

سنتز سری جدیدی از مشتقات ضدپسوریازیس آنترالین با استخلاف‌های مناسب کاهش دهنده اثر سوزش، تحریر یک ولکه‌دار کردن پوست

دکتر جبار خلفی

گروه شیمی دانشکده علوم دانشگاه ارومیه

دکتر ج. م. بروس و ک. و. کر

گروه شیمی دانشگاه منچستر انگلستان

چکیده

سری جدیدی از مشتقات آنترالین شناخته شده که در آنها گروه‌های استخلافی علاوه بر کنترل پایداری، پخش و سوزش می‌توانند به تشکیل درون سلولی گونه‌های فعال کننده منجر شوند. اگرچه زنجیرهای عادی آلکیل و آلکنیل بعنوان نمونه با فرمول‌های ساختمانی مربوطه شان نشان داده شده‌اند ولی با استفاده از روش کلی و نوع واکنش‌های ارائه شده وارد نمودن انواع زنجیرهای شاخه‌دار با استخلاف‌ها و گروه‌های عاسلی متفاوت در ساختمان سواد داروئی مقدور می‌باشد.

J. of Sci. Univ. Tehran Vol 20 (1991), p. 13 - 20

Synthesis of a series of new antipsoriatic anthralin derivatives carrying appropriate substituents which reduces taitning and irritation, and control activity and distribution in the skin

Dr. J. Khalafi

Chemistry Department, Urmia University, Urmia, Iran.

Dr. J. M. Bruce & C. W. Kerr

Chemistry Department, Manchester University, England.

Abstract

A series of new anthralin derivatives were synthesized in which the substituents control stability, disribution and can lead to the **in situ** generation of activating species.

Although normal alkyl and alkenyl chains have been shown in the representative structural formulae, branched and other types carrying a variety of substituents and functional groups can also be incorporated using the types of reaction outlined in this article.

مقدمه و هدف

آنترالین که امروزه با نامهای شیمیائی ۱، ۸- دی هیدرو- کسی- ۹- آنترون، ۱، ۸- دی هیدروکسی- ۹ (H. ۱) آنتراسنون و نامهای تجارتي دیترانول و سیگنولین شناخته میشود، حدود ۶ سال است که جهت معالجه بیماریهای پوستی مزمن پسوریازیس (داعالصف) بکار میرود (Ingram, 1953). این دارو به منظور کاربرد کلینیکی آن در درمان پسوریازیس به روشهای مختلفی فرموله میشود و در کلیه مراحل فرموله کردن همواره تلاش در کاهش دو عارضه جانبی اصلی یعنی سوزش پوست و رنگین کردن آن است (Andre et al. 1983 and Mustakallio, 1981).

اگرچه لکه دار کردن پوست چندین هفته بعد از خاتمه درمان بتدریج از بین میرود ولی التهاب و سوزش پوست گاهاً در حدی است که موجب قطع درمان برای تقریباً ۱۰٪ از بیماران تحت معالجه با آنترالین میگردد، در چنین مواردی مریض اجباراً وادار به پرتودرمانی میگردد که خود مقدمه ای بر ابتلا به بیماری سرطان پوست است.

این دارو بعلاوه عوارض جانبی فوق همواره مورد اعتراض بیماران مبتلا به پسوریازیس بوده و لذا نیاز شدیدی به جایگزینی آن با مشتقات جدیدی که فاقد عوارض جانبی ذکر شده باشد احساس می شده است. سنتز همچون مشتقاتی از آنترالین در این مقاله گزارش شده است.

مکانیسم لکه دار شدن

تشکیل لکه ارغوانی یا قهوه ای در اثر مصرف موضعی در محل تماس یکی از عوارض مهم ناشی از کاربرد آنترالین در درمان بیماری پسوریازیس است.

(Andre et al 1983) تصور میشود که لکه دار شدن پوست طی اکسایش آنترالین (۱) به د هیدرودیمر (۳) صورت میگیرد، که آنهم سپس به برنی آنترونیلیدن (۴) و سرانجام از طریق جفت شدن اجزاء آریل به کمپلکس های رنگین تبدیل میگردد.

از نقطه نظر تئوری دو امکان برای کاهش اثر رنگین کردن وجود دارد. یکی از طریق استری کردن گروههای هیدروکسیل، اگرچه این عمل ظاهراً هیچگونه اثر مستیمی روی کاهش اثر رنگین کنندگی ندارد (احتمالاً بخاطر هیدرولیزی که در سطح پوست رخ میدهد). دوم اینکه از تشکیل و اکسایش بعدی دیمرها جلوگیری شود. این اثر با ایجاد تعدادی از استخلاف های آسپیل به جای یکی از هیدروژنهای وضعیت شماره ۱ آنترالین بررسی شده است. (Mustakallio, 1980)

مکانیسم سوزش و التهاب

دومین عارضه جانبی توام با درمان توسط آنترالین ایجاد سوزش و التهاب در محل تماس دارو با پوست است. عقیده بر این است که در واقع آنیون رادیکال سوپراکسید مسئولیت اصلی سوزش و التهاب را بعهده دارد (Andre et al. 1983). حمله اکسیژن سلکولی به (۲) میتواند منجر به تشکیل (۵) گردد. که آنهم سپس در مرحله انتشار زنجیر هیدروژنی را از دومین سلکول آنترالین - استخراج نموده و تولید هیدروپراکسید (۶) را مینماید. شکستن همگی پیوند O—O و جذب هیدروژن یا بالعکس تولید ۱، ۸- دی هیدروکسی - ۹، ۱- آنترالینون را مینماید که با تشکیل رادیکالهای هیدروکسیل همراه است. این رادیکالها اکسیدان های بمراتب فعالی هستند (White field, 1981). تشکیل این گونه های فعال اکسیژن دار میتواند به آسایش آراشیدونیک اسید و آزاد شدن متابولیت های فعال فارما کولوژیکی بدون در بر گرفتن آنزیمهای فعال کننده پروستاگلاندین منجر گردد.

