

## ساخت مشتق جدید ۴،۱- دی‌هیدروپیریدین نشان‌دار شده با کربن-۱۴

محمدامین احمدی فقیه\*<sup>۱،۲</sup>، محمدحسین مسلمین<sup>۱</sup>، غلامحسین شیروانی<sup>۲</sup>، محسن جواهری<sup>۲</sup>

۱. گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد یزد، صندوق پستی: ۸۹۱۶۸۷۱۹۶۷، یزد - ایران

۲. پژوهشکده‌ی کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۱۳۶۵-۳۴۸۶، تهران - ایران

## مقاله‌ی پژوهشی

تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۱۱/۳۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/۴/۱۵

**چکیده:** ترکیب‌های آلی نشان‌دار شده با کربن-۱۴ یکی از نیازهای مراکز تحقیقات پزشکی، دارویی، کشاورزی و صنعتی است. قرار گرفتن کربن-۱۴ در ساختار ترکیب آلی ساخته شده برای ردیابی و شناخت سازوکار عملکرد آن از اهمیت بالایی برخوردار است. از آنجایی که برخی مشتق‌های ۴،۱- دی‌هیدروپیریدین‌ها به عنوان تعدیل‌کننده‌های کانال کلسیم بوده و در پزشکی خواص ضدفشار خون دارند، از شکل نشان‌دار شده‌ی این ترکیب‌ها می‌توان به عنوان ابزار مولکولی بسیار ارزشمند برای بررسی جنبه‌های ساختاری و عملکردی دارو بهره برد. در این پژوهش، مشتق جدیدی از دی‌هیدروپیریدین نشان‌دار شده با کربن-۱۴ به نام N- فنیل-۵،۳- دی‌کربوکسیلات-۶،۴،۲- تری‌فنیل-۴،۱- [۱۴C]- دی‌هیدروپیریدین ساخته شد. مشتق N- فنیلی ترکیب‌های دی‌هیدروپیریدین‌ها در زمره‌ی متابولیت‌های دارویی جدید است که خاصیت ضدسرطانی و آنتی‌باکتریال دارد. ترکیب به دست آمده با استفاده از واکنش‌های چندجزیی در کوتاه‌ترین مرحله و با شرایط مناسب و بهره‌ی رادیوشیمیایی خوب (۲۷٪) تهیه و جداسازی و خالص‌سازی شد.

**کلیدواژه‌ها:** دی‌هیدروپیریدین (DHP)، نشان‌دارسازی، کربن-۱۴، واکنش چندجزیی

## Synthesis of novel 1,4-Dihydropyridine derivative labeled with Carbon-14

M.A. Ahmadi Faghih\*<sup>1,2</sup>, M.H. Mosslemin<sup>1</sup>, G. Shirvani<sup>2</sup>, M. Javaheri<sup>2</sup>

1. Department of Chemistry, Islamic Azad University, Yazd Branch, P.O.Box: 8916871967, Yazd - Iran

2. Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 11365-3486, Tehran - Iran

**Abstract:** Synthesis of <sup>14</sup>C-labeled organic compounds is being required by the medical, pharmaceutical, agricultural, industrial, and research centers. The Carbon-14 is essential for the tracking and recognizing the mechanism and performance of the synthesized chemical compounds. The Dihydropyridine is synthetically labeled with Carbon-14 in this work to pursue a further study about the mechanism of its action and to support the current metabolism. Therefore, to clarify further the mechanism of its operation and to support the current research on its metabolism, there is a need for the analogs of these compounds that are Carbon-14 labeled in a biologically stable site. The 1,4-Dihydropyridine channel blockers are clinically significant antihypertensive drugs and have been immensely valuable as molecular tools to probe into the structural and functional aspects of the channel function. In this study, N-Phenyl-3,5-Dicarboxylate-2,4,6-Triphenyl-1,4[<sup>14</sup>C]-Dihydropyridine, which is a new compound of the Dihydropyridine derivative and had labeled with the Carbon-14, was synthesized. This novel synthetic compound having an N-Phenyl derivative is one of the new drug metabolites that have anti-cancer properties. Using a multicomponent reaction with the shortest stage in the preparation, separation, and purification, as well as, suitable conditions with an excellent radiochemical yield was developed.

