

44855

ANKARA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ BAZI BİYOLOJİK ETKİLİ FLAVONOİD
SENTEZLERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR
(A HALKASINDA MOLEKÜLER MODFİKASYON)**

Uzm.Ecz. Gülgün AYHAN KILCIGİL

DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Rahmiye ERTAN**

44855

ANKARA-1995

Doktora tezimin hazırlanmasında bana her türlü olanağı sağlayan, çalışmalarına yön veren değerli hocam Sayın Prof.Dr.Rahmiye ERTAN'a teşekkürlerimi sunarım.



Çalışmalarım sırasında yardımını gördüğüm Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr.Mevlut Ertan'a teşekkür ederim.

Her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm başta Sayın Prof.Dr.Seçkin Özden olmak üzere tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim elemanlarına teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

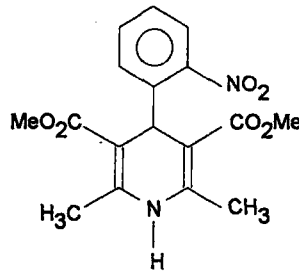
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	5
II.1. KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ	5
II.1.1. Kalsiyum Antagonistlerinin Tarihçesi ve Önemi	5
II.1.2. İyon taşıyıcı kanallar, Kalsiyum akımı ve Kalsiyum kanalları.....	7
II.1.3. Kalsiyum Kanallarının Sınıflandırılması.....	10
II.1.4. Kalsiyum Antagonistlerinin Sınıflandırılması.....	13
II.2. 1,4-DİHİDROPIRİDİNLER	26
II.2.1. 1,4-DHP'lerin Biyolojik Etkileri.....	30
II.2.2. 1,4-DHP'lerin Kardiyovasküler Etkileri.....	30
II.2.3. 1,4-DHP'lerin Kalsiyum Agonist Özellikleri	31
II.2.4. 1,4-DHP Türevlerinin Metabolizması	35
II.2.5. Yapı-Aktivite İlişkileri.....	36
II.2.6. 1,4-DHP'lerin Enansiyomerik Sentezi ve İzomerlerin Ayrılması	49
II.2.7. Dihidropiridinlerin Kimyasal Yapıları ve Özellikleri	50
II.2.8. DHP'lerin Kimyasal Reaksiyonları.....	53
II.2.9. DHP'lerin Fotokimyasal Reaksiyonları.....	55
II.2.10. DHP'lerin Rearanjman Reaksiyonları.....	56
II.2.11. DHP'lerin Sentez Yöntemleri	57
II.2.12. Dihidropiridin Sentezlerinde Reaksiyon Şartları.....	69
II.2.13. DHP'lerin Spektral Analizleri	70
II.3. FLAVONOİDLER	78
II.3.1. Flavonoidlerin Biyolojik Etkileri	79
II.3.2. Flavonların Kimyasal Reaksiyonları.....	80
II.3.3. Flavonların Sentez Yöntemleri.....	83
II.3.4. Flavonoidlerin Spektral Analizleri.....	89
III. TEORİK BÖLÜM VE BULGULAR	94
III.1. TASARLANAN TÜREVLERİN SENTEZLERİ:	94
III.2. ELDE EDİLEN TÜREVLERİN SPEKTRAL İNCELENMESİ	100
IV. PRATİK BÖLÜM	119
1-SENTEZ EDİLEN MADDELERİN ANALİTİK İNCELEMELERİNDE UYGULANAN YÖNTEMLER	119
2.SPEKTRAL ANALİZLER	120
3.MATERYAL, YÖNTEM VE BULGULAR.....	121
3.1.Sentez İşlemlerinde Yararlanılan Kimyasal Maddeler	121
3.2 6-formilflavon Sentezi	121
3.3 4-(6-Flavonil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridin dikarboksilik asit türevlerinin sentezi:.....	122
V. SONUÇ VE TARTIŞMA	148
ÖZET	152
SUMMARY	154

I.GİRİŞ ve AMAÇ

Sistemik arteriyel kan basıncının sürekli yükselmesi ile karakterize edilen "hipertansiyon" oldukça yaygın ve ciddi kardiyovasküler komplikasyonlar doğuran, normal yaşamı önemli ölçüde etkileyen, tedavisinde halen bazı problemlerin olduğu bilinen bir hastalıktır. Bu problemler, hipertansiyonlu vakaların çoğunluğunu teşkil eden "esansiyel hipertansiyon"lu hastalarda, gerçek nedenlerin henüz tümü ile aydınlatılamamış olmasından kaynaklanmaktadır.

Günümüzde, çok sayıda gözlem ve bulgular, esansiyel hipertansiyonun bir çok nedene bağlı olduğunu göstermektedir. Bu gözlem ve bulgulardan önemli bir tanesi de damar düz kas hücrelerindeki serbest Ca^{+2} iyon düzeyinin yükselmesine bağlı total periferik damar rezistansının artmasıdır. Bu nedenle Ca^{+2} iyonlarının hücre içine girişini engelleyen ve "Kalsiyum Kanal Blokörleri= Kalsiyum Antagonistleri" adı ile bilinen bir grup kimyasal bileşik antihipertansif, antianjinal ve antiaritmik amaçla tedaviye sunulmuştur (1-4).

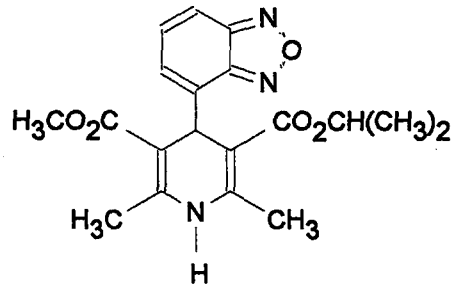
Kalsiyum kanal blokörleri, birbirinden çok farklı kimyasal yapı gösteren ve bunun sonucu olarak ta farklı sınıflarda yer alan maddeler olarak görülmektedir. Bunlardan 1,4-Dihidropiridin(1,4-DHP) türevi NİFEDİPİN (=1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridin dikarboksilik asit dimetil esteri) (Formül-1) 1972 yılında tedaviye sunulmuş olup 1,4-DHP türevleri için prototip bir bileşiktir (5).



Formül-1

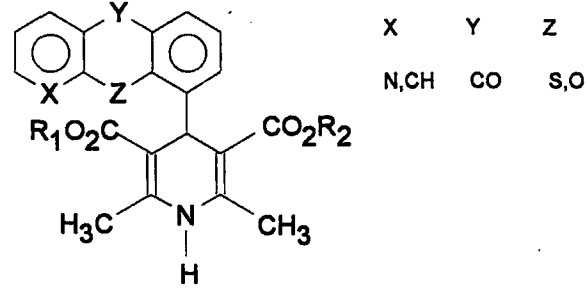
Sonraları 1,4-DHP halka sistemi içeren ve nifedipin'e analoji gösteren çok sayıda bileşik sentez edilmiş ve bir çok yeni türev tedavide yer almıştır (3,4). Ancak nifedipin, nikardipin gibi antihipertansif ve antianjinal olarak kullanılan bileşiklerin etkilerinin kısa süreli olması (5,6) daha uzun süreli etki sağlamayı gerektiren bu durumlarda uzun etki süreli ve ilaveten daha az yan etkili yeni bileşiklerin araştırılması gereğini ortaya koymuştur.

Uzun süreli etkinin daha yüksek lipofilisite ve vasküler dokulara daha yüksek affinite gösteren fonksiyonlu gruplarla sağlanabileceği düşüncesi ile (7) 1,4-DHP halkasının 4.konum o- veya m- süstitüe fenil grubunun heterosiklik yapılarla süstitüsüyonu ve ester gruplarının modifikasyonu ele alınmıştır. 4. konumda bisiklik hetero halka sistemleri taşıyan yeni bazı türevler elde edilmiştir (8-12). Bunlardan Isradipin (Formül-2) adı verilen bileşiğin daha uzun etki süresi ve kardiak selektif kalsiyum kanal blokör etkiye sahip olması, güçlü bir perifer vazodilatör aktivite göstermesi, bu maddenin 2. jenerasyon 1,4-DHP türevi olarak kabul edilebileceğini göstermiştir (9,10).



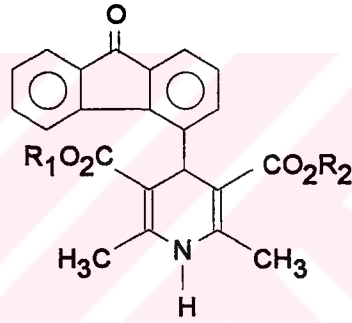
Formül-2 Isradipin (PN 200-110)

Daha sonra heterobisiklik halka yerine Valenti ve ark. tarafından 4. konumda heterotrisiklik sistem taşıyan yeni 1,4-DHP türevleri de elde edilmiş (Formül-3) ve ulaşılan moleküllerde iyi bir kalsiyum kanal blokör etki ve yüksek selektif bradikardik aktivite bulunduğu görülmüştür (13-15).



Formül-3

Aynı araştırmacı grubu heterotrisiklik yapı olarak, fluorenon halkasını 4.konumda taşıyan 1,4-DHP türevlerinin de (Formül-4) güçlü kardiyak potens ve selektiviteye sahip olduğunu saptamışlardır (16).

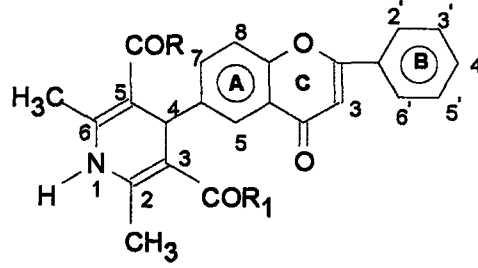


Formül-4

Bugün kardiyovasküler sistem hastalıklarının tedavisinde yaygın kullanımı olan Kalsiyum kanal blokörleri ile ,Achalasia ve migren tedavisinde de başarılı sonuçlar sağlandığı bulgularına dayanarak bu bileşiklerin yeni kullanım alanları da bulacağı belirtilmektedir (17).

Son yıllarda, tedavi alanında önemli yer tuttuğu görülen kalsiyum kanal blokörleri üzerinde devam eden yoğun araştırmalar, yukarıda formülleri verilen 4-heterobisiklik ve 4-heterotrisiklik-1,4-DHP türevlerinin yüksek kalsiyum kanal blokör etki, kardiyak selektivite içermeleri bize bu çalışmamızda koroner dilatör, spazmolitik etkileri (18-21) ve kalsiyum kanal blokör aktivitesi (22) bilinen flavon çekirdeğinin A halkasında 1,4-DHP halka sistemi içeren ve böylece 4. konumunda bir heterosiklik halka sistemi taşıyan 1,4-DHP türevlerine benzerlik gösteren yeni bazı moleküller elde etmeyi ve

tasarlanan bu bileşikleri (Formül-5) kalsiyum kanal blokör ve bradikardik etki gibi biyolojik etkileri yönünden incelemeyi amaçladık.



$R=R_1$ veya $R=R_1$

$R, R_1 = OCH_3, OC_2H_5, OCH_2CH=CH_2, OC(CH_3)_3, NHC_6H_5$

Formül-5

II. GENEL BİLGİLER

II.1. Kalsiyum Antagonistleri

II.1.1.Kalsiyum Antagonistlerinin Tarihçesi ve Önemi

Kalsiyumun, kontraktıl, sekretör ve nöronal aktiviteler gibi çeşitli hayati hücresele olaylarda yer aldığı ve çoğunda son intraselüler haberci olduğu, ayrıca serbest katyon olarak veya daha sıklıkla da kalmodulin gibi bazı makromoleküllerle kompleks oluşturarak hücrelerde çeşitli enzimlerin aktivatörü olduğu bilinmektedir (23).

Fleckenstein ve Godfraind'in 1960'lı yılların sonlarından beri başlattıkları deneysel çalışmalardan elde ettikleri sonuçlar, kalsiyumun ekzitasyon-kontraksiyon kenetindeki fonksiyonunu, ekstraselüler sıvı ve kemik dokularındaki konsantrasyonunu etkilemeksizin, farmakolojik etkili bileşikler tarafından değiştirilebileceğini ortaya koymuştur(23).

Anjina pektoris, allerjik reaksiyonlar ve vertigo vakalarında 1970'li yıllardan beri kullanılan Verapamil (24-27) ve Cinnarizin (28) kalsiyum'un fonksiyonlarını etkileyen ilk ilaçlardır.Sadece etki tarzlarına dayalı olarak "Kalsiyum antagonistleri" olarak adlandırılan ve bu sınıfın 1.kuşağını oluşturan bu ilaçlara sonraki yıllar birçok kimyasal maddenin ilave edildiği görülmektedir (Kalsiyum fonksiyonuna karışan bileşiklerin tümü Tablo-3'de birarada verilecektir).

Kalsiyumun hücresele aktivitedeki temel önemi 1883'de Ringer tarafından gözlenmesine rağmen (23) intraselüler fonksiyonlardaki anahtar rolü yaklaşık 60 yıl sonrasına kadar anlaşılamamıştır. 1943 ve 1947 yıllarında Kamada ve Heilbrunn (29) adlı araştırmacıların bu önemi ortaya koymalarından sonra bu konudaki çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu nedenle de kalsiyumun hücresele metabolizmasının farmakolojisi üzerindeki araştırmalar ancak son 30-35 yılda görülmektedir(23).

Fleckenstein ve ark. 1960'lı yıllarda başlayan çalışmalarında verapamil ve prenilaminin kalsiyumun geri çekilişindeki etkiye benzer etki gösterdiklerini ve bu bileşiklerin gerçekleştirdiği eksitasyon-kontraksiyon kenetindeki bozulmanın kalsiyum antagonizmi olduğunu belirtmişlerdir (30-32). Kalsiyum antagonizmi kavramı daha sonraları 1,4-DHP'ler ,Diltiazem ve Flunarizin gibi bileşiklerle genişlemiştir.

Sonraki yıllarda devam eden çalışmalarda Elektrofizyolojistler, kalsiyum antagonistlerinin, eksitasyon-kontraksiyon ve eksitasyon-sekresyon kenetlenmeleri için ana kalsiyum giriş yolağını oluşturan voltaj-duyarlı iyon-seçici kanalların iyon-taşıyıcı özelliklerini nasıl değiştirdiğini saptamada önemli rol oynamışlardır(33-35).

İyon kanal davranışı ile ilgili farklı modellerin tanımlanması ve kalsiyum antagonistleri tarafından modülasyonlarının saptanması yanında moleküler biyoloji ile ilgilenen farmakolog ve biokimyacılar yeni teknikler kullanarak bu ilaçların bağlanma yörelerinin (veya reseptörlerin) kimyasal özellikleri ile ilgili araştırmalar yapmışlardır (36-39).

Kalsiyum antagonistlerinin keşfi şüphesiz ilgi çekici olmuş ve bu gruptan bir çok ilaç günümüzde yaygın şekilde tedavide yer almıştır.Anjina, hipertansiyon, kardiomyopati, supraventriküler aritmi ve Raynoud hastalığı bu bileşiklerin kullanıldığı hastalıklardan bazılarıdır (1,40).

Ayrıca , bu grup bileşikler, iyon-membran transport, eksitasyon-kontraksiyon ve eksitasyon-sekresyon gibi ara kademelerle ilgilenen fizyolojistler tarafından da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kullanım, günümüzde "kalsiyum antagonistleri" olarak sınıflandırılan bileşikler arasında var olan temel farklılıklarla ilgili önemli verileri sağlamıştır (1).

"Kalsiyum antagonisti" terimi, kalsiyumun hücresel fonksiyonunu, hücreye girişini ve/veya salınımını inhibe ederek ve/veya intraselüler etkilerinden birine etkiyerek değiştiren bir bileşiği tanımlamaktadır ."Kalsiyum

antagonist" deyimi ile "Kalsiyum antagonist" olarak nitelenen bir bileşimin Ca^{+2} iyonları ile bağlanma yörelerine mutlak yarış içinde olması gereğinin bulunmadığı ifade edilmektedir (23).

Çeşitli uyarılarla doku eksitasyonu sağlamak üzere kalsiyumun hücre içine girişini, spesifik olarak inhibe eden maddelere de kalsiyum giriş blokörleri denilmektedir (41).Çoğunlukla membran depolarizasyonu veya reseptör stimülasyonu ile aktive edilmiş kanallarla benzer etkileşme antagonistik etki ve buna neden olan maddelere de "Kalsiyum kanal blokörler" veya "Kalsiyum kanal İnhibitörleri" adı verilir (23).

Adı geçen blokör etkiyi kalp dokusunda "slow" kanallar düzeyinde gerçekleştiren bileşiklere "slow kanal blokörleri", kalmodulin ile spesifik etkileşen maddelere de "kalmodulin antagonistleri" denilmektedir (23). "Kalsiyum agonist" deyimi ise, bazı 1,4-DHP türevlerinde görüldüğü gibi, kalsiyum kanallarının açılışını artıran bileşikler için kullanılmaktadır(23,42, 43).

Kalsiyum iyonlarının yer değiştirmesini etkileyen bütün bu kimyasal maddeler genel olarak **kalsiyum modülatörleri** olarak isimlendirilmektedir (23).

II.1.2.İyon taşıyıcı kanallar, Kalsiyum akımı ve Kalsiyum kanalları

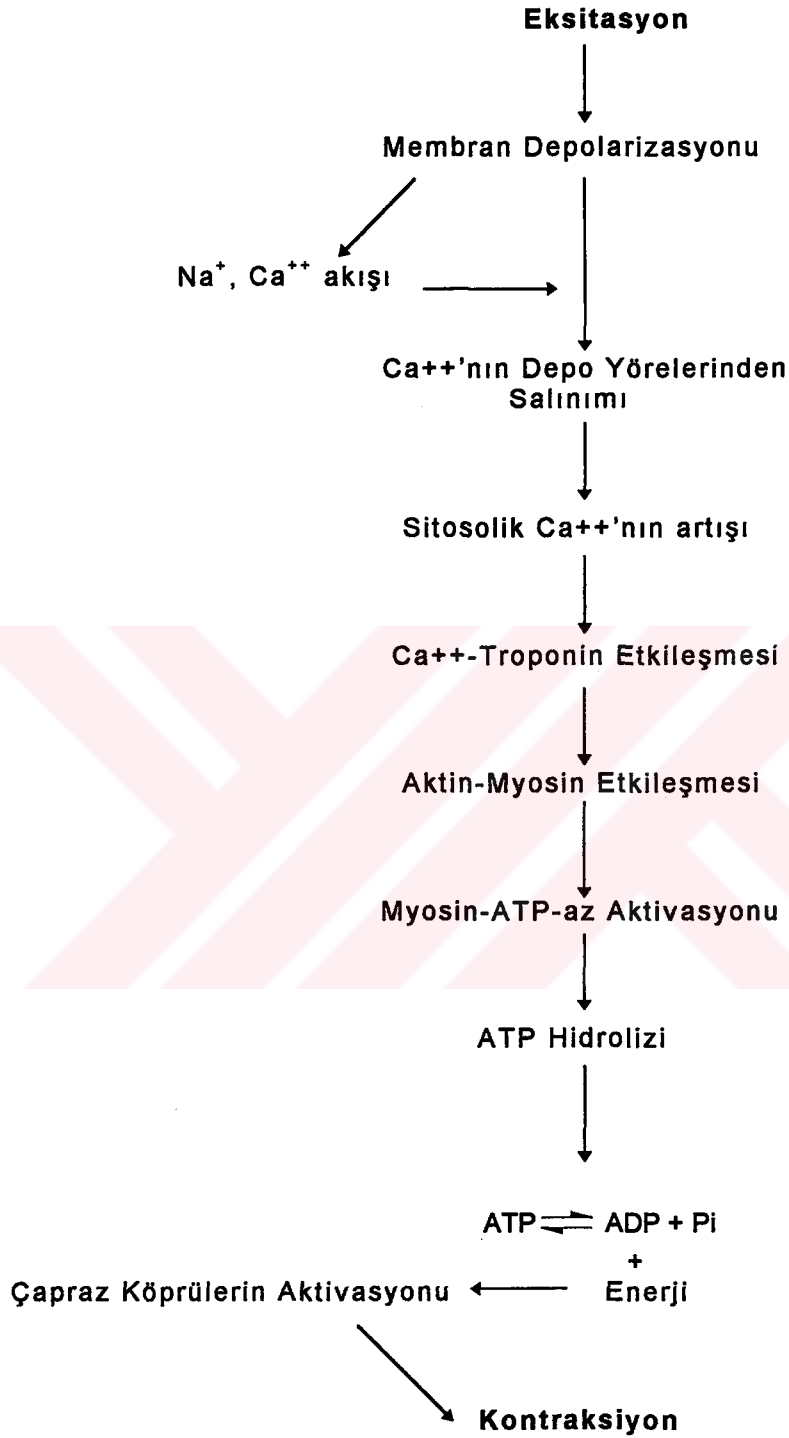
İyon taşıyıcı kanallar, iyon spesifisitesi, bloke edici kimyasal bileşiğe duyarlılık ve aktivasyon hızı özelliğine göre sınıflandırılmaktadırlar. Örneğin aktivasyon hızı özelliği göz önüne alındığında; aktivasyonun tamamlanması için birkaç milisaniye gerektiren kanallar hızlı kanallar (Sodyum kanalları), aynı işlem için birkaçyüz milisaniye gerektiren kanallar da yavaş kanallar (Sodyum, Kalsiyum ve Kalsiyum/Sodyum kanalları) olarak adlandırılmaktadır (1).

Sodyum ve potasyum iyonlarının görevleri sodyum ve potasyum kanallarına depolarize ve repolarize yüklerin transferini sağlamak olduğu

halde Kalsiyum kanallarından geçen kalsiyum iyonları kimyasal haberci olarak görev yapıp eksitasyon-kontraksiyon ve eksitasyon-sekresyon keneti ve nöronal aktivite ile impuls üretimi gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadırlar (1).

Eksitabl hücreler, istirahat halinde kalsiyuma pek geçirgen değildirler ve bu durumda Ca^{+2} iyonu konsantrasyonu sitoplazma içinde yaklaşık 10^{-7} M, hücre dışında ise 10^{-3} M'dir. Ca^{+2} iyonu hücre içine esas olarak membrandaki voltaja bağımlı kanalların eksitasyon sırasında açılması sonucu konsantrasyon farkına uyarak pasif bir şekilde girer, ayrıca membrandaki Na^{+}/Ca^{++} değiş-tokuş mekanizması da (44,45) hücre içine Ca^{+2} iyonları girişine ikincil katkıda bulunur.

Hücre içine dışarıdan giren Ca^{+2} iyonları , sarkoplazmik retikulumdaki depodan ve sitoplazma membranının iç yüzüne bağlı kalsiyum havuzundan Ca^{+2} iyonları salıverilmesine neden olur. Böylece sitoplazmada Ca^{+2} iyonları düzeyi ileri derecede yükselir (yaklaşık 10^{-5} M olur) ve kontraksiyon mekanizması aktive edilir (Şema-1). Bundan sonra hücre istirahat dönemine geçerken Ca^{+2} iyonları girişinin durması ve ayrıca sitoplazma membranı ile endoplazmik retikulum membranındaki kalsiyum pompalarının aktivasyonu ve elektrojenik Na^{+}/Ca^{++} değiş-tokuşu sonucu Ca^{+2} iyonları tekrar 10^{-7} M'lık istirahat düzeyine döner (4).



Şema-1 Eksitasyon-Kontraksiyon Keneti (1)

Kalsiyumun hücre içindeki hedefleri; Ca^{+2} iyonunun mekanik, salgısal ve metabolik olaylardaki duyarlılığını sağlayan parvalbümin, troponin C ve kalmodulin gibi kalsiyum bağlayıcı proteinlerdir (46,47). Bunlardan kalmodulin, Ca^{+2} iyonlarına bağlı hücresel düzenlemedeki fonksiyonları nedeniyle oldukça önemlidir (48-50).

II.1.3.Kalsiyum Kanallarının Sınıflandırılması

Ca^{++} iyonlarının hücre içine girişini sağlayan kalsiyum kanallarının başlıca iki şekli vardır (1,4):

1.Voltaja Bağımlı Kalsiyum Kanalları (PDC, Potential Dependent Channels)

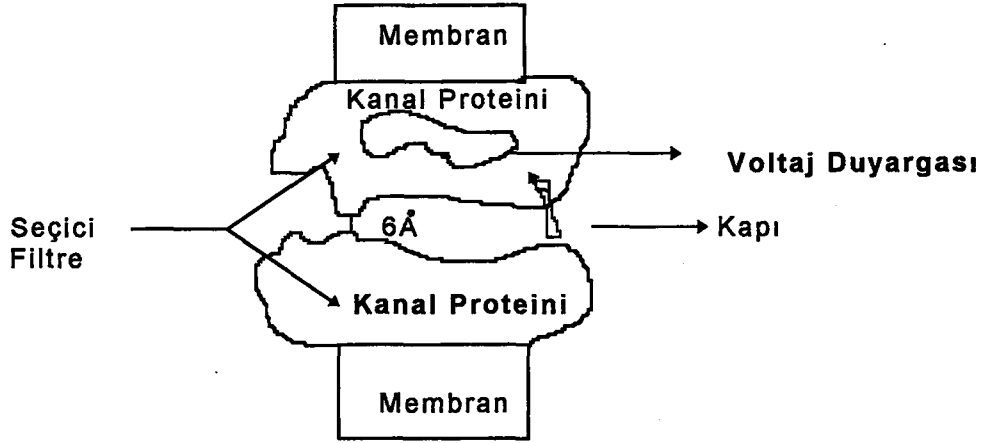
2.Reseptöre Bağımlı Kalsiyum Kanalları (ROC, Receptor Operated Channels)

a.Voltaja bağımlı kalsiyum kanalları

Bu kanallar hücre depolarize olurken, transmembran potansiyeli (-50) -(-40) mV düzeyine erişince ve yavaş olarak açılırlar. İzole miyokard damar şeritlerinin yüksek oranda K^{+} içeren ortamda depolarize edilmeleri de bu kanalların açılmalarına neden olur.Miyokard hücrelerinin membranlarında reseptöre bağımlı kalsiyum kanallarından ziyade voltaja bağımlı kalsiyum kanalları bulunmaktadır.

Voltaja bağımlı kalsiyum kanalının yaklaşık 250kD molekül ağırlığında ve en az 3 alt birimden oluşan bir glukoprotein olduğu ve kanalın dış ağzında iyon seçici bir filtre ile iç deliğe yakın kısmında kanalı açıp kapatan bir kapı kısmının bulunduğu ileri sürülmektedir.Ayrıca kalsiyum kanalı üzerinde açılıp kapanma mekanizması ile ilişkili bir kanal reseptörünün ve bir voltaj duyargasının (Şema-2) bulunduğu da belirtilmektedir. Bu reseptörler 3H-Nitrendipini radyoligand olarak kullanmak suretiyle incelenmiştir.Nifedipin, nitrendipin ve diğer DHP'ler reseptör noktaya bağlanarak kanalın açılmasını engelleyen antagonistlerdir. Verapamil ve

Diltiazem ise reseptör noktanın yanındaki allosterik noktalara bağlanarak kanalın açılmasını bloke ederler (1,4).



Şema-2 Voltaja bağımlı kalsiyum kanalının şematik görünümü

b. Reseptöre bağımlı kalsiyum kanalları

Hücre membranında özel bir G proteini aracılığıyla reseptöre kenetlenmiş bulunan ve reseptörün kendine uyan agonist madde molekülleri tarafından aktivasyonu sonucu açılan kanallardır. Kalsiyumdan başka Na^+ iyonunu da geçirirler. Kalsiyum antagonistleri bu tip kanalları voltaja bağımlı olanlar kadar güçlü bir şekilde bloke etmezler. Miyokard hücrelerindeki kalsiyum kanallarının pek çoğu voltaja bağımlı tipte oldukları halde, damar düz kası membranında iki tip kalsiyum kanalı da önemli ölçüde bulunur(4).

Voltaja bağımlı kalsiyum kanalları, L (*long lasting large capacitance*), T (*transient*) ve N (*neuronal*) tipi olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır (51).

Bu üç tip kalsiyum kanalı birbirlerinden, aktivasyon eşiği, kalsiyum akışını sağlayan kanalların açılması için gerekli olan enerji, kalsiyum agonist ve antagonistlerine duyarlılık, yük taşıyıcı olarak Ca^{+2} iyonları yerine Ba^{+2} iyonlarını kabul edebilme kapasiteleri, izole membran

dokularındaki dayanıklılıkları ,kalsiyum iyonu iletkenlikleri, doğal olarak oluşan toksinlere duyarlılıkları açısından farklılanmalarına rağmen ortak iki özelliğe sahiptirler (1).

Bu özellikler:

- 1 . Her üç kanalında yük taşıyıcı olarak Ca^{+2} iyonlarını tercih etmeleri,
2. Sodyum kanal blokörlerine (tetrodotoxin ve saxitoxin) duyarlı olmamalarıdır.

Voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının yukarıda bahsedilen sınıflandırılması selektif nörotoksinlerin bulunması ile kısmen modifiye edilmiştir. Yeni sınıflandırmada söz konusu kalsiyum kanalları, aktive edilebilmeleri için hiperpolarize bir hücreye uygulanması gereken voltajın büyüklüğüne göre, düşük voltajla aktive edilen (low-voltage activated) ve yüksek voltajla aktive edilen (high-voltage activated) kalsiyum kanalları olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadırlar (4,52,53).

Düşük voltajla aktive edilen kanallar T kanallarını, yüksek voltajla aktive edilen kanallarda L ve N kanallarını kapsamaktadır. Bu grupta ayrıca P, Q ve R kanalları da bulunmaktadır (4,54).

L kanalları:İnorganik (kadmiyum) ve organik (verapamil, diltiazem, nifedipin) kalsiyum antagonistleri tarafından güçlü bir şekilde bloke edilmektedirler (55,56). Diğer yandan kalsiyum agonisti Bay K 8644 (55,57,58) ve betareseptör antagonisti isoprenalin (59) bu kanalların açık kalma sürelerini artırmaktadırlar.

T kanalları:Organik ve inorganik kalsiyum antagonistlerinin çoğuna duyarlıdırlar (55-57).

N kanalları:Organik kalsiyum antagonistlerine duyarlıdırlar fakat kadmiyum tarafından bloke edilmektedirler (4,56).

II.1.4.Kalsiyum Antagonistlerinin Sınıflandırılması

Bugüne kadar tanımlanmış olan çok sayıda kalsiyum antagonisti bileşik için bir çok sınıflandırmanın önerildiği ve henüz tek başına tümü ile yeterli bir sınıflandırma yapılamamakla birlikte aşağıdaki kriterler göz önüne alınarak bazı sınıflandırmalar yapılabildiği görülmektedir (1).

1. Kalsiyum Akışı İnhibisyonu Özelliği

2.Doku Selektivitesi

3. Salisilat Duyarlılığı

4. Reseptör Bağlayıcı Özellik

5.Kalsiyum Modülasyonu ve diğer sınıflandırmalar

6.Lipofilisite ve Temel Moleküler Yapı'ya dayalı Kimyasal Özellikler

(Yukarıdaki kriterlerden 6.olarak verilen kimyasal özellikler, konuda bütünlük sağlamak üzere sonuncu sıraya alınmıştır).

1. Kalsiyum Akışı İnhibisyonu Özelliğine Dayalı Sınıflandırma

Fleckenstein (60) bu özelliğe göre organik kalsiyum antagonistlerini iki gruba ayırmıştır.

Grup A: Na⁺ iyonları akışında değişiklik oluşturmadan Ca⁺² iyonları akışını %90-100 oranında inhibe edenler (Örn: verapamil, diltiazem, nifedipin, nisoldipin, niludipin, nimodipin, felodipin, anipamil, desmetoksiverapamil, gallopamil, PN-200 110, nikardipin).

Grup B: Na⁺ iyonları akışında değişiklik oluşturmadan Ca⁺² iyonları akışını %50-70 oranında inhibe edenler (bepridil, tiapamil, cinnarizin, caroverin, proadifen, terodilin, fendilin, prenilamin).

Ancak daha sonra Nayler bu kritere dayalı az önemi olan bazı kalsiyum Antagonistlerini de "C sınıfı" olarak nitelemiş ve burada bir 3. gruptan bahsetmiştir (1):

Grup C: Ca^{+2} akışını önemsiz oranda inhibe edenler (diazepam, papaverin, fenitoin, fenoksibenzamin, loperamid, fluperamid, barbitüratlar, indometazin, propranolol).

Fleckenstein bu sınıflamayı, miyokardiyal dokuda gerçekleştirdiği, Ca^{+2} iyonlarının hücre içine akışının inhibisyonunu esas alan elektrofizyolojik verilere dayandırarak yapmakla birlikte verapamil ve nifedipin gibi farmakolojik özellikleri farklı bileşikler doku seçiciliği göz önüne alınmadığı için bir dezavantaj olarak aynı grupta "Grup A" yer almıştır.

2. Doku Selektivitesine Dayalı Sınıflandırma

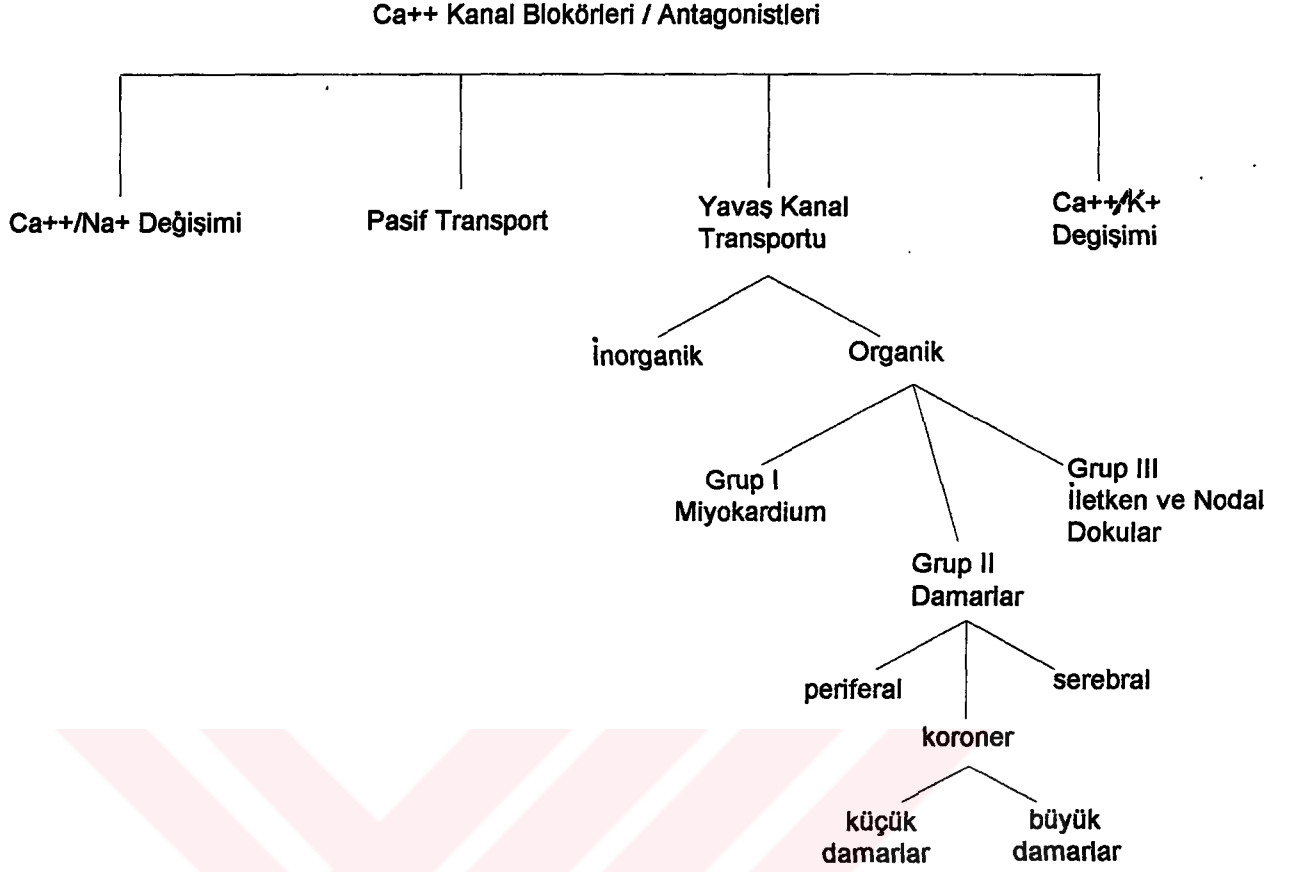
Organ ve doku selektivitesine göre sınıflandırma ilk kez 1982'de Nayler tarafından önerilmiş ve daha sonra Godfraind tarafından genişletilmiştir (23,61,62). Bu sınıflandırmada kalsiyum antagonistleri Grup I, II ve III olarak belirtilen 3 gruba ayrılmıştır.

Grup I → başlıca myokardiumda , Grup II → damarlarda, Grup III ise → nodal ve iletken dokularda yüksek seçiciliğe sahip kalsiyum antagonistlerini içermektedir.

Bu sınıflandırmada Verapamil Grup I, II ve III'ün özelliklerine sahipken, nifedipin ve diğer DHP'ler Grup I ve II, Cinnarizin ise sadece Grup II özellikleri göstermektedir.

Doku selektivitesini temel alan sınıflandırma daha alt gruplara bölünebilir. Şema.3'de görüldüğü gibi Grup II bölgesel vasküler selektivitelere göre en az 3 alt gruba daha ayrılabilir.

Örneğin, Cinnarizin başlıca periferik kan damarlarında etkiliyken DHP türevi nimodipin serebral kan damarlarını etkilemektedir. Bu nedenle bu bileşikler Grup II'nin alt gruplarına yerleştirilebilmektedirler.



Şema-3 Doku Selektivitesine Göre Sınıflandırma

Singh, doku ve organ spesifitesini esas alan klinik kullanıma dayalı alternatif bir yaklaşımla kalsiyum antagonistlerini 4 gruba ayırmaktadır (63):

Grup-1 İn vivo Miyokardial, elektrofizyolojik ve vasküler etkili Kalsiyum antagonistleri (Verapamil, Gallopamil, Diltiazem, Tiapamil)

Grup-2 Başlıca vasküler etki gösteren Kalsiyum antagonistleri (1,4-DHP türevleri)

Grup-3 Selektif vasküler etki gösteren Kalsiyum antagonistleri (Cinnarizin, Flunarizin)

Grup-4 Kompleks farmakolojik profile sahip kalsiyum antagonistleri (Bepridil, Lidoflazin, Perhexilin)

Nayler ve Singh sınıflandırmalarında organ ve doku selektivitesi temel alınmakla birlikte bileşiklerin kimyasal yapı ve özelliklerinin göz ardı edilmesi gibi bir sakınca vardır.

3. Salisilat Duyarlılığına Dayalı Sınıflandırma

Spedding (64,65) bir kalsiyum antagonistinin gücü üzerinde kas hücrelerinin yüzey yükündeki değişikliğin etkisi olduğunu ve salisilat kullanarak yüzey yükünü değiştirmenin difenilalkilaminlerin inhibitör etkisini artırdığını belirtmektedir. Aynı şartlarda 1,4-DHP'lerin etkisi değişmezken verapamil ve diltiazem'in etkisinin azaldığı açıklanmıştır (Tablo-1).

Tablo-1 Kalsiyum antagonistlerinin salisilat duyarlılığına göre sınıflandırılması

Antagonist	Salisilata Yanıt*
Difenilalkilaminler (Cinnarizin, Flunarizin)	↑
1,4-DHP Türevi (Nifedipin)	=
Diğerleri (Verapamil, Diltiazem)	↓

* ↑ artışı, = değişiklik olmadığını, ↓ ise potans azalışını göstermektedir.

4. Reseptör Bağlayıcı Özelliklerine Dayalı Sınıflandırma

Gelecek sınıflandırmalarda Ca antagonistlerinin özel reseptör bağlanma yörelerine bağlanmalarının önemli bir faktör olacağı belirtilmekle beraber bugüne kadar 3 farklı bağlanma yöresi tanımlanmış olması ve

aralarında allosterik etkileşmelerin bulunması bu esasa dayalı sınıflandırmanın henüz tek başına yeterli olmadığını göstermektedir (1).

Bu sınıflandırmada 1,4-DHP'lerin bağlayıcı özellikleri standart olarak kullanılmaktadır. Bundan dolayı *1.Grubu* 1,4-DHP'ler oluşturmaktadır. *2.Grub*; DHP bağlayıcı yöresinin bağlama kapasitesini azaltan bileşiklerin yer aldığı gruptur, bu durum "negatif heterotopik allosterik etki" olarak nitelenmektedir. Bu grupta verapamil, anipamil gibi fenilalkilaminler bulunmaktadır. Diltiazem ve bencyclan'ın yer aldığı *3.Grubu* ait bileşiklerde ise 2.grubun aksine DHP bağlayıcı yöresinin bağlama kapasitesinin artırıldığı yani "pozitif heterotopik allosterik etki" görüldüğü belirtilmektedir (1).

Tablo-2 Reseptör bağlayıcı özelliklerine göre sınıflandırma

Grup	Bileşikler
I	1,4-DHP'ler
II	Verapamil Anipamil
III	Diltiazem Bencyclan

5. Kalsiyum Modülasyonu ve Diğer Sınıflandırmalar

Kalsiyum modülatörleri, Ca^{+2} iyonlarının hücre yüzeyindeki yer değiştirmesi gibi hücre içindeki hareketini de etkilemektedir. Godfraind'in (61) bu kavramdan yola çıkarak yaptığı sınıflandırmada, kalsiyum modülatörleri içinde İnhibitörler ve Kolaylaştırıcılar olmak üzere iki ana grup

bulunmaktadır. Bu ana gruplarda kendi içinde, selektivite, etki yöresi gibi kriterler göz önüne alınarak alt gruplara ayrılmaktadır (Tablo-3).



Tablo-3 Kalsiyum Modölatörlerinin Sınıflandırılması ve Kimyasal Formülleri (23,61,66,67)

A) İnhibitörler: Kalsiyum Antagonistleri

I) Plazma Membranında Etkili Bileşikler

I-A) Kalsiyum Giriş Blokörleri

Grup-1) Selektif Kalsiyum Giriş Blokörleri

Alt Grup-1 a) Miyokardiyal "Slow Kalsiyum Kanalları" için seçici etkili bileşikler

Fenilalkilaminler : verapamil, gallopamil, anipamil, emopamil, ronipamil, desmetoksiverapamil (D888), falipamil(AQ-A-39),

Dihidropiridinler: nifedipin, nikardipin, niludipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin, ryosidin, amlodipin, azodipin, dazodipin(PY 108-068), felodipin, flordipin, iodipin, isradipin, mesudipin, nilvadipin, oxodipin, rioidipin

Benzotiazepinler: diltiazem

Alt Grup-1 b) Miyokardiyal "Slow Kalsiyum Kanallarında" etkisi görülmeyen bileşikler

Difenilpiperazinler: cinnarizin, flunarizin

Grup-2) Non-selektif Kalsiyum Giriş Blokörleri

Alt Grup-2 a) Kalsiyum ve hızlı sodyum kanallarında benzer konsantrasyonlarda etkili bileşikler

Bensiklan, bepridil, lidoflazin, perhexilin, prenilamin, etafenon, terodilin, tiapamil

Alt Grup-2 b) Başka bir etki yöresine sahipken kalsiyum kanalları ile de etkileşebilen bileşikler

Sodyum kanallarında etkili bileşikler : lokal anestezikler, fenitoin

Kateşolamin reseptörlerinde etkili bileşikler : benextramin, nisergolin, fenotiazinler, pimoziid, propranolol, yohimbin türevleri

Benzodiazepin reseptörlerinde etkili bileşikler : diazepam, flurazepam

Opiat reseptörlerinde etkili bileşikler : loperamid, fluperamid

Siklik nükleotid fosfodiesterazlarda etkili bileşikler: amrinon, kromoglikat, papaverin

Barbitüratlar, siproheptadin, indometazin, reserpin

I-B) Sodyum-kalsiyum değişim inhibitörleri (amilorid ve türevleri)

II) Hücre içinde etkili bileşikler

II-A) Sarkoplazmik retikulumda etkili olanlar: Dantrolen, TMB-8

II-B) Mitokondride etkili olanlar: Rutenyum kırmızısı

II-C) Kalmodulin Antagonistleri:

Fenotiazinler : trifluperazin, klopromazin

Naftalen türevleri : W-7

Lokal anestezikler : dibukain

Dopamin Antagonistleri : pimoziid, haloperidol

Calmidazolium(R-24571)

Felodipin (68)

B) Kolaylaştırıcılar: Kalsiyum Agonistleri

I) Plazma membranında etkili bileşikler:

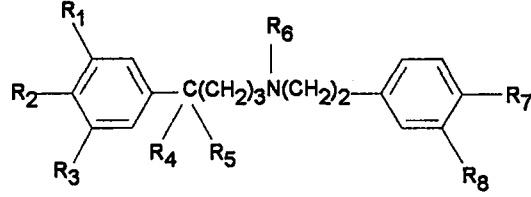
Kalsiyum agonistleri : DHP'ler: Bay K 8644, CGP 28392, YC-170

II) Sarkoplazmik retikulumda etkili bileşikler:

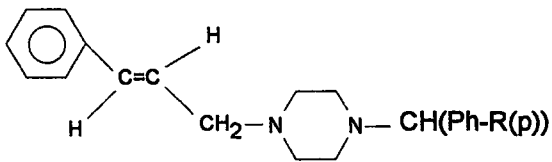
Inositol 1,4,5-trifosfat, kafein

III) İonoforlar: A 23187, ionomisin

Tablo-3 devam:

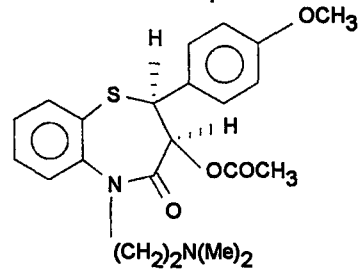
Fenilalkilaminler

Bileşik	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8
Verapamil	H	OMe	OMe	iPr	CN	Me	OMe	OMe
Gallopamil	OMe	OMe	OMe	iPr	CN	Me	OMe	OMe
Anipamil	H	H	OMe	iPr	CN	Me	H	OMe
Desmetoksiverapamil	H	OMe	OMe	iPr	CN	Me	H	OMe
Ronipamil	H	H	H	iPr	CN	Me	H	H
Tiapamil	H	OMe	OMe	-SO ₂ (CH ₂) ₃ SO ₂		Me	OMe	OMe

Dihidropiridinler (Tablo-6)**Difenilpiperazinler**

R=H Cinnarizin

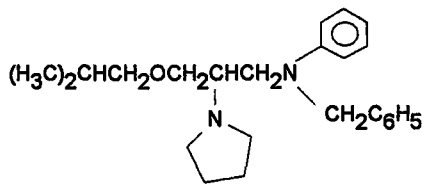
R=F Flunarizin

Benzotiazepinler

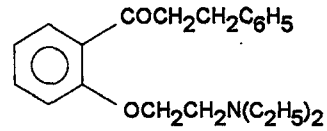
Diltiazem

Tablo-3 devam:

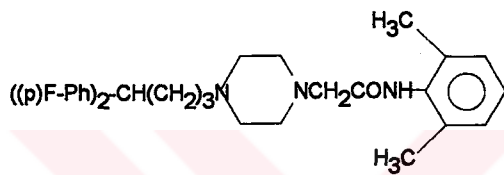
Alt Grup 2.a



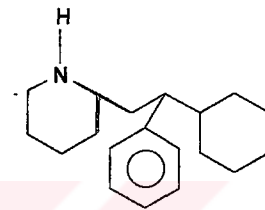
Bepridil



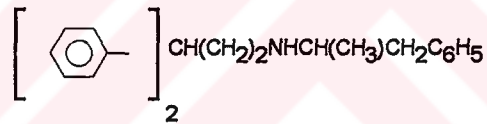
Etafenon



Lidoflazin

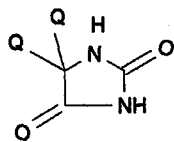


Perhexilin

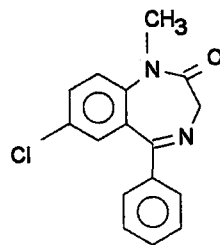


Prenilamin

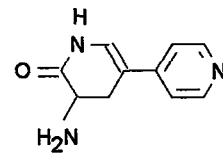
Alt Grup 2.b



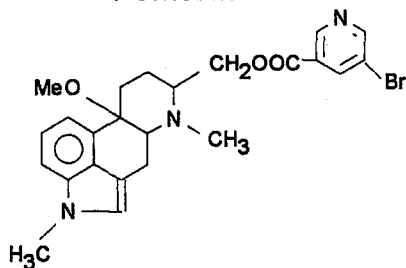
Fenitoin



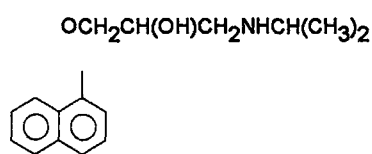
Diazepam



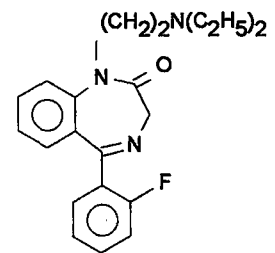
Amrinon



Nisergolin

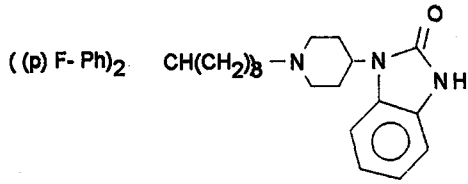


Propranolol

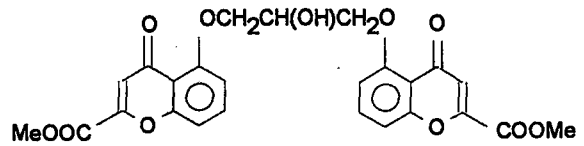


Flurazepam

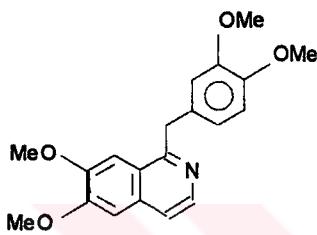
Tablo-3 devam:



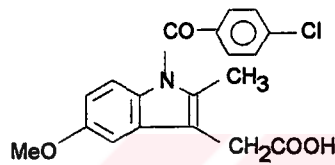
Pimozid



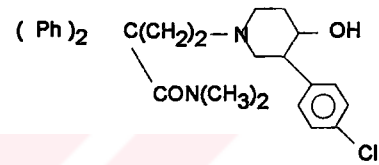
Kromoglikat



Papaverin

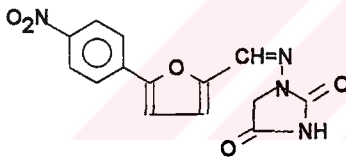


İndometazin



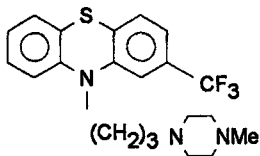
Loperamid

II.A



Dantrolen

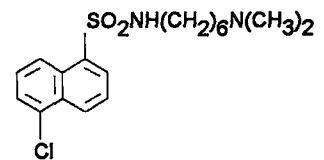
Kalmodulin Antagonistleri



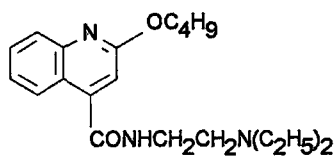
Trifluoperazin



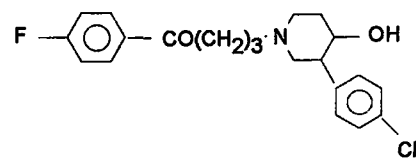
Klorpromazin



W-7



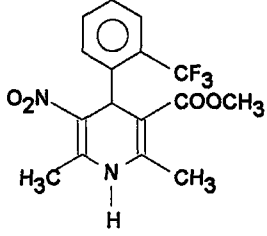
Dibukain



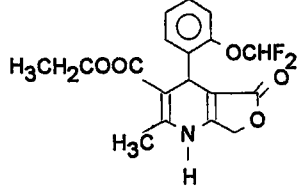
Haloperidol

Tablo-3 devam:

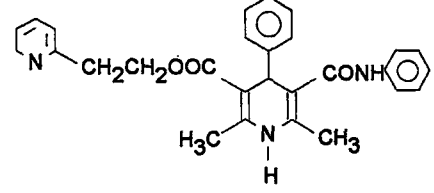
Kalsiyum agonistleri



Bay K 8644

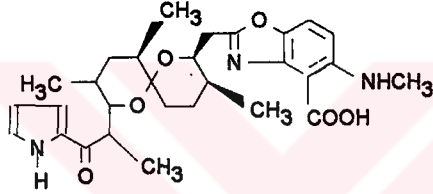


CGP28392



YC 170

İyonoforlar

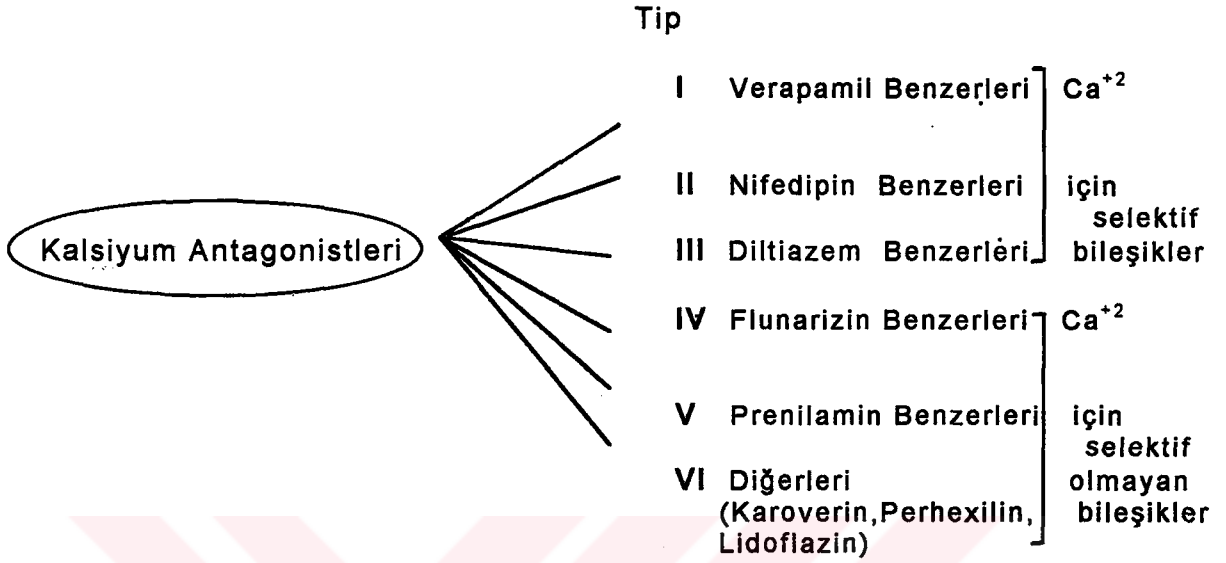


A-23187 (Calcimycin)

Sonraları bu sınıflandırmalara WHO ve International Society and Federation of Cardiology(I.S.F.C) tarafından iki ayrı sınıflandırma daha ilave edilmiştir (1).

WHO, kalsiyum antagonistlerini prototip bileşiklerle benzer farmakolojik özelliklere sahip olmalarına göre(Tablo-4), I.S.F.C ise farmakolojik aktivite ve spesifik bağlanma yöresi ile etkileşmeyi birlikte ele alarak değerlendirmektedir (Tablo-5).

Tablo-4 Kalsiyum Antagonistlerinin WHO'ya Göre Sınıflandırılması



Tablo-5 Kalsiyum Antagonistlerinin I.S.F.C'ye Göre Sınıflandırılması

Grup A:	Voltaaj-bağımlı kalsiyum kanalları ve spesifik bağlanma yörelerinde oldukça seçici etkili bileşikler (Örn.diltiazem,nifedipin,verapamil)
Grup B:	Daha az seçici etkili bileşikler a)DHP bağlayıcı ligantı inhibe ederek (Örn. bepridil ,cinnarizin fendilin, tiapamil) b)DHP bağlayıcı ligantı inhibe etmeksizin (Örn.perheksilin prenilamin)
Grup C:	Seçici olmayan kalsiyum antagonistleri (Örn.Klorpromazin)

Yukarıda verilen her iki sınıflamada kuramsal olup, diğer sınıflandırmalara bir üstünlük görülmemektedir.

6. Lipofilisite ve Temel Moleküler Yapıya Dayalı Kimyasal Özelliklerine Göre Sınıflandırma

a. Lipofilisitelere Göre Sınıflandırma

Spedding (64), kalsiyum antagonistlerini lipofilisitelere göre üç temel gruba ayırmıştır.

1.Grup $R_f=0.45-0.58$ olan antagonistler (1,4-DHP'ler: Nisoldipin, Nitrendipin, Nimodipin, PY 108-068, Nifedipin)

2.Grup $R_f=0.32-0.33$ olan antagonistler (Diklofurim, Diltiazem Verapamil)

3.Grup $R_f=0.12-0.25$ olan antagonistler
(Difenilalkilaminler: Flunarizin, Prenilamin,
Cinnarizin, Perhexilin, Lidoflazin, Fendilin, Pimozid)

Yüksek R_f , lipofilik faza düşük affinite ve bundan dolayı düşük lipofilisiteyi göstermektedir.

