





دانشگاه اصفهان  
دانشکده علوم  
گروه شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی

بررسی اکسایش مشتقات ۱،۴-دی هیدروپیریدین ها در مایع یونی اسید برونستد

استادان راهنما:

دکتر احمد رضا خسروی پور  
دکتر مجید میر محمد صادقی

پژوهشگر:

۱۳۸۸/۱۰/۲۷

محبوبه کنجکاو

اسفند ماه ۱۳۸۷

کتابخانه و اسناد مرکز علمی پژوهشی  
توسعه و ارتقاء مراکز

۱۲۹۹۳۵

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



دانشگاه اصفهان  
دانشکده علوم  
گروه شیمی

## پایان نامه کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی

تحت عنوان:

بررسی اکسایش ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها در مایع یونی اسید برونستد

ارائه دهنده: محبوبه کنجکاو

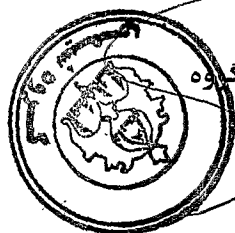
در تاریخ ۸۷/۱۲/۱۰ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه عالی به تصویب نهایی رسید.

۱- استاد راهنمای پایان‌نامه دکتر احمدرضا خسروپور با مرتبه‌ی علمی استادیار امضا

۲- استاد راهنمای پایان‌نامه دکتر مجید میرمحمدصادقی با مرتبه‌ی علمی استاد امضا

۳- استاد داور داخل گروه دکتر ایرج محمدپور بلترک با مرتبه‌ی علمی استاد امضا

۳- استاد داور خارج از گروه دکتر احمدرضا مومنی با مرتبه‌ی علمی استادیار امضا



امضا مدیر گروه

تقدیم به:

پدر و مادر مهربان و فداکارم

و

برادر عزیزم

به درگاه آن یگانه بی همتا ابراز بندگی و تسلیم می کنم و پروردگارم را به خاطر همه آنچه که به من ارزانی داشته عاجزانه می ستایم و شکر می گذارم.

**سپاس از خانواده عزیزم** که وجودشان هستی بخش زندگیم و مهرشان آرامش بخش لحظه هایم است.  
از زحمات بی دریغ و راهنمایی های ارزنده **جناب آقای دکتر مجید میرمحمد صادقی** و **آقای دکتر احمد رضا خسروپور** اساتید راهنمای اینجانب که در طول تحصیل، انجام پروژه و تدوین پایان نامه مرا یاری نمودند و در این راه از هیچ کوششی دریغ ننموده اند کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از **جناب آقای دکتر ایرج محمد پور بلترک**، استاد متخصص و صاحب نظر گروه که با راهنمایی ها و ارشادهای عالمانه شان در پربار تر شدن این پژوهش روشنگر راهم بوده اند کمال تقدیر و تشکر را دارم. از استاد مدعو خارج از گروه **جناب آقای دکتر احمد رضا مومنی** تشکر و قدردانی می نمایم. همچنین از کلیه اساتید و کارکنان گروه شیمی کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از تمام دانشجویان دکتری و کارشناسی ارشد و کلیه کارکنان و کارشناسان گروه شیمی تشکر و قدردانی می نمایم.  
در پایان برای همه آنها از خداوند منان آرزوی سلامتی، سعادت و موفقیت را در تمام مراحل زندگی دارم.

## چکیده

۴،۱- دی هیدروپیریدین‌ها، از این جهت که دارای محدوده وسیعی از فعالیتهای بیولوژیکی و دارویی از قبیل خواص ضد ویروسی، ضد میکروبی، ضد فشار خون و ضد سرطان می‌باشند، مورد توجه قرار گرفته‌اند. در بدن انسان، این ترکیبات به وسیله آنزیم سیتوکروم P-450 در کبد به مشتقات پیریدین، اکسید می‌شوند. برای درک این فرآیند، همچنین به منظور توسعه یک روش سنتزی مؤثر برای تهیه مشتقات پیریدین، اکسیداسیون دی‌هیدروپیریدین‌ها توجه دانشمندان آلی را به خود جلب کرده است.

برای اکسایش این ترکیبات راه‌های مختلفی پیشنهاد شده است که بسیاری از آن‌ها دارای معایبی از جمله، تولید محصول با راندمان پایین، طولانی بودن زمان واکنش و یا تولید محصولات جانبی در طی واکنش می باشد به طوری که جداسازی محصول را با مشکل مواجه می‌سازد. از این رو هنوز نیازمند استفاده از یک روش جدید سریع و سبز با راندمان بالا برای آرومات شدن ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها می‌باشیم.

