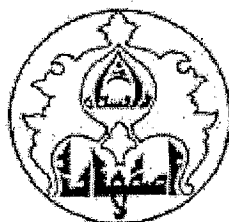


۱۲۹۹۱۵



دانشگاه اصفهان
دانشکده علوم
گروه شیمی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی

روش جدید و سریع اکسایش مشتقات ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین توسط
پیش‌برنده $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O} - [\text{bmim}]\text{Br}$

استادان راهنما:

دکتر احمدرضا خسروپور
دکتر مجید میرمحمدصادقی

پژوهشگر:

المیرا سلامی رنجبران

۱۳۸۸/۱۰/۲۷

مهر اطلاعات مدرک علمی بزرگ
تیمستر برکت

شهریور ماه ۱۳۸۷

۱۲۹۹۱۵

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 نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی
خانم المیرا سلامی رنجبران تحت عنوان

روش جدید و سریع اکسایش مشتقات ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین توسط

پیش برنده $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O} - [\text{bmim}]\text{Br}$

در تاریخ ۱۳۸۷/۶/۲۷ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه ... به تصویب نهایی رسید.

با مرتبه‌ی علمی استادیار امضاء

دکتر احمد رضا خسروپور استادان راهنمای پایان‌نامه

با مرتبه‌ی علمی استاد امضاء

دکتر مجید میرمحمدصادقی

با مرتبه‌ی علمی استاد امضاء

دکتر حمیدرضا معماریان

استاد داور داخل گروه

با مرتبه‌ی علمی استاد امضاء

دکتر عبدالحسین دباغ

استاد داور خارج گروه

امضای مدیر گروه

با ائتمان فراوان از اساتید بزرگوار جناب آقای دکتر خسرو پور و دکتر
میرمحمد صادقی بر پاس راه‌نمایی‌های صبورانه و حمایت‌های بی‌دریغشان و
باعرض ارادت خدمت اساتید گرانمایه جناب آقای دکتر معاریان و
دکتر دباع که زحمت داوری این پایان‌نامه را تقبل نمودند و با تشکر
از تمامی دانشجویان و دوستان عزیزم که در طی این تحقیق، خالصانه مرا
یاری نمودند.

تقدیم به

پدر و مادر مهربانم

و برادر عزیزم

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. آروماتیزه شدن ۴،۱- دی هیدروپیریدین‌ها توسط اکسیدان‌های مختلف مورد مطالعه قرار گرفته است. اغلب فرآیندهای اکسیداسیون گزارش شده با معایبی همچون مصرف اکسیدان‌های قوی و استفاده از معرف‌ها و حلال‌های سمی و گران قیمت همراه هستند.

از این جهت، در این پروژه، روشی جدید، کارا و سازگار با محیط زیست برای اکسیداسیون ۴،۱- دی هیدروپیریدین‌ها با استفاده از $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ تثبیت شده بر روی ۱- بوتیل-۳- متیل ایمیدازولیوم برمید ($[\text{bmim}]\text{Br}$) طراحی شده است. اکسیداسیون دی هیدروپیریدین‌های هانش یکی از روش‌های سنتز مشتقات پیریدین می‌باشد با توجه به این‌که دی هیدروپیریدین‌ها موادی گران قیمت هستند، در ادامه بررسی‌ها یک روش ساده، جدید و ارزان قیمت برای سنتز طیف وسیعی از پیریدین‌ها با استفاده از آریل آلدهیدها، اتیل استواسات و آمونیوم استات در حضور بیسموت نیترات پنج آبه تحت شرایط ریزموج ارائه شده است. این فرآیند حلقوی شدن- اکسیداسیون به صورت تک ظرف انجام می‌شود و مستقیم، کارا و سازگار با محیط زیست می‌باشد و برای اولین بار مورد مطالعه قرار گرفته است.

کلید واژه‌ها: ۴،۱- دی هیدروپیریدین، ۱- بوتیل-۳- متیل ایمیدازولیوم برمید، بیسموت نیترات پنج آبه

