



وزارت علوم تحقیقات و فناوری  
دانشگاه تربیت معلم آذربایجان  
دانشکده علوم پایه  
گروه شیمی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد  
رشته شیمی - گرایش آلی

عنوان :

سنتز مشتقات ۶- آمینو-۱و۴- دی هیدروپیریدین

استاد راهنما:

دکتر عادلہ مشتقی

استاد مشاور:

دکتر حسن ولی زاده

پژوهشگر:

داود مقنی

بهمن ۸۹

تبریز - ایران

## هدف پژوهش:

با توجه به اینکه ۴-آریل - ۱و۴- دی هیدرو پیریدینها و ۴-آریل -H-۴-پیرانها به عنوان مسدود کننده های کانال کلسیم یا آنتاگونیستهای کلسیم باعث کاهش ورود یون کلسیم از غشاء سلولی به درون سلولها می شوند و از طرفی غلظت بیش از حد یون کلسیم یک فاکتور مهم برای آغاز فرایند مرگ سلولی است که عامل بیماریهایی مانند آلزایمر می باشد. این ترکیبات اخیرا برای درمان بیماریهای عصبی مانند آلزایمر بسیار مورد توجه قرار گرفته اند. ما در صدد برآمدیم انواع مختلفی از این خانواده ترکیبات را تهیه کنیم. همچنین ما تلاش کردیم در سنتز این مواد از پروتکل های شیمی سبز که شامل عدم استفاده از حلال و حرارت در انجام واکنش های شیمیایی می باشد پیروی کنیم.

## چکیده:

۴-آریل-۱و-۴دی هیدروپیریدین ها، ۴-آریل-۴H-پیران ها و کرومن ها به علت بلوکه کنندگی کانال های کلسیم و خواص بیولوژیکی دیگر بسیار مورد توجه هستند. تاثیر ترکیبات دارای استخلاف آمین این نوع مواد بر روی سیستم عصبی انسان قبلا به اثبات رسیده است. بنابراین سعی شده است برای تهیه مشتقات مختلفی از این ترکیبات روشهایی با کارایی بیشتر ابداع شود. کارایی یک سنتز شیمیایی نه فقط با پارامترهایی از قبیل انتخابگری واکنش و راندمان محصولات تعیین می شود، بلکه عواملی از قبیل مواد خام واکنش، زمان، انرژی مورد نیاز، و همچنین سمیت و خطرات مواد شیمیایی را نیز شامل می شود. بنا بر این تعداد مراحل انجام یک واکنش، از مهمترین عوامل تعیین کننده کارایی یک سنتز می باشد که در شیمی سبز نیز بر آن تاکید شده است. در این راستا:

(i) مشتقات ۶-آمینو-۵-سیانو-۲-متیل-۴-آریل-۴H-پیران-۳-کربوکسیلاتهای I، II، III، V و XIII طی یک واکنش تک ظرفی- دو مرحله ای با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک، مالونو نیتریل، اتیل استواسات و استات آمونیم در شرایط بدون حلال با استفاده از روش Grinding تهیه شدند. (ii) مشتقات I-XIII این ترکیبات طی یک واکنش سه جزئی، با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک، مالونو نیتریل، اتیل استواسات، در حضور استات آمونیم و ید ملکولی (۱۵٪ مولی، به عنوان کاتالیزور) در چند قطره اتانول در دمای محیط سنتز شدند. (iii) مشتقات I-XIII این ترکیبات طی یک واکنش سه جزئی، با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک، مالونو نیتریل، اتیل استواسات، در حضور استات آمونیم و ید ملکولی (۱۵٪ مولی) در چند قطره اتانول در دمای محیط تحت امواج التراسوند با راندمان بالا تهیه شدند. (iv) مشتقات کرومن XIV و XV طی یک واکنش سه جزئی، با استفاده از آلدهیدهای آروماتیک، مالونو نیتریل و دیمدون در حضور استات آمونیم به عنوان کاتالیزور در شرایط بدون حلال تحت Grinding تهیه شدند. (v) ترکیب دی متیل ۶-آمینو-۵-سیانو-۴-هیدرو-۴-۳-متوکسی فنیل-۱-فنیل پیریدین-۳و۲-دی کربوکسیلات XVI طی یک واکنش چهار جزئی، با استفاده از ۳-متوکسی بنزالدهید، دی متیل استیلن دی کربوکسیلات، مالونونیتریل و آنیلین در حلال اتانول در دمای محیط تهیه شد.

