



وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

دانشگاه تربیت معلم آذربایجان

دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

پایان نامه:

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته شیمی گرایش آلی

عنوان پایان نامه:

متالاسیون استرهای هانچ : روشی برای تهیه

مشتقات ۱و۴- دی هیدرو پیریدین

استاد راهنما:

دکتر عادلہ مشتقی زنوز

استاد مشاور:

دکتر حسن ولی زاده

پژوهشگر:

ناهید صحرانورد

تیر ماه / ۱۳۸۸

تبریز





وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

دانشگاه تربیت معلم آذربایجان

دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

پایان نامه:

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته شیمی گرایش آلی

عنوان پایان نامه:

متالاسیون استرهای هانچ : روشی برای تهیه

مشتقات ۱و۴- دی هیدرو پیریدین

استاد راهنما:

دکتر عادلہ مشتقی زنوز

استاد مشاور:

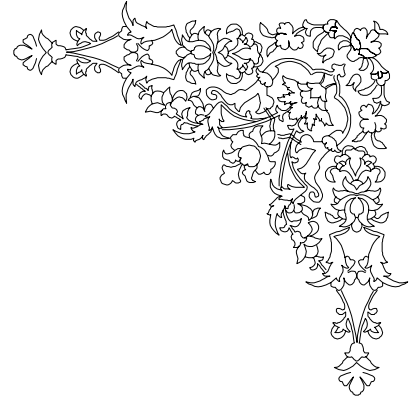
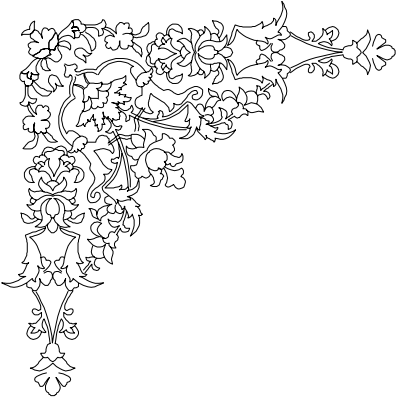
دکتر حسن ولی زاده

پژوهشگر:

ناهید صحرانورد

تیر ماه / ۱۳۸۸

تبریز



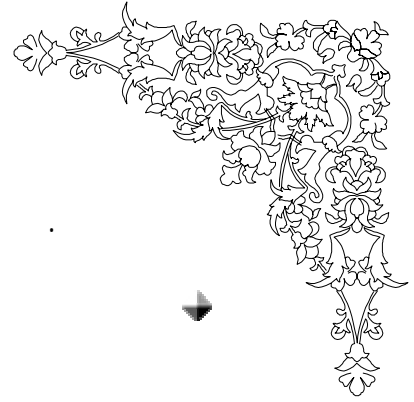
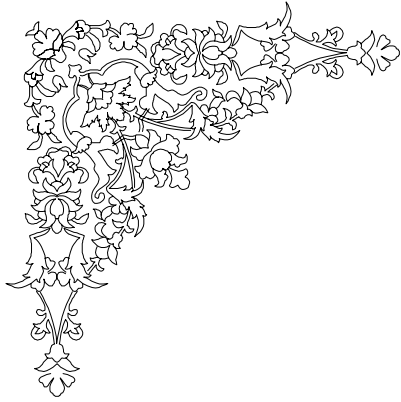
.

.

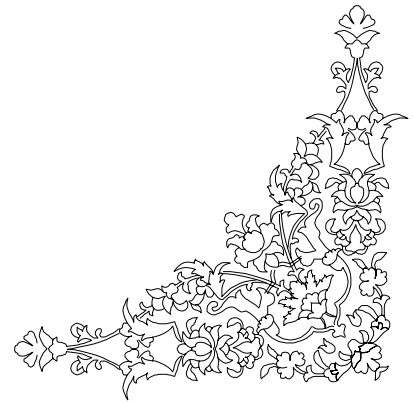
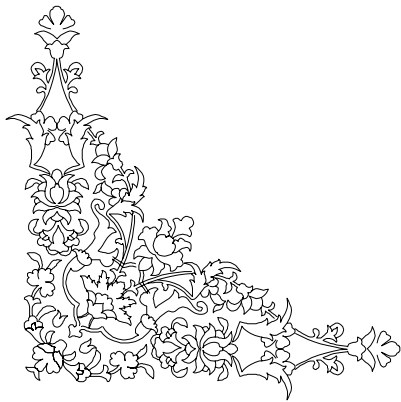
.

...





()



فهرست

عنوان	صفحه
چکیده فارسی.....	۱
فصل اول: پیشینه پژوهش	
۱-۱- مقدمه.....	۲
۲-۱- اهمیت یونهای Ca^{+2} در انقباض ونحوه تنظیم غلظت آن.....	۴
۳-۱- کانالهای کلسیم.....	۵
۴-۱- جنبه‌های کنفورماسیون ۱، ۴- دی‌هیدروپیریدین‌ها و رابطه آن با فعالیت.....	۷
۱-۴-۱- کنفورماسیون حلقه ۱، ۴- دی‌هیدروپیریدین و موقعیت استخلاف ۴- آریل و تأثیر آن در فعالیت دارویی.....	۸
۱-۴-۲- تأثیر گروه‌های استر بر روی فعالیت دارویی.....	۱۱
۱-۴-۲-۱- کنفورماسیون گروه‌های استر.....	۱۱
۱-۴-۲-۲- تأثیر جایگزینی گروه‌های عاملی متفاوت به جای گروه‌های استری.....	۱۳
۱-۴-۲-۳- تأثیر اندازه گروه‌های استر.....	۱۳
۵-۱- مجموعه شرایط بهینه برای فعالیت مسدودکننده‌های کانال کلسیم در سری ۲ و ۶- دی‌متیل - ۳ و ۵- دی کربواتوکسی	
۱- ۴- دی‌هیدروپیریدین.....	۱۵
۶-۱- سنتز ۱ و ۴- دی‌هیدروپیریدین‌ها.....	۱۶
۶-۱-۱- سنتز هانچ و تراکم‌های حلقوی مرتبط.....	۱۶
۷-۱- سنتز ۱ و ۴- دی‌هیدروپیریدین‌های انانتومری خالص.....	۱۸
۷-۱-۱- تفکیک دی‌هیدروپیریدین کربوکسیلیک اسیدهای راسمیک.....	۱۸
۷-۱-۲- تفکیک مخلوط‌های راسمیک مشتقات بازی دی‌هیدروپیریدین.....	۱۹
۷-۱-۳- جداسازی هیدروآزیماتیک یا تبادل استری دی‌هیدروپیریدین‌ها.....	۲۰
۷-۱-۴- جداسازی کروماتوگرافی انانتومرها.....	۲۰
۷-۱-۵- جداسازی از طریق استرهای دیاسترومری.....	۲۱
۷-۱-۶- سنتز انانتیو سلکتیو با گروه کایرال کمکی روی نیتروژن.....	۲۱
۷-۱-۷- سنتز دیاستروسلکتیو دی‌هیدروپیریدین‌های پارا- تولیل سولفونیل از طریق سولفوکسید.....	۲۲
۷-۱-۸- سنتز دیاستروسلکتیو دی‌هیدروپیریدین‌ها از طریق آلدهیدهای کایرال.....	۲۲
۷-۱-۹- واکنش دیاسترو سلکتیو نوکلئوفیل‌ها با پیریدین‌های کایرال.....	۲۳
۸-۱- بررسی سنتز ۱ و ۴- دی‌هیدروپیریدین‌ها در سال‌های اخیر همراه با مطالعات انجام شده روی آنها.....	۲۳