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه و پیشینه تحقیق

- ۱-۱- پیشینه دی هیدروپیریدین ها..... ۱
- ۲-۱- خصوصیات شیمیایی و ساختاری دی هیدروپیریدین..... ۲
- ۳-۱- فعالیت های بیولوژیکی و خواص دارویی ۴،۱- دی هیدروپیریدین ها..... ۴
- ۴-۱- سنتز ۴،۱- دی هیدروپیریدین ها..... ۸
- ۴-۱-۱- سنتز با استفاده از نمک های پیریدینیوم..... ۸
- ۴-۱-۲- سنتز از طریق واکنش های افزایش حلقوی..... ۱۰
- ۴-۱-۳- سنتز دی هیدروپیریدین ها از طریق واکنش های تراکمی..... ۱۰
- ۵-۱- واکنش های ۴،۱- دی هیدروپیریدین ها..... ۱۴
- ۵-۱-۱- اکسایش دی هیدروپیریدین ها..... ۱۴
- ۵-۱-۲- واکنش های افزایش حلقوی..... ۱۸
- ۵-۱-۳- واکنش های زنجر جانبی دی هیدروپیریدین ها..... ۱۸
- ۵-۱-۴- واکنش های افزایش نوکلئوفیلی..... ۱۹
- ۶-۱- کاربرد مایعات یونی در واکنش های شیمیایی..... ۲۰
- ۶-۱-۱- توصیف عمومی مایعات یونی..... ۲۰
- ۶-۱-۲- ویژگی های مایعات یونی..... ۲۰
- ۶-۱-۳- کاربردهای مایعات یونی..... ۲۱
- ۷-۱- کاربرد مشتقات بیسموت در واکنش های آلی..... ۲۴
- ۸-۱- کاربرد ریزموج در سنتز آلی..... ۲۷
- ۸-۱-۱- نحوه عملکرد تابش ریزموج..... ۲۷
- ۸-۱-۲- اثرات ریزموج..... ۲۷
- ۸-۱-۳- اثر مکانیسم بر میزان کارایی ریزموج..... ۲۹
- ۸-۱-۴- اثر موقعیت حالت گذار بر میزان کارایی ریزموج..... ۲۹
- ۸-۱-۵- تأثیر ریزموج بر گزینش پذیری..... ۲۹
- ۸-۱-۶- مثال هایی از کاربرد ریزموج در سنتز ترکیبات آلی..... ۳۰

فصل دوم: کارهای تجربی

- ۱-۲-۱- دستگاه‌های مورد استفاده..... ۳۲
- ۱-۱-۲- طیف سنج رزنانس مغناطیس هسته (NMR)..... ۳۲
- ۲-۱-۲- طیف سنج فروسرخ (IR)..... ۳۲
- ۳-۱-۲- دستگاه نقطه ذوب..... ۳۲
- ۴-۱-۲- اجاق ریزموج (MW)..... ۳۳
- ۵-۱-۲- طیف سنج جرمی (Mass)..... ۳۳
- ۲-۲- مواد مورد استفاده..... ۳۳
- ۳-۲- جداسازی و شناسایی محصولات..... ۳۳
- ۴-۲- سنتز دی‌اتیل ۴-آریل (آلکیل)- ۴،۱- دی هیدروپیریدین- ۵،۳- دی کربوکسیلات‌ها..... ۳۴
- ۱-۴-۲- سنتز دی‌اتیل ۴- (۴- متیل فنیل)- ۴،۱- دی هیدروپیریدین- ۵،۳- دی کربوکسیلات..... ۳۴
- ۲-۴-۱- سنتز دی‌اتیل ۴- (۴- برومو فنیل)- ۴،۱- دی هیدروپیریدین- ۵،۳- دی کربوکسیلات..... ۳۴
- ۵-۲- سنتز دی‌اتیل ۴- آریل (آلکیل)- ۶،۲- دی متیل- ۴،۱- دی هیدروپیریدین- ۵،۳- دی کربوکسیلات‌ها ۳۵
- ۱-۵-۲- سنتز دی‌اتیل ۴- (۴- متوکسی فنیل)- ۶،۲- دی متیل- ۴،۱- دی هیدروپیریدین- ۵،۳- دی کربوکسیلات..... ۳۷
- ۲-۵-۲- سنتز دی‌اتیل ۴- (۳- نیترو فنیل)- ۶،۲- دی متیل- ۴،۱- دی هیدروپیریدین- ۵،۳- دی کربوکسیلات..... ۳۷
- ۶-۲- بهینه سازی فرآیند اکسایش ۴،۱ دی هیدروپیریدین‌ها توسط $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ تثبیت شده بر روی مایع یونی $[\text{bmim}]\text{Br}$ ۴۰
- ۱-۶-۲- بهینه سازی میزان نسبت اکسند به واکنشگر..... ۴۰
- ۷-۲- اکسایش ۴،۱ دی هیدروپیریدین‌ها توسط $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ تثبیت شده بر روی مایع یونی $[\text{bmim}]\text{Br}$ ۴۰
- ۱-۷-۲- تهیه دی‌اتیل ۴- (۴- متیل فنیل)- پیریدین- ۵،۳- دی کربوکسیلات..... ۴۱
- ۲-۷-۲- تهیه دی‌اتیل ۴- (۳- نیتروفنیل)- ۶،۲- دی متیل پیریدین- ۵،۳- دی کربوکسیلات..... ۴۱
- ۸-۲- تبدیل آلدهیدها به پیریدین‌های مربوطه در حضور $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ و در غیاب حلال تحت شرایط ریزموج..... ۴۲

- ۴۲ ۱-۸-۲- بهینه سازی حلال واکنش
- ۴۳ ۲-۸-۲- بهینه سازی میزان نسبت مولی اکسنده به آلدهید
- ۴۳ ۳-۸-۲- بهینه سازی میزان نسبت مولی اتیل استواستات به آلدهید
- ۴۴ ۴-۸-۲- بهینه سازی توان دستگاه ریزموج
- ۴۴ ۹-۲- روش سنتز پیریدین ها از آلدهیدهای مربوطه تحت شرایط ریزموج
- ۴-۹-۲- تهیه دی اتیل (۳- نیتروفنیل)- پیریدین- ۵،۳- دی کربوکسیلات از آلدهید مربوطه تحت شرایط ریزموج ۴۵

