

۳۹۱۹

شماره پایان نامه : ۴۰۰۸

"دانشگاه تهران"

"دانشگاه داروسازی"

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع :

"سنتز مشتقات جدیدی از اورتومتیل مرکاپتوفنیل اوره و اورتان"
و بررسی اثرات ضد میکروبی و ضد عفون آن‌ها

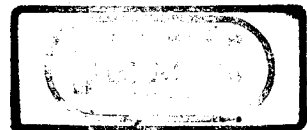
استاد راهنما :

جناب آقای دکتر عباس شفیعی

نگارش :

مینو خاتمی مقدم

سال تحصیلی ۲۴ - ۲۵۳۵



۳۹۱۹

تقدیم به _____ ه :

استاد ارجمند و دانشمند جناب آقای دکتر عباس شفیعی
بپاس تشکرازحمات و ویران تحصیل و تقبل راهنمایی
این پایان نامه .

۳۹۱۹

تقدیم به _____ :

استاد فاضل و دانشمند جناب آقای دکتر ایرج لاله زاری

ریاست محترم دانشکده داروسازی دانشگاه تهران

با عرض تشکر — سراز :

جناب آقای دکتریزدان و جناب آقای دکترکوشک آباری

• جهت انجام آزمایشهای میکروبی و قارچی

بدینوسیله از همکاری استاد ارجمند جناب آقای دکتر

علیرضا قنبریورتشکر مینمایم .

فهرست مندرجات

۱/	مقدمه
۱/	<u>اورتگان :</u>
۲/	— کاربرد
۲/	— مصرف دارویی
۳/	<u>اوره :</u>
۳/	— کاربرد
۴/	— مصرف دارویی
۴/	<u>ازاید ها :</u>
۶/	<u>تهیه کارباکسازاید ها :</u>
۷/	تهیه هیدرازاید ها
۱۱/	<u>اورتانها :</u>
۱۱/	— تهیه اوراتانها
	<u>کارهای عملی :</u>
۱۷/	تهیه نیتروزومتیل اوره
۱۸/	تهیه دیازومتان $\text{CH}_2 \text{N}_2$

- ۱۹/ تہیہ اورتومتیل مرکاپتوینزویک اسید متیل استر
- ۲۰/ تہیہ اورتومتیل مرکاپتوینزویک اسید
- ۲۱/ تہیہ اورتومتیل مرکاپتوینزویک کلراید
- ۲۱/ تہیہ اورتومتیل مرکاپتوفنیل کربوکسازاید
- ۲۲/ تہیہ حمید رازین
- ۲۲/ تہیہ اورتومتیل مرکاپتوفنیل کربوکسازاید (ازراہ حمید رازین)
- ۲۲/ تہیہ اورتومتیل تیوکاربانیلک اسید استر
- ۲۴/ تہیہ تیوکاربانیلک اسید اتیل استر
- ۲۵/ تہیہ اورتومتیل تیوکاربانیلک اسید پرمیل استر
- ۲۶/ تہیہ اورتومتیل تیوکاربانیلک اسید ایزوپرمیل استر
- ۲۶/ تہیہ اورتومتیل تیوکاربانیلک اسید بوتیل استر
- ۲۷/ تہیہ اورتومتیل تیوکاربانیلک اسید ایزوبوتیل استر
- ۲۸/ تہیہ اورتومتیل تیوکاربانیلک اسید بنزیل استر
- ۲۹/ تہیہ اورتومتیل تیوکاربانیلک اسید C_6H_5 - بوتیل استر
- ۲۹/ تہیہ اورتومتیل تیوکاربانیلک اسید آلکیل استر
- ۳۰/ جـ د و ل اوروتانہا