- ۹-۱- بررسی واکنش‌های الکتروفیلی و نوکلئوفیلی ترکیبات ۱ و ۴- دی‌هیدروپیریدین در موقعیت ۲- ۲۶
- ۱-۹-۱- استفاده از واکنش برمیناسیون ۲۶
- ۲-۹-۱- فلزدار کردن ترکیبات ۱ و ۴- دی‌هیدروپیریدین ۲۸
- ۳-۹-۱- واکنش مانیک مشتقات دی‌هیدروپیریدین ۲۹
- هدف پژوهش ۳۰

فصل دوم: بخش تجربی

- ۱-۲- مشخصات کلی در مورد دستگاه‌ها، روش‌ها و مواد اولیه ۳۲
- ۱-۱-۲- مواد اولیه ۳۲
- ۲-۱-۲- حلال‌ها ۳۲
- ۳-۱-۲- دستگاه‌ها ۳۲
- ۲-۲- روش تهیه مواد ۳۳
- ۱-۲-۲- سنتز ۲ و ۶- دی‌متیل- ۳ و ۵- دی‌کربواتوکسی- ۴- (۲- متوکسی فنیل)- ۱ و ۴- دی‌هیدروپیریدین I ۳۳
- ۲-۲-۲- سنتز معرف پیریدینیوم برماید ۳۴
- ۳-۲-۲- سنتز ۲- برمومتیل- ۶- متیل- ۳ و ۵- دی‌کربواتوکسی- ۴- (۲- متوکسی فنیل)- ۱ و ۴- دی‌هیدروپیریدین ۳۴
- ۴-۲-۲- سنتز معرف گرینارد ایزوپروپیل منیزیم برماید ۳۴
- ۵-۲-۲- واکنش ترکیب II با ایزوپروپیل منیزیم برماید ۳۵
- ۶-۲-۲- سنتز N- متیل- ۲ و ۶- دی‌متیل- ۳ و ۵- دی‌کربواتوکسی- ۴- (۲- متوکسی فنیل)- ۱ و ۴- دی‌هیدروپیریدین VI ۳۷
- ۷-۲-۲- سنتز آلیل منیزیم برماید ۳۷
- ۸-۲-۲- سنتز ۲- (۱- بوتن- ۴- الیل)- ۶- متیل- ۳ و ۵- دی‌کربواتوکسی- ۴- (۲- متوکسی فنیل)- ۱ و ۴- دی ۳۸
- هیدروپیریدین VII ۳۹
- ۹-۲-۲- تهیه n- بوتیل منیزیم برماید ۳۹
- ۱۰-۲-۲- سنتز ۲- n- پنتیل- ۶- متیل- ۳ و ۵- دی‌کربواتوکسی- ۴- (۲- متوکسی فنیل)- ۱ و ۴- دی‌هیدروپیریدین VIII ۳۹

فصل سوم: نتایج و بحث

- ۱-۳- تهیه ترکیب ۲ و ۶- دی‌متیل- ۳ و ۵- دی‌کربواتوکسی- ۴- (۲- متوکسی فنیل)- ۱ و ۴- دی‌هیدروپیریدین I ۴۲
- ۱-۱-۳- مکانیسم تهیه ترکیب I ۴۲
- ۲-۱-۳- معرفی کاتالیزور مونت موریلونیت K_{۱۰} ۴۵
- ۱-۲-۱-۳- ساختار مونت موریلونیت K_{۱۰} ۴۵
- ۳-۱-۳- مشخصات طیفی ترکیب I ۴۶
- ۱-۳-۱-۳- طیف IR (قرص KBr) ۴۶
- ۲-۳-۱-۳- طیف ¹HNMR (۴۰MHz و CDCl_۳) ۴۷
- ۳-۳-۱-۳- طیف ¹³CNMR (۱۰۰MHz و CDCl_۳) ۴۸
- ۲-۳-۲- تهیه ترکیب ۲- برمومتیل- ۶- متیل- ۳ و ۵- دی‌کربواتوکسی- ۴- (۲- متوکسی فنیل)- ۱ و ۴- دی‌هیدروپیریدین ۴۹
- ۳-۳-۳- واکنش تبادل هالوژن- منیزیم ۵۲