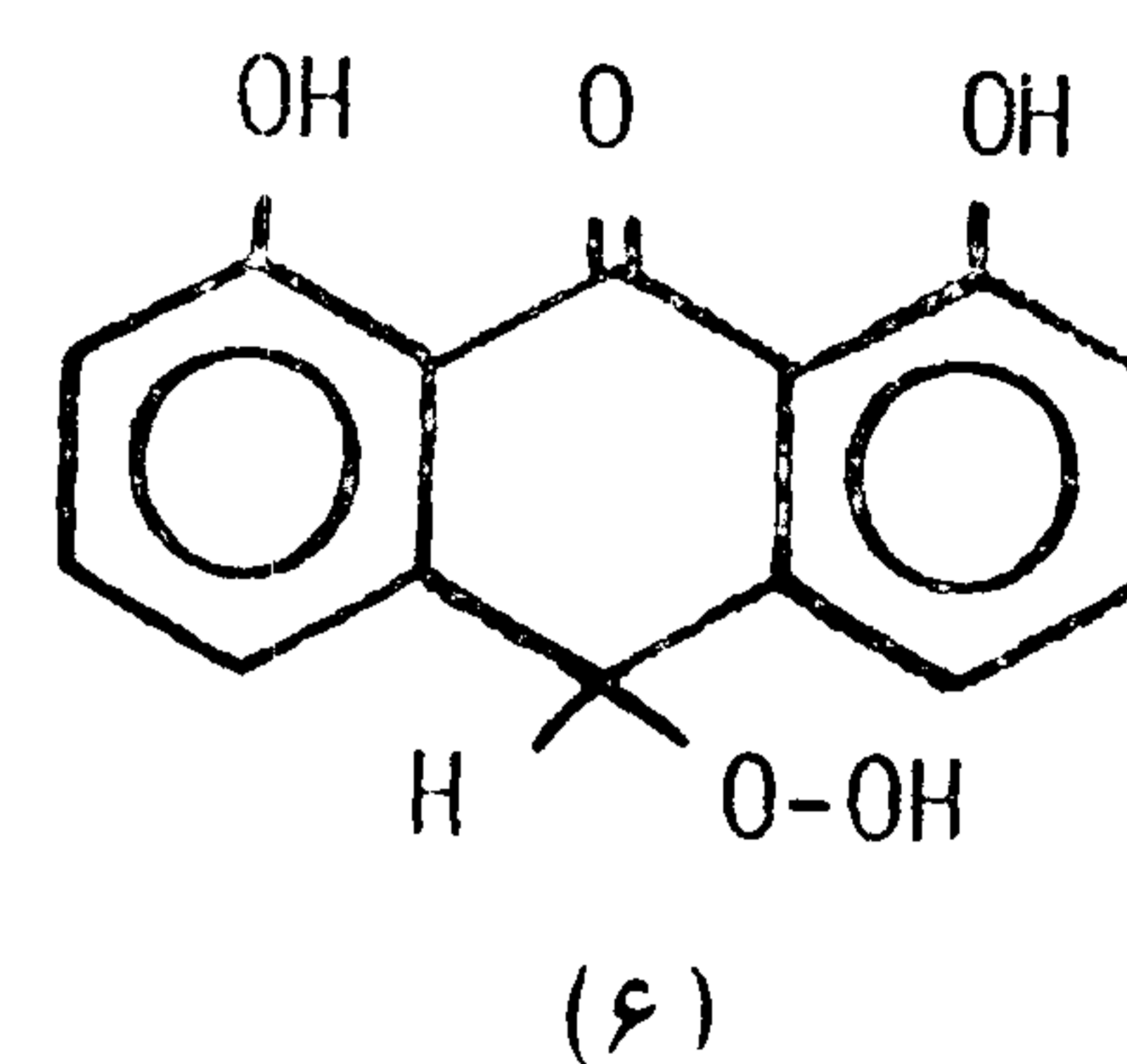
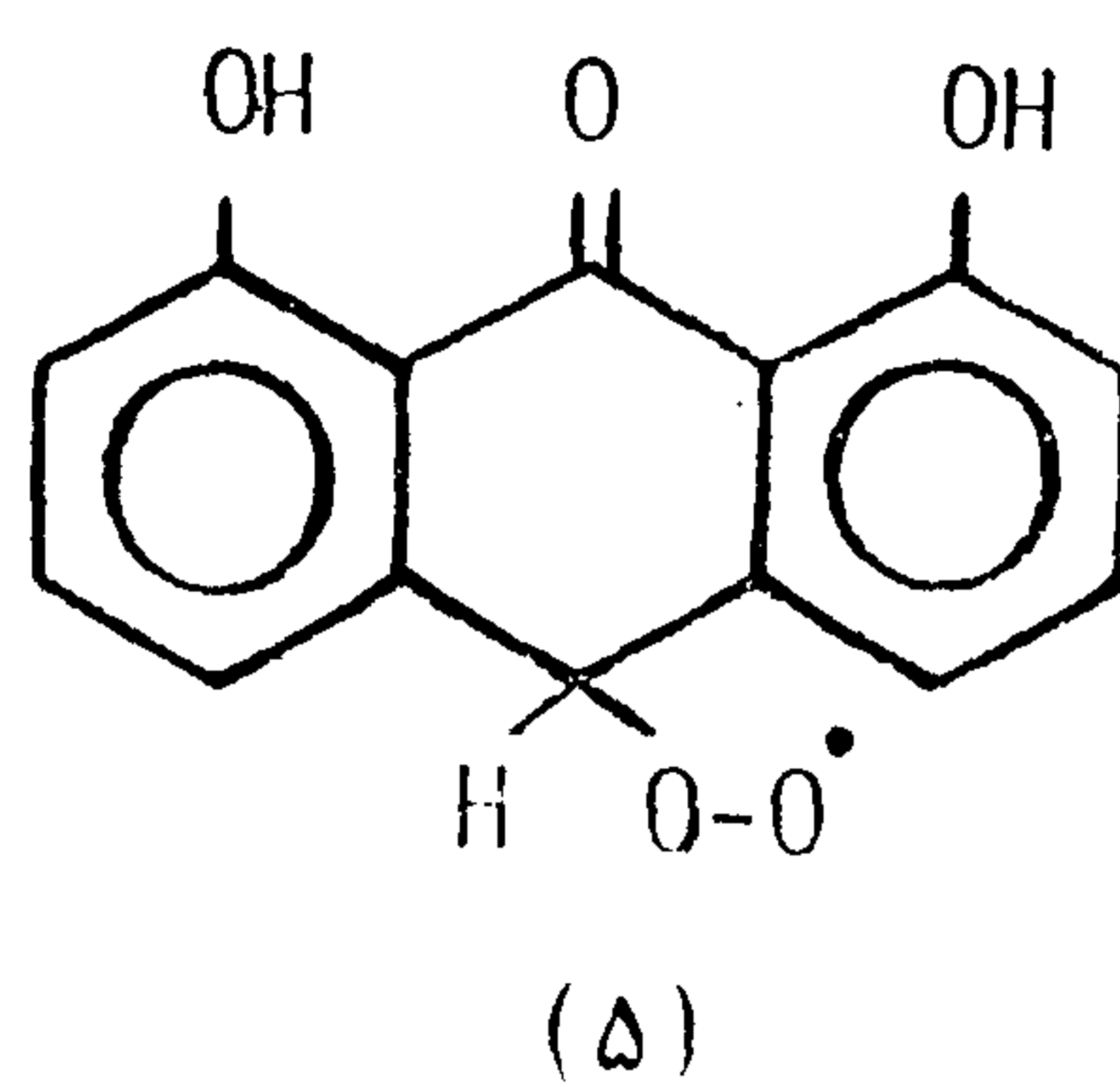
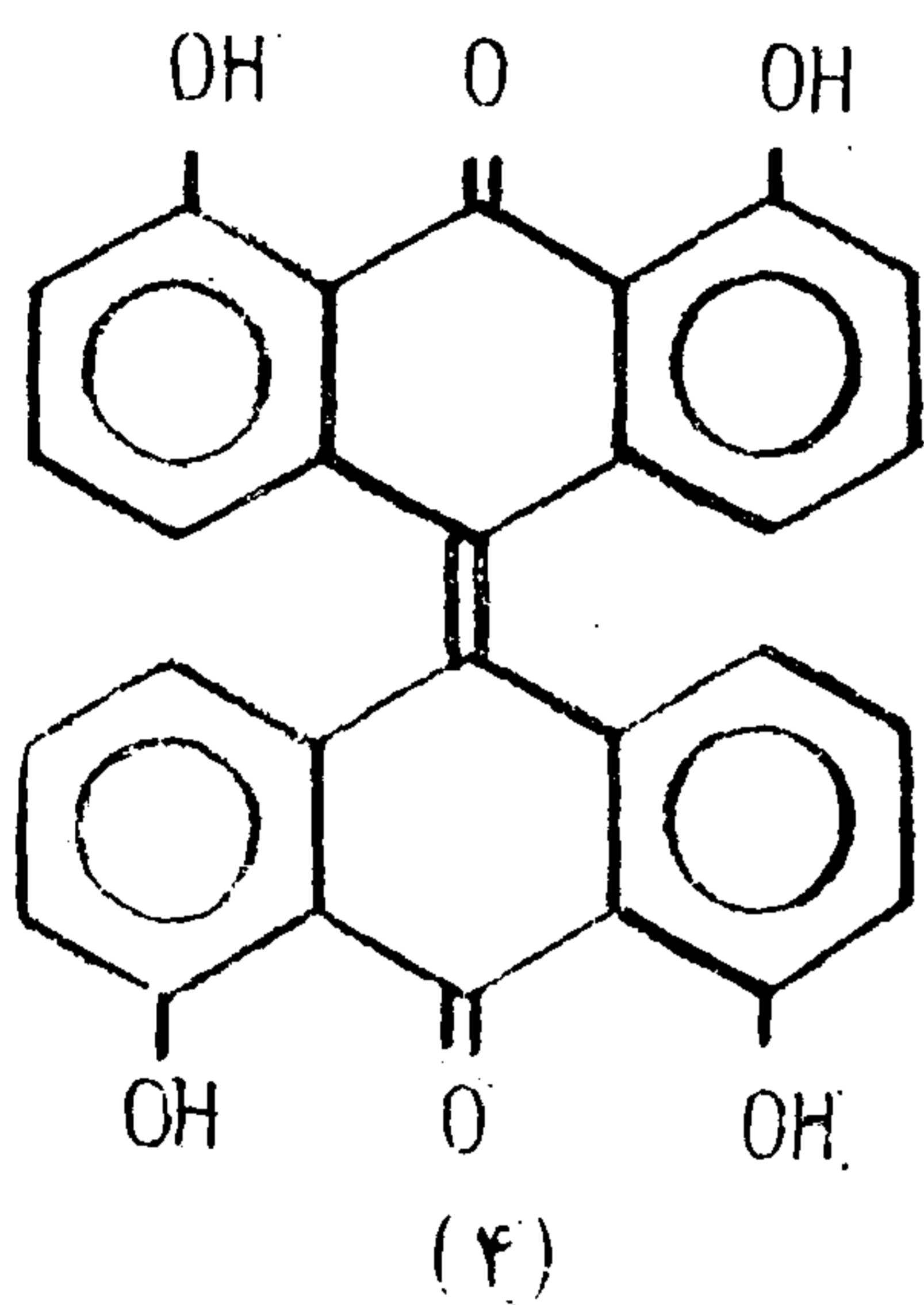
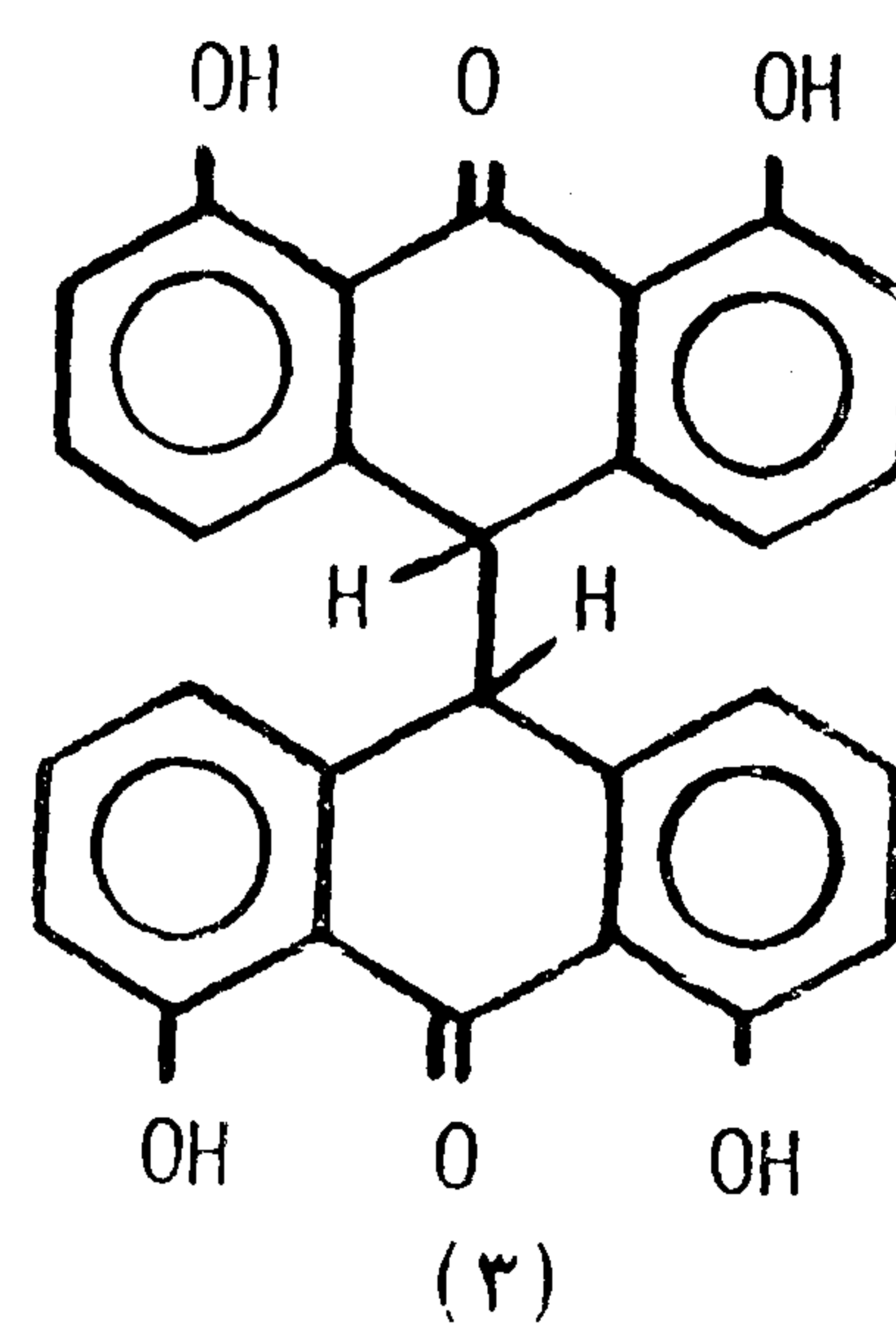
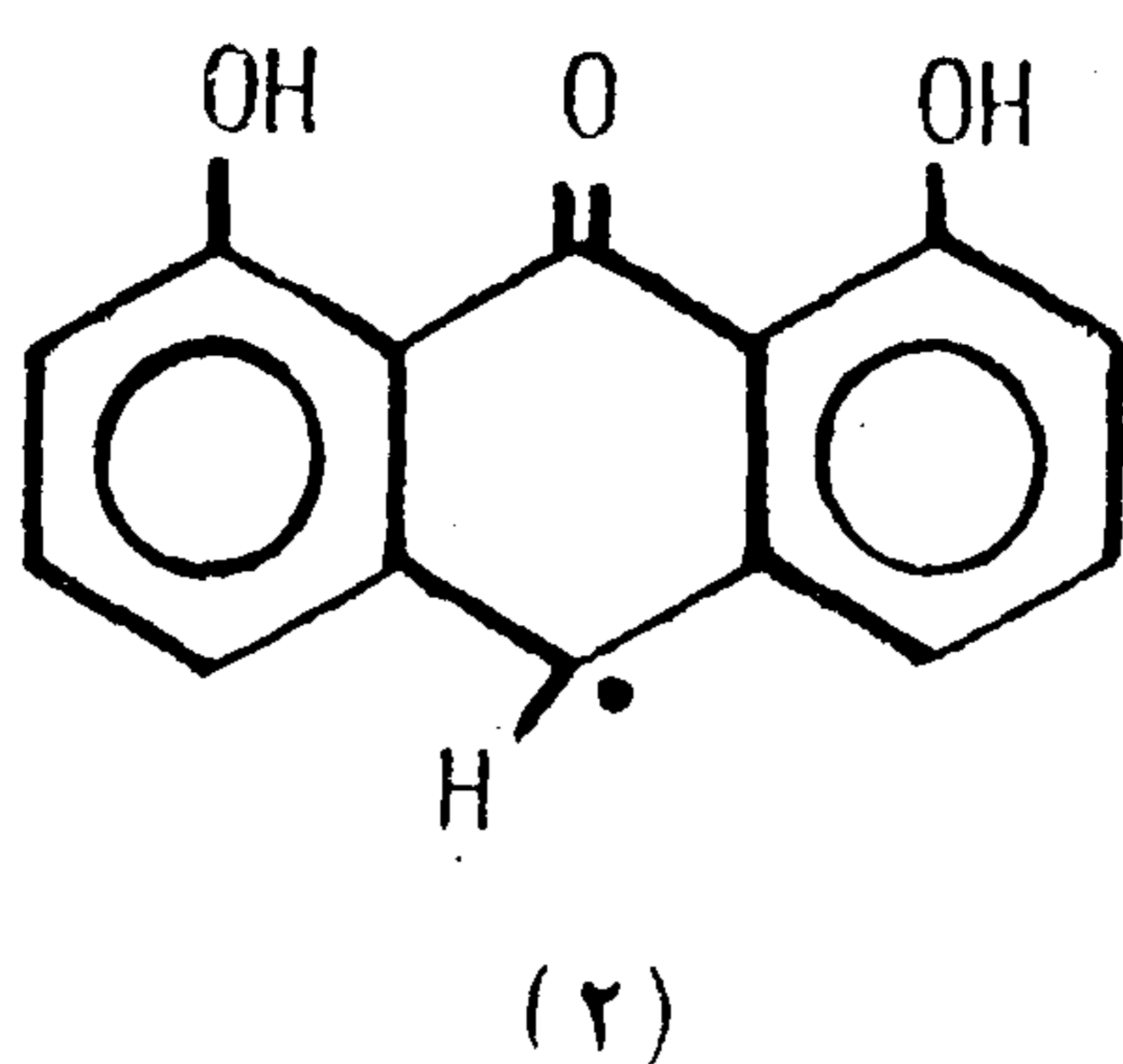
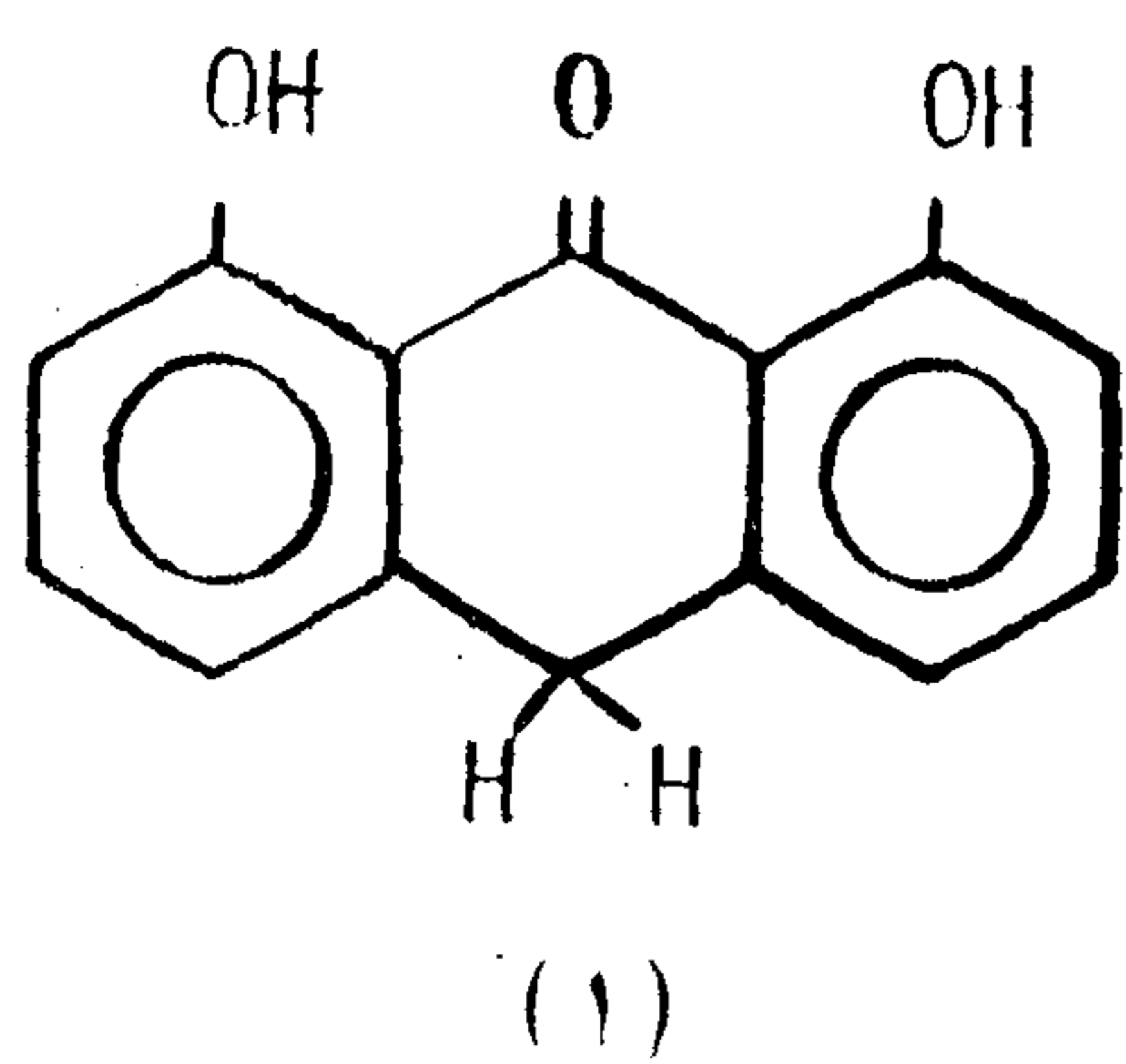
(Coutts et al. 1981). اخیراً تشکیل سوپراکسید حین اکسایش خود به خودی آنترالین گزارش شده است (Bruce et al. 1987).