کلید واژه ها : ۱و-۴دی هیدرو پیریدین، ۴H-پیران، کرومن، الترا سوند، Grinding

چکیده فارسی.....یک

فصل اول: مقدمه

۱-۱- مقدمه ..... ۱

۱-۲- جنبه های کنفورماسیونی او ۴- دی هیدروپیریدینها و رابطه آن با فعالیت ..... ۳

۱-۲-۱- کنفورماسیونهای حلقه او ۴- دی هیدروپیریدین و موقعیت استخلاف ۴- آریل ..... ۴

۱-۲-۲- تاثیر گروههای استر بر روی فعالیت دارویی ..... ۶

۱-۲-۲-۱- کنفورماسیون گروههای استر ..... ۶

۱-۳- سنتز او ۴- دی هیدروپیریدینها ..... ۷

۱-۳-۱- سنتز هانچ و تراکم های حلقوی مرتبط ..... ۷

۱-۴- او ۴- دی هیدرو پیریدینهای دارای استخلاف آمین ..... ۹

۱-۵- واکنشهای بدون حلال ..... ۱۱

۱-۵-۱- ملاحظات مکانیستیکی در واکنشهای بدون حلال ..... ۱۲

۱-۵-۲- مکانو شیمی (Grinding) ..... ۱۳

۱-۵-۳- تابش مایکروویو ..... ۱۴

۱-۵-۴- تابش التراسوند ..... ۱۵

۱-۵-۵- گرما دادن دمایی معمول ..... ۱۶

۱-۶- سنتز او ۴- دی هیدروپیریدینها در شرایط بدون حلال ..... ۱۷

۷-۱- پیرانها ..... ۲۱

۱-۷-۱- روشهای سنتز ۴H-پیرانها ..... ۲۲

۱-۷-۱-۱- از پیش مواد ۵-دی کربونیل ..... ۲۲

۱-۷-۱-۲- روش مشابه سنتز هانتش ..... ۲۳

۱-۷-۱-۳- استفاده از روش دیلز-آلدر ..... ۲۵

۱-۷-۲- سنتز ۴H-پیرانها در شرایط بدون حلال ..... ۲۵

هدف پژوهش ..... ۲۸

### فصل دوم: بخش تجربی

۱-۲- مشخصات کلی در مورد دستگاهها ..... ۳۰

۲-۲- واکنش آلدهید آروماتیک ، مالونو نیتریل ، اتیل استو استات و استات آمونیم تحت

Grinding ..... ۳۰

۲-۳- واکنش آلدهید آروماتیک ، مالونو نیتریل ، اتیل استو استات و استات آمونیم در حضور ید

ملکولی به عنوان کاتالیزور ..... ۳۱

۲-۴- واکنش آلدهید آروماتیک ، مالونو نیتریل ، اتیل استو استات و استات آمونیم با استفاده از روش

التراسوند ..... ۳۱

۲-۵- واکنش آلدهید آروماتیک ، مالونو نیتریل ، دیمدون و استات آمونیم با استفاده از روش

Grinding ..... ۳۹

۲-۶- واکنش ۳-متوکسی بنزالدهید، مالونو نیتریل، آنیلین و دی متیل استیلن دی

کربوکسیلات ..... ۴۰

## فصل سوم: نتایج و بحث

- ۳-۱- استفاده از روش Grinding در سنتز ..... ۴۲
- ۳-۱-۱- واکنش بنزالدهید، مالونو نیتریل، اتیل استو استات و استات آمونیم تحت شرایط Grinding ..... ۴۲
- ۳-۲- واکنش آلدهید آروماتیک، مالونو نیتریل، اتیل استو استات و استات آمونیم در حضور ید ملکولی به عنوان کاتالیزور ..... ۴۴
- ۳-۳- واکنش آلدهید آروماتیک، مالونو نیتریل، اتیل استو استات و استات آمونیم در حضور ید ملکولی به عنوان کاتالیزور در حضور امواج التراسوند ..... ۴۷
- ۳-۴- مشخصات طیفی ترکیب I ..... ۴۹
- ۳-۴-۱- طیف IR (قرص KBr) ..... ۴۹
- ۳-۴-۲- طیف  $^1\text{H NMR}$  (۳۰۰ MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ..... ۴۹
- ۳-۴-۳- طیف  $^{13}\text{C NMR}$  (۷۵ MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ..... ۵۰
- ۳-۴-۴- طیف جرمی ..... ۵۱
- ۳-۴-۵- نتایج آنالیز عنصری ..... ۵۱
- ۳-۵- مشخصات طیفی ترکیب II ..... ۵۱
- ۳-۵-۱- طیف IR (قرص KBr) ..... ۵۱
- ۳-۵-۲- طیف  $^1\text{H NMR}$  (۳۰۰ MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ..... ۵۲
- ۳-۵-۳- طیف  $^{13}\text{C NMR}$  (۷۵ MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ..... ۵۲
- ۳-۵-۴- طیف جرمی ..... ۵۳

- ۵۳.....نتایج آنالیز عنصری ۵-۵-۳
- ۵۴.....مشخصات طیفی ترکیب III ۶-۳
- ۵۴.....طیف IR (قرص KBr) ۱-۶-۳
- ۵۴..... $^1\text{H NMR}$  (۴۰۰MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ۲-۶-۳
- ۵۵..... $^{13}\text{C NMR}$  (۱۰۰ MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ۳-۶-۳
- ۵۶.....طیف جرمی ۴-۶-۳
- ۵۶.....نتایج آنالیز عنصری ۵-۶-۳
- ۵۶.....مشخصات طیفی ترکیب IV ۷-۳
- ۵۶.....طیف IR (قرص KBr) ۱-۷-۳
- ۵۷.....طیف  $^1\text{H NMR}$  (۳۰۰MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ۲-۷-۳
- ۵۷.....طیف  $^{13}\text{C NMR}$  (۷۵ MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ۳-۷-۳
- ۵۸.....طیف جرمی ۴-۷-۳
- ۵۸.....نتایج آنالیز عنصری ۵-۷-۳
- ۵۹.....مشخصات طیفی ترکیب V ۸-۳
- ۵۹.....طیف IR (قرص KBr) ۱-۸-۳
- ۵۹.....طیف  $^1\text{H NMR}$  (۴۰۰ MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ۲-۸-۳
- ۶۰.....طیف  $^{13}\text{C NMR}$  (۱۰۰MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ۳-۸-۳
- ۶۱.....طیف جرمی ۴-۸-۳