۵۳	۴-۳-متلاسیون ۱ و ۴-دی هیدروپیریدین I با ایزوپروپیل منیزیم برماید
۵۴	۵-۳-واکنش ترکیب II با ایزوپروپیل منیزیم برماید در حضور آب دو تریم
۵۵	۶-۳-واکنش ترکیب II با ایزوپروپیل منیزیم برماید
۵۹	۱-۶-۳-مشخصات طیفی ترکیب III
۵۹	۱-۱-۶-۳-طیف IR (قرص KBr)
۵۹	۲-۱-۶-۳-طیف $^1\text{HNMR}$ (400 MHz و CDCl_3)
۶۰	۲-۶-۳-مشخصات طیفی ترکیب IV
۶۰	۱-۲-۶-۳-طیف IR (قرص KBr)
۶۱	۲-۲-۶-۳-طیف $^1\text{HNMR}$ (400 MHz و CDCl_3)
۶۱	۳-۶-۳-مشخصات طیفی ترکیب V
۶۱	۱-۳-۶-۳-طیف IR (قرص KBr)
۶۲	۲-۳-۶-۳-طیف $^1\text{HNMR}$ (400 MHz و CDCl_3)
۶۲	۷-۳-سنتز N-متیل - ۲ و ۶-دی متیل - ۳ و ۵-دی کربواتوکسی - ۴ - (۲-متوکسی فنیل) - ۴-هیدروپیریدین VI
۶۳	۱-۷-۳-مشخصات طیفی ترکیب VI
۶۳	۱-۱-۷-۳-طیف IR (قرص KBr)
۶۳	۲-۱-۷-۳-طیف $^1\text{HNMR}$ (400 MHz و CDCl_3)
۶۴	۸-۳-سنتز ۲-(۱-بوتن-۴-ایل) - ۶-متیل - ۳ و ۵-دی کربواتوکسی - ۴ - (۲-متوکسی فنیل) - ۱-۴-دی هیدروپیریدین VII
۶۵	۱-۸-۳-مشخصات طیفی ترکیب VII
۶۵	۱-۱-۸-۳-طیف IR (قرص KBr)
۶۵	۲-۱-۸-۳-طیف $^1\text{HNMR}$ (400 MHz و CDCl_3)
۶۶	۹-۳-سنتز ۲-n پنتیل - ۶-متیل - ۳ و ۵-دی کربواتوکسی - ۴ - (۲-متوکسی فنیل) - ۱-۴-دی هیدروپیریدین
۶۷	۱-۹-۳-مشخصات طیفی ترکیب VIII
۶۷	۱-۱-۹-۳-طیف IR (قرص KBr)
۶۷	۲-۱-۹-۳-طیف $^1\text{HNMR}$ (400 MHz و CDCl_3)
۶۹	نتیجه گیری و پیشنهاد
۷۲	پیوست ها
۸۶	مراجع و منابع

فهرست جداول

۱-۱- تاثیر اندازه گروه های استری در فعالیت آنتاگونیستی کلسیم..... ۱۴

فهرست اشکال

۱-۱- فرمول ساختاری مسدودکننده ای کانال کلسیم دارای اهمیت درمانی..... ۳

۲-۱- مکانیسم های اصلی تنظیم غلظت Ca^{+2} در سلول قلبی..... ۵

۳-۱- حالت های وابسته به ولتاژ کانال کلسیم (حالت آسایش = R، حالت باز = O، حالت غیرفعال = I)..... ۶

۴-۱- نمایش شماتیک کنفورماسیون او ۴-دی هیدروپیریدین ها..... ۹

۵-۱- کنفورماسیون قایقی حلقه او ۴-دی هیدروپیریدین و موقعیت استخلاف ۴-آریل..... ۱۰

۶-۱- معکوس شدن فعالیت دارویی با جایگزینی عامل استر توسط نیترو..... ۱۳

۷-۱- نحوه برهمکنش گروه های استر آنتاگونیست کلسیم با محلی که در آن فعالیت می کنند..... ۱۵

۸-۱- نمایش شماتیک سنتز او ۴-دی هیدروپیریدین ها..... ۱۷

۹-۱- تفکیک دی هیدروپیریدین کربوکسیلیک اسیدهای راسمیک..... ۱۹

۱۰-۱- تفکیک مخلوط های راسمیک مشتقات بازی دی هیدروپیریدین..... ۲۰

۱۱-۱- جداسازی از طریق استرهای دیاسترومری..... ۲۱

۱۲-۱- سنتز انانتیوسلکتیو با گروه کایرال کمکی روی نیتروژن..... ۲۲

۱۳-۱- سنتز دیاستروسلکتیو دی هیدروپیریدین های پارا-تولیل سولفنیل از طریق سولفوکسیدها..... ۲۲

۱۴-۱- سنتز دیاستروسلکتیو دی هیدروپیریدین ها از طریق آلدئیدهای کایرال..... ۲۳

۱۵-۱- واکنش دیاستروسلکتیو نوکلئوفیل ها با پیریدین های کایرال..... ۲۳

۱-۳- ساختار لایه ای مونت موریلونیت K_{10} ۴۶

۲-۳- چرخه کاتالیتیکی واکنش کوپلینگ متقاطع..... ۵۸

چکیده:

به علت اهمیت بلوکه کنندگی کانال‌های کلسیم سلولهای ماهیچه‌ای قلب و خواص بیولوژیکی مشتقات ۴-آریل او-۴-دی‌هیدروپیریدین، واکنش کلاسیک تراکم هانچ با استفاده از اتیل استوآستات، ۲-متوکسی بنزآلدهید با آمونیوم استات، جهت سنتز ۲ و ۶-دی‌متیل -۳ و ۵-دی‌کربواتوکسی -۴ (۲-متوکسی فنیل) -۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین I انجام شد. برمیناسیون ترکیب I با معرف برمه کننده ملایم، پیریدینیوم برماید پربرماید، به صورت ناحیه‌گزین در موقعیت ۲-حلقه دی‌هیدروپیریدین، ترکیب ۲-برمو متیل-۶-متیل -۳ و ۵-دی‌کربواتوکسی -۴ (۲-متوکسی فنیل) -۱ و ۴-دی‌هیدرو پیریدین II را حاصل کرد. ترکیب II با معرف گرینارد ایزوپروپیل منیزیم برماید در حضور کاتالیزور آهن III کلرید تحت واکنش قرار گرفت و محصولات III-V تهیه شدند. محصول III ترکیب ۲- (۲-متیل پروپیل) -۶-متیل -۳ و ۵-دی‌کربواتوکسی -۴ (۲-متوکسی فنیل) -۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین با راندمان متوسط، محصول IV ترکیب ۲ و ۶-دی‌متیل -۲ و ۵-دی‌کربواتوکسی -۴ (۲-متوکسی فنیل) پیریدین با راندمان پایین و محصول V ترکیب لاکتونیزه شده با راندمان پایین را نشان می‌دهد. ترکیب I در حضور باز NaH با الکتروفیل یدومتان در دمای اتاق وارد واکنش گردید و منجر به تشکیل محصول N-متیل -۲ و ۶-دی‌متیل -۳ و ۵-دی‌کربواتوکسی -۴ (۲-متوکسی فنیل) -۴-هیدروپیریدین VI با راندمان بالا شد. واکنش کوپلینگ متقاطع بین دی‌هیدروپیریدین برمه شده II و آلکیل منیزیم برمیدها تحت شرایط دمایی متفاوت و با استفاده از کاتالیزورهای آهن III کلرید FeCl_3 ، آهن III اتیل استوآستونات $\text{Fe}(\text{acac})_3$ و $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCN}$ مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصله نشان داد که بهترین شرایط برای انجام این واکنش دمای 50°C و استفاده از کاتالیزور FeCl_3 می‌باشد. انجام این واکنش بین دی‌هیدروپیریدین برمه شده II و معرفهای گرینارد آلکیل منیزیم برماید و بوتیل منیزیم برماید به ترتیب تولید ۲- (۱-بوتن -۴-ایل) -۶-متیل -۳ و ۵-دی‌کربواتوکسی -۴ (۲-متوکسی فنیل) -۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین VII با راندمان متوسط و محصول n-۲-پنتیل -۶-متیل -۳ و ۵-دی‌کربواتوکسی -۴ (۲-متوکسی فنیل) -۱ و ۴-دی‌هیدرو پیریدین VIII با راندمان بالا حاصل شدند.

