

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه:

برای دریافت درجه دکترا

موضوع:

سنتز مشتقات جدیدی از ۱ متیل نیتروایمیدازول

براهنمائی:

استادارجمندجناب آقای دکتر عباس شفیعی

نگارش:

باقر پیرروززاده

سال تحصیلی: ۱۳۶۶-۶۷

شماره پایان نامه:

۱۰۰۱۹

"فهرست مطالب"

| <u>صفحه</u> | <u>عنوان</u>   |
|-------------|--|
| ۱           | پیش‌گفتار  |
|             | <u>بخش اول :</u>   |
|             | قسمت نظری :  |
| ۴           | پیریدیل ایمیدازول‌ها و مهار آنزیم گزانتین اکسیداز  |
|             | قسمت عملی  |
| ۸           | روش تهیه ۲- (۳-پیریدیل) ایمیدازول  |
| ۹           | روش تهیه H <sub>1</sub> ۴ و ۵ نیترو ۲ (۳-پیریدیل) ایمیدازول  |
| ۱۰          | روش تهیه H <sub>1</sub> ۴ (۵) منومترو ۲ (۳-پیریدیل) ایمیدازول  |
| ۱۱          | روش تهیه H <sub>1</sub> ۴ (۵) نیترو ۲ (۳-پیریدیل) ایمیدازول بوسیله اسیدرید-<br>استیک و اسید نیتریک ۶۵% |
| ۱۳          | روش تهیه امتیل نیترو ۲ (۳-پیریدیل) ایمیدازول -<br>بوسیله دیازومتان                                     |
| ۱۵          | روش تهیه ۱ متیل ۴ نیترو ۲ (۳-پیریدیل) ایمیدازول بوسیله سولفات<br>متیل                                  |
| ۱۶          | مراجع  |
|             | <u>بخش دوم :</u>   |
|             | قسمت نظری :  |

۱۰۰۸۹

"فهرست مطالب"

| صفحه | عنوان  |
|------|--|
| ۱۷   | بررسی اجمالی روشهای سنتزبتاکتواسترها               |
| ۱۸   | روش سنتزبتاکتواسترهای استخلافی در موقعیت آلفا      |
| ۱۹   | ساختمان منیزیم اسیداتیل مالونات                    |
| ۲۰   | مکانیزم دی اسیلایون                                |
| ۲۱   | نوع عامل اسیله کننده                               |
| ۲۱   | اسیلایون توسط آنیدرهای مختلف کربوکسیلیک کربنیک     |
| ۲۲   | اسیلایون بوسیله ایمیدازولیدها                      |
| ۲۴   | جدول مقایسه بازده روشهای مختلف سنتزبتاکتواسترها    |
|      | قسمت عملی :  |
| ۲۶   | روش تهیه ۵ نیتروایمیدازول                          |
| ۲۶   | روش تهیه ۱ متیل ۵ نیتروایمیدازول                   |
| ۲۷   | روش تهیه ۲ هیدروکسی متیل ۱ متیل ۵ نیتروایمیدازول   |
| ۲۸   | روش تهیه ۱ متیل ۵ نیتروایمیدازول ۲ کربوکسیلیک اسید |
| ۲۹   | روش تهیه اسیداتیل مالونات                          |
| ۳۰   | روش تهیه منیزیم انولات اسیداتیل مالونات            |

" فهرست مطالب "

| مفحه | عنوان   |
|------|---|
| ۳۱   | روش تهیه ۱- متیل ۵- نیتروایمیدازول ۲- کربوکسی ایمیدازولید |
| ۳۲   | تهیه اتیل (۱ متیل ۵ نیترو) ۲ ایمیدازوئیل، استات           |
| ۳۵   | بررسی سایر روشها  |
| ۴۲   | منابع   |
| ۴۴   | خلاصه مطالب   |