در حال حاضر چندین روش برای کاهش اثر سوزش و التهاب وجود دارد که بهترین آنها قرار گرفتن پوست در معرض تابش UV، قبل یا بعد از مداوا با آنترالین میباشد (Juhlin. 1981). در هر حال خود اشعه UV بعلاوه سرطان زا بودن غالباً توصیه نمیشود

نتایج و بحث:

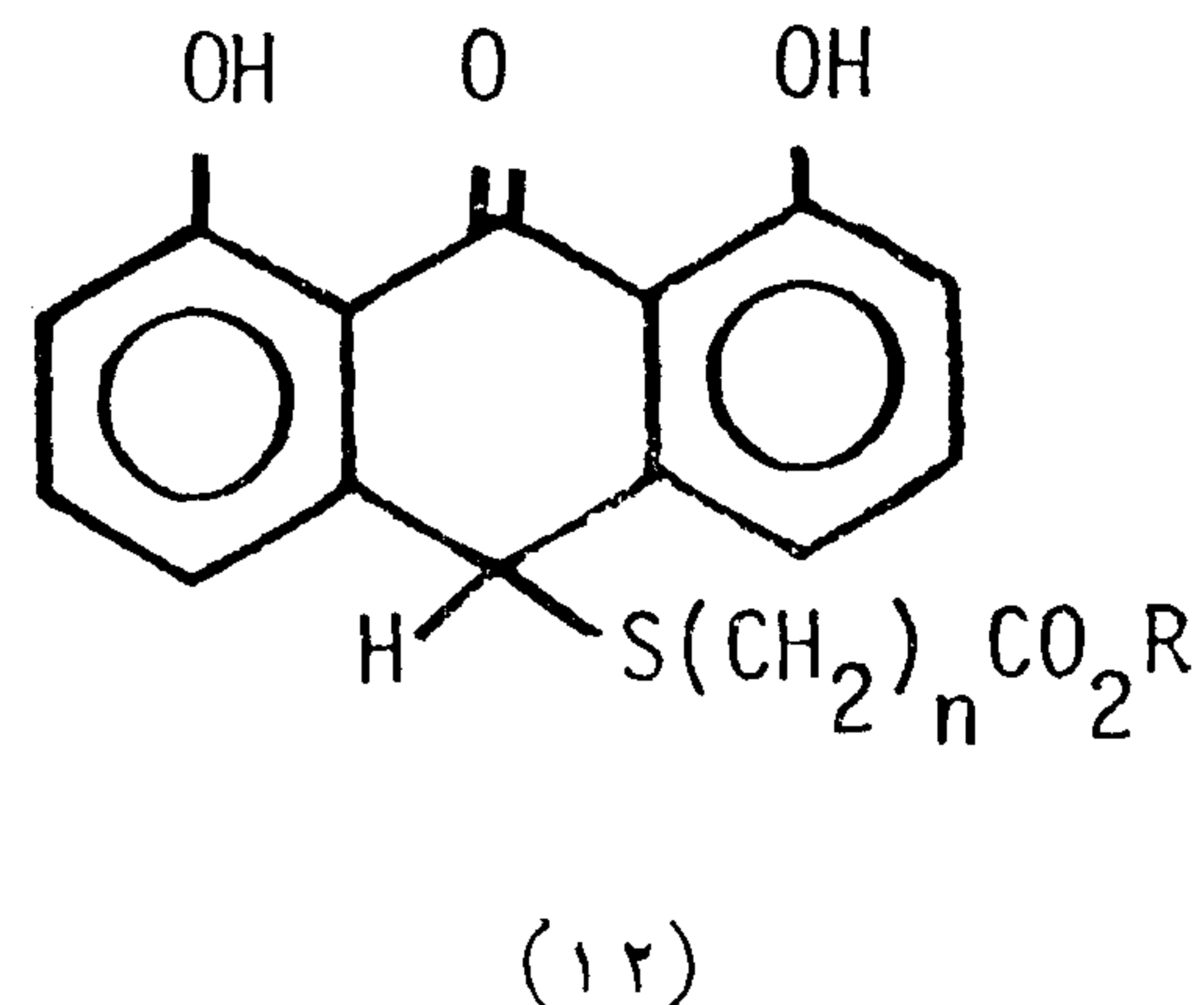
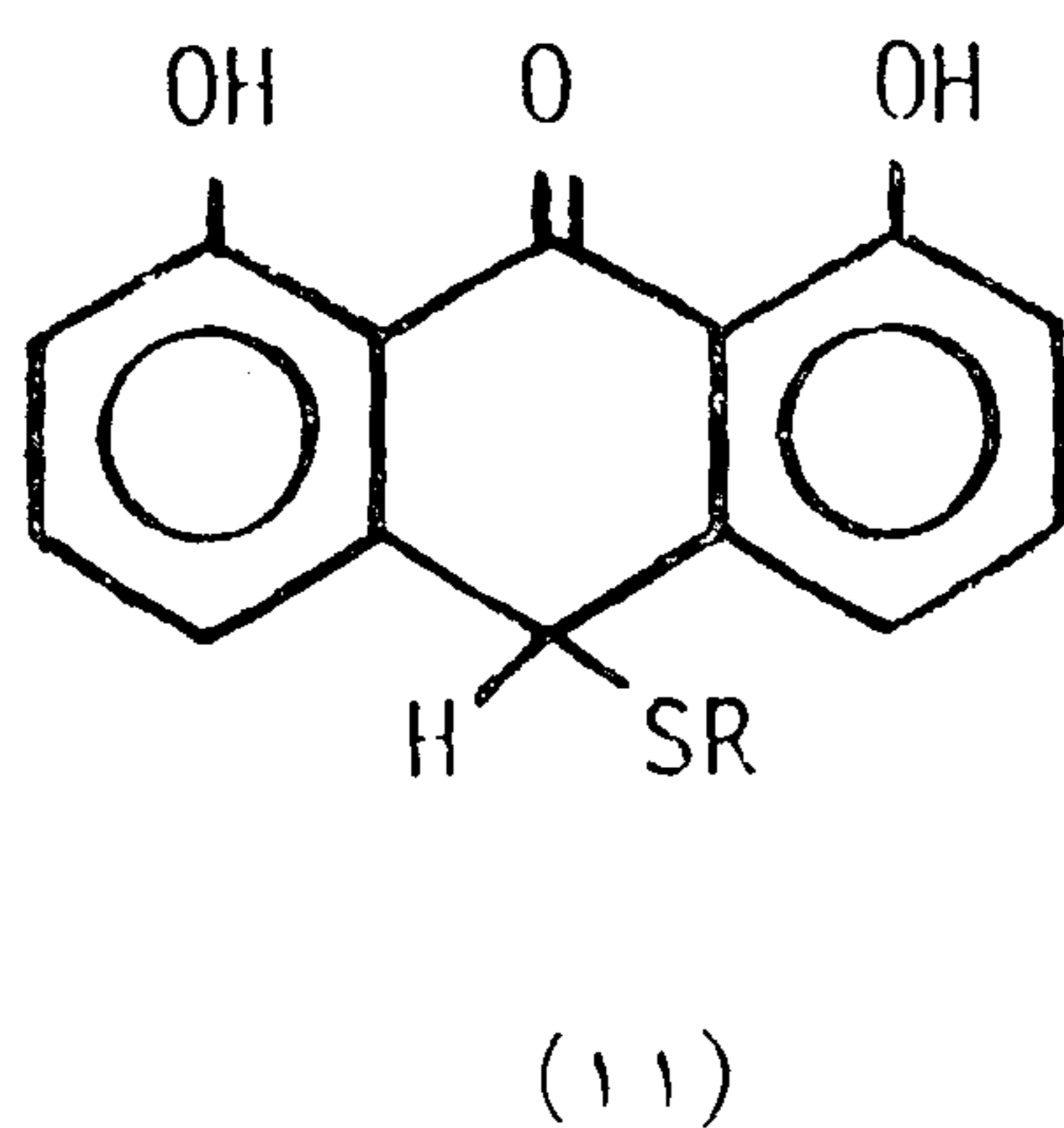
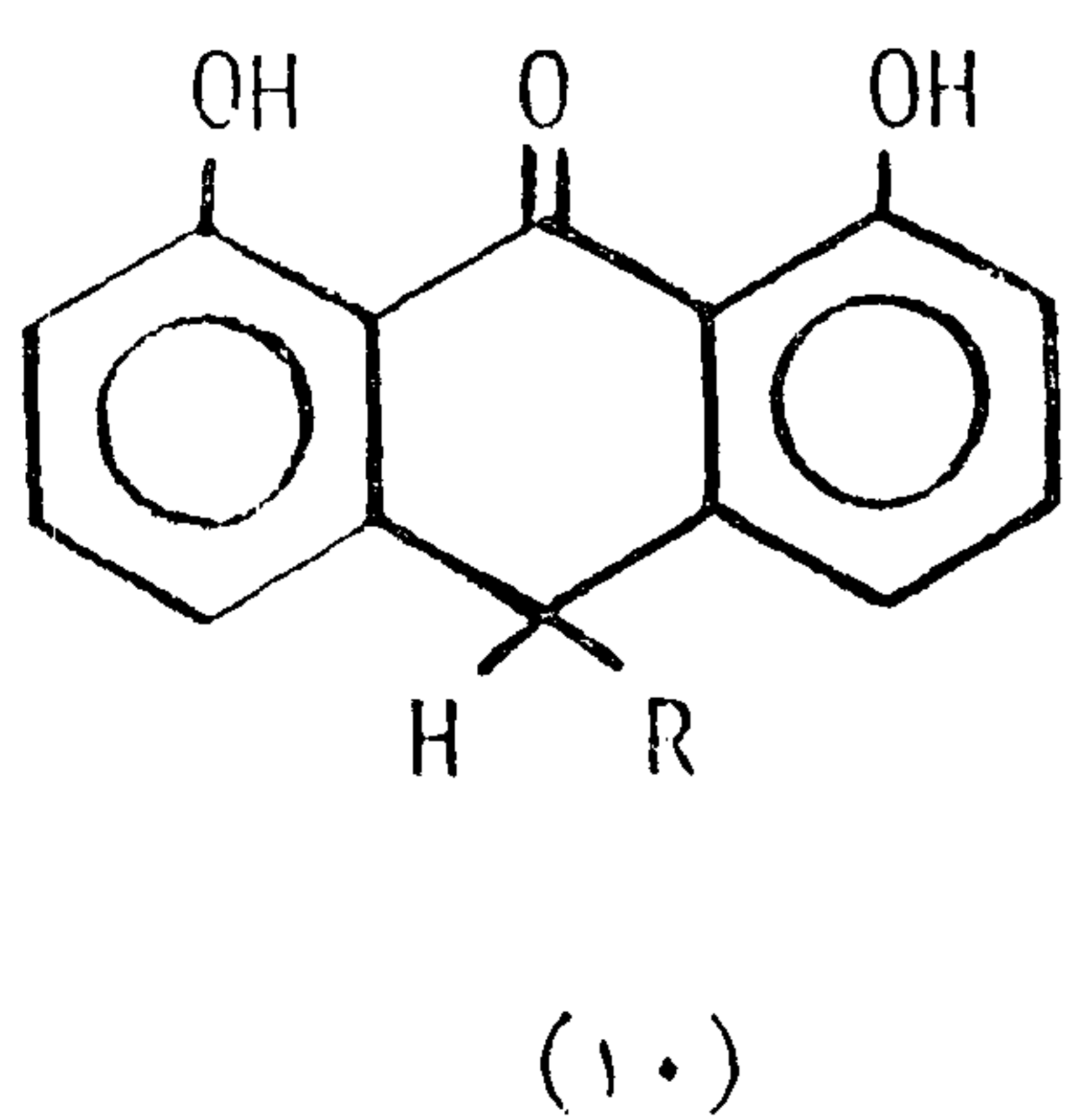
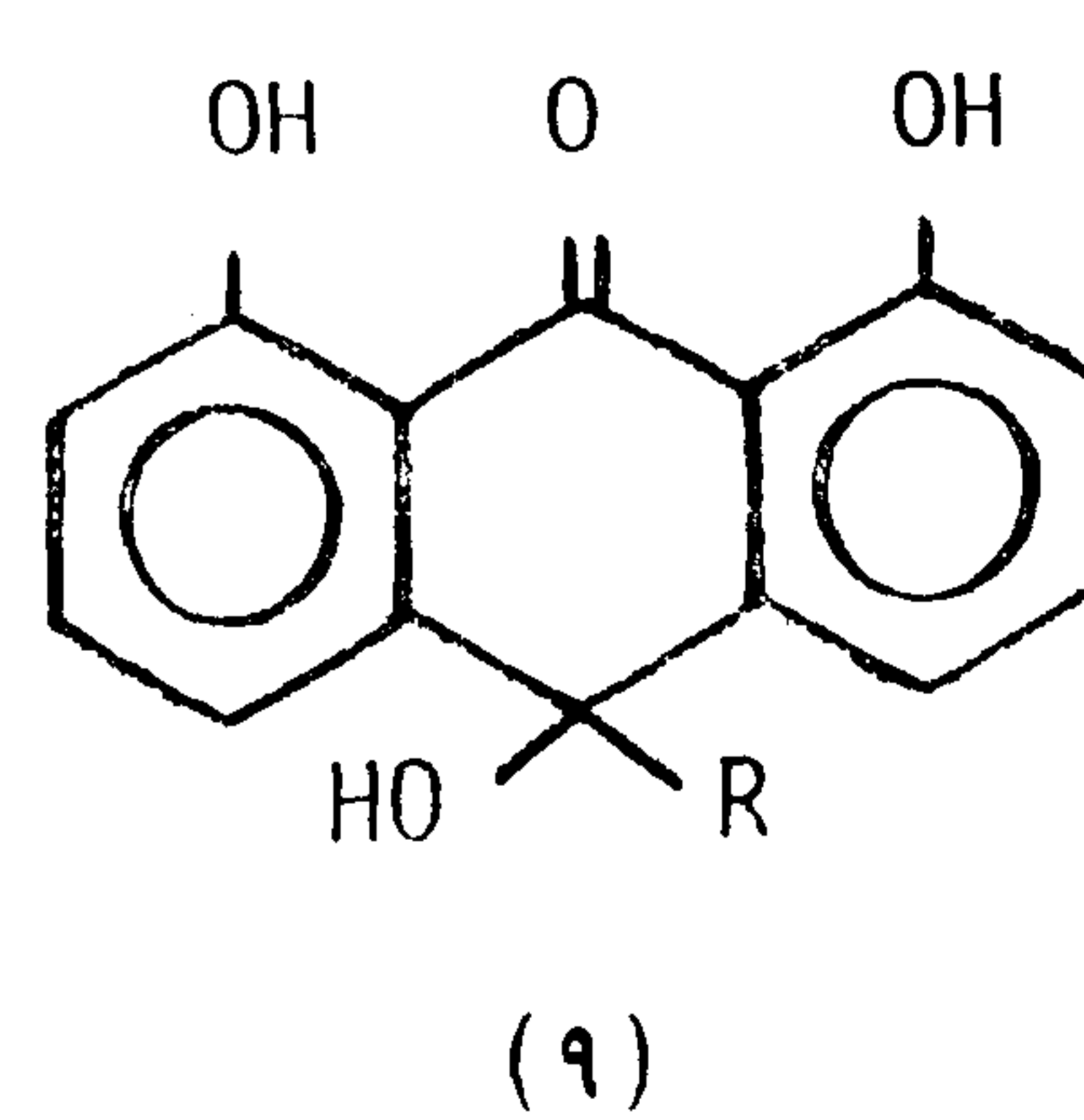
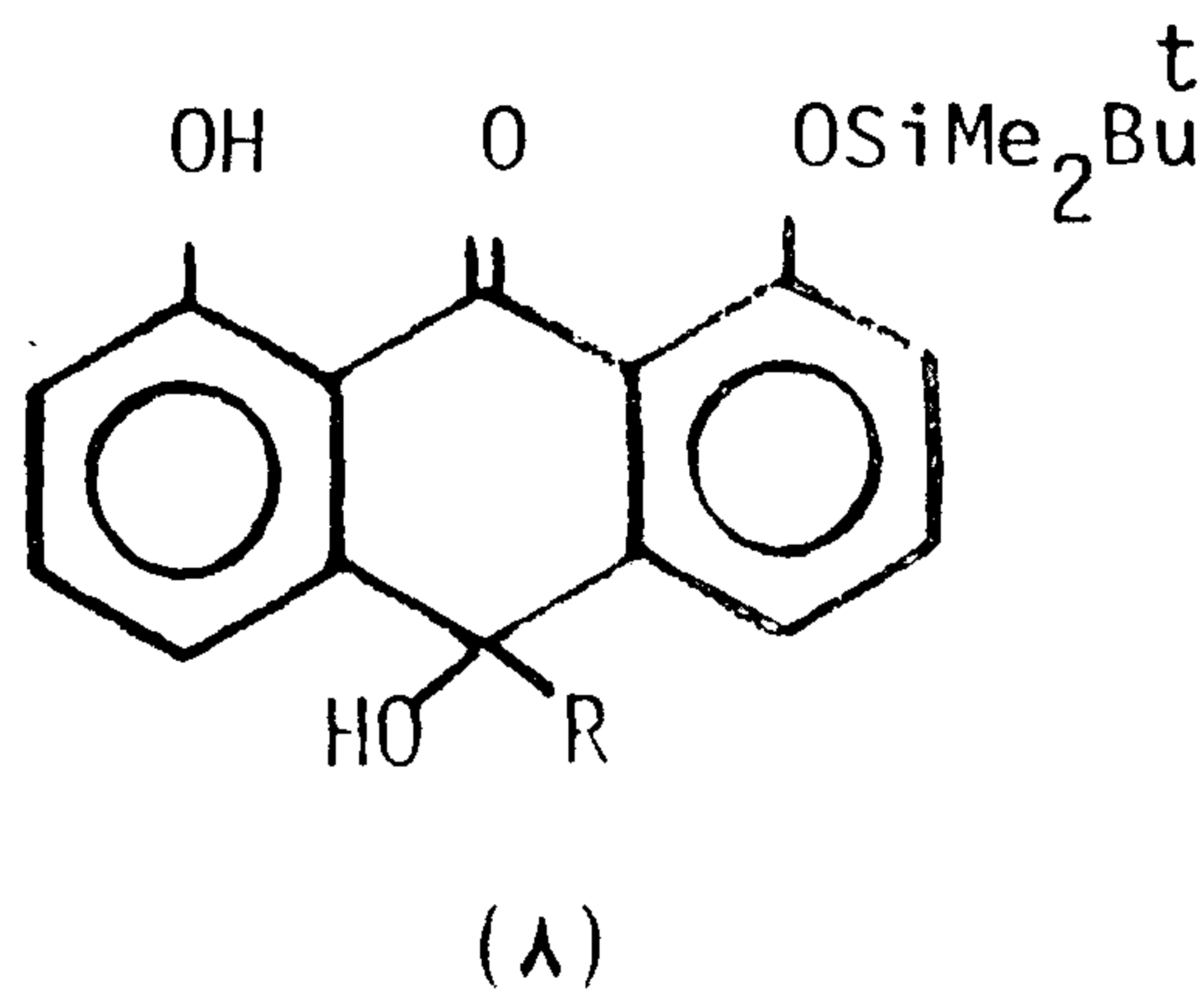
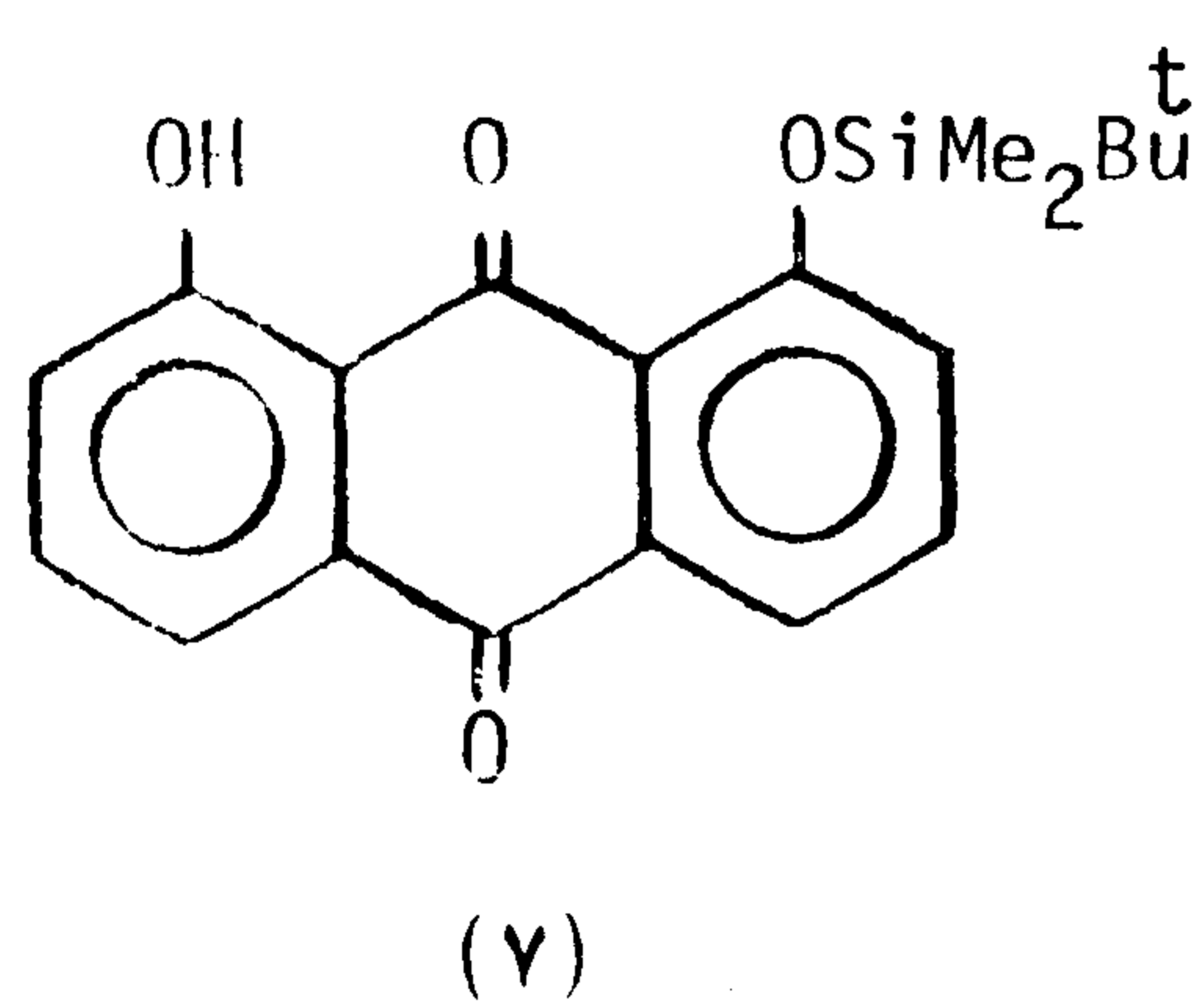
الف) ۱۰- آلکیل آنترالینها