در این پروژه مشتقات مختلفی از دی‌هیدروپیریدین‌های هانش و دی‌هیدروپیریدین‌های فاقد استخلاف در موقعیت ۲ و ۶ سنتز و اکسایش آن‌ها توسط دو سیستم اکسایشی مختلف:

۱- سدیم نیترات در حضور مایع یونی پروتیک ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات

۲- ۱-متیل ایمیدازولیوم نیترات به عنوان یک TSIL

در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد مورد بررسی قرار گرفته است.

کلید واژه‌ها: ۴،۱- دی هیدروپیریدین‌ها، اکسایش، مایع یونی پروتیک

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
<b>فصل اول: مقدمه و مبانی تئوری</b>	
۱-۱- تاریخچه دی‌هیدروپیریدین‌ها.....	۱
۲-۱- خصوصیات شیمیایی و ساختاری ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....	۳
۳-۱- فعالیت‌های بیولوژیکی و خواص دارویی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....	۵
۴-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....	۱۰
۱-۴-۱- سنتز به روش هانش.....	۱۰
۲-۴-۱- سنتز از طریق واکنش‌های افزایش حلقوی [4+2].....	۱۸
۳-۴-۱- سنتز با استفاده از مشتقات پیریدین و نمک‌های پیریدینیوم.....	۱۸
۵-۱- واکنش‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....	۱۹
۱-۵-۱- واکنش‌های افزایش حلقوی.....	۱۹
۲-۵-۱- واکنش‌های دیمریزاسیون و فتودیمریزاسیون ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها.....	۲۰
۱-۲-۵-۱- واکنش احیا بر روی دیمر قفسی با استفاده از معرف لیتیم آلومینیم هیدرید.....	۲۱
۳-۵-۱- واکنش افزایش هسته دوستی.....	۲۲
۴-۵-۱- واکنش افزایشی الکترون دوستی.....	۲۳
۵-۵-۱- واکنش اکسایش دی‌هیدروپیریدین‌ها.....	۲۳
۶-۱- نقش مایعات یونی در واکنش‌های شیمیایی.....	۳۱
۱-۶-۱- توصیف عمومی مایعات یونی.....	۳۱
۲-۶-۱- ویژگی‌های مایعات یونی.....	۳۲
۳-۶-۱- مایعات یونی پروتیک (PIL).....	۳۳
۴-۶-۱- کاربرد سیستم اکسایشی ۱- متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات در واکنش بیلیمن.....	۳۶
<b>فصل دوم: بخش کارهای تجربی</b>	
۱-۲- دستگاه‌های مورد استفاده.....	۳۸
۱-۱-۲- طیف سنج رزنانس مغناطیسی هسته (NMR).....	۳۸
۲-۱-۲- طیف سنج فروسرخ (IR).....	۳۸
۳-۱-۲- دستگاه نقطه ذوب.....	۳۹
۴-۱-۲- طیف سنج جرمی (Mass).....	۳۹
۲-۲- مواد مورد استفاده.....	۳۹



## عنوان

## صفحه

- ۳-۲- جداسازی و شناسایی محصولات ..... ۳۹۰
- ۴-۲- سنتز دی اتیل ۴-آریل (آلکیل)-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلاتها (۵۷) روش عمومی ..... ۴۰
- ۴-۲-۱- سنتز دی اتیل ۴-(۴-متیل فنیل)-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلاتها (۵۷a) به عنوان نمونه‌ای از دی هیدروپیریدینها ..... ۴۱
- ۴-۲-۲- سنتز دی اتیل ۴-(۴-بروموفنیل)-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلاتها (۵۷e) به عنوان نمونه‌ای از دی هیدروپیریدینها ..... ۴۱
- ۵-۲- سنتز دی اتیل ۴-آریل (آلکیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات (۵۸) روش عمومی ..... ۴۲
- ۵-۲-۱- سنتز دی اتیل ۴-(۴-کلرو فنیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات (۵۸d) به عنوان نمونه‌ای از دی هیدروپیریدینها ..... ۴۳
- ۵-۲-۲- سنتز دی اتیل ۴-(۳-نیتروفنیل)-۶،۲-دی متیل-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات (۵۸f) به عنوان نمونه‌ای از دی هیدروپیریدینها ..... ۴۳
- ۶-۲- سنتز مایع یونی مورد استفاده در اکسایش ..... ۴۴
- ۶-۲-۱- سنتز مایع یونی ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات ..... ۴۴
- ۶-۲-۲- سنتز مایع یونی ۱-متیل ایمیدازولیوم نیترات ..... ۴۴
- ۷-۲- بهینه سازی فرآیند اکسایش ۴،۱-دی هیدروپیریدینها به وسیله سدیم نیترات در حضور مایع یونی ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات  $[Hmim]HSO_4$  ..... ۴۵
- ۷-۲-۱- بهینه سازی نسبت ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات به واکنشگر ..... ۴۵
- ۷-۲-۲- بهینه سازی نسبت سدیم نیترات به مقدار بهینه شده ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات ..... ۴۵
- ۷-۲-۳- بهینه سازی دمای واکنش ..... ۴۵
- ۸-۲- بهینه سازی فرآیند اکسایش ۴،۱-دی هیدروپیریدینها با استفاده از ۱-متیل ایمیدازولیوم نیترات ..... ۴۶
- ۹-۲- اکسایش مشتقات استری ۴،۱-دی هیدروپیریدین توسط سدیم نیترات در حضور مایع یونی ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات (روش عمومی) ..... ۴۶
- ۹-۲-۱- اکسایش دی اتیل ۴-(۴-متیل فنیل)-۴،۱-دی هیدروپیریدین-۵،۳-دی کربوکسیلات (۵۷a) به عنوان نمونه‌ای از اکسایش ..... ۴۷

