

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری

موضوع :

تهیه ترکیبات مشابه نیفدیپین (۲ و ۳ و ۴ - فنیل آنیلین)

و

(۴ - متانیتروفنیل) (۲ و ۶ - دی متیل آنیلین)

ب راهنمایی

استاد ارجمند جناب آقای دکتر علی خلج

نگارش

فرزاد کبار فرد

شماره پایان نامه ۲۵۴۹

سال تحصیلی ۶۸ - ۱۳۶۷

۱۵۷۳

تقدیم به مادر

که ذره ذره وجودم انعکاسی از زحمات و محبت های
بی دریغ اوست .

۱۵۷۳

تقديم بسه :

يگانه نبرادرم فرشاد

و

يگانه خواهرم فتانه.

تقديم به :

بچه های خوب ورودی ۶۱

بانشکر از :

جناب آقای دکتر خلیج به پاس راهنماییها و محبت های

بیشما را یشان .

با تشکر از:

جناب آقای دکتر کاظمی فرد که با وجود داشتن مشغله فراوان
به پایان رسانیدن این رساله را تقبل نمودند.

با تشکر از:

سرکار خانم محمدی به پاس زحمات بسیاری که به ایشان

دادم

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	I کلیات در مورد دارو و گیرنده
۱	I - ۱ - عوامل موثر در رابطه ساختمان شیمیائی با فعالیت دارو
۳	I - ۲ - ویژگی فضائی داروها
۵	I - ۳ - ایزومرهای هم پیکر
۵	II - ۱ - کانالهای کلسیم
۶	II - ۲ - داروهای متضاد کلسیم
۸	II - ۱-۲ - نیفدیپین
	II - ۳ - رابطه ساختمان شیمیائی با فعالیت داروهای با
۹	اثر مشابه با نیفدیپین
۱۳	II - ۴ - طرح داروهای دارای اثر مشابه با نیفدیپین
۱۶	III - بحث و روشها (اصول)
۱۶	III - ۱ - روشهای سنتزی آریل ها
۱۹	III - ۲ - روش تهیه ۴ - فنیل ۲ و ۶ دی متیل آنیلین (II)
۱۹	III - ۱-۲ - تهیه ۵ - سیکلوهگزیل ۱ و ۳ دی متیل بنزن (VI)
۲۰	III - ۲-۲ - تهیه ۳ و ۵ دی متیل بی فنیل (VII)
۲۰	III - ۲ - ۳ - تهیه ۴ - فنیل ۲ و ۶ ^{دی} متیل نیتروبنزن (IIX)
۲۱	III - ۲-۲ - تهیه ۴ - فنیل ۲ و ۶ دی متیل آنیلین (II)
۲۲	III - ۳ - تهیه ۴ - (ارتونیترو فنیل) ۲ و ۶ دی متیل آنیلین (III)
۲۲	III - ۱-۳ - واکنش اولمن برای سنتز جسم III
۲۲	III - ۱-۱-۳ - تهیه ۴ - یدو ۲ و ۶ دی متیل آنیلین (XIII)
	III - ۲-۳ - واکنش گامبرج برای تهیه ۴ - (ارتونیترو فنیل) ۲ و ۶
۲۳	دی متیل آنیلین III