- ٦١.....٣-٨-٥-نتايح آناليز عنصرى
- ٦١.....٣-٩-٩- مشخصات طيفى تركيب VI
- ٦١.....٣-٩-١- طيف IR (قرص KBr)
- ٦٢.....٣-٩-٢- طيف  $^1\text{H NMR}$  (٣٠٠MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ٦٢.....٣-٩-٣- طيف  $^{13}\text{C NMR}$  (٧٥ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ٦٣.....٣-١٠-١- مشخصات طيفى تركيب VII
- ٦٣.....٣-١٠-١- طيف IR (قرص KBr)
- ٦٤.....٣-١٠-٢- طيف  $^1\text{H NMR}$  (٤٠٠ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ٦٤.....٣-١٠-٣- طيف  $^{13}\text{C NMR}$  (١٠٠MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ٦٥.....٣-١٠-٤- طيف جرمى
- ٦٥.....٣-١٠-٥- نتايح آناليز عنصرى
- ٦٦.....٣-١١-١١- مشخصات طيفى تركيب VIII
- ٦٦.....٣-١١-١- طيف IR (قرص KBr)
- ٦٦.....٣-١١-٢- طيف  $^1\text{H NMR}$  (٣٠٠ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ٦٧.....٣-١١-٣- طيف  $^{13}\text{C NMR}$  (٧٥ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ٦٧.....٣-١١-٤- طيف جرمى
- ٦٨.....٣-١١-٥- نتايح آناليز عنصرى
- ٦٨.....٣-١٢-١٢- مشخصات طيفى تركيب IX



- ٦٨..... ٣-١٢-١- طيف IR (قرص KBr)
- ٦٩..... ٣-١٢-٢- طيف  $^1\text{H NMR}$  (٤٠٠ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ٦٩..... ٣-١٢-٣- طيف  $^{13}\text{C NMR}$  (١٠٠ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ٧٠..... ٣-١٢-٤- طيف جرمي
- ٧٠..... ٣-١٢-٥- نتايج آناليز عنصري
- ٧١..... ٣-١٣-١- مشخصات طيفي تركيب X
- ٧١..... ٣-١٣-١- طيف IR (قرص KBr)
- ٧١..... ٣-١٣-٢- طيف  $^1\text{H NMR}$  (٣٠٠ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ٧٢..... ٣-١٣-٣- طيف  $^{13}\text{C NMR}$  (١٠٠ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ٧٢..... ٣-١٣-٤- طيف جرمي
- ٧٣..... ٣-١٣-٥- نتايج آناليز عنصري
- ٧٣..... ٣-١٤-١- مشخصات طيفي تركيب XI
- ٧٣..... ٣-١٤-١- طيف IR (قرص KBr)
- ٧٤..... ٣-١٤-٢- طيف  $^1\text{H NMR}$  (٣٠٠ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ٧٤..... ٣-١٤-٣- طيف  $^{13}\text{C NMR}$  (٧٥ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ٧٥..... ٣-١٤-٤- طيف جرمي
- ٧٥..... ٣-١٤-٥- نتايج آناليز عنصري
- ٧٥..... ٣-١٥-١- مشخصات طيفي تركيب XII

- ۷۵..... ۱-۱۵-۳ طیف IR (قرص KBr)
- ۷۶..... ۲-۱۵-۳ طیف  $^1\text{H NMR}$  (۳۰۰ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ۷۶..... ۳-۱۵-۳ طیف  $^{13}\text{C NMR}$  (۷۵ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ۷۷..... ۴-۱۵-۳ طیف جرمی
- ۷۷..... ۵-۱۵-۳ نتایج آنالیز عنصری
- ۷۸..... ۱۶-۳-۱ مشخصات طیفی ترکیب XIII
- ۷۸..... ۱-۱۶-۳ طیف IR (قرص KBr)
- ۷۸..... ۲-۱۶-۳ طیف  $^1\text{H NMR}$  (۳۰۰ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ۷۹..... ۳-۱۶-۳ طیف  $^{13}\text{C NMR}$  (۷۵ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ۸۰..... ۴-۱۶-۳ طیف جرمی
- ۸۰..... ۵-۱۶-۳ نتایج آنالیز عنصری
- ۱۷-۳-۱۷- بررسی واکنش چند جزئی آلدهید آروماتیک، دیمدون، مالونو نیتریل و استات آمونیم تحت شرایط Grinding
- ۸۰.....
- ۸۱..... ۱۸-۳-۱۸- مشخصات طیفی ترکیب XIV
- ۸۱..... ۱-۱۸-۳ طیف IR (قرص KBr)
- ۸۱..... ۲-۱۸-۳ طیف  $^1\text{H NMR}$  (۴۰۰ MHz,  $\text{CDCl}_3$ )
- ۸۲..... ۱۹-۳-۱۹- مشخصات طیفی ترکیب XV
- ۸۲..... ۱-۱۹-۳ طیف IR (قرص KBr)