**Keywords:** Dihydropyridine (DHP), Labeling, Carbon-14, Multicomponent Reaction

\*Email: ahmadifaghih@gmail.com

\*Email: mahmadi@aeoi.org.ir

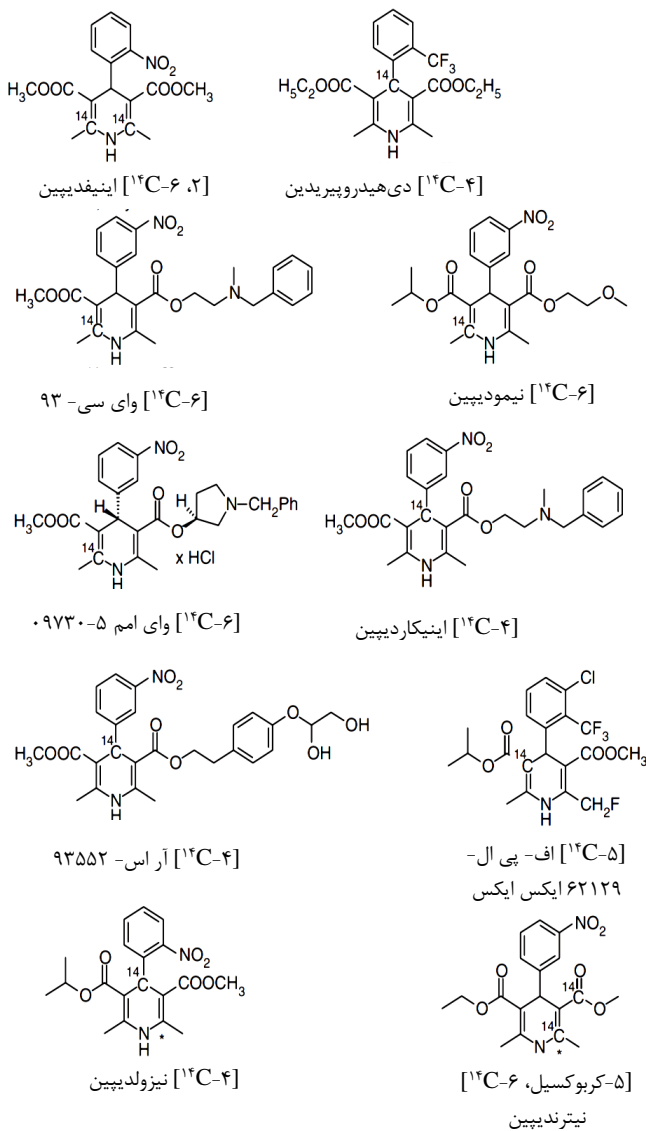
## ۱. مقدمه

نشان‌دار شده با کربن-۱۱ نیز ارایه شد. [ $^{14}\text{C}$ ] نیفیدپین اولین بار در سال ۱۹۷۲ میلادی از ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین نشان‌دار شده با کربن-۱۴ ساخته شد. ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین نشان‌دار شده با کربن-۱۴ از طریق واکنش ۲-نیتروبنزآلدئید نشان‌دار با کربن-۱۴ با آمونیاک با بازده رادیوشیمیایی ۱۵٪ حاصل شد [۲]. تعدادی از مشتقات ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین نشان‌دار شده با کربن-۱۴ در شکل ۱ نشان داده شده است.

ایزوتوپ‌های پرتوزای عناصر در چند دهه‌ی اخیر به صورت گسترده به عنوان ردیاب در مطالعات تحقیقاتی زیست‌شناختی و دارویی به کار گرفته شده‌اند. در انتخاب رادیوایزوتوپ مناسب برای نشان‌دار کردن ترکیبات آلی عامل‌های بسیاری مانند ساختار ترکیب‌ها، کاربرد آن‌ها، مشکلات تهیه، قابل دسترس بودن، نیم-عمر رادیوایزوتوپ، پایداری مولکول و هزینه‌های ساخت را باید در نظر گرفت.

کربن از مهم‌ترین عناصر تشکیل‌دهنده‌ی ملکول‌های دارویی است و به دلیل کم‌خطر بودن کربن-۱۴ به لحاظ پرتوها و نیم-عمر بالا در پژوهش‌ها و مطالعات، جای‌گاه خاصی دارد و تعداد زیادی از داروها و مواد شیمیایی با کربن-۱۴ نشان‌دار شده‌اند. به علت شرایط خاص و انحصاری تهیه و شناسایی ترکیب مؤثر دارو، مطالعه و بررسی مکان مناسب برای ورود کربن-۱۴ با واکنش‌های سازگار بسیار مهم است. نشان‌دار کردن ترکیب‌های دارویی با کربن-۱۴ در بررسی‌های زیست‌شیمیایی و داروشناختی برای آشکارسازی سازوکار عمل و مطالعات سوخت‌وساز دارو از اهمیت بالایی برخوردار است [۱].

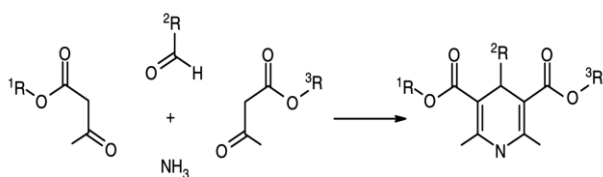
تهیه‌ی یک ترکیب نشان‌دار را می‌توان از مسیرهای گوناگون طراحی نمود. ولی آنچه مهم است مکان نشان‌دار شدن ترکیب است، بنابراین، مسیر تهیه باید به گونه‌ای طراحی شود که عنصر فعال در جای‌گاه مناسب قرار گرفته و به ترکیب نهایی و مولکول نشان‌دار هدف برسد. پرسش‌های ویژه‌ای در مورد وابستگی و اتصال به جای‌گاه‌های گیرنده در بافت‌های مختلف وجود داشت که با استفاده از ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌های حاوی ید-۱۲۵ حل شد. تصویرگیری غیرمخرب و اندازه‌گیری ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها در بافت‌های زنده‌ی بدن انسان به وسیله‌ی مقطع‌نگاری نثری پوزیترون ( $\text{PET}^1$ ) و ساخت ترکیبات آلی



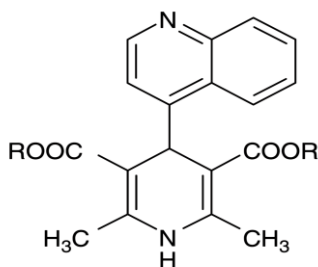
شکل ۱. تعدادی از مشتقات مختلف ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین نشان‌دار شده با کربن-۱۴.

