

الله
الرحمن الرحيم



دانشگاه اصفهان
دانشکده علوم
گروه شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی

اکسایش ۱،۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها توسط DDQ تحت تابش امواج ریزموج

استاد راهنما:

دکتر: حمیدرضا معماریان

پژوهشگر:

ماریه قضایی

۱۳۸۸ / ۲ / ۲

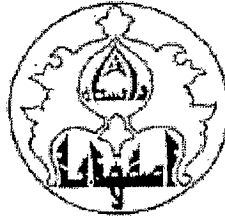
اسفند ماه ۱۳۸۷

مدرسه عالی علوم
تهران

۱۱۵۰۰۶

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات
و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع این پایان‌نامه
متعلق به دانشگاه اصفهان است.

شبهه نگارش پایان نامه
رعایت شده است
تکمیلات تکمیلی دانشگاه اصفهان



دانشگاه اصفهان
دانشکده علوم
گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی
خانم ماریه قضایی
تحت عنوان:

اکسایش ۱، ۴-دی هیدرو پیریدین ها توسط DDQ تحت تابش امواج ریز موج

در تاریخ ۸۷/۱۲/۵ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه علمی به تصویب نهایی رسید.

امضا

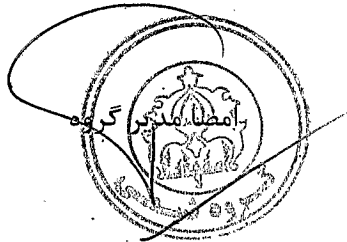
۱- استاد راهنمای پایان نامه دکتر حمیدرضا معماریان با مرتبه‌ی علمی استاد

امضا

۲- استاد داور داخل گروه دکتر حسین لقمانی خوزانی با مرتبه‌ی علمی استاد

امضا

۳- استاد داور خارج از گروه دکتر افشین فصیحی با مرتبه‌ی علمی استادیار



به نام خدای سزاوار پرستش

سخن گفتن اندر زبان آفرید
کریم خطا بخش پوزش پذیر
به هر درکه شد هیچ عزت نیافت

به نام خدایی که جان آفرید
خداوند بخشنده‌ی دستگیر
عزیزی که هر کز درش سر بتافت

بوسه می‌زنم بر دستان پدر و مادرم، فرشتگانی که با بودنشان بودنم معنا گرفت و تمام هستی‌ام را به پاس یک عمر صبوری، تقدیم نگاه مهربان‌شان خواهم کرد.

به ثمر رسیدن این پروژه را مرهون راهنمایی‌های استاد گرامی جناب آقای دکتر معماریان می‌دانم که فراتر از یک استاد راهنما در نهایت صبر و شکیبایی مرا تشویق و راهنمایی نموده‌اند. از خداوند منان برایشان آرزوی سلامتی، عزت و توفیق روز افزون را خواهانم.

از جناب آقای دکتر فصیحی و جناب آقای دکتر لقمانی که زحمت داوری و بازخوانی این پایان‌نامه را پذیرا شدند سپاسگذارم.

هم‌چنین برخورد واجب می‌دانم از مسئولین و کارکنان دانشکده شیمی قدردانی کرده و برای آنها سلامتی و توفیق روزافزون را آرزومندم.

از همه دوستان خویم که صادقانه همراه من بودند و من را یاری کردند تشکر و سپاسگذاری می‌کنم.

توخشنود باشی و ما رستگار

خدایا چنان کن که سرانجام کار

تقديم به بهترين همراهان زندگيم

پدرو مادر بزرگوارم

و

خواهر و برادر عزيزم

چکیده

۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها (1,4-DHPS) دارای خاصیت دارویی و فعالیت بیولوژیکی هستند. به عنوان مثال، ورود هرمون تیروئید، L-T₃ (L-triiodothyroine) از خون به سلول یک مرحله اصلی و حیاتی در فرایند کمپلکس عمل هرمون تیروئید است و مشتقات دی‌هیدروپیریدین قادرند مانع جذب هرمون L-T₃ در سلول هیپاتومای انسانی شوند. این ترکیبات به پیریدین مربوطه اکسید می‌شوند روش‌های متفاوت حرارتی و فتوشیمیایی برای اکسایش آنها پیشنهاد شده است. در بدن انسان، این ترکیبات به وسیله آنزیم سیتوکروم P-450 در کبد به مشتقات پیریدین اکسید می‌شوند. به همین دلیل آرومات شدن این دسته ترکیبات امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در این پروژه ما DDQ را به عنوان یک اکسیدان قوی برای تبدیل کردن ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها به پیریدین مربوطه تحت شرایط امواج ریزموج معرفی می‌کنیم. از مزایای این روش پایین بودن نسبت اکسیدان به اکسید شونده (۱:۱) و کوتاه بودن زمان واکنش را می‌توان ذکر کرد.