- ۸۲.....<sup>1</sup>H NMR (۴۰۰ MHz, CDCl<sub>3</sub>) طیف ۲-۱۹-۳
- ۸۳..... ۲۰-۳-۲۰- سنتز او ۴- دی هیدرو پیریدین دارای استخلاف آمین
- ۸۳..... ۲۰-۳-۱- واکنش ۴H- پیرانها با آمونیاک و استات آمونیم
- ۸۳..... ۲۰-۳-۲- واکنش آلدهید آروماتیک، مالونو نیتریل، اتیل استو استات و آمونیاک در حلال اتانول..... ۸۴
- ۸۳..... ۲۰-۳-۳- واکنش آلدهید آروماتیک، مالونو نیتریل، اتیل استو استات و آمونیاک در حلال متانول و نولوئن ..... ۸۴
- ۸۵..... ۲۰-۳-۴- واکنش ۳- آمینو کروتونوات با بنزلیدین مالونونیتریل
- ۸۱..... ۲۰-۳-۵- تهیه ترکیب دی متیل ۶- آمینو- ۵- سیانو- ۱- او ۴- دی هیدرو- ۴- (۳- متوکسی فنیل)- ۱- فنیل پیریدین- ۲ و ۳- دی کربوکسیلات ..... ۸۶
- ۸۷..... ۲۱-۳- ۲۱- مشخصات طیفی ترکیب XVI
- ۸۷..... ۲۱-۳- ۱- طیف IR (قرص KBr)
- ۸۷..... ۲۱-۳- ۲- طیف <sup>1</sup>H NMR (۴۰۰ MHz, CDCl<sub>3</sub>)
- ۸۹..... نتیجه گیری
- ۹۰..... پیشنهادات
- ۹۲..... پیوست ها
- ۱۵۰..... منابع

## فهرست جداول

- جدول ۱-۱- راندمان و زمان واکنش در حضور ارگانو کاتالیست L-Proline در سه شرایط حلال اتانول، آب و بدون حلال..... ۱۸
- جدول ۲-۱- راندمان واکنش در حضور ارگانو کاتالیست L-Proline و L-Piepecolic acide در حلالهای مختلف و بدون حلال ..... ۱۹
- جدول ۲-۱ راندمان واکنش آلدهید آروماتیک، مالونو نیتریل، اتیل استو استات و استات آمونیم تحت Grinding ..... ۴۴
- جدول ۲-۲ راندمان واکنش آلدهید آروماتیک، مالونو نیتریل، اتیل استو استات و استات آمونیم در حضور ید ملکولی ..... ۴۶
- جدول ۲-۳ راندمان واکنش آلدهید آروماتیک، مالونو نیتریل، اتیل استو استات و استات آمونیم با استفاده از روش التراسوند ..... ۴۷

## فهرست شماها

- شما ۱-۱- کنفور ماسیون قایقی حلقه او ۴-دی هیدرو پیریدین و موقعیت استخلاف ۴-آریل ..... ۵
- شما ۱-۲- سنتز هانچ او ۴-دی هیدرو پیریدین ها ..... ۸
- شما ۱-۳- نمایش شماتیک سنتز او ۴-دی هیدرو پیریدین ها ..... ۸
- شما ۱-۴- هیبرید دو داروی تاکرین و ترکیب مشابه نیمودیپین ..... ۱۱
- شما ۱-۵- سنتز او ۴-دی هیدرو پیریدینها در حضور کاتالیست ید ..... ۱۷
- شما ۱-۶- سنتز او ۴-دی هیدرو پیریدینها در حضور ارگانو کاتالیست L-Proline ..... ۱۷

