- متیل تیا زول
۳۰	تهیه ۴- هیدروکسی متیل ۲- متیل تیا زول
۳۱	تهیه ۴- فرمیل ۲- متیل تیا زول
۳۲	۴- کلرومتیل ۲- فنیل تیا زول
۳۳	تهیه ۴- هیدروکسی متیل ۲- فنیل تیا زول
۳۴	تهیه ۴- فرمیل ۲- فنیل تیا زول
۳۵	تهیه ۵- نیتروایمیدازول
۳۶	تهیه ۱- متیل ۵- نیتروایمیدازول
۳۷	تهیه ۲- هیدروکسی متیل ، ۱- متیل ۵- نیتروایمیدازول
۳۷ مکرر	تهیه ۱- متیل ۲- فرمیل ، ۵- نیتروایمیدازول
۳۸	تهیه متیل ۳- (۲- متیل ۴- تیا زول متیلیدن) استواسنات
۳۹	تهیه او ۵دی (۲-متیل ۴- تیا زولیل) ۲- اتوکسی کربونیل او ۴پننادی ن ۳- اون
۴۰	تهیه متیل ۳- (۲- فتیل ۴- تیا زول متیلیدن) استواسنات
۴۱	تهیه اتیل ۳- (۲- فنیل ، ۴- تیا زول متیلیدن) استواسنات

"فهرست مطالب"

صفحه

موضوع

۴۲	تهیه دی اتیل ۳، ۲-دی متیل ، ۵- (۲- فنیل ، ۴- تیا زولیل) - ۴- دی اکسانونا-۲ و ۲-دی ان - (۱- و ۹- دی اوآت
۴۲	متیل ۳- (۴- تیا زول متیلیدن) استواستات
۴۴	تهیه اتیل ۳- (۴- تیا زول متیلیدن) استواستات
۴۵	تهیه دی اتیل ۳ و ۲- دی متیل ۵- (۴- ایمیدازولیل) ۴- و ۶- دی اکسانونا-۲ و ۲- دی ان - (۱- و ۹- دی اوآت
۴۶	تهیه متیل ۴- (۱- متیل ، ۵- نیترو-۲- ایمیدازول متیلیدن) استواستات
۴۸	تهیه اتیل ، ۳- (۱- متیل ۵- نیترو-۴- ایمیدازول متیلیدن) استواستات
۴۹	بخش دوم :
۵۰	تهیه ۴- متیل ۵- نیتروایمیدازول
۵۱	تهیه ۱- ، ۴- دی متیل ، ۵- نیتروایمیدازول
۵۲	تهیه ۵- نیترو-۴- استایریل ۱- متیل ایمیدازول
۵۳	تهیه ۵- نیترو ، ۱- متیل ایمیدازول ۴- کربوکسیلیک اسید
۵۴	تهیه ۵- نیترو-۱- متیل ایمیدازول - ۴- کربوکسیلیک اسید متیل استر

"فهرست مطالب"

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۵۶	تهیه ۵- نیترو-۱- متیل ایمیدازول ۴- کربوکسیلیک اسید متیل استر (روش دوم)
۵۷	تهیه ۵- نیترو-۱- متیل ایمیدازول ۴- کربوکسیلیک اسید هیدرازید
۵۸	- مکانیسم واکنشها
۶۲	- بررسی اثرات ضد میکروبی
۷۲	- بررسی اثرات ضد قارچی
۸۰	خلاصه و نتیجه

"بسم الله الرحمن الرحيم"

(۱)

پیشگفتار:

موضوع مورد تحقیق در این رساله، سنتز مشتقات جدیدی از نیترو-ایمیدازول و تیا زول میباشد که در ادامه فعالیت‌های تحقیقاتی آزمایشگاه شیمی آلی دانشکده داروسازی، با انجام رسیده است.