عنوان نمونه‌ای از اکسایش ۲-۹-۲- اکسایش دی اتیل ۴-(۲-کلرو فنیل)-۴-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۵۷c) به	۴۸
عنوان نمونه‌ای از اکسایش ۳-۹-۲- اکسایش دی اتیل ۴-(۴-کلروفنیل)-۴-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۵۷d) به	۴۸
عنوان نمونه‌ای از اکسایش ۴-۹-۲- اکسایش دی اتیل ۴-(۴-بروموفنیل)-۴-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۵۷e) به	۴۹
عنوان نمونه‌ای از اکسایش ۵-۹-۲- اکسایش دی اتیل ۴-(۳-نیتروفنیل)-۴-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۵۷g) به	۴۹
عنوان نمونه‌ای از اکسایش ۱۰-۲- اکسایش مشتقات استری ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین توسط 1-متیل ایمیدازولیوم نیترات (روش عمومی)	۵۰
عنوان نمونه‌ای از اکسایش ۱-۱۰-۲- اکسایش دی اتیل ۴-(۴-کلروفنیل)-۲،۶-دی‌متیل-۴-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۵۸d) به	۵۰
عنوان نمونه‌ای از اکسایش ۲-۱۰-۲- اکسایش دی اتیل ۶،۴،۲-تری‌متیل-۴-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۵۸a) به	۵۱
عنوان نمونه‌ای از اکسایش ۳-۱۰-۲- اکسایش دی اتیل ۴-(۳-نیتروفنیل)-۶،۲-دی‌متیل-۴-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۵۸f) به	۵۱
عنوان نمونه‌ای از اکسایش ۴-۱۰-۲- اکسایش دی اتیل ۴-(۲-پیریدیل)-۶،۲-دی‌متیل-۴-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۵۸k) به	۵۲
عنوان نمونه‌ای از اکسایش ۵-۱۰-۲- اکسایش دی اتیل ۴-(۲-تی‌انیل)-۶،۲-دی‌متیل-۴-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۵۸l) به	۵۲
عنوان نمونه‌ای از اکسایش ۶-۱۰-۲- اکسایش دی اتیل ۴-(۵-متیل-۲-فوریل)-۶،۲-دی‌متیل-۴-۱-دی‌هیدروپیریدین-۵،۳-دی‌کربوکسیلات (۵۸m) به	۵۳

## فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری

۱-۳- مقدمه	۵۴
۲-۳- نتایج بررسی اثر حلال در حضور سدیم نیترات و تایید اکسنده	۵۷
۳-۳- نتایج بهینه سازی نسبت ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات به واکنشگر	۵۸
۴-۳- نتایج بهینه سازی نسبت سدیم نیترات به مقدار بهینه شده ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات	۵۸

عنوان	صفحه
۵-۳- نتایج بهینه سازی دمای واکنش .....	۵۹
۶-۳- نتایج اکسایش ۴،۱-دی هیدروپیریدین های هانش در سیستم اکسایشی سدیم نیترات و مایع یونی ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات .....	۶۱
۷-۳- نتایج اکسایش ۴،۱-دی هیدروپیریدین های فاقد استخلاف در موقعیت ۲ و ۶ در سیستم اکسایشی سدیم نیترات و مایع یونی ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات .....	۶۳
۸-۳- مقایسه اکسایش ۴،۱-دی هیدرو پیریدین های هانش و ۴،۱-دی هیدروپیریدین های فاقد استخلاف در موقعیت ۲ و ۶، در سیستم اکسایشی سدیم نیترات و مایع یونی .....	۶۳
۹-۳- اکسایش ۴،۱-دی هیدروپیریدین ها در غیاب حلال آلی و در حضور مایع یونی ۱-متیل ایمیدازولیوم نیترات .....	۶۳
۱۰-۳- نتایج حاصل از بهینه سازی شرایط واکنش با سیستم اکسایشی ۱-متیل ایمیدازولیوم نیترات .....	۶۴
۱۱-۳- نتایج اکسایش ۴،۱-دی هیدروپیریدین های هانش و فاقد استخلاف در موقعیت ۲ و ۶ در سیستم اکسایشی ۱-متیل ایمیدازولیوم نیترات .....	۶۴
۱۲-۳- مقایسه دو سیستم اکسایشی مورد استفاده .....	۶۷
منابع و مأخذ .....	۶۸

## فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- ساختار دی‌هیدروپیریدین حاصل از تراکم ۲ مول اتیل استواسات، آلدهید و آمونیاک	۲
شکل ۲-۱- ساختار کوآنزیم‌های NAD(P)H و NADH	۲
شکل ۳-۱- ساختار ایزومرهای دی‌هیدروپیریدینی	۳
شکل ۴-۱- اسکلت ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین استخلاف دار در موقعیت ۳ و ۵	۳
شکل ۵-۱- دی‌هیدروپیریدین با ساختار انعطاف پذیر و کنفورماسیون قابل تغییر	۴
شکل ۶-۱- سه فرم کنفورمیری ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین	۴
شکل ۷-۱- چهار کنفورمر دی‌هیدروپیریدین به فرم قایقی	۵
شکل ۸-۱- ساختمان برخی از ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌های کایرال و غیر کایرال که خاصیت دارویی دارند	۹
شکل ۹-۱- روش‌های موثر برای سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌های هانش	۱۱
شکل ۱۰-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین با استفاده از مایعات یونی	۱۲
شکل ۱۱-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین از طریق تراکم حلقوی در حضور مایعات یونی	۱۳
شکل ۱۲-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین در حضور کاتالیست ید	۱۴
شکل ۱۳-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین در حضور کاتالیست سربک آمونیوم نیترات	۱۴
شکل ۱۴-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین با معرف تری متیل سیلیل کلرید در حضور سدیم یدید	۱۵
شکل ۱۵-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین استخلاف دار در موقعیت N	۱۵
شکل ۱۶-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین ۱۸ استخلاف دار در موقعیت N با استفاده از اتیل ۳-۲- فورمیل فنوکسی) پروپنوئات	۱۶
شکل ۱۷-۱- مکانیسم احتمالی برای سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین ۱۸ با استفاده از موقعیت N	۱۷
شکل ۱۸-۱- واکنش‌های افزایش حلقوی بین آزادی‌ان و آلنیک استر	۱۸
شکل ۱۹-۱- سنتز دی‌هیدروپیریدین از طریق احیا پیریدین	۱۸
شکل ۲۰-۱- سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین بر اثر واکنش پیریدین با ترکیبات آلی فلزی	۱۹
شکل ۲۱-۱- واکنش افزایش حلقوی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین و استایرن	۲۰
شکل ۲۲-۱- واکنش فتودیمریزاسیون ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین	۲۰
شکل ۲۳-۱- واکنش احیا بر روی دیمر قفسی با استفاده از معرف لیتیم آلومینیم هیدرید	۲۱
شکل ۲۴-۱- کاهش گروه استری به الکل در ترکیبات قفسی	۲۲
شکل ۲۵-۱- افزایش آب به عنوان یک گونه هسته دوست به پیوند دوگانه دی‌هیدروپیریدینی	۲۲

## عنوان

## صفحه

شکل ۱-۲۶- واکنش افزایشی الکترون دوستی به مشتقات ۴،۱-دی هیدروپیریدینی	۲۳
شکل ۱-۲۷- اکسایش استرهای هانش	۲۴
شکل ۱-۲۸- اکسایش مشتقات استری ۴،۱-دی هیدروپیریدین فاقد استخلاف در موقعیت ۲ و ۶	۲۴
شکل ۱-۲۹- ساختار دی هیدروپیریدین با استخلاف سیانید در موقعیت ۳ و ۵	۲۴
شکل ۱-۳۰- ساختار متالوپورفیرین	۲۵
شکل ۱-۳۱- اکسایش مشتقات دی هیدروپیریدین با سیستم کاتالیتیکی تترا بوتیل آمونیوم پریدات/تترافنیل پورفیرینا تو منگنز کلرید (III)	۲۶
شکل ۱-۳۲- آروماتیزه شدن ۴،۱-دی هیدروپیریدین ها توسط سیستم کاتالیتیکی سدیم پریدات در حضور سالفن منگنز (III)	۲۶
شکل ۱-۳۳- ساختار کمپلکس سالفن فلز	۲۷
شکل ۱-۳۴- اکسایش هوازی دی هیدروپیریدین ها با استفاده از ترکیب N-هیدروکسی فتالیمید	۲۸
شکل ۱-۳۵- مکانیسم واکنش اکسایش ۴،۱-دی هیدروپیریدین با N-هیدروکسی فتالیمید	۲۹
شکل ۱-۳۶- اکسایش ۴،۱-دی هیدروپیریدین با استفاده از فریک پرکلرات در استیک اسید	۳۰
شکل ۱-۳۷- مکانیسم اکسایش ۴،۱-دی هیدروپیریدین با استفاده از فریک پرکلرات	۳۱
شکل ۱-۳۸- ترکیب اسید و باز ضعیف با انتقال ناقص پروتون	۳۳
شکل ۱-۳۹- کاتیون های معمول که در ساختار مایعات یونی پروتیک به کار می روند	۳۵
شکل ۱-۴۰- آنیون های معمول که در ساختار مایعات یونی پروتیک به کار می روند	۳۶
شکل ۱-۴۱- واکنش اکسایش توام با افزایش نوکلئوفیل هایی با مرکز گوگرد به محصولات بیلیم هیلمن	۳۶
شکل ۱-۴۲- مکانیسم واکنش اکسایش محصولات بیلیم هیلمن با استفاده از ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات	۳۷
شکل ۲-۱- سنتز دی اتیل ۴-آریل (آلکیل)-۴،۱-دی هیدروپیریدین ۵،۳-دی کربوکسیلات ها (۵۷) روش عمومی	۴۰
شکل ۲-۲- سنتز ۴،۱-دی هیدروپیریدین های هانش (۵۸) روش عمومی	۴۲
شکل ۲-۳- واکنش اکسایش ۴،۱-دی هیدروپیریدین در حضور سیستم اکسایشی سدیم نیترات و ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات	۴۷
شکل ۲-۴- واکنش اکسایش ۴،۱-دی هیدروپیریدین در حضور سیستم اکسایشی ۱-متیل ایمیدازولیوم نیترات	۵۰