واژه‌های کلیدی:

او-۴-دی‌هیدروپیریدین، سنتز هانچ، بلوکه کننده کانال کلسیم، معرف گرینارد، واکنش تبادل هالوژن-منیزیم، واکنش کوپلینگ متقاطع.

۱-۱- مقدمه

او ۴- دی هیدروپیریدین‌ها، اولین بار در سال ۱۸۸۲ توسط هانچ^۱ به هنگام سنتز پیریدین به عنوان یک حدواسط پایدار شناخته شدند. در سال ۱۹۴۳ مشتق دارای استخلاف ۴- کینونین ساخته شد که دارای خاصیت مسکن و برطرف کننده انقباض عضلانی بود. در اواسط دهه ۶۰، Fleckenstein به خواص دارویی این ترکیبات در درمان بیماریهای قلبی- عروقی پی برد. تحقیقات بعدی نشان داد که دارو بر روی کانالهای Ca^{+2} موجود در غشاهای سلولهای قلبی و عضلات رگها اثر مسدودکنندگی یا آنتاگونیستی دارند [۱]. در واقع ترکیبات او ۴- دی هیدروپیریدین جزء طبقه مهمی از داروها هستند که به عنوان بازدارنده‌های بالقوه جریان کلسیم^۲ از میان کانالهای وابسته به ولتاژ نوع L عمل می‌کنند [۲]. این داروها از طریق اتصال به سایتهای اتصال با میل ترکیبی بالا در کانالهای کلسیم باعث القای آسایش^۳ در ماهیچه‌های صاف عروقی بویژه در سرخرگ‌ها می‌شوند و اثر منفی بر نیروی انقباض ماهیچه‌های قلبی دارند [۳]. در سال ۱۸۰۰ میلادی به دنبال کشف کانالهای کلسیم در ماهیچه‌های قلبی، چندین نوع متفاوت از این کانالها در بافتهای مختلف شناسایی شد. این یافته‌ها باعث گسترش داروهای مسدودکننده کانالهای کلسیم^۴ (CCBs) گردید. مسدود کننده‌های کانال کلسیم (CCBs) (انسداد کننده ورود کلسیم) به عنوان عوامل کلینیکی مفید در فشار خون بالا، آنژین صدری و بی‌نظمی‌های ضربان قلبی شناخته می‌شوند. این ترکیبات از نظر ساختاری به سه گروه او ۴- هیدروپیریدین‌ها و (نیفیدپین^۵، نیکاردپین^۶، آملودیپین^۷، لاسیدپین^۸) ۲- فنیل آلکیل- آمین‌ها (وراپامیل^۹، بپریدیل^{۱۰}) ۳- بنزوتیازپین‌ها (دیلتiazem^{۱۱}) طبقه‌بندی می‌شوند.