- شمای ۱-۷- سنتز او۴-دی هیدروپیریدینها در حضور ارگانوکاتالیستهای L-Proline و L-Piepecolicacide ..... ۱۸
- شمای ۱-۸- سنتز پلی هیدرو کینولین ها با روش Grinding ..... ۱۹
- شمای ۱-۹- سنتز او۴-دی هیدرو پیریدینها در حضور امواج میکروویو ..... ۲۰
- شمای ۱-۱۰- سنتز او۴-دی هیدرو پیریدینها در حضور امواج التراسوند ..... ۲۰
- شمای ۱-۱۱- سنتز او۴-دی هیدرو پیریدینها در حضور امواج میکروویو و کاتالیزور نیکل ..... ۲۱
- شمای ۱-۱۲- محافظت الکلها با استفاده از ترکیب او۳-دی هیدرو-۲H-پیران ..... ۲۲
- شمای ۱-۱۳- سنتز ۴H-پیرانها با استفاده از پیش ماده های او۵-دی کربونیل ..... ۲۳
- شمای ۱-۱۴- سنتز ۴H-پیرانها با استفاده از کربونیل های غیر اشباع  $\alpha$ - و  $\beta$  ..... ۲۴
- شمای ۱-۱۵- سنتز ۴H-پیرانها با استفاده از نیتریلهای غیر اشباع  $\alpha$ - و  $\beta$  ..... ۲۴
- شمای ۱-۱۶- سنتز ۴H-پیرانها با استفاده از روش سه جزئی ..... ۲۴
- شمای ۱-۱۷- سنتز ۴H-پیرانها با استفاده از روش دیلز-آلدر ..... ۲۵
- شمای ۱-۱۸- سنتز ۴H-پیرانها با استفاده از Grinding در حضور کاتالیزور اکسید منیزیم ..... ۲۶
- شمای ۱-۱۹- سنتز ۴H-پیرانها با استفاده از امواج میکروویو در حضور کاتالیزور برمید سدیم ..... ۲۶
- شمای ۱-۲۰- مکانیسم واکنش سنتز ۴H-پیرانها با استفاده از امواج میکروویو در حضور کاتالیزور برمید سدیم ..... ۲۶
- شمای ۳-۱ واکنش بنزآلدهید ، مالونو نیتریل، اتیل استو استات و استات آمونیم تحت شرایط Grinding ..... ۴۳

- شمای ۲-۳ واکنش آلدهید آروماتیک، مالونو نیتریل، اتیل استو استات و استات آمونیوم در حضور ید مولکولی ..... ۴۵
- شمای ۳-۳ مکانیسم واکنش آلدهید آروماتیک، مالونو نیتریل، اتیل استو استات و استات آمونیوم در حضور ید مولکولی ..... ۴۵
- شمای ۴-۳ بررسی واکنش چند جزئی آلدهید آروماتیک، دیمدون، مالونو نیتریل و استات آمونیم تحت شرایط Grinding ..... ۸۱
- شمای ۵-۳ واکنش ۴H-پیرانها با آمونیاک و استات آمونیم ..... ۸۳
- شمای ۶-۳ واکنش ۴H-پیرانها با استات آمونیم در حلال اسید استیک ..... ۸۴
- شمای ۷-۳ واکنش ۳-آمینو کروتونوات با بنزلیدین مالونونیتریل ..... ۸۵
- شمای ۸-۳ مکانیسم واکنش تهیه ترکیب دی متیل ۶-آمینو-۵-سیانو-۴-هیدرو-۴-(۳-متوکسی فنیل)-۱-فنیل پیریدین-۲ و ۳-دی کربوکسیلات ..... ۸۶

## ۱-۱ مقدمه

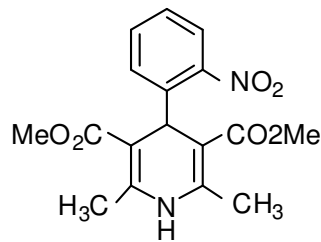
مشتقات مختلف دی‌هیدروپیریدین‌ها (DHPs) اولین بار در سال ۱۸۸۲ توسط هانچ<sup>۱</sup> سنتز شده است که اکثر مشتقات سنتز شده نقش کوآنزیمی برای هیدروژن زدایی NAD(P)H از خود نشان می‌دهند. اما مهم‌ترین و برجسته‌ترین اثر بیولوژیکی مشتقات دی‌هیدروپیریدین، خاصیت مسدود کنندگی-کانال‌های کلسیم (CCBS) می‌باشد. مهم‌ترین تاثیر بازدارنده‌ها (دی‌هیدروپیریدین‌ها) بر روی سلول‌های ماهیچه‌های صاف قلبی-عروقی می‌باشد، به نحوی که از عبور کلسیم از میان کانال‌های وابسته به ولتاژ نوع L در سلول‌های ماهیچه‌های صاف ممانعت کرده و متعاقباً از انقباض عضله‌ی قلبی جلوگیری می‌کنند و در نتیجه باعث گشادشدگی عروق می‌گردند [۱] این مواد در حالت کلی به طور ملایم عمل می‌کنند و اثرات جانبی کمتری دارند [۲].

کانال‌های کلسیم بر حسب چگونگی فعال شدنشان به دودسته تقسیم می‌شوند:

۱- کانال‌های پذیرنده- پردازنده<sup>۲</sup> (ROC) که برای مثال می‌توانند با کاتکول آمین‌هایی نظیر آدرنالین و یا نورآدرنالین فعال شوند، این کانال‌ها می‌توانند به طور فارماکولوژیکی به وسیله‌ی بلوکه‌کننده‌های گیرنده‌ی  $\alpha$  یا گیرنده‌ی  $\beta$  تحت تأثیر قرار گیرند.