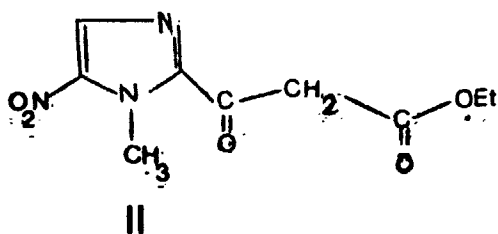
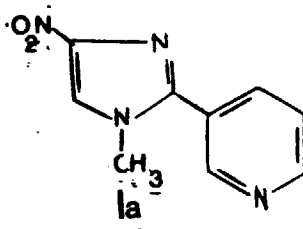
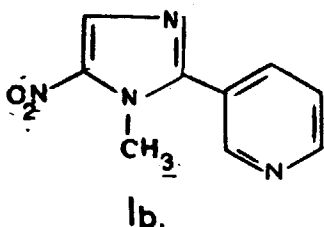
پیش‌گفتار:

مولکولهای بسیاری را می‌شناسیم که از نظر بیولوژیکی حائز اهمیت نیست  
 می‌باشند و هسته اصلی آنها را ایمیدازول تشکیل می‌دهد. برای مثال  
 اسید آمینه هیستیدین یا واسطه شیمیایی هیستامین یا آنتوتوئین کسه  
 محصول نهایی متابولیزم نیتروژن می‌باشد. مشتقانی از ایمیدازول می‌باشد  
 و در میان الکلوئیدها، پیلوکاربین از خانواده ایمیدازول می‌باشد.  
 در میان دسته‌های مختلف داروهای صناعی بارها از حلقه ایمیدازول  
 استفاده شده است برای مثال سایمتیدین به عنوان مهارکننده گیرنده  
 $H_2$ ، متی‌مازول به عنوان مهارکننده آنزیم پراکسیداز در تیروئید  
 و یا در میان داروهای ضدباکتری و ضدقارچ و ضدپرتوزوا و ضدکرم می‌توان  
 از کلوتریمازول و میکونازول و مترونیدازول نام برد. آزاتیوپیرین و  
 کربازین نیز از دسته داروهای ضدسرطان می‌باشند که در آنها هسته ایمیدازول  
 مصرف شده است.

به علت اهمیت این حلقه هتروسیکل آزمایشگاه‌های مختلفی در جهان  
 روی سنتز و ساخت مشتقات جدید این حلقه تحقیقات انجام می‌دهند و  
 آزمایشگاه شیمی آلی دانشکده داروسازی دانشگاه تهران نیز در این

زمینه تحقیقات خود را ادامه می دهد. در این رساله سنتز مشتقات زیر مورد

بحث قرار گرفته است :



آنچه موجب سنتز ترکیب I شده است بر روزا شرمهاری روی آنزیم گزانتین

اکسیداز میباشد که توسط ترکیبات ۲ پیریدیل ایمیدازول مسورت

گرفته است. (۱)

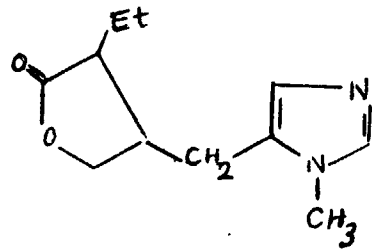
سنتز ترکیب II که از نظر دسته بندی شیمیایی یک بتا کتواستر

میباشد به علت اهمیت این دسته مواد مصرف آنها جهت واکنش های دیگر

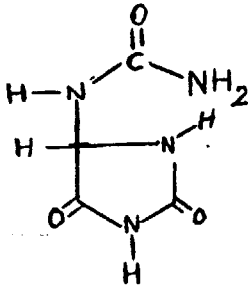
نظیر سنتز حلقه کینولین میباشد.