^۱ . Hantzsch

^۲ . Calcium current

^۳ . Relaxation

^۴ . calcium channel blockers

^۵ . Nifedipine

^۶ . Nicardipine

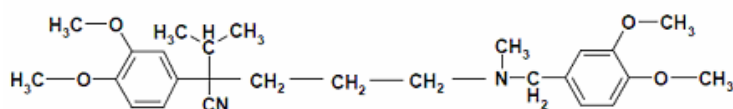
^۷ . Amlodipine

^۸ . Lacidipine

^۹ . Verapamil

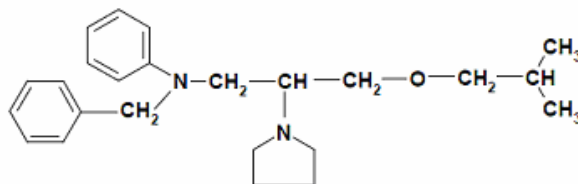
^{۱۰} . Bepridil

^{۱۱} . Diltiazem



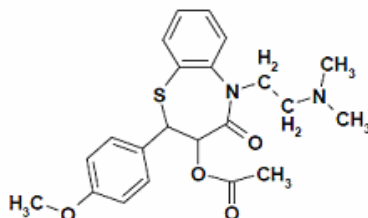
Verapamil

1



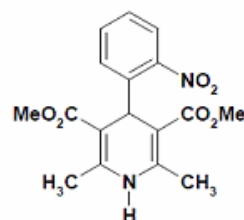
Bepridil

2



Diltiazem

3



Nifedipine

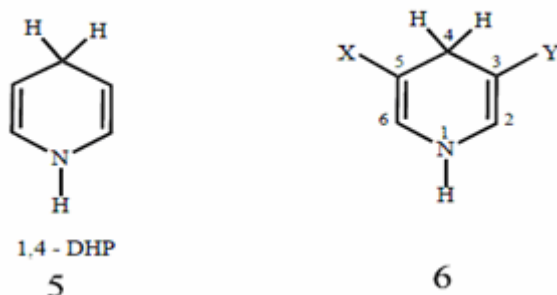
4

شکل ۱-۱: فرمول ساختاری آنتاگوست‌های کانالهای کلسیم دارای اهمیت درمانی

مهمترین تأثیر بازدارنده‌ها بر روی سلولهای ماهیچه‌های صاف قلبی - عروقی می باشد، به نحوی که از عبور کلسیم از میان کانالهای وابسته به ولتاژ نوع L در سلولهای ماهیچه‌های صاف ممانعت کرده و متعاقباً از انقباض عضله قلبی جلوگیری می‌کنند و در نتیجه باعث گشادشدگی عروق می‌گردند [۴]. این مواد در حالت کلی به طور ملایم عمل می‌کنند و اثرات جانبی کمتری دارند [۵]. مهمترین اهداف کلینیکی (CCBs) در درمان بیماریهای فشار خون بالا، آنژین، میگرن، بی‌نظمی‌های قلبی - عروقی، دیابت و صرع می‌باشد [۶ و ۷]. این ترکیبات همچنین دارای خاصیت ضد ویروس HIV، ضد تومور، محافظ کبدی، جلوگیری از تصلب شرایین، گشادکننده ریه‌ها، گشادکننده مویرگ‌های خارجی و تنظیم ضربان قلب می‌باشند [۴].

او ۴- دی هیدروپیریدین‌ها (DHPs) متعلق به گروه هتروسیکل‌های شش‌عضوی شامل نیتروژن هستند (مشتقات دی‌هیدروآزین‌ها). او ۴- دی هیدروپیریدین‌ها به عنوان ماده ناپایدار بوسیله کوک^۱ و لیونس^۲ در ۱۹۶۵ تهیه شد [۸].

در موقعیت ۳ و ۵ از اسکلت او ۴- دی هیدروپیریدین ۶ با استخلافهای الکترون کشنده X و Y مثل NO₂، CN، COOR، COR باعث افزایش پایداری شیمیایی آن می‌شود. در صورتی که گروه‌های الکترون کشنده مثل SC₂H₅ و OC₂H₅ اثر ناپایدارکنندگی دارند. او ۴- دی هیدروپیریدین - ۳ و ۵- دی کربوکسیلات‌ها، استرهای هانچ یا ۱ و ۴- دی هیدروپیریدین هانچ نامیده می‌شوند [۹].



اهمیت تنظیم کلسیم به این جهت است که سلول غلظت‌های 10^{-6} - 10^{-8} M از کلسیم را تحمل می‌کند و در این غلظت به عنوان پیام‌رسان سلولی عمل می‌کند ولی غلظت‌های بالاتر از 10^{-6} M برای سلول به عنوان علامت خطر محسوب می‌شود و موجب مرگ آن می‌شود [۱۰].

۱-۲- اهمیت یونهای Ca^{+2} در انقباض و نحوه تنظیم غلظت آن

یون کلسیم به عنوان یک حامل و پیام‌رسان در انقباض قلب و سلولهای عضلانی صاف، نقش اساسی دارد این به واسطه وجود گرادیان غلظتی Ca^{+2} در دو طرف غشای سلولی حاصل می‌شود. میزان کلسیم آزاد موجود در داخل سلول در حدود 10^{-8} مولار ثابت بوده و به هنگام تحریک سلول تا حدود 10^{-6} - 10^{-7} مولار بالا می‌رود. در صورتی که غلظت آن در خارج سلول 10^{-3} مولار است: کاهش غلظت Ca^{+2} از 10^{-7} مولار موجب انقباض بافت‌های عضلانی و افزایش غلظت آن در درون سلول می‌شود. افزایش فوق به دو صورت انجام می‌شود. آزادسازی کلسیم از منابع درون سلولی (سارکوپلاسم رتیکولوم^۳ SR و شبکه آندوپلاسمی^۴) یا ورود کلسیم از کانالهای غشاء سلولی. در صورتیکه افزایش غلظت Ca^{+2} از 10^{-6} مولار موجب انقباض بافت‌های عضلانی و کاهش غلظت آن در درون سلول می‌شود. کاهش فوق نیز به

^۱. Cook

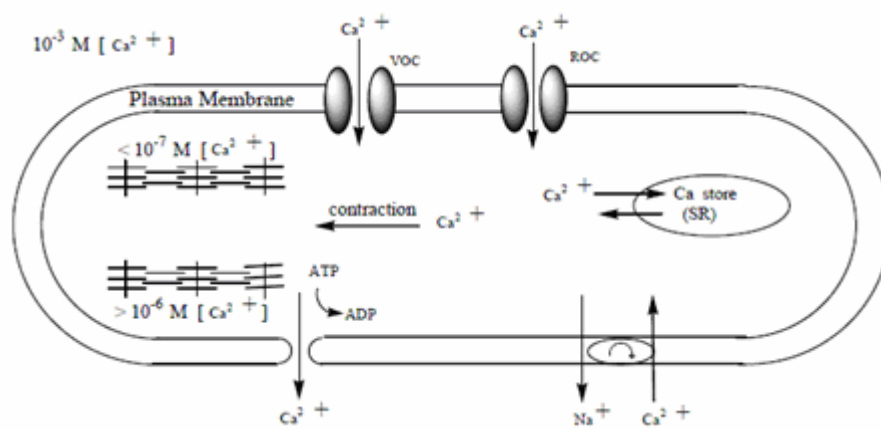
^۲. Lyons

^۳. Sarcoplasmic Reticulum

^۴. Endoplasmic

صورت برگشت یونهای Ca^{+2} به مخازن خود و نیز توسط پمپ‌های غشاء با صرف انرژی تبدیل ATP به ADP و یا توسط مبادله‌کننده‌های $Ca^{+2} : Na^{+}$ به خارج سلول صورت می‌گیرد [۱۰].

