

دانشگاه آزاد اسلامي

واحد علوم دارويي

پايان‌نامه:

جهت دريافت درجه دكتري داروسازي

موضوع:

بررسي ايزومري در اكسيم حاصل از 2- (4- ترسيوبوتيل
- 1- سيكلوهگزنيل)- 4- ترسيوبوتيل سيكلوهگزانون

استاد راهنما:

نگارش:

فهرست مطالب

|  |  |
| --- | --- |
| عنوان |  صفحه |

خلاصه فارسی

مقدمه 1

### فصل اول: كليات

1-1- اكسيم‌ها و كاربرد آنها 2

1-1-1- اثر اكسيم به عنوان آنتي دوت 4

الف) ساختار شيميائي و ويژگي اكسيم‌ها 11

ب) فارماكوكينتيك اكسيم‌ها 14

ج) سميت اكسيم‌ها 15

د) خاصيت فعاليت بخشي مجدد در In- Vitro 17

هـ) خاصيت احياكنندگي در In-Vivo 20

و) اثربخشي درماني اكسيم‌ها 25

ز) توصيه‌هاي باليني 30

1-1-2- اثر اكسيم‌ها به عنوان آنتي دوت سموم ارگانو فسفره 32

الف) مكانيزم عمل آفت كش‌هاي ارگانو فسفره 32

ب) تابلوي باليني مسموميت با آفت كش‌هاي ارگانو فسفره 34

ج) درمان مسموميت با آفت كش‌هاي ارگانو فسفره 37

1-1-3- اكسيم با كاربرد علف‌كش 38

1-1-4- اثر ضد قارچي اكسيم‌ها 39

الف) معرفي قارچ‌ها 39

ب) شيمي درماني بيماري‌هاي قارچي 41

ج) آزول‌هاي ضد قارچ 43

د) فارماكوفور آزول‌هاي ضد قارچي 44

هـ) مكانيزم اثر آزول‌ها 48

و) طراحي آزول‌هاي جديد ضد قارچ  (آنالوگ هاي اكسي كونازول) 51

1-1-5- اثر اكسيم در درمان بيماري انگلي لشمانيوز 55

1-1-6- تركيبات آنتي‌بيوتيك با ساختار اكسيم 57

الف) تعريف آنتي‌بيوتيك‌ها 57

ب) منابع آنتي‌بيوتيك‌ها 60

ج) مكانيزم اثر آنتي‌بيوتيك‌ها 60

د) آنتي‌بيوتيك‌هاي بتالاكتام 63

1-1-7- اثر اكسيم در درمان بيماري آلزايمر 67

الف) علت‌شناسي بيماري آلزايمر 68

ب) درمان بيماري آلزايمر 68

1-1-8- مشتقات اكسيم با خاصيت ضد تشنج 70

الف) فيزيوپاتولوژي صرع 72

ب)اتيولوژي صرع 74

ج) دارو درماني صرع 75

1-1-9- مشتقات اكسيم با خاصيت مهار كنندگي پمپ سديم ـ پتاسيم 78

1-1-10- اكسيم با خاصيت مهاركنندگي آنزيم Cytp450 79

### فصل دوم: بخش نظري

2-1- تلاش براي سنتز 2-(4-ترسيوبوتيل-1- سيكلوهگزنيل)-4- ترسيوبوتيل سيكلوهگزانون از 4- ترسيوبوتيل سيكلوهگزانون 81

2-1-1- روش سنتز 2-(4- ترسيوبوتيل-1-سيكلوهگزنيل)-4-ترسيوبوتيل سيكلوهگزانون از 4- ترسيوبوتيل سيكلوهگزانون در محيط اسيدي 82

2-1-2- روش سنتز 2-(4- ترسيوبوتيل-1-سيكلوهگزنيل)-4-ترسيوبوتيل سيكلوهگزانون از 4- ترسيوبوتيل سيكلوهگزانون در محيط اسيدي با حلال تولوئن82

2-1-3- روش سنتز 2-(4- ترسيوبوتيل-1-سيكلوهگزنيل)-4-ترسيوبوتيل سيكلوهگزانون از 4- ترسيوبوتيل سيكلوهگزانون در محيط بازي 83

2-1-4- روش خالص سازي كتون سنتز شده 84

الف) انتخاب حلال 85

ب) انحلال 86

ج) صاف كردن محلول داغ 87

د) تبلور 87

هـ) صاف كردن 88

و) خشك كردن بلور‌ها 89

2-2- تلاش براي سنتز اكسيم از 2-(4- ترسيوبوتيل-1- سيكلوهگزنيل)-4-ترسيوبوتيل سيكلوهگزانون 90

3-1- روش سنتز 2-(4- ترسيوبوتيل-1-سيكلوهگزنيل)-4-ترسيوبوتيل سيكلوهگزانون از 4- ترسيوبوتيل سيكلوهگزانون در محيط بازي 91