ساخت مشتق‌های مختلف دی‌هیدروپیریدین‌ها از استرهای استواسیتیک اسید، آلدید و آمونیاک (شکل ۲) با واکنش‌های سه‌جزیی برای اولین بار توسط آرتور رودلف هانتزش<sup>۱</sup> در سال ۱۸۸۲ میلادی گزارش شد. از آن زمان به بعد این روش بسیار متنوع شده و تنوع ساختاری قابل توجهی را در ترکیب‌های آلدیدها ایجاد کرده است. حدود ۶۰ سال بعد، فعالیت‌های دارویی این ترکیب‌ها نشان داده شد. به عنوان مثال، کینولین در ساختار ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین (شکل ۳) خواص ضد درد و مورفین را نشان داد.

بیست سال بعد، با پژوهش‌های گسترده مشخص شد که این شاخه از داروها برای قلب و عروق مفید است. ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌های از نوع شکل ۱ و جانشینی حلقه‌ی فنیل در موقعیت ۴ در سیستم دی‌هیدروپیریدین برای فعالیت‌های عروق کرونر مؤثر هستند. مشتق نیتروفنیل به عنوان نامزدی امیدوارکننده برای توسعه‌ی این دارو انتخاب و در ابتدای سال ۱۹۷۵ در آلمان به عنوان نیفیدپین رایج شد. سپس، مشتقات آن با خواص ضد فشار خون به‌طور مستقل تهیه شد. اندکی پس از کشف خاصیت‌های قلبی عروقی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین، مشخص شد این دسته از مواد با مهار یون‌های کلسیم به سلول‌های عضله‌های قلبی و عروقی وارد شده و از طریق کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ عمل می‌کنند [۹]. بر این اساس، بسیاری از مشتقات دی‌هیدروپیریدین در سال‌های بعد ساخته شد.



شکل ۲. طرح کلی ساخت دی‌هیدروپیریدین.



شکل ۳. مشتق دارویی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین.

تهیه‌ی داروهای نشان‌دار شده با کربن-۱۴ امکان بررسی دارو را در سیستم‌های زیست‌شناختی و بدن انسان راحت‌تر می‌کند. با توجه به شرایط خاص در طراحی ساخت ترکیب‌های نشان‌دار شده با کربن-۱۴، استفاده از واکنش‌های چندجزیی اهمیت ویژه‌ای دارد. بررسی انجام‌پذیری، نشان‌داری، شناسایی و خالص‌سازی ترکیب‌های نشان‌دار شده با کربن-۱۴ از شرایط منحصربه‌فرد واکنش‌های چندجزیی در توسعه‌ی حوزه‌ی پژوهش‌ها در زمینه‌ی ساخت و تهیه‌ی ترکیب‌های جدید در گروه داروهای ضدسرطان و ضدباکتریایی برای صنعت داروسازی است [۳، ۴]. واکنش‌های چندجزیی به فرایندهایی گفته می‌شود که در طی آن سه یا چند ماده هم‌زمان با هم ترکیب می‌شوند و بدون جداسازی فرآورده‌های میانی، محصول نهایی تولید می‌شود که از دیدگاه شیمی سبز نیز قابل توجه است. در ساخت، واکنش‌های آلی چندجزیی از ویژگی‌های زیادی برخوردارند که عبارت‌اند از: سادگی روش کار، کوتاه شدن مرحله‌های ساخت، شرایط ملایم واکنش، کاهش مسایل مربوط به خوردگی، استفاده‌ی کم‌تر از حلال‌ها، آسانی جداسازی و خالص‌سازی [۵]. از واکنش‌های چندجزیی برای ساخت ترکیب‌های هتروسیکل و به ویژه ترکیب‌های نشان‌دار استفاده می‌شود. ترکیب‌های هتروسیکل به لحاظ زیست‌شناختی در پزشکی و داروسازی جای‌گاه ویژه‌ای دارند. مشتق‌های دی‌هیدروپیریدین‌ها (DHPs) از خانواده‌ی هتروسیکل‌ها و از مولکول‌های فعال زیستی بوده و ساختاری ارزشمند برای بسیاری از ترکیب‌های مهم دارویی و زیست‌شناختی است و با استفاده از واکنش‌های چندجزیی ساخته می‌شوند [۶].

در سال‌های اخیر، ترکیبات که بر پایه‌ی مشتقات ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین هستند، با توجه به خواص ضدسرطانی و ضدباکتریایی‌اشان در پزشکی و داروسازی مورد توجه قرار گرفته‌اند. دی‌هیدروپیریدین‌ها به عنوان تعدیل‌کننده‌های کانال کلسیم و به‌طور گسترده برای درمان فشار خون بالا شناخته شده‌اند. مشتق‌های دی‌هیدروپیریدین فعالیت زیست‌شناختی و دارویی متنوعی از جمله، ضدسل، ضدتنج، ضدتومور، ضد درد و ضدالتهاب نشان داده‌اند. این موارد ظرفیت قابل توجه مشتق‌های دی‌هیدروپیریدین به عنوان یک منبع مناسب داروهای باارزش است [۷، ۸].

1. Arthur Rudolf Hantzsch

این روش‌ها را محدود می‌کند. به طور کلی مشتقات ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین به وسیله‌ی روش آرتور رودلف هانتش که شامل حلقوی شدن سه ترکیب آلدهید و مشتق‌های آمینی با یک ماده‌ی فعال متیلن کربونیل یا استیلنی است ساخته شده‌اند [۱۰، ۱۱]. در این پژوهش، از یک واکنش سه‌جزیی مؤثر با استفاده از بنزالدهید نشان‌دار، فنیل اتیل پروپیولیت و آنیلین برای تهیه‌ی مشتق ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین نشان‌دار استفاده شد. از مزیت‌های این روش می‌توان به کاهش زمان واکنش، افزایش بهره‌ی واکنش، سادگی روش، جداسازی و خالص‌سازی آسان اشاره کرد.