افزایش طولانی مدت غلظت Ca^{+2} داخل سلولی، که معمولاً به هنگام آسیب دیدن سلول، تحریک بیش از حد سلول و بهم خوردن غلظت طبیعی Ca^{+2} در خون ایجاد می‌شود، باعث از دست رفتن انرژی سلولی تولید شده در میتوکندری (در نتیجه دخالت Ca^{+2}) و فعال شدن آنزیم‌های فسفولیپاز و پروتئاز (که با دخالت Ca^{+2} فعالیت می‌کنند) می‌شود که در نهایت به تقسیم سلولی، تومورزایی یا مرگ سلولی منجر می‌شود. مکانیسم‌های اصلی تنظیم غلظت کلسیم در شکل ۱-۲ نشان داده شده است. بدین ترتیب تنظیم غلظت یون کلسیم داخل سلولی نقش مهمی در قابلیت انقباض قلب و رگها و تنظیم فشار خون دارد. ضمن اینکه تنظیم غلظت Ca^{+2} در داخل خون، توسط هورمون پاراتیروئید، کلی‌ترین و ویتامین D صورت می‌گیرد [۱۱ و ۱۲].



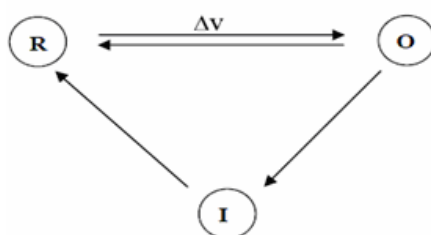
شکل ۱-۲: مکانیسم‌های اصلی تنظیم غلظت Ca^{+2} در سلول قلبی

۱-۳- کانالهای کلسیم

کانالهای یونی غشای سلولی یک راه‌حل برای مشکل نفوذناپذیری دو لایه چربی غشاء نسبت به یونها هستند، و بدین طریق سرعت انتقال آنزیم‌ها خیلی موثر و حاملین یونی را دو تا چهار برابر افزایش می‌دهند. کانالهای کلسیم می‌توانند به وسیله اتصال مستقیم دارو یا بوسیله یک پیام‌رسان ثانوی که از فعال شدن یک پذیرنده ویژه، تولید شده تنظیم شوند. کانالهای کلسیم مطابق با چگونگی فعال شدنشان به دو گروه طبقه‌بندی می‌شوند:

۱- کانالهای پذیرنده- پردازنده^۱ (ROC): به وسیله کاتکول آمین‌هایی مثل آدرنالین یا نورآدرنالین فعال می‌شوند.

۲- کانالهای ولتاژ- پردازنده^۲ (VOC): ورود کلسیم مطابق با پتانسیل غشاء تنظیم می‌شود [۱۳]. کانالهای VOC شامل چهار زیرواحد α_1 ، α_2 ، β و γ به ترتیب با وزن‌های مولکولی ۱۷۵، ۱۷۰، ۵۰، ۳۳ هستند و زیرواحد δ با وزن مولکولی ۳۰ KD از احیای واحد α_2 بدست می‌آید. واحد α_1 دارای محل پیوندی برای او^۳-دی هیدروپیریدین‌ها است. مثل کانال Na^+ برای این کانال نیز حالت‌های مختلفی می‌توان در نظر گرفت (شکل ۱-۳) [۱۴].



شکل ۱-۳: حالت‌های وابسته به کانال کلسیم (حالت آسایش = R^۳، حالت باز = O^۴، حالت غیرفعال = I^۵)

عملکرد کانال‌ها را به صورت سه حالت: آسایش (R)، باز (O) و غیرفعال (I) نشان می‌دهند. در حالت آسایش (R) کانال هادی نیست اما می‌تواند با قطبش زدایی^۶ به حالت باز (O) هادی برسد. قطبش زدایی از طریق افزایش غلظت K^+ خارج سلولی امکانپذیر است. کانال می‌تواند از حالت باز به حالت آسایش برگردد یا به حالت غیرفعال برسد. حالت غیرفعال (I) هیچ هدایت یونی ندارد و نمی‌تواند با تغییرات ولتاژ فعال شود. کانال به آرامی از این حالت به حالت آسایش (R) برمی‌گردد چون ترکیب غشاء در شرایط قطبشی است، کانالهای کلسیم عمدتاً در حالت غیرفعال هستند. با توجه به اینکه داروهای او^۴-درهیدروپیریدین به حالت غیرفعال کانال کلسیم متصل می‌شوند. در نتیجه تعداد کانالهایی که می‌توانند در حالت فعال (R) باشند، کاهش می‌یابد و میزان ورود Ca^{+2} به داخل سلول ماهیچه قلب و سرخرگ‌ها کاهش پیدا می‌کند و فشار خون نیز کم می‌شود [۱۵].

^۱ . Receptor- operated channel

^۲ . Voltage- operated channel

^۳ . Rest

^۴ . Open

^۵ . Inactive

^۶ . Depolarization

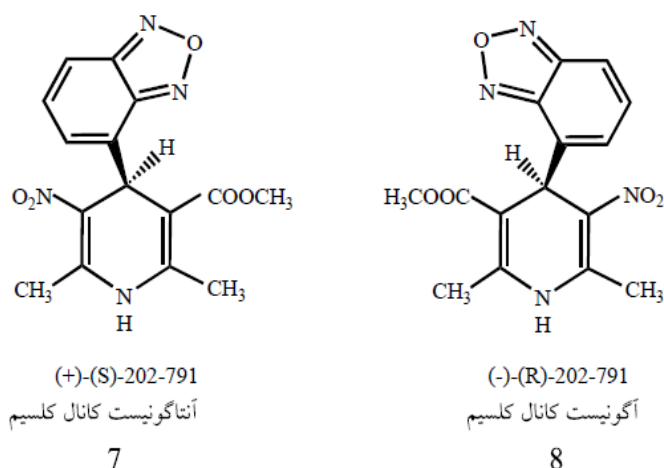
بلوکه‌کننده‌های کانال کلسیم (CCBs) یا مسدود کردن ورود کلسیم، انقباض خون را کاهش می‌دهند و رگ‌ها را منبسط می‌کنند. آنژین صدی (درد قلب) زمانی رخ می‌دهد که فراهم کردن اکسیژن برای قلب نسبت به میزان کاری که قلب باید انجام دهد کافی نباشد. CCBs ها با انبساط رگ‌ها، فشار وارده به آنها را کاهش می‌دهند. این کار، پمپ کردن خون برای قلب را آسان‌تر می‌کند و در نتیجه قلب اکسیژن کمتری لازم دارد. CCBs ها با کاهش نیاز قلب به اکسیژن آنژین را تسکین می‌دهند یا بهبود می‌بخشند. این ترکیبات به علت اثر کاهش فشار برای درمان فشار خون بالا استفاده می‌شوند. همچنین سرعت ضربه‌های قلب را می‌کاهند. بنابراین در درمان ضربانهای غیرطبیعی قلب کاربرد دارند [۱۶].