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

- ۱-۳- اکسایش ۴،۱- دی هیدروپیریدین ها به پیریدین های مربوطه توسط $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O} - [\text{bmim}]\text{Br}$ ۴۶
- ۲-۳- بررسی فرآیند اکسایش توسط $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O} - [\text{bmim}]\text{Br}$
- ۳-۳- واکنش تک ظرف تبدیل آلدهیدها به پیریدین های مربوطه تحت شرایط ریزموج در حضور $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ و در غیاب حلال ۵۴
- پیوستها ۶۱
- منابع و مآخذ ۶۷

فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
۳۵	جدول ۱-۲- سنتر مشتقات ۴،۱- دی هیدروپیریدین بدون استخلاف در موقعیت ۲ و ۶.....
۳۸	جدول ۲-۲- سنتر ۴،۱- دی هیدروپیریدین‌های هانش.....
۴۰	جدول ۳-۲- تعیین میزان نسبت $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ به دی‌هیدروپیریدین ۲d در ۲ میلی‌مول از مایع یونی $[\text{bmim}]\text{Br}$
۴۲	جدول ۴-۲- اثر مایعات یونی مختلف در راندمان واکنش تبدیل ۳- نیتروبنزآلدهید به پیریدین مربوطه تحت شرایط ریزموج.....
۴۳	جدول ۵-۲- تعیین میزان نسبت مولی اکسنده به آلدهید.....
۴۳	جدول ۶-۲- تعیین میزان نسبت مولی اتیل‌استواتات به آلدهید.....
۴۴	جدول ۷-۲- بهینه سازی توان دستگاه ریزموج.....
۴۸	جدول ۱-۳- آروماتیزه شدن ۴،۱- دی هیدروپیریدین‌ها توسط $[\text{bmim}]\text{Br} \cdot \text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
۵۶	جدول ۲-۳- سنتر پیریدین‌ها از آلدهیدهای مربوط به صورت تک ظرف و تحت تابش ریزموج.....

فصل اول

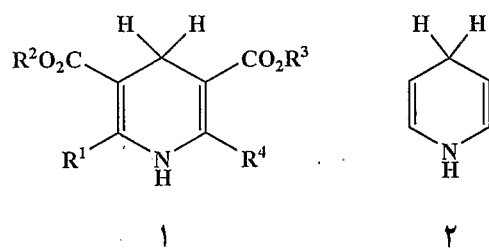
مقدمه و پیشینه تحقیق

۱-۱- پیشینه دی هیدروپیریدین‌ها

در سال ۱۸۸۲، آرتور هانتس^۱ برای نخستین بار ۴،۱-دی هیدرو-۶،۲-دی متیل پیریدین-۵،۳-دی

کربوکسیلات‌ها ۱ را سنتز کرد، که به نام استرهانش معروف شدند [۱] (شکل ۱-۱).

در سال ۱۹۶۵ ناپایدارترین ساختار دی هیدروپیریدین^۲ توسط کوک^۲ و لیونز^۳ سنتز شد [۲] (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱

در سال ۱۹۳۰ مشخص شد که کوآنزیم انتقال دهنده هیدروژن، یک مشتق کاهش یافته نیکوتین آمید^۴ است. از

آن پس مشتقات دی هیدروپیریدین به عنوان مدلی برای بررسی فعالیت کوآنزیم NADH^۵ مورد توجه قرار

گرفتند [۲].

^۱ - Arthur Hantzsch

^۲ - Cook

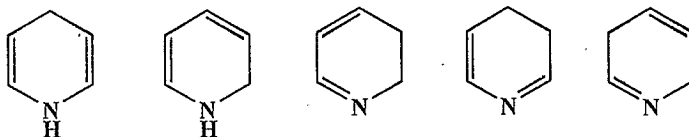
^۳ - Lyons

^۴ - Nicotinamide

^۵ - Nicotinamide Adenine Dinucleotide

۲-۱- خصوصیات شیمیایی و ساختاری دی هیدروپیریدین

در حالت تئوری برای دی هیدروپیریدین ها ۵ ایزومر وجود دارد (شکل ۲-۱):



شکل ۲-۱

اما در حقیقت، بیشتر دی هیدروپیریدین های شناخته شده دارای ساختار ۲،۱- یا ۴،۱- دی هیدرو هستند. علت این پایداری شرکت زوج الکترون نیتروژن در سیستم الکترونی π می باشد [۳]. با استفاده از واکنشهای انتقال هیدروژن مشخص شده است که ۴،۱- دی هیدروپیریدین ها پایداری بیشتری از ۲،۱- دی هیدروپیریدین های مشابه دارند [۴].