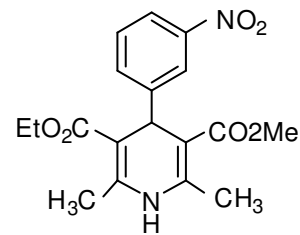
۲- کانال‌های ولتاژ- پردازنده<sup>۳</sup> (VOC) که ورود کلسیم را بر طبق پتانسیل غشاء تنظیم می‌کند، این کانال‌ها می‌توانند به طور فارماکولوژیکی به وسیله‌ی ترکیباتی که کلسیم آنتاگونیست نامیده می‌شوند و متعلق به دسته‌های مختلفی از ترکیبات می‌باشند ممانعت شوند. از این مشتقات نیفیدپین<sup>۴</sup> (شکل ۱) را می‌توان نام برد که دارای ویژگی کاهش‌دهنده‌ی فشارخون و گشاد کننده‌ی عروق قلبی است. نیفیدپین (شکل ۲) نیز ترکیبی از مشتقات دی‌هیدروپیریدین‌ها می‌باشد که در ساختمان آن استخلاف‌های غیریکسان وجود دارد. از اینرو این ترکیب دارای مرکز کایرال و در نتیجه دارای دو انانتیومر می‌باشد که فعالیت بیولوژیکی متفاوتی را برای آن دو انانتیومر می‌توان انتظار داشت.

1- Hantzsch  
2- Receptor- Operated channel  
3- Voltage- Operated channel  
4- Nifedipine



Nifedipine

1



Nitrendipine

2

در حال حاضر مؤثرترین این ترکیبات، او-دی-هیدروپیریدین‌هایی می‌باشند که نه تنها شامل مشتقاتی هستند که مانع ورود یون کلسیم به داخل سلول می‌شوند (کلسیم آنتاگونیست) بلکه تعداد دیگر باعث افزایش ورود یون کلسیم به داخل سلول می‌شوند (کلسیم آگونیست)، تفاوت‌های ساختمانی کمی بین آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌ها وجود دارد، اما انانتیومر S، عموماً فعالیت آنتاگونیستی و انانتیومر R دارای فعالیت آگونیستی می‌باشد [۳و۴] فعالیت آنتاگونیست‌ها به طور قابل توجهی با کاهش پتانسیل غشا (دپلاریزاسیون) افزایش می‌یابد. با افزایش دپلاریزاسیون، آگونیست‌ها به آنتاگونیست‌ها تغییر می‌یابند. او-دی-هیدروپیریدین‌ها همچنین ویژگی‌های دارویی و بیولوژیکی ضد اکسیدکنندگی<sup>۱</sup>، محافظت کبدی<sup>۲</sup>، ضد سرطان<sup>۳</sup>، ضد جهش<sup>۴</sup>، ضد پیری<sup>۵</sup>، ضد تصلب شرایین<sup>۶</sup>، متسع کننده‌ی نایژه‌ها<sup>۷</sup>، ضد مرض قند<sup>۸</sup>، و خاصیت علف کشی<sup>۹</sup> را دارند.

فعالیت ۱ و او-دی-هیدروپیریدین‌ها به طور کیفی و کمی بستگی به پتانسیل غشا دارد. همچنین

فعالیت او-دی-هیدروپیریدین‌ها با عوامل زیر تحت تاثیر قرار می‌گیرد:

۱- وجود استخلاف‌هایی در موقعیت ۴ به ترتیب هیدروژن > متیل > سیکلو آلکیل >

هتروسیکل > فنیل و فنیل‌های استخلاف شده افزایش پیدا می‌کند.

- 
- 1-Antioxidant
  - 2-Hepatoprotective
  - 3-Anti tumory
  - 4-Antimatagenic
  - 5-Geroprotective
  - 6-Antiatherosch erotic
  - 7-Bronchodi latiny
  - 8-Antidiabetic
  - 9-Herbicidal

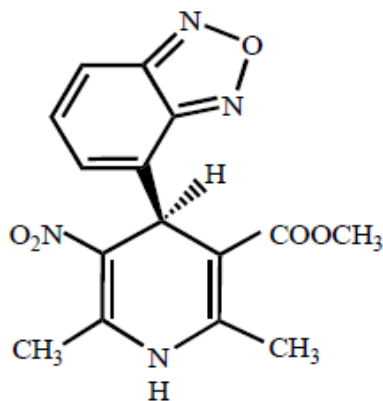


- ۲- استخلاف در موقعیت ۴-فنیل، فعالیت را به ترتیب  $o > m > p$  افزایش می‌دهد.
- ۳- استخلاف‌های الکترون کشنده در موقعیت ارتو بهترین هستند. اما وجود هرگونه استخلافی در موقعیت پارا فعالیت را کاهش می‌دهد.
- ۴- گروه‌های استر در موقعیت ۳ و ۵ بهترین هستند. وجود دو گروه استر متفاوت فعالیت را افزایش می‌دهد. جایگزینی با سایر گروه‌های الکترون کشنده از قبیل  $-CN$  و  $COMe$  فعالیت را کاهش می‌دهد.

### ۲-۱- جنبه‌های کنفورماسیون او ۴-دی هیدروپیریدین‌ها و رابطه‌ی آن با فعالیت

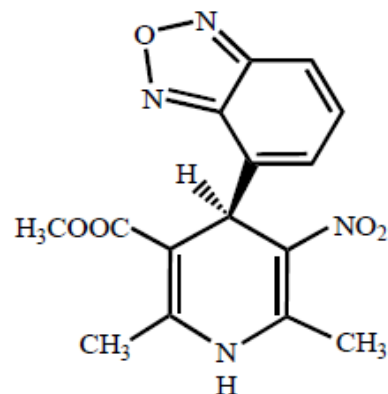
موقعی که استخلاف‌های سمت چپ و راست حلقه‌ی او ۴-دی هیدروپیریدین متفاوت باشد مولکول با مرکز ۴- $C$  استخلاف‌شده به عنوان مرکز فضایی کایرال خواهد بود. گروه‌های استری در موقعیت‌های ۳ و ۵ تأثیر تعیین‌کننده بر فعالیت دارویی او ۴-دی هیدروپیریدین‌ها دارند [۵].