او۴- دی هیدروپیریدین‌های بلوکه‌کننده کانال کلسیم علاوه بر کاربرد در درمان آنژین صدی، ناهنجاریهای قلبی و فشار خون بالا به عنوان ابزارهای مولکولی از نظر ساختاری و کاربردی در بررسی عملکرد کانال Ca^{+2} ارزشمند هستند [۱۷]. سنتز مشتقات دی‌هیدروپیریدین منجر به تولید محصولات نسل دوم مثل نیمودیپین، نیزولدیپین، نیتروندیپین، آملودیپین، فلودیپین شده است [۱۸].

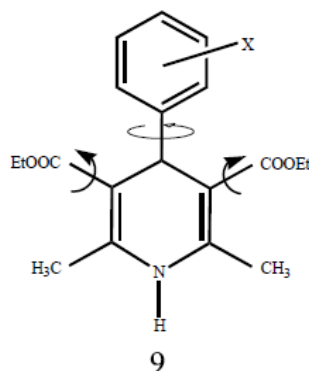
برخی از آنها مثل آملودیپین، فلودیپین، نیفدیپین، نیمودیپین، نیتروندیپین تجاری شده‌اند و اثبات شده است که موقعیت درمانی آنها به اثر آنها در پیوند به کانالهای کلسیم و در نتیجه کاهش عبور کلسیم از غشاء بستگی دارد [۱۹]. این ترکیبات در طول مدت عمل فرآیندی که طی آن از بدن حذف می‌شوند و مهمتر از همه در توانایی‌شان برای اثر به سرعت و انقباض قلب متفاوت هستند [۲۰]. برای مثال آملودیپین اثر کمی روی سرعت قلب و انقباض آن دارد، بنابراین برای تشخیصی که ناتوانی قلب یا ضربان پایین قلب دارند مفیدتر است.

۴-۱- جنبه‌های کنفورماسیون او۴- دی‌هیدروپیریدین‌ها و رابطه آن با فعالیت

موقعی که استخلاف‌های سمت چپ و راست ۱ و او۴- دی‌هیدروپیریدین متفاوت باشد، مولکول با مرکز C-۴ استخلاف شده به عنوان مرکز فضایی کایرال خواهد بود. گروه‌های استری در موقعیت‌های ۳ و ۵ تأثیر تعیین‌کننده بر فعالیت دارویی ۱ و او۴- دی‌هیدروپیریدین‌ها دارند [۱۳]. بنابراین انانتیومرهای او۴- دی‌هیدروپیریدین نامتقارن معمولاً فعالیت بیولوژیکی متفاوت نشان می‌دهند [۲۲] و حتی می‌توانند فعالیت متضاد نشان دهند (آنتاگونیستی کلسیم- آگونیستی کلسیم، فعالیت کاهش فشار خون- فعالیت افزایش فشار خون) [۲۳].



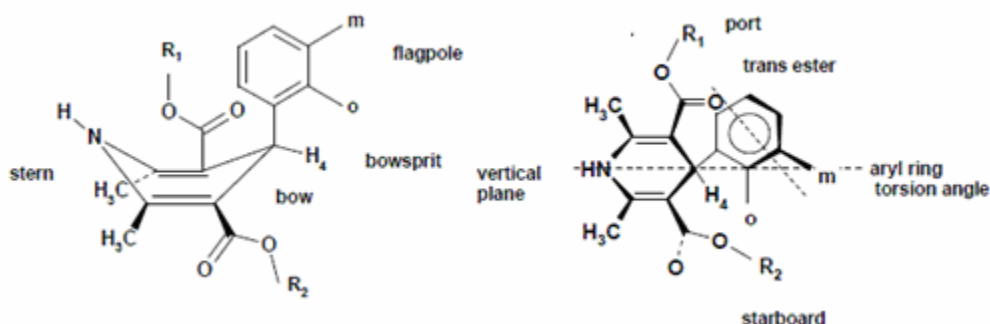
دی‌هیدروپیریدین‌های نوع نیفدیپین ۹ مولکول‌های قابل انعطافی می‌باشند حلقه آریل و گروه‌های استر توانایی چرخش را دارند. در نتیجه کنفورماسیون حلقه دی‌هیدروپیریدین می‌تواند تغییر کند [۱۳].



۱-۴-۱- کنفورماسیون حلقه او ۴- دی‌هیدروپیریدین و موقعیت استخلاف ۴-آریل و تأثیر آن بر فعالیت دارویی

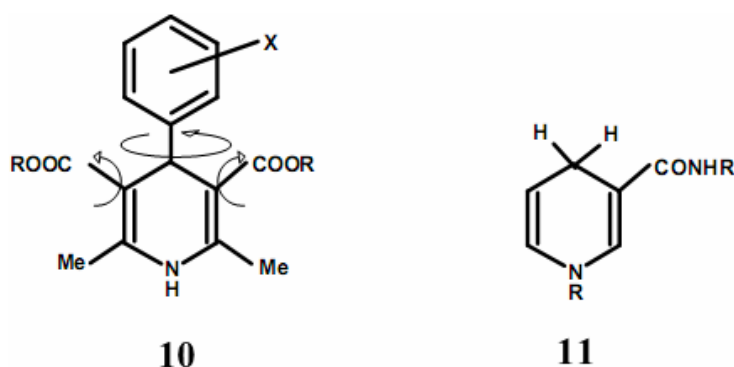
ملزومات کنفورماسیونی برای عمل ۱ و ۴- دی‌هیدروپیریدین از طریق مطالعات کنفورماسیون در حالت جامد و محلول و سنتز مشابه‌های صلب و از طریق محاسبات تئوری بررسی شده است [۲۶ و ۲۵]. فعالیت زیاد او ۴- دی‌هیدروپیریدین‌های با حلقه فنیل دارای استخلاف در موقعیت ارتومنجر به این پیشنهاد شده است که جهت‌گیری عمودی آریل نسبت به حلقه ۱ و ۴- دی‌هیدروپیریدین با فعالیت بهینه همراه است [۲۷]. مطالعات پراش اشعه X نشان می‌دهد که دو بخش حلقه این مولکول‌های دارویی

