

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا

موضوع :

سنتز مشتقات جدیدی از نیتروپیرول کینولئین و نیتروپیرول

تیا دیا زول

براهنمائی :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر عباس شفیعی

نگارش :

کتایون جاویدنیا

شماره پایان نامه - ۲۶۷۸

سال تحصیلی - ۶۹ - ۱۳۶۸

۱۳۲۲

تقدیم به :

پدر و مادر عزیز و مهربانم

که با ایشا خود درس زندگی را به من آموختند

۱۴۲۲

تقدیم به :

دوست و همسر عزیزم

که آرزویم خوشبختی اوست

تقديم به :

خواهر و برادران خوبم .

باکمال تشکر از استاد ارجمند جناب آقای دکتر عباس شفیعی

با تشکر از جناب آقای دکتر محسن وشوق

و

کارکنان آزمایشگاه شیمی آلی

## فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
	خواص فارماکولوژیک ترکیبات نیتروپیروول و کینولئین ها :
۳	اثرات دارویی مشتقات نیتروپیروول
۵	اثرات دارویی مشتقات کینولئین
	روشهای سنتز مشتقات کینولئین :
۱۷	روش اسکراب
۱۹	روش دوبنرفون میلر
۲۰	روش استفاده از اتیل استواسات و آنیلین
۲۱	روش حلقوی شدن آنیلین مناسب
۲۱	روش فرید لندر
۲۸	روشهای سنتز ۴و۳و۱ تیا دیازول بخش تجربی :
۳۱	تهیه موکوبرومیک اسید
۳۳	تهیه سدیم نیترومالون آلدهید منوهیدرات
۳۴	تهیه ۱ اتیل - ۴ - نیترو پیروول - ۲ کربوکسیلات
۳۵	تهیه ۱ نیتروز متیل اوره
۳۷	تهیه ۱ دیازومتان
۳۸	تهیه ۱ اتیل ( ۱ - متیل - ۴ - نیترو پیروول - ۲ کربوکسیلات )
۴۰	تهیه ۱ - متیل - ۴ - نیترو پیروول - ۲ کربوکسیلیک اسید
۴۱	تهیه ۱ - متیل - ۴ - نیترو پیروول - ۲ کربوکسیلیک اسید هیدرازید

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۴۲	تهیه ۱- متیل-۴-نیتروپیروول-۲- کربوکسیلیک اسید - فرمیل هیدرازید .
۴۳	تهیه ۲- ( ۱-متیل - ۴- نیتروپیروول - ۲- ایل ) او ۳و ۴ تیا دیا زول
۴۵	تهیه ۳- پیروول آلدهید
۴۷	تهیه ۴- N - N دی متیل استامید
۴۹	تهیه ۲- استیل پیروول
۵۱	تهیه ۴- استیل- ۴- نیتروپیروول و ۲- استیل - ۵- نیتروپیروول
۵۳	تهیه ۴- استیل - ۱- متیل ( ۴- نیتروپیروول )
۵۴	تهیه ۲- ( ۱- متیل - ۴- نیترو- ۲- پیرولیل ) - ۴- فنیل کینولئین
۵۶	خلاصه و نتیجه
۵۸	رفرانس



مقدمه:

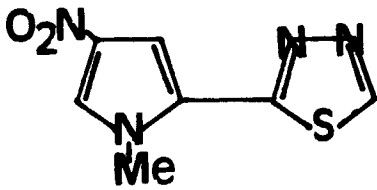
---

با توجه به افزایش ابتلا به بیماریهای انگلی و میکروبی در جهان  
 خصوصاً " کشورهای جهان سوم و نیاز روزافزون به مقابله با این  
 بیماریها ، گروههای تحقیقاتی بر آن شدند تا داروهای جدیدی  
 در این رابطه بسازند .

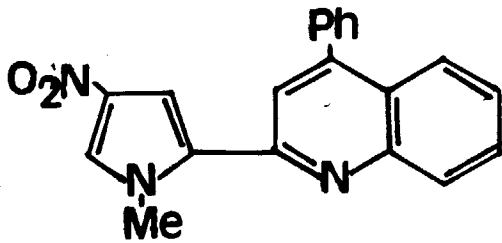
مشتقات نیترو هتروسیکل و کینولئین دارای اثرات ضد  
 میکروبی - انگلی میباشند . و داروهای از این دسته در بازار داروئی  
 وجود دارد .  
 آزمایشگاه شیمیآلی دانشکده داروسازی باریاست جناب آقای  
 دکتر شفیع از جمله مراکز تحقیقاتی است که در این رابطه با  
 سازمان بین المللی گسترش علوم شیمیائی ( I.O.C.D. ) همکاری  
 می کند .