Bu sınıflandırmada farmakolojik özellikleri büyük ölçüde benzeyen farklı kimyasal yapıdaki bileşiklerin aynı grupta yer aldığı görülmektedir.

b. Temel Moleküler Yapılarına Göre Sınıflandırma

Kalsiyum kanal antagonistleri kimyasal yapılarına göre önce İnorganik ve Organik kalsiyum kanal antagonistleri olmak üzere iki ana gruba ayrılabilirler.

1. İnorganik Kalsiyum Antagonistleri

Kobalt (Co^{++}), Nikel (Ni^{++}), Lantan (La^{+++}) ve Mangan (Mn^{++}) inorganik kalsiyum antagonistleri olup, bu bileşikler laboratuvar çalışmaları için uygun olmalarına karşın toksisitelerinden dolayı klinik olarak kullanılmamaktadırlar. Ayrıca etki tarzları da organik kalsiyum antagonistlerinden farklıdır ve fiziksel bir tıpa olarak rol oynamaktadırlar (1).

2. Organik Kalsiyum Antagonistleri

Organik Kalsiyum antagonistleri, oldukça farklı kimyasal yapıya sahip bir çok bileşiği içermektedir. Bu nedenle de kimyasal yapılarına göre sınıflandırıldıklarında 6 gruba ayrılabilirler.

1. Fenilalkilaminler (verapamil, anipamil)
2. Dihidropiridinler (nifedipin, nikardipin)
3. Benzotiazepinler (diltiazem)
4. Piperazinler (cinnarizin, flunarizin)
5. Kinoksalin ve Kinazolinonlar
6. Diğer Bileşikler

Bu çalışmada sadece, yukarıdaki sınıflandırmada 2. grupta yer alan ve konumuzu teşkil eden , 1,4-DHP'ler ele alınarak incelenecektir.

II.2. 1,4-DİHİDROPİRİDİNLER

Nifedipin bu gruptaki bileşiklerin prototipidir (5) ve oldukça güçlü kalsiyum kanal blokörüdür. Bu grup bileşiklerin kimyasal yapı-farmakolojik etkileri arasındaki ilişkiler detaylı incelenebildiği için son yıllarda, oldukça selektif ve potent, daha az yan etkili bir çok nifedipin analogu, hipertansiyon, anjina pectoris ve bazı kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için kullanıma sunulmuştur (69).

1,4-DHP yapısı taşıyan kalsiyum antagonistleri (Tablo-6) Fenilalkilamin grubu bileşiklerden bazı önemli farklılıklar gösterirler (1).

Bu farklılıklar:

1) 1,4-DHP'ler ışığa karşı duyarlıdırlar, güneş ışığı veya UV etkisiyle kolayca fotooksidasyona uğrar ve inaktif hale geçerler. Ancak son zamanlarda geliştirilen Felodipin ve Amlodipin gibi Nifedipin türevleri ışığa karşı daha dayanıklıdırlar,

2) Suda çözünmezler, dolayısıyla iyonize olmazlar,

3) Daha çok damarlarda etkilidirler.

1,4-DHP'ler kimyasal yapılarına göre sınıflandırıldıklarında 3 ana gruba ayrılmaktadırlar (Tablo-6)(70).

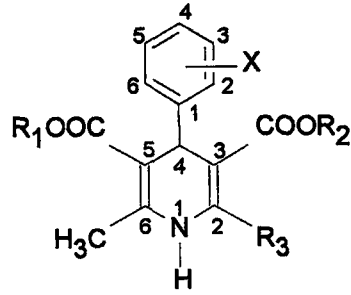
1.Grup→3.ve 5. konumlarda simetrik ester yapısı taşıyanlar (Nifedipin, Niludipin, Mesudipin)

2.Grup→3.ve 5. konumlarda asimetrik ester yapısı, veya 3. konumda ester dışında süstitüent taşıyanlar (Nitrendipin, Nisoldipin, Nimodipin)

3.Grup→2.konumda metil grubu taşımayanlar(Nilvadipin, 8363-S ve Amlodipin)

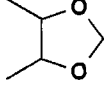
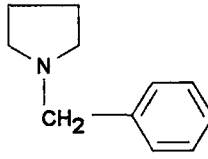
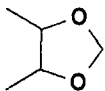

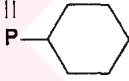
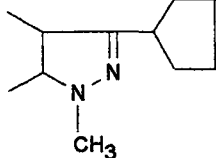
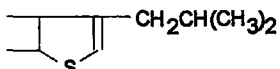


Tablo-6 1,4-DHP Türevi Kalsiyum Antagonistleri



Grup	Bileşik	X	R ₁	R ₂	R ₃
I	Nifedipin	2-NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃
	Niludipin	3-NO ₂	CH ₂ CH ₂ OC ₃ H ₇	CH ₂ CH ₂ OC ₃ H ₇	CH ₃
	PY108-068 (Darodipin)		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
	Mesudipin		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
	GX 1048 (Lacidipin)	2-CH=CHCO ₂ (CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
	Flordipin	2-CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
II	Nitrendipin	3-NO ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
	Nisoldipin	2-NO ₂	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
	Nimodipin	3-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃
	Nicardipin	3-NO ₂	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
	Felodipin	2,3-Cl ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
	PN 200 110		CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
	CV 4093	3-NO ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₄ N(CH ₂) ₄ CH(C ₆ H ₅) ₂	CH ₃
	KW3049 (Benidipin)	3-NO ₂	CH ₃		CH ₃

Tablo-6 devam

Oxodipin		CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
CD349	3-NO ₂	(CH ₂) ₃ ONO ₂	CH ₂ CH(CH ₃)ONO ₂	CH ₃
TC81	3-NO ₂ ,6F	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃
YM-09730-5 (4S) DHP	3-NO ₂	CH ₃		CH ₃
Elgodipin		(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₂ Ph(P)	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
MDL72567	2-NO ₂	CH ₃	* - CO 	CH ₃
Ro18-3981	3-NO ₂	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	*COCHSO ₂ NHCH(CH ₃) ₂	CH ₃
DHP-218	2-NO ₂	CH ₃		CH ₃
III Nilvadipin	3-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CN
Amlodipin	2-Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ NH ₂
BBR2160	3-NO ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ SCH ₂ CH ₂ NHC
8363S	3-NO ₂	CH ₃		
S-312	3-NO ₂	CH ₃		

*1,4-DHP halkasının 3.konumunda direkt süstitüsyon

II.2.1 1,4-DHP'lerin Biyolojik Etkileri

Çeşitli çalışmalarda bazı 1,4-DHP'lerin kanser hücrelerinin enerji ihtiyacını karşıladığı glikolitik işlemin güçlü inhibitörü (71), spazmolitik (72), antiepileptik (petit mal nöbetlerinde) (73), histaminin neden olduğu gastrik asit sekresyonunu azaltıcı (74), antiatherogenik (75-78), antiperoksidan (79), platelet inhibitör aktivite (80-83), hipotansif (84-87), koroner dilatör (88, 89), vazodilatör (6,90,91), Tromboxan A2 sentetaz inhibitörü (12), kalsiyum antagonist (5,92-94), akut renal yetmezliği azaltma veya önleme (95), yüksek kan basıncını etkilemeksizin kalsiyumun neden olduğu hasardan dokuları koruyucu özellik (96), yüksek konsantrasyonda antifungal, ketokonazol ile sinerjistik etki (97) gösterdikleri , migren tedavisinde etkili oldukları (98), glukoz toleransını geliştirdikleri (99) ve MPTH(1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin)'le oluşan nörotoksisiteyi azaltıcı etki (100) gösterdiği belirtilmektedir.

II.2.2. 1,4-DHP'lerin Kardiovasküler Etkileri

Bu grup bileşiklerden Nifedipin prototip olarak ele alınıp incelendiğinde; oral ve GI yoldan kolayca absorblanabildiği (101), kalsiyum antagonist özelliğinin yanısıra (102,103), ventriküler basınç ve kapiller rezistansı düşürdüğü (104) ve atherosklerotik lezyonlarda kolesterolü azaltıcı etki (76) gösterdiği saptanmıştır.

Son yıllarda Nifedipinden daha potent ve yüksek vasküler seçicilik gösteren Nifedipin analogları elde edilmiş ve hipertansiyon ve anjina pectoris gibi hastalıkların tedavisinde alternatif olabilecekleri belirtilmiştir.

Bu bileşiklerden;

Darodipin (PY 108-068) (8), Elgodipin (IQB-875) (11), Mesudipin (105-107) ve Flordipin (108) Nifedipine benzer,

Nitrendipin (109), Niludipin (110,111), Nilvadipin, Amlodipin (112), Benidipin (113-122), Lasidipin (123,124), Isradipin (125) ve 8363-S

(126), BBR 2160 (127), TC-81 (128,129) kodlu bileşikler nifedipinden daha potent kalsiyum antagonist aktivite sergilemektedirler.

Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda da;

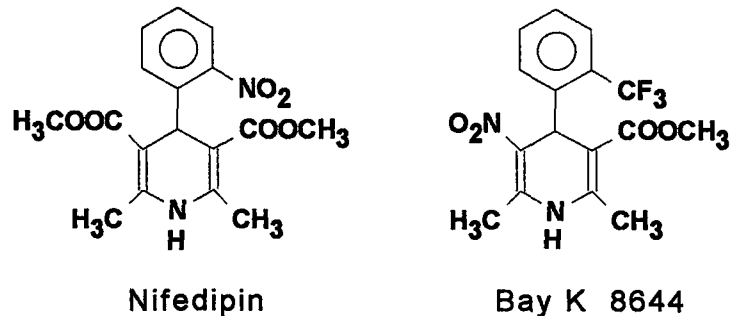
Nimodipinin arter kontraksiyonunda nifedipinden daha potent (98),

Flordipin(108), Felodipin (130,131), Isradipin (10,132,133), S-312 (134,135) ve Nikardipinin (136,137) nifedipinden daha vazoselektif oldukları ortaya konmuştur.

II.2.3. 1,4-DHP'lerin Kalsiyum Agonist Özellikleri

Kalsiyum kanallarının blokajı yerine açılışını diğer bir deyişle voltaja bağımlı kalsiyum kanallarına Ca^{+2} iyonları akışını artıran bileşikler kalsiyum agonistleri adını almaktadır (23,138). Bu grup bileşiklere, nifedipin molekülündeki küçük yapısal modifikasyonlarla kalsiyum antagonist aktivitenin geliştirilmesi çalışmaları sırasında tesadüfen ulaşılmıştır.

Nifedipinin aromatik halkasındaki nitro grubunun $-CF_3$ ve 3.konumdaki ester grubunun nitro grubu ile süstitüsyonu sonucu Bay K 8644 (Şekil-1) kodlu bileşik elde edilmiş, bu bileşiğin vazokonstriktör ve pozitif inotrop aktivite göstermesi sonucunda kardiyak yetmezlik veya hipotansiyon tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmüştür (42,43).

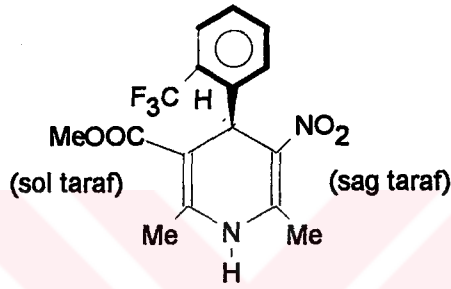


Şekil-1 Nifedipin ve Bay K 8644'ün kimyasal yapıları

Daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarda kalsiyum agonist özelliğinin sadece bir enansiyomerden kaynaklandığı belirtilmiş (93,139) ve Bay K

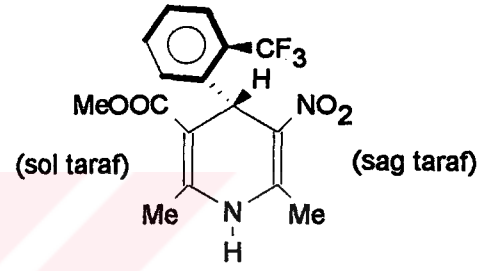
8644'ün (-) enansiyomerinin vazokonstriktör ve pozitif inotrop özelliğe sahipken (+) izomerinin vazodilatör ve negatif inotrop etkisini 10-15 kez yüksek konsantrasyonda gösterdiği bildirilmiştir (139).

Bay K 8644 molekülünün Kalsiyum kanal modülatör etkisi incelendiğinde, etkide C₄ konfigürasyonu ile 3/5 ester gruplarının konformasyonunun önemli rol oynadığı görülmektedir (140) (Şekil-2).



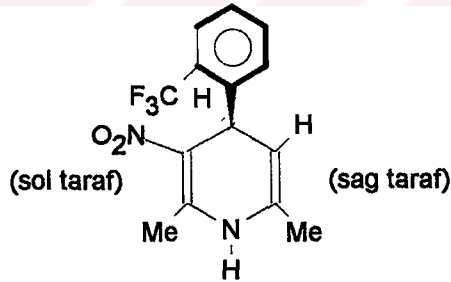
R(+)- Bay K 8644

Güçlü ANTAGONİST



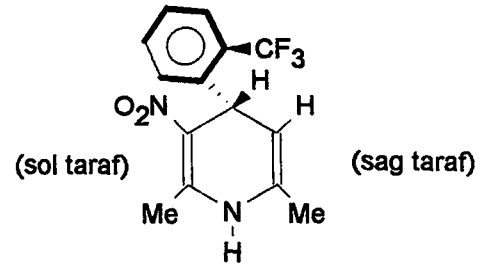
S(-)- Bay K 8644

Güçlü AGONİST



S(-)- Bay K 8644 (C₅H)

Zayıf ANTAGONİST



R(+)- Bay K 8644 (C₅H)

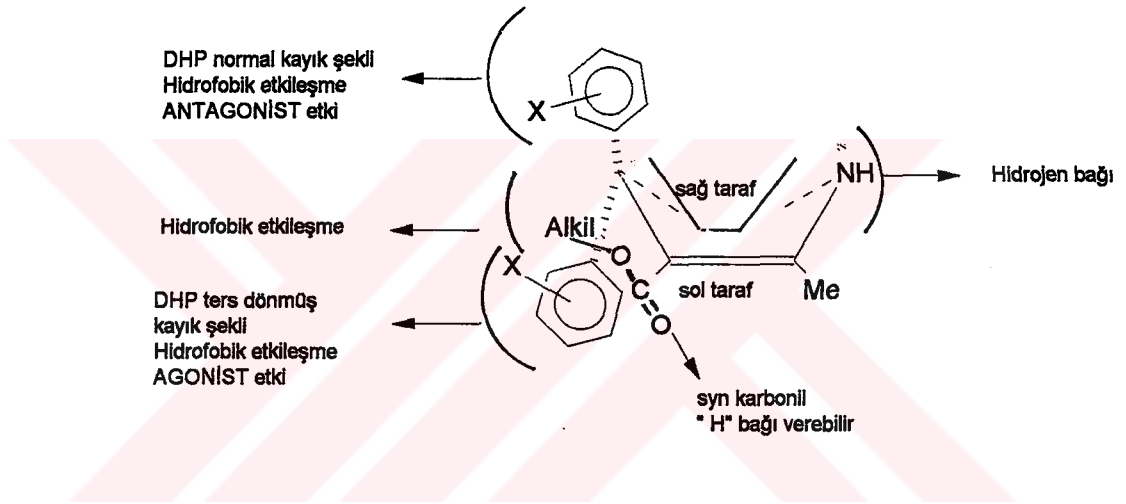
Zayıf AGONİST

Şekil-2 Bay K 8644 (C₅H) Analoglarının kiral inversiyonu

Şekilde de görüldüğü gibi C₃-karbometoksi ester grubunun "H" ile yer değiştirmesi kiral inversiyon ve her iki enansiyomerde de etki azalmasına neden olmuştur (140).

Rovnyak ve ark.larının 1995 yılında yayınlanan çalışmalarında (140) 4-Aril grubunun DHP kayık düzleminin üzerinde yer almasının antagonist enansiyomeri, altında yer almasının da agonist enansiyomeri verdiği doğrulanmaktadır. Ayrıca BayK 8644 molekülünün karbometoksi grubunun H ile yer değiştirmesi ile reseptör etkileşimde ortaya çıkan bu boşluk ve eksiklik nedeniyle her iki etkide de azalma gözlenmektedir.

Aynı araştırmacı grubu bu çalışmada Antagonist/agonist etki için mevcut verileri (Şekil-3) de şöylece özetlemiştir:



Şekil-3 DHP halkalarının Konfigürasyon ve konformasyonunun reseptör etkileşmesinde önemi

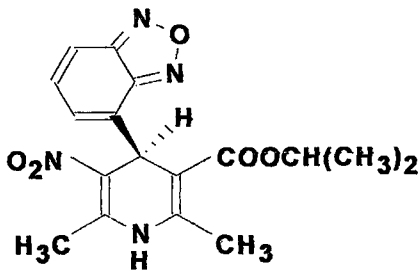
Şekil-3'deki bazı tanımlamalar, DHP kayık şeklinde, denizcilik tabirlerine göre C₄ konumunu geminin "baş" tarafı, N₁'ide "kıç" tarafı olarak kabul ederek yapılmıştır. Zira bu durumda geminin sağ(sancak) ve sol(iskele) tarafından bahsedilebilir. Sağ taraf sübstitüentleri reseptör etkileşimde önemli olmadığı halde sol taraf sübstitüentlerinin esansiyel olduğu görülmektedir.

Bay K 8644'ün, kalsiyum kanal akışını, uzun süreli açılış veya çok kısa süreli kapanışla belirtilen Mode 2'yi uzatarak artırdığı belirtilmektedir (36,141).

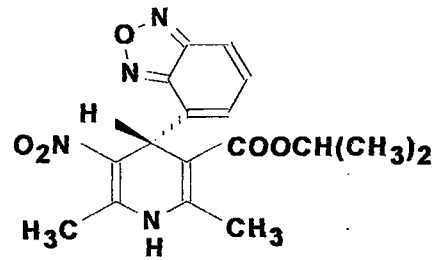
Diğer kalsiyum agonistleri arasında CGP-28392 (142), YC-170 (143) (Tablo-3, S.22), (+)S 202-791(Şekil-2) (93) kodlu nifedipin türevleri ile endojen ligand palmitoilkarnitin (144) ve doğal toksinler maitotoxin (145) ve atrotoxin (146)sayılabılır.

Kalsiyum kanalının durumu membran potansiyeliyle etkilenmekte ve 1,4-DHP'lerin aktivatör/antagonist etkilerini saptamada major faktör olarak ele alınmaktadır. DHP agonistleri, antagonistlerine oranla daha az voltaj bağımlı davranış sergilemekte (147) ve aktivatör ve antagonistlerin voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının komponentleri olan genel bağlayıcı yörelerde etkileştikleri belirtilmektedir (148).

Agonistlerde S enansiyomerin R enansiyomerden daha potent olduğu ve 202 791 kodlu 1,4-DHP türevi bileşiğin, S(+)-enansiyomerinin voltaja bağımlı olmayan kalsiyum kanal aktivatörü iken R(-) enansiyomerinin voltaja bağımlı kalsiyum kanal inhibitörü olduğu bildirilmektedir (Şekil-4) (93).



S(+)-202-791

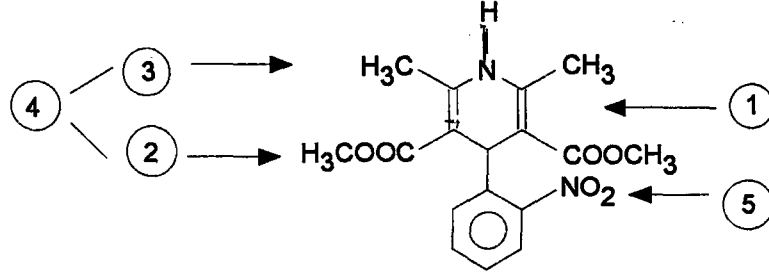


R(-)-202-791

Şekil-4 Kalsiyum agonist ve antagonist etki gösteren bileşikler

II.2.4. 1,4-DHP Türevlerinin Metabolizması

1,4-DHP türevlerinin belli başlı metabolizmaya uğrayan grupları prototip nifedipin esas alınarak şöylece şematize edilebilir:



1,4-DHP türevi bileşikler bilinen genel *Faz I* ve *Faz II* reaksiyonlarına uğrayarak ilgili metabolitleri vermektedirler.

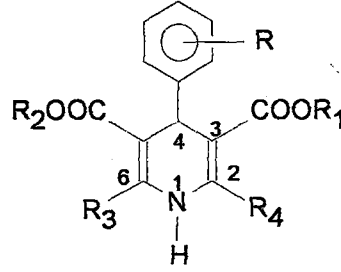
Faz I reaksiyonları ile:

- ① 1,4-DHP halkasının piridine dönüşümü (149-165)
- ② Ester hidrolizi ile karboksilik asit oluşumu (149-153,155-157,159-161,163-165)
- ③ 2. ve 6. konumlardaki metil gruplarının hidrosilasyonu (149-153,155,157,159-162,165),
- ④ 2.-3. ve 5.-6. konumlar arasında ileri bir basamakta lakton oluşumu (149-151,153,155,159,163,164)
- ⑤ Fenil halkası üzerinde NO₂ grubu taşıyan türevlerde redüksiyonla NH₂'e dönüşüm (152,153,155,156,160,164) reaksiyonları gerçekleşmektedir.

Faz II reaksiyonları ile de; *Faz I* reaksiyonlarını takiben *glukuronid* konjugatları (150,160,165) oluşmaktadır.

II.2.5. Yapı-Aktivite İlişkileri

1,4-DHP türevlerinin, 2,6-dimetil-3,5-dialkoksikarbonil-4-fenil-1,4-DHP temel yapısında kalsiyum antagonist etkide rol oynayan kimyasal grupları ve yapılan modifikasyonlar aşağıda belirtilen 4 önemli grup altında incelenebilir:



I- 4.konum aromatik halkadaki modifikasyonlar

II- 3. ve 5. konum ester gruplarındaki değişiklikler

III-Prototip nifedipinde 2. ve 6. konumlarda yer alan -CH₃ gruplarda modifikasyonlar

IV-"N" atomunun süstitüsüyonu

1,4-DHP halkasının 4.konumunda gerçekleştirilen değişiklikler

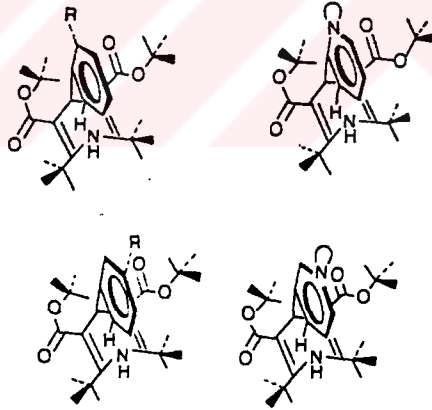
4.konumda herhangi bir süstitüent taşımayan ancak 1,4-DHP halka süstitüentleri Nifedipine analog maddelerle bir miktar hipotansif etki gözlenmekle beraber 4.konumda siklik bir süstitüentin bulunmasının optimum aktivite için gerekli olduğu görülmüştür (166).

Fossheim ve ark.,fenil halkasının orto konumunda H taşıyan türevlerde halka bükülmesinin minimum düzeyde olduğunu, süstitüe olmamış ve orto-, meta- süstitüe türevlerde halka bükülme miktarları ile relatif aktiviteleri arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu açıklarken (167), Janis ve ark.da fenil halkasındaki orto veya meta süstitüentlerin 1,4-DHP halkasının konformasyonunu etkilediğini ve halka planaritesinin artması ile antagonist aktivitenin arttığını (168) belirtmişlerdir.

4.konumda siklik, özellikle de aril grubu taşıyan bileşiklerde aktivitenin yüksek olduğu, fenil halkası üzerinde de orto konumunda hacimli ve lipofilik, meta konumunda hacimli ancak fazla uzun olmayan, para konumunda ise küçük (tercihen H) bir sübstitüent bulunmasının optimum aktiviteye götürdüğü bildirilmektedir (169).

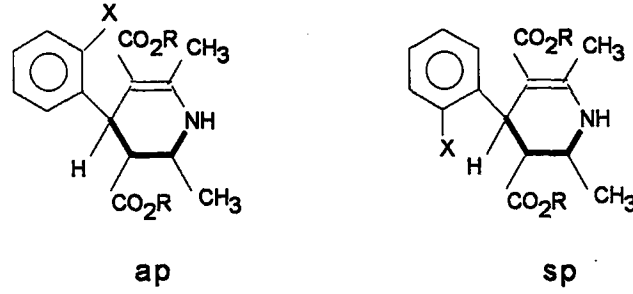
Fenil halkası üzerinde orto, meta, para ve polisübstitüsyonun aktivite üzerinde etkisinin incelendiği diğer bir çalışmada da, monosübstitüe türevlerin farmakolojik aktiviteleri ile lipofilik, elektronik ve sterik parametreleri arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu gözlenmiştir (170).

1,4-DHP'lerin kalsiyum antagonist aktivitelerinin 4. konumda yer alan fenil halkasının pseudo-aksiyal pozisyonu ve kayık şeklindeki 1,4-DHP halka düzlemini dikey olarak iki eşit parçaya bölecek konformasyonundan kaynaklandığı ortaya konmuştur (Şekil-5)(171-174).



Şekil-5

o-sübstitüe-1,4-DHP türevi kalsiyum kanal blokörlerinin reseptöre bağlanan konformasyonları incelendiğinde, synperiplanar (sp) ve Antiperiplanar (ap) rotamerlerin reseptöre bağlanmada farklılığı görülmüştür (Şekil-6)(175,176).

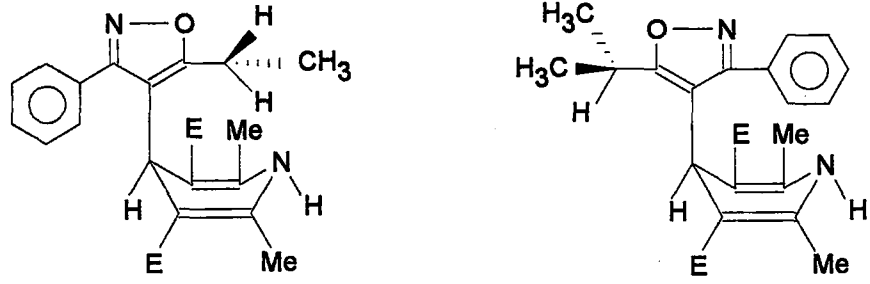


Şekil-6 o-sübstitüe 1,4-DHP'lerin ap ve sp rotamerleri

Şekilde görüldüğü gibi o- konum sübstitüenti ile 4.konum H'nin synperiplanar olduğu rotamer (sp), antiperiplanar olan diğer izomer ise (ap) olarak nitelenmektedir. Bu iki konformasyon birbirine dönüşlü olmakla birlikte (sp) rotamerin çoğunlukta olduğu ve farmakolojik olarak aktif konformerin rotasyon önlenmemiş türevlerde (sp) olduğu belirtilmektedir. Nitekim 2'-klorofenil-1,4-DHP türevinde synperiplanar rotamerin reseptöre bağlanma aktivitesi ve vazodilatör etki arasında pozitif korrelasyon olduğu görülmüştür (177).

1,4-DHP halkasının 4,4-disübstitüe türevleri ile yapılan incelemeler, disübstitüe türevlerde kalsiyum antagonist aktivitenin monosübstitüe türevlere oranla oldukça azaldığını göstermiştir. Bunun disübstitüe türevde 4-aril sübstitüentinin ekvatoryal pozisyonundan kaynaklandığı ve böylece DHP'lerin kalsiyum antagonist etkili olabilmeleri için aril bölümünün aksiyal konformasyonda olması gerektiği sonucuna varılmıştır (127).

Di-etil-2,6-dimetil-4[5-etil(veya izopropil)-3-fenil-izoksazol-4-il]-1,4-dihidropiri din-3,5-dikarboksilat türevleri analogları sentezlendikten sonra vazodilatör etki yönünden nifedipin ile kıyaslandıklarında izopropil taşıyan türevin nifedipine benzer aktivite gösterdiği ,5-etil analogunun ise zayıf vazodilatör olduğu gözlenmiştir (Şekil-7)(178).