کلید واژه: ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها، سلول هیپاتومای انسانی، آنزیم سیتوکروم

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول: مقدمه
	۱-۱- تاریخچه
۲	۲-۱- بررسی خصوصیات شیمیایی و صورتبندی دی‌هیدروپیریدین‌ها
۶	۳-۱- خواص دارویی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها
۹	۴-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها
۹	۱-۴-۱- سنتز به وسیله قارچ تخمیر نانوائی
۱۰	۲-۴-۱- سنتز با استفاده از اسکاندیم تری‌فلات (III)
۱۱	۳-۴-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها از طریق واکنش تراکمی
۱۲	۴-۴-۱- روش سنتز چند تایی همزمانی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها
۱۳	۵-۴-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها با استفاده از امواج ریزموج
۱۴	۶-۴-۱- فلز-اسید برونشند برای سنتز کردن ترکیبات ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین
۱۶	۵-۱- واکنش‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها
۱۶	۱-۵-۱- اکسایش دی‌هیدروپیریدین‌ها
۲۶	۲-۵-۱- کاهش الکتروشیمیایی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها
۲۷	۳-۵-۱- سنتز پیریدین با استفاده از اکسایش آندی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین
۲۸	۶-۱- توصیف عمومی DDQ
۲۹	۷-۱- کاربرد DDQ در واکنش‌های آلی
۲۹	۱-۷-۱- CDC (Direct Cross-Dehydrogenative Coupling) بین بنزیل‌اترها و کتون‌های ساده
۳۱	۲-۷-۱- اکسایش یک الکترونی DDQ

۳۲.....	۱-۷-۳- واکنش ان-لاکتامها با DDQ
۳۴.....	۱-۷-۴- DDQ عامل پیش‌برنده فنیل‌الکیل‌استیلین در کربن پروپارژیلک
۳۵.....	۱-۷-۵- حلقه گشایی α -اپوکسی کتون در مجاورت DDQ
۳۵.....	۱-۸-۸- بررسی واکنش‌های کمپلکس انتقال بار با DDQ
۳۵.....	۱-۸-۱- تیوسیانه کردن آروماتیک‌ها وهتروآروماتیک‌ها با استفاده از آمونیوم تیوسیانات و DDQ به‌کمک تابش امواج فرا صوت
۳۷.....	۱-۸-۲- مطالعه الکتریکی و اسپکتروسکوپی CT-کمپلکس‌های ۲-آمینو-۱،۳،۴-تیادی‌آزول با II-پذیرنده‌ها
۳۸.....	۱-۸-۳- بررسی تاثیر حلال‌های مختلف روی CT-کمپلکس
۳۸.....	۱-۸-۴- سنتز و بررسی ساختار اسپکتروسکوپی CT کمپلکس در واکنش ۶،۲-دی‌آمینو پیریدین (-2,6) (DAPY) با پذیرنده DDQ، تتراسیانو اتیلن و کلروانیل
۳۹.....	۱-۹-۹- واکنش‌های انتقال الکترون در شیمی
۳۹.....	۱-۹-۱- تئوری
۴۰.....	۱-۱۰-۱- امواج ریزموج
۴۲.....	۱-۱۰-۱- مقدمه
۴۱.....	۱-۱۰-۲- گرمای دی‌الکتریک امواج ریزموج
۴۴.....	۱-۱۰-۳- کاربرد امواج ریز موج در سنتز ترکیبات آلی

فصل دوم: کارهای تجربی

۴۶.....	۲-۱-۱- دستگاه‌های مورد استفاده
۴۸.....	۲-۱-۱-۱- دستگاه تعیین نقطه ذوب
۴۶.....	۲-۱-۲- اجاق ریز موج (MW)
۴۶.....	۲-۱-۳- دستگاه ولتاژمتری چرخه‌ای (CV)
۴۹.....	۲-۱-۴- دستگاه ماوراء بنفش (UV)
۴۷.....	۲-۱-۵- طیف فرسرخ