در این پایان نامه سعی بر سنتز مشتقات نیتروپیرول و کینولین  
 لئین بوده که امید است گامی در جهت ارتقاء دانش داروئی در این  
 زمینه باشد .

ساختمان ترکیبات سنتز شده



(۱) -۲ (۱- متیل - ۴ نیترو پیرول - ۲- ایل) او ۳ و ۴ تیا دیا زول



(۲) -۲ (۱ - متیل - ۴ نیترو - ۲ - پیرولیل) - ۴ - فنیل کینولین

### بخش اول

=====

خواص فارماکولوژیک ترکیبات نیترو پیروول و کینولئین ها :

بسیاری از مشتقات صنایع نیترو- هترو سیکل دارای اثر  
 ضد میکروبی ، ضد انگلی و ضد قارچی بوده و برخی از آنها برای  
 معالجه عفونتها در داروسازی مکان مهمی را احراز نموده اند .  
 از جمله این ترکیبات مشتقات نیترو ایمیدازول - نیتروفوران  
 نیتروپینرولها هستند که مترو نیدازول ، نیتروفوران توئین  
 و پیروول نیتروین بترتیب مثالها طی از دسته های فوق هستند .

اثرات دارویی مشتقات نیترو پیروول : (۲۹۱)

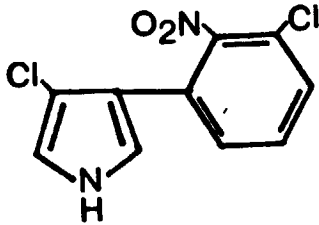
این ترکیبات دارای خواص ضد میکروبی و ضد قارچی میباشد

پیروول نیتروین از این دسته یک آنتی بیوتیک ضد قارچی می باشد

واژپسودوموناس پیروسیانا Pseudomonas Pyrrocinia بدست

آمده است . این ترکیب دارای ساختمان شیمیایی ۳- کلرو- ۴- (۳-کلرو

۲- نیترو فنیل ) پیروول است و بطور موضعی بر علیه گونه های



مختلف ترايکوفایتون مصرف میشود .

این دارو بصورت *In vitro* برضد کاندیدا، تورولوپسیس

، گونه های مختلف اسپرزیلوس مادورلا مایستومی ، هیستوپلاسم

کوکسیدیودیس ، بلاستو مایسز وغیره مؤثر است .

ترکیبات ۵ نیتروپیرول - ۲ سولفونامید دارای خاصیت

ضد باکتری و ضد قارچی میباشد .

مکانیسم عمل:

گروه  $\text{NO}_2$  نیترو به علت خاصیت کشندگی الکترون

باعث میشود که پتانسیل احیای این داروها منفی تر از سلول باشد

( مثلاً در مورد مترو نیدازول  $+30$  -  $415$  ) بنابراین الکترونها را

دریافت می کنند . چون پتانسیل احیای سلولهای هوازی  $-350$  است

بنابراین انتخابی عمل می کند .

فرم احیاشده دارو که فرم فعال آن میباشد دارای اثر

کشنده نیست. بلکه بر روی DNA اثر می‌گذارد و به آن اتصال می‌یابد که DNA به عنوان الگوئی برای DNA پلی‌مراز و RNA پلی-مراز عمل می‌کند. بنابراین، RNA نیز سنتز نمیشود و بیشتر اسیدهای آمینه متوقف میشود. بنابراین DNA تک رشته‌ای — افزایش یافته و ویسکوزیته کاهش می‌یابد ( ۱۹۲۰ و ۱۸ )

مشتقات کینولئین:

الف- آمینوکینولئین ها ( ۳۰۴ )

بطوریکه میدانیم کینین<sup>۱</sup> از آلکالوئیدهای سنگونا بوده و دارای اثر ضد مالاریا می‌باشد ساختمان این آلکالوئید برای اولین بار در سال ۱۹۰۸ میلادی شناخته شده و به همراه متیلین<sup>۲</sup> بلو بصورت الگوئی جهت سایر ترکیبات کینولئین با خاصیت ضد مالاریا درآمد.