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

III - ۱-۲-۳	تهیه N- (۲ و ۶ - دی متیل فنیل) پاراتولوئن	
۲۵	سولفونیل آمید (XV)	
III - ۲-۲-۳	واکنش Gomberg بین XV و ارتونیتروبنزن	۲۵
III - ۳-۲-۳	تهیه N-استیل ۲ و ۶ دی متیل آنیلین (XVII)	۲۶
III - ۳-۲-۴	واکنش Gomberg بین XVII و ارتونیتروآنیلین	۲۶
III - ۴ - ۴	(متانیترو فنیل) ۲ و ۶ دی متیل آنیلین (IV)	۲۷
III - ۱-۴ - ۱	تهیه N- (۲ و ۶ دی متیل فنیل) پاراتولوئن	
۲۷	سولفونیل آمید (XV)	
III - ۲-۴ - ۲	تهیه N- (۲ و ۶ دی متیل ۴ - نیترو فنیل) پاراتولوئن	
۲۸	سولفونیل آمید (XIX)	
III - ۲-۴ - ۳	تهیه N- (۲ و ۶ دی متیل ۴-آمینو فنیل) پاراتولوئن	
۲۸	سولفونیل آمید (XX)	
III - ۴-۴ - ۴	تهیه N- (۴-آنیتر و ۳ و ۵ دی متیل اوآ بی فنیل)	
۲۹	پاراتولوئن سولفونیل آمید (XXI)	
III - ۵-۴ - ۵	ثیدرولیز جسم XXI و تهیه جسم IV	۳۱
III - ۱ - ۱	بحث ها و روشها (بخش تجربی)	۳۲
III - ۱ - ۱	روش تهیه ۴ - فنیل ۲ و ۶ دی متیل آنیلین (II)	۳۲
III - ۱-۱ - ۱	تهیه ۵ سیکلو هگزیل او ۳ دی متیل بنزن (VI)	۳۲
III - ۲-۱ - ۲	تهیه ۳ و ۵ دی متیل بی فنیل (VII)	۳۳
III - ۳-۱ - ۳	تهیه ۴ - فنیل ۲ و ۶ دی متیل نیتروبنزن (IIX)	۳۴
III - ۱-۳-۱ - ۱	تهیه ۴ - فنیل ۲ و ۶ دی متیل نیتروبنزن VI	
۳۴	بوسیله نیترا سیون جسم VI	

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲۵	III - ۱-۳-۱-۲ - تهیه جسم IIX
۲۶	III - ۱-۳-۲ - تهیه ۵ (پارانیتروفنیل) و ۱۳ دی متیل بنزن
۲۶	III - ۱-۳-۳ - تهیه ۴ - فنیل ۲ و ۶ دی متیل نیتروبنزن
۲۷	III - ۱-۴ - تهیه ۴ - فنیل ۲ و ۶ دی متیل آنیلین
۲۸	III - ۲ - تهیه ۴ - (ارتونیتروفنیل) و ۲ و ۶ دی متیل آنیلین (III)
۲۸	III - ۱-۲ - واکنش Ullmann
	III - ۱-۱-۲ - تهیه ۴ - یدو و ۲ و ۶ دی متیل آنیلین (XIII)
۲۸	توسط ICl
۲۹	III - ۲-۲ - واکنش Gomberg برای تهیه جسم III
۲۹	III - ۱-۲-۲ - واکنش گامبرج بین جسم XV و ارتونیتروآنیلین
	III - ۱-۱-۲-۲ - تهیه N- (۲ و ۶ دی متیل فنیل) پاراتولوئن
۳۹	سولفونیل آمید (XV)
۴۰	III - ۲-۱-۲-۲ - واکنش گامبرج بین جسم XV و ارتونیتروآنیلین
	III - ۲-۲-۲ - واکنش گامبرج بین N - استیل ۲ و ۶ دی متیل
۴۱	آنیلین و ارتونیتروآنیلین
۴۱	III - ۱-۲-۲-۲ - تهیه N - استیل ۲ و ۶ دی متیل آنیلین (XVII)
۴۲	III - ۲-۲-۲-۲ - واکنش گامبرج بین جسم XVII و ارتونیتروآنیلین
۴۲	III - ۳ - تهیه ۴ (متا نیتروفنیل) و ۲ و ۶ دی متیل آنیلین (IV)
	III - ۱-۳ - تهیه N- (۲ و ۶ دی متیل فنیل) پاراتولوئن
۴۲	سولفونیل آمید (XV)

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

42	III - 2-3 - تهیه N- (2 و 6 دی متیل 4 - نیترو فنیل) پاراتولوئن سولفونیل آمید (XIX)
43	III - 3-3 - تهیه N- (2 و 6 - دی متیل 4 - آمینو فنیل) پاراتولوئن سولفونیل آمید (XX)
44	III - 3 - 4 - تهیه N- (4 (3 نیترو 3 و 5 دی متیل 1 و ابی فنیل)) پاراتولوئن سولفونیل آمید (XXI)
44	III - 3 - 5 - ئیدرولیز جسم XXI و تهیه 2 و 6 دی متیل 4 → متا نیترو فنیل (2 نیلین)
46	خلاصه و نتیجه

مقدمه

I- کلیاتی در مورد دارو و گیرنده

اکثر داروهای که در یک گروه فارماکولوژیکی قرار دارند، دارای ویژگیهای ساختمانی مشترک از قبیل یک اتم ازت، یک حلقه عطری یک گروه استری یا آمیدی، یک گروه هیدروکسیل فنلی، یک بخش خطی یا یک حلقه اشباع شده میباشند.