عنوان	صفحه
۲-۱-۵- طیف فرسرخ.....	۴۷
۲-۲- مواد مورد استفاده.....	۴۹
۲-۳- جداسازی و شناسایی محصولات.....	۴۹
۲-۴- روش سنتز تترا-بوتیل آمونیوم پرکلرات (TBAP).....	۴۸
۲-۵- ولتاژمتری چرخه‌ای DDQ در دوحلال متانول و استونیتریل.....	۴۸
۲-۶- سنتز مواد اولیه.....	۴۸
۲-۶-۱- سنتز مشتقات استری ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....	۴۸
۲-۶-۲- سنتز مشتقات کتونی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....	۵۰
۲-۷- بهینه سازی مقدار DDQ.....	۵۲
۲-۸- اثر حلال روی زمان اکسایش ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها به وسیله DDQ در دمای اتاق و تابش امواج ریزموج.....	۵۲
۲-۹- اکسایش ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها توسط DDQ در دمای اتاق.....	۵۳
۲-۹-۱- اکسایش مشتقات استری ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها: روش عمومی.....	۵۳
۲-۹-۱-۱- اکسایش دی‌اتیل ۶،۲-دی‌متیل-۴-فنیل-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۴۴a).....	۵۳
۲-۹-۱-۲- اکسایش دی‌اتیل ۶،۲-دی‌متیل-۴-(۲-نیتروفنیل)-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۴۴b).....	۵۴
۲-۹-۱-۳- اکسایش دی‌اتیل ۶،۲-دی‌متیل-۴-(۳-نیتروفنیل)-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۴۴c).....	۵۴
۲-۹-۱-۴- اکسایش دی‌اتیل ۶،۲-دی‌متیل-۴-(۴-نیتروفنیل)-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۴۴d).....	۵۴
۲-۹-۱-۵- اکسایش دی‌اتیل ۶،۲-دی‌متیل-۴-(۲-تیانیل)-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۴۴e).....	۵۴
۲-۹-۱-۶- اکسایش دی‌اتیل ۶،۲-دی‌متیل-۴-(۴-کلروفنیل)-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۴۴f).....	۵۵
۲-۹-۱-۷- اکسایش دی‌اتیل ۶،۲-دی‌متیل-۴-(۲-متوکسی فنیل)-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۴۴g).....	۵۵
۲-۹-۱-۸- اکسایش دی‌اتیل ۶،۲-دی‌متیل-۴-(۳-متوکسی فنیل)-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۴۴h).....	۵۵
۲-۹-۱-۹- اکسایش دی‌اتیل ۶،۲-دی‌متیل-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۴۴i).....	۵۸
۲-۹-۱-۱۰- اکسایش دی‌اتیل ۶،۴،۲-تری‌متیل-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۴۴j).....	۵۸
۲-۹-۱-۱۱- اکسایش دی‌اتیل ۶،۲-دی‌متیل-۴-(۳-فنیل اتیل)-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۴۴k).....	۵۸

عنوان

صفحه

۲-۹-۲- اکسایش مشتقات کتونی ۴،۱-دی هیدروپیریدین ها ۵۹

۲-۹-۲-۱- اکسایش ۵،۳-دی استیل-۴-فنیل-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین (۴۵a) ۵۹

۲-۹-۲-۲- اکسایش ۵،۳-دی استیل-۴-(۲-نیتروفنیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین (۴۵b) ۵۷

۲-۹-۲-۳- اکسایش ۵،۳-دی استیل-۴-(۳-نیتروفنیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین (۴۵c) ۵۸

۲-۹-۲-۴- اکسایش ۵،۳-دی استیل-۴-(۴-نیتروفنیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین (۴۵d) ۵۸

۲-۹-۲-۵- اکسایش ۵،۳-دی استیل-۴-(۲-تی انیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین (۴۵e) ۵۸

۲-۹-۲-۶- اکسایش ۵،۳-دی استیل-۴-(۴-کلروفنیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین (۴۵f) ۵۸

۲-۹-۲-۷- اکسایش ۵،۳-دی استیل-۴-(۲-متوکسی فنیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین (۴۵g) ۵۹

۲-۹-۲-۸- اکسایش ۵،۳-دی استیل-۴-(۳-متوکسی فنیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین (۴۵h) ۵۹