- تہیہ تہیہ N_1 و N_1 دی میتیل N_3 - (اورتومتیل تیوفنیل) اورہ / ۳۱
- تہیہ N_1, N_1 دی بیوتیل N_3 (اورتومتیل تیوفنیل) اورہ / ۳۲
- تہیہ N_1 و N_1 دی اتیل - N_3 (اورتومتیل تیوفنیل) اورہ / ۳۲
- تہیہ N_1 و N_1 دی پروپیل - N_3 (اورتومتیل تیوفنیل) اورہ / ۳۳
- تہیہ N_1 و N_1 دی اییزوپروپیل N_3 (اورتومتیل تیوفنیل) اورہ / ۳۴
- تہیہ N (اورتومتیل تیوکاربانی لیل) پیرو لیدین / ۳۵
- تہیہ N (اورتومتیل تیوکاربانی لیل) پی پیریدین / ۳۵
- تہیہ N (اورتومتیل تیوکاربانی لیل) ہرفولین / ۳۶
- تہیہ N (اورتومتیل تیوکاربانی لیل) متیل پی پرازین / ۳۷
- ۳۸ / جدول اورہ ۸
- تہیہ متانیتروبنزآلدئید اورتومتیل (تیوبنزوعیل) ہیدرازون / ۳۹
- تہیہ پارانیٹروبنزآلدئید اورتومتیل تیوبنزوعیل ہیدرازون / ۳۹
- تہیہ متا کروبنزآلدئید اورتومتیل تیوبنزوعیل ہیدرازون / ۴۰
- تہیہ پارا کروبنزآلدئید اورتومتیل تیوبنزوعیل ہیدرازون / ۴۱
- تہیہ اورتو کروبنزآلدئید اورتومتیل تیوبنزوعیل ہیدرازون / ۴۱
- تہیہ پارا بروموبنزآلدئید اورتومتیل تیوبنزوعیل ہیدرازون / ۴۲

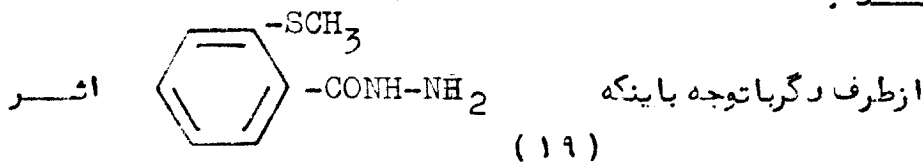
- ٤٤ / تهیه متاتوکسی بنزالدئید اورتومتیل تیوبنزوئیل هیدرازون
- ٤٥ / تهیه اورتومتوکسی بنزالدئید اورتومتیل تیزبنزوئیل هیدرازون
- ٤٥ / تهیه متامتیل بنزالدئید اورتومتیل تیوبنزوئیل هیدرازون
- ٤٦ / تهیه اورتومتیل بنزالدئید اورتومتیل تیوبنزوئیل هیدرازون
- ٤٧ / تهیه پارامتیل بنزالدئید اورتومتیل تیوبنزوئیل هیدرازون
- ٤٧ / تهیه پارامتوکسی استوفنون اورتومتیل بنزوئیل هیدرازون
- ٤٨ / تهیه پارانیترواستوفنون اورتومتیل تیوبنزوئیل هیدرازون
- ٤٩ / تهیه ٥- نیترو فورآلدئید اورتومتیل تیزبنزوئیل هیدرازون
- ٥٠ / تهیه دی متوکسی بنزالدئید اورتومتیل تیوبنزوئیل هیدرازون
- ٥١ / تهیه استن اورتومتیل تیوبنزوئیل هیدرازون
- ٥٢ / تهیه ٢- تنیل آلدئید اورتومتیل تیزبنزوئیل هیدرازون
- ٥٣ / جدول هیدرازون ها :
- ٥٥ / تهیه ٢- فورآلدئید اورتومتیل تیوبنزوئیل هیدرازون
- ٥٥ / تهیه ٢- پیروآلدئید اورتومتیل تیوبنزوئیل هیدرازون
- ٥٦ / تهیه استوفنون اورتومتیل تیزبنزوئیل هیدرازون
- ٥٧ / تهیه پاراکلرواستوفنون اورتومتیل تیزبنزوئیل هیدرازون

- ۵۸/ تهیه اورتومتیل استوفنون اورتومتیل تیوبنزوتیل هیدرازون
- ۵۹/ جدول هیدرازون هـ
- ۶۰/ خلاصه و نتیجه
- ۶۲/ جدول شماره ۱
- ۶۳/ جدول شماره ۲
- ۶۴/ جدول شماره ۳
- ۶۵/ جدول شماره ۴
- خلاصه و نتیجه انگلیس