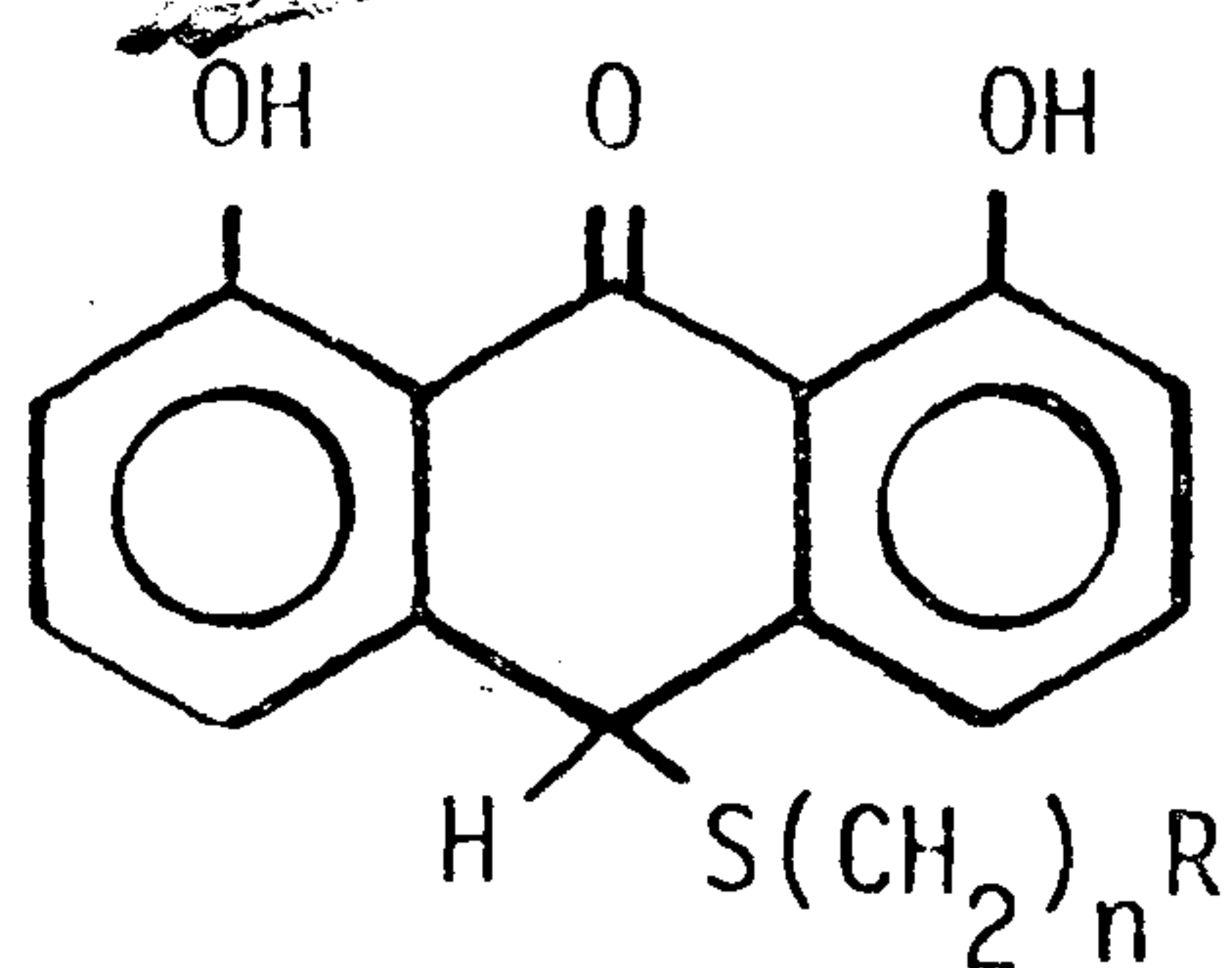
محافظت یکی از گروههای هیدروکسیل ۱، ۸- دی هیدروکسی - ۹، ۱- آنترالینون برای مثال بصورت ترشری بوتیل دی متیل سیل اتر تولید کینون (۷) را مینماید. که آنهم در اثر ترکیب با آلکیل (یا آریل) لیتم هالیدها موجب تشکیل ۱- هیدروکسی - ۹- آنترالینون مربوطه با استخلاف های مورد نظر در وضعیت شماره ۱ (آریل یا آلکیل = R و ۸) میگردد که پس از رفع محافظت توسط یون فلورید نهایتاً ترکیبات تری هیدروکسی (۹) را میدهد. (۷) و (۸) هر دو در اثر احیاء، برای مثال توسط هیدروکلریک اسید و قلع به ۱- آلکیل (و ۱- آریل) آنترالینها (۱۰) تبدیل میشوند این استخلافها میتوانند حامل چنان گروههای عاملی باشند که با تشکیل ترکیبات لیتم دار مورد نیاز و یا مرحله بعدی احیاء هماهنگ باشند. ایجاد چنین استخلافهایی در طول مرحله احیاء یا بعد از آن امکان پذیر است. از طرف دیگر آنترالینون حاوی یک گروه محافظه (۷) با محلول قلیائی دی نیونیت احیاء و آنیون هیدرو



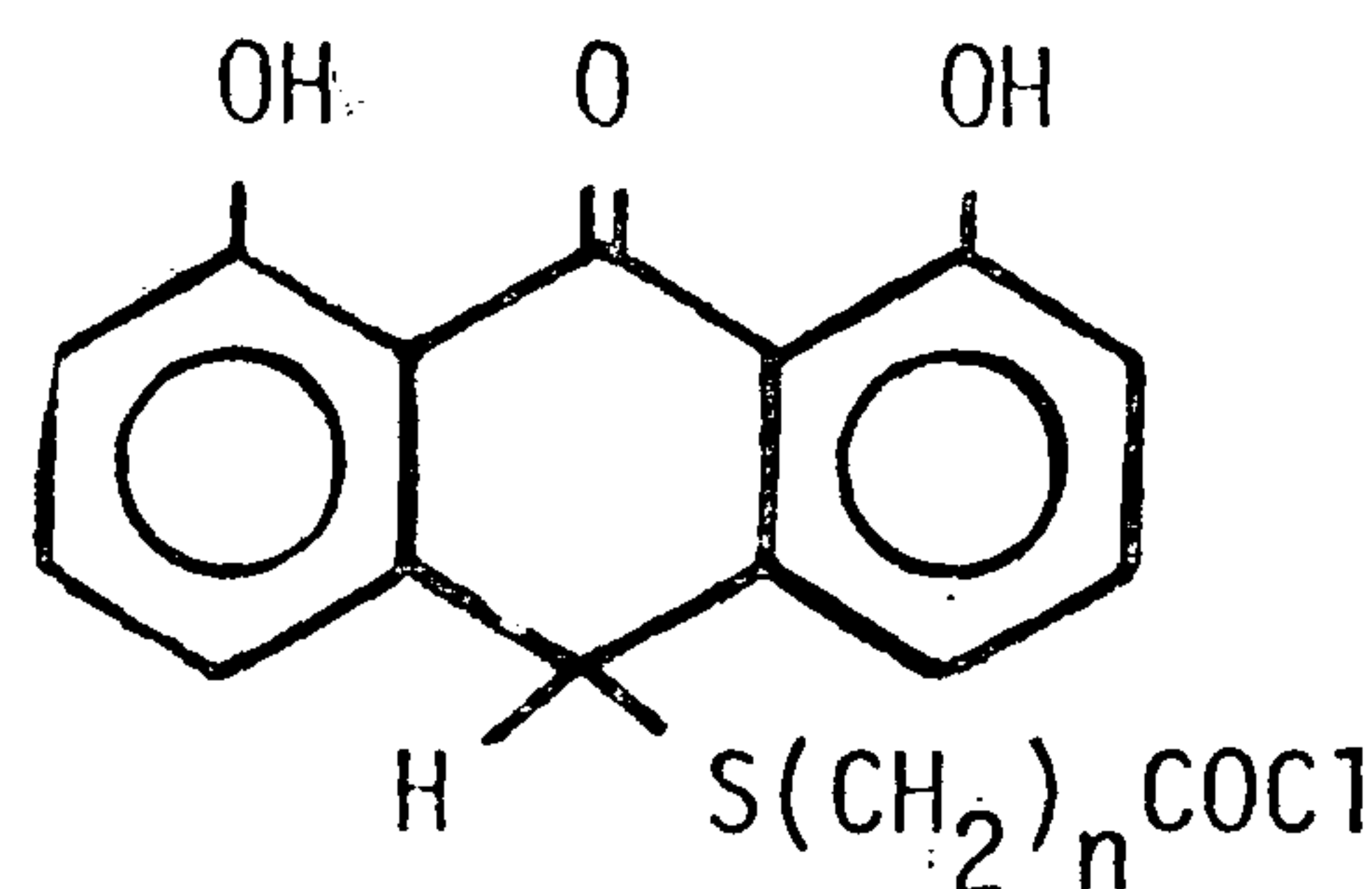
متیل سیلان و سدیم یدید تولید . ۱- آنکیل - و . ۱- بنزیل- آنترا این ها (۱ .) را مینماید . هیدروژن دار شدن کاتالیزوری پیوند (با پیوندهای) دوگانه زنجیر جانبی در سری های آیلی (آیل یا گروه های مشابه R = و ۱ و ۹) موجب تبدیل آنها به سری های آنکیل مربوطه میگردد .

