



دانشگاه بوعلی سینا

دانشکده شیمی

گروه شیمی آلی

پایان نامه:

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته شیمی (گرایش شیمی آلی)

عنوان:

ستنز مشتق سینامیلی داروی دی پیریدامول و بررسی آزادسازی دیمر و مونومر - داروی
آن در خارج از محیط بدن

و

اکسایش الکل های نوع دوم با معرف های دی برم و
و دی کلرو هیدانتوئین در شرایط بدون حلال

استاد راهنما:

پروفسور اردشیر خزائی

پژوهشگر:

فاطمه عباسی

کد رهگیری: ۲۰۱۳۴۳۰

فرم مشخصات پایان نامه

عنوان: ۱) سنتز مشتق سینامیلی داروی دیپیریدامول و بررسی آزادسازی دیمر و مونومر - داروی آن در خارج از محیط بدن

۲) اکسایش الکل های نوع دوم با معرفه های دیبرمو و دیکلرو هیدانتوئین در شرایط بدون حلال

نام نویسنده: فاطمه عباسی

نام استاد/اساتید راهنمای: پروفسور اردشیر خزائی

نام استاد/اساتید مشاور: —

دانشکده: شیمی

گروه آموزشی: شیمی آلی

رشته تحصیلی: شیمی آلی

مقاطع تحصیلی: کارشناسی ارشد

تاریخ تصویب: ۱۳۸۸/۱۱/۴

تاریخ دفاع: ۱۳۸۸/۱۲/۹

تعداد صفحات: ۱۱۵

واژه های کلیدی ۱) دیپیریدامول، ترانس - سینامیل کلرید، آزادسازی دارو، دیمریزاسیون

۲) اکسایش، ترکیبات کربونیلی، ۱، ۳ - دیبرمو - ۵، ۵ - دیمتیل هیدانتوئین، ۱، ۳ - دیکلرو - ۵، ۵ - دیمتیل هیدانتوئین

Thesis Information

Title: 1) Synthesis of cinnamate – type derivative of dipyridamole and in vitro evaluation studies of its dimer and monomer- drug

2) Oxidation of secondary alcohols with dibromo and dichloro hydantoin under solvent free condition

Author: Fatemeh Abbasi

Supervisor(s): Ardesir Khazaei

Advisor(s): —

Faculty: Chemistry

Department: Organic Chemistry

Subject:

Field: Organic Chemistry

Degree: Maserer of Science

Approval Date: 24. 1. 2010

Defence Date: 28.2.2010

Number of Pages: 115



دانشگاه اسلامی
تهران

دیرینه تحقیقات علمی

Key Words: 1) dipyridamole, trans-cinnamoyl chloride, drug delivery, dimerization
2) oxidation, carbonyl compound, 1, 3-dibromo-5, 5-dimethylhydantoin, 1, 3-dichloro-5, 5-dimethylhydantoin



دانشگاه بوعلی سینا

مشخصات رساله / پایان نامه تحصیلی

عنوان: ۱) سنتز مشتق سینامیلی داروی دیپیریدامول و بررسی آزادسازی دیمر و مونومر – داروی آن در خارج از محیط بدن ۲) اکسایش الکل‌های نوع دوم با معرفهای دیبرمو و دیکلرو هیدانتوئین در شرایط بدون حلال

نام نویسنده فاطمه عباسی

نام استاد: پروفسور اردشیر خزائی

گروه آموزشی: شیمی آلی	دانشکده: شیمی
-----------------------	---------------

رشته تحصیلی: کارشناسی ارشد	گرایش تحصیلی: شیمی آلی
----------------------------	------------------------

تعداد صفحات: ۱۱۵	تاریخ دفاع: ۱۳۸۸/۱۲/۹
------------------	-----------------------

چکیده

در این پژوهه، در بخش اول، آزادسازی کنترل شده شیمیابی داروی دیپیریدامول متصل شده به مونومر ترانس - سینامیل کلرید و دیمر سنتز شده آن، مورد بررسی قرار گرفته است. ابتدا مونومر - دارو یا پیش دارو با پیوند شیمیابی استری بین دیپیریدامول و سینامیل کلرید، سنتز شده و سپس با آغازگر ایزوپیس بوتیرونیتریل دیمر شد. در نهایت آزادسازی دیمر و مونومر - داروی سنتز شده در دمای 37°C و محیط بافری با $\text{pH} = ۱/۳$ بررسی شد. نتایج حاصله نشان می‌دهد که دیمر و مونومر - دارو، آزادسازی قابل قبولی دارند.