۲-۹-۲-۹- اکسایش ۵،۳-دی استیل-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین (۴۵i) ۵۹

۲-۹-۲-۱۰- اکسایش ۵،۳-دی استیل-۶،۴،۲-تری متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین (۴۵j) ۵۹

۲-۸-۲-۱۱- اکسایش ۵،۳-دی استیل-۴-(۲-فنیل اتیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین (۴۵k) ۶۰

۲-۹-۲-۱۲- اکسایش ۵،۳-دی استیل-۴-(۱-فنیل اتیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین (۴۵l) ۶۰

۲-۱۰-۲-۱- اکسایش مشتقات استری ۴،۱-دی هیدروپیریدین ها تحت تابش امواج ریز موج- روش عمومی ۶۰

۲-۱۰-۲-۱-۱- اکسایش دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴-فنیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات (۴۴a) ۶۱

۲-۱۰-۲-۲- اکسایش دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴-(۲-نیتروفنیل)-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات (۴۴b) ۶۱

۲-۱۰-۲-۳- اکسایش دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴-(۳-نیتروفنیل)-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات (۴۴c) ۶۱

۲-۱۰-۲-۴- اکسایش دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴-(۴-نیتروفنیل)-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات (۴۴d) ۶۱

۲-۱۰-۲-۵- اکسایش دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴-(۲-تی انیل)-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات (۴۴e) ۶۲

۲-۱۰-۲-۶- اکسایش دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴-(۴-کلروفنیل)-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات (۴۴f) ۶۵

۲-۱۰-۲-۷- اکسایش دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴-(۲-متوکسی فنیل)-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات (۴۴g) ۶۲

۲-۱۰-۲-۸- اکسایش دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴-(۳-متوکسی فنیل)-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات (۴۴h) ۶۲

۲-۱۰-۲-۹- اکسایش دی اتیل ۶،۲-دی متیل-۴-(۴-متوکسی فنیل)-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات (۴۴i) ۶۳

۲-۱۰-۲-۱۰- اکسایش دی اتیل ۶،۴،۲-تری متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات (۴۴j) ۶۳

فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
۲۷.....	جدول ۱-۱- داده‌های به‌دست آمده از سنتز الکتروشیمیایی پیریدین‌ها.....
۳۷.....	جدول ۱-۲- ماکزیمم جذب CT-کمپلکس اکساتومید-DDQ در حلال‌های مختلف در دمای ۲۹۸ کلوین. ۳۷
۳۸.....	جدول ۱-۳- داده‌های اسپکتروسکوپی برای تشکیل کمپلکس پذیرنده-(2,6-DAPY).....
۴۱.....	جدول ۱-۴- مقایسه انواع تابش و انرژی‌های پیوند.....
۴۴.....	جدول ۱-۵- اثر گرما روی حلال‌های قطبی تحت تاثیر امواج ریزموج.....
۴۹.....	جدول ۱-۲- نتایج حاصل از سنتز مشتقات استری ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....
۵۱.....	جدول ۲-۲- نتایج حاصل از سنتز مشتقات کتونی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....
۵۲.....	جدول ۲-۳- مقادیر مواد اولیه استفاده شده.....
۵۲.....	جدول ۲-۴- نتایج حاصل از بهینه کردن مواد اولیه تحت شرایط امواج ریز موج.....
۷۰.....	جدول ۱-۳- آکسایش ترکیب ۴f در حضور DDQ در حلال‌های مختلف.....
۷۶.....	جدول ۲-۳- آکسایش مشتقات استری ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....
۷۷.....	جدول ۳-۳- آکسایش مشتقات کتونی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....
۷۹.....	جدول ۳-۴- محاسبات نیمه تجربی PM3 برای مشتقات استری ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....
۸۰.....	جدول ۳-۵- محاسبات نیمه تجربی PM3 برای مشتقات کتونی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....
	جدول ۳-۶- میزان انحراف N_1 و C_4 از سطح حلقه با استفاده از محاسبات نیمه تجربی PM3 برای برخی از مشتقات استری ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....
۸۵.....	جدول ۳-۷- میزان انحراف N_1 و C_4 از سطح حلقه با استفاده از محاسبات نیمه تجربی PM3 برای برخی از مشتقات کتونی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....
۸۶.....	جدول ۳-۸- آکسایش ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها در غیاب اکسیژن.....
۸۷.....	

فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- ساختار کلی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین.....	۱.....
شکل ۲-۱- ساختار کلی NADH.....	۲.....
شکل ۳-۱- ایزومرهای دی‌هیدروپیریدین.....	۲.....
شکل ۴-۱- ساختار ۴-آریل-۴،۱-دی‌هیدروپیریدین.....	۴.....
شکل ۵-۱- قرار گرفتن استخلاف ۳-نیتروفنیل در موقعیت شبه محوری و هیدروژن در موقعیت شبه استوایی.....	۵.....
شکل ۶-۱- قرار گرفتن استخلاف ۳-نیترو فنیل در موقعیت شبه استوایی و متیل در موقعیت شبه محوری.....	۵.....
شکل ۷-۱- ساختار نیتروفوریل استخلاف‌دار شده در موقعیت ۴ ترکیبات ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین.....	۶.....
شکل ۸-۱- ترکیب دارویی Amlodipine.....	۷.....
شکل ۹-۱- مکانیسم به‌دام اندازی اکسیژن یکتایی به‌وسیله ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین.....	۸.....
شکل ۱۰-۱- سنتز به وسیله قارچ تخمیر نانوایی.....	۹.....
شکل ۱۱-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین با استفاده از اسکاندیم تری‌فلات (III).....	۱۰.....
شکل ۱۲-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین با استفاده از آنیلین.....	۱۱.....
شکل ۱۳-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌های نامتقارن با مرکز کایرال.....	۱۱.....
شکل ۱۴-۱- سنتز هانش.....	۱۲.....
شکل ۱۵-۱- سنتز به روش چند ترکیبی.....	۱۳.....
شکل ۱۶-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین در حضور هگزامتیلن تتراآمین تحت تابش امواج ریزموج.....	۱۴.....
شکل ۱۷-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین با استفاده از فلز-اسید برونشند.....	۱۵.....
شکل ۱۸-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین با استفاده از اسید برونشند فعال نوری.....	۱۶.....
شکل ۱۹-۱- اکسایش ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین به‌وسیله Ru(III).....	۱۷.....
شکل ۲۰-۱- آرومات شدن توسط منگنز دی‌اکساید و DDQ.....	۱۸.....
شکل ۲۱-۱- اکسایش ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین با استفاده از بیسموت نیترات ۵-آبه.....	۱۸.....
شکل ۲۲-۱- اکسایش ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین به‌وسیله کمپلکس (اوره-هیدروژن پراکساید UHP).....	۱۹.....
شکل ۲۳-۱- آرومات شدن ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین به‌وسیله TBPDC تحت شرایط امواج ریزموج و حرارت.....	۱۹.....
شکل ۲۴-۱- آرومات شدن ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین با استفاده از منگنز دی‌اکساید تحت شرایط امواج ریزموج.....	۲۰.....
شکل ۲۵-۱- اکسایش ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها به‌وسیله فنیل یداین (III) بیس تری‌فلوئوراستات یا سولفور.....	۲۰.....
شکل ۲۶-۱- اکسایش نوری ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....	۲۱.....