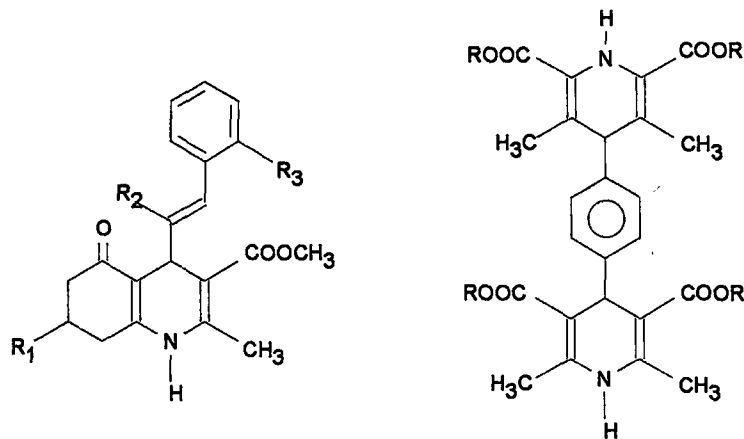


E= COOEt

Şekil-7 3-fenil izoksazol-1,4-DHP'in 5-etil ve 5-izopropil analogları

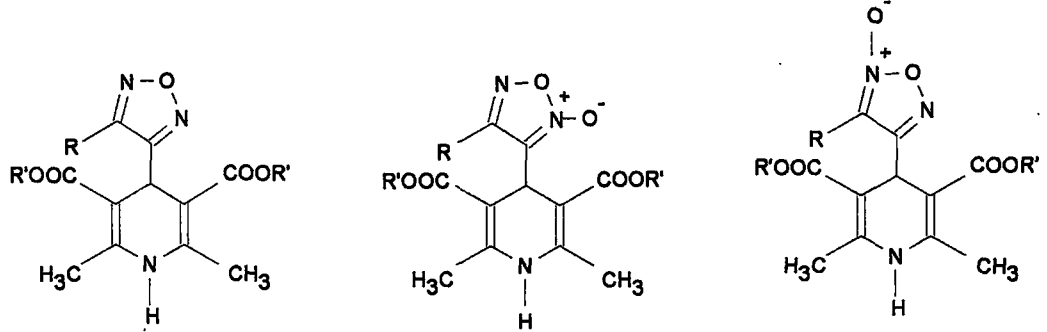
5-izopropil türevinde DHP yapısındaki ester grupları ile izopropil grubunun güçlü sterik etkileşmesi nedeniyle DHP halkasının zorunlu olarak izopropil grubundan uzaklaştığı, ayrıca fenil halkasının da DHP halkası üzerinde paralel konuma yerleşerek izoksazol halkasına dikey pozisyona girdiği ve böylece bileşiğin en dayanıklı konformasyonuna ulaştığı X ışınları krist. yöntemi ile elde edilen veriler desteğinde ortaya konmuştur.

4.konumda feniletlenil veya 1,4-fenilenbis yapıları taşıyan 1,4-DHP ve heksahidrokinolin türevleri üzerinde yapılan incelemelerde bu bileşiklerin bazılarının pozitif inotrop özellik sergiledikleri saptanmıştır (Şekil-8) (179).



Şekil-8 Feniletlenil ve 1,4-fenilenbis yapıları taşıyan 1,4-DHP türevleri

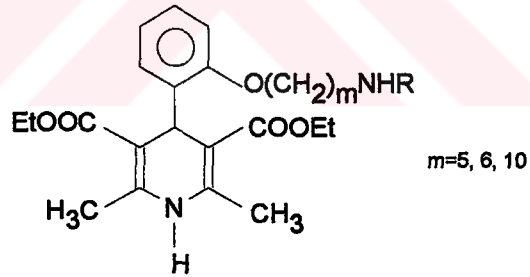
Fenil grubu yerine alkil veya fenil sübtitüe furazan veya furoxan halka sistemlerinin getirilmesi ile kardiovasküler aktivitenin büyük oranda azaldığı da belirtilmektedir (Şekil-9)(180).



Şekil-9 4-furazan,4(3-furoksan),4(4-furoksan)-1,4-DHP türevi

bileşikler

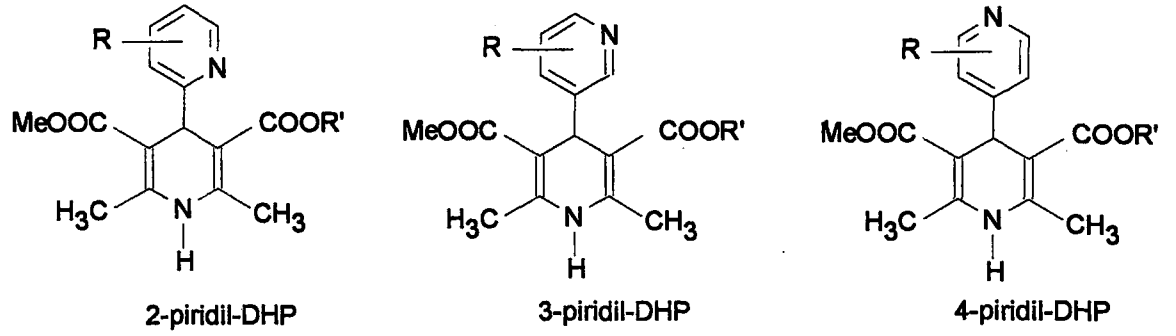
1,4-DHP'lerin 4.konumundan 2-aminoalkoksifenil türevleri hazırlanmış (Formül-6) ve alkil zincirinin C₅-C₁₀ ile verilen sayıları ile hazırlanan türevlerde alkoksi yan zincirinin kalsiyum kanal blokör aktiviteyi etkilemediği saptanmıştır (181).



Formül-6

Fenil halkası yerine piridin yapısı getirildiğinde ise aktivitenin 2-piridil>3-piridil >4-piridil sırasıyla azaldığı ve 2-,3- ve 4-piridil halka sistemlerinin o-, m-, p- sübtitüe fenil halkalarına biyoizoster olabileceği sonucuna varılmıştır (Şekil-10) (172).

Daha sonra yapılan diğer bir çalışmada da 2-, 3- ve 4- piridil halkalarının sübtitüe türevlerinde (Şekil-10) yapı-aktivite ilişkisi araştırılmış ve şu sonuçlar gözlenmiştir (182):



Şekil-10 2-, 3-, 4- piridil DHP türevleri

* 2-piridil türevlerinde; 3-NO₂, 4-NO₂, 3-CF₃ ve 6-Br taşıyan türevlerde hipotansif aktivitenin nikardipine eşit, 4-CN türevinin ise daha potent olduğu belirtilmiştir.

* 2- ve 3- piridil türevlerinin aktivite yönünden benzer özellikler sergilediği, 4- piridil türevlerinin ise hipotansif aktivite göstermedikleri gözlenmiştir.

Aynı konuda Cozzi ve ark. yaptığı çalışmada da 3-piridil-DHP'lerin kalsiyum antagonist özellikleri nifedipin ile karşılaştırılmış ve kaydadeğer aktivite göstermedikleri saptanmıştır (12).

4.konuma bisiklik bir halka getirilerek elde edilen Isradipin adlı türevde (Formül-2), bisiklik yapının etkiyi artırdığı ve böylece bileşiğin koroner, serebral ve vasküler bölgelerde etkili olmasını sağladığı belirtilmektedir (9,10).

1990 ve 1991 yıllarında yapılan iki çalışmada, nifedipin'in (Formül-1) o-nitrofenil halkasının heterotrisiklik bir grup ile değişimi gerçekleştirilmiş ve bu bileşiklerin potent bradikardik etki gösterdikleri saptanmıştır (13,14) (Formül-3).

1992 yılında Chiarini ve arkadaşlarının (15) sentezledikleri bir seri ksanton DHP türevinden kayda değer sonuçlar alması, bu konudaki

araştırmaları yoğunlaştırmış ve bunun sonucunda da bir seri fluorenon türevi (Formül-4) sentez edilmiştir (16).Fluorenon halka sistemi daha önce incelenen(14) trisiklik halkalar arasında en etkini olduğu için seçilmiş ve sonuçta 4-fluorenon DHP'lerin kardiyak dokuda oldukça aktif oldukları bulunmuştur.

Bu konu üzerindeki araştırmalarla elde edilen verilerden, 4-trisiklik sübstitüe 1,4-DHP'lerin potent kardiyodepresan aktivite ve vasküler DHP reseptörleri üzerinden kardiyak doku için selektivite gösterdiği hipotezi ileri sürülmüştür (16).

3. ve 5. Konumlarda Yer Alan Ester Gruplarında Yapılan Değişiklikler

Ester sübstitüentlerinin 3.ve 5. konumlarda olmasının gerekli olduğu ve asimetric ester bileşiklerinin simetriclerden daha potent olduğu bildirilmekte, bu konumlardaki ester gruplarının farklı olması durumunda DHP halkası kiral özellik göstermekte ve stereoselektivite ortaya çıkmaktadır (168,183).Nitekim son yıllarda geliştirilen kalsiyum antagonist 1,4-DHP türevlerinden Benidipin molekülü (Tablo-6,s.27) stereoizomerleri yönünden incelendiğinde; aorta ve serebral korteks membranında S-S(+) >S-R(-) >R-R(-) >R-S(+) sırasını izleyen bir aktivite gözlenmiş (164) ve S-S(+) izomerin kalsiyum kanallarında yavaş disosiasyonu ile en güçlü ve uzun süreli etki gösteren izomer olduğu belirlenmiştir (113,114,116,164).

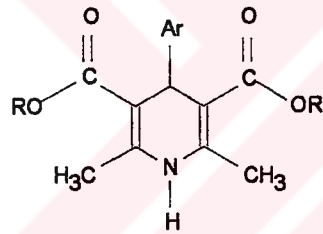
Muto ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada da SS izomerin RR izomerden 30-100 kez daha güçlü hipotansif olduğu belirtilmiştir (184).

1,4-DHP türevlerinde 4.konumda yer alan sübstitüentler bileşiklerin etki potansiyellerini değiştirirken 3. ve 5. konumlardaki ester gruplarındaki sbstitasyonlarla vasküler selektivitenin etkilendiği görülmektedir.örneğin; simetric ester grubu taşıyan nifedipinin asimetric nikardipinden daha güçlü vazodilatör olduğu, ancak nikardipinin koroner ve serebral damarlar üzerinden seçici etki gösterdiği bildirilmektedir (1).

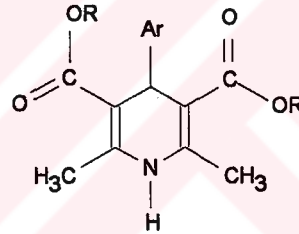
3. ve 5. konumlardaki ester gruplarının cis veya trans olması durumunun da aktiviteyi etkilediği, cis-cis geometrik izomerlerinin aktif antagonist oldukları, ve antagonist aktivite için ester gruplarından en az birinin cis durumda olması gerektiği belirtilmektedir (185).

3. ve 5. konumda yer alan ester gruplarının cis veya trans durumda olmalarının aktiviteyi etkilediği Goldman ve ark. (186) tarafından da bildirilmiştir. Aynı zamanda ester gruplarının cis veya trans durumda olmalarına 4. konumdaki aromatik halkanın o-sübstitüentinin etkisi olduğu da açıklanmıştır (Tablo-7).

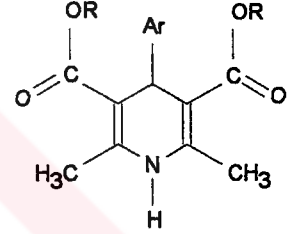
Tablo-7 Ester gruplarının cis veya trans olmasına orto sübstitüsyonun etkisi



1a trans/trans



1b cis/trans



1c cis/cis

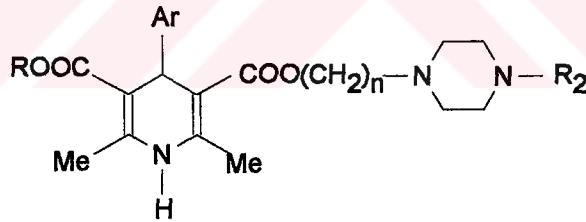
	1a	1b	1c
o-aril sübstitüsyonu içeren 1,4-DHP'ler	0	3/10	7/10
o-aril sübstitüsyonu içermeyen 1,4-DHP'ler	0	14/16	2/16

İzomerler arasında, tablodan da görüldüğü gibi, trans/trans oluşmamaktadır. o-konumda sübstitüent içeren bir aril grubuna sahip 1,4-DHP türevlerinde esterlerin çoğunluğu cis/cis, o-sübstitüent taşımayanlarda ise cis/trans diziliş ile ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak farmakolojik etkinlik için ester gruplarından en az bir tanesinin cis durumda olmasının zorunluluğundan bahsedilmektedir.

Fossheim ve ark. yaptığı bir çalışmada, ester gruplarındaki karbonil gruplarının reseptörle kuvvetli "hidrojen bağı" yapabilmesi için konformasyonlarının synperiplaner olması gerektiği, antiperiplaner karbonil gruplarının hidrojen bağı oluşumunu kısmen engelledikleri belirtilmektedir. Felodipin ile elde edilen sonuçlara göre antagonist DHP'lerin synperiplaner, agonistlerin ise antiperiplaner karbonil grubu taşıdıkları, agonist/antagonist özelliğın kısmen bu konformasyondan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (171).

Ayrıca 3.ve 5.konumlardaki değişikliklerle 4.konuma sağlanan kiralitenin agonist izomerler verdiği daha önce II.2.3.bölümünde (s.30) belirtilmiştir.

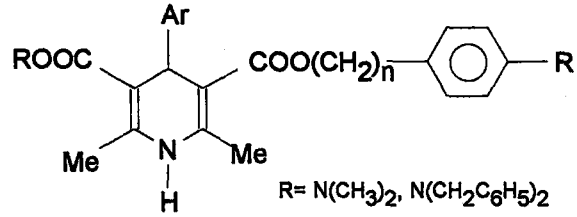
3.konumda piperazinilalkil esterleri taşıyan 1,4-DHP türevlerinde, difenilmetilpiperazin içeren türevlerin (Formül-7) potent ve uzun süreli etki gösterdikleri saptanmıştır (7).



Formül-7

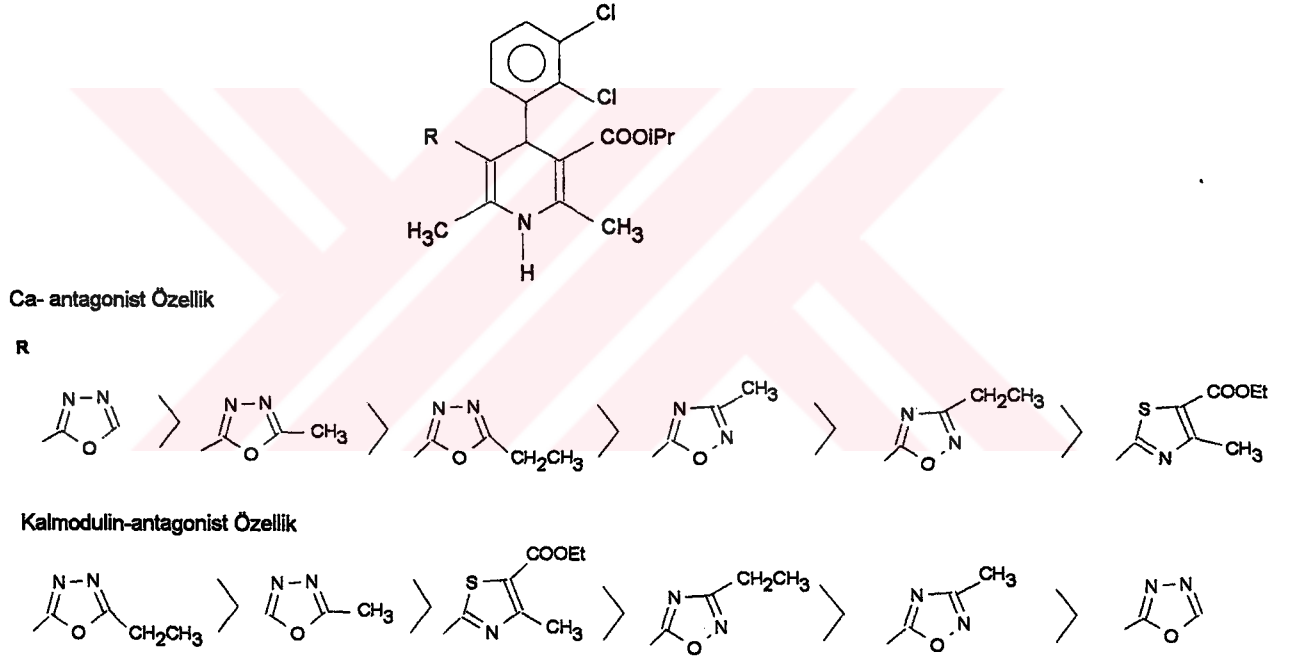
5. konumda ester yerine nitro ve lakton grupları taşıyan bileşiklerin (CGP 28392, BayK8644, 202-791) potent aktivatör özellik gösterdikleri saptanmıştır (187).

3. konumda sübstitüe aminofenilalkil ester (Formül-8) taşıyan bileşiklerin de güçlü antihipertansif etkiler sergiledikleri ve bazılarının nikardipinden daha potent ve daha uzun etki süresine sahip oldukları bildirilmiştir (188).



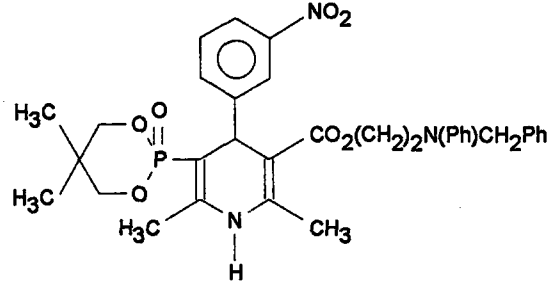
Formül-8

5. konuma oksadiazol ve tiyazol halkalarının getirildiği diğer bir çalışmada da bu halkaların kalsiyum antagonist aktiviteyi azalttığı, kalmodulin antagonist aktiviteyi ise artırdığı saptanmıştır(Şekil-11) (189).



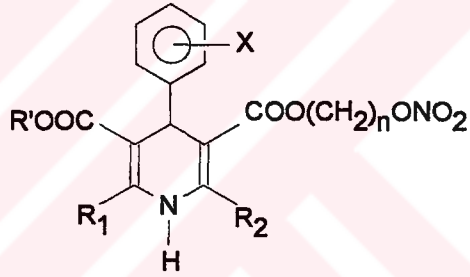
Şekil-11 5.konumda oksadiazol ve tiyazol yapısı taşıyan 1,4-DHP'ler

3-alkoksikarbonil-4-aril-1,4-dihidro-2,6-dimetil-5-piridinofosfonatlar sentezlenip ,kalsiyum antagonist ve antihipertansif aktiviteleri incelenmiş ve NZ-105 kodlu bileşiğin (Formül-9) oldukça iyi etkisinden dolayı ileri farmakolojik denemeler ve klinik çalışmalar için ele alındığı bildirilmiştir (190).



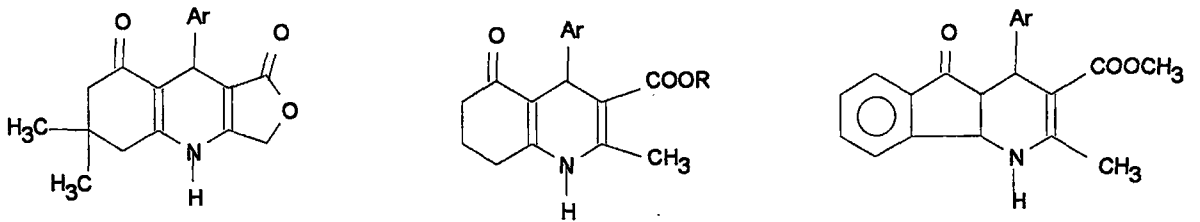
Formül-9

DHP halkasının 3. konumundaki ester grubu yerine nitrooksi grubu taşıyan bileşikler (Formül-10) üzerinde yapılan aktivite incelemeleri sonucunda, alkil esterleri yerine nitrooksi alkil esterlerinin getirilmesi ile daha potent bileşiklere ulaşıldığı gözlenmiştir (191).



Formül-10

Ayrıca çeşitli çalışmalarda 1,4-DHP halkasının 2.-3. ve/veya 5.-6. konumlarının siklizasyonu ile elde edilen oktahidrofuro (3,4-b) kinolindion (192), heksahidrokinolin (193,194,179) ve 5-okso-1,4-dihidroindenopiridin (195) türevlerinin pozitif inotrop etki gösterdikleri belirlenmiştir (Şekil-12).

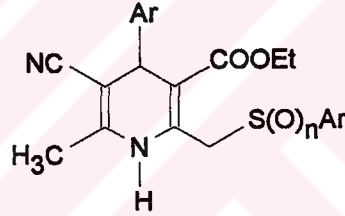


Şekil-12 Oktahidrofuro (3,4-b) kinolindion, heksahidrokinolin, 5-okso-1,4-dihidroindenopiridin türevi bileşikler

2. ve 6. Konumlarda Yer Alan Metil Gruplarında Yapılan Değişiklikler

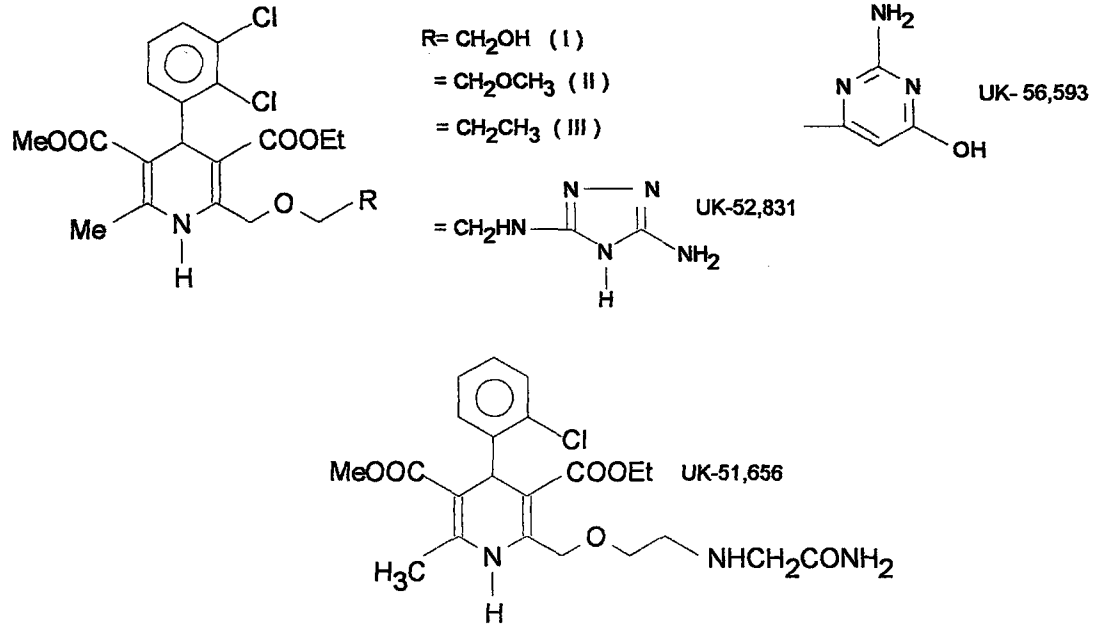
2. konumda amino grubunun yer aldığı türevlerde oldukça iyi antihipertansif aktivite gözlenmiş (196), ancak daha sonraları 2.ve 6. konumlarda küçük alkil gruplarının bulunmasının optimum aktivite sağladığı (70,184), 2,6-dimetil gruplarının aktivite için en uygun sübstitüentler olduğu belirtilmiştir.

2.konumda arilsülfonilmetil grubu taşıyan bileşikler üzerinde, reseptör düzeyinde yapılan çalışmalarda sülfon yapısı taşıyan bileşiğin (Formül-11) oldukça potent aktivite gösterdiği saptanmış ve bu bileşiğin izomerleri reseptör affinitesi, koroner vazodilatasyon ve pozitif inotrop etki yönünden incelenmiş ve (+) enansiyomerin rasemik karışıma göre daha potent olduğu saptanmıştır (197).



Formül-11

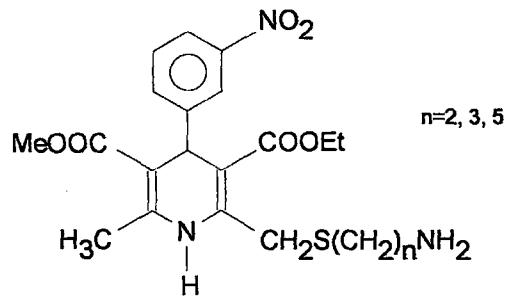
2. konumda hidroksi ve alkoksi yapısı taşıyan bileşiklerin kalsiyum antagonisti etkileri nifedipin ve amlodipin ile karşılaştırılarak incelenmiş ve Şekil-13'de verilen I No'lu bileşiğin II ve III No'lu bileşiklerden 10 kez daha potent olduğu ve nifedipin ile amlodipine eşit selektif kalsiyum antagonist özellik gösterdiği belirtilmiştir (198).



Şekil-13 2.konumda metil yerine farklı fonksiyonlu grup içeren türevler

Hidroksi grubu içeren bileşiğin daha potent olmasının reseptör ile hidrojen bağı oluşumundan kaynaklandığı düşünülmekte ve bu düşünce, antagonist aktiviteleri bilinen ve benzer şekilde etkileşmeye girebilecek hidrojen atomları içeren UK-52,831(199), UK-56,593 (200) ve UK-51,656 (201) kodlu bileşiklerle de kanıtlanmaktadır.

2-(ω -aminoalkiltiyometil)-4-sübstitüefenil-1,4-DHP'ler (Formül-12) üzerinde yapılan incelemelerde 2. konumdan etilden pentile kadar değişen alkil zincirinin kalsiyum kanal blokör aktiviteyi etkilemediği gözlenmiştir (202).



Formül-12

1 numaralı konumda "N" atomunun süstitüsüonu

Optimum aktivite için 1,4-DHP halkası gereklidir, piridine oksidasyon kalsiyum antagonist aktiviteyi ortadan kaldırmaktadır (117).

1 no'lu konumda bulunan Azot atomunun süstitüent taşıması durumunda aktivite azalmaktadır

Kukla ve ark. (203) DHP'lerin kolaylıkla H kaybedip piridine okside olmalarını önlemek amacıyla 1,4,4-trisüstitüe DHP türevi bileşikler sentezleyerek antihipertansif aktivitelerini incelemiştir. Elde edilen bileşiklerden bazılarının kan basıncını anlamlı derecede düşürdüklerini tesbit etmişler, ancak prototip Nifedipinden farklı bir mekanizma ile etkimiş olabilecekleri sonucuna varmışlardır.

II.2.6 1,4-DHP'lerin Enansiyomerik Sentezi ve İzomerlerin Ayrılması

DHP'lerin Enansiyomerik Sentezleri;

- 1) Diastereoizomerlerin hazırlanıp kromatografik ayırımı (112,139),
- 2) Geçici stereojenik merkez olarak optik aktif sülfoksid kullanılarak izomer sentezi (204),
- 3) Piridinin 4.konumuna organometalik bileşiklerin enansiyoselektif katımı (205),

İzomerlerin Ayrılması ise,

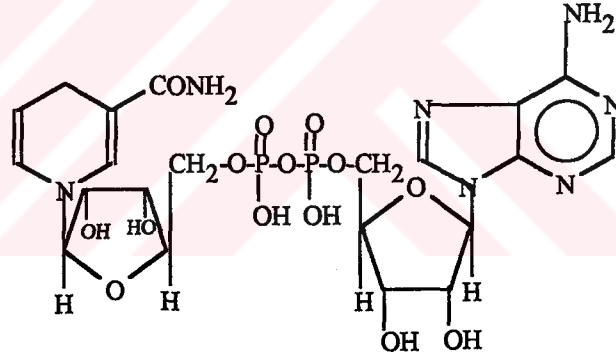
- 1) Optik aktif monokarboksilik asitlerin esterleştirilmesi (206),
- 2) Rasemat(\pm)DHP'den kinkonin ve kinkonidin kullanılarak optik resolüsyon (206),
- 3) Kiral stasyonier faz kullanılarak sıvı kromatografisi (207), yollarıyla gerçekleştirilebilmektedir.

II.2.7. Dihidropiridinlerin Kimyasal Yapıları ve Özellikleri

Dihidropiridin kimyası 1882'de Hantzsch'ın (208) kendi adını taşıyan sentezinin yayınlanması ile başlamış ve devam eden 50 yılda bu orjinal sentez üzerinde bazı modifikasyonlar gerçekleştirilmiştir.

Redüklenmiş nikotinamid türevi olan hidrojen transfer edici enzimin (NADH) (Formül 13)(209) 1930'da keşfi DHP'ler üzerindeki çalışmaları stimüle etmiştir.