در بخش دوم، اکسایش الکل‌های نوع دوم با معرفهای ۱، ۳ - دیبرمو - ۵، ۵ - دیمتیل‌هیدانتوئین و ۱، ۳ - دیکلرو - ۵، ۵ - دیمتیل‌هیدانتوئین در شرایط بدون حلال و دمای $70-80^{\circ}\text{C}$ مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان می‌دهد که اکسایش با راندمان بالا و در زمان کوتاهی انجام می‌شود

واژه‌های کلیدی: ۱) دیپیریدامول، ترانس - سینامیل کلرید، آزادسازی دارو، دیمریزاسیون
۲) اکسایش، ترکیبات کربونیلی، ۱، ۳ - دیبرمو - ۵، ۵ - دیمتیل‌هیدانتوئین، ۱، ۳ - دیکلرو - ۵، ۵ - دیمتیل‌هیدانتوئین

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ

همه امتیازهای این پایان نامه به دانشگاه بوعلی سینا همدان تعلق دارد. در صورت استفاده از تمام یا بخشی از مطالب پایان نامه در مجلات، کنفرانس‌ها و یا سخنرانی‌ها، باید نام دانشگاه بوعلی سینا (یا استاد یا استادان راهنمای پایان نامه) و نام دانشجو با ذکر مأخذ و ضمن کسب مجوز کتبی از دفتر تحصیلات تكمیلی دانشگاه ثبت شود. در غیر این صورت مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.



دانشگاه بوعلی سینا

دانشکده شیمی
گروه شیمی آلی

پایان نامه:

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد
در رشته شیمی (گرایش شیمی آلی)

عنوان:

ستنز مشتق سینامیلی داروی دیپریدامول و بررسی آزادسازی دیمر و مونومر - داروی
آن در خارج از محیط بدن

و

اکسایش الکل های نوع دوم با معرف های دیبرمو
و دی کلرو هیدانتوئین در شرایط بدون حلال

استاد راهنما:

پروفسور اردشیر خزائی

پژوهشگر:

فاطمه عباسی

۱۳۸۸



دانشکده شیمی
گروه شیمی آلی

پایان نامه:

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد
در رشته شیمی (گرایش شیمی آلی)

عنوان:

ستنز مشتق سینامیلی داروی دیپریدامول و بررسی آزادسازی دیمر و مونومر - داروی
آن در خارج از محیط بدن

و

اکسایش الکل های نوع دوم با معرف های دی برم و
و دی کلرو هیدانتوئین در شرایط بدون حلال

استاد راهنما:

پروفسور اردشیر خزائی

پژوهشگر:

فاطمه عباسی

کمیته ارزیابی پایان نامه:

۱- استاد راهنما: پروفسور اردشیر خزائی استاد شیمی آلی

۲- استاد مدعو: پروفسور داود حبیبی استاد شیمی آلی

۳- استاد مدعو: پروفسور محمدعلی زلفی گل استاد شیمی آلی



دانشگاه بوعلی سینا

دانشکده شیمی

جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد
خانم فاطمه عباسی در رشته شیمی (گرایش الی)

عنوان:

ستتر مشتق سینامیلی داروی دیپریدامول و بررسی آزادسازی دیمر و مونومر - داروی
آن در خارج از محیط بدن
و

اکسایش الکل های نوع دوم با معرف های دیبرمو
و دی کلرو هیدانتوئین در شرایط بدون حلال

به ارزش ۸ واحد در روز چهارشنبه ۱۳۸۸/۱۲/۹ ساعت ۱۰ صبح در سالن آمفی تئاتر ۲
دانشکده شیمی و با حضور اعضای هیأت داوران زیر برگزار گردید و با نمره و
درجه به تصویب رسید.