بنابراین انانتیومرهای او ۴-دی هیدروپیریدین نامتقارن معمولاً فعالیت بیولوژیکی متفاوت نشان می‌دهند [۶]. (آنتاگونیستی کلسیم- آگونیستی کلسیم. فعالیت کاهش فشارخون- فعالیت افزایش فشار خون) [۷].



(+)-(S)-202-791  
آنتاگونیست کانال کلسیم

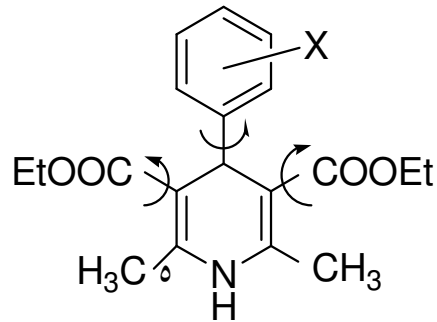
۳



(-)-(R)-202-791  
آگونیست کانال کلسیم

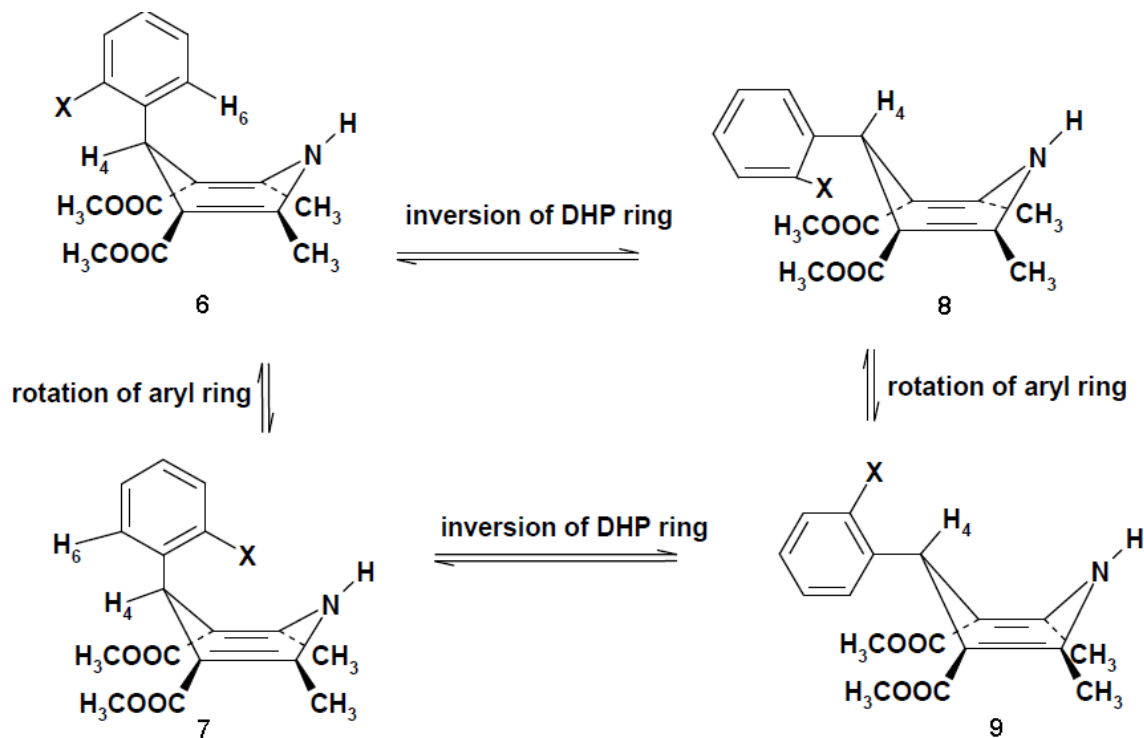
۴

دی هیدروپیریدین‌های نوع نیفیدیپین ۵ مولکول‌های قابل انعطافی می‌باشند، حلقه‌ی آریل و گروه‌های استر توانایی چرخش را دارند، در نتیجه کنفورماسیون حلقه‌ی دی هیدروپیریدین می‌تواند تغییر کند [۵].