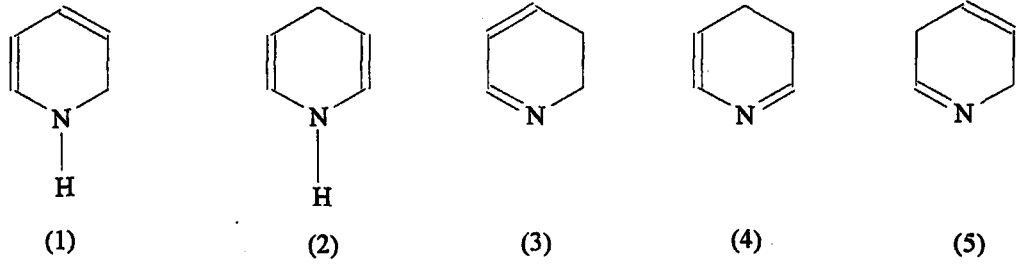
Koenzim NADH'ın yapısı 1950 sonlarına kadar tanımlanamamıştır. İlk yıllarda NADH'ın 1,2-dihidronikotinamid yapısı taşıdığı düşünülürken, sonraki yıllarda 1,4-dihidronikotinamid yapısı taşıdığı kesinlik kazanmış ve model DHP'ler kullanılarak bu koenzimin etki mekanizması açıklanmaya çalışılmıştır (210).



Formül-13

Kolaylıkla piridinlere dönen DHP'ler piridin sentezinde önemli ara ürünlerdir. Aynı zamanda, piridinlerin nükleofilik süstitüsyon (211) ve redüksiyon (212) gibi reaksiyonlarında da intermediyer olarak önemli rol oynamaktadırlar.

Teorik olarak "5" izomerik DHP varlığından söz edilebilmekle beraber en çok azot atomunun serbest elektronlarının halkanın π elektron sisteminde kullanabilmesinden dolayı 1,2 ve 1,4 izomerlerine rastlanmaktadır (210) (Şema-4).



Şema-4 DHP İzomerleri

1,4-DHP'lerin 3.ve 5. konumlarında yer alan elektron çekici sübstitüentler, konjugasyonu artırarak halkayı stabilize (210), $-SC_6H_5$ ve $-OC_6H_5$ gibi elektron verici gruplar ise destabilize (213) etmektedir. Azot üzerinde alkil sübstitüentinin bulunması halkayı destabilize ederken (214), oz sübstitüenti stabiliteyi artırmaktadır (215).

DHP'lerin Kimyasal Özellikleri

DHP'ler üzerindeki çalışmaların büyük bir bölümünün oksidasyon reaksiyonları ile ilgili olduğu,bunun da biyolojik sistemlerdeki hidrojen transferinde NADH'in önemli rolünden kaynaklandığı bildirilmektedir (216).

Oksidasyon (210)

DHP'lerin oksidasyonları; dehidrojenasyon, hidrojen transfer ve disproporsiyonasyon yolları ile gerçekleşmektedir.

1-Dehidrojenasyon:Dilüe nitrik ve nitroz asitler ve kromik asit en çok kullanılan reaktiflerdir.Ayrıca, kükürt de yan reaksiyonlar vermeyen tek bileşik olduğu için yaygın kullanıma sahiptir.Bazı DHP'ler havada ısıtılınca da deshidrojenasyona uğramaktadır.Bunun aerial oksidasyon veya disproporsiyonasyon ile mi meydana geldiği henüz bilinmemektedir.

DHP'ler katalitik miktarda asetik asit veya asetik asit içinde $KMnO_4$ içeren hidrokarbon çözücülerde palladyum ile oksidasyona uğratılabilirler.

Bazı DHP'lerde Pd/C ile ısıtılarak deshidrojenasyon sağlanabilir.Kloranil ve diklorodisiyanokinon gibi aktif kinonlar da DHP oksidasyonunda kullanılan bileşiklerdir.

Yukarıdaki bileşikler dışında p-nitrosodimetilanilin, hidrojenperoksit, diisoamildisülfid, gümüşnitrat, Pt/Asetik asit, Merkürasetat gibi reaktifler de dehidrojenasyon amacı ile kullanılabilir.

Bazen, DHP'lerin dehidrojenasyonu ile, 4.konumdaki süstitüentin kaybı gibi beklenmeyen bir yolla dealkil-piridin türevleri oluşmaktadır. Ancak, kükürtün kullanıldığı reaksiyonlarda beklenen piridin türevleri gözlenmektedir.

Yapı ile oksidasyon arasındaki ilişki için kantitatif değerlerin elde edildiği bir çalışmada(217):

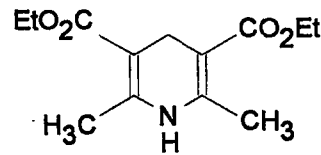
-1,2-DHP'lerin 1,4-izomerlerinden daha zor dehidrojenasyona uğradığı,

-Relatif dehidrojenasyon oranlarının 3.konum süstitüsüyonu için $\text{CONH}_2 > \text{COOEt} > \text{COMe}$ şeklinde azaldığı gözlenmiştir.

Moleküler orbital hesapları da, 3.ve 5.konumlarda elektron çekici gruplar taşıyan 1,2-DHP'lerin 1,4-izomerlerine oranla daha kolay oksitlendiklerini göstermektedir.

2-Hidrojen Transfer: DHP'lerin hidrojen transfer reaksiyonları üzerindeki araştırmalar, genellikle NADH'in etki şeklini ortaya koymak üzere tasarlanmış çalışmalardır.

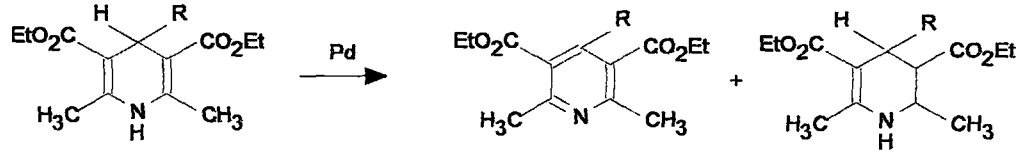
1,4-DHP türevi bir bileşik (Formül-14), pirüvik asit, kloranil, maleik asit ve türevleri, kinolin ve izokinolin, α, β -doymamış ketonları redüklemek için kullanılmaktadır.



Formül-14

Benzofenon,benzaldehit ve sinnamaldehit, DHP'ler tarafından sodyum veya lityum metali beraberliğinde redüklenmektedirler.

3-Disproporsiyonasyon: DHP'lerin disproporsiyonasyonu konsantre HCl ile veya ısıtılarak yapılmakta, daha ılımlı ve kolay uygulamanın ise palladyum kullanılarak gerçekleştirildiği bildirilmektedir (Denklem-1).



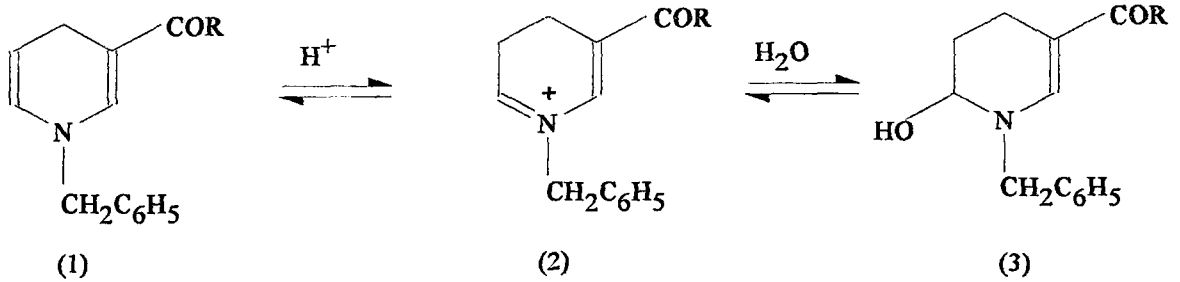
Denklem-1

Redüksiyon

Bazı dihidropiridin türevlerinin katalitik hidrojenasyon veya NaBH_4 gibi hidrür taşıyıcı bileşiklerle tetra veya heksahidro türevlere dönüştürüldüğü kaydedilmiştir (210).

II.2.8. DHP'lerin Kimyasal Reaksiyonları

1-Asit Ortamda Gerçekleşen Nükleofilik Addisyon Reaksiyonları

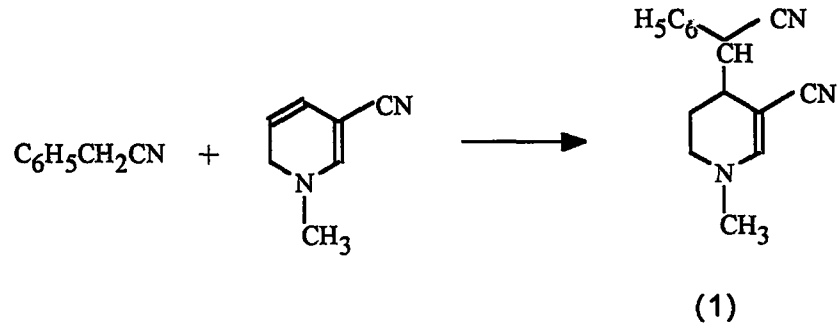


Denklem-2

Yukarıdaki denklemden de görüldüğü gibi, (1) no'lu bileşiğin (2) no'lu bileşiğe hızlı ve reversibl protonasyonu ve arkasından reaksiyon hızını tayin eden basamakta nükleofilin addisyonu ile tetrahidropiridin türevi oluşmaktadır (218).

2- Nükleofilik Addisyon Reaksiyonları

Fenilasetonitril'in 3-syano-1-metil-1,6-DHP'e nükleofilik adisyonu sonucu (1) no'lu bileşik oluşmaktadır (Denklem-3) (219).



Denklem-3

3-Sikloaddisyon Reaksiyonları

1,2-DHP'in maleik anhidritle reaksiyonu sonucu Diels-Alder ürünü veren katım reaksiyonu oluşmaktadır(Denklem-4).

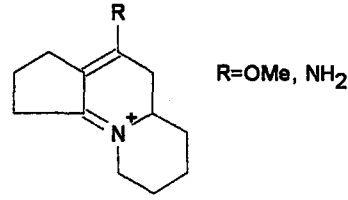


Denklem-4

Yukarıdaki örnek ile N-süstitüe-3-süstitüe-7,8-dikarboksianhidrid-2-azabisiklo[2.2.2]-7-okten teşekkül etmektedir. Diğer dihidropiridin izomerlerinde de maleik asit katım ürünlerine ulaşılabilir (220).

4- Süstitüsyon Reaksiyonları

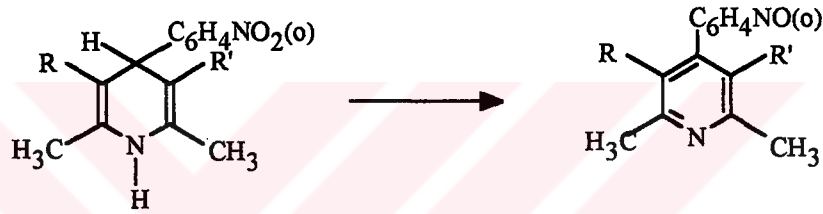
Dihidropiridin halkalarında bazen süstitüsyon reaksiyonları da görülmektedir. 2,3-dihidro piridinyum tuzlarının (Formül-15) amino ve metoksi süstitüentlerinin bazı nükleofillerle yer değiştirme reaksiyonları verdiği gösterilmiştir (221,222).



Formül 15

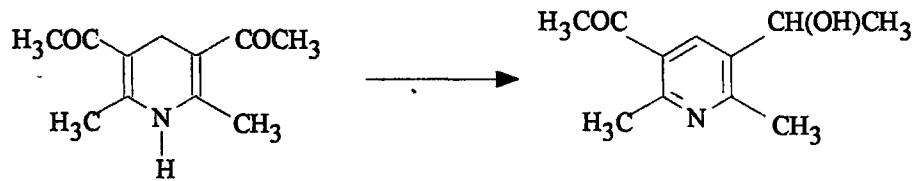
II.2.9. DHP'lerin Fotokimyasal Reaksiyonları

o-nitrofenildihidropiridinler fotokimyasal reaksiyonlar sonucu *o*-nitrofenilpiridinlere dönmektedir (Denklem-5)(223).



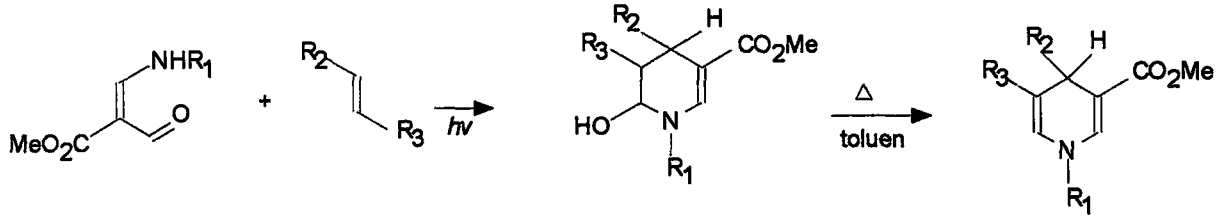
Denklem-5

3,5-diasetil-2,6-dimetil-1,4-DHP fotokimyasal reaksiyon sonucu orjinal karbonil gruplarından biri redüklenmiş olarak piridin türevine dönmektedir (Denklem-6) (224).



Denklem-6

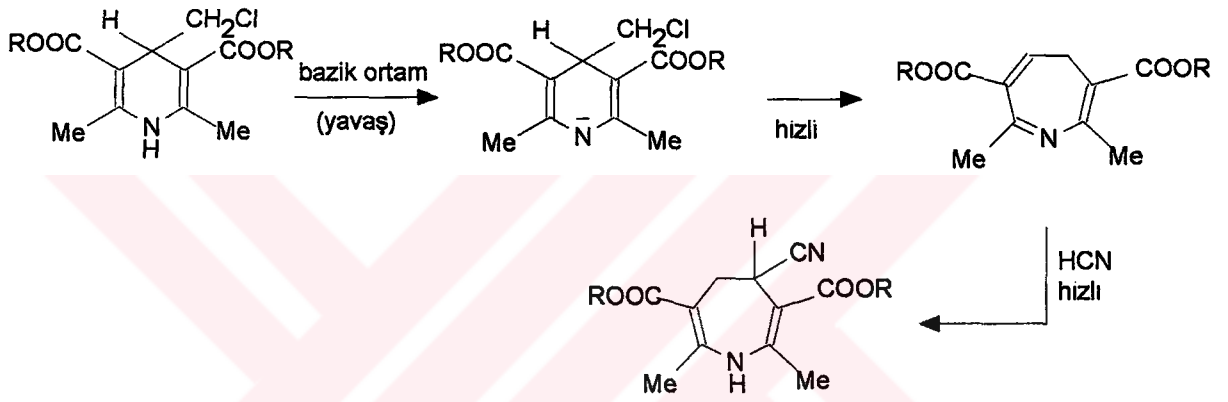
Fotokimyasal olarak alkenlerin enaminokarbaldhitlere addisyonu ile tetrahidropiridinler elde edilmekte, bu ürünün dehidratasyonu sonucu da 1,4-DHP'lere ulaşılmaktadır (Denklem-7)(216).



Denklem-7

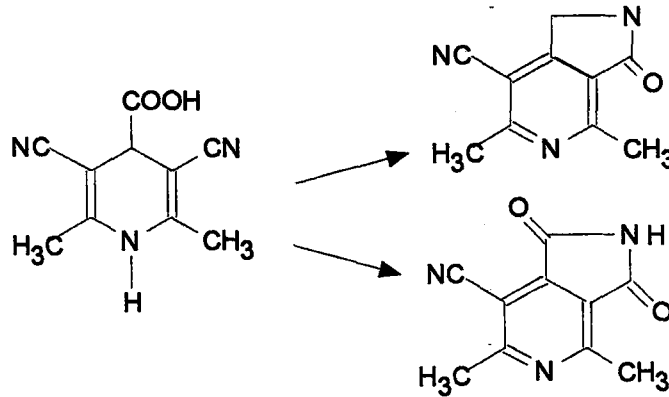
II.2.10. DHP'lerin Rearranjman Reaksiyonları

4-klorometil-1,4-DHP'ler alkali ortamda halka büyümesi ile azepinlere dönüştüğü bildirilmektedir (Denklem-8)(225-229).



Denklem-8

3,5-disyano-2,6-dimetil-1,4-DHP-4-karboksilik asitler de Asetik asid ile ısıtıldıklarında %48 oranında imid ve %24 oranında da laktam yapılarına dönmektedirler (Denklem-9) (230).



Denklem-9

II.2.11 DHP'lerin Sentez Yöntemleri

İçerdiği bileşiklerin önemi ile paralel olarak DHP sentezi için günümüze kadar çok sayıda araştırma yapıldığı ve bir çok yöntemin önerildiği görülmektedir. Bu nedenle DHP sentez yöntemlerini 3 ayrı grupta incelemek uygun olacaktır:

1- Piridin Türevlerinden hareketle DHP sentez yöntemleri

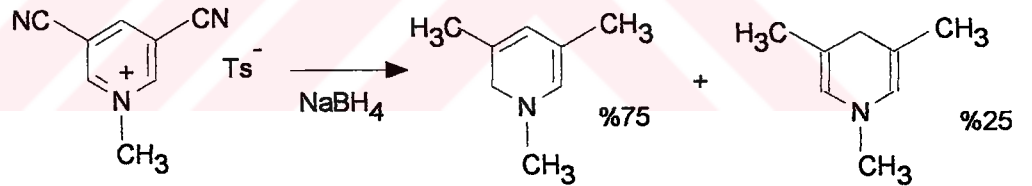
2- Hantzsch Sentez yöntemi ve benzeri kondansasyon reaksiyonları

3- Diğer Sentez yöntemleri

1-Piridin Türevlerinden hareketle DHP sentez yöntemleri

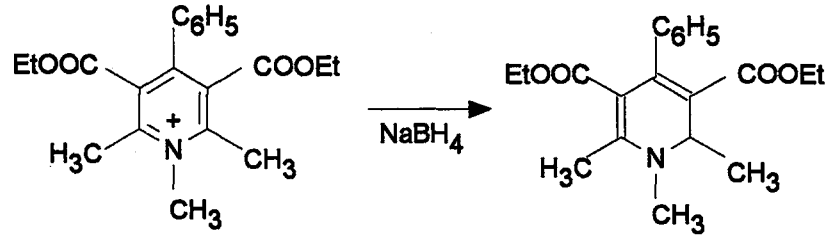
a) Kompleks Hidrürlerle Redüksiyon

Dietil-2,6-dimetilpiridin-3,5-dikarboksilatın NaBH_4 ile reaksiyonu sonucu 1,4-DHP düşük verimle (231), 1-metil-3,5-disyanopiridinyumtosilatın NaBH_4 ile redüksiyonu sonucu (Denklemler-10) %25 oranında 1,4-DHP oluşurken %75 1,2-DHP elde edilmektedir (232).



Denklemler-10

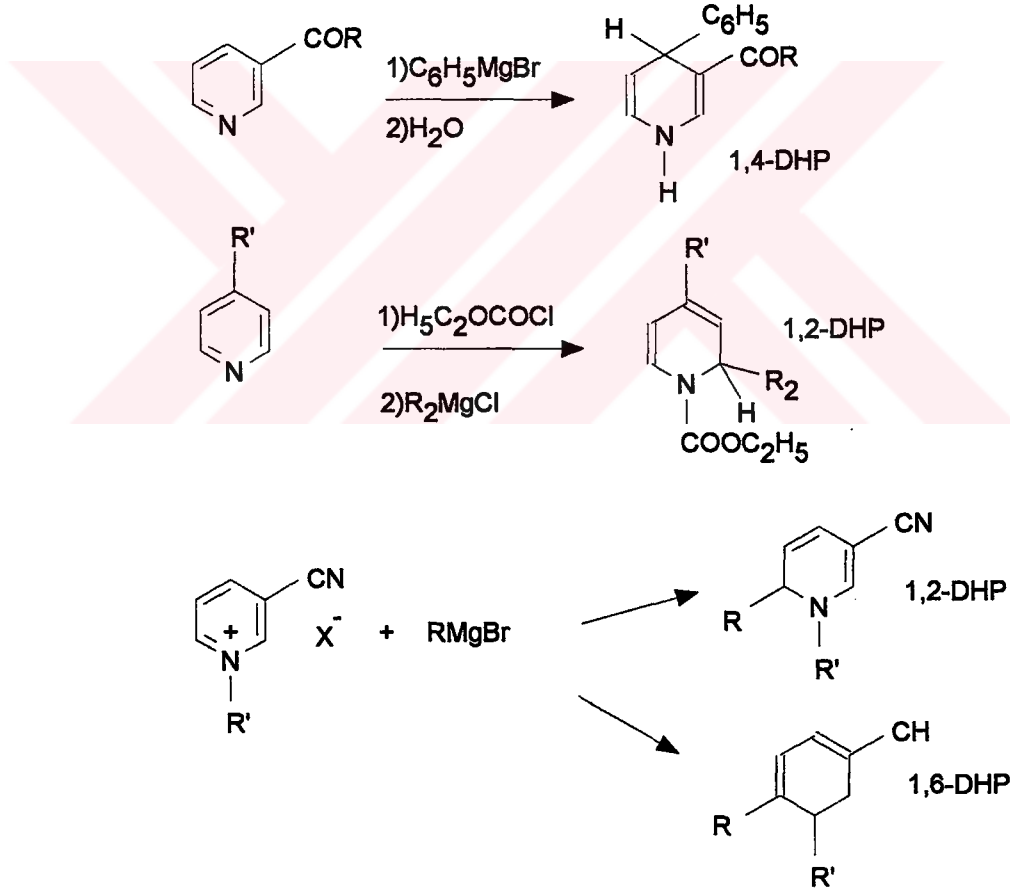
Benzer şekilde 1,2,6-trimetil-4-fenil-3,5-piridinyum karboksilatın NaBH_4 ile reaksiyonu sonucu 1,2-DHP türevi elde edilmektedir (Denklemler-11)(233).



Denklem-11

b) Organometalik Reaktiflerin Addisyonu

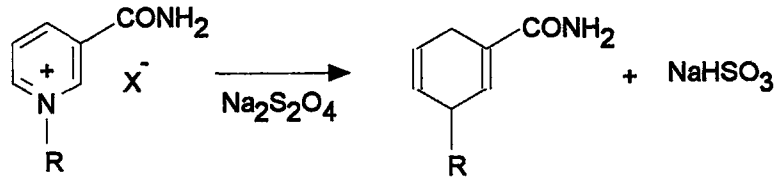
Piridin ve piridinyum türevlerinin organometalik reaktifler ile reaksiyonu sonucu 1,4, 1,2 ve 1,6-DHP'ler (234-236) elde edilmektedir (Şema-5).



Şema-5 Grignard reaktifleri ile DHP sentezleri

c) Ditiyonit Redüksiyonu

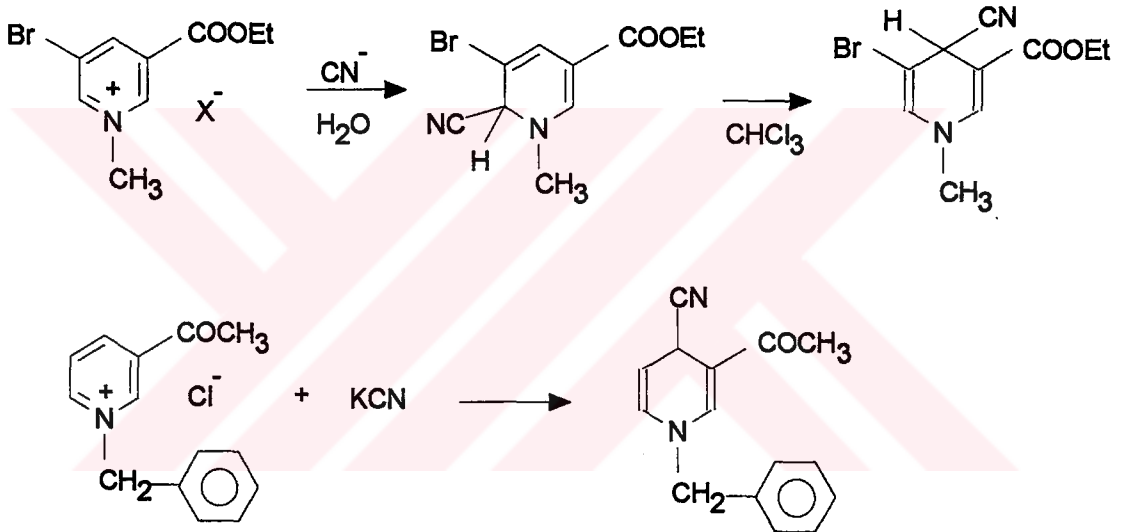
Sodyumditiyonitin(Sodyumhidrosülfid) piridinyum tuzları ile reaksiyonu sonucu 1,4-DHP'ler elde edilmektedir (Denklem-12)(237).



Denklem-12

d) Siyanür İyonunun Addisyonu

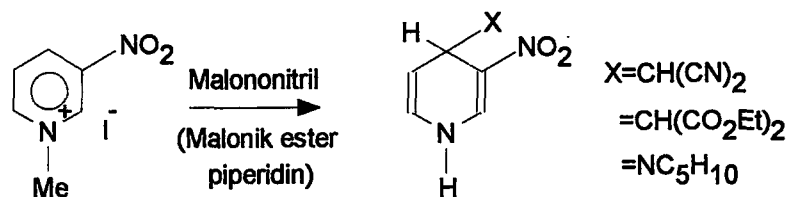
Piridinyum tuzlarına siyanür iyonunun addisyonu sonucu 1,4-DHP'ler elde edilmektedir (238-240)(Şema-6).



Şema-6 Piridinyum tuzlarının siyanür iyonu ile reaksiyonları

e) Diğer Nükleofillerle reaksiyon

Piridinyum tuzları, piridine oranla daha elektrofil olduğu için, bir çok nükleofil ile (keton, dietilmalonat, nitrometan karbanyonları gibi) reaksiyon sonucunda DHP türevlerini vermektedir (Denklem-13) (241).

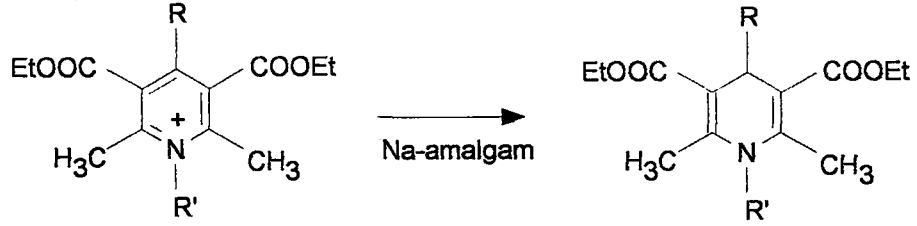


Denklem-13

f) Bir Elektron Redüksiyonu

Metallerle Redüksiyon

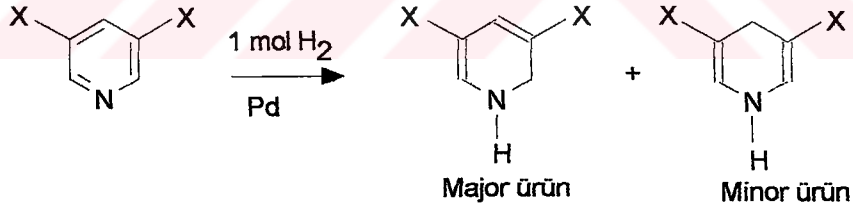
Piridin veya piridinyum tuzları metallerle aprotik veya protik solvan kullanımına göre değişen reaksiyon mekanizmasına bağlı redüksiyon ürünleri vermektedirler. Aprotik ortamda radikaler mekanizma ile dimer türevler teşekkül ederken, Na-amalgam ile DHP türevleri meydana gelmektedir (Denklem-14) (242).



Denklem-14

g) Katalitik Hidrojenasyon

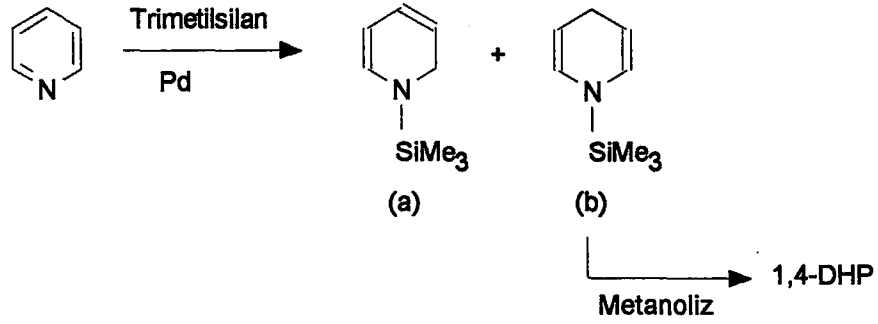
Bu yöntemle genellikle 3,5-disübstitüe-1,2-DHP türevleri hazırlanmaktadır (Denklem-15) (243).