هیأت داوران:

- ۱- استاد راهنمای پروفسور اردشیر خزائی..... استاد شیمی آلمانی
- ۲- استاد مدعی پروفسور داود حبیبی..... استاد شیمی آلمانی
- ۳- استاد مدعی پروفسور محمدعلی زلفی گل..... استاد شیمی آلمانی

سپاسگزاری:

سپاس خدایی را که زیبایی‌های آفرینش را برای ما برگزید و روزی‌های

پاکیزه را بر ما روان ساخت و ما را به تسلط بر همه آفریدگان برتری

داده و از این جهت همه مخلوقاتش ما را به قدرت او فرمانبردار و به

نیرویش از اطاعت ما ناچارند.

الله، تو را سپاس بر آنکه ما را از بلا نگاه داشتی، و تو را شکر بر آن

نعمت‌ها که به ما عطا کردی، چنان سپاسی که سپاس سپاسگزاران را

پشت سر گذارد، و چنان سپاسی که آسمان و زمین خدا را پر سازد، زیرا

که تویی منعم موهب جسمیم، و بخشایشگر نعمت‌های عظیم، و پذیرنده

سپاس مقتصر، و پاداش دهنده شکر کم و نیکو کار خوش‌رقتار، و صاحب

نعمت.

از پدر و مادر مهربانم که سال‌ها با تلاش بی شائبه و بدون هیچ گونه چشم

داراشت، امکان تھصیل با فراغ بال را برایم فراهم نمودند صمیمانه

سپاسگزارم.

با سپاس لزخواهر و برادرانم که همواره شادی بخش لحظات زندگیم بوده و محبت و صفاشان امید را در من زنده نگه می دارد.

وظیفه خود می دانم صمیمانه ترین سپاس‌ها و تشکرهايم را تقدیم کنم به استاد راهنمای ارجمند و گرامی ام جناب آقای پروفسور اردشیر فرازی، چرا که بدون صبر و حوصله و دلسوزی های بی دریغ و راهنمایی های سودمند ایشان انجام لین تحقیق غیر ممکن بود.

از اساتید گرانقدر آقایان پروفسور حبیبی و پروفسور زلفی‌گل که از کلاس‌های درس ایشان بهره‌مند بودم و زحمت مطالعه و داوری لین پایان نامه را نیز پذیرفتند، سپاسگزارم. از کلیه اساتید ارجمند و بزرگواری که از محضر درس ایشان استفاده کردم کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از همکلاسی های خوبم که خاطرات خوشی را برایم به یادگار گذاشتند: خانمها و آقایان: آزادمنش، یوسفی‌دان، شاکری، شمسیان، لیازی، طغایی، سلیمانی به خاطر همراهی همیشگی‌شان سپاسگزاری ویژه دارم.

از دوستان خوبم مریم گلباغی، لیلا ملکی، مهشید مهرارا، زهرا قره‌دا غی،

سماوه نقدی‌وند، سارا نجم‌زاده، خدیجه جباری، زهرا نیکنام، راضیه موسوی،

طاهره فریدونی، شهناز ساعدنیا که دوره کارشناسی ارشد را در جمع صمیمانه

ایشان سپری کرده‌ام و هر یک به نوبه خود خالق پهلوی و به یاد ماندنی‌ترین

خاطراتم هستند که متأسفانه ذکر نام یکایک آنها مقدور نیست، صمیمانه

سپاس‌گزارم.

در نهایت سپاس از هر یاری دهنده‌ای که وسعت همراهی اش حتی به

قدر لحظه‌ای مرا به سپاسی ابدی موظف نمود.