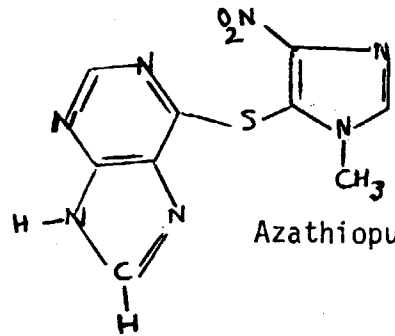
Imidazole



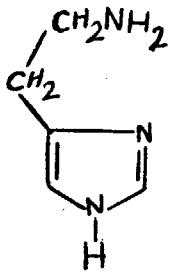
Pilocarpine



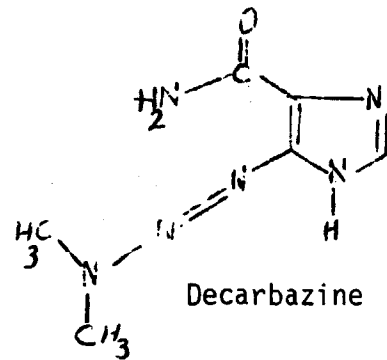
Allantoin



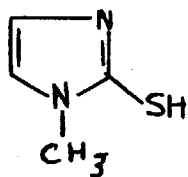
Azathiopurine



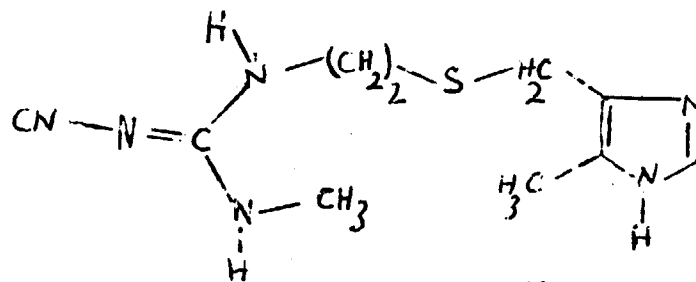
Histamine



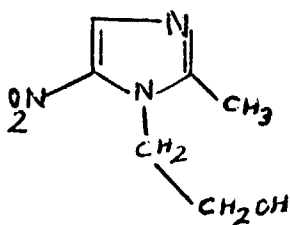
Decarbazine



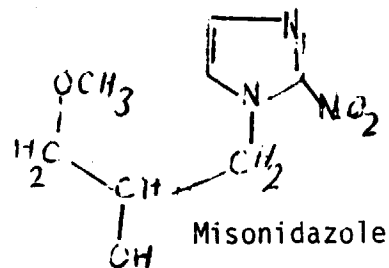
Methimazol



Cimetidine



Metronidazole

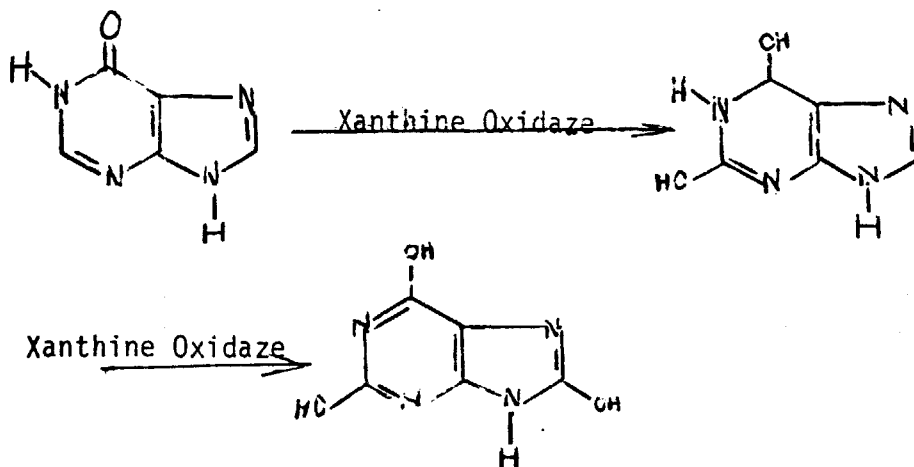


Misonidazole

بخش اول :

پیریدیل ایمیدازول ها و مهار آنزیم گزانتین اکسیداز :

اسیداوریک که تجمع آن در بدن منجر به بیماری نقرس میگردد مخصوصاً  
 گاتابولیزم پورین در بدن میباشد مرحله نهایی در این راه متابولیکی  
 بوسیله آنزیم گزانتین اکسیداز کاتالیز میشود و در آن هیپوگزانتین  
 به گزانتین و گزانتین به اسیداوریک تبدیل میشود.