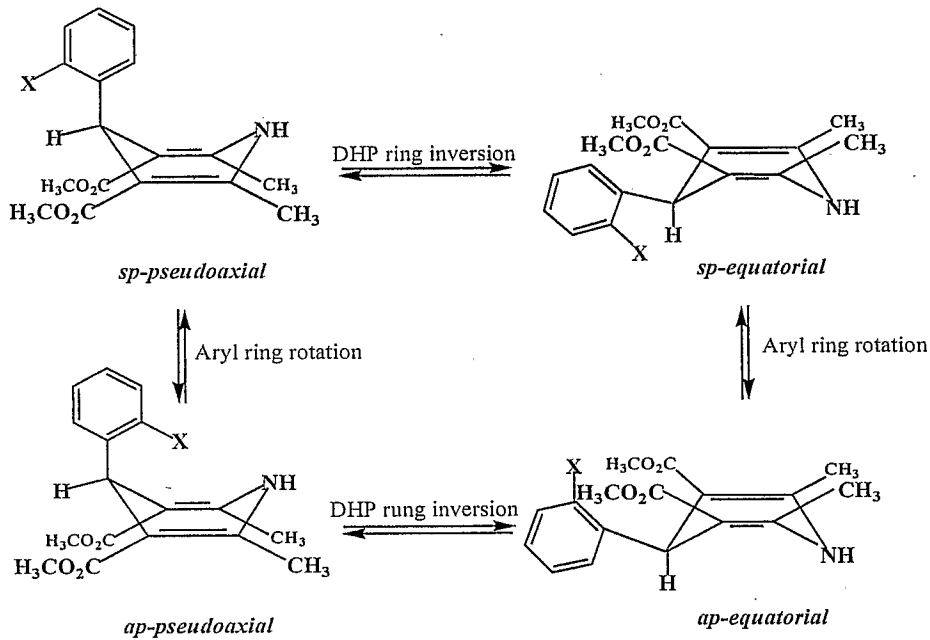
در مورد ۴،۱- دی هیدروپیریدین ها، حضور استخلاف های الکترون کشنده X و Y، در موقعیت های ۳ و ۵ از قبیل NO_2 ، CN ، COOR ، COR پایداری شیمیایی این ترکیبات را افزایش می دهند، در حالی که گروه های الکترون دهنده مانند OC_6H_5 و SC_6H_5 اثر ناپایدار کنندگی دارند [۵ و ۶].

مطالعات انجام شده بر روی ارتباط بین ساختار و فعالیت دی هیدروپیریدین ها نشان می دهد که ماهیت و موقعیت استخلاف ها بر روی حلقه دی هیدروپیریدین نقش مهمی در فعالیت های زیستی این ترکیبات دارد [۷ و ۸]. مطالعات اشعه X در مورد ۴،۱- دی هیدروپیریدین ها نشان می دهد که این ترکیبات دارای کنفورماسیون قایقی مسطح^۱ می باشند، بنابراین استخلاف ۴-آریل، موقعیت شبه محوری^۲ یا استوایی^۳ را اشغال می کند. در صورتی که گروه آریل دارای استخلاف اورتو و متا باشد، اگر این استخلاف نسبت به پیوند $\text{C}_4\text{-H}$ به صورت سین قرار بگیرد از پیشوند sp و چنانچه به صورت آنتی قرار بگیرد از پیشوند ap استفاده می شود [۹ و ۱۰] (شکل ۱-۳).

^۱ - Flat boat conformation

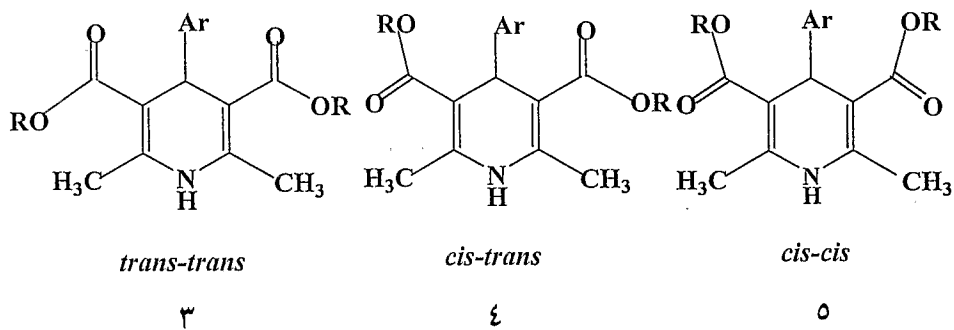
^۲ - Pseudoaxial

^۳ - Equatorial



شکل ۳-۱

سه کنفورماسیون ترانس-ترانس^۳، سیس-ترانس^۴، و سیس-سیس^۵ با توجه به جهت گیری گروه کربونیل نسبت به پیوند دو گانه مربوط، در دی هیدروپیریدین ها وجود دارد [۱۱] (شکل ۴-۱).



شکل ۴-۱

مطالعات ساختاری تعدادی از ۴،۱-دی هیدروپیریدین ها، نشان می دهد که (الف) با افزایش انحراف کربن موقعیت ۴ از حالت مسطح، فعالیت زیستی کاهش پیدا می کند [۱۲]، (ب) کنفورماسیون استخلاف ها در موقعیت های ۳ و ۵ و همچنین الگوی اتصال هیدروژن نقش مهمی در فعالیت این ترکیبات به عنوان کلسیم آنتاگونیست^۱ ایفا می کند [۱۳]، (ج) آرایش متعامد^۲ و موقعیت محوری استخلاف ۴-آریل عامل مهمی در

^۱ - Calcium antagonist

^۲ - Orthogonal arrangement

فعالیت دارویی این ترکیبات است [۱۱]، (د) در مورد برخی از ۴،۱- دی هیدروپیریدین ها، کنفورمر *sp* و حالت شبه محوری برای فعالیت این ترکیبات به عنوان کلسیم آنتاگونیست ضروری است [۱۱]، (ه) گروههای استری نقش مهمی در فعالیت دارویی این ترکیبات دارند [۱۱]، (ی) برای فعالیت این ترکیبات به عنوان کلسیم آنتاگونیست لازم است یکی از استخلافها در موقعیت ۳ یا ۵ به فرم سیس باشد [۱۱].