### ۱.۳ مراحل ساخت

به علت گران بودن ماده اولیه‌ی کربن-۱۴ طراحی مراحل ساخت مهم است. یکی از راه‌های جلوگیری از هدر رفتن کربن-۱۴ کوتاه کردن مراحل ساخت است که علاوه بر آن بازده واکنش و بهره‌ی رادیوشیمیایی را نیز افزایش می‌دهد. برای بهینه‌سازی و کوتاه کردن مراحل ساخت، ابتدا ساخت ترکیب دارویی مورد نظر به صورت غیرفعال با استفاده از واکنش سه‌جزیی و بررسی شرایط مختلف از ترکیب بنزالدهید با فنیل اتیل پروپیولیت و آنیلین انجام شد. باریم کربنات نشان‌دار با کربن-۱۴ به عنوان ماده‌ی اولیه در طی چند مرحله به بنزالدهید نشان‌دار تبدیل شد (شکل ۴) [۱۲]. از واکنش سه ترکیب بنزالدهید نشان‌دار، آنیلین و فنیل اتیل پروپیولیت، مولکول دارویی N- فنیل -۵،۳- دی‌کربوکسیلات-۶،۴،۲-تری‌فنیل-۴،۱- $^{14}\text{C}$  دی‌هیدروپیریدین ساخته شد و بهترین شرایط و درصد مخلوط حلال برای جداسازی و خالص‌سازی با ستون کروماتوگرافی تعیین شد.

### ۲.۳ تهیه‌ی بنزالدهید نشان‌دار

در ابتدا باریم  $^{14}\text{C}$  کربنات با استفاده از آزید در کوره با روش استاندارد به پتاسیم  $^{14}\text{C}$  سیانید [۱۳] و سپس، پتاسیم  $^{14}\text{C}$  سیانید در چند مرحله به  $^{14}\text{C}$  بنزالدهید تبدیل شد [۱۴]. طرح کلی ساخت بنزالدهید نشان‌دار با کربن-۱۴ در شکل ۴ نشان داده شده است.

در چهار دهه‌ی گذشته، تعداد زیادی از محصول‌های تجاری مشتق‌های دی‌هیدروپیریدین، مانند: نیمودیپین، نيزولدپین، نیترنودیپین، آملودیپین، فلودیپین، ایزادپین، منیدیپین، نیکاردیپین و نیلودیپین وارد بازار شده‌اند. بسیاری از مشتق‌های دی‌هیدروپیریدین‌ها خواص بازدارنده‌ی استرس، خواص ضدعقونی‌کننده و آنتی‌اکسیدانی دارند که به عنوان محافظ در برابر استرس اکسایشی و اختلالات مرتبط با آن استفاده می‌شوند. آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند در غلظت‌های پایین باعث جلوگیری و کندشدن فرایند اکسایش شوند. فعالیت آن‌ها بستگی به عامل‌های پیچیده‌ای از جمله ماهیت آنتی‌اکسیدان‌ها، شرایط اکسایش، خواص اکسایشی جزء مورد عمل<sup>۱</sup> و سطح اکسایش دارد [۹].

در این پژوهش، مشتق جدید دی‌هیدروپیریدین با نام N- فنیل-۵،۳- دی‌کربوکسیلات-۶،۴،۲-تری‌فنیل- $^{14}\text{C}$  ۴،۱- $^{14}\text{C}$  دی‌هیدروپیریدین نشان‌دار شده با کربن-۱۴ ساخته شد.

### ۲. مواد و دستگاه‌وری

باریم  $^{14}\text{C}$  کربنات از شرکت آمرشام خریداری شد. لایه‌ی نازک کروماتوگرافی (TLC)، سیلیکاژل (۶۳  $\mu\text{m}$  تا ۲۱۲  $\mu\text{m}$ ) و مواد و حلال‌های شیمیایی از شرکت‌های مرک، آلدریچ و فلوکا تهیه شدند. طیف زیرقرمز (IR) به وسیله‌ی طیف‌سنج تبدیل فوری‌ی زیرقرمز (FT-IR) ساخت شرکت بروکر و طیف تشدید (رزونانس) مغناطیسی هسته‌ی پروتون (H-NMR) با طیف‌سنج ۵۰۰ MHz ساخت شرکت واریان به دست آمد. اندازه‌گیری پرتوزایی با استفاده از شمارگر سوسوزن مایع مدل LS-۶۵۰۰ ساخت شرکت بکمن به انجام رسید.

### ۳. روش کار

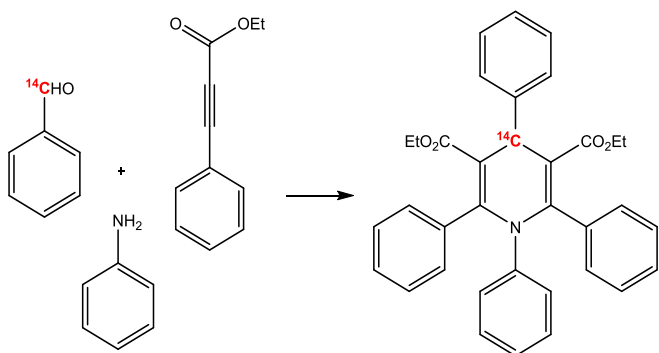
روش‌های ساخت گوناگونی با واکنش‌گرها و کاتالیزورهای مختلف برای ساخت ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها تحت شرایط متعارف یا اصلاح شده گزارش شده است. با این حال، بازده کم، چندین محصول جانبی، پیش ماده‌های گران‌قیمت، کاتالیست‌های مضر برای محیط زیست و زمان‌های طولانی واکنش، کاربرد