## فهرست جدول‌ها

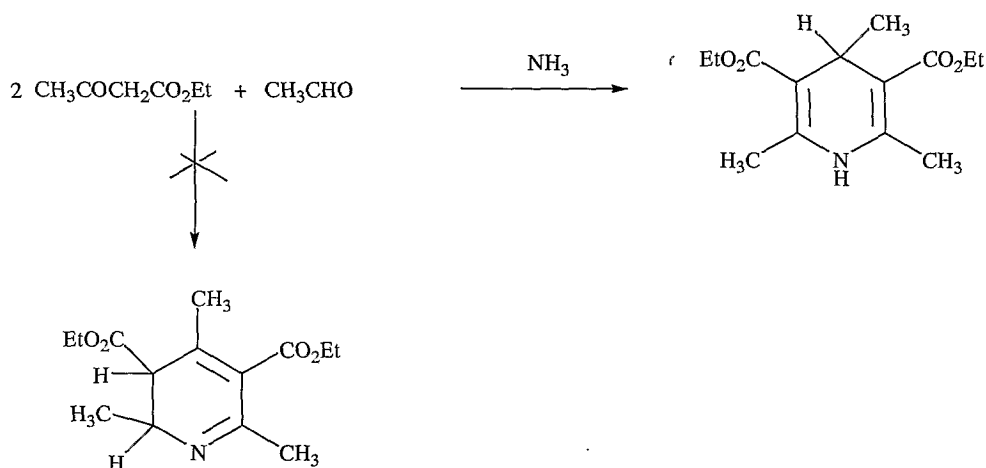
صفحه	عنوان
۵۵	جدول ۱-۳- سنترز مشتقات ۴،۱- دی‌هیدروپیریدین بدون استخلاف در موقعیت ۶و۲.....
۵۶	جدول ۲-۳- سنترز ۴،۱- دی‌هیدروپیریدین‌های هانش.....
۵۷	جدول ۳-۳- بررسی اثر حلال مناسب برای واکنش اکسایش ترکیب ۵۸i به عنوان یک نمونه در حضور سدیم نیترات.....
۵۷	جدول ۴-۳- تایید انتخاب اکسنده مناسب برای واکنش اکسایش ترکیب ۵۸i.....
۵۸	جدول ۵-۳- تعیین نسبت مایع یونی ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات به واکنشگر در سدیم نیترات.....
۵۸	جدول ۶-۳- تعیین مقدار سدیم نیترات به میزان بهینه شده ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات.....
۵۹	جدول ۷-۳- تاثیر دما بر واکنش اکسایش ۴،۱- دی‌هیدروپیریدین‌ها.....
۶۰	جدول ۸-۳- آروماتیزه شدن ۴،۱- دی‌هیدروپیریدین‌های هانش توسط سدیم نیترات و مایع یونی.....
۶۲	جدول ۹-۳- آروماتیزه شدن ۴،۱- دی‌هیدروپیریدین‌های فاقد استخلاف در موقعیت ۶و۲ توسط سدیم نیترات و ۱-متیل ایمیدازولیوم هیدروژن سولفات.....
۶۴	جدول ۱۰-۳- تعیین نسبت مولی ۱-متیل ایمیدازولیوم نیترات به دی‌هیدروپیریدین.....
۶۵	جدول ۱۱-۳- آروماتیزه شدن ۴،۱- دی‌هیدروپیریدین‌های هانش توسط مایع یونی ۱-متیل ایمیدازولیوم نیترات.....
۶۶	جدول ۱۲-۳- آروماتیزه شدن ۱،۴- دی‌هیدروپیریدین‌های فاقد استخلاف در موقعیت ۶و۲ توسط ۱-متیل ایمیدازولیوم نیترات.....