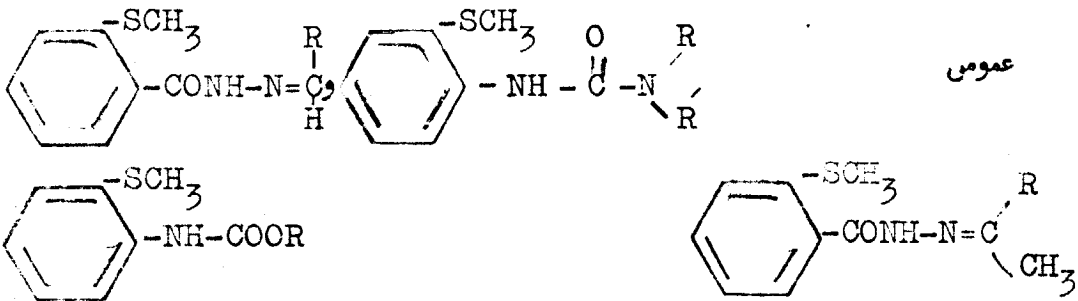
رفرانس

مقدمه

نظریاتی که بعضی از اورتانها دارای خاصیت ضد باکتری و ضد قارچ
 میباشند و این خاصیت قبلاً در این آزمایشگاه و سایر آزمایشگاهها با ثبات
 رسید (۱۶ و ۱۷ و ۱۸)



ضد قارچ از خود نشان داده بود، ما تصمیم گرفتیم یک سری ترکیبات به فرمول



تهیه کرده و اثر ضد میکروبی و ضد قارچ آنها را مورد مطالعه قرار دادیم که در این
 پایان نامه ابتدا مختصری راجع به اوره تان و اوره بحث شده و بعد کارهای
 عملی شرح داده شده است.

اورتان (۱)

اتیل کریامات یا اتیل اورتان دارای فرمول بسته $C_3 H_7 N O_2$
 و وزن ملکولی ۸۹ / ۰۹ و فرمول باز $H_2N-CO O C_2 H_5$ است، این جسم
 از حرارت دادن اوره با الکل در تحت فشار حاصل میشود، یعنی نیترات
 اوره و نیتريت سدیم را با الکل حرارت میدهم. کریستالهای باطعمه

نمکی خنك کننده دارند در درجه حرارت ۱۰۳ درجه و فشار ۵ میلیمتر جیوه متصاعد میشوند .

کاربرد :

اورتان مذاب حلال خوبی برای انواع ترکیبات آلی است و بعنوان واسطه (Inter mediate) در سنتز مواد آلی بکار میرود و در تهیه و اصلاح آمینوزین ها بکار میرود . بعنوان حل کننده و همچنین حلال مشترک (Co-Solvent) برای علف هرزه کش و بخور و لوازم آرایش مورد استفاده دارد .

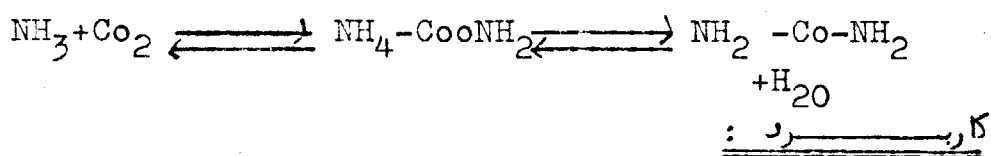
مصرف دارویی :

داروی مسکن در معالجه سرطان وابسته به مغز استخوان و سرطان خون و همچنین تومورهای بد خیم سلول مغز استخوان میباشد و بعنوان کشنده قارچ نیز بکار میرود . سابقاً " بعنوان خواب آور و همراه سولفا نامید ها و همچنین بعنوان کمک کننده با کوئینین برای معالجه سختی انساج دیواره ورید ها بکار میرفت و مصرف ضد رشد باکتری هم میرسد .