فرضیه Paul Ehrlich مبنی بر وجود گیرنده‌های اختصاصی برای داروها میتواند توجیه‌گر علت تشابه ساختمانی با تشابه فعالیت بیولوژیک داروها باشد. بطور کلی گیرنده‌ها قسمت کوچکی از یک ماکرومولکول از قبیل یک آنزیم، قسمتی از غشاء سلولی یا یک ترکیب ویژه داخل سلولی میباشند. نواحی خاصی از این ماکرومولکول بنحوی درون فضا جهت میگیرند که گروههای عامل آنها میتوانند بر گروههای مکمل خود در مولکول دارو منطبق شوند و این امر سبب تغییر در ساختمان ماکرومولکول و در انتها، منجر به بروز یک پاسخ بیولوژیک میشود.

بدلیل جهت گیری ویژه گروههای عامل درگیرنده، فقط داروهای خاصی میتوانند بر آن منطبق شوند که گروههای عامل آنها مکمل ساختمان گیرنده باشند (۱)

I-۱- عوامل موثر در رابطه ساختمان شیمیایی با فعالیت دارو

تغییر در ساختمان داروهای یکی از راههای جستجو برای پیدا کردن داروهای با قدرت بیشتر، سمیت کمتر و اختصاصی تر میباشد.

اولین بار Langmuir بمنظور توضیح علت تشابه خواص فیزیکی

بین ترکیباتی که ایزومر هم نبودند، ایزوسترها (Isosters)

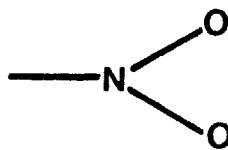
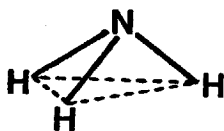
را تعریف کرده است. بنا بر این ایزوسترها ترکیبات یا گروهی از آنها

هستند که از نظر آرایش الکترونی و تعداد الکترون و نیز بار الکتریکی یکسان میباشند. بعنوان مثال مولکولهای N_2 و CO که هر دو دارای ۱۴ الکترون بوده و بدون بار الکتریکی هستند، دارای خواص فیزیکی یکسانی میباشند.

CO_2 با NO_2 و N_3^- با NCO^- نیز طبق نظر Langmuir

ایزوستر یکدیگر هستند.

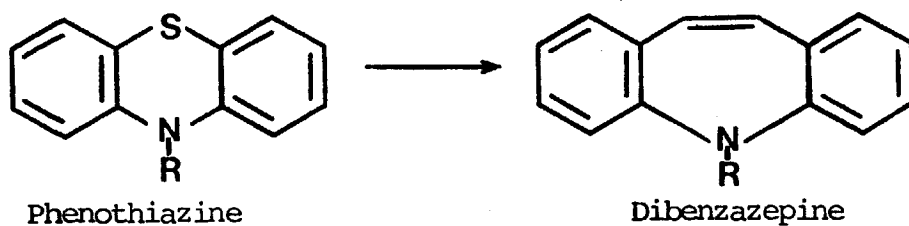
با افزایش اطلاعات در مورد ساختمان مولکولها اهمیت یکسان بودن تعداد الکترونها در بیوایزوستریسم بتدریج کاهش یافت. زیرا هنگام تشکیل پیوندها، حتی اگر از نظر تعداد الکترونها یکسان باشند، ممکن است اختلاف در نوع هیبریداسیون، منجر به اختلاف فاحشی در زاویهها، طول و قطبیت آنها شود. حتی ممکن است یک اتم خاص وقتی قسمتی از یک ساختمان گروههای عامل مختلف را تشکیل میدهد، ویژگیهای ساختمان الکترونی مختلفی بخود بگیرد. بعنوان مثال ازت در گروه نیترو، جزئی از یک ساختمان مسطح است در حالیکه در آمونیاک و آمینهای مختلف، در رأس یک ساختمان هرمی قرار میگیرد.