Denklem-15

h) Sililasyon

Piridinin trimetilsililklorür (veya heksametildisilazan) ile Pd varlığında sililasyonu 1,2 ve 1,4-DHP izomer karışımına ulaştırmaktadır (Denklem-16)(244,245).



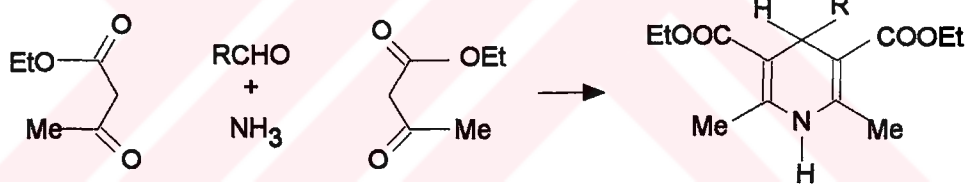
Denklem-16

Bu yolla pikolinlerin tekabül eden DHP'lere dönüştürülmesi 3-pikolin >4-pikolin >2-pikolin reaktivite sıralaması ile elde edilebilmektedir (245).

2) Hantzsch Sentezi ve İlgili Kondansasyonlar

2.1) Hantzsch Sentezi

Orjinal Hantzsch sentezi etilasetoasetatın amonyak ve bir aldehit ile reaksiyonuna dayanmaktadır (Denklem-17).

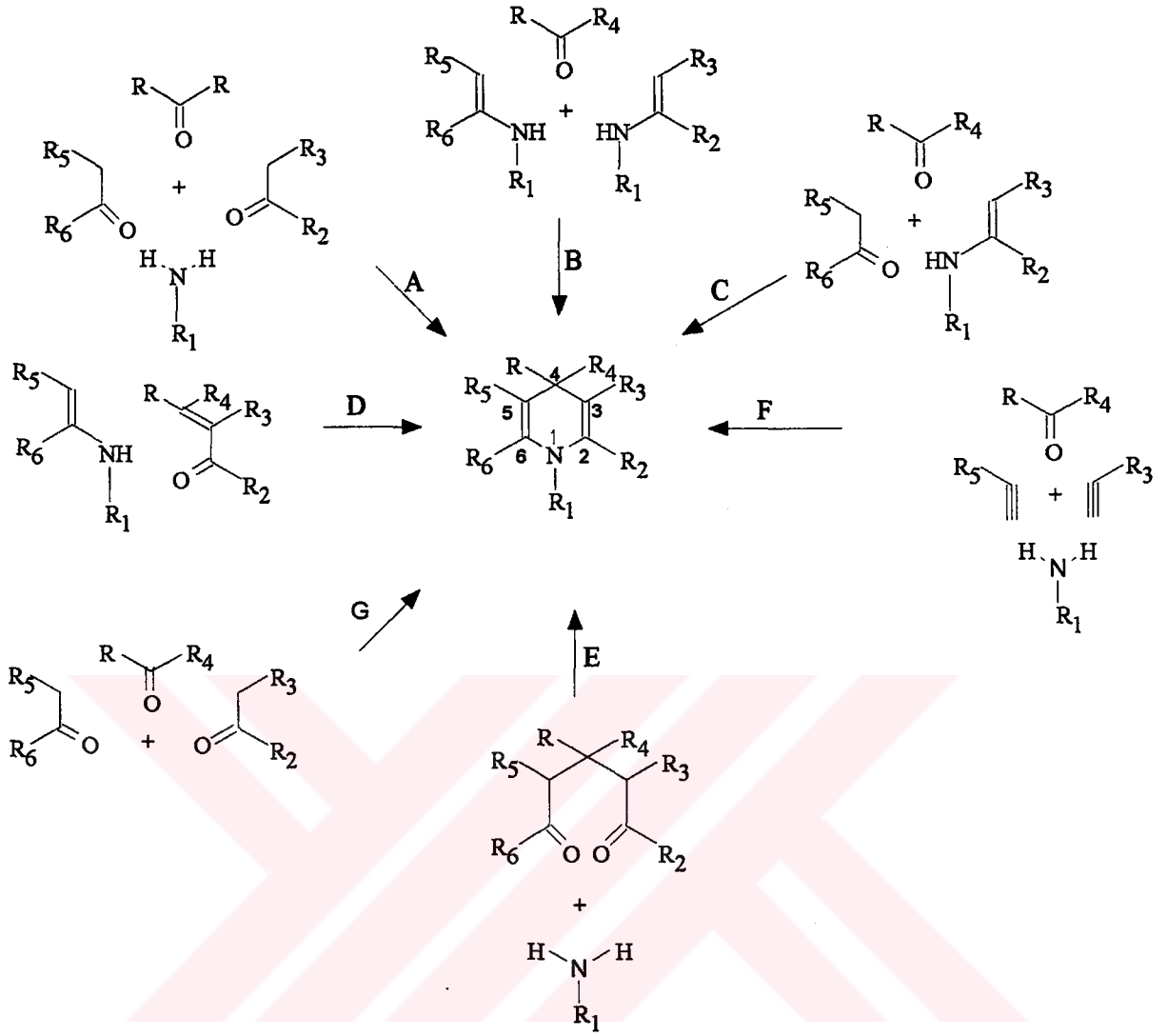


Denklem-17

Denklemden görüldüğü gibi 1,4-DHP türevi teşekkül etmektedir. Üründe yer alan R alifatik, aromatik veya heterosiklik bir grup olabilir.

Etilasetoasetat yerine 1,3-diketonlar'da kullanılabilir. O zaman 3,5-diaçil-1,4-DHP türevleri teşekkül eder. O halde genel olarak Hantzsch sentezi, bir aldehitin amonyak veya primer amin ve aktif metilen grubu ile reaksiyonu olarak tanımlanabilir. Belirtilen reaktiflerle, alkollü ortamda ısı tatbiki ile oldukça iyi verim ile sonuç ürünlere ulaşılabilir.

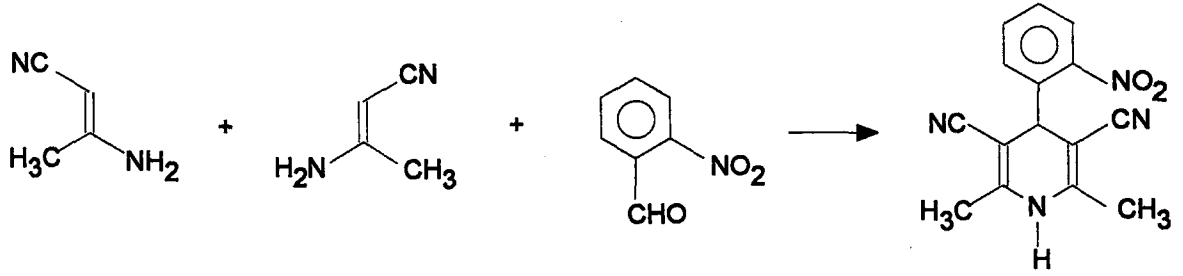
Bu bölümde uygulanan reaksiyonlar Şema-7'de özetlenmiştir.



Şema-7 Hantzsch tipi siklokondansasyon reaksiyonları

Yukarıdaki Şema incelendiğinde A yönteminin orjinal Hantzsch yöntemi olduğu görülür (Denklem-17).

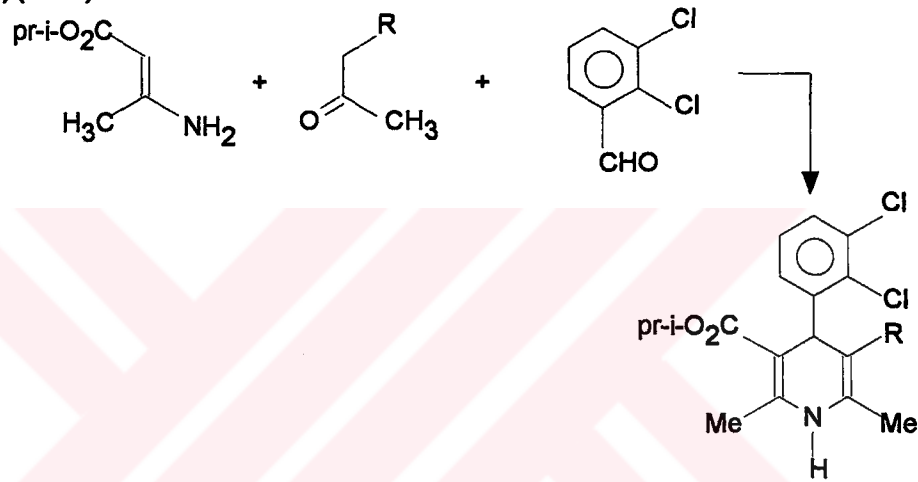
Metod B, asetoasetat ve amonyak yerine enaminlerin kullanıldığı reaksiyonlardır ve çoğunlukla 3,5-disiyanopiridin eldesinde kullanılmaktadır (Denklem-18)(246,247).



Denklem-18

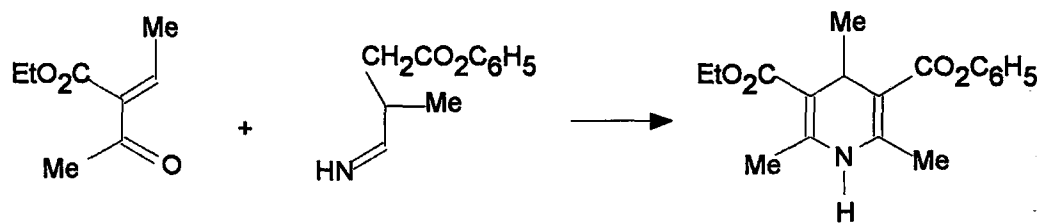
Metod C, amin komponenti olarak enaminlerin kullanıldığı yöntemdir

(Denklem-19)(189).



Denklem-19

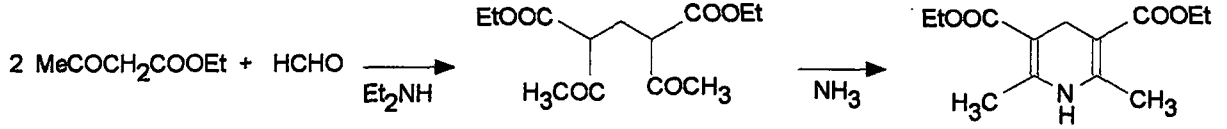
Metod D, aldehitlerin α,β -doymamış ketonları vermek üzere aktif metilen bileşikleri ile kondanse olması ve bu bileşiklerin enamin veya keton ve amonyak ile reaksiyonu sonucu asimetrik 1,4-DHP elde edilmesi yöntemidir (Denklem-20)(134,248).



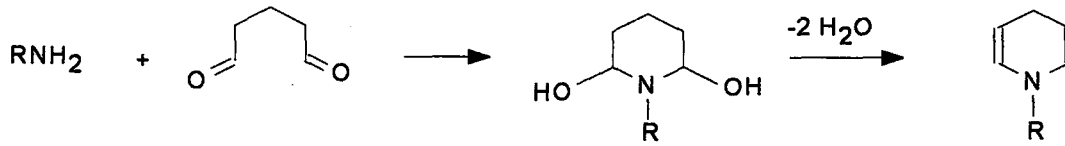
Denklem-20

Metod E, aktif metilen grubu taşıyan bileşiklerin aldehitlerle verdikleri 1,5-diketonların aminlerle 1,4-DHP'leri oluşturmaları yöntemidir (Denklem-21) (210) 3,3-dimetil glutaraldehitde benzer bir

siklizasyonla 1,4-DHP türevine dönmekte(Denklem-22) ve bu yöntem genellikle 1.konumdan sübstitüe türevlerin hazırlanmasında kullanılmaktadır (249).

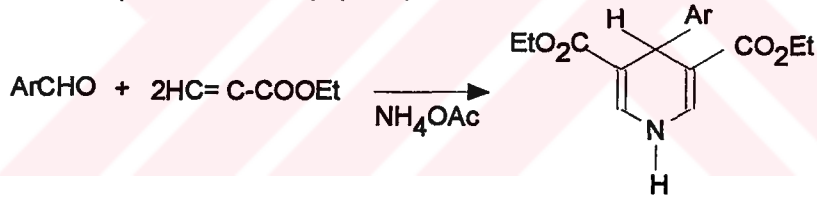


Denklem-21



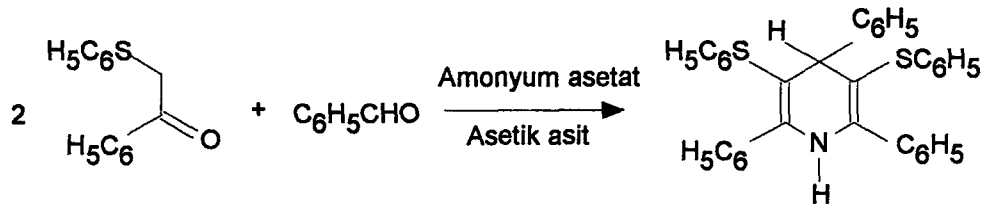
Denklem-22

Metod F, 2,6-nonsübstitüe türevlerin hazırlanması için kullanılan yöntemdir ve bu yöntemde β -dikarbonil komponenti yerine asetilen türevleri kullanılmaktadır (Denklem-23) (250).



Denklem-23

Metod G, genellikle Hantzsch sentezi \mathcal{S} artlarında reaksiyon vermeyen aktif metilen bile \mathcal{S} iklerine uygulanmaktadır (Denklem-24) (213).



Denklem-24

Bu bölümde, 1,4-DHP'ler hazırlanmalarında kullanılan metoda göre de \mathcal{S} il, yapıları esas alınarak incelenecektir.

1- Monosiklik DHP'lerin Elde Edilişleri:

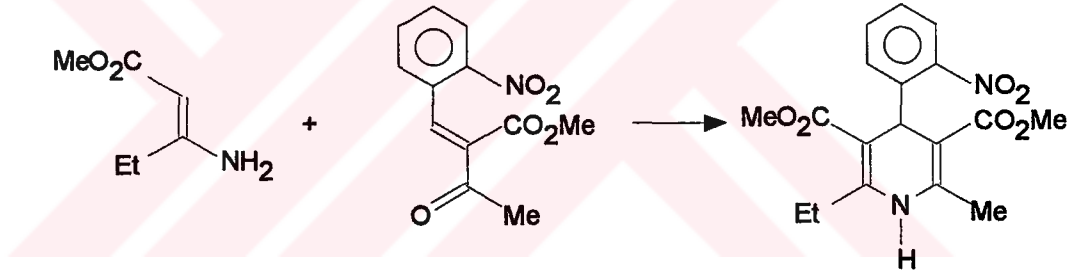
1.konumda Sübstitüent İçeren Türevler:

Hantzsch sentezi ile hazırlanan 1,4-DHP'lerin büyük çoğunluğu 1.konumda sübstitüe olmayan türevlerdir. 1.konumdan sübstitüe 1,4-DHP'ler Metod E'ye göre sentezlenmektedir (Denklem-22)(249).

2. ve 6. Konumlarda Sübstitüent İçeren Türevler:

Hantzsch sentezi ile genelde 2,6-disübstitüe-1,4-DHP'ler elde edilmektedir. 2,6-nonsübstitüe türevlerinin hazırlanması için de β -dikarbonil komponenti yerine asetilen türevleri kullanılmaktadır (Metod F) (250,251).

Metil dışında diğer alkil gruplarını taşıyan sadece birkaç DHP hazırlanmıştır. Bunlar; 2,6-difenil (Metod H) (213), 2,6-dietil (252), 2-etil-6-metil (Denklem-25) (253) türevleridir.



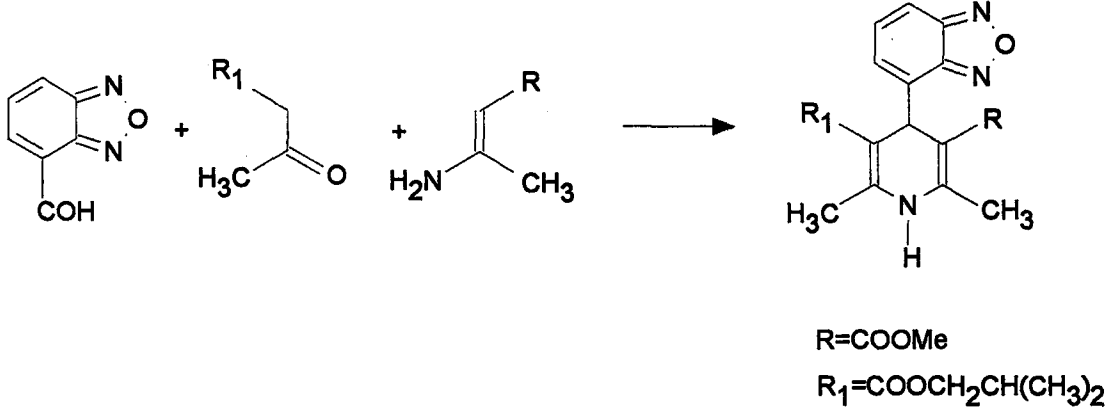
Denklem-25

2.konumda asetal grubu taşıyan 1,4-DHP-3,5-dikarboksilik asitler Metod D'ye göre elde edilmektedirler (254-256) 2.konumda hidroksi (257), alkoksi (258), asetoksi (150,151), açiltiyo (259), alkoksimetil (112), aminoetoksimetil (201), hidroksietoksimetil (198) 1,4-DHP'ler MetodC ve D'ye göre elde edilmektedirler. 2.konumda amino (196) ve fenilsülfonilmetil (197) grubu taşıyan türevler de Metod C'ye göre elde edilmektedirler .

3. ve 5.Konumlarda Sübstitüent İçeren Türevler:

Simetrik ve çoğunlukla asimetrik 1,4-DHP-3,5-dikarboksilik asit esterleri genellikle Metod D'ye göre hazırlanmaktadır.

Kolay hazırlanan etil,metil esterlerinden farklı uzun alkil (Denklem-26)(260), sikloalkil (261), alkenil (262) grupları taşıyan esterleri de hazırlanmaktadır.

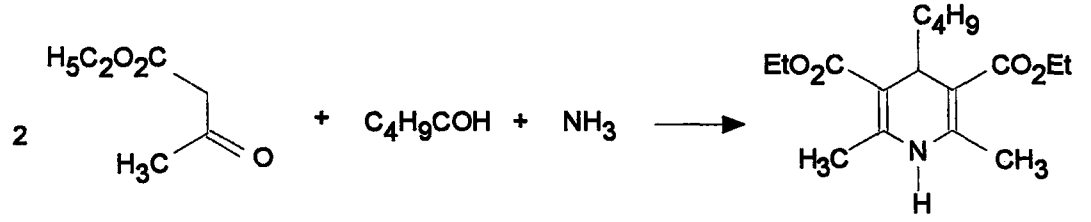


Denklem-26

R ve R₁ alkil gruplarının hidroksi (263), alkoksi (264), açiloksi (150), nitrat (265), nitrooksi (191),1,2-benzizotiyazol-3-on-1,1-dioksit (266) grupları ile süstitüe olduğu esterler de hazırlanmıştır. Ester gruplarının birinde, asiklik amino (267-269), hidroksamik ester (270), açilamino (271), piperidil veya piperidilalkil (272,273), pirolidinalkil (274), piperidinoalkil (275), piperazinoalkil (188,276-280) ve diğer azot içeren heterosiklik gruplar (281) ile oksazolin (282), oksadiazol (189,283), benzoil (248) taşıyan esterler ,3.ve/veya5.konumlarda ester yerine nitril (127,246,247,284,285), tiyofenoksi (213), asetil (286,287), fosfonat (190) grupları içeren DHP'lerde hazırlanmıştır.

4.Konumda Süstitüent İçeren Türevler:

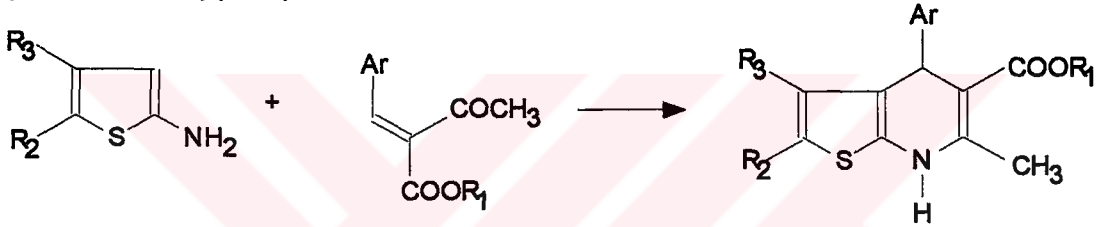
Hantzsch sentezi ile 4.konumda alkil (Denklem-27)(288), fenil (69, 85,89,127,150,163,170,206,217,280,282,289-308), feniletlenil (179) heteroaril (172,178,180,182,309,310) grupları taşıyan DHP'ler hazırlanmaktadır. 4.konumda H taşıyan türevler ise Metod B'ye göre hazırlanmaktadır (286).



Denklem-27

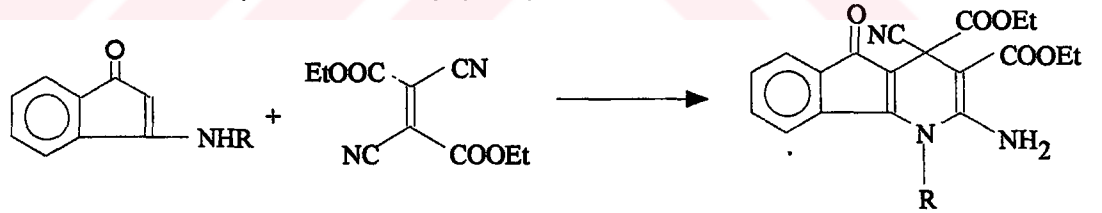
2-Polisiklik DHP'lerin Sentezleri:

1) 2-aminotiyofenlerin α - β -doymamış ketonlara addisyonu ile 4-aril-4,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-5-karboksilat türevleri elde edilmektedir (Denklem-28)(134).



Denklem-28

2) 3-aminoindenonların siyanofumaratlarla reaksiyonu sonucu 1,4-DHP'ler elde edilmektedir(Denklem-29) (311).

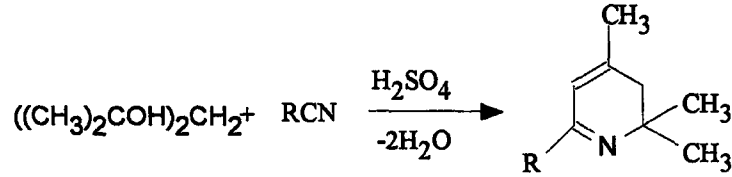
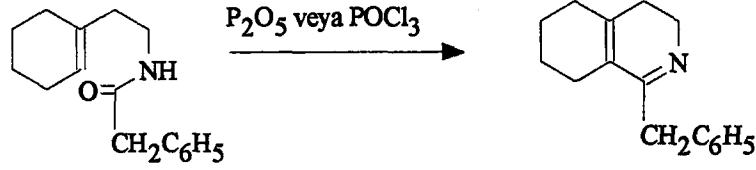


Denklem-29

3- Çeşitli Sentezler

1. Nitril ve Amidlerin Siklizasyonu ile DHP sentezi:

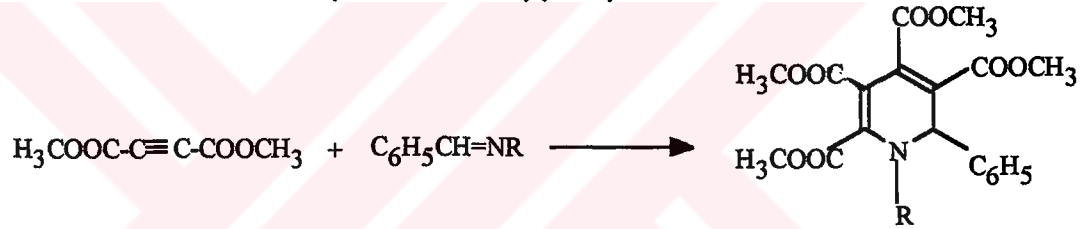
Amidlerin P_2O_5 veya $POCl_3$, nitrillerin de H_2SO_4 'li ortamda siklizasyonu sonucu 5,6-DHP'ler oluşmaktadır (Şema-8) (312-314).



Şema-8 Nitril ve amidlerin siklizasyonu ile 5,6-DHP eldesi

2. Sikloaddisyon Reaksiyonları ile DHP Sentezleri:

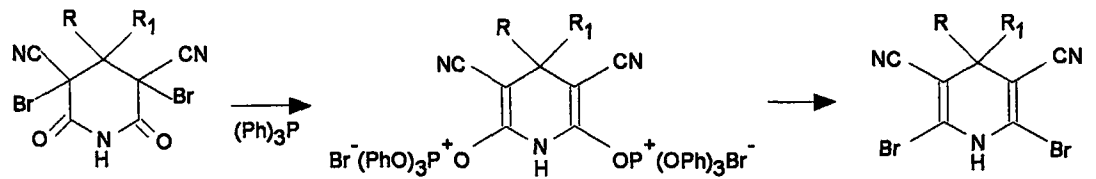
Dimetilasetilendikarboksilatın Schiff bazları ile reaksiyonu sonucu 1,2-DHP'ler elde edilmektedir (Denklem-30)(315).



Denklem-30

3. Piridon ve Redüklenmiş Piridonlardan DHP Sentezi:

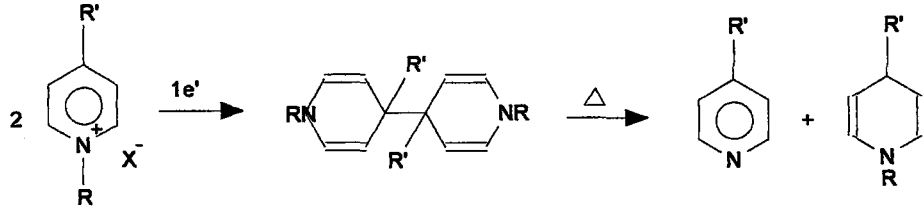
Trifenilfosfitin glutarimidele reaksiyonuyla 1,4-DHP'ler elde edilmektedir (Denklem-31)(316).



Denklem-31

4. Tetrahidropiridillerden hareketle DHP Sentezi:

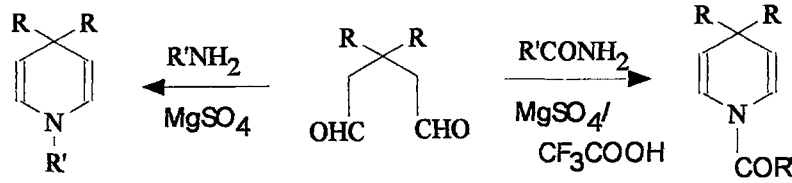
Piridin ve piridinyum tuzlarının bir elektron redüksiyonu ile tetrahidropiridiller oluşmakta, bu ürünün ısıtılmasıyla da eşit oranda piridin ve 1,4-DHP karışımı elde edilmektedir (Denklem-32)(242).



Denklem-32

5. Glutaraldehitin Amin veya Amidlerle Kondansasyonu ile DHP Eldesi:

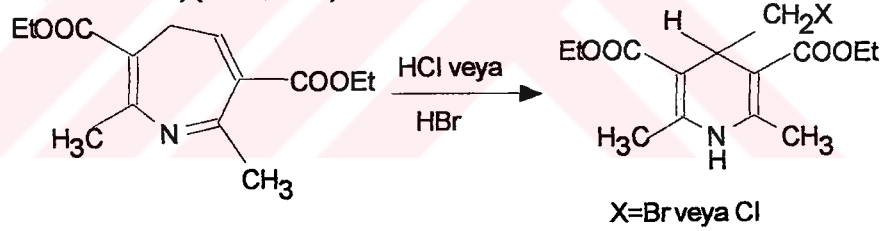
Glutaraldehitin amin veya amidlerle kondansasyonu ile 1,4-DHP'ler oluşmaktadır (Denklem-33) (203,317).



Denklem-33

6. Diğer Heterosiklik Bileşiklerden hareketle DHP Sentezi:

4H-azepinin HCl veya HBr ile reaksiyonu ile 1,4-DHP'ler elde edilmektedir (Denklem-34)(229,318).



Denklem-34

II.2.12. Dihidropiridin Sentezlerinde Reaksiyon Şartları

DHP sentezlerinde reaksiyon şartları Hantzsch sentezindeki gibi bazik ortamdan, ketonlarla 3-aminokrotonitril reaksiyonundaki güçlü asit ortama kadar değişmektedir.

Haley ve ark.yaptığı sistematik bir çalışmada; Asetilaseton, asetaldehit ve amonyak reaksiyonunda maximum verime pH=6.6-8.5, etilasetoasetat, asetaldehit ve amonyak reaksiyonunda ise pH=8.5'da ulaşıldığını tesbit etmişlerdir (319).