لقد حم بہ پدر و مادرم

که محبت آنها مفهوم بی دیغ عشق است.
وجودشان سایه ایست بر فراز سر بلندیهای من
و تکیه گاهی است اسوار در خط لخطه زندگیم



دانشگاه بوعلی سینا

مشخصات رساله / پایان نامه تحصیلی

عنوان: ۱) سنتز مشتق سینامیلی داروی دیپیریدامول و بررسی آزادسازی دیمر و مونومر - داروی آن در خارج از محیط بدن ۲) اکسایش الکل‌های نوع دوم با معرفه‌ای دیبرمو و دیکلرو هیدانتوئین در شرایط بدون حلال

نام نویسنده: فاطمه عباسی

نام استاد: بروفسور اردشیر خزائی

دانشکده: شیمی

رشته تحصیلی: شیمی

تعداد صفحات: ۱۱۵ تاریخ تصویب: ۸۸/۱۱/۴

چکیده

در این پژوهه، در بخش اول، آزادسازی کنترل شده شیمیایی داروی دیپیریدامول متصل شده به مونومر ترانس - سینامیل کلرید و دیمر سنتز شده آن، مورد بررسی قرار گرفته است. ابتدا مونومر - دارو یا پیش دارو با پیوند شیمیایی استری بین دیپیریدامول و سینامیل کلرید، سنتز شده و سپس با آغازگر ایزوبیس بوتیرونیتریبل دیمر شد. در نهایت آزادسازی دیمر و مونومر - داروی سنتز شده در دمای 37°C و محیط بافری با $\text{pH} 1/3$ بررسی شد. نتایج حاصله نشان می‌دهد که دیمر و مونومر - دارو، آزادسازی قابل قبولی دارند.

در بخش دوم، اکسایش الکل‌های نوع دوم با معرفه‌ای ۱، ۳ - دیبرمو - ۵، ۵ - دیمتیل هیدانتوئین و ۱، ۳ - دیکلرو - ۵، ۵ - دیمتیل هیدانتوئین در شرایط بدون حلال و دمای $70-80^{\circ}\text{C}$ مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان می‌دهد که اکسایش با راندمان بالا و در زمان کوتاهی انجام می‌شود.

واژه‌های کلیدی: ۱) دیپیریدامول، ترانس - سینامیل کلرید، آزادسازی دارو، دیمریزاسیون ۲) اکسایش، ترکیبات کربونیلی، ۱، ۳ - دیبرمو - ۵، ۵ - دیمتیل هیدانتوئین، ۱، ۳ - دیکلرو - ۵، ۵ - دیمتیل هیدانتوئین

فصل اول

بخش اول: پلیمر و سیستم‌های آزادسازی دارو

۱ ۱-۱-۱ مقدمه
۳ ۱-۱-۲-۱ انواع پلیمریزاسیون
۳ ۱-۱-۲-۱-۱ پلیمریزاسیون افزایشی
۵ ۱-۱-۲-۱-۲ پلیمریزاسیون تراکمی
۶ ۱-۱-۳-۱-۱ خصوصیات پلیمرها
۶ ۱-۱-۳-۱-۲ وزن ملکولی
۷ ۱-۱-۳-۱-۳ خواص انتقالی
۸ ۱-۱-۳-۱-۴ خواص مکانیکی
۸ ۱-۱-۴-۱ پلیمرهای عامل دار شده
۹ ۱-۱-۴-۱-۱ کلیات سیستم‌های آزادسازی
۱۰ ۱-۱-۴-۱-۲ تاریخچه
۱۱ ۱-۱-۴-۱-۳-۱-۱ ویژگی سیستم‌های آزادسازی کنترل شده دارو
۱۲ ۱-۱-۴-۱-۳-۱-۲ تقسیم‌بندی سیستم‌های آزادسازی کنترل شده دارو
۱۳ ۱-۱-۴-۱-۳-۱-۳ سیستم کنترل نفوذی
۱۴ ۱-۱-۴-۱-۳-۱-۴ سیستم مخزنی
۱۵ ۱-۱-۴-۱-۳-۱-۵ سیستم ماتریسی
۱۸ ۱-۱-۴-۱-۳-۱-۶ فوائد و مضرات سیستم‌های مخزنی و ماتریسی
۱۸ ۱-۱-۴-۱-۳-۱-۷ سیستم کنترل تورمی
۲۰ ۱-۱-۴-۱-۳-۱-۸ سیستم کنترل اسمزی