مقدار مصرف خوراکی (تا ۲ گرم) بیش از دوز مجاز باعث پوکی استخوان افسردگی ، بی اشتهائی ، تهوع ، سرگیجه و حالت گیجی میگردد و با ادامه مصرف

آن ایجاد نکرده و زکدی میکند . احتیاط عائی که مراعات آنها لازم است اینست
 که باید فرمول شمارش (Blood Counts) و گاهی تستهای از مغز
 استخوان (Bon Marrow Examination) در خلال درمان
 انجام پذیرد . در معالجه لوسمی ها اورتان را نباید بطور مداوم بکاربرد .
اوره (۱) :

کربامید یا کربونیل دی آمید یا فرمول بسته $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$ و وزن ملکولی
 $\text{NH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ و فرمول گسترده محصول متابولیسم
 پروتئین است . از امید رولیزسیانامید یا آزامونیا لیزیک ملکول کربن دی اکساید
 با دو مولکول آمونیاک که ابتدا آمونیم کربامات تشکیل میشود و کربامات به
 اوره و آب تجزیه میشود .



برای اینکه شامل مقدار قابل ملاحظه ای نیتروژن است برای
 کشاورزی مورد استفاده دارد . با غذا حیوانات هم بکار میرود . با آلونیدها
 ایجاد رزین و پلاستیک میکند با مالونیک استر در اثر ترکیب شده با ریتوریک
 اسید میدهد . در صنعت کاغذ سازی برای نرم کردن سلولز مورد استفاده دارد .

کاربرد داروئیس :

بمیزان ۴-۸ گرم مدراست برای تقلیل فشار داخل جمجمه ای
و داخل چشم استفاده میشود . محلول ۳۰ درصد آن در محلول ۱۰ درصد
شکر در داخل رگ برای تست عفونت کلیه بکار میرود .

برای ضد عفونی کردن جلدی و پیره تولیز در زخمهای چرکی بصورت
محلول ۱۰ درصد با نسبت های بیشتر بصورت کاشتن کریستال در زیر جلد
و بصورت محلول ۱۰٪ در گلیسرین برای عفونت گوش میانی و خارجی و در چرکهای
جلدی همراه با بازا سولسیون کنند ، آنتی بیوتیک بصورت محلول ۵ درصد
کاربرد دارد . و ترکیب پمادی ۳۰ درصد آن با سدیم الکیل یا بنزید الکل
برای جلوگیری از عفونت های جلدی و همچنین برای جلوگیری از درد های
دندان از محلول ۳ درصد او ره با محلول ۵ درصدی بازیک آمونیوم
فسفات استفاده میشود . ، صرف مداوم آن ایجاد نارسانی کلیه میکند .

ازاید ها :

ازاید ها اولین بار توسط فیشر (Fisher) بصورت فرمول
جلقوی ($R-N \begin{matrix} N \\ | \\ N \end{matrix}$) Cyclic معرفی شدند ، بعداً توسط
انجلی و تیل (Angelli & Thiele) بصورت ساختمان بیاز

(۲)

(نمایش داده شده اند . $R-N = N \equiv N$)

با وجود اینکه فرمول اخیر صحت داشتن پنج پیوند کووالانسی

(Five Covalent Links) نیتروژن مرکزی ، با تئوری مدرن

مطابقت ندارد . مطالعات اشعه ایکس (x-ray analysis)

طیف سنجی رامان (Raman Spectros Copy) مؤید شکل خطی

برای سدیم ازاید ویتاسیم ازاید است .

وجود ازاید بصورت یکی از فرمول های $R-N=N=N$ یا $R-N-N \equiv N$

ایجاد اشکال میکند ، چون همیک از فرمولهای اخیر (بطوریکه جهت همایک

بالا آن است نشان میدهد) .

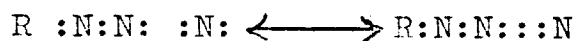
باید همان قطبی (Dipole moment) زیاد داشته باشد

در صورتیکه همان قطبی ازاید هم در حدود 1.8×10^{-18} است پس ازاید هم

را میتوان رزونانس همیبرید بین دو فرم اخیر دانست .

پالینگ (Pauling) چگونگی ایندو فرم را بصورت زیر نشان

داد :



همیبرید های رزونانس ازاید عا شبا همی با اجسام دی ازو di azo Compounds