#### ۱-۲-۱- کنفورماسیون حلقه‌ی ۱و۴-دی‌هیدروپیریدین و موقعیت استخلاف ۴-آریل

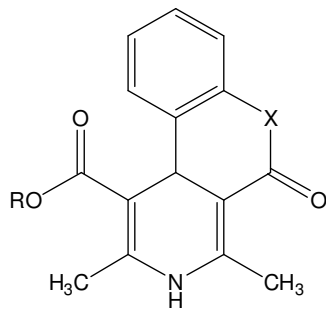
هندسه‌ی مولکولی ۱و۴-دی‌هیدروپیریدین‌های هانچ برای ترکیبات استخلاف نشده در موقعیت ۴ و ۶ مسطح و برای ترکیبات استخلاف شده در موقعیت ۴ و ۶ قایق مانند است. استخلاف ۴-آریل ممکن است موقعیت شبه محوری (فرم ۶)، یا استوایی (فرم ۸) را اشغال نماید. تبدیل درونی بین دو فرم با واررونگی حلقه‌ی دی‌هیدروپیریدین امکان‌پذیر است. اگر استخلاف در حلقه-ی ۴-آریل در موقعیت اورتو یا متا باشد ( $X=M$ )، ایزومرهای چرخشی<sup>۱</sup> (۸ و ۹) بیشتری مشاهده می‌می‌شود و گروه X ممکن است در همان سمت هیدروژن باشد (فرم ۶) (Synperiplanar, Sp) یا ممکن است پس از چرخش حلقه‌ی فنیل در جهت عکس قرارگیرد. (فرم ۷) (antiperiplanar, ap).



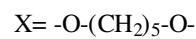
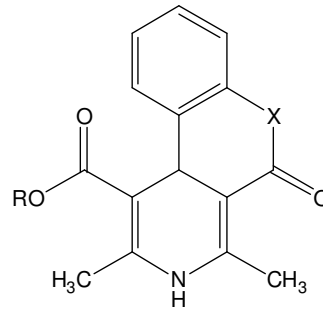
شمای ۱-۱ کنفورماسیون قایقی حلقه ۱و۴-دی‌هیدروپیریدین و موقعیت استخلاف ۴-آریل

اگر استخلاف ۴- آریل در موقعیت شبه استوایی باشد باز هم این روتامرها قابل تصور هست. تعیین توزیع ترمودینامیکی دو کنفورمر با اندازه‌گیری مستقیم اثرات اورهاوزر هسته‌ای  $H_4$  و  $H_6 / H_1$  مشخص می‌شود و پیدا کردن تفاوت انرژی آنها امکان‌پذیر است. اگرچه معمولاً در حالت کریستالی و محلول فرم SP مطلوب است اما تفاوت‌های انرژی کوچک‌تر از آن است که بتوان امکان برهم‌کنش‌هایی را که دیگر کنفورمرها را در سایت فعال بیولوژیکی قرار می‌دهند رد کرد. بررسی‌های انجام گرفته بر روی دی‌هیدروپیریدین‌های صلب فاقد چرخش حلقه آریل، **۱۰a** نشان داده است که آنها از نظر دارویی غیرفعال هستند و از طرفی اگر اندازه‌ی حلقه‌ی لاکتونی به دوازده عضوی افزایش یابد آرایش شبه محوری و تا حدودی عمودی گروه آریل نسبت به حلقه‌ی دی‌هیدروپیریدین حاصل شده و ترکیب **۱۰b** فعال دارویی خواهد بود [۵]. به‌خوبی مشخص شده است که استخلاف‌های روی حلقه‌ی ۴-فنیل برای فعالیت بیولوژیکی دارای اهمیت هستند. وجود استخلاف در موقعیت اورتو یا

متا فعالیت را بهبود می بخشد، درحالی که استخلاف در پارا همواره فعالیت را کاهش می دهد. همچنین حجیم بودن استخلاف در موقعیت اورتو فعالیت کلسیم آنتاگونیستی را بهبود می بخشد [۸].



۱۰a

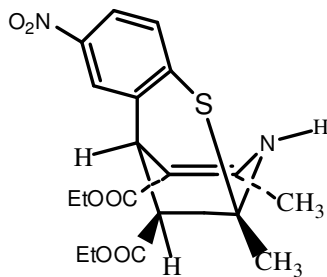


۱۰b

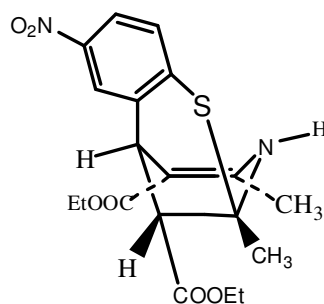
### ۲-۲-۱- تأثیر گروه های استر بر روی فعالیت دارویی

#### ۱-۲-۲-۱- کنفورماسیون گروه های استر

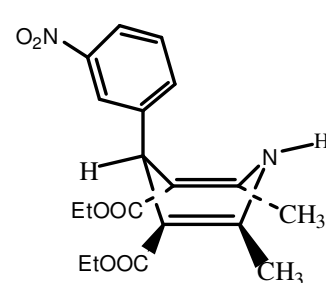
آرایش استوایی گروه های استر که ناشی از هیبریداسیون  $SP^2$  در دی هیدروپیریدین ۱۱ می باشد برای فعالیت دارویی ترکیب ضروری می باشد [۵] ترکیب ۱۲ با گروه استر در موقعیت محوری دارای دو برابر فعالیت دارویی ضعیف تر از ترکیبات ۱۱ و ۱۳ می باشد [۹].



۱۱



۱۲



۱۳