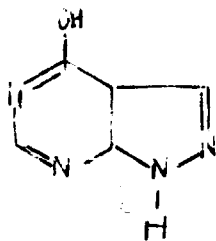


الوپورینول اولین دارویی است که از طریق رقابتی مانع سنتز

اسیداوریک شده است و امروزه مصرف فراوانی دارد. این دارو شایسته

ساختمانی بسیاری با هیپوگزانتین دارد و از طریق اشغال محل فعال آنزیم

با عثمهار عمل آنزیم و در نتیجه توقف متابولیزم هیپوگزانتین میگردد.



Allupurinol



از زمان کشف آلوپورینول کوشش‌های بسیاری جهت درک نحوه تداخل

آنزیم و دارودرپی آن سنتز داروهای موثره عمل آمده است در سال ۱۹۶۷

و دو بکر مطالعاتی روی ۹ فنیل گوانین ها و فنیل پورین ها و پیرازول

(۴۳- d) پیریمیدینها انجام دادند و نشان دادند که در سطح آنزیم محلی

برای پیوندهیدروفوبیک وجود دارد و این محل در نزدیکی مرکز فعال آنزیم

گزاننتین اکسیداز می باشد. (۲)

در سال ۱۹۷۵ بالدواین و همکارانش طی مقاله‌ای اثر ضدگزاننتین اکسیداز

سری تری فلورومتیل ایمیدازول را وابسته به گروه آریل یا هتروآریل

موجود در موقعیت ۲ حلقه ایمیدازول و وجود هیدروژن ایمنی ناحیه ۱ حلقه

ایمیدازول دانسته تاکید کردند که معاوضه گروه آریل با هیدروژن یا گروه

الکیل و همچنین متیلاسیون ازت حلقه ایمیدازول سبب کاهش فعالیت ذاتی

ضدگزاننتین اکسیداز مولکول می گردد. (۳)

بالدواین و همکارانش بعد از بررسی اثر ضدگزاننتین اکسیداز ۲۲ مشتق

دیگراز ۲- (۴- پیریدیل) ایمیدازول و ۲ (۳- پیریدیل) ایمیدازول یافته‌های

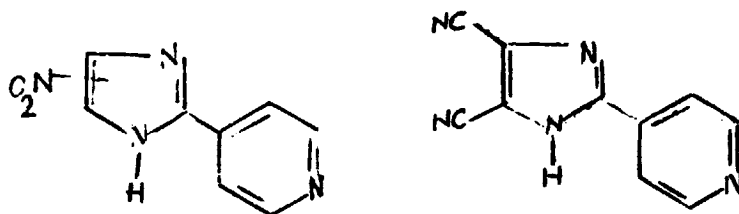
خود را به این ترتیب خلاصه کردند: (۱)

- در میان ترکیبات یک و دو استخلافی ۲- پیریل ایمیدازول مشتقات

۲- (۴ پیریدیل) مهارکننده های قویتری از مشتقات ۲ (۳ پیریدیل) ایمیدازول  
ها هستند.

ی  
- بررسی مشتقات یک استخلافی روشن ساخت که با افزایش الکترونگاتیوی  
گروه استخلاف شده فعالیت مهارکنندگی نیز افزایش می یابد و ترکیباتی  
که حامل گروههای با الکترونگاتیویته زیاد (سیانو، نیترو)، هستند  
قویترین مهارکننده های آنزیمی میباشند.

- شعاع مولکولی گروه استخلاف شده نیز نقش عمده ای را در تعیین  
فعالیت داروبازی می کند این اثر فضائی بروشنی در مشتقات دواستخلافی  
دیده میشود اگر گروه استخلاف شده کوچک باشد بطوریکه شعاع مولکولی کم  
باقی بماند اثرات ۳ واحدگاریتمی در مقایسه با مشتق منواستخلافی  
افزایش می یابد مقایسه ترکیبات یک دواستخلافی سانوو کربوکسی دار  
نشان میدهد که ترکیبات دواستخلافی بسیار فعال تر از ترکیبات یک استخلافی  
هستند. در میان ترکیباتی که مورد بررسی قرار گرفته اند به ترتیب ۴ (۵۴) -  
دی سیانور H ۱ ۲- ایمیدازولیل ( پیریدین و ۴ (۵) منونیترو H ۱ ۲ -  
ایمیدازولیل ( پیریدین ) از همه فعالتر بوده اند و فعالیت آنها تقریباً  
یک تا دو برابر الوپورینول و تری فلورومتیل ایمیدازول بوده است .