3-2- عمل جداسازي كتون مورد نظر توسط كريستال‌گيري مجدد 92

3-3- طيف‌هاي كتون سنتز شده 95

3-4- بررسي و نتيجه گيري 106

3-5- تلاش براي سنتز اكسيم از كتون ساخته شده در مرحله 3-1- 107

3-6- عمل جداسازي اكسيم مورد نظر توسط كريستال‌گيري مجدد 108

3-7- طيف‌هاي اكسيم سنتز شده 110

3-8- بررسي و نيتجه‌گيري 115

خلاصه انگليسي 116

منابع 117

**چکیده:**

هدف از انجام اين پايان‌نامه سنتز اكسيم از 2ـ (4ـ ترسيوبوتيل ـ 1- سيكلوهگزنيل)- 4ـ ترسيوبوتيل سيكلوهگزانون و بررسي ايزومري‌هاي اكسيم تهيه شده مي‌باشد.

با توجه به اهميت اكسيم‌ها در بسياري از داروها و تركيبات درماني از جمله آنتي دوت سموم ارگانو فسفره و داروهاي آنتي نئوپلاستيك، علف‌كش‌ها، ضد قارچ‌ها و قارچ‌كش‌ها و ... مبادرت به سنتز اين واحدها نمودم.

ابتدا 4ـ ترسيوبوتيل سيكلوهگزانون را در حضور (%40) KOH و اتانول رفلاكس نموده، سپس از حاصل بدست آمده در حضور هيدروكسيل آمين و هيدروكلرايد و سديم استات، اكسيم مربوطه بدست آمد.

تمامي موارد توسط طيف‌سنجي IR، NMR . H، NMR . C13 مورد بررسي قرار گرفتند. و ايزومري اكسيم حاصله مورد بررسي قرار گرفت.

**مقدمه:**

با پيدايش شيمي داروئي با تلفيق شيمي آلي سنتيتك، جنبه‌هاي فارماكلوژيك و اهداف باليني به تحولي شگرف در علم داروسازي منتهي شد. تهيه تركيبات رهبر توسط علم شيمي و تطبيق آن با مقاصد درماني بوسيله مطالعات باليني مسير تحقيقات را به سمت توليد دسته‌هاي داروئي جديد سوق داده است. بي‌شك موفقيت علم پزشكي در سال‌هاي اخير تا حد زيادي مرهون اين كشفيات است. البته پيشرفت در اين زمينه به دور از مشكلات نبوده و عدم هماهنگي واحدهاي مختلف از جمله «باليني» در پذيرش و استفاده از داروهاي جديد و يا بهره‌مند نبودن از روش‌هاي كنترل‌ شده موانعي بر سر راه تحقيقات به حساب مي‌آمدند.

پزشكي امروز جهت بكارگيري روش‌هاي مطلوب به داروهائي با طيف اثر انتخابي‌تر و عوارض جانبي كمتر نيازمند است و اين امر به جز در سايه تلاش‌هاي متخصصان شيمي داروئي محقق نخواهد شد، روندي كه در تمام طول تاريخ علي‌رغم معضلات محدوديت‌ها و موانع بيشمار به همت دانشمنداني فرزانه به بهترين نحو پيش رفته و در آينده نيز تداوم خواهد يافت.

 **كليات:**

**1-1- اكسيم‌ها و كاربرد آنها:**

اكسيم‌ها به نحو گستر‌ده‌اي در خالص‌سازي و شناسائي تركيبات كربونيل‌دار استفاده مي‌شوند. [1].

همچنين گروه عاملي اكسيم، آميد و لاكتام با داشتن خواص داروئي و بيولوژيكي متفاوت، كاربردي وسيع در فرآيندهاي بيوسنتزي، كشاورزي، داروسازي و ساخت رنگ‌ها در صنعت دارند [2].

تركيبات كربونيل محافظت شده نظير اكسيم‌ها به دليل سهولت تهيه و پايداري خوب براي شيميدانان آلي از ارزش زيادي برخوردارند و روش‌هاي مختلفي براي محافظت زدائي آنها گزارش شده است. [5-3 ]. اكسيم‌ها حد واسط‌هاي مهمي در شيمي آلي‌اند كه در تهيه آمين‌ها [6]، آميدها [7] يا لاكتام‌ها [8] و شناسايي آلدئيدها و كتن‌ها [1] بكار مي‌روند.

همچنين، همانطور كه گفته شد، عامل اكسيم و مشتقات آن در اغلب تركيبات داروئي وجود دارند [9].

اكسيم‌ها كاربردهاي درماني وسيعي دارند از جمله اين كاربردها:

- به عنوان آنتي دوت مسموميت با گازهاي جنگي

- به عنوان آنتي دوت مسموميت با سموم ارگانو فسفره

- به عنوان ضد قارچ

- به عنوان علف‌كش

- به عنوان ضد كرم

- و ...

در اين بخش سعي مي‌گردد آثار فارماكولوژيك اكسيم‌ها و كاربردهاي آنها بر اساس مقالات بدست آمده بررسي گردد.