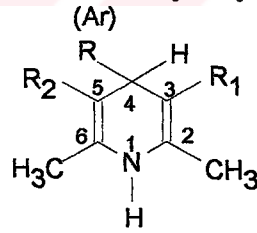
Sübstitüentlerin verim üzerindeki etkisinin incelendiği çeşitli çalışmalarda, sübstitüentlerin elektron çekme kapasitesinin verimle doğru orantılı olduğu belirtilmektedir (295,320). Ayrıca, sübstitüentin orto konumunda olması halinde sterik etkiden dolayı verimin düştüğü, meta sübstitüe türevlerin ise para sübstitüe türevlerden daha yüksek verimle elde edildiği de belirtilmektedir (320).

II.2.13. DHP'lerin Spektral Analizleri

UV Spektral Analizleri

DHP'ler(Formül-16), genellikle 200-250 nm (Band I) ve 300-400 nm'de (Band III) iki absorpsiyon maximumuna sahiptirler (210,244,321,322). 250-300 nm'deki üçüncü bir band (Band II), daha çok 1,2 ve 1,6-DHP'lerde görülmekte ve 1,4- izomerinin iki bandlı spektrumundan farklılık göstermektedir (210,233).

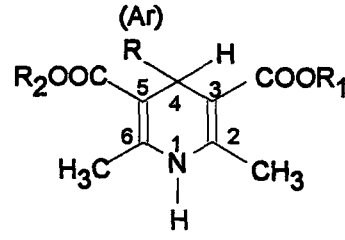
3.ve 5. konumlara nitril,ester ve asetil gibi grupların girmesi absorpsiyon bandlarında batokromik kaymaya neden olmaktadır (214).



Formül-16

IR Spektral Analizleri

3.ve 5. konumlardaki ester karbonilinin $1683-1700 \text{ cm}^{-1}$ (228,322,323), $1660,1690 \text{ cm}^{-1}$ (324) , C=C geriliminin $1630-1675 \text{ cm}^{-1}$ (244,322) ve karakteristik NH gerilimlerinin de $3320,3240, 3110 \text{ cm}^{-1}$ (322), 3400 cm^{-1} (324)' de gözleendiği bildirilmektedir(Formül-17).



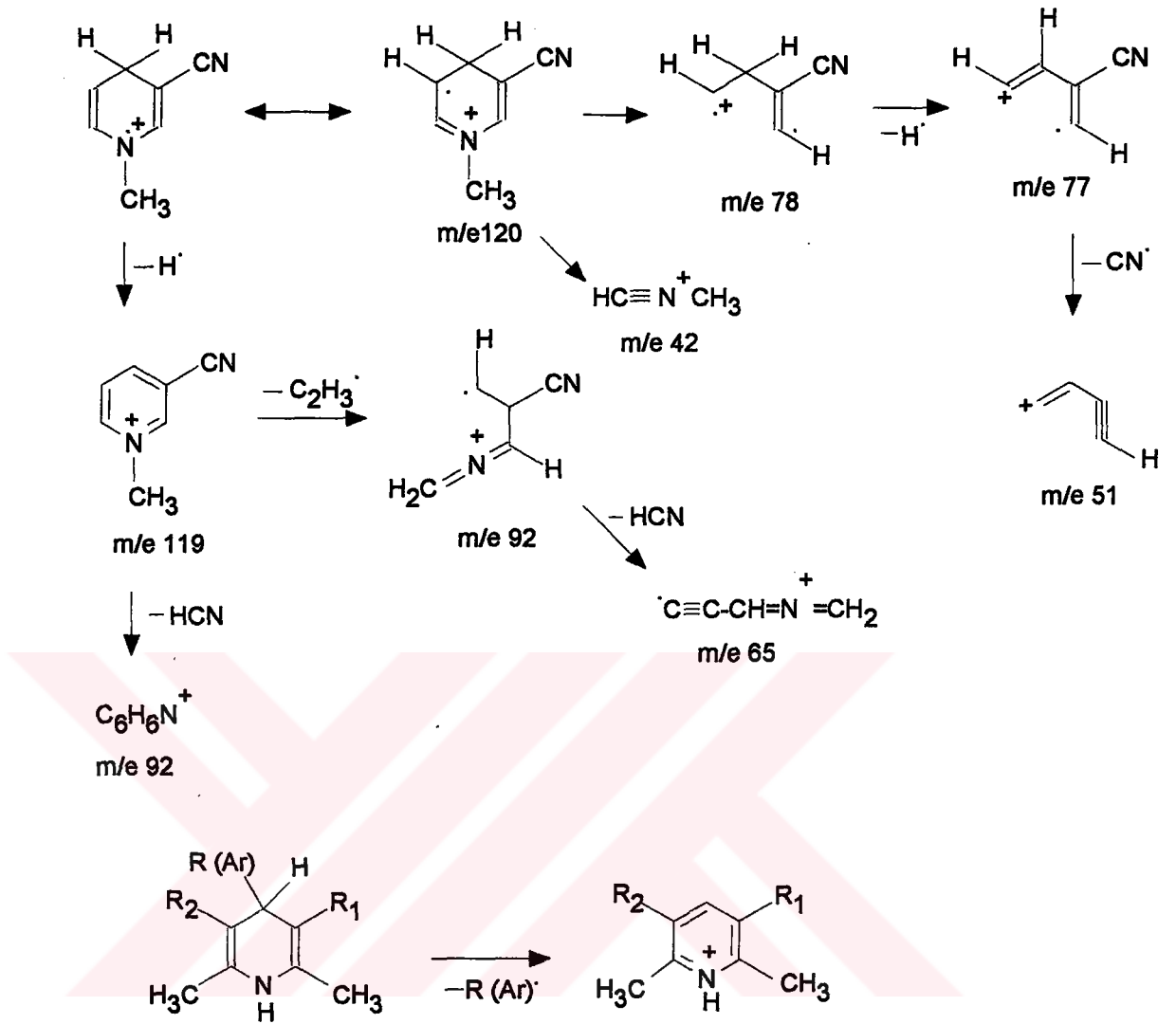
Formül-17

NMR Spektral Analizleri

2.ve 6.konumlardaki metil gruplarının 2.24-2.51 δ ppm (183,201,226,227,229,240,322-324), NH protonunun 6.63-9.47 δ ppm (183,229,323), 4.konumdaki hidrojenin 3.4-6.16 δ ppm (183,201,226,229,240,322-324), Simetrik metil esterlerinde metil protonlarının 2.7-3.76 δ ppm (183,226,229,322-325) aralıklarında, etil esterlerinde ise -CH₂CH₃ protonlarının 1.20 δ ppm (201), CH₂CH₃ protonlarının 3.93 δ ppm (201)de rezonansa geldiği (Formül-17) belirtilmektedir.

Mass Spektral Analizleri

DHP'lerin Mass parçalanmalarında, bağıl bolluğu en yüksek olan iyon olarak DHP'in 4.konumundaki hidrojen, alkil veya aril grubunun atılmasıyla oluşan piridinyum yapısına rastlanmaktadır (322,326).Diğer parçalanmalar ise 3. ve 5. konumlardaki sübstitüentlerin kopuşu ve halka açılmasıdır (236,326) (Şema-9).

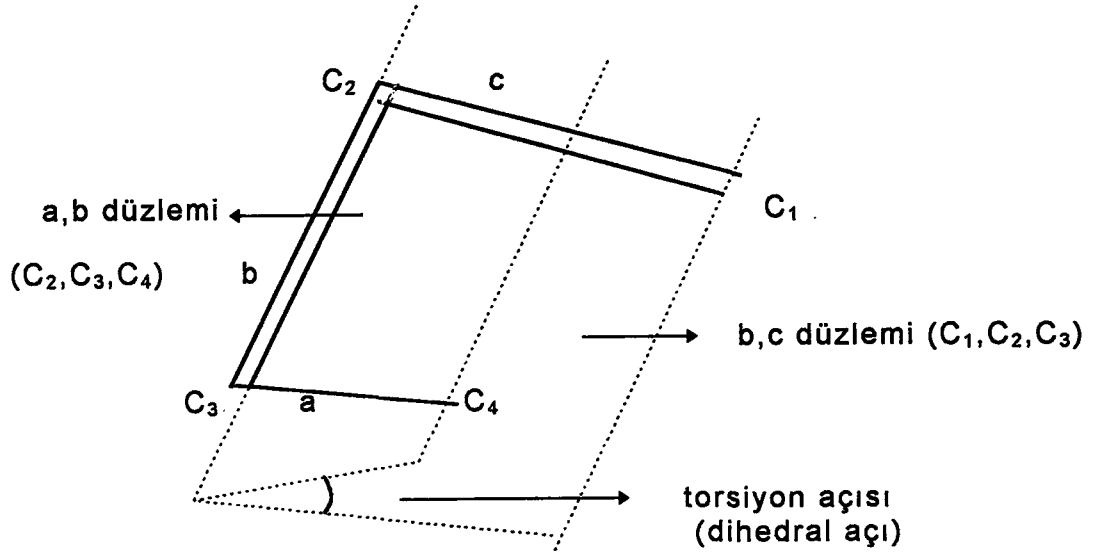


Şema-9 1,4-DHP türevlerinin Mass yarılımları

X Işınları Kırınım Analizleri

Moleküler konformasyonun kesin bir şekilde bükülme (torsiyon) açıları ile karakterize edilebileceği Klyne ve Prelog tarafından ifade edilmiştir (327). Bilindiği gibi planar sistemde tüm torsiyon açıları sıfırdır.

Torsiyon açısı (Ψ) şöyle tanımlanabilir: $\Psi(1-2-3-4)$ Torsiyon açısı, C₁, C₂ ve C₃ atomlarının tanımladığı düzlem ile C₂, C₃ ve C₄ atomlarının tanımladığı düzlem arasında kalan açıdır (Şekil-14).



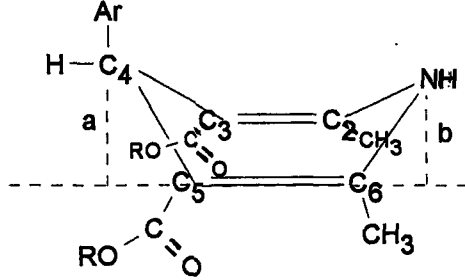
Şekil-14 Torsiyon açısının gösterimi

İlk kez 1961 yılında I.L.Karle (328) ve bunu takiben 1977 yılında Krajewski ve ark.(329) 1,4-DHP türevlerinin X-ışınları kırınımı yöntemi ile kristal yapı analizlerini gerçekleştirmişlerdir.Karle bu analizlerde N-benzil-1,4-dihidronikotinamid yapısını incelerken Krajewski ve ark. 2,6-dimetil-3,5-diasetil-4-(β -piridil)-1,4-DHP molekülünü ele almışlardır.

Adı geçen araştırmacıların incelemeleri sonunda: 1,4-DHP halkasının Yatık kayık konformasyonunda (flat boat conformation) olduğu belirlenmiştir (Şekil-15). Burada Δ^2 ve Δ^5 çift bağlarının aynı düzlemde olduğu, böylece C_2, C_3, C_5, C_6 dışında kalan C_4 ve N_1 halka elemanlarının bu düzlemin üzerinde ve aynı yönde bir miktar bükülerek birer tepe oluşturdukları ortaya konmuştur.1,4-DHP halkasının kayık konformasyonu gösterdiği daha sonra birçok araştırmacı tarafından da kanıtlanmıştır (127,167,171,173,178,309,330, 331).

Ayrıca Krajewski ve ark. 1,4-DHP halkasının 4.konumunda yer alan β -piridil halkasının (Şekil-15 Ar grubu) 1,4-DHP halka düzlemine hemen

hemen dik bir düzlem içinde ve psödo-aksiyal (pseudo-axial) durumda yönlendiğini belirlemişlerdir.



Şekil-15 1,4-DHP halkasının Konformasyonu

Hempel ve ark.(332) tarafından 1978 yılında, dietil 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-3,5-piridindikarboksilat molekülünün X-ışınları kırınımı incelemeleri ile elde edilen veriler, yukarıdaki sonuçları doğrular nitelikte olup C₃ ve C₅ de yer alan etoksikarbonil gruplarının birbirine ters yönde bükülerek yönlendiklerini tespit etmişlerdir.

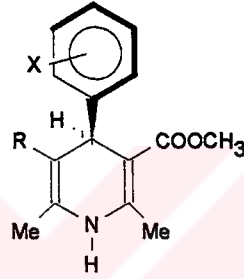
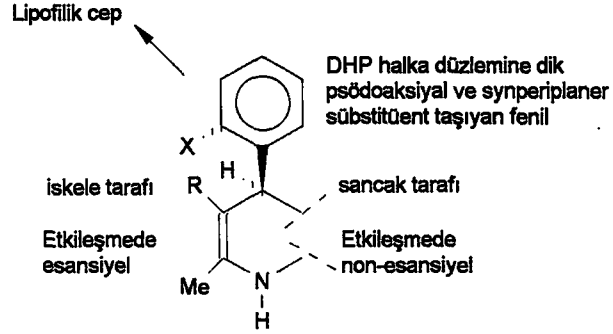
Daha sonra Triggler ve ark. (167,330) 1980 yılında, taşıdıkları sübstitüentlerle birbirinden farklı olan, ancak herbiri kalsiyum kanal blokör etki gösteren bazı 1,4-DHP türevlerinin X-ışınları kırınım analizlerini gerçekleştirmiş ve elde ettikleri sonuçlarla biyolojik etkileri arasındaki bağlantıyı araştırmışlardır. Sonuçta elde ettikleri bulgular, 1,4-DHP halkasının torsiyonu ile biyolojik etki arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur, buna göre halka torsiyonu arttıkça biyolojik etkide azalma görülmüştür. C₄ ve N₁'deki torsiyonun çok önemli olduğu, aynı yönde yönlendirmelerine rağmen farklı torsiyon açısı ile büküldüklerini saptanmıştır. 1,4-DHP türevi kalsiyum antagonistlerinde C₄'deki torsiyonun N₁'dekenden daha büyük bir değer gösterdiği (330) gözlenmiştir. Gerçekte, bazı türevler için C₄ ve N₁'in DHP halka düzlemine uzaklığı (Şekil-15 a ve b uzunlukları) sırası ile 0.116-0.318 Å ve 0.075-0.136 Å değerleri ile kaydedilmiştir (173,178,309,331).

Triggle ve ark. Karle'nin incelediği C4 non-sübstitüe N-benzil-1,4-dihidro nikotinamid molekülü ile nifedipin ve bazı analoglarını C4'deki torsiyon yönünden kıyasladıklarında C4'de sübstitüent içermeyen türevin C4'de aril grubu olanlara oranla ölçülen torsiyon değerinin çok daha az olduğunu tespit etmişlerdir(330).Çünkü halkada yer alan grupların aralarındaki repulsiyonlarda halkanın distorsiyonuna yansımaktadır. Gerçekte nifedipin ve benzeri türevlerde C4'de bağ oluşturmayan etkileşmeler (nonbonded interactions) oldukça büyük gerginliğe neden olmaktadır.Özellikle C4'deki fenil halkasının o-konum sübstitüentleri ile C3 ve C5'deki karboalkoksi oksijenlerinin, C4 Hidrojeni ve N1'in halka içindeki atomlarla etkileşmelerinden kaynaklanmaktadır.Ortaya çıkan gerginlik bazı moleküler düzenlemelerle azaltılabilebilmektedir. Bu düzenlemelerin en önemlilerinden birisi halka torsiyonudur.Ayrıca 4.konum C atomunda normal tetrahedral açısından (109°) önemli bir distorsiyonla sapma ve buna ek olarak 1,4-DHP halkasının 4.konum-fenil halkası arasındaki sigma bağı normal değerinden (1.51 Å) daha büyük bir değer ile gözlenmektedir (167,173,330).

C4'deki fenil halkasının konformasyonu, C3 ve C5'deki karboalkoksi grupları ile ortaya çıkan etkileşmeye bağlı olarak düzenlenmektedir.Triggle ve ark.(330) bir nifedipin analogu olarak 2,3,4,5,6 pentafluorofenil taşıyan bileşikte fenil halkası düzleminin 1,4-DHP düzlemine hemen hemen dik ve onu ikiye bölecek şekilde ve o-konum sübstitüentinin 1,4-DHP halka merkezi üzerinde yer alacak şekilde yönlendiğini saptamışlardır.

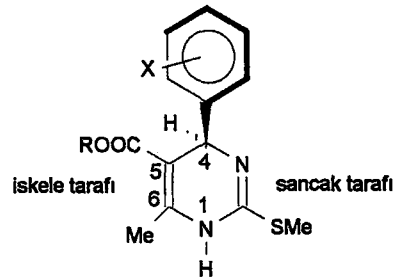
Rovnyak ve ark.(140), kalsiyum kanal modülatörlerinin konformasyonel ve struktural tayinlerinde X-ışınları kırınım yönteminden ve rijid dihidropirimidin halkalı türevlerden de yararlanarak DHP

moleküllerinde reseptör bağlantısı için hipotetik model önermişlerdir (Şekil-16).



	R	X		
a) Nifedipin	-COOH	NO ₂	⇒	ANTAGONİST
b) Bay K 8644	-NO ₂	-CF ₃	⇒	R ⇒ ANTAGONİST
			⇒	S ⇒ AGONİST

c) Dihidropirimidin mimik türev



Şekil-16 Kalsiyum kanal modülatörlerinde hipotetik DHP-reseptör bağlanma modeli

Buna göre: 3. ve 5. konum alkoksikarbonil gruplarının uzaysal dizilişleri de etkide önemli olmaktadır. Ester gruplarından en az bir tanesinin,

daha önce S.39'da da belirtildiği gibi halka çift bağlarına göre cis- durumda olması gereğinden bahsedilmektedir (140,186).

Ayrıca ester fonksiyonlarının DHP halka düzlemi ile koplanar olduğu (173) ve C3 ve C5'te asimetric ester gruplarının varlığında daha güçlü biyolojik etki görüldüğü kaydedilmiştir (167,289).

Sentezi sağlanan tüm 1,4-DHP türevi kalsiyum antagonistlerde fenil halkası psödoaksiyal durumda yönlenirken, 4,4-disübstitüe 1,4-DHP türevlerinde C4 de yer alan fenil halkasının psödoekvatoriyal durumda yer aldığı ve sonucunda da biyolojik etkinin büyük ölçüde azaldığı gösterilmiştir (127). Bu durum BayK 8644 ve benzeri enansiyomerlerde Antagonist/Agonist etkinin açıklanmasına da ışık tutmuştur (140).

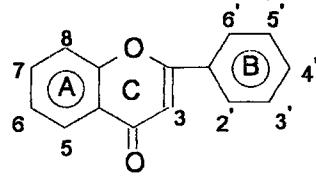
Nifedipin molekülünün 2.konum -NO₂ grubunun çevre atom etkilerinden korunmak üzere C-N bağı etrafında yaklaşık 37° büküldüğü saptanmıştır (330).

1,4-DHP halka sisteminin 4.konumunda fenil halkası yerine 2-fenil-izoksazol taşıyan analoglarında da 5'li heterohalkanın yine 1,4-DHP halka düzlemine dik bir düzlem üzerinde yer aldığı, aksiyal durumda yönlendiği ve bu heterohalkanın 2.konumunda bulunan fenil sübstitüentinin izoksazol halkasına dik bir düzlemde bulunduğu, böylece 1,4-DHP halka düzlemine paralel durum aldığı gösterilmiştir. Moleküldeki bu düzenlenme C₄'deki aromatik yapıların orto- konum sübstitüentlerinin çevre etkileşmelerini en aza indirecek konformasyonu almaya zorladıklarını göstermektedir (331).

II.3. FLAVONOİDLER

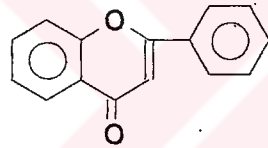
Flavonoidler doğal ürünlerde aglikon, glikozit veya metillenmiş türevler şeklinde yaygın olarak bulunan bileşiklerdir (333).

Temel bileşik Flavon(Formül-18) benzo- γ -piron (=kromon) halka sisteminin 2.konumunda bir fenil halkası içermektedir.

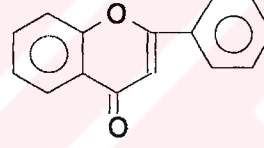


Formül-18

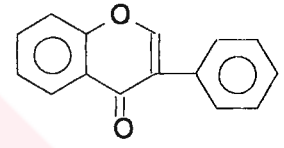
Flavon halka sisteminde C halkasının büyüklüğü, doymamışlık derecesi ve taşıdığı sübstitüentlere göre çeşitli flavonoid bileşikleri ortaya çıkar (Şema-10) (334).



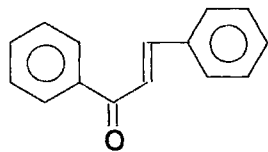
Flavon
(3-OH) Flavonol



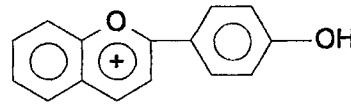
Flavanon
(3-OH) Flavanol



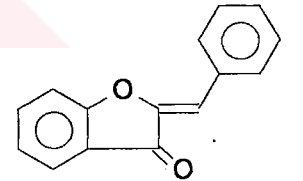
Isoflavon



Salkon



Antosiyanidin



Auron

Şema-10 Flavonoid türevleri

Doğal flavonoidler 3,5,7,3',4' ve 5' konumlarından hidroksillenmiş olarak bulunmaktadır. Glukozitlerde glukozidik bağ 3. veya 7. konumlarda olmakta ve karbohidrat olarak da L-Ramnoz, D-Glukoz, Glukoramnoz, Galaktoz veya Arabinoz taşımaktadır (333).

Doğal olarak flavon çekirdeği çeşitli Primula türlerinden izole edilmektedir (335) ve sentezi ilk kez Feurstein ve Kostanecki tarafından gerçekleştirilmiştir (336).

Flavonlar 2. ve 3. karbon atomları arasında bir çifte bağ taşımaktadır. Bu bağ A ve B halkaları arasında konjugasyonu artırmakta ve flavonları diğer flavonoidler içinde daha dayanıklı hale getirmektedir.

II.3.1. Flavonoidlerin Biyolojik Etkileri

Willaman tarafından yapılan bir çalışmada flavonoidlerin 33 farklı fizyolojik ve biyokimyasal aktivite sergilediği belirtilmektedir (337). Flavonoidler içinde aşağıdaki biyolojik etkilere sahip birçok bileşik bulunmaktadır.

1.Enzimler Üzerine Etki

Flavonoidler kimyasal reaktivitelerinin yüksek olması nedeniyle Na^+ - K^+ ATPaz (338), Hyalüronidaz (339), DNA ve RNA polimeraz (340,341), Kinon Akseptör Oksidoredüktaz (342), laktat-dehidrogenaz (343), Prolin hidroksilaz (344), Sialidaz (345), Lens aldoz redüktaz (346-352), Kateşol-O-metiltransferaz (353), Ribonükleaz (354), cAMP PDE (355-360), cGMP PDE (361,362), Protein Kinaz (363-366) gibi birçok enzimle etkileşebilmektedirler.

2.Santral Sinir Sistemine(SSS) Etki

Flavonoidler SSS'i etkileyerek Analjezik (367-369), ve Analeptik (370) özellikler sergilemektedirler.

3.Otonom Sinir Sistemine(OSS) Etki

Flavonoidlerin OSS'i etkilemeleri β -adrenerjik blokör (371,372) ve Spazmolitik (373-378) etkilerle sonuçlanmaktadır.

4.Kardiovasküler Sistemdeki Etkileri

Kardiovasküler sistemi etkileyerek Koroner dilatör (379,380), Kapiller Rezistansı Artırıcı (381) ve kolesterol düşürücü (382) etkilere neden olmaktadır.

5.Antiallerjik Etki

Çeşitli çalışmalarda antiallerjik özellik gösteren birçok flavonoid bileşiğinin varlığından söz edilmektedir (383-392).

6.Gastrointestinal Bölgedeki Etki

Gastrointestinal bölgeyi etkileyen flavonoidler Antiülser (393,394), Antihepatotoksik (395-399), Antidiyareik (400) etkiler göstermektedir.

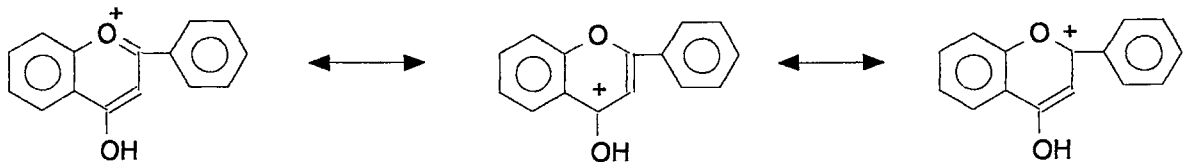
7.Antineoplastik Etki

Özellikle son yıllarda flavonoidlerin Antineoplastik aktivitelerine ait birçok bulguya rastlanmakta ve bu konu üzerinde çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir (401-428).

Yukarıdaki etkilere ilaveten flavonoidlerin **Antiviral** (429-441), **Antienflamatuar** (442-453), **Antifungal**(454), **Antitrombotik** (455), **Antioksidan** (456-459), **Antiproliferatif** (460), **Antibakteriyel** (388,461), **Dopaminerjik** (462), **Platelet** (386,463,464) ve **Eritrosit Agregasyonu** (465) ile **Tiroid hormon 5'-deiodinaz** (466,467) **İnhibisyonu**, **Lipid Peroksidasyonu** üzerine etki (468) gibi birçok aktivite sergiledikleri de belirtilmektedir.

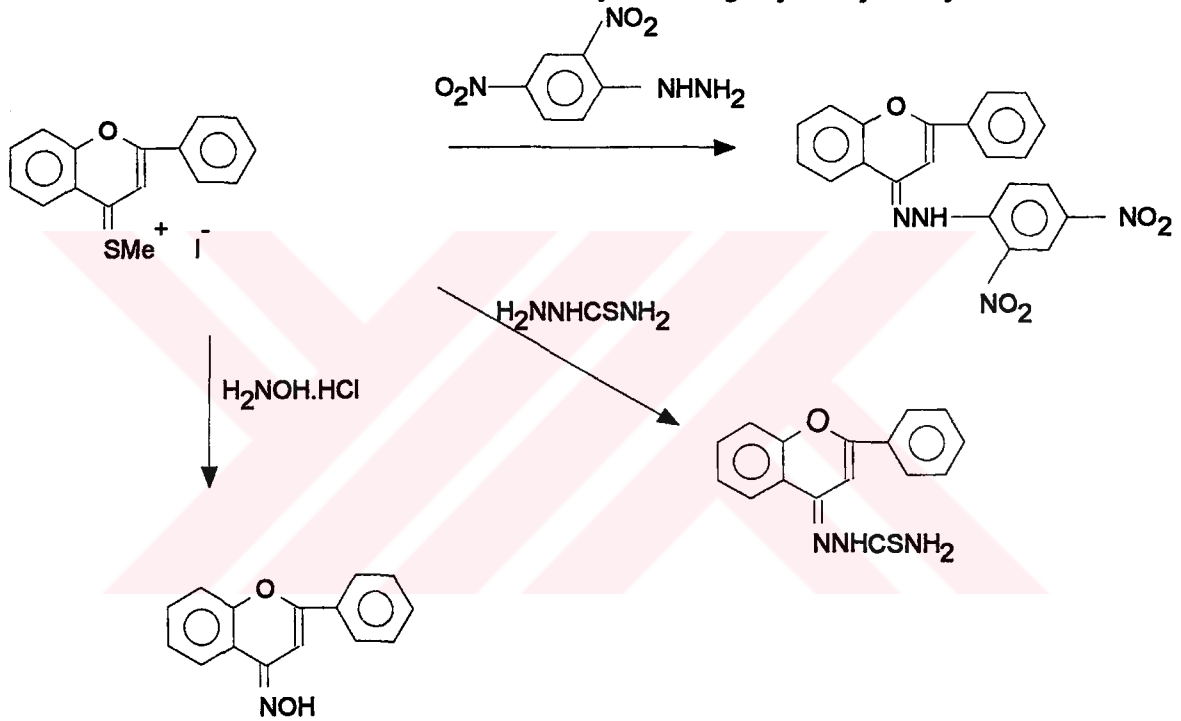
II.3.2.Flavonların Kimyasal Reaksiyonları

Flavonların karakteristik reaksiyonlarından γ -piron (C halkası) halkası sorumludur.Bu halka bazik karakter göstermekte ve HCl tuzlarının yapılmasına olanak sağlamaktadır (335). Bazisite 3.ve 5.konumlara hidroksil grubunun girmesi ile , karbonil grubu ile hidrojen bağı oluşumu nedeniyle azalmaktadır (469). Bu tuzların rezonans hibritlerinin aşağıdaki şekilde olduğu önerilmektedir (Şema-11)(470).