عنوان

صفحه

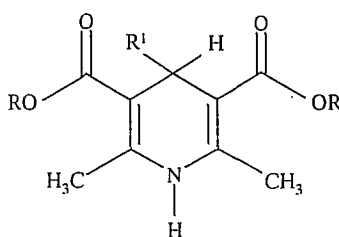
- شکل ۱-۲۷- اکسایش فتوشیمیایی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین در حضور اکسیژن و آرگون..... ۲۲
- شکل ۱-۲۸- اکسایش فتوشیمیایی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌های نامتقارن در حضور اکسیژن..... ۲۳
- شکل ۱-۲۹- آرومات کردن ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها به‌وسیله کاتالیست ۹-فنیل-۱۰-متیل‌آکریدینیوم و مولکول اکسیژن..... ۲۴
- شکل ۱-۳۰- مکانیسم اکسایش ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین به‌وسیله Oxone..... ۲۵
- شکل ۱-۳۱- سینتیک کاهش اولفین‌های مزدوج با گروه‌های الکترون کشنده به‌وسیله استرهای هانش..... ۲۶
- شکل ۱-۳۲- مکانیسم اکسایش ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها..... ۲۸
- شکل ۱-۳۳- CDC بین بنزیل‌اترها و کتون‌های ساده با استفاده از DDQ..... ۲۹
- شکل ۱-۳۴- مکانیسم CDC بین بنزیل‌اترها و کتون‌های ساده با استفاده از DDQ..... ۳۰
- شکل ۱-۳۵- اکسایش یک الکترونی DDQ..... ۳۱
- شکل ۱-۳۶- واکنش ان-لاکتام‌ها با DDQ..... ۳۲
- شکل ۱-۳۷- بررسی اکسایش عامل‌دار کردن الکیل‌استیلن‌ها..... ۳۳
- شکل ۱-۳۸- حلقه‌گشایی α -اپوکسی کتون در مجاورت DDQ..... ۳۴
- شکل ۱-۳۹- دو مکانیسم برای واکنش تیوسیانه کردن ترکیبات آروماتیک و هتروآروماتیک‌ها..... ۳۵
- شکل ۱-۴۰- تشکیل CT کمپلکس بین ۲-آمینو-۴،۳،۱-تیادی‌ازول و ۴،۱-بنزوکینون‌ها..... ۳۶
- شکل ۱-۴۱- ۶،۲-دی‌آمینو پیریدین..... ۳۸
- شکل ۱-۴۲- پلاریزاسیون دوقطبی..... ۴۲
- شکل ۱-۴۳- هدایت یونی..... ۴۳
- شکل ۱-۴۴- واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی *N*-متیل- α -فنیل‌نایترن با دوقطبی دوست‌های فلئوردار شده..... ۴۵
- شکل ۱-۴۵- واکنش حلقه‌زایی ۳،۱-دوقطبی‌نایترن با آلکن بدون استفاده از حلال..... ۴۵
- شکل ۱-۲- سنتز مشتقات استری به روش هانش..... ۴۹
- شکل ۲-۲- روش سنتز هانش برای مشتقات کتونی..... ۵۱
- شکل ۲-۳- اکسایش ۵،۳-دی‌استیل-۴- (۲'-فنیل‌اتیل)-۶،۲-دی‌متیل-۴،۱-دی‌هیدروپیریدین..... ۹۱
- شکل ۲-۴- اکسایش ۵،۳-دی‌استیل-۴- (۱'-فنیل‌اتیل)-۶،۲-دی‌متیل-۴،۱-دی‌هیدروپیریدین..... ۹۱
- شکل ۱-۳- اکسایش ترکیب ۴۴f در حضور DDQ در حلال‌های مختلف..... ۷۰
- شکل ۲-۳- ولتاموگرام چرخه‌ای DDQ در دو حلال استونیتریل و متانول..... ۷۲
- شکل ۳-۳- بررسی تاثیر حلال بر DDQ..... ۷۳

۷۵.....	شکل ۳-۴- بررسی پایداری TS یک مولکول قطبی در شرایط حرارتی و امواج ریز موج نسبت به حالت پایه GS
۷۶.....	شکل ۳-۵- اکسایش مشتقات استری ۴،۱-دی هیدروپیریدین ها.
۷۷.....	شکل ۳-۶- اکسایش مشتقات کتونی ۴،۱-دی هیدروپیریدین ها.
۷۹.....	شکل ۳-۷- فرم s-trans کربونیل با پیوند دوگانه.
۸۰.....	شکل ۳-۸- فرم s-trans کربونیل با پیوند دوگانه در کتون و استر.
۸۱.....	شکل ۳-۹- چهار نوع صورتبندی برای ۴،۱-دی هیدروپیریدین.
۸۲.....	شکل ۳-۱۰- شکست پیوند NH.
۸۳.....	شکل ۳-۱۱- ترسیم ساختار سه ترکیب استری ۴،۱-دی هیدروپیریدین به وسیله Hyperchem.
۸۵.....	شکل ۳-۱۲- فرم s-trans کربونیل با پیوند دوگانه در کتون و استر.
۹۰.....	شکل ۳-۱۳- طیف ماوراء بنفش دو ترکیب DDQ و شاهد ۴۴f در حلال استونیتریل.
۹۰.....	شکل ۳-۱۴- طیف ماوراء بنفش دو ترکیب DDQ و شاهد ۴۴f در حلال متانول.