کینون حاصله در اثر آلکیه شدن با آنکیل هالیدها و مخصوصاً با آسیل و بنزیل هالیدها و مشتقات مربوطه شان که دارای فعالیت ویژه ای هستند، تولید . ۱- هیدروکسی- ۹- آنترنهای دارای استخلاف های مربوطه در وضعیت شماره . ۱ (بنزیل، آیل = R و ۹ و غیره) را مینماید . جایگزینی گروه . ۱- هیدروکسی توسط هیدروژن تحت تأثیر معرفهائی نظیر قلع و هیدروکلریک اسید یا کلوتری





(۱۳)



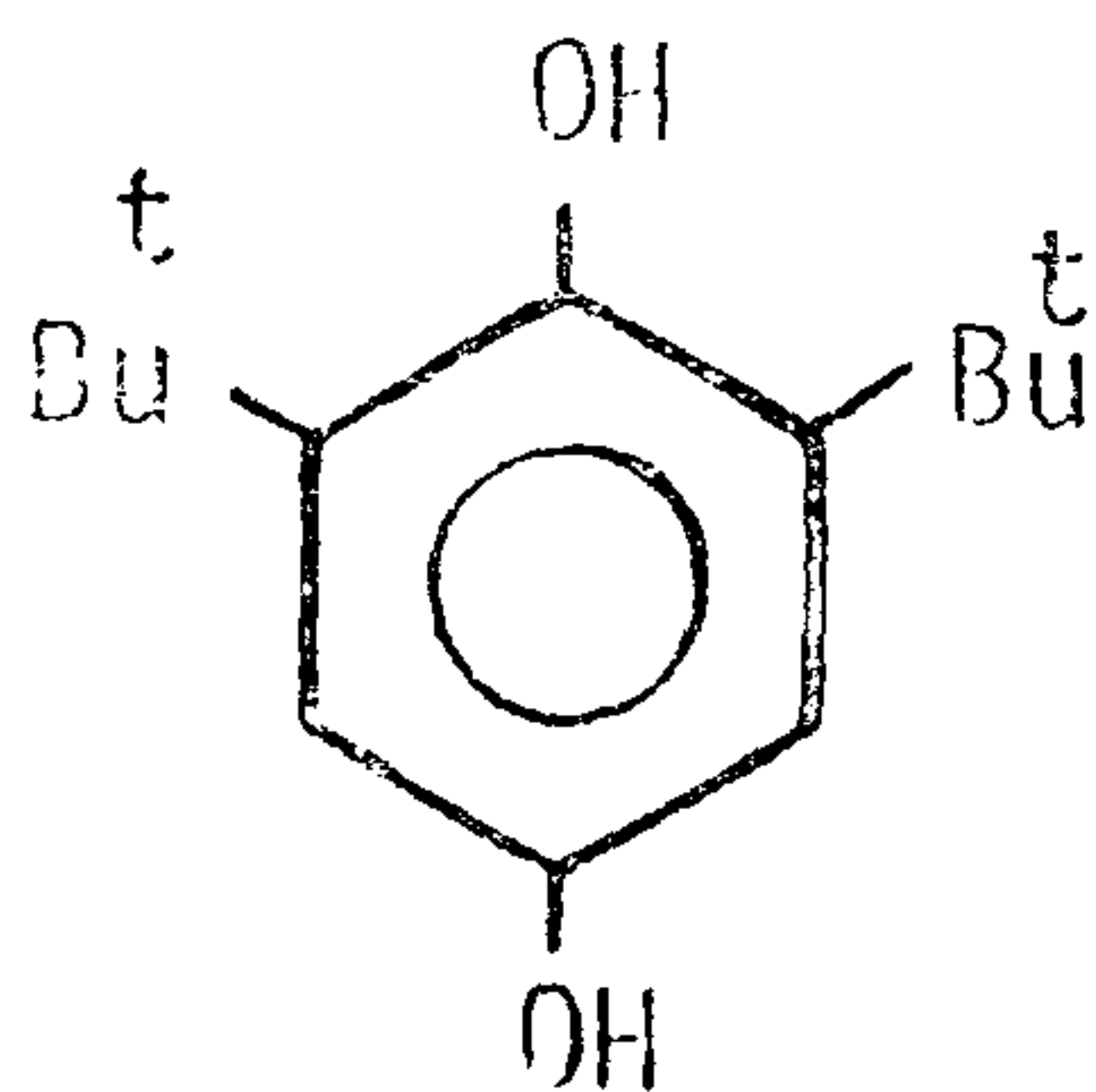
(۱۴)

وضعیت شماره ۱۰ تولید میشوند (آریل و آلکیل $R =$; ۱۲) . مشتقات اسیدی ($R=H$; ۱۲) را میتوان از طریق هیدرولیز استرها (آریل یا آلکیل $R =$; ۱۲) نیز تهیه نمود.

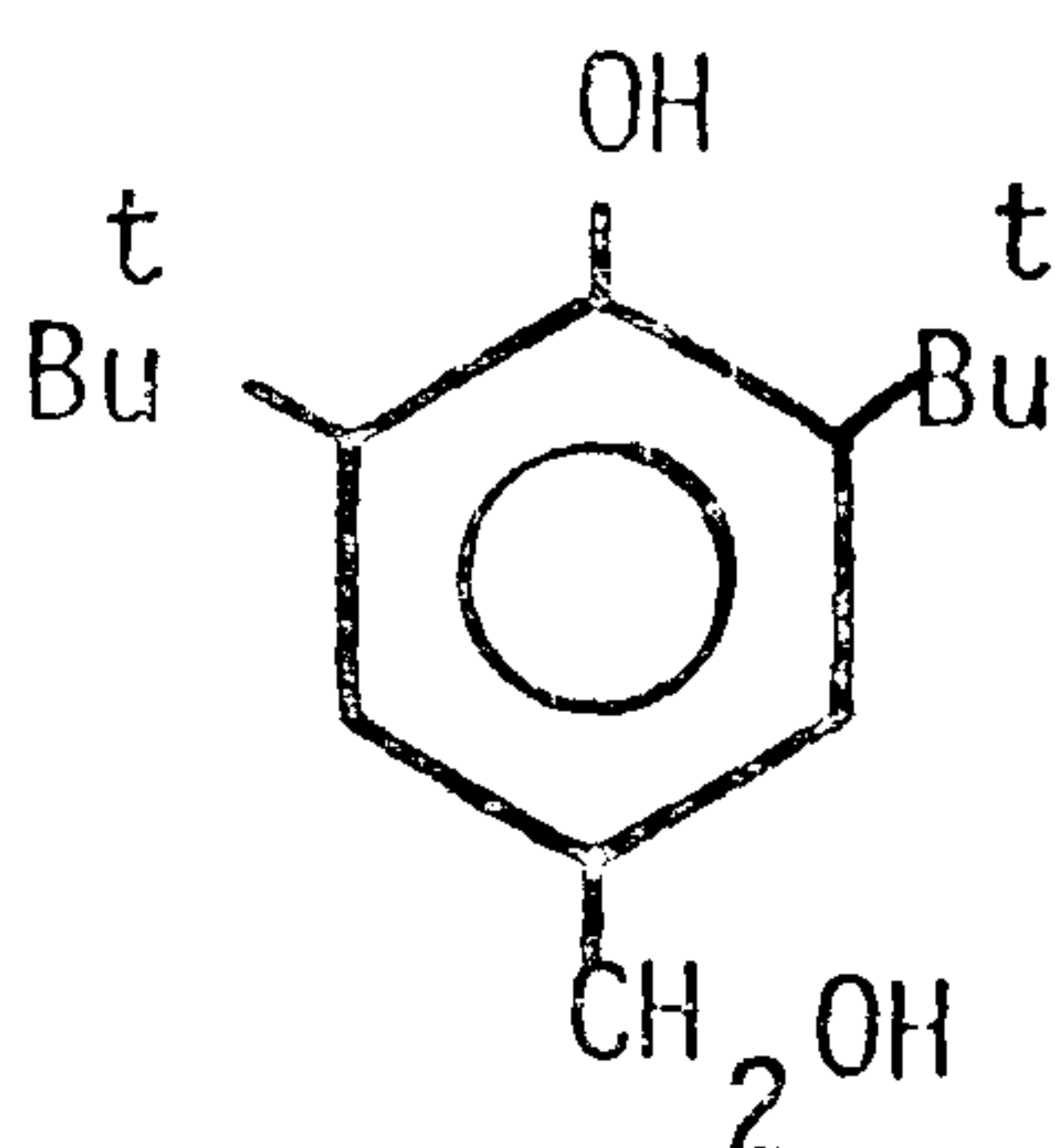
بطور مشابه با استفاده از مرکاپتو آلکانول ها و بیس - مرکاپتو آلکانها میتوان ۱۰ - (هیدروکسی آلکیل) - و ۱۰ - مرکاپتو آلکیل آنترالین ها (۳ و ۲ و ۱ $n =$; $R=OH, SH$; ۱۳) را تهیه نمود.

این استخلاف های تیوآلکیل در وضعیت شماره ۱۰ از طریق گروه عاملی معمولی فعالیت درون سلولی بیشتر زنجیر جانبی فراهم میآورند. برای مثال اسیدها ($R=H$; ۱۲) را با اگزالیل کلرید تولید اسید کلریدهای مربوطه (۱۴) را مینمایند که در اثر ترکیب با ضد اکسیدانهای فنلی نظیر (۱۵) و (۱۶) تولید آنترالین های مورد نظر (۱۷) و (۱۸) را مینمایند. شکستن هیدرولیتیکی توسط آب به تشکیل مجدد ضد اکسیدان به همراه اجزاء آنترالین منجر میشود که در ضمن سبب کاهش سوزش و التهاب طی درمان میگردد.

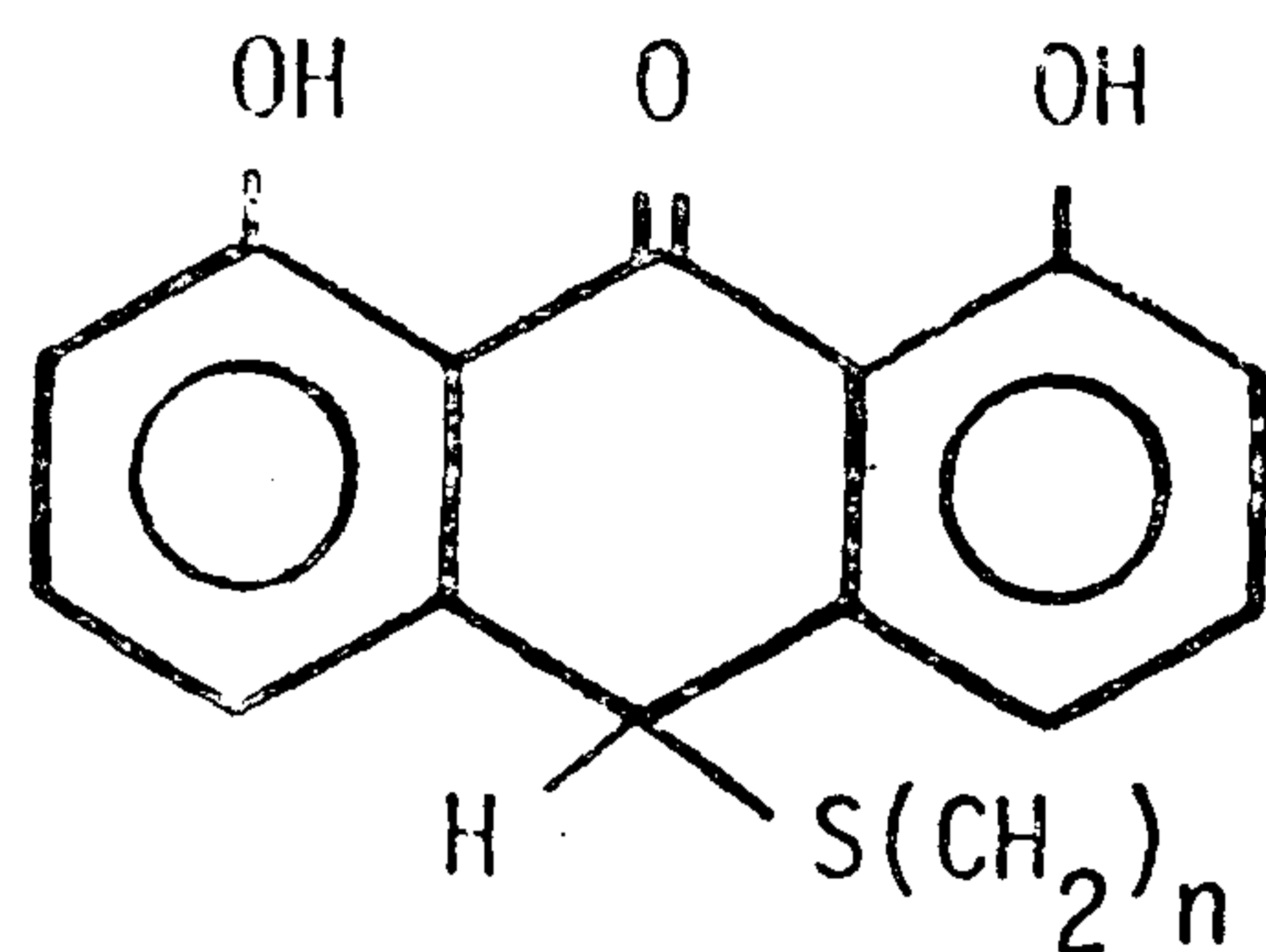
به همین ترتیب تیولهای نظیر ($R=SH$; ۱۳) در ترکیب با ایزوسیانات ها تولید تیوکاربامات های مربوطه (آریل و آلکیل $R =$; ۱۹) را مینمایند که فعالیت درونی جزء آنترالین را فراهم میکنند، یعنی آمین، RNH_2 ، آزاد شده حین هیدرولیز سبب تسهیل در تشکیل اتولات آنترالین میگردد.