## فصل اول: مقدمه و مبانی تئوری

### ۱-۱- تاریخچه دی‌هیدروپیریدین‌ها

۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها (DHP) به دسته‌ای از هتروسیکل‌های حاوی اتم نیتروژن تعلق دارند که دارای یک حلقه شش‌عضوی می‌باشند [۱].

روش هانش، اولین روش برای سنتز دی‌هیدروپیریدین‌ها می‌باشد [۲]. بر خلاف تصور هانش که فکر می‌کرد دی‌هیدروپیریدین ایجاد شده از تراکم ۲ مول اتیل استو استات، ۱ مول آلدهید و ۱ مول آمونیاک ترکیب ۳،۲-دی‌هیدروپیریدین است، بعداً مشخص شد محصول حاصل ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین می‌باشد [۳]. (شکل ۱-۱)

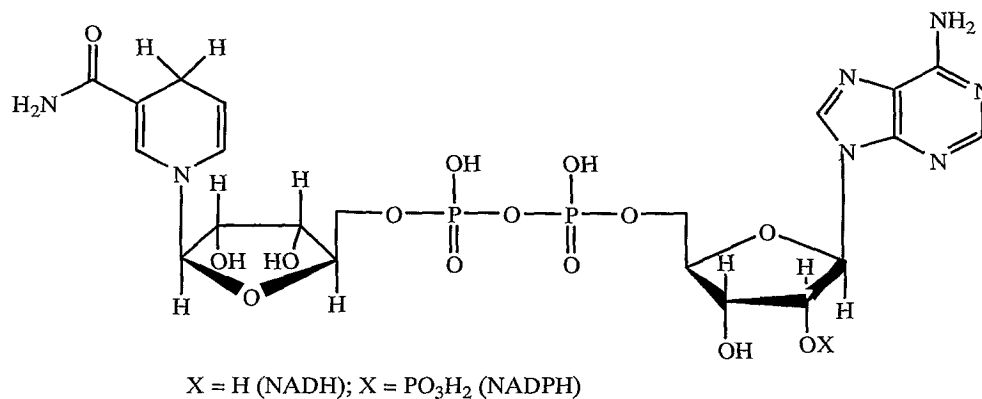


شکل ۱-۱- ساختار دی هیدروپیریدین حاصل از تراکم ۲ مول اتیل استواسات، آلدئید و آمونیاک

اهمیت مطالعه ۴،۱-دی هیدروپیریدین ها را می توان به شرکت این ترکیبات در ساختمان کوآنزیم کاهش دهنده نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NADH)<sup>۱</sup> و توانایی منحصر به فرد این کوآنزیم برای کاهش گروههای عاملی غیر اشباع و همچنین سیستم های حلقوی تحت فشار مانند (گروه عاملی کربونیل، الفین های مزدوج شده، اپوکسیدها) در سیستم های بیولوژیکی نسبت داد [۴].

ساختار دی هیدروپیریدینی در فرآیندهای ردوکس بیولوژیکی به صورت فرم های کاهش یافته کوآنزیم های

NADH و NAD(P)H دخالت دارد. (شکل ۱-۲)



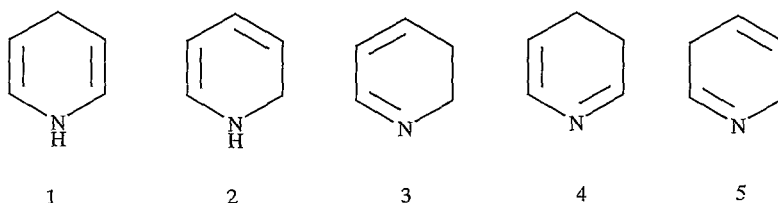
شکل ۱-۲- ساختار کوآنزیم های NADH و NAD(P)H

<sup>۱</sup> Nicotinamid Adenin Dinucleotide



## ۲-۱- خصوصیات شیمیایی و ساختاری ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها

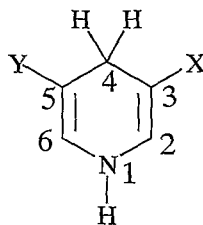
از نظر تئوری دی‌هیدروپیریدین‌ها مطابق شکل ۳-۱ دارای پنج ایزومر هستند



شکل ۳-۱- ساختار ایزومرهای دی‌هیدروپیریدینی

ولی بیشتر دی‌هیدروپیریدین‌های شناخته‌شده شامل ۴،۱- و ۲،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها با ساختمان (۱) و (۲) می‌باشند. (شکل ۳-۱) دلیل این پایداری احتمالاً به علت شرکت زوج الکترون نیتروژن در سیستم الکترونی  $\pi$  است [۵]. ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها از نظر ترمودینامیکی نسبت به ایزومرهای ۲،۱-پایدارتر هستند.