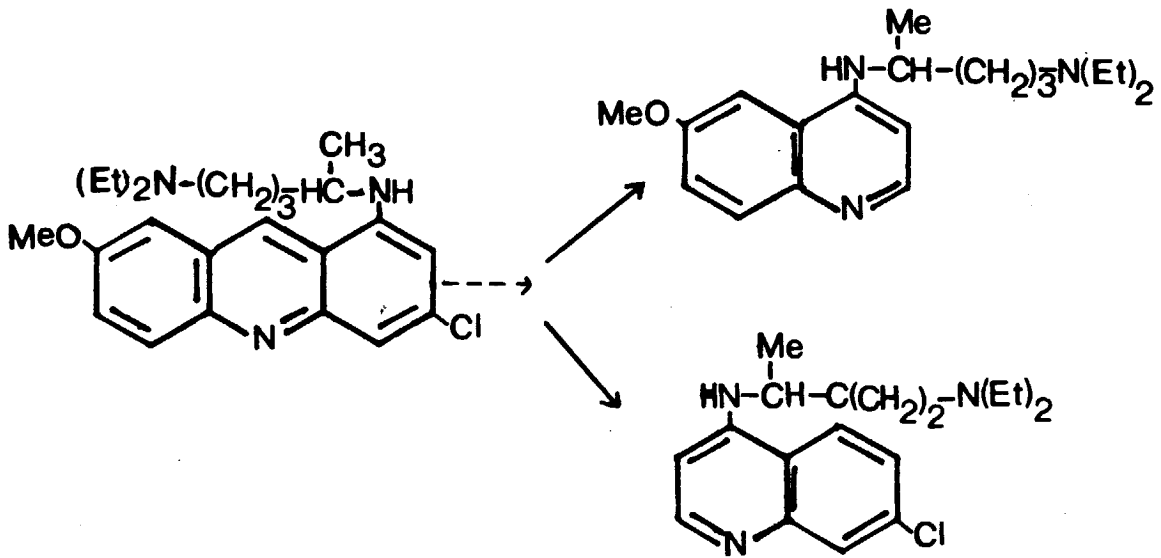
- 
1. Quinine
  2. Methylen blue

در سال ۱۹۲۶ داروی پاماکین<sup>۱</sup> از تلفیق<sup>۶</sup>-متوکسی کینولئین با زنجیر جانبی تغییر یافته متیلن بلو تهیه شد این کشف موجب تهیه ترکیبات جدیدی از گروه ۸-آمینو کینولئینها شد . که از آن جمله می توان از: پریماکین<sup>۲</sup> ، کینوسید<sup>۳</sup> ، پنتاکین<sup>۴</sup> و ایزوپنتاکین<sup>۵</sup> نام برد .

همین روند سنتز در مورد ساختمان آکریدین منجر به تهیه ترکیبی بنام کیناکرین<sup>۶</sup> شد که سمیت کمتری داشته و دارای استخلاف کلر میباشد . فعالیت داروشی خوب این ترکیب موجب تهیه بسیاری از داروهای دسته کلروکینولئین ها در دهه بعد گردید .

روش کار بدین ترتیب بود که ساختمان کیناکرین را به دو بخش ۴-آمینو کینولئین تقسیم نمودند و فعالیت هر بخش را سنجیدند

- 
1. Pamaquine
  2. Primaquine
  3. Quinocide
  4. Pentaquine
  5. Isopantaquine
  6. Quinacrine



یکی از دو بخش که بعداً "کلروکین" نامیده شده بسیار فعال

و در عین حال سمی بود .

از سایر ۴ - آمینو کینولینها میتوان آمودیاکین<sup>۲</sup> ، آموپایرو

- کین<sup>۳</sup> هیدروکسی کلروکین<sup>۴</sup> سونتو کین<sup>۵</sup> را نام برد .

کلروکین علاوه بر اثر ضد مالاریا دارای اثر ضد آمیبی نیز

می باشد و در آمیبیاز کبدی موء شرمیباشند ولی در آمیبیاز روده ای

نمیتوان از آن استفاده نمود چون سرعت جذب شده و غلظت لازم را ایجاد

1. Chloroquine
2. Amodiaquine
3. Amopyroquine
4. Hydroxy chloroquine
5. Sontoquine