بطور خلاصه بر طبق آزمایشات بالذو این و همکارانش بنظر میرسد که

۲- آریل ایمیدازول هازدو نقطه با آنزیم پیوند می یابند: الف - قسمت

هیدروفوبیک که با گروه آریل ناحیه ۲ ایمیدازول پیوند می یابند.

ب- قسمتی که قادر به تشکیل پیوندهای پروژی با ایمینو هیدروژن اسیدی

ناحیه ۱ است.

گرچه تداخل ایمیدازولهای مهارکننده آنزیم با مکان فعال آن ثابت

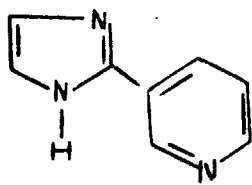
نشده است اما چون برای اتصال گزانتین و آنالوگهای آن H<sup>+</sup> اسیدی ناحیه

۹ حلقه پورین لازم است (۲) بنظر میرسد که ایمیدازول هانیز با به مکان

فعال یاب به محلی نزدیک آنجا اتصال می یابند.

تهیه ۱ H<sub>2</sub> - (۳ پیریدیل) ایمیدازول :

جهت انجام واکنش فوق بایستی قبلاً "پیریدین ۳ کربوکسی الدئید



تجارتی را بوسیله دستگاه تقطیر ویگروو

به کمک خله حاصل از شیر آب خالص نمود سپس

۲۶/۵ گرم از جسم فوق را با ۳۴ میلی لیتر اتانل مخلوط و یکنواخت می‌نمائیم

در یک ظرف دیگر ۶۸ میلی لیتر از گلی اکسال ۴۰٪ را با ۲۴ میلی لیتر

اتانل مخلوط کرده و یکنواخت می‌نمائیم دو ظرف بالا را در حرارت ۵- درجه

قرار می‌دهیم سپس محتویات یکی از ظروف بالا را بداخل دیگری خالی کرده

و در همان زمان به ظرف واکنش ۱۰۲ میلی لیتر آمونیاک ۲۰٪ نرمال می‌افزائیم

و واکنش را روی هم زن مغناطیسی بخوبی یکنواخت می‌کنیم مدت ۳۰ دقیقه

بهم زدن را در حرارت ۵- درجه ادامه می‌دهیم سپس واکنش را به مسدود

یک شب در حرارت آزمایشگاه بحال خودرها کرده روز بعد بوسیله تقطیر در

خله تا حد امکان اتانل موجود در واکنش را تبخیر می‌نمائیم و حاصل را که یک

مایع چسبنده و ویسکوز است به دستگاه استخراج چندباره مایعات

Liquid-liquid-extractor به کمک کمی آب منتقل کرده و ۴۸ ساعت

استخراج را به کمک اتر انجام می‌دهیم پس از زمان لازم اتر موجود در

بالن استخراج را تبخیر می نمائیم و باقیمانده را بوسیله اتیل استات

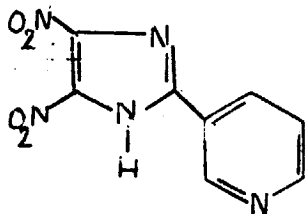
کریستال می نمائیم در نهایت ۲۶ گرم محصول با نقطه ذوب ۲۱۰ درجه

حاصل می آید (راندمان واکنش ۳۲٪)

M.S: m/e (%relative intensity)=145 ( $M^+$ , 100); 119(32)

; 98(11); 93(14).