۲۲ ۱-۱-۴-۸-۴- سیستم کنترل شیمیایی
۲۳ ۱-۱-۴-۸-۱-۱- سیستم کنترل فرسایشی
۲۳ ۱-۱-۴-۸-۲-۱-۱- سیستم جفت‌های پلیمر - دارو
۲۷ ۱-۱-۹- بررسی واکنش هیدرولیز و جداشدن دارو از پلیمر
۲۸ ۱-۱-۱۰- بررسی ساختار سیستم‌های آزادسازی دارو
۲۹ ۱-۱-۱۱- بررسی گروه‌های عاملی تشکیل‌دهنده زنجیره پلیمری
۲۹ ۱-۱-۱-۱- پلیاسترها
۲۹ ۱-۱-۲- پلی‌اتوسترها و پلی‌استال‌ها
۲۹ ۱-۱-۳- پلی‌آمیدها
۳۰ ۱-۱-۴- پلی‌فسفواسترها
۳۰ ۱-۱-۵- پلی‌فسفارن‌ها
۳۰ ۱-۱-۱۲- روش‌های مصرف دارو
۳۰ ۱-۱-۱۲-۱- روش خوراکی
۳۲ ۱-۱-۱۲-۲- روش پوستی
۳۲ ۱-۱-۱۲-۳- روش تزریقی
۳۲ ۱-۱-۱۲-۱-۳- روش‌های تهیه سیستم‌های تزریقی
۳۴ ۱-۱-۱۲-۴- روش کاشتنی

بخش دوم: اکسایش الکل‌ها

۳۸ ۱-۲-۱- مقدمه
۳۹ ۱-۲-۲- مروری بر کارهای انجام شده
۳۹ ۱-۲-۲-۱- اکسایش الکل‌های نوع اول و دوم با پلی‌استایرن شبکه‌ای عامل‌دار شده با دی‌متیل سولفید
۴۰ ۱-۲-۲-۲- اکسایش الکل‌ها با استفاده از (بیس کوئینولیدین) برمین تترافلوروبورات

۱	-۲-۲-۳- اکسایش الکل‌ها با استفاده از کمپلکس N :۱ - برموسوکسینیمید و تترابوتیل آمونیوم یدید	۴۰
۲	-۲-۲-۴- تهیه ترکیبات کربونیلی در حضور $\text{TCM/Zr}(\text{HSO}_4)_4/\text{KBr}$	۴۱
۳	-۲-۲-۵- تهیه آلدھیدها و کتون‌ها با استفاده از یک معرف اکسیدکننده پلیمری	۴۱
۴	-۲-۲-۶- اکسایش شیمی گزین الکل‌ها با TCCA	۴۲
۵	-۲-۲-۷- اکسایش الکل‌ها با استفاده از TEMPO و دی‌برمودی‌متیل‌هیدانتوئین و سدیم نیتریت	۴۲
۶	-۲-۲-۸- تهیه ترکیبات کربونیلی با پریدید اسید کاتالیزشده باکروم استواتات	۴۳
۷	-۲-۲-۹- اکسایش الکل‌ها با پلی (N -بروممالیمید)	۴۳
۸	-۲-۲-۱۰- اکسایش گزینشی الکل‌ها با باریوم دی‌کرومات	۴۴
۹	-۲-۲-۱۱- اکسایش الکل‌ها با استفاده از کمپلکس طلا	۴۴
۱۰	-۲-۲-۱۲- اکسایش سریع الکل‌ها با $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ و TEMPO	۴۵
۱۱	-۲-۲-۱۳- اکسیداسیون الکل‌ها با کلاستر آلیاژ طلا - پلاتین	۴۵
۱۲	-۲-۲-۱۴- تهیه آلدھیدها با یک سیستم کاتالیزوری جدید سه‌تایی	۴۶
۱۳	-۲-۲-۱۵- تهیه کتون‌ها با سدیم هیدرید	۴۶