Şema-11

Flavonlar karbonil grubunun fonksiyonel reaksiyonlarını genellikle vermezler. Kükürtlü analogları 4-tiyoflavonlar hidrosilamin ve hidrazinhidrat ile ilgili türevleri oluştururken (471,472), daha fazla reaktif olan metiliodürleri ile oksim, semikarbazon ve hidrazonların oluştuğu (471) (Şema-12), flavonların ise sadece 2,4-dinitrofenilhidrazin ile reaksiyon verdiği (473) bildirilmiş, Kallay ve ark.(474) sonraki yıllarda asit katalizle flavonların sübtitüe hidrazinlerle reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir.

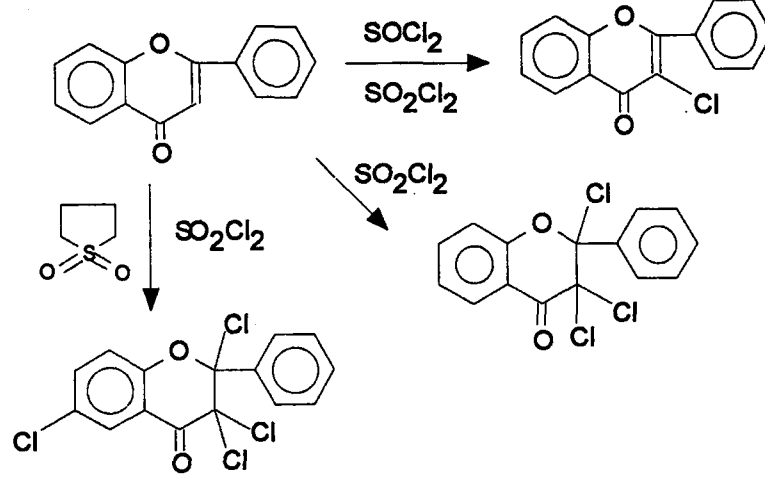


Şema-12 4-tiyoflavonların 2,4-dinitrofenilhidrazin, tiyosemikarbazid ve hidrosilamin ile reaksiyonları

Flavonlar kuvvetli alkalilerle muamele edildiklerinde γ -piron halkası açılıp, önce 1,3-diketonlara, ardından başlangıç ürünlerine dönüşmektedirler. Bu reaksiyonlar doğal kaynaklardan elde edilen flavon türevlerinin yapılarının aydınlatılmasında önemli olmaktadır (21,475).

Flavonların tiyoniklorür ve sülfiriklorür ile de reaksiyonları incelenmiş ve genellikle 3-kloroflavon türevlerinin elde edildiği, ayrıca

sülfirilklorür ile tri ve sulfolan içinde süfiril klorür ile (476) tetrakloro flavonun da elde edildiği bildirilmiştir (Şema-13) (477,478).



Şema-13 Flavonların tisonilklorür, süfiril klorür ve sulfolan ile reaksiyonları

Flavonların etanollü çözeltisinin HCl'li ortamda, Mg teli veya tozu ile muamele edildiğinde rengi sarıdan kırmızıya kadar değişen redüksiyon ürünü oluşturması flavonoidler için karakteristik bir reaksiyon olup "Shinoda testi" olarak bilinmektedir (479).

Flavonların etanollü çözeltileri sodyum-amalgam ile muamele edilip asitlendirildiklerinde, flavonun antosiyanidinlere redüklenmesi nedeniyle kırmızı ya da pembe renk oluşmaktadır (480).

Flavonlar sülfirik asit içinde koyu sarı renk veya floresans vermektedir. Bu rengin oksonyum tuzlarının oluşumuna bağlı olduğu bildirilmektedir (470).

II.3.3.Flavonların Sentez Yöntemleri

1.Flavanon ve Şalkonların Dehidrojenasyonu Yöntemi:

1.1 Flavanonlardan Hareketle

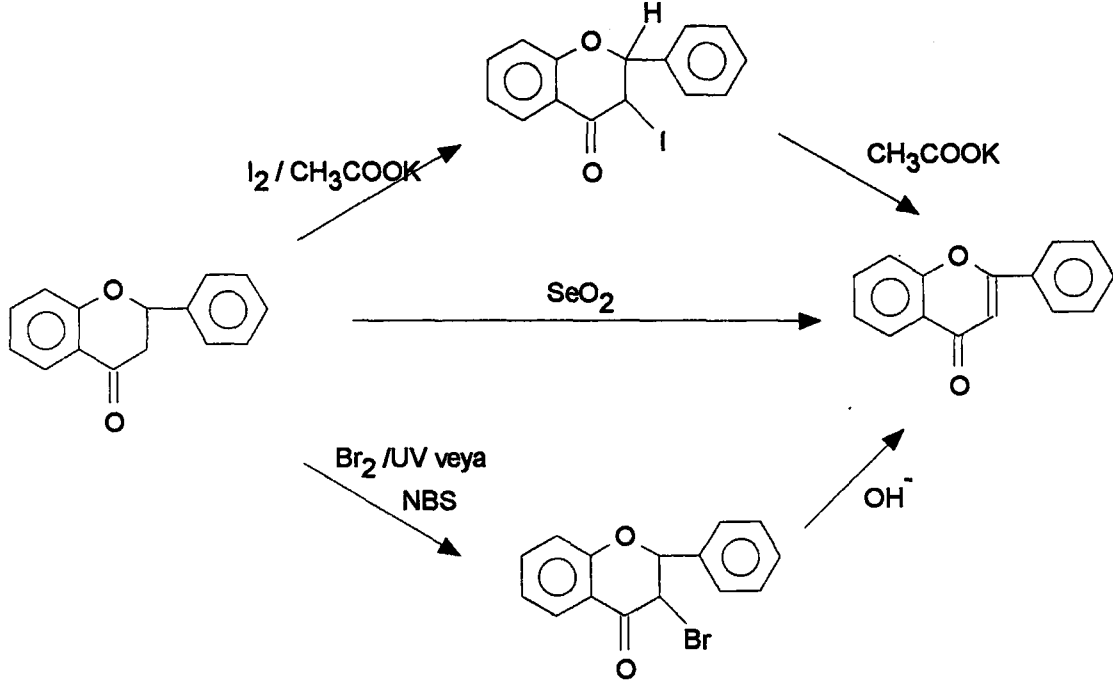
a)Flavanonların amilalkol içinde selenyumdioksit ile dehidrojenasyonu sonucu flavonlar elde edilmektedir (Şema-14) (481-484).

b)Flavanonun 3.konumdan bromlanıp ardından alkollü potasyumhidroksit ile dehidrojenasyonu sonucu flavona ulaşılmaktadır (485-487),

Bu reaksiyon ilk defa Kostanecki ve Tambor tarafından gerçekleştirilmiştir (485). Sonraki yıllarda Zemplen ve Bognar hidroksiflavanon asetat türevlerini UV ışığı altında 3. konumdan bromlayıp flavonları elde etmişlerdir (486).

Flavon elde etmek üzere diğer bir yöntemde de flavanonların asetat türevleri, N-bromosüksinimid veya piridinyumbromür/perbromür ile önce bromlanmakta sonra alkollü potasyum hidroksit ile dehidrohalojenasyon ve desasetilasyon yoluyla flavon elde edilmektedir (Şema-14)(487,488).

c)Diğer bir yöntemde de asetik asit içinde potasyum asetat, asetik asit anhidriti ve iyot kullanılarak flavon halkası elde edilmektedir (Şema-14)(489,490) .

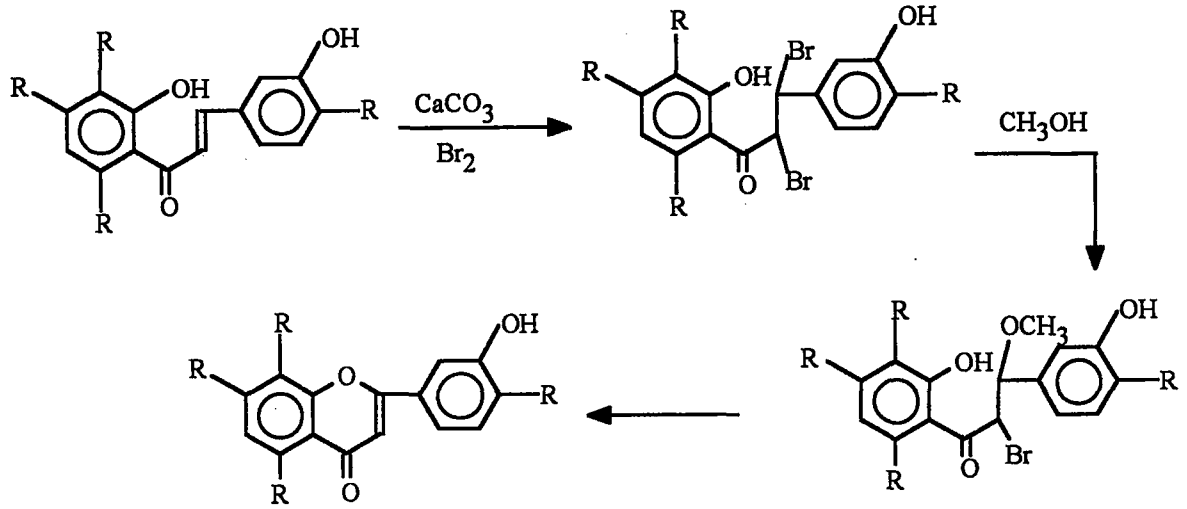


Şema-14 Flavanonlardan hareketle flavon sentezi

1.2.Şalkonlardan Hareketle

1) Şalkonların flavonlara dönüşümü ilk kez Kostanecki tarafından etilenil bağa brom katılıp ardından alkollü KOH ile muamelesi ile gerçekleştirilmiştir (491). Ancak bu reaksiyonda B halkası süstitüe bir durumda ise benzoilkumaronların daha çok oluştuğu bildirilmektedir.

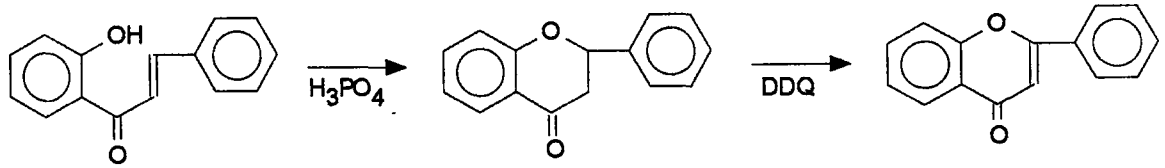
2)Şalkonların etilenik bağı kalsiyum karbonat varlığında bromlanıp ardından metanolla muamele edilerek α -bromo şalkon türevlerine geçilmekte, son olarak termal siklizasyon ve kısmi demetilasyonla flavon türevleri elde edilmektedir(Denklem-35) (492,493).



Denklem-35

3)Reddy ve arkadaşları 2'-hidroksişalkon dibromür türevleri ile piridinün reaksiyonundan 6(8) monobromoflavonlarla, 6,8-dibromoflavonları elde etmişlerdir (494).

4)Münekazu ve ark. şalkonlardan hareketle flavon sentezini, önce H_3PO_4 ile flavanonlarına, sonra kuru dioksan içinde DDQ(2,3-dikloro-5,6-disyano-1,4-benzokinon) ile flavonlarına okside ederek gerçekleştirmişlerdir (Denklem-36) (495-497).

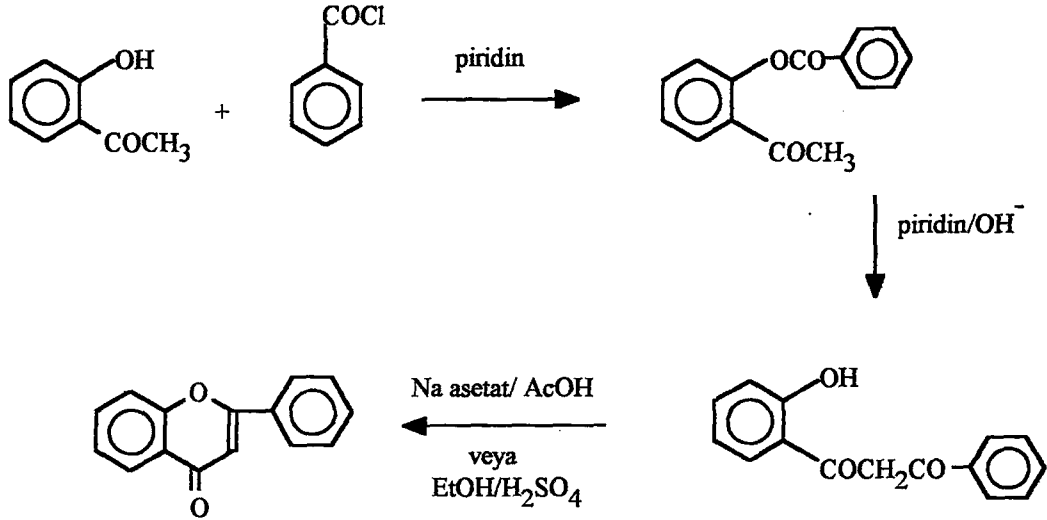


Denklem-36

2.Baker-Venkataraman Rearanjmanı ile Flavon sentezi

1933 yılında Baker ve Venkataraman kendi isimleri ile anılan flavon sentez yöntemini gerçekleştirmişlerdir. Bu yöntemde, o-hidroksiasetofenon türevi bileşik bir aromatik asit klorürü veya asit anhidriti ile açillendikten sonra aseton veya piridin içinde güçlü bir bazın (K_2CO_3 , KOH , NaOH , NaH , NaNH_2) katalizörlüğünde intramoleküler Claisen rearanjmanı ile diketonları vermektedir. Oluşan diketon türevleri etanol-sülfürik asit veya

asetik asit içinde Na-asetat ile ısıtılarak flavon türevlerine dönüştürülmektedir(Denklem-37) (498,499).

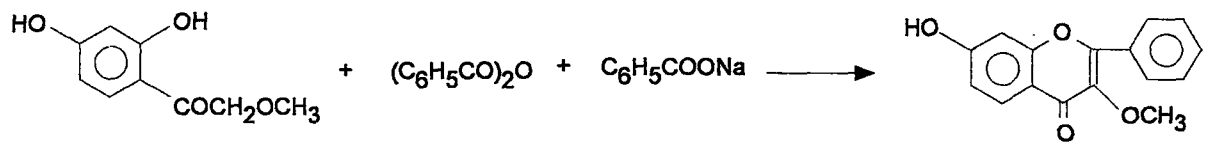


Denklem-37 Baker-Venkataraman Rearanjmanı ile flavon sentezi

Doyle (500) bu reaksiyon için en uygun çözücünün piridin olduğunu belirtmektedir. Reaksiyon mekanizmasının intramoleküler özelliği önce Gowan ve Wheeler (501) sonra Schmid ve Banholzer (502) tarafından açıklanmıştır. Baker-Venkataraman rearanjmanı uygulanarak sentezi gerçekleştirilmiş birçok flavon türevi bileşik mevcuttur ve günümüzde flavon sentezlerinde en çok uygulanan yöntemlerden birisidir (495-497,503).

3.Allan-Robinson Kondansasyonu ile Flavon Sentezi:

Allan ve Robinson'un kendi isimleriyle anılan bu yöntemde (504) o-hidroksiasetofenon, bir aromatik asitin sodyum tuzu ve anhidriti ile yüksek sıcaklıkta ısıtılıp alkali hidrolize tabi tutularak flavon halkası tek basamakta elde edilmektedir(Denklem-38). Sentez sırasında oluşan o-ariloksiasetofenon ve o-hidroksidibenzoilmetan türevleri izole edilememektedir.



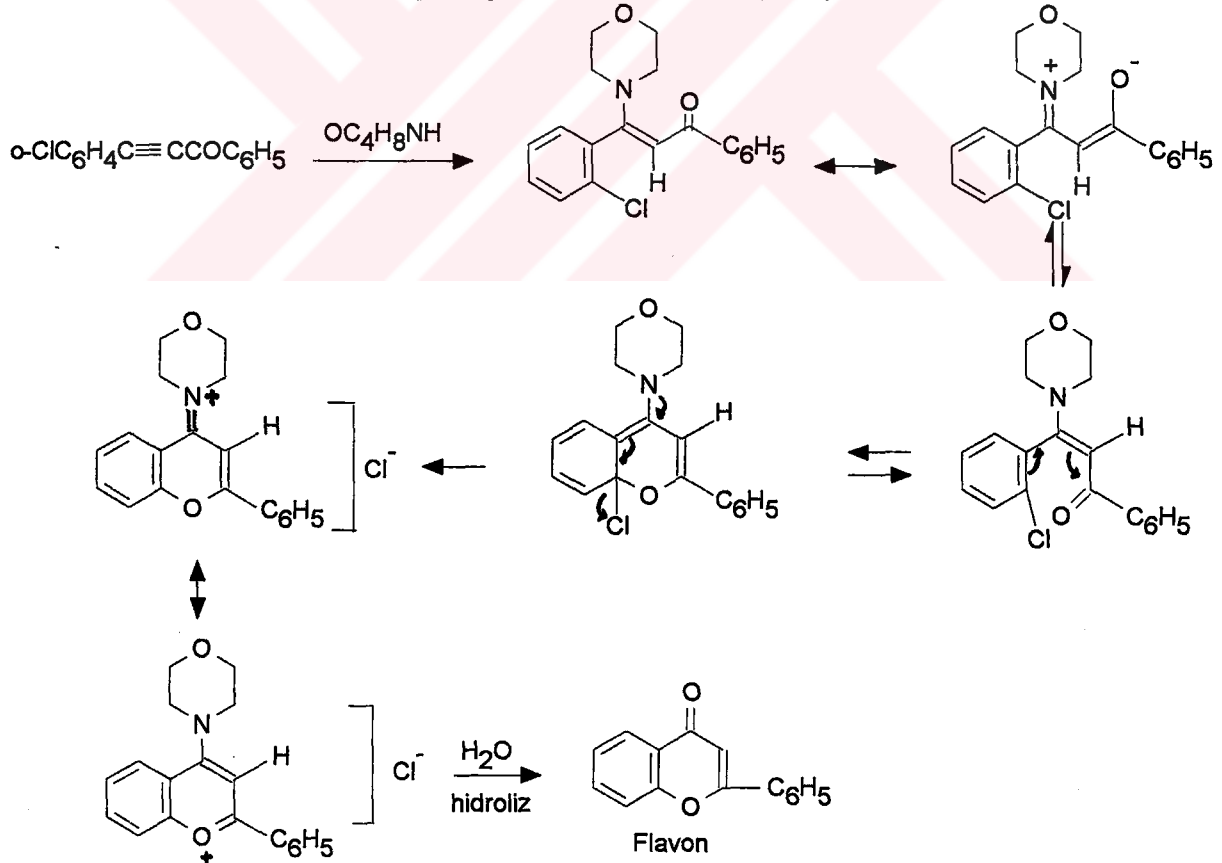
Denklem-38

Bu yöntem ω pozisyonunda bir oksijen atomu bulunan ketonlarda iyi sonuç vermekte ve bu nedenle 3-alkoksi veya 3-hidroksi flavonların sentezleri için tercih edilmektedir (505).

Ancak bu reaksiyonda 2,5-dihidroksi-6-metoksi asetofenon ve benzoik anhidritten hareketle 5,6-dihidroksiflavon eldesi gibi beklenmedik demetilasyon oluştuğu da bildirilmektedir

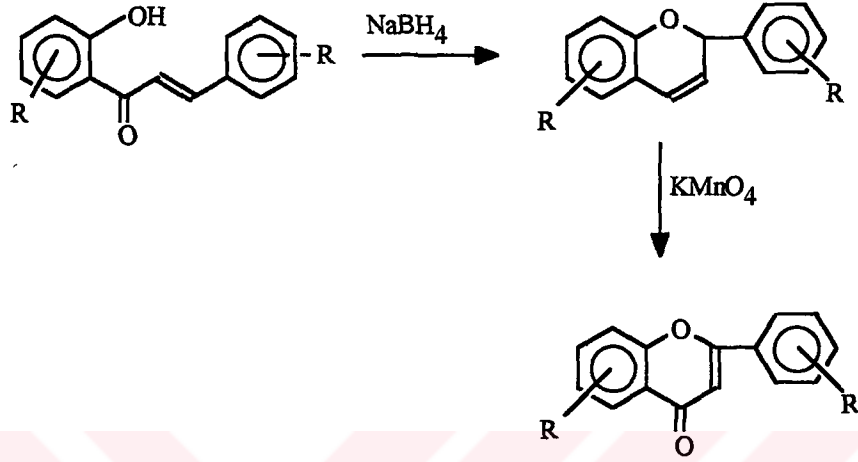
4.Diğer Yöntemler

a)Philip ve arkadaşları tarafından o-klorofenilbenzoilasetilenin morfolin ile reaksiyonuyla önce β -morfolino-2-kloroşalkon, ardından ısıtılarak halka kapatılıp 4-morfolinoflavilium klorür elde edilmiş, bu bileşiğin kolayca hidrolizi ile flavonlara geçilmiştir(Denklem-39) (506).



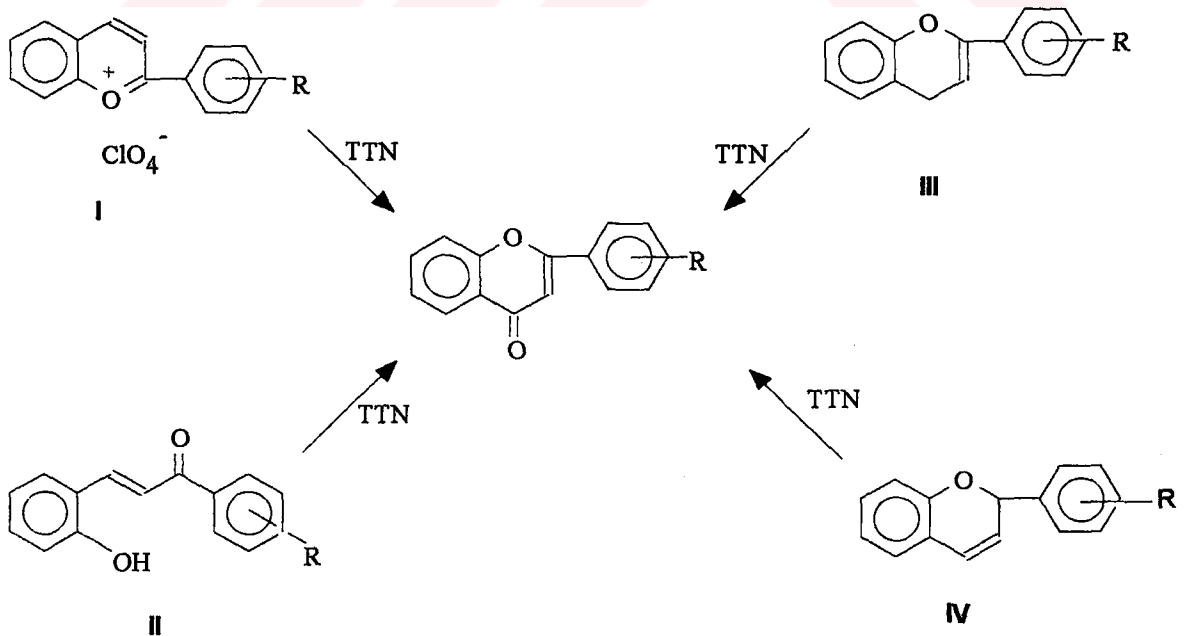
Denklem-39

b) Ashiari ve ark. (507) 2'-hidroksişalkonlardan NaBH_4 ile 2-fenil-2H-1-benzopiranolara, ardından da KMnO_4 ile flavonlara ulaşmışlardır (Denklem-40).



Denklem-40

c) Meyer ve ark. (508) flavilium tuzları (I), 2'-hidroksişalkon (II), Hatam ve Nacy'de (509) flav-2-en (III) ve flav-3-en (IV)'in Talyum(III)nitrat (TTN) ile reaksiyonuyla flavonları elde etmişlerdir(Şema-15).

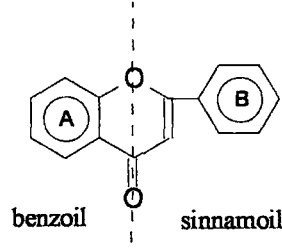


Şema-15

II.3.4.Flavonoidlerin Spektral Analizleri

UV Spektral Analizleri

Flavonlar; 300-380nm arasında sinnamoil bölümüne, 240-280nm arasında da benzoil grubuna ait iki major absorpsiyon bandı vermektedir (Formül-19) (219). Bu iki pik flavonoid bileşiklerinde ortak olup Bant I ve Bant II olarak tanımlanmaktadır.



Formül-19

IR Spektral Analizleri

Flavon halkasının incelemeye değer belli başlı grubu karbonil grubudur ve süstitüent taşımayan flavonlarda karbonil grubu genel olarak 1660 cm⁻¹ de görülmektedir (510).

NMR Spektral Analizleri

A halkası protonları 5. konumdaki proton dışında 6.25-7.58ppm arasında (219,511) 5.konumdaki proton ise 4.konumdaki karbonil grubu ile etkileşimi sonucu 8.00 ppm civarında daha düşük alanda gözlenmektedir (219).

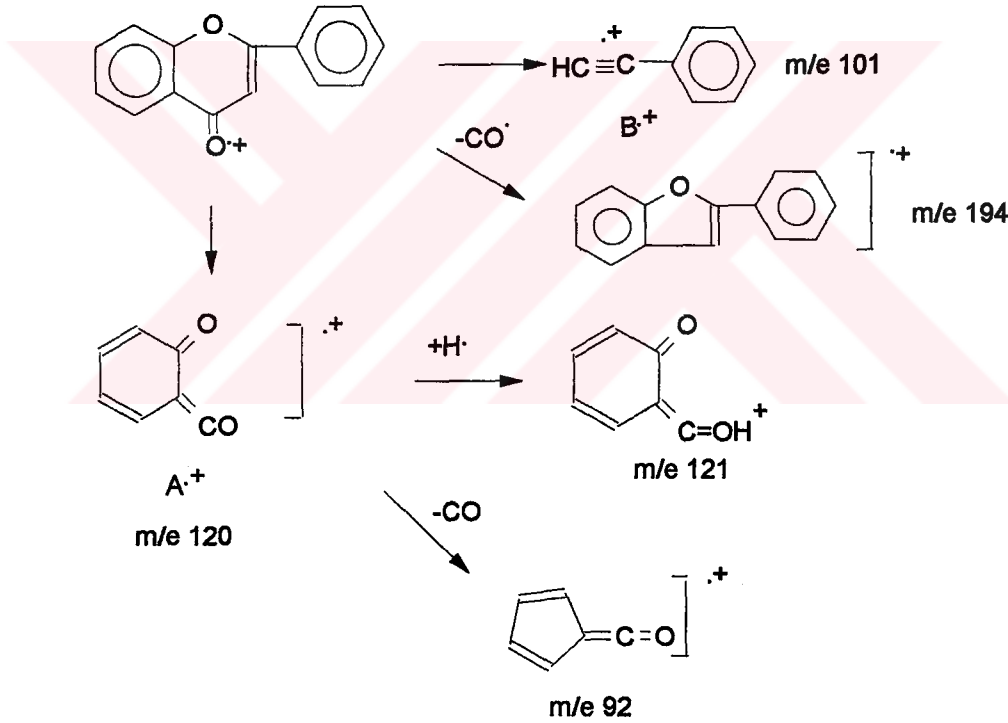
B halkası protonları A halkası protonlarına oranla daha düşük alanda 6.7-7.9ppm arasında gözlenmektedir (219).

Non-süstitüe B halkasında, 2',6' protonları ve 3',4',5' protonları sırası ile 8.05 ve 7.63 ppm'de 2 grup sinyal vermektedir (512).

Heterosiklik C halkasına ait 3.konum protonu ise genellikle 6.3-6.99ppm arasında singlet olarak gözlenmektedir (219,512).

Mass Spektral Analizleri

Flavonlarda ortak olmak üzere $[M-H]^+$ ve heterosiklik C halkasından bir CO eliminasyonu ile oluşan $[M-CO]^+$ iyonlarını karakterize eden pikler görülmektedir. Ayrıca flavonoidler için Retro-Diels Alder (RDA) yarılmaları da karakteristik iyonların gözlenmesine neden olmakta, böylece kinonoid A^+ ve fenilasetilenik B^+ yapılarını kanıtlayan iki pik gözlenmektedir (513-518). Flavonların ayrıca $[A-CO]^+$ ve $A+H^+$ iyonları da molekül yapısına göre değişen bağıl bollukta izlenmektedir (Şema-16). A ve B halkalarının süstitüe olduğu durumlarda süstitüentlerin kütlelerine eşit m/e artış değeri ve bağıl bolluklarında farklılıklar gözlenmektedir (517).