روش تهیه ۱ H ۴ و ۵ دی نیترو ۲ (۳ پیریدیل) ایمیدازول :



۱ گرم ۳ پیریدیل ایمیدازول را در ۲ میلی لیتر

اسید سولفوریک غلیظ حل کرده و سپس به آن

۲ میلی لیتر اسید نیتریک ۶۵٪ افزوده و واکنش را در حرارت ۷۰ درجه سانتی -

گراد قرار می دهیم. پس از زمان ۲۴ ساعت محتویات واکنش را درون بشر

حاوی کمی آب و یخ خالی می کنیم رسوبی بدست می آید که میتوان آنرا

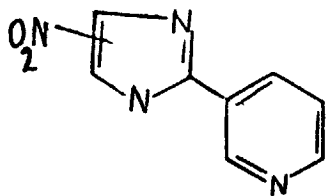
صاف کرد برای بدست آوردن ماده اولیه باقیمانده در واکنش بوسیله

محلول سود ۴۰٪ pH را در محلول زیر صافی بالامی بریم ماده اولیه در

pH = ۴ رسوب می نماید که میتوان آنرا صاف نمود جهت استخراج باقیمانده

ماده اولیه pH را به ۷ رسانده و با کلروفرم ماده اولیه را استخراج می‌نمائیم. رسوبی که در  $pH = ۱$  جدا شده است محصول واکنش میباشد که آنرا در اتانل کریستال کرده و نقطه ذوبی برابر ۱۲۱-۱۲۰ سانتیگراد میدهد.

روش تهیه ۱ (۵) منونیترو ۲ (۳) پیریدیل ایمیدازول: (۴)



مطابق روش تهیه مشتق دی نیترو در صفحه

قبل شرح آن داده شد ۷ گرم ماده اولیه

را در حرارت ۸۵ درجه به مدت ۲۰ ساعت قرار می‌دهیم و مطابق روش ذکر شده عمل استخراج محصولات واکنش را در پایان مدت لازم انجام می‌دهیم در  $pH = ۱$  مشتق دی نیترو رسوب می‌نماید در  $pH = ۳$  مشتق منونیترو رسوب می‌نماید در  $pH = ۴$  مشتق منونیترو و ماده اولیه همراه یکدیگر رسوب می‌نماید و ماده اولیه باقیمانده در واکنش نیسزبا بالابردن  $pH$  محلول به ۷ و استخراج با کلروفرم قابل برگشت میباشد. محصول منونیترو حاصل از واکنش فوق را میتوان در حلال متانول و اتیل استات کریستال نمود که وزن آن ۰/۵۸ گرم میباشد و دارای نقطه ذوب - ۲۹۰ درجه میباشد ماده اولیه همراه با مشتق منونیترو را با استفاده از

از کروماتوگرافی PLC جدا کرده و با احتساب مقدار

فوق و میزان کریستال شده در بالا میزان کل محصول مونیتروبه ۱ گرم

میرسد و میزان محصول دی نیترو نیز ۱/۰ گرم میباشد.

M.S:  $m_e / (\% \text{ relative intensity}) = 190 (M^+, 92); 144 (25);$

$78 (100).$

IR (KBr):  $\nu_{\max} = 3130, 1510, 1360 \text{ cm}^{-1}.$

تهیه ۱ H ۴ (۵) نیترو (۳) پیریدیل (۱) ایمیدازول بوسیله انیدرید استیک و-

اسید نیتریک ۶۵٪:

از آنجایی که تهیه جسم فوق بوسیله نیتراسیون با اسید سولفوریک

بسیار وقت گیر و در ضمن راندمان عمل پائین و جدا کردن محصول واکنش

دشواری در ضمن مقداری از ماده اولیه به مشتق دی نیترو تبدیل میگردد و

واکنش زیر به عنوان یک راه حل برای تولید انحصاری مشتق منونیترو

ارائه میگردد:

مقدار ۵ گرم از ماده اولیه را در ۲۰ میلی لیتر انیدرید استیک حل

نموده و آنرا در دمای ۱۰- درجه قرار می دهیم در یک آمپول دکانتاسیون

۵ میلی لیتر انیدرید استیک ریخته و آمپول را نیز در دمای ۱۰- درجه