1. Substrate

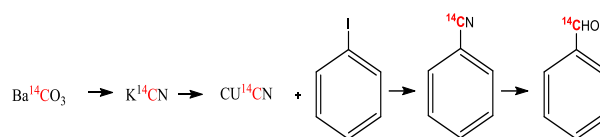
سولفات مس و سدیم هیدروژن سولفیت اضافه و به مدت ۱ h بازروان<sup>۱</sup> شد و رسوب خالص مس [<sup>۱۴</sup>C] سیانید به دست آمد. آن‌گاه، مس [<sup>۱۴</sup>C] سیانید با مقدار اضافی یدوبزن در حضور حلال دی‌متیل فرمامید (DMF) به [<sup>۱۴</sup>C] سیانوبزن تبدیل و بعد از هیدرولیز شدن، بنزآلدئید نشان‌دار با کربن-۱۴ حاصل شد [۱۲-۱۴].

### ۳.۳ تهیه‌ی مشتق جدید ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین

به یک بالون ته‌گرد ۲۵ میلی‌لیتری مخلوطی از ۰/۰۲ M (۳/۵ g) فنیل اتیل پروپیولیت، ۰/۰۱ M بنزآلدئید (۱/۱ g) و ۰/۰۱ M (۱/۰ g) آنیلین تازه تقطیر شده به همراه ۱ mL استیک‌اسید آماده منتقل و در دمای ۱۰۰°C به مدت ۴ h بازروان شد. پیش از تبخیر حلال و جداسازی و در هر مرحله با استفاده از تکنیک کروماتوگرافی لایه‌ی نازک از انجام و پیشرفت واکنش اطمینان حاصل شد. پس از آزمایش‌های مکرر و جداسازی در ستون کروماتوگرافی درصد بهینه‌ی مخلوط حلال (۹۵٪ کربن تتراکلرید + ۵٪ اتیل استات) برای شناسایی و جداسازی در ستون کروماتوگرافی به دست آمد. ستونی به قطر ۱ cm و به طول ۵۰ cm، پر شده با سلیکاژل برای جداسازی آماده و نمونه با مخلوط حلال کربن تتراکلرید/ اتیل استات (به نسبت ۹۵٪: ۵٪) خالص‌سازی شد. ترکیب خالص جدا شده (شکل ۵) با استفاده از تکنیک‌های طیف‌سنجی تبدیل فوریه‌ی زیرقرمز (FT-IR) و تشدید مغناطیسی هسته (H-NMR) مشخصه‌یابی شد.

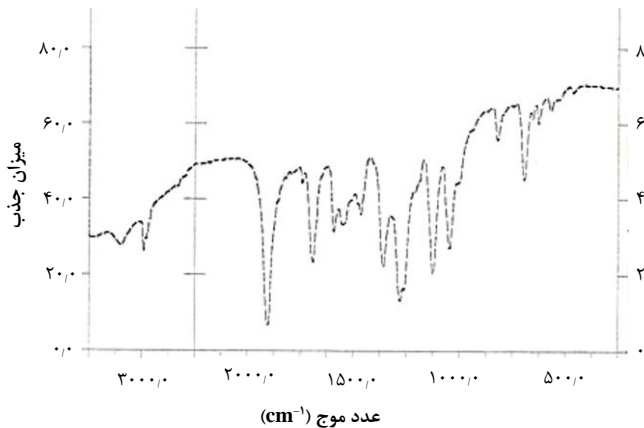


شکل ۵. طرح کلی ساخت N-فنیل-۵،۳-دی‌کربوکسیلات-۶،۴،۲-تری‌فنیل-۴،۱-<sup>۱۴</sup>C-دی‌هیدروپیریدین.

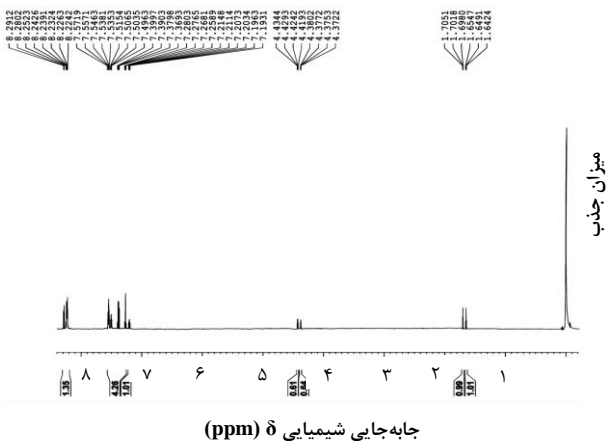


شکل ۴. طرح کلی ساخت بنزآلدئید نشان‌دار شده با کربن-۱۴.