فصل اول: مقدمه

۱-۱- تاریخچه:

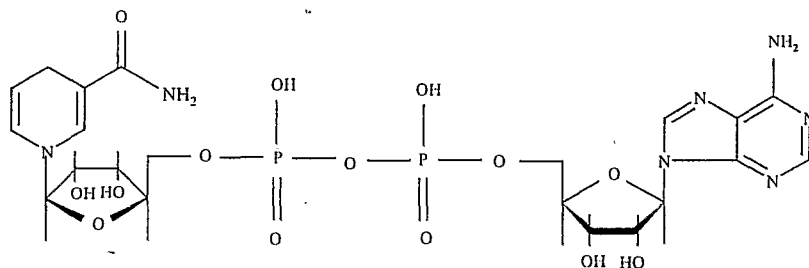
هانش^۱ در سال ۱۸۸۲ اولین دی‌هیدروپیریدین (دی‌آلکیل ۴،۱-دی‌هیدرو-۶،۲-دی‌متیل‌پیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات) را سنتز کرد [۱] و بعد از آن شیمی دی‌هیدروپیریدین‌ها آغاز شد. ۵۰ سال بعد تغییراتی روی سنتز این ترکیبات انجام شد و بعضی از واکنش‌های دی‌هیدروپیریدین‌هایی که به شکل (۱-۱) بودند مورد مطالعه قرار گرفتند.



شکل ۱-۱ ساختار کلی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین

^۱Hantzsch

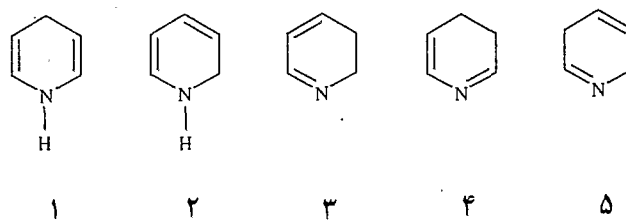
دی‌هیدروپیریدین‌ها همانند آنزیم کاهش یافته نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید^۱ (NADH) که ساختار کلی از آن در شکل (۲-۱) نشان داده شده، می‌باشند و توانایی منحصر به فرد این ترکیبات در سیستم‌های بیولوژیکی، کاهش گروه‌های عاملی غیراشباع (کربونیل‌ها، اولفین‌های مزدوج و غیره ...) است [۲].



شکل ۲-۱ ساختار کلی NADH

۲-۱- بررسی خصوصیات شیمیایی و صورتبندی^۲ دی‌هیدروپیریدین‌ها

در بحث تئوری ۵ ایزومر ۱-۵ برای دی‌هیدروپیریدین‌ها پیشنهاد شده است که از بین آن‌ها دو ساختار ۴۰۱- (۱) و ۲۰۱- (۲) به دلیل شرکت جفت الکترون نیتروژن در مزدوج شدن با سیستم Π و همچنین داشتن بیشترین تعداد مراکز کربنی با هیبرید sp^2 بیشتر شناخته شده‌اند (شکل ۳-۱) [۳].



شکل ۳-۱ ایزومرهای دی‌هیدروپیریدین

البته به کمک پیشرفت‌هایی که در زمینه تکنیک‌های طیف‌سنجی شده است می‌توان بین ساختارهای ۴۰۱- دی‌هیدروپیریدین‌ها و ۲۰۱- آن‌ها تفاوت قابل ملاحظه‌ای گذاشت [۴]. مطالعه روی واکنش‌های انتقال هیدروژن و

^۱Coenzyme reduced nicotinamide adenine dinucleotide

^۲Conformation

تعداد نشان نشان داده که از نظر ترمودینامیکی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها پایداری بیشتری را نسبت به ۲،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها دارند [۵].

بررسی‌های انجام شده روی حلقه فعال آنتاگونیست ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها نشان داده که این ترکیبات دارای صورتبندی قایقی و مسطح می‌باشند و این حالت کمک به تقویت فعالیت آن‌ها می‌کند [۶]. محمودیان و ریچارد^۱ از تئوری MO برای مطالعه گروه‌های عاملی در موقعیت ۵،۳ حلقه استفاده کردند. آن‌ها نشان دادند که صورتبندی ap (anti-periplanar) استر غیر مسطح با حلقه دی‌هیدروپیریدین در فعالیت آگونیستی نقش دارد در صورتی که یک نوآرایی به فرم مسطح روی فعالیت آنتاگونیست آن تأثیر می‌گذارد [۷]. حضور استخلاف‌های الکترون کشنده از قبیل NO_2 ، CN، CO_2R ، COR در موقعیت ۵،۳ دی‌هیدروپیریدین‌ها به دلیل رزونانس و توسعه سیستم مزدوج، باعث پایداری سیستم شده ولی استخلاف‌های الکترون دهنده همانند OC_6H_5 ، SC_6H_5 اثر ناپایدارکننده‌ای را دارد [۸].