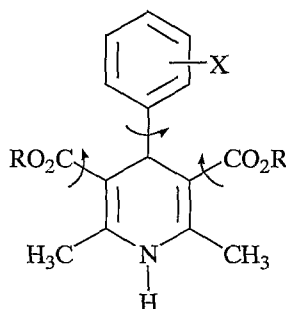
استخلاف‌دار کردن موقعیت‌های ۳ و ۵ در اسکلت ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین (شکل ۴-۱) به وسیله استخلاف‌های الکترون‌کشنده X و Y، از قبیل COR، COOR، CN و  $\text{NO}_2$ ، پایداری شیمیایی آنها را افزایش می‌دهد، در حالی که گروه‌های الکترون‌دهنده مانند  $\text{SC}_6\text{H}_5$  و  $\text{OC}_6\text{H}_5$  اثر ناپایدارکنندگی دارند [۶ و ۷].



شکل ۴-۱- اسکلت ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین استخلاف‌دار در موقعیت ۳ و ۵

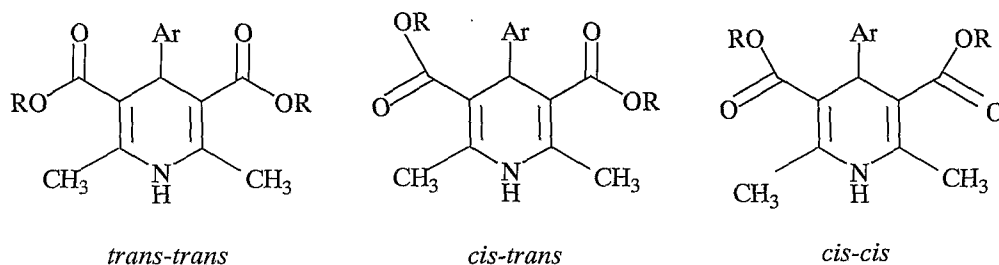
با مطالعات انجام شده بر روی ساختمان ۴،۱-دی هیدروپیریدین ها مشخص شده است که در این ترکیبات بین فعالیت بیولوژیکی و ساختمان ارتباط وجود دارد، به طوری که ۴،۱-دی هیدروپیریدین هایی که دارای گروه آریل در کربن موقعیت ۴، گروه های متیل در موقعیت ۲ و ۶ و گروه های الکترون کشنده در موقعیت ۳ و ۵ هستند و نیز نیتروژن آنها فاقد استخلاف است دارای خواص بیولوژیکی و دارویی می باشند [۸،۶].

دی هیدروپیریدین هایی با ساختار کلی زیر (شکل ۱-۵) مولکول هایی انعطاف پذیرند که در آنها گروه های آریل و استر توانایی چرخش داشته و کنفورماسیون ترکیب قابل تغییر است.



شکل ۱-۵- دی هیدروپیریدین با ساختار انعطاف پذیر و کنفورماسیون قابل تغییر

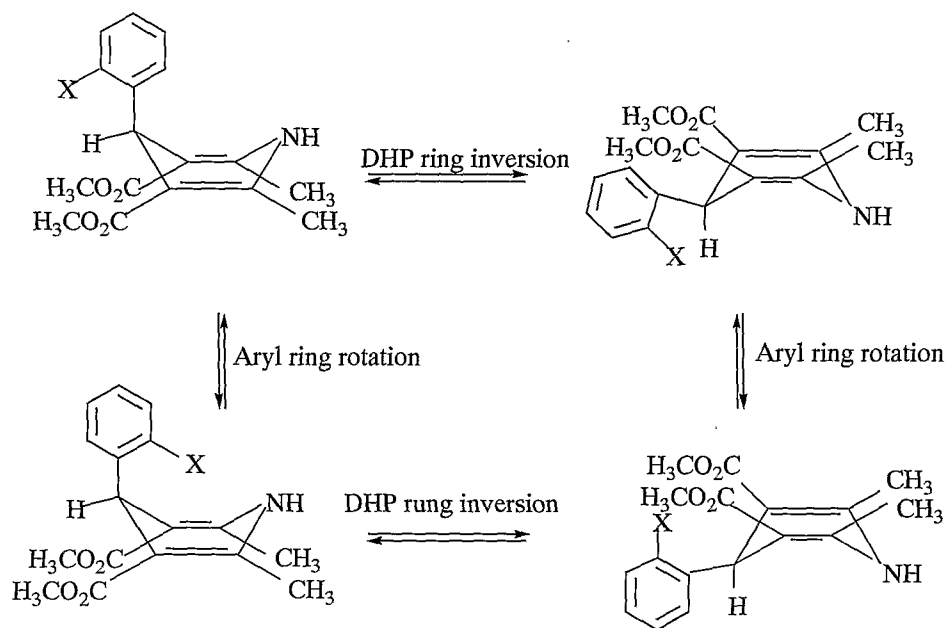
چرخش گروه های استر منجر به ایجاد سه کنفورمر می شود که در شکل ۱-۶ نشان داده شده است.