امروزه فعالیت‌های محققین داروسازی در سراسر جهان بر روی سنتز ترکیبات دارویی با اثر انتخابی و عوارض جانبی هر چه کمتر معطوف شده است و بر همین اساس در مورد ترکیبات نیترو ایمیدازول و تیا زول کسبه دارای اثرات ضدباکتری و تک یا خته‌ای خوبی میباشد که امکان فعالیت‌های تحقیقاتی ادامه داشته و این تلاشها منجر به سنتز ترکیبات موثرتر با عوارض جانبی کمتر شده است. و ترکیبات مهمی از این دسته وارد بازار دارویی گردیده است که از آن جمله میتوان داروهای مترونیدازول، نیریدازول، تی نیدازول، تیا بندازول و... را نام برد.

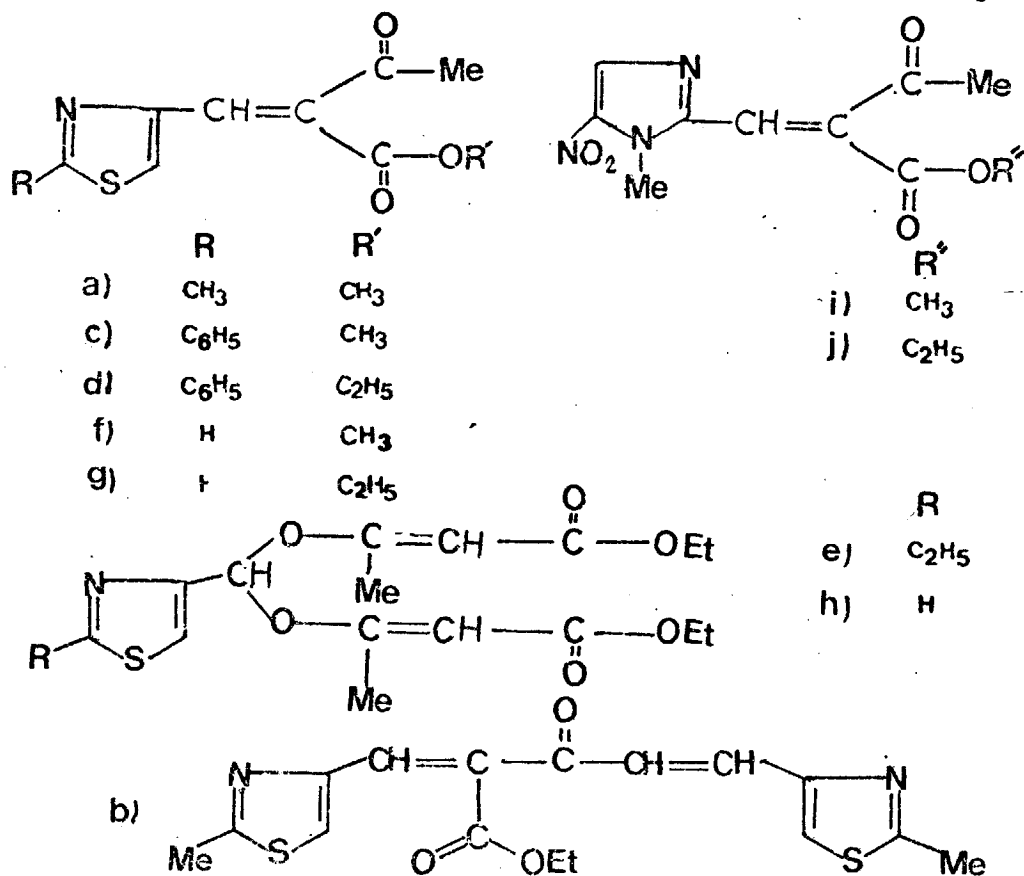
مطالعه روی ترکیبات فراوانی که دارای مشتقات نیترو ایمیدازول

و تیا زول میباشد، اثرات ضدباکتری و تک یا خته‌ای این ترکیب‌ها را بخوبی به اثبات رسانیده، همچنین مشخص شده است که ترکیبات اتیلنسسی دارای اثرات ضدقارچی میباشد. بر این اساس در رساله حاضر کوشش

(۲)

بعمل آمده است تا اثرات مذکور، روی ترکیباتی که دارای حلقه نیترو-ایمیدازول یا تیا زول وهم پیوندا تیلنی هستند مطالعه شود لذا در ترکیب که دارای ویژگی فوق میباشند سنتز شده و اثرات ضدباکتری و قارچی و مخمری آنها بررسی شده نتایج بدست آمده نشان دهنده اثرات خسب این ترکیبات بر ضد قارچها و باکتری های مختلف میباشد.