داده‌های pK_a نشان می‌دهند که پیوند NH نوع دوم در ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها دارای خصلت اسیدی بیشتری (۱۹/۸) نسبت به پیوند NH نوع اول در استامید (۲۵/۵) است و قابل مقایسه با NH نوع دوم در کربازول آروماتیک می‌باشد ($pK_a = 19/9$). آنیون ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین هانش، می‌تواند ساختار مسطح یا هموآروماتیک نزدیک به مسطح را به خود بگیرد به طوری که بار منفی روی نیتروژن، به طور مؤثر غیر مستقر شده و به سمت گروه‌های کربونیل در موقعیت ۵،۳ کشیده شود. پیوند N-H در ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها ممکن است به صورت جور^۲ یا ناجور^۳ شکسته شود انرژی پیوند در شکست جور خیلی بیشتر از انرژی پیوند NH در شکست ناجور است در نتیجه نیتروژن رادیکالی خیلی ناپایدارتر از نیتروژن بارداری است که توسط حلال، حلال پوشی شده است [۹]. بررسی طیف ماوراءبنفش ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها نشان داده که حضور استخلاف در موقعیت ۴ باعث جابه‌جایی جذب به سمت طول موج‌های آبی می‌شود که به دلیل اثرات فضایی در نتیجه دافعه غیر پیوندی استخلاف موقعیت ۴ و کورموفورهای همسایه در موقعیت‌های ۵،۳ می‌باشد. گاهی اوقات اثرات فضایی کم ولی تأثیرات الکترونی زیاد است به عنوان مثال می‌توان به استخلاف سیانو در موقعیت ۴ اشاره کرد که در این حالت باز جابه‌جایی به سمت طول موج‌های آبی خواهد بود [۱۰].

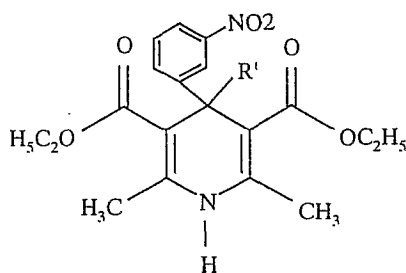
¹Richard

²Homolytic

³Heterolytic

مطالعات اشعه X در مورد ۴-آریل-۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها نشان می‌دهد که این ترکیبات دارای صورتبندی قایقی مسطح می‌باشند و استخلاف آریل موقعیت شبه محوری^۱ و عمود بر صفحه دی‌هیدروپیریدین را به خود می‌گیرد در حالی که H موقعیت شبه استوایی^۲ را اشغال می‌کند که علت آن دافعه بین استخلاف آریل و گروه‌های استری در موقعیت ۳ و ۵ می‌باشد.

هم‌چنین بررسی ساختمان X-ray ترکیبات ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین ۶a,b، نشان می‌دهد (شکل ۴-۱) که در ترکیب ۶a شکل (۵-۱) وقتی هیدروژن در موقعیت ۴ با گروه متیل تعویض گردید و ترکیب ۶b شکل (۶-۱) به دست می‌آید، در این حالت گروه آریل (۳-نیتروفنیل) در موقعیت ۴ به حالت شبه استوایی در آمده و گروه متیل به‌ناچار در موقعیت شبه محوری قرار می‌گیرد. هر چند که به‌علت دافعه فضایی گروه متیل به‌نظر می‌رسد که موقعیت محوری برای گروه متیل زیاد ایده‌آل نباشد. البته لازم به‌ذکر است که فعالیت دارویی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها به‌دلیل قرار گرفتن استخلاف ۴-آریل در موقعیت محوری می‌باشد [۱۱].



۶a R'=H

۶b R'=CH₃

شکل ۱-۴ ساختار ۴-آریل-۴،۱-دی‌هیدروپیریدین

^۱Pseudoaxial

^۲Pseudoequatorial