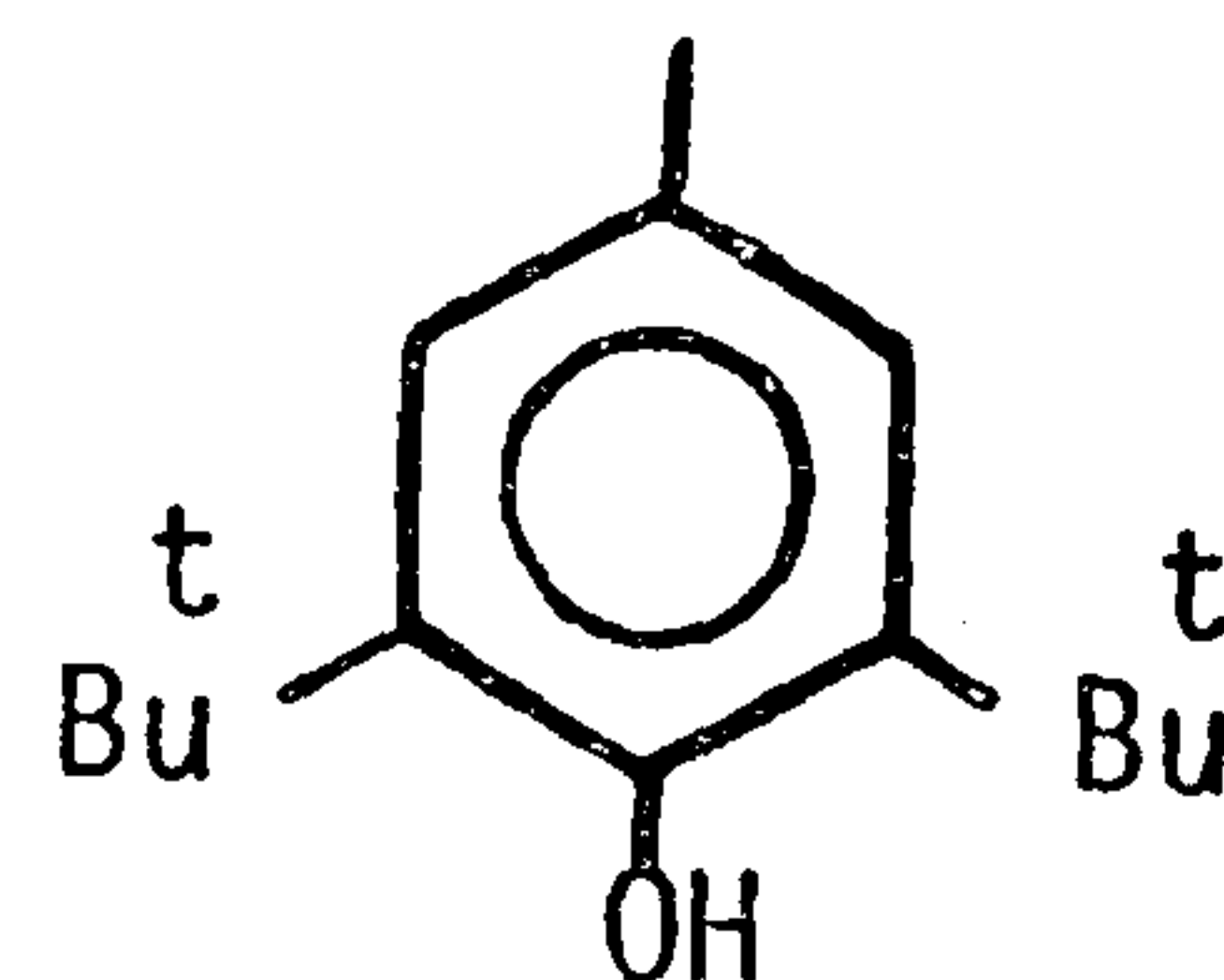
(۱۵)



(۱۶)



(۱۷)



احیاء توسط دی تیونیت نیز از طریق افزایش پذیرنده های میشل نظیر استرهای اکریلیک و ترکیبات مشابه آنها قابل تعقیب است. بعنوان مثال یکی از ساده ترین نمونه چنین سیستم هائی متیل آکریلات تولید استر شناخته شده ($R=CH_2CH_2CO_2Me$; ۹) را مینمایند که آنهم در نتیجه احیاء با قلع هیدروکلریک اسیدالزاماً شکسته شده و تولید کربوکسی آلکیل آنترالین ($R=CH_2CH_2CO_2H$; ۱۰) را مینمایند. که در آن گروه کربوکسی محل اتصال مناسبی را برای سایر گروهها به روش استاندارد بخصوص از طریق آسیل دار شدن را ارائه مینماید.

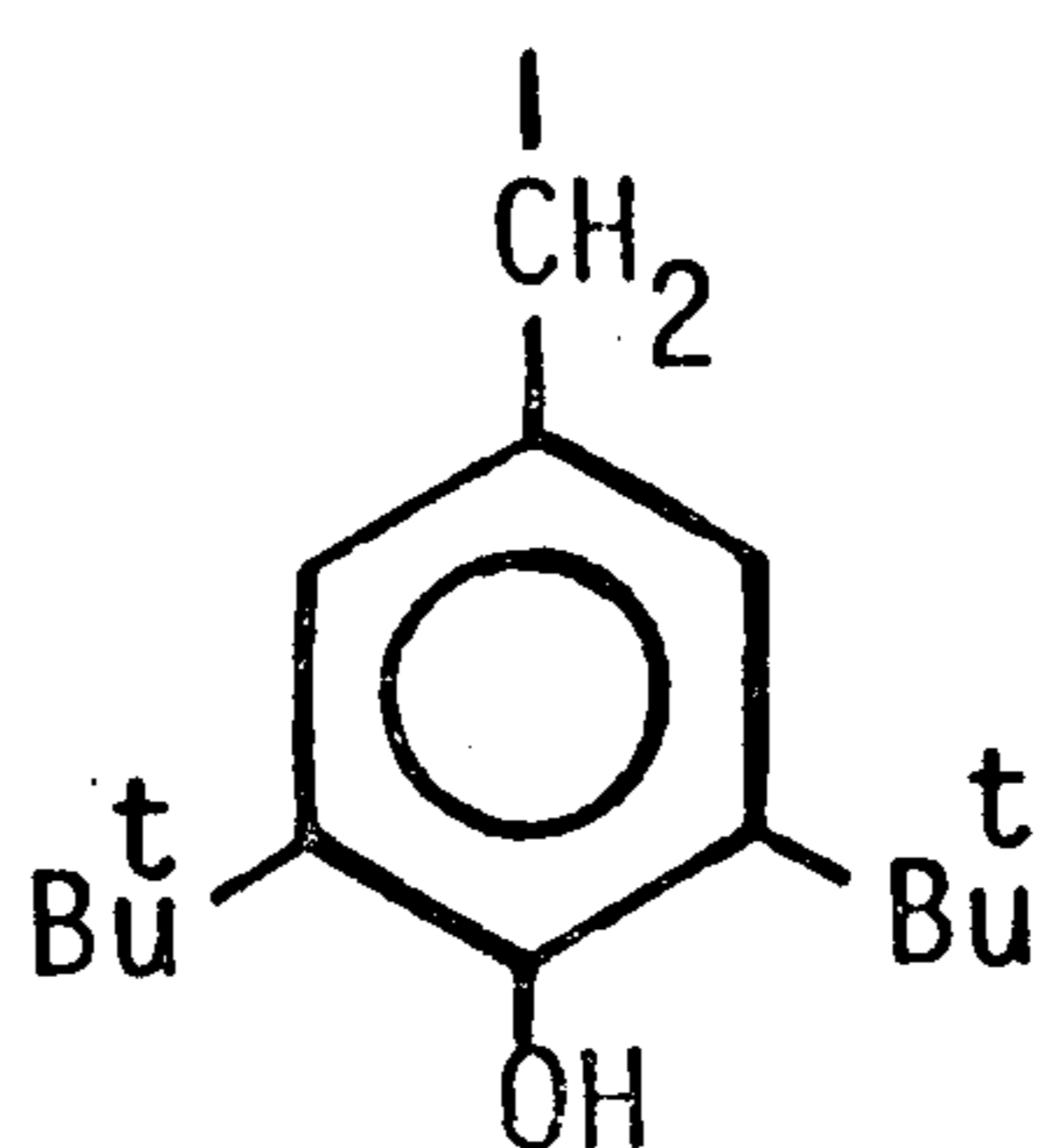
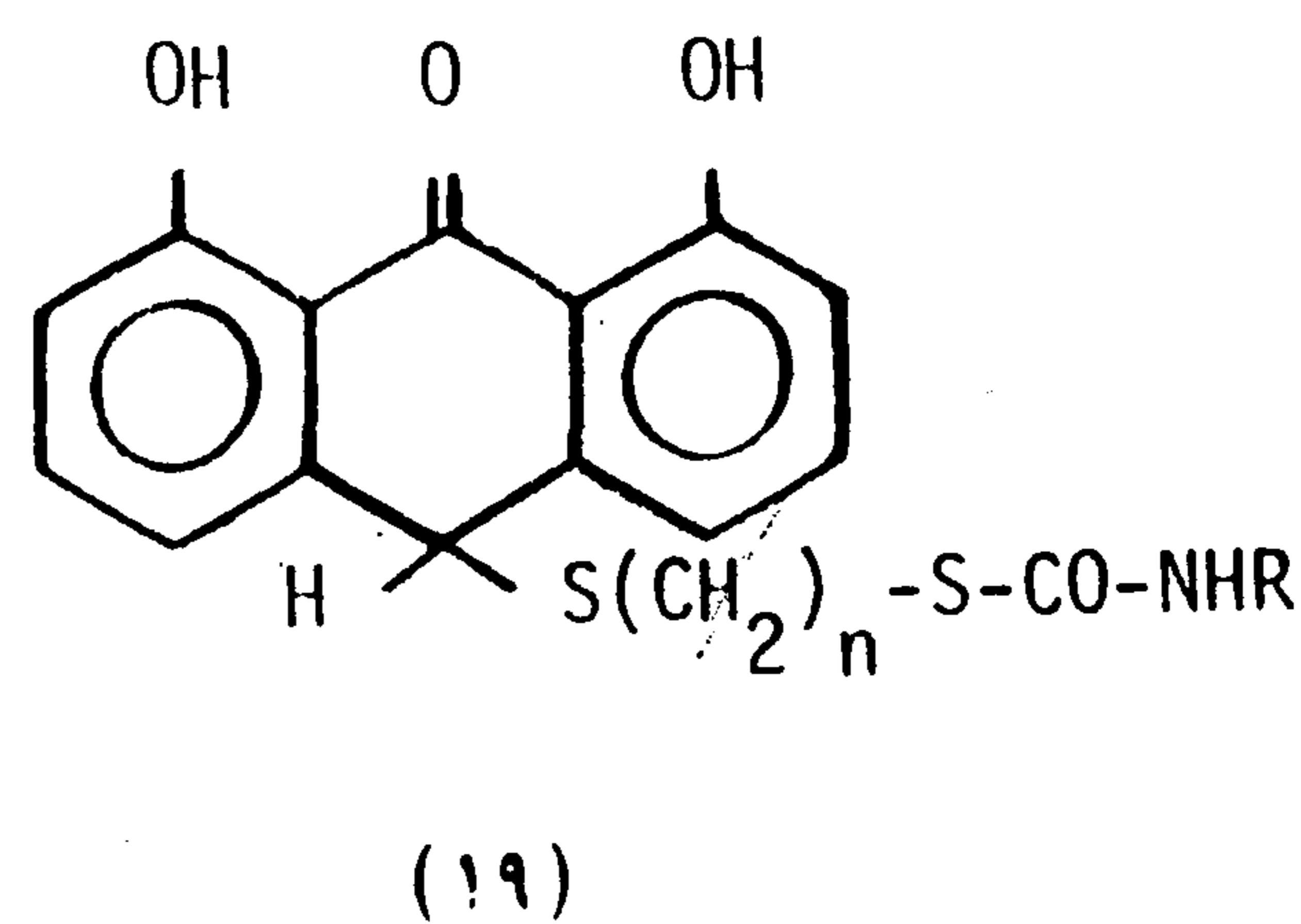
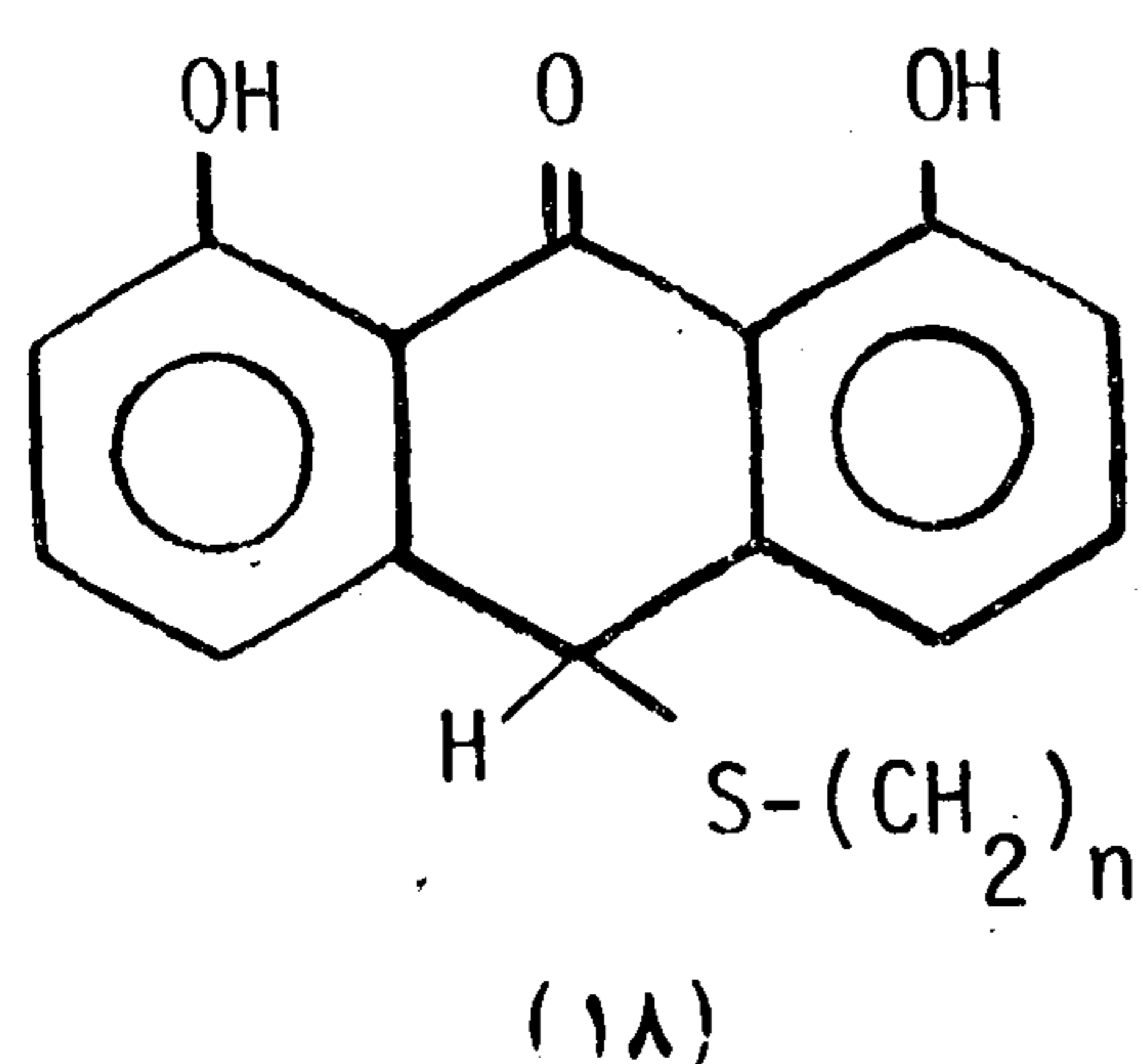
ب) تیوآلکیل آنترالین ها:

از واکنش ۱۰ - برومو آنترالین با آلکیل - (و آریل -) تیولهای ساده و استخلاف دار تیوآلکیل یا تیوآریل های مربوطه (آریل یا آلکیل $R =$; ۱۱) تهیه میشود.

وقتی تیول حامل استخلاف بازی نظیر اجزاء آمینو، آلکیل آمینو، حلقه ناجور نیتروژن دار با جزء هترواتم دار باشد حاصل نمک هیدروبرومید مربوطه است.

رها شدن باز آزاد در درون موجود زنده موجب میگردد که با کاتالیزه کردن مرحله تشکیل انولات، آنترالین رادیکال های مربوطه در مقایسه با حالت قبلی به مراتب سهولت تولید شوند.

از ترکیب مرکاپتو-آلکانوئیک اسیدها و استرهای آنها با ۱۰ - برومو آنترالین مشتقات آنترالین ها با استخلاف های مربوطه در



۹- آنترون (۲/۸۹ گرم، ۸۷٪) بصورت بلورهای سوزنی زرد کمرنگ با نقطه ذوب 105°C - 106°C بدست آمد.

نتایج حاصله از تجزیه کمی برای $(\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S})$ عبارتند از: درصد عناصر محاسبه شده:

$$\text{C} و ۷۱/۸۵ ، \text{H} و ۴/۲ ، \text{S} ، ۹/۶$$

درصد عناصر یافت شده:

$$\text{C} و ۷۱/۸ ، \text{H} و ۴/۲ ، \text{S} ، ۹/۶$$

که در طیف NMR (CDCl_3 ، δ ، ۲۲ مگاهرتز) دارای پیک‌هایی در δ (۱-۰) H-۱، تک خطی، $۵/۴۳$ ، (۶-۱ + H-۲) و $J_2=۱/۵$ و $J_1=۷/۵$ ، دوتا دوخطی (۶/۷۵) و $H=۷/۵$ ، دوخطی (خطی) $۶/۹۰$ ، (۵-۱ + H-۴) و $J=۷$ دوخطی (خطی) $۷/۰۲$ ، (۳-۱ + H-۳) و $J=۷$ سه خطی (خطی) $۷/۱۳$ ، (۴-۱ + H-۴) و $J=۷$ سه خطی (پهن) $۷/۳۴$ ، (۶-۱ + H-۶) و $J=۷$ سه خطی (خطی) $۷/۵۱$ ، (۱-OH + ۸-OH) و $۱۱/۸۳$ طیف IR آن دارای پیک‌هایی در 1629 cm^{-1} ، 1598 ، 1273 و طیف جرمی دارای پیک یون ملکولی در $m/e = 334$ (۳/۳) و پیک پایه در (۱۰۰) 225 میباشد. ۸، ۱- دی هیدروکسی-۱- اتیل تیو-۹- آنترون ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$) اتان تیول (یک میلی لیتر) به محلول ۱- برومو-۱، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترون (۳/۰۵ گرم) در حلال دی کلرومتان (۱۰۰ میلی لیتر) اضافه شد. محلول بمدت ۶ ساعت در دمای اتاق باقی ماند پس از خارج کردن حلال و نوبلور نمودن رسوب زرد حاصله از هگزان، محصول مورد نظر (۲/۶۳ گرم، ۹۱٪) بصورت بلورهای سوزنی زرد روشن با نقطه ذوب 117°C - 118°C بدست آمد.

نتایج حاصل از تجزیه کمی برای $(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S})$

عبارتند از:

درصد عناصر محاسبه شده:

نتایج تجربی

طرز تهیه ۱۰- برومو-۱، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترون تحت شرایط اصلاح شده با راندمان بالاتر ($\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrO}_3$) ۸، ۱- دی هیدروکسی-۹- آنترون (۱۷۳ گرم) در اثر حرارت در CS_2 (۱۲۵ لیتر)، حل شده و سپس به محلول در 0°C توام با بهمزدن، بروم (۱۸۵ گرم) قطره قطره اضافه شد. محلول در همان دما بمدت یک شب در حال بهمزدن باقی ماند و آنگاه تا دمای اتاق سرد شده و تا یکدهم حجم اولیه اش به کمک دستگاه تقطیر در خلاء تغلیظ شد. رسوب زرد حاصله جدا شده و پس از خشک شدن از اثر نفت (نقطه جوش $60-70^{\circ}\text{C}$) / کلروفرم (۱:۱) نوبلور شد، تا ۱۰- برومو-۱، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترون (۱۸/۱ گرم، $77/5$ درصد) نقطه ذوب $101-109^{\circ}\text{C}$ (تجزیه میشود) [راندمان ذکر شده در ستون ۵۲ درصد و نقطه ذوب $100-108^{\circ}\text{C}$ تجزیه میشود] تهیه گردید. البته با بکاربردن روش ذکر شده در ستون شیمی (Fery, 1956) محصولات فرعی ناشی از استخلاف بروم بر روی حلقه‌های آروماتیک نیز به مقدار قابل ملاحظه‌ای تشکیل میگردد. لذا جهت کاهش شانس واکنشهای استخلافی آروماتیکی با بکارگیری شرایط ملایم‌تر راندمان واکنش تا $77/5$ درصد افزایش داده شد.

۸، ۱- دی هیدروکسی-۱- فنیل تیو-۹- آنترون

۱۰- برومو-۱، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترون (۳/۰۵ گرم) دی کلرومتان (۱۰۰ میلی لیتر) حل شد و تیوفنل (۱/۱ میلی لیتر) به آن اضافه شد. محلول قرمز مایل به قهوه‌ای در اثر بهمزدن بمدت ۵ ساعت در دمای اتاق به زرد روشن تبدیل شد.

پس از خارج کردن حلال و نوبلور نمودن از مخلوط هگزان کلروفرم (۱:۱) محصول ۸، ۱- دی هیدروکسی-۱- فنیل تیو-

طاق و تحت نیتروژن بهمزده شد. محلول قرمز مایل به قهوه‌ای آنگاه با آب (۱ میلی لیتر) رقیق و به کمک هیدروکلریک اسید ۱٪ خنثی شد و رسوب قهوه‌ای کمرنگ حاصله با کلروفرم (۱۰ میلی لیتر) استخراج و بعد از شستشوی لایه آلی با آب، خشک کردن توسط سدیم سولفات، استخراج حلال و نوبلور کردن از اتانول - محصول به شکل بلورهای سوزنی زرد رنگ (۱/۳ میلی گرم، ۷۲٪ بدست آمد.

نتایج حاصله از تجزیه کمی برای $C_{16}H_{12}O_5S$ عبارتند از: درصد عناصر محاسبه شده:

C و ۶۰/۷۵، H و ۳/۸، S و ۱۰/۱، $M=316/0.40$ درصد عناصر یافت شده:

C و ۶۰/۹، H و ۳/۸، S و ۱۰/۱، $M=316/0.41$ طیف NMR ($CDCl_3$ و ۲۲ مگاهرتز) آن دارای پیک‌هایی در δ (SCH_2 ، تک‌خطی) ۳/۱، ($H-1$ ، تک‌خطی) ۵/۴۲، ($H-2+H-7$ ، دوخطی) $J=8/5$ ، ($H-4+H-5$ ، دوخطی) $J=7/5$ ، ($H-3+H-6$ ، دوخطی) $J=8$ ، ($H-8+OH$ ، تک‌خطی) ۱۲/۲ و طیف IR آن دارای پیک‌های 17.2 ، 16.2 ، 12.74 ، 12.18 و طیف جرمی آن دارای پیک یون سلکولی (m/e ۳۱۶) و پیک پایه (۱۰۰) ۲۲۶ می‌باشد.

۱- برومو-۱، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن ($C_{16}H_{14}O_5S_2$) -۲- بر کاپنو اتیل تیو) -۱، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن ($C_{16}H_{14}O_5S_2$)

۱- برومو-۱، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن (۷۵ میلی گرم) در دی کلرومتان (۵ میلی لیتر) حل شد و ۱، ۲- اتان دی تیول (۰/۵ میلی لیتر، ۱/۱ کی‌والان) به محلول افزوده شد.

محلول را بمدت ۶ ساعت در دمای اتاق بهمزده و سپس حلال آن استخراج شد. از نوبلوری ماده جامد حاصله از اتانول محصول و کنش بصورت بلورهای زرد کمرنگ سوزنی شکل (۶۷ میلی گرم، ۸۶٪) بانقطه ذوب $134-133$ بدست آمد. نتایج حاصله از تجزیه کمی برای $C_{16}H_{14}O_3S_2$ عبارتند از: درصد عناصر محاسبه شده:

C و ۶۰/۳، H و ۴/۴، S و ۲۰/۱، $M=318/0.384$ درصد عناصر یافت شده:

C و ۵۹/۷، H و ۴/۴، S و ۱۹/۶، $M=318/0.369$ طیف NMR ($CDCl_3$ ، ۲۲ مگاهرتز) نمونه دارای پیک‌هایی در δ (SH ، $J=8/2$ ، سه خطی) $1/46$ ، (CH_2SH ، $J=7/5$ ، دوخطی) $J_2=7/5$ ، (SCH_2 ، $J=7/5$ ، سه خطی) $J_1=8/2$ ، دو تا سه خطی) $2/30$ ، ($H-1$ ، تک‌خطی) $5/24$ ، ($H-2+H-7$ ، دوخطی) $J=8/5$ ، ($H-4+H-5$ ، دوخطی) $6/97$ ، ($H-3+H-6$ ، دوخطی) $7/13$ ، ($H-8+OH$ ، تک‌خطی) $12/2$ و طیف IR آن دارای پیک‌هایی در 17.2 ، 16.01 ، 16.12 ، 16.31 ، 17.26 و طیف جرمی آن دارای پیک یون سلکولی در (m/e ۳۳۰) و پیک پایه (۱۰۰) ۲۲۰ می‌باشد.

G و ۶۷/۱، H و ۴/۹۳، S و ۱۱/۲ درصد عناصر بافت شده:

C و ۶۷/۳، H و ۵/۱، S و ۱۱/۱ طیف NMR آن ($CDCl_3$ ، ۲۲ مگاهرتز) دارای پیک‌هایی در δ (Me ، $J=7/5$ ، سه خطی) $1/01$ ، (CH_2 ، $J=7/5$ ، چهار خطی) $2/21$ ، ($H-1$ ، تک‌خطی) $5/19$ ، ($H-2+H-7$ ، دوخطی) $J=8/5$ ، ($H-4+H-5$ ، دوخطی) $6/95$ ، ($H-3+H-6$ ، دوخطی) $J=8$ ، ($H-8+OH$ ، تک‌خطی) $12/13$ ، طیف IR دارای پیک‌هایی در 1628 ، 1600 ، 1274 و طیف جرمی دارای یون سلکولی در (m/e ۲۸۶) و پیک پایه (۱۰۰) ۲۲۵ می‌باشد.

۱- (متوکسی کربونیل متیل تیو)-۸، ۱- دی هیدروکسی-۹- آنترن ($C_{17}H_{14}O_5S$)

۱- برومو-۱، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن (۱۰۰ میلی گرم) در دی کلرومتان (۷ میلی لیتر) حل شد و متیل تیو- گلیکولات (۰/۳ میلی لیتر) به آن افزوده شد. محلول را بمدت ۴ ساعت در دمای اتاق بهمزده و پس از استخراج حلال، ماده جامد حاصله از هگزان نوبلور شد تا محصول (۹۲ میلی گرم، ۸۵٪) به شکل بلورهای سوزنی با نقطه ذوب $122-120$ (تجزیه می‌شود) بدست آمد.

نتایج حاصل از تجزیه کمی برای $C_{17}H_{14}O_5S$ عبارتند از: درصد عناصر یافت شده:

C و ۶۷/۸، H و ۴/۳، S و ۹/۷ درصد عناصر یافت شده:

C و ۶۱/۹، H و ۴/۳، S و ۹/۵ طیف NMR ($CDCl_3$ ، ۲۲ مگاهرتز) برای نمونه دارای پیک‌هایی در δ (SCH_2 ، تک‌خطی) $2/99$ ، (OMe ، تک‌خطی) $3/59$ ، ($H-1$ ، تک‌خطی) $5/35$ ، ($H-2+H-7$ ، دوخطی) $J=8/5$ ، ($H-4+H-5$ ، دوخطی) $6/95$ ، ($H-3+H-6$ ، دوخطی) $J=8$ ، ($H-8+OH$ ، تک‌خطی) $12/08$ و طیف IR آن دارای پیک‌هایی در 17.2 ، 16.01 ، 16.12 ، 16.31 ، 17.26 و طیف جرمی آن دارای پیک یون سلکولی در (m/e ۳۳۰) و پیک پایه (۱۰۰) ۲۲۰ می‌باشد.