شکل ۱-۶- سه فرم کانفورماری ۴،۱-دی هیدروپیریدین

محاسبات انجام شده بر روی ساختمان ۴،۱-دی هیدروپیریدین هایی با خاصیت دارویی، نشان داده که در این ترکیبات حلقه دی هیدروپیریدین به صورت قایق می باشد و استخلاف آریل در موقعیت ۴ شبه محوری قرار دارد [۸].

با توجه به محوری یا استوایی بودن استخلاف آریل در موقعیت ۴،۱-دی هیدروپیریدین و نیز موقعیت استخلاف موجود بر روی حلقه آریل چهار کنفورمر مختلف که در شکل ۷-۱ نشان داده شده، وجود دارد.



شکل ۷-۱ چهار کانفورمر دی هیدروپیریدین به فرم قایقی

### ۳-۱- فعالیت‌های بیولوژیکی و خواص دارویی ۴،۱-دی هیدروپیریدین‌ها

در بین ایزومرهای متفاوت دی هیدروپیریدین‌ها، ۴،۱-دی هیدروپیریدین‌ها نه تنها به علت جذاب بودن شیمی عمومی آنها بلکه به دلیل افزایش خاصیت دارویی شان مورد توجه کافی قرار گرفته‌اند.

۴-آریل ۴،۱-دی هیدروپیریدین‌ها دارای فعالیت‌های گشادکنندگی عروق<sup>۱</sup>، ضدتومور<sup>۲</sup>، ضد دیابت<sup>۳</sup>، ضدتصلب شرایین<sup>۴</sup>، ضدپیری<sup>۵</sup> می‌باشند همچنین از تجمع پلاکت‌های خونی ممانعت کرده و به عنوان محافظت کننده کبد و اعصاب نیز مطرح می‌باشند [۹-۱۲].

<sup>1</sup> Vasodilator  
<sup>2</sup> Antitumor  
<sup>3</sup> Antidiabetic  
<sup>4</sup> Antiatherosclerotic  
<sup>5</sup> Geroprotective

از جمله خواص دیگر دارویی و بیولوژیکی آنها می‌توان به اثرات ضد ویروسی<sup>۱</sup> و ضد باکتری<sup>۲</sup> آنها نیز اشاره کرد.

همچنین این ترکیبات به علت اثرات درمانی خود در درمان بیماری‌های مختلف مانند اختلالات قلبی عروقی، سرطان، ایدز، بیماری سل، اختلالات عصبی به طور گسترده‌های مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۱۳، ۱۴].  
به علاوه ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها به وسیله آنزیم سیتوکروم P-450 در کبد موجودات زنده به مشتقات پیریدینی مربوطه اکسید می‌شوند [۱۵ و ۱۶]. اگرچه اثرات درمانی پیریدین‌های حاصل کمتر از ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌های اولیه می‌باشد. اما این مشتقات پیریدینی از کم‌خونی موضعی و کمبود اکسیژن در بدن جلوگیری می‌کنند [۱۷].

دی‌هیدروپیریدین‌ها یک دسته از کلسیم آنتاگونیست‌ها هستند که از ورود یون کلسیم به داخل سلول جلوگیری کرده و باعث شل شدن جداره عروق و کاهش فشار خون می‌شوند [۱۸].  
در بین ترکیبات هتروسیکل با فعالیت دارویی مشابه، مانند ورپامیل<sup>۳</sup> و دیلتیازم<sup>۴</sup>، ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها به عنوان قویترین کلسیم آنتاگونیست‌ها مطرح می‌باشند که از آنها در درمان بیماری‌های مربوط به انسداد شرایین قلب استفاده می‌شود [۱].

مقاومت چند دارویی<sup>۵</sup> چه مقاومت طبیعی و چه مقاومت اکتسابی دارویی، یکی از موانع اصلی بالینی، برای شیمی درمانی تومورهای سرطانی محسوب می‌شود [۱۹، ۲۰].

در میان عوامل معکوس کننده این مقاومت، دی‌هیدروپیریدین‌ها به صورت گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۱۹].

<sup>1</sup> Antiviral

<sup>2</sup> Antibacterial

<sup>3</sup> Verapamil

<sup>4</sup> diltiazem

<sup>5</sup> Multidrug resistance (MDR)