برای تهیه‌ی بنزآلدئید نشان‌دار، مخلوطی از ۱/۱۲ g نمک پتاسیم آزید (KN<sub>۳</sub>) با ۷۵۱ g باریم [<sup>۱۴</sup>C] کربنات در یک هاون ساییده شد تا مخلوط یکنواختی به دست آید. مخلوط به یک لوله‌ی پیرکس به طول ۱۸ cm و قطر ۱/۵ cm منتقل و به آن ۱ g پتاسیم اضافه شد. سپس، لوله‌ی آزمایش تحت گاز نیتروژن قرار داده شد و با تله‌ی پیروگال و تله‌ی سولفوریک اسید غلیظ اکسیژن و رطوبت آن جذب شد. در ادامه، با حرارت شعله فلز پتاسیم ذوب و در کوره تا دمای تجزیه‌ی نمک پتاسیم آزید (حدود ۳۰۰°C تا ۴۰۰°C) به مدت ۵ min به آرامی حرارت داده شد. برای تکمیل واکنش به مدت ۳ min تا دمای ۷۵۰°C الی ۷۹۰°C گرم شد. سپس، نمونه تا دمای محیط سرد و با آب مقطر، پتاسیم باقی‌مانده خنثی شد. محلول، صاف شده و با آب مقطر چندبار شست‌وشو داده شد. محلول به بالون منتقل و با سیستم خلأ آب آن گرفته شد. برای جداسازی پتاسیم سیانید نشان‌دار شده با کربن-۱۴ مخلوط واکنش در دمای ازلت مایع به یک بالون منتقل و به آن فسفریک اسید و آب اکسیژنه به نسبت ۱:۱ اضافه و در یک سیستم ظروف بسته و تحت شرایط خلأ بالون گرم و در بالون دیگر که حاوی محلول بازی پتاسیم هیدروکسید و مس (II) هیدروکسید به نسبت ۱:۲ بود، گاز H<sup>۱۴</sup>CN جمع‌آوری شد. به نمونه محلول آهن (II) سولفات اضافه و تا نقطه‌ی جوش گرما داده شد. پس از سرد شدن، هیدروکلریک اسید به آن اضافه شد. ظهور رنگ آبی تیره نمایان‌گر حضور پتاسیم سیانید (K<sup>۱۴</sup>CN) است. محلول با اضافه شدن مقدار جزئی محلول نمک پتاسیم به آن آمونیاکی شده و با محلول نقره نترات ۰/۱ نرمال عیارسنجی شد. در نقطه‌ی پایانی که با پدیدار شدن رنگ زرد مشخص شد بازده حدود ۹۴٪ تعیین گردید. اندازه‌گیری با شمارگر سوسوزن مایع بازده حدود ۹۰٪ را تأیید کرد. در مرحله‌ی بعد برای تهیه‌ی مس (I) [<sup>۱۴</sup>C] سیانید، پتاسیم [<sup>۱۴</sup>C] سیانید به داخل یک بالون مناسب منتقل و به آن



شکل ۶. طیف FT-IR ترکیب N-فنیل-۵،۳-دی‌کربوکسیلات-۶،۴،۲-تری‌فنیل-۴،۱-دی‌هیدروپیریدین.



شکل ۷. طیف H-NMR ترکیب N-فنیل-۵،۳-دی‌کربوکسیلات-۶،۴،۲-تری‌فنیل-۴،۱-دی‌هیدروپیریدین.

مشتق‌های ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها دسته‌ی مهمی از مسدودکننده‌های کانال کلسیمی را تشکیل می‌دهند و به عنوان داروهای ارزشمند برای درمان بیماری‌های قلبی و عروقی از جمله پرفشاری خون و درمان سل شناخته می‌شوند. بررسی روش‌های جدید ساخت این ترکیب‌های آلی با توجه به کاربرد آن‌ها در صنایع دارویی و شیمیایی از اهمیت به سزایی برخوردار است. به علت افزایش شیوع بیماری سل و نیاز به داروهای جدید برای درمان آن از مشتق‌های N-فنیل-۴،۱-دی‌هیدروپیریدین، که مهارکننده‌ی مناسب و ضدسرطان است، به عنوان یک گروه جدید استفاده شده است. ترکیب‌های جدید مشتق N-فنیلی که خاصیت دارویی ضدسل دارد و ساختار آن در شکل ۸ مشاهده می‌شود، اخیراً گزارش شده است [۱۵].

#### ۴.۲ بهره‌ی رادیوشیمیایی و طیف‌ها

برای محاسبه‌ی فعالیت مواد پرتوزا از شمارگر سوسوزن مایع استفاده شد. ابتدا مقدار مشخصی از نمونه در حلال مناسب حل سپس ۰/۱ mL تا ۰/۲ mL از محلول در ویال پلی‌اتیلنی ریخته و به آن حلال و سیلانت اولیه و ثانویه اضافه و در زمان ۱۰ min به وسیله‌ی شمارگر سوسوزن مایع شمارش شد. ماده‌ی اولیه (بنزالدئید نشان‌دار) ۲۱۷ میلی‌گرم با فعالیت ۴۲۶ مگابکرل و ترکیب ساخته شده ۲۸۷ میلی‌گرم با فعالیت ۱۱۵ مگابکرل و با بهره‌ی رادیوشیمیایی ۲۷٪ برآورد شد که به وسیله‌ی طیف‌های شمارگر سوسوزن مایع و محاسبه‌ی فعالیت ویژه به دست آمده است. زمان بازداری (RF) محصول برابر ۰/۶۲ به دست آمد. در طیف زیرقرمز (FT-IR) (شکل ۶) قله‌ی مشاهده شده در  $3055 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوند Ar-H کششی، قله در  $1765 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوند استری C=O کششی، قله در  $790 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به پیوند Ar-H خمشی است. با توجه به قله‌های مشاهده شده، حضور گروه عاملی کربونیل (C=O) و پیوندهای هیدروژنی در بنزن (Ar-H) تأیید شد. در طیف H-NMR (شکل ۷) ترکیب N-فنیل-۵،۳-دی‌کربوکسیلات-۶،۴،۲-تری‌فنیل-۴،۱-دی‌هیدروپیریدین قله‌های زیر قابل مشاهده‌اند: قله‌های سه‌تایی در ۱/۶۴۲۴ تا ۱/۶۵۴۷ ppm و ۱/۶۹۸۰ تا ۱/۷۰۵۱ ppm مربوط به هیدروژن‌های گروه  $\text{CH}_2$ - در موقعیت‌های ۳ و ۵ حلقه؛ قله‌های چهارتایی در ۴/۳۷۲۲ تا ۴/۳۸۰۲ ppm و ۴/۴۱۹۳ تا ۴/۴۳۴۴ ppm مربوط به هیدروژن‌های گروه  $\text{CH}_2$ - در موقعیت‌های ۳ و ۵ حلقه؛ چند قله‌ی چندتایی در ۷/۱۹۳۱ تا ۸/۲۹۱۲ ppm مربوط به هیدروژن‌های گروه فنیل در موقعیت کربن ۱، ۲، ۴ و ۶ حلقه نشان‌دهنده‌ی این هستند که ترکیب N-فنیل-۵،۳-دی‌کربوکسیلات-۶،۴،۲-تری‌فنیل-۴،۱-دی‌هیدروپیریدین با موفقیت ساخته شده است.