گروههای ازامها که بدلیل تشابه در اندازه، الکترونگاتیویته و ساختمان فضائی، خواص فیزیکی و شیمیائی ویژه ای را بمولکول میدهند، تحت عنوان ایزوسترها طبقه بندی میشوند.

بعنوان مثال تشابه بنزن و تیوفن در بسیاری از خواص، منجر به آن شد که گروه $-C=C-$ و $-S-$ را ایزوستر بدانند. بر همین اصل،

اتم گوگرد در حلقه ترکیبات فنوتیازینی را با گروه Vinylen (-C=C-) جایگزین کردند و بدین ترتیب دی بنزا زپین (Dibenzazepine) ها بدست آمدند که در گروه داروهای ضد افسردگی قرار دارند.



گروه Vinylen را میتوان با ایزوسترهای دیگر گوگرد از قبیل اکسیژن (درفوران) یا NH (در پیرول) نیز جایجا نمود. اگرچه خاصیت آروماتیک حلقه به مقدار زیادی کاهش خواهد یافت. بعنوان مثال تعدادی از ایزوسترهایی که دارای ساختمان و هم آرائی الکترونی یکسانی هستند، بشرح ذیل میباشد:

- ۱- گروههای کربوکسیلات (COO^-) و سولفونامید (SO_2NR^-)
- ۲- گروههای کتون CO و سولفون SO_2
- ۳- اتم کلر Cl و گروه تری فلورومتیل CF_3
- ۴- اکسیژن اتری (-O-)، سولفید (-S-)، آمین -NH- و متیلن (-CH_2)

گروههای مذکور گرجه از نظر الکترونی کاملاً مشابه نیستند ولیکن از نظر ویژگیهای فضائی با یکدیگر مشابه بوده و میتوان آنها را با یکدیگر در مولکول دارو جایجا نمود (۱)

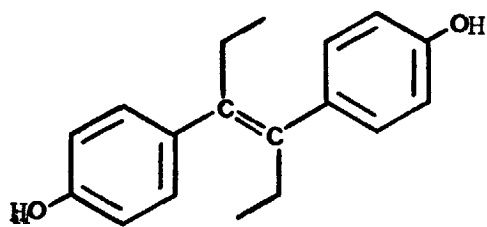
I - ۲ - ویژگی فضائی داروها :

قطع نظرازمکانیسم نهائی که بدانوسیله دارو رسپتور با هم تداخل

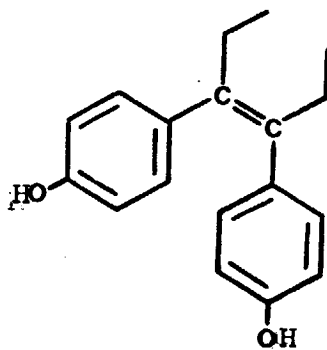
مینمایند، در وهله اول دارو با بدبمحل رسپتور رسیده و کاملاً در سطح آن جفت شود. بنا بر این شکل فضائی گیرنده و دارو اولین عاملی است که ماهیت و میزان تداخل دارو-گیرنده را تعیین مینماید.

بعضی زویژگیهای ساختمانی، سبب پیدایش وضعیتهای ثابت خاصی در مولکولها میشوند. مثلاً حلقه های آروماتیک مسطح بوده و اتم هائسی که مستقیماً به این حلقه ها متصل میشوند، بصورت هم سطح با حلقه قرار خواهند گرفت. همچنین مکان اتمهای که مستقیماً بیک پیوند چندگانه متصل میشوند، نسبت به یکدیگر ثابت شده و قابل تغییر نخواهد بود.

بدین ترتیب ایزومرهای هندسی یا سیس و ترانس بوجود می آیند. یعنی نوع مثال دی اتیل استیل بسترول به ۲ حالت فضائی یافت میشود. نوع ترانس آن خواص استروژنیک دارد. در حالیکه نوع سیس آن فقط ۷٪ نوع ترانس فعالیت استروژنی دارد. در ترانس دی اتیل استیل بسترول، چون ممانعت فضائی بحداقل خود میرسد، حلقه های آروماتیک و گروههای اتیلن متصل به اتمهای کربن گروه $C=C$ - میتوانند در یک صفحه قرار گیرند و ساختمانی شبیه به استروژن داشته باشند. در حالیکه در مورد ایزومر سیس چنین حالتی وجود ندارد (۱)



Trans



Cis