که نه هم صفحه هستند نه مثل تیغه‌های پهن مسطح یک ملخ برهم عمودند. حلقه ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین به صورت ساختار غیرمسطح قایقی شکل است که اتمهای N_1 و C_4 موقعیت های عقب و دماغه را تشکیل می‌دهند. حلقه ۴- فنیل گرچه نسبت به صفحه زیرین قایق عمود است در یک وضعیت شبه‌محوری بالای C_4 حلقه قرار دارد. در این کنفورماسیون صفحه حلقه فنیل مجبور می‌شود نزدیک صفحه تقارن عمودی C_4-N_1 حلقه ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین قرار گیرد (شکل ۱-۴) [۲۸].

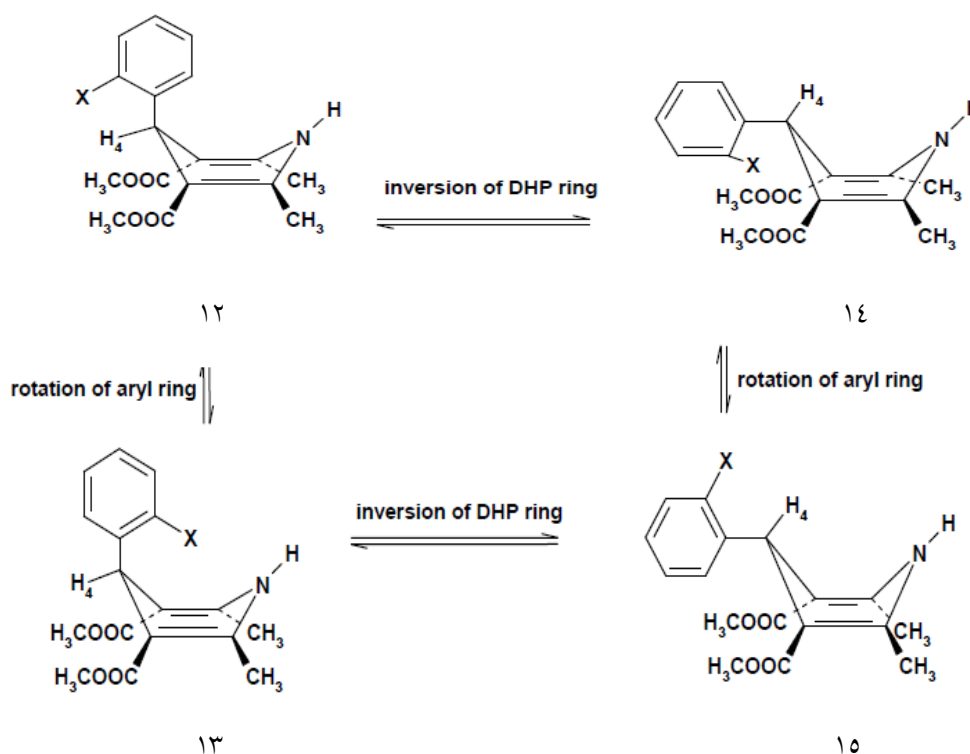


شکل ۱-۴- نمایش شماتیک کنفورماسیون ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها

به‌طورکلی توافق شده است که کنفورماسیون فعال ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین‌ها شامل یک حلقه ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین در کنفورماسیون قایق مسطح با گروه ۴- فنیل جهت‌گیری شده در کنفورماسیون حلقه آریل و گروه‌های استر می‌توانند بچرخند و کنفورماسیون حلقه ۴-دی‌هیدروپیریدین می‌تواند تغییر کند [۲۹]. در ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین‌های بدون استخلاف در C_4 -مثل ترکیبات مول $NADH$ نوع ۱۱ حلقه ۴-دی‌هیدروپیریدین در حالت کریستالی مسطح است [۳۰ و ۳۱]. برای ۱ و ۴-دی‌هیدروپیریدین‌های دارای استخلاف ۴- آریل نوع نیفدیپین ۱۰ محاسبات تمایل به فرم قایقی را نشان می‌دهد [۳۲]. بررسی ساختاری اشعه X این امر را تأیید می‌کند [۲۸].



تبدیل درونی بین دو فرم ۱۲ و ۱۴ با وارونگی حلقه دی‌هیدروپیریدین امکان‌پذیر می‌باشد و موجب می‌شود استخلاف ۴-آریل محل شبه محوری (فرم ۱۲) یا استوایی (فرم ۱۴) را اشغال کند. همچنین اگر استخلاف X (ارتو یا متا) حلقه آریل در سمتی که H₄ قرار دارد باشد به نام SynPeiplanar, SP (فرم ۱۲) و چنانکه در بالای حلقه دی‌هیدروپیریدین باشد به نام antipeiplanar, ap (فرم ۱۳) است. چرخش حلقه فنیل برای روتامرهای (ایزومرهای چرخشی) ۱۴ و ۱۵ صورت می‌گیرد به علت تفاوت انرژی فعالسازی کم برای چرخش این روتامرها می‌توانند به همدیگر تبدیل شوند. فرم ۱۲ (به جز موارد استثنایی) در حالت کریستالی مطلوب می‌باشد و محاسبات تئوری نیز آن را تأیید می‌کند [۱۳].



۱-۵-کنفورماسیون قایقی حلقه ۴-دی‌هیدروپیریدین و موقعیت استخلاف ۴-آریل

بررسی ساختار x-ray ترکیب آگونیست ۱۶-Bayk (s)-۸۶۴۴-ایزومر چرخشی Synperiplanar (موقعیت سیس CF₃ نسبت به ۴-H حلقه دی‌هیدروپیریدین) را نشان می‌دهد در صورتیکه برای ترکیب آگونیست ۱۷ Bayk ۸۶۴۳ با استخلاف متا-نیتر روی حلقه فنیل ایزومر چرخشی anti periplanar را نشان می‌دهد [۳۳].