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

۴،۱- دی هیدروپیریدین‌ها ترکیبات قابل توجهی هستند، که کاربرد سنتزی، درمانی و بیوشیمیایی دارند. این ترکیبات قسمت فعال فرم کاهش یافته کوآنزیم نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NADH) یا شکل فسفات دار آن (NADPH) می‌باشند که نقش حیاتی در واکنش‌های احیاء زیستی از طریق انتقال هیدرید یا انتقال دو الکترون همراه با یک پروتون به سوسترای پیوند یافته به آنزیم در سیستم‌های زنده دارند. از این رو مشتقات ۴،۱- دی هیدروپیریدین‌ها به عنوان ترکیبات مدل برای مطالعه مکانیسم انتقال هیدروژن توسط آنزیم‌ها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۱۴ و ۱۵].

در سطح مولکولی، ۴،۱- دی هیدروپیریدین‌ها از طریق انسداد کانال‌های کلسیم در سلولهای ماهیچه‌ای و همچنین از طریق افزایش NO آزاد شده از اندوتلیوم^۱ موجب اتساع عروق^۲ می‌شوند [۱۶-۱۸]. در میان ترکیبات هتروسیکل با فعالیت دارویی مشابه (ورپامیل^۳ و دیلتیازم^۴)، ۴،۱- دی هیدروپیریدین‌ها قوی‌ترین قوی‌ترین کلسیم آنتاگونیست‌ها هستند. این ترکیبات در درمان فشار خون، تصلب شرایین^۵ و دیگر بیماریهای مربوط به رگهای کرونر قلب^۶ به کار می‌روند. ضربان قلب را کاهش می‌دهند و کارکرد آن را آسان می‌کنند [۱۹].

۴،۱- دی هیدروپیریدین‌ها دارای محدوده وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی از قبیل خواص ضد دیابت^۷ [۲۰ و ۲۱]، ضد میکروبی^۸ [۲۲]، ضد التهاب^۹ [۲۳]، تنظیم کننده و تعدیل کننده اعصاب و ضد تشنج^{۱۰} [۲۴]، ضد

1 - Endothelium
2 - Vasodilation
3 - Verapamil
4 - Diltiazem
5 - Atherosclerosis
6 - Coronary diseases
7 - Antidiabet
8 - Antimicrobial
9 - Anti-inflammatory
10 - Anticonvulsant

موضعی^۱ [۲۵]، ضد آنزیم^۲ [۲۶]، ضد قارچ^۳، محافظت از پیری^۴ [۲۷] و محافظت کبدی [۲۸] می‌باشند. این ترکیبات برای درمان اختلالات قلبی و عروقی^۵، سرطان، ایدز و سندرم ریناد^۶ و انفارکتوس^۷ کاربرد دارند [۲۹].