۱- (کربوکسی متیل تیو)-۱، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن ($C_{16}H_{12}O_5S$)

به داخل محلولی از هیدروکسید سدیم ۵٪ (۶ میلی لیتر) بمدت ۱ دقیقه گاز نیتروژن دمیده شد و سپس ۱- (متوکسی-کربونیل متیل تیو)-۱، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن (۶ میلی گرم) به درون محلول اضافه شد. محلول بمدت ۱ دقیقه در دمای

هایی در δ (S(CH₂)₂S - ، تک خطی) ۲/۰۵ ، (۲ × H - ۱.۰) ، تک خطی) ۵/۱۲ ، (۲ × (H - ۲ + H - ۷) یا ۲ × (H - ۴ + H - ۵)) ، [J=۸/۴ ، دو خطی] ۶/۹۵ ، (۲ × (H - ۲ + H - ۷) یا (H - ۴ + H - ۵)) ، [J=۸/۴ ، دو خطی] ۷/۰۳ ، (۲ × (H - ۳ + H - ۶)) ، [J=۸ ، سه خطی] ۷/۰۵ ، (۲ × ۱-OH + ۲ × ۸-OH) ، (تک خطی) ۱۲/۱۳ ، طیف IR آن دارای پیک‌های در cm^{-1} ۱۵۹۷ ، ۲۳۴ ، - ، ۱۲۶۹ ، ۱۲۱۵ ، و طیف جرمی آن دارای پیک [۱۳] ، (آنترالین-M) ، ۳۱۶ m/e و پیک پایه در (۱.۰) ۲۲۶ میباشد .

افزایش فنیل ایزوتیوسیانات به ۱- (۲-مرکاپتواتان تیول) ، ۱- ، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن :
 ۱- ، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن :
 تهیه N-فنیل-۵ (۱ ، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن-۱- ایل تیوایل) (C₂₃H₁₉NO₄S₂)

۱- (۲-مرکاپتواتان تیول) ، ۱- ، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن (۳۰ میلی گرم) در دی کلرومتان (۱۰ میلی لیتر) حل و به آن پودر سیلیکاژل (۵/۰ گرم) و فنیل ایزوسیانات (۸ قطره) اضافه شد. مخلوط واکنش بمدت یک شب در دمای اتاق بهمزده شد. پس از صاف کردن محلول و خارج نمودن حلال از زیر صافی ماده جامد برنگ زرد نارنجی حاصل شد (۴ میلی گرم) که با ۲ میلی لیتر محلول هگزان / کلروفرم (۱:۱) شستشو داده شد تا محصول مورد نظر (۳۳/۸ میلی گرم، ۸۲٪) بصورت بلورهای سوزنی زرد رنگ با نقطه ذوب $^{\circ}C$ ۱۴۶ - ۱۴۴ حاصل شد. طیف NMR (CDCl₃) ، ۳۰۰ ، مگاهرتز آن دارای پیک‌هایی در δ [(۱ × CH₂) ، بخشی از سیستم A²B²B'² (Bovey, 1969)] ، (چند خطی) ، [J_{AB} + J_{AB'} = ۱۰] ، ۲/۵۴ - ۲/۶۴ ، (بخشی از سیستم A²B²B'²) ، (۱ × CH₂) ، ۲/۵۴ - ۲/۶۴ ، (چند خطی) ، (تک خطی) ، ۲/۸۵ - ۲/۹۵ ، (تک خطی) ، ۲/۹۷ ، (تک خطی) ، ۵/۲۹ ، (H-۲ + H-۷) ، یا (H-۲ + H-۷) ، (تک خطی) ، ۶/۹۷ ، (NH) ، حذف شده با D₂O تک خطی پهن) ، ۶/۹۹ ، (H-۲ + H-۷) یا (H-۴ + H-۵) و (H-۴ + H-۵) ، (تک خطی) ، ۷/۱۷ ، (چند خطی) ، ۷/۳۲ - ۷/۴۸ ، (H-۳ + H-۶) ، (تک خطی) ، ۷/۵۳ ، (H-۳ + H-۶) ، (تک خطی) ، ۱۲/۲۰ ، طیف IR آن دارای پیک‌هایی در cm^{-1} ۱۴۴۵ ، ۱۵۹۹ ، ۳۰۴ ، و طیف جرمی آن دارای پیک یون سلکولی (۵/۰) ۴۳۷ m/e و پیک پایه در (۱.۰) ۱۱۹ میباشد .
 ۱ ، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن-۱- ایل تیواستیل

کلرید (C₁₆H₁₁ClO₄S)

۱- (کربوکسی استیل تیو) ، ۱- ، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن (۱۵/۸ میلی گرم) در دی کلرومتان (۴ میلی لیتر) حل شد. پس از دمیدن گاز نیتروژن به درون محلول و افزایش اگزالیل کلرید (۲/۰ میلی لیتر) محلول بمدت ۲ ساعت تحت گاز نیتروژن بهمزده شد. با خارج کردن حلال ۱ ، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن-۱- ایل

(۶ - H - ۳ + H - ۶ ، J = ۷/۸ ، سه خطی) ، ۷/۵۴ ، (OH) + ۸ - OH ، (تک خطی) ۱۲/۱۲ ، طیف IR آن دارای پیک‌هایی در cm^{-1} ۱۶۲۸ ، ۱۵۹۷ ، ۱۲۷۴ ، ۱۲۰۵ ، و طیف جرمی آن دارای پیک یون سلکولی در (۶) ۳۱۸ m/e و پیک پایه در (۱.۰) ۲۲۵ بود .

۱- (۲- هیدروکسی اتیل تیو) ، ۱- ، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن (C₁₆H₁₄O₄S)

مقدار (۱۰۰ میلی گرم) ، ۱- برومو-۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن را در دی کلرومتان (۷ میلی لیتر) حل کرده و به آن ۲-مرکاپتواتانول (۰.۳ میلی لیتر) اضافه شد. محلول بمدت ۷ ساعت در دمای اتاق بهمزده شد و پس از خارج کردن حلال و نوبلوری ساده جامد باقیمانده از مخلوط هگزان / کلروفرم (۱:۵) محصول مورد نظر (۸۹ میلی گرم ، ۹۰٪) بصورت بلورهای سوزنی شکل زرد کم رنگ با نقطه ذوب $^{\circ}C$ ۱۴۷ - ۱۴۶ حاصل شد. نتیجه حاصل از تجزیه کمی برای C₁₆H₁₄O₄S عبارتند از :
 درصد عناصر محاسبه شده:

C و ۶۳/۵۵ ، H و ۴/۷ ، S و ۱۰/۶

درصد عناصر یافت شده :

C و ۶۳/۱ ، H و ۴/۷ ، S و ۱۰/۷

طیف NMR (CDCl₃) ، ۲۲۰ مگاهرتز آن دارای پیک‌هایی در δ (OH) ، ۲- (تک خطی پهن) ۱/۶۸ ، (۱ × CH₂) ، J=۶ ، سه خطی) ۲/۴۲ ، (۱ × CH₂) ، J=۶ ، سه خطی) ۳/۳۸ ، (H-۱.۰) ، تک خطی) ۵/۲۶ ، (H-۲ + H-۷) ، (تک خطی) ۶/۹۵ ، (H-۲ + H-۷) ، (تک خطی) ۷/۱۴ ، (H-۳ + H-۶) ، (تک خطی) ۷/۵۳ ، (OH) + ۸ - OH ، (تک خطی) ۱۲/۱۱ ، طیف IR آن دارای پیک‌هایی در cm^{-1} ۱۶۲۷ ، ۱۵۹۸ ، ۱۲۱۴ ، و طیف جرمی آن دارای پیک یون سلکولی (۷/۵) ۳۰۲ m/e و پیک پایه در (۱.۰) ۲۲۵ میباشد .

۲- بیس (۱ ، ۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن-۱- ایل تیو) اتان (C₃₀H₂₂O₆S₂)

۱- برومو-۸- دی هیدروکسی-۹- آنترن (۱۲۲ میلی گرم) در دی کلرومتان (۱۰ میلی لیتر) حل شد و به آن مقدار (۰.۱۷ میلی لیتر) اتان دی تیول اضافه شد.

محلول را بمدت ۲ ساعت در دمای اتاق بهمزده و طی این مدت محصول بشکل رسوب آزاد شد. پس از نوبلور سازی رسوب جدا شده از دی اتیل اتر، محصول مورد نظر (۱۱۳ میلی گرم، ۸۰٪) بصورت بلورهای سوزنی زرد کم رنگ با نقطه ذوب $^{\circ}C$ ۱۸۶ - ۱۸۷ حاصل شد .

طیف NMR (CDCl₃) ، ۳۰۰ مگاهرتز آن دارای پیک-

تولید محصول مورد نظر را (۵/۵ میلی گرم) به صورت بلورهای زرد کمرنگ با نقطه ذوب $166 - 162$ °C کرد، طیف MNR آن ($CDCl_3$)، ۳۰ مگاهرتز دارای پیک‌هایی در δ (۲۳ t-BU)، تک خطی (خطی) $1/44$ ، (SCH_2)، تک خطی (خطی) $3/3$ ، ($H-1$)، تک خطی (خطی) $5/18$ (OH)، تک خطی (خطی) $5/52$ ، ($H-2 + H-6$)، تک خطی (خطی) $6/89$ ، ($H-4 + H-5$) یا $H-2 + H-6$ ، $J_1 = 8/5$ ، $J_2 = 1$ ، ($H-2 + H-6$) یا $H-4 + H-5$ ، دوتا دوخطی (خطی) $7/04$ ، ($H-2 + H-6$) یا $H-2 + H-6$ ، $J = 7/5$ ، ($H-4 + H-5$)، دواخطی (خطی) $7/19$ ، ($H-3 + H-6$)، $J = 8$ ، سه خطی (خطی) $7/6$ ، (OH)، $1 + 8$ ، تک خطی $12/17$ و طیف IR آن دارای پیک‌هایی در 1722 ، 1707 ، 1449 ، 1601 ، 1612 ، 2958 cm^{-1} و طیف جرمی آن دارای پیک یون ملکولی در (۱) m/e ۵۲ و پیک پایه در (۱۰۰) ۲۲۲ میباشد.

مشخصات دستگاه‌های طیف نگاری:

طیف‌های N.M.R. ۲۲ مگاهرتز با دستگاه Perkin-Elmer مدل R32 و طیف‌های ۳۰ مگاهرتز به کمک دستگاه Varian مدل SC 300 ترسیم شده‌اند.

طیف‌های IR با دستگاه Shimadzu مدل FTIR 1710 ترسیم شده‌اند.

طیف جرمی به کمک دستگاه طیف سنج جرمی DS-55 ترسیم و فراوانی نسبی اجزاء بعد از مقادیر m/e در داخل پارانتز ذکر شده‌اند.

تیواستیل کلرید (۱۶/۵ میلی گرم، ۹۸/۵٪) بصورت بلورهای سبز کمرنگ با نقطه ذوب $130 - 125$ °C (تجزیه میشود) حاصل شد. طیف NMR آن ($CDCl_3$)، ۲۰ مگاهرتز دارای پیک‌هایی در δ (CH_2)، تک خطی (خطی) $3/52$ ، ($H-1$)، تک خطی (خطی) $5/33$ ، ($H-4 + H-5$) یا $H-2 + H-6$ ، $J = 8/5$ ، دواخطی (خطی) $7/04$ ، ($H-2 + H-6$) یا $H-2 + H-6$ ، $J = 7/5$ ، سه خطی (خطی) $7/50$ ، (OH)، $1 + 8$ ، تک خطی (خطی) $12/08$ و طیف IR آن دارای پیک‌هایی در 1730 ، 1450 ، 1620 ، 306 cm^{-1} پیک یون ملکولی در (۱/۴) $m/e = 336$ و پیک پایه در (۱۰۰) ۲۲۵ میباشد.

۳'، ۵' - دی ترشیری بوتیل - ۴ - هیدروکسی فیل - ۱، ۸ - دی هیدروکسی - ۹ - آنترن - ۱۰ - ایل تیواستات ($C_{30}H_{32}O_6S$) ۸، ۱ - دی هیدروکسی - ۹ - آنترن - ۱۰ - ایل تیواستنستیل کلرید (۱۰/۵۵ میلی گرم) در دی کلرومتان (۳ میلی لیتر) حل شد و ۲، ۶ - دی ترشیری بوتیل - ۱، ۴ - هیدروکینون (۷ میلی گرم، یک کی والان) اضافه شد.

محلول را بمدت یکساعت در دمای اتاق بهمزده و سپس حلال آن خارج شده و رسوب زرد کمرنگ باقی ماند، طیف p. m. r نشان داد که محصول مورد نظر همراه با مقدار جزئی ناخالصی است. تلاش برای نوبلوری نمونه اکثراً توام با هیدرولیز آن بوده و تنها در یک مورد از نوبلوری ۱۷ میلی گرم نمونه از حلال هگزان

References

- Andre, p. ; Ashton, R. E. ; Lowe, N. J. and white field, M. (1983) Anthralin historical and current perspectives. *J. Am. Acad. Dermatol.* **9** (2), 173-92.
- Bovey, F. A. (1969) Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Academic press. 119 - 23.
- Bruce, J. M. ; Dodd, N. J. F. and Kerr, C. W. (1987) Formation of Superoxide during the auto-oxidation of anthralin. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1**, 38(1), 85-9
- Coutts, A. ; Davies, M. ; Greaves, M. and Misch, k. (1981) pharmacological studies of anthrsalin erythema. *Brit. J. Derm.* **105**, Suppl. 82, 86.
- Fery, G. and Schultz, o. E. (1965) Reactions of 1, 8-dihydroxy-9-anthrone. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **289-273**.
- Juhlin, L. (1987) Factors influencing anthralin erythema. *Brit. J. Derm.* **105**, Suppl. 20, 87.
- Ingram, J. T. (1953) Approach to psoriasis. *Brit. Med. J.* **2**, 591-4.
- Mustakallio, K. K. (1981) Irritation, Staining and antipsoriatic activity of 10- acyl analogues of anthralin. *Brit. J. Derm.* **105**, sSuppl. 20, 23.
- Mustakallio, K. K. (1980) Irritation and staining by dithranol and related compounds. *Acta. Derm. Venerol (Stockholm)*. **60** (2), 169- 71 .
- White field, M. (1981) Pharmaceutical formulations of anthralin. *Brit. J. Derm.* **105**, Suppl. 20, 28.