#### ۴. بحث و نتیجه‌گیری

در شیمی آلی سنتزی جدید، واکنش‌های چندجزیی به عنوان ابزاری کارآمد و مؤثر ظهور کرده‌اند، زیرا ساخت مولکول‌های آلی پیچیده از مواد اولیه ساده و در دسترس می‌تواند به شیوه‌ای مؤثر، سریع و بدون جداسازی ترکیب‌های میانی به انجام رسد. در این نوع واکنش‌ها سه ترکیب یا بیش‌تر به منظور تشکیل آرمانی یک محصول که شامل بخش‌های اساسی همه‌ی مواد اولیه است، باهم دیگر واکنش می‌دهند. واکنش ساخت ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها از جمله‌ی این واکنش‌ها است.

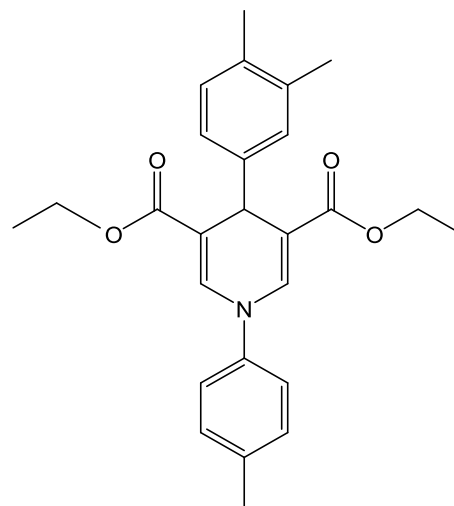


داروهایی ضد خود از مسیرهای متفاوتی بالا می‌برند. بنابراین، تهیهی داروهای جدید و بررسی عملکرد آنها امری ضروری است. فراورده‌های بسیاری با هدف بازدارندگی و آنتی‌باکتریال در حال بررسی است. گوناگونی این بازدارنده‌ها بسیار زیاد است و تهیهی گونه‌ی نشان‌دار آنها از یکسو دانش ساخت ترکیب‌های نشان‌دار با کربن-۱۴ را گسترش می‌دهد و از سوی دیگر بررسی‌های دارویی گونه‌ی نشان‌دار آنها، برای تأثیرات این‌گونه فراورده‌ها بر دیگر اندام‌ها به غیر از نقش اصلی آن، استفاده‌ی مؤثر و آسیب کم‌تر آنها را آشکار می‌سازد. ترکیب‌های نشان‌دار شده با ایزوتوپ‌هایی مانند کربن-۱۴ و یا تریتم به پیشرفت‌های متعدد در مطالعه‌های بیوشیمی، مسیرهای زیست‌ساخت<sup>۱</sup>، سازوکارهای آنزیم<sup>۲</sup>، کشف سازوکار واکنش‌های آلی<sup>۳</sup> و علوم زیست-محیطی<sup>۴</sup> کمک بسیاری کرده است.

بی‌تردید، در دسترس بودن منابع و دانش و روش‌های مناسب آماده‌سازی ترکیب‌های نشان‌دار می‌تواند در مسیر پیشرفت کمک فراوانی کند. بدون استفاده از ترکیب‌های ساخته شده‌ی نشان‌دار مانند کربن-۱۴ نمی‌توان به عملکرد مناسب و بهتر انواع داروهای تولیدی پی برد. از این‌رو، گسترش و بهره‌گیری از ترکیب‌های نشان‌دار یکی از کاربردهای صلح‌آمیز استفاده از فن‌آوری هسته‌ای است.

### تشکر و قدردانی

از همکاری صمیمانه دکتر محمد امینی در دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، دکتر امیرمصطفی جورابچی در دانشگاه بین‌المللی INTI، پژوهشکده‌ی مواد و سوخت هسته‌ای و پژوهشکده‌ی کشاورزی هسته‌ای سازمان انرژی اتمی ایران، آزمایشگاه گروه شیمی آلی دانشگاه آزاد اسلامی یزد و دکتر حجّت‌اله ماهانی برای طیف‌های H-NMR و تعیین واکنش‌پذیری نمونه‌های ساخته شده و تهیهی مواد شیمیایی و راهنمایی صمیمانه و مؤثر سپاس‌گزاری می‌شود.



شکل ۸. مشتق N-فنیلی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین.