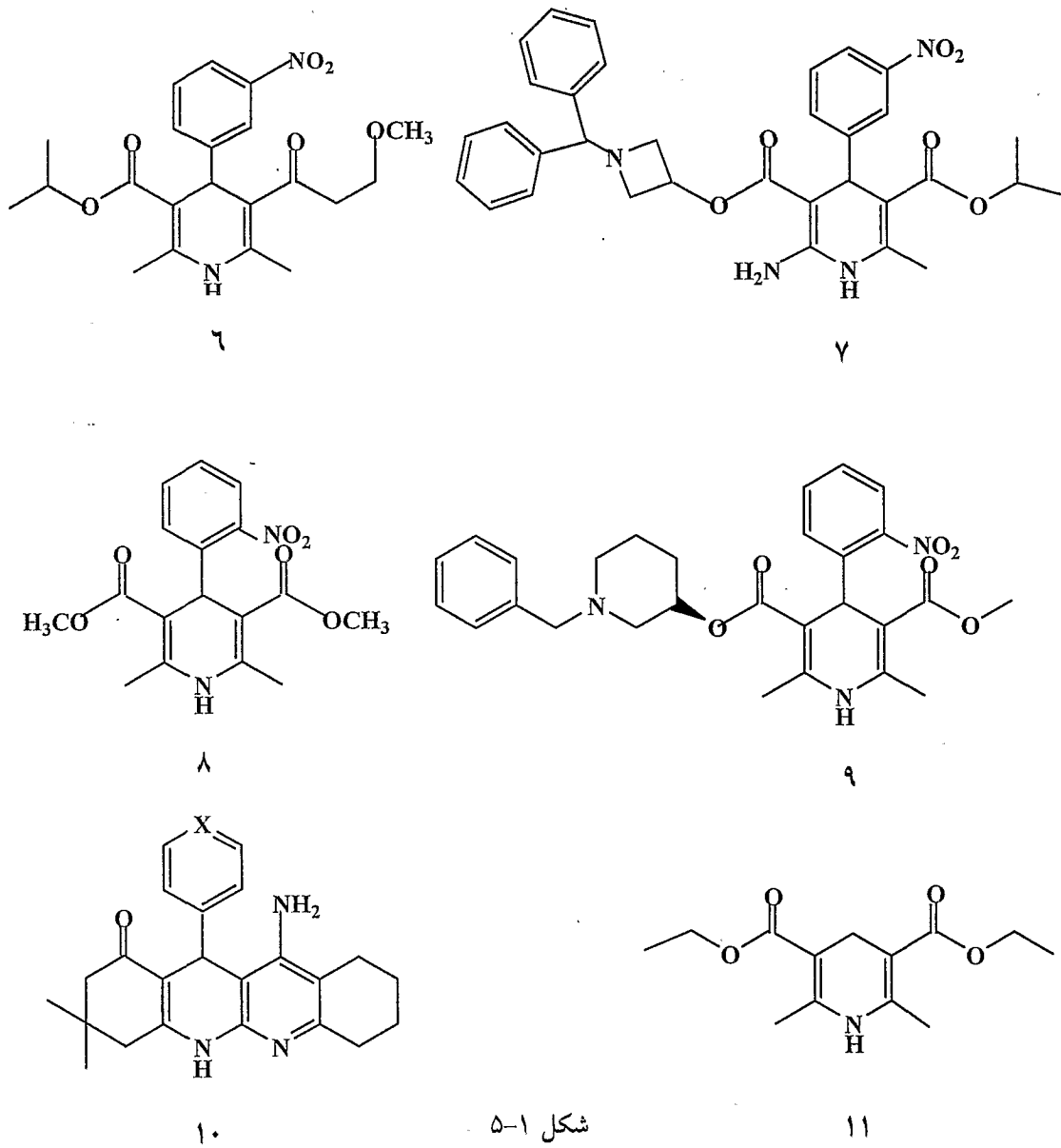
فعالیت برخی از دی‌هیدروپیریدین‌ها به عنوان آنتی‌اکسیدان^۸ مورد بررسی قرار گرفته است و مشخص شده که این خاصیت مستقل از فعالیت آنها به عنوان مسدود کننده کانال کلسیم است. حضور گروه‌های متیل در موقعیت‌های ۲ و ۶ برای فعالیت این ترکیبات به عنوان کلسیم آنتاگونیست ضروری است، اما نقشی در عمل آنها به عنوان آنتی‌اکسیدان ندارد [۳۰]. فعالیت این ترکیبات به عنوان آنتی‌اکسیدان به واکنش پذیری این ترکیبات در مقابل گونه‌های رادیکالی مربوط می‌شود [۳۱].

دی‌هیدروپیریدین‌ها نقش مهمی در انتقال دارو به مغز ایفا می‌کنند. این مکانیسم برای انتقال نوروپپتیدها^۹، آنتی‌اکسیدان‌ها و شبه‌هورمون‌ها^{۱۰} به کار می‌رود [۳۲].

امروزه درمان بیماران سرطانی از مهمترین مباحث مورد توجه دانشمندان است. مقاومت چند دارویی^{۱۱} (MDR)، یک مانع پزشکی در شیمی‌درمانی بیماران سرطانی است. پمپ‌های انتشار غشایی، عواملی که مانع رشد و تکثیر سلول می‌شوند را قبل از اینکه به سیتوزول برسند، به خارج انتقال می‌دهند. مهمترین راه برای غلبه بر MDR مهار فعالیت ناقل است. در میان عوامل معکوس کننده این مقاومت، دی‌هیدروپیریدین‌ها به صورت گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۳۳ و ۳۴].

خواص دارویی ویژه تعدادی از ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها، موجب شده که این ترکیبات مورد توجه محققان قرار بگیرند.

-
- 1 - Antischemia
 - 2 - Antiangina
 - 3 - Antifungal
 - 4 - Geroprotective
 - 5 - Cardiovascular
 - 6 - Raynaud's syndrome
 - 7 - Infarction
 - 8 - Antioxiant
 - 9 - Neuropeptides
 - 10 - Hormone Analogues
 - 11 - Multidrug resistance



به عنوان مثال نیمودیپین^۱ از انقباض ناگهانی عروق مغز^۲ و خونریزی مغزی جلوگیری می کند. نیمودیپین جریان خون به بافت های آسیب دیده مغز را افزایش می دهد و برای درمان سردردهای میگرنی تجویز می شود. علاوه بر این از دریافت سلولی نوکلئوزیدها مانند آدنوزین^۳ ممانعت می کند. آدنوزین از مهمترین نوکلئوزیدهای فیزیولوژیکی است و در کنترل اتساع عروق و تورم و التهاب نقش دارد (شکل ۵-۱).

1 - Nimodipine
 2 - Cerebral Vasospasm
 3 - Adenosine

آزلیدپین^۱، مسدود کننده کانال کلسیم است و از بزرگ شدن و تصلب قلب جلوگیری می کند [۳۶]. علاوه بر این در بیماران مبتلا به دیابت، مقاومت در مقابل انسولین، موجب افزایش انسولین در بافتها می شود که با افزایش اکسایش همراه است. افزایش گونه های اکسیژن فعال موجب آسیب دیدگی کلیه در افراد مبتلا به دیابت می شود. آزلیدپین به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی از این آسیب دیدگی جلوگیری می کند [۳۷ و ۳۸] (شکل ۵-۱).