فصل دوم

کارهای تجربی

بخش اول: سنتز دیمر و بررسی آزادسازی دارو از حامل‌های دارویی

۱	-۱-۱-۱- اطلاعات عمومی دستگاه	۴۹
۲	-۱-۲- ورقه‌های TLC	۴۹
۳	-۱-۳- مواد اولیه و حلال‌های مورد استفاده	۴۹
۴	-۱-۴- آماده‌سازی مواد اولیه	۵۰

۵۰	۱-۴-۱- خشک کردن تراهیدروفوران
۵۰	۲-۴-۱- آماده سازی گاز نیتروژن
۵۱	۳-۴-۱-۲- خالص سازی آغازگر ۲،۲ - آزوبیس ایزو بوتیرونیتریل (AIBN)
۵۱	۴-۱-۲- تهیه مونومر - دارو (پیش دارو)
۵۲	۵-۱-۲- سنتز دیمر
۵۳	۶-۱-۲- واکنش هیدرولیز
۵۶	۷-۱-۲- اندازه گیری جرم ملکولی دیمر با کروماتو گرافی ژل تراوایی
۵۶	۸-۱-۲- اندازه گیری ویسکوزیته مونومر - دارو

بخش دوم: اکسایش الكلها

۵۷	۱-۲-۲- اکسایش الكلها
----	----------------------

فصل سوم

بحث و نتیجه گیری

بخش اول: سنتز دیمر و بررسی آزادسازی دارو از حامل های دارویی

۶۱	۱-۱-۳- ویژگی سیستم انتخاب شده جهت آزادسازی کنترل شده داروی دی پیریدامول
۶۲	۱-۲-۳- انتخاب دارو
۶۳	۱-۳-۳- انتخاب مونومر
۶۴	۱-۴-۳- سنتز پیش دارو
۶۴	۱-۵-۳- دیمریزاسیون
۶۵	۱-۶-۳- بررسی نحوه آزادسازی دارو از دیمر و مونومر - دارو
۶۶	۱-۷-۳- بررسی و تفسیر طیف ها
۶۶	۱-۸-۳- بررسی نتایج تجربی واکنش هیدرولیز

۷۱	۹-۱-۱-۳- بررسی نتایج کروماتوگرافی ژل تراوا
۷۲	۱۰-۱-۳- بررسی نتایج اندازه‌گیری ویسکوزیته
۷۳	۱۱-۱-۳- کارهای جواب نگرفته
۷۳	۱۲-۱-۳- پیشنهادات

بخش دوم: اکسایش الکل‌ها

۷۵	۱-۲-۳- مقدمه
۷۵	۲-۲-۳- معرفه‌های استفاده شده
۷۷	۳-۲-۳- اکسایش الکل‌ها به ترکیبات کربونیلی مربوطه با استفاده از معرفه‌های DBDMH و DCDMH
۷۷	۴-۲-۳- مکانیزم پیشنهادی واکنش اکسایش
۷۹	۵-۲-۳- بررسی طیفی ترکیبات کربونیلی حاصل از اکسایش الکل‌ها
۸۳	طیف‌ها
۱۰۸	نتایج کروماتوگرافی ژل تراوا
۱۱۰	منابع

۱۰	شکل (۱-۱)
۱۴	شکل (۲-۱)
۱۶	شکل (۳-۱)
۱۹	شکل (۴-۱)
۲۰	شکل (۵-۱)
۲۱	شکل (۶-۱)
۲۳	شکل (۷-۱)
۲۴	شکل (۸-۱)
۲۴	شکل (۹-۱)
۲۵	شکل (۱۰-۱)
۲۶	شکل (۱۱-۱)
۲۷	شکل (۱۲-۱)
۲۸	شکل (۱۳-۱)
۳۹	شکل (۱۴-۱)
۴۰	شکل (۱۵-۱)
۴۰	شکل (۱۶-۱)
۴۱	شکل (۱۷-۱)
۴۱	شکل (۱۸-۱)
۴۲	شکل (۱۹-۱)
۴۳	شکل (۲۰-۱)
۴۳	شکل (۲۱-۱)
۴۴	شکل (۲۲-۱)