در کار پژوهشی حاضر، ترکیب جدیدی از این خانواده با نام N-فنیلی-۵،۳-دی‌کربوکسیلات-۶،۴،۲-تری‌فنیلی-۴،۱-دی‌هیدروپیریدین و نشان‌دار شده‌ی آن با کربن-۱۴ ساخته شد. سازوکار واکنش منطبق با سازوکار ساخت آرتور رودلف هانتش است و علت انتخاب این روش، راحتی و تک‌مرحله‌ای بودن آن است.

در حال حاضر، بحث‌ها و مطالعات زیادی در زمینه‌ی مشتق‌های متقارن و نامتقارن و اثربخشی آنها در عملکرد دارو انجام می‌شود. موقعی که استخلاف‌های سمت چپ و راست ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین متفاوت باشند، مولکول به عنوان مرکز فضایی کایرال و نیز نامتقارن ایجاد می‌شود. گروه‌های مختلف در موقعیت‌های ۱، ۳، ۴ و ۵ حلقه‌ی مرکزی تأثیر تعیین‌کننده بر فعالیت دارویی ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها دارند. انانتیومرهای ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین نامتقارن معمولاً فعالیت زیست‌شناختی متفاوت نشان داده و حتی می‌توانند فعالیت متضاد با ترکیب متقارن را نشان دهد. ترکیب تهیه شده متقارن بوده ولی شکل فضایی نامتقارنی دارد و از لحاظ جنبه‌های کنفورماسیونی و فضایی و چرخش استخلاف‌های آن قابل تأمل و بررسی است و نیز زمینه‌ی پژوهش محاسباتی دارد. مقاومت دارویی باکتری‌ها و هم‌چنین مقاومت چند دارویی که باکتری را در برابر شمار بیش‌تری از گونه‌های دارویی به‌طور هم‌زمان مقاوم می‌سازد، یکی از بزرگ‌ترین تهدیدهای جامعه‌ی بشری در قرن ۲۱ است. باکتری‌ها و ویروس‌ها مقاومت و پایداری خود را در برابر

1. Biosynthetic pathways
2. Enzyme mechanisms
3. Elucidation of organic reaction mechanisms
4. Environmental sciences

## مراجع

1. M. Nami et al. *Preparation of fentanyl labeled with carbon-14*, Radiochemistry, **60** (1), 42 (2018).
2. A. Velena, et al. *1,4-Dihydropyridine derivatives: dihydronicotinamide analogues—model compounds targeting oxidative stress*, J. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, **35**, 1892412, (2016), doi: 10.1155/2016/1892412.
3. O. Arjomandi et al. *Strategy for <sup>14</sup>C-labeling of a series of bis (heteroaryl) piperazines*, J. Label Compd Radiopharm, **54** (7), 363 (2011).
4. M. Basooti, et al. *Synthesis of two carbon-14 analogue of Thioflavanones*, J. Label Compd Radiopharm, **60** (11), 550 (2017).
5. J. Zhu, and H. Bienayme, *Multicomponent Reactions* (Eds.) WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (2005).
6. A. Moshtaghi Zenouz, M. Raisossadat Oskuie, and S. Mollazadeh, *Synthesis of Novel Asymmetrical 1,4-Dihydropyridine Derivatives*, Synthetic Communications, **35**, 2895 (2005).
7. A. Mai et al. *Study of 1,4-dihydropyridine structural scaffold: discovery of novel sirtuin activators and Inhibitors*, J. Med. Chem. **52**, 5496 (2009).
8. R. Smits, B. Vigante, and G.W. Buchanan, *Synthesis of novel cationic 1,4-dihydropyridine and 3,4-dihydropyridone based fluororous amphiphiles for possible transmembrane delivery applications*, J. University of latvia faculty of chemistry dissertation, (2012) [dspace.lu.lv/dspace/bitstream/handle/7/4832/33548-Rufs\\_Smits](https://dspace.lu.lv/dspace/bitstream/handle/7/4832/33548-Rufs_Smits).
9. U. Pleiss, *1,4-Dihydropyridines (DHPs) – a class of very potent drugs: syntheses of isotopically labeled DHP derivatives during the last four decades*, J. Label Compd Radiopharm, **50**, 818 (2007).
10. J. Yanga et al. *A clean procedure for the synthesis of 1,4-dihydropyridines via Hantzsch reaction in water*, Green Chemistry Letters and Reviews, **6** (3), 262 (2013).
11. M. Nasr Esfahani, B. Karimi, and M. Behzadi, *A simple, Efficient, One-Pot Three-Component Domino Synthesis of Hantzsch Pyridines under Solvent-free Condition*, Journal Heterocyclic Chemistry, **46**, 931 (2009).
12. C.W. Perry, W. Burger, and C.M. Delaney, *Synthesis of <sup>14</sup>C-labeled 4-hydroxy indole as an intermediate for the preparation of (S)-2-[4-[2-[3-(indole-2-[<sup>14</sup>C]-4-yloxy)-2-hydroxy propylamine]-2-methylpropyl]-phenoxy] pyridine-5-carboxamide-glycolate*, J. Labeled Cpd. Radiopharm, **45**, 1146 (2002).
13. C.W. Perry, W. Burger, and C.M. Delaney, *An improved method of preparation of potassium cyanide-<sup>14</sup>C*, J. Labelled Comp Radiopharm, **16**, 645 (1978).
14. N. Saadatjoo et al. *Synthesis of the olanzapine labeled by carbon-14*, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, **59** (8), 325 (2016).
15. F. Lentz et al. *Discovery of novel N-phenyl 1,4-dihydropyridines with a dual mode of antimycobacterial activity*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **26**, 5896 (2016).