ترکیبات سنتز شده عبارتند از:



(۳)

رسالهء حاضر شامل سه بخش است : در بخش اول تلاش شده است بطسور خلاصه مکانیسم عمل، خواص فارماکولوژیکی و رابطه ساختمان با عمل ترکیبات فوق ارائه شود. در بخش دوم کارهای انجام شده جهت سنتز ترکیبات مذکور شرح داده شده است و سرانجام در بخش سوم اثرات ضسند قارچی ، باکتری و مخمری آن ترکیبات بررسی شده است .

فصل اول (تظننری)

اهمیت مشتقات نیتروایمیدازول:

ترکیبات زیادی در میان مواد بیولوژیک و دارویی وجود دارند که دارای حلقه ایمیدازول میباشند و از نظر حیاتی دارای اهمیت زیادی میباشند. از این جمله میتوان از اسیدهای آمینه ، هیستیدین ، از - واسطه های شیمیائی ، هیستامین و آلانتوئین ، در میان آلکالوئیدها پیلوکارپین و و بالاخره از میان داروها ، متی مازول (ضدپرکاری تیروئید) ، مترونیدازول و . . . را نام برد. به این جهت یکی از زمینه های تحقیقاتی گسترده ، سنتز مشتقات گوناگون ایمیدازول قرار گرفت . از مدت ها قبل مشخص شده است که مشتقات نیترو-حلقه ایمیدازول بر علیه بعضی از باکتریها و تک یا خته ها اثرات کشنده دارد. در میان مشتقات نیتروایمیدازول ، عوامل درمانی موثری بر علیه بعضی از باکتریهای بیهوازی و پروتوزوا شناخته شده و به با زار داری عرض گردیده است . اولین ترکیبی که از این گروه مورد بررسی قرار گرفت ۲- نیتروسرو-امتیل ایمیدازول (آزامایسین) میباشد که در سال ۱۹۵۵ سنتز و آشسر ضدتریکوموناس آن شناسایی شد. مشتقات دیگری که سنتز شده و کم و بیش مورد استفاده قرار گرفته اند عبارتند از: مترونیدازول، تی نیدازول ،

(۵)

نیمورازول ، اورنیدازول، کارنیدازول، ساترانیدازول، بنزنیدازول،

و... میباشد.

درسالهای اخیر ترکیبات نیتروایمیدازول بعنوان حساس کننده

به اشعه در درمان تومورهای هیپوکسیک^۲ و بر علیه سرطانهای مختلف

بکار می رود.

خواص فارماکولوژیک و مکانیسم اثر نیتروایمیدازولها :

وقتی میکروارگانسیم وارد بدن انسان یا حیوان میشود و سبب

بیماری او میگردد به ماده ای احتیاج است که در حالیکه حداقل آسیب

را به بدن موجود زنده وارد می کند باعث نابودی کامل میکروارگانسیم

مهاجم گردیده و اثرات سوء درد را ز مدت بجا نگذارد. لذا موادی که بکار

گرفته میشود دقیقاً " باید در محلی اثر کنند که مورد اختلاف بین بدن

موجود زنده و میکروارگانسیم بوده و بطور انتخابی باعث اختلال در رشد،

تغذیه ، تولید مثل یا قسمتهای دیگر میکروارگانسیم گردد.

نیتروایمیدازولها دارای سمیت انتخابی بر علیه تعداد زیادی

از باکتریها ، پروتوزوآها و آمیبها و حتی نماتودها میباشند و علاوه بر این

در رادیوتراپی تومورهای ناشی از سلولهای کم اکسیژن نیز بعنوان حساس