نیفیدپین^۲، علاوه بر این که در درمان فشار خون و کاهش ضربان قلب مؤثر است، خطر حمله قلبی مجدد را تا ۲۹٪ کاهش می دهد و از پیشرفت بیماریهای کلیوی^۳ جلوگیری می کند [۳۹] (شکل ۵-۱).

بنیدپین^۴، مسدود کننده کانال های کلسیم می باشد و برای درمان فشار خون و آنژین به کار می رود و محافظت کننده قلب و اعصاب می باشد [۴۰]. از طریق کاهش غلظت کلسیم سلولی مانع سنتز آلدوسترون^۵ در قشر غدد فوق کلیوی می شود. آلدوسترون به میزان اضافی موجب نقص در فعالیت های میوکاردی^۶ و کلیوی می شود، از این رو بنیدپین برای درمان بیماریهای کلیوی و قلبی مورد استفاده قرار می گیرد [۴۱] (شکل ۵-۱).

ترکیبات هیبریدی که با استفاده از ۴،۱- دی هیدروپیریدین ها و تاکرین^۷ سنتز می شوند، مانند تاکری پیریمیدون^۸، از طریق مهار استیل کولین استراز^۹ و جلوگیری از مرگ سلولهای مغزی، از بروز آلزایمر^{۱۰} جلوگیری می کنند [۴۲] (شکل ۵-۱).

دیلودین^{۱۱}، دارای خواص آنتی اکسیدانی و به دام اندازی رادیکال آزاد است [۴۳]. در کشاورزی دیلودین برای افزایش رشد و به عنوان پشتیبان غذایی برای احشام کاربرد دارد. به دلیل خاصیت محافظت پرتویی این ترکیب اخیراً برای کاهش اثرات جانبی رادیوتراپی (پرتودرمانی) در درمان بیماران سرطانی استفاده می شود [۴۴] (شکل ۵-۱).

^۱ - Azelnidipine

^۲ - Nifedipine

^۳ - Benidipine

^۴ - Renal

^۵ - Aldosterone

^۶ - Myocardial

^۷ - Tacrine

^۸ - Tacipyrimidones

^۹ - Acetylcholinesterase

^{۱۰} - Alzheimer

^{۱۱} - Diludin

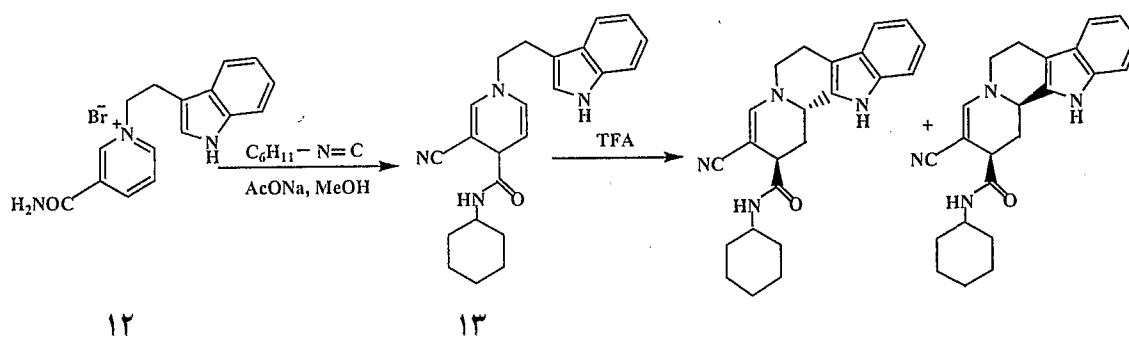
تعدادی از این ترکیبات مانند فلودیپین^۱، آزودیپین^۲، آملودیپین^۳ [۴۷ و ۴۸] و نیکاردیپین^۴ [۴۹] از پر فروش ترین داروها، در میان داروهای تجویز شده برای جلوگیری از انسداد عروق هستند.

۴-۱- سنتز ۴،۱- دی هیدروپیریدین ها

۴-۱-۱- سنتز با استفاده از نمک های پیریدینیوم

افزایش طیف وسیعی از نوکلئوفیل ها به نمک های پیریدینیوم، یکی از روشهای تهیه دی هیدروپیریدین ها می باشد. در این مسیر سنتزی نمکهای N- آسیل پیریدینیوم نسبت به نمک های N- آلکیل مشابه واکنش پذیرتر (الکتروفیل تر) هستند که سنتز توسط آنها منجر به تهیه دی هیدروپیریدین های پایدارتر (مقاوم در مقابل اکسایش بعدی) می شود [۵۰].

به عنوان مثال، افزایش مکان گزین سیکلو هگزیل ایزوسیانید به نمک N- بنزیل ۱۲ منجر به تشکیل دی هیدروپیریدین ۱۳ می شود [۵۱] (شکل ۶-۱).



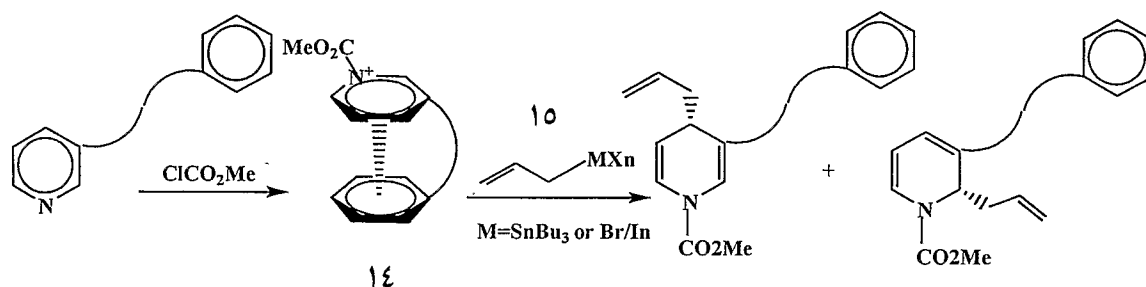
شکل ۶-۱

برهمکنش انولات ها با نمک های پیریدینیوم نیز منجر به تشکیل دی هیدروپیریدین ها می شود. از این روش برای سنتز ایندول آلکالوئیدها استفاده شده است [۵۲].

- 1 - Felodipine
- 2 - Azedipine
- 3 - Amlodipine
- 4 - Nicardipine

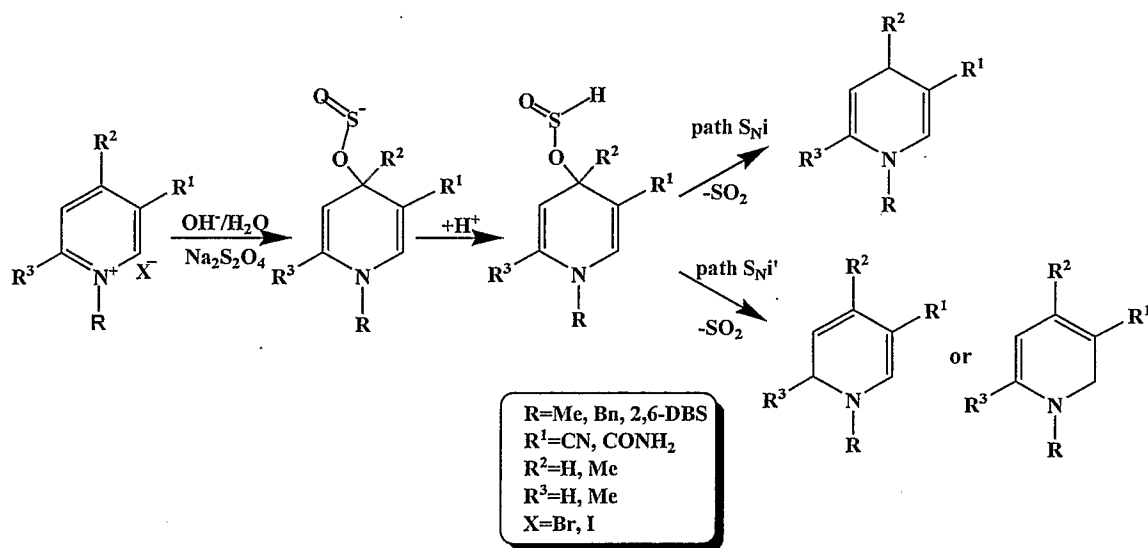
افزایش معرف‌های آلی فلزی از قبیل ارگانوروی و معرف‌های گرینارد به نمک‌های پیریدینیوم به صورت گسترده برای تهیه دی‌هیدروپیریدین‌ها مورد استفاده قرار گرفته است [۵۳].

به عنوان مثال، آلایله کردن مکان‌گزین و فضاگزین نمک‌های پیریدینیوم و کینولینیوم از طریق افزایش معرف آلایل ایندیوم یا آلایل تری بوتیل تین ۱۵ به π -کمپلکس کاتیون واسطه ۱۴ انجام می‌شود (شکل ۷-۱).



شکل ۷-۱

واکنش با آلایل ایندیوم و آلایل تری بوتیل تین منجر به تشکیل محصول افزایشی ۲،۱- به طور عمده می‌شود. در حالیکه با افزایش پیرینیل ایندیوم محصول افزایشی ۴،۱- با مکان‌گزینی و فضاگزینی خوب به دست می‌آید [۵۴]. احیاء پیریدین‌ها و نمک‌های پیریدینیوم توسط هیدریدهای فلزی اغلب منجر به تشکیل مخلوطی از ۲،۱- و ۴،۱- دی‌هیدروپیریدین‌ها می‌شود، اما واکنش احیاء با دی‌تیونیت به صورت مکان‌گزین برای سنتز ۴،۱- دی‌هیدروپیریدین‌ها به کار می‌رود. البته در برخی موارد، مقادیر مختلفی از ۲،۱- یا ۶،۱- دی‌هیدروپیریدین‌ها نیز در کنار محصول ارجح تشکیل می‌شود (شکل ۸-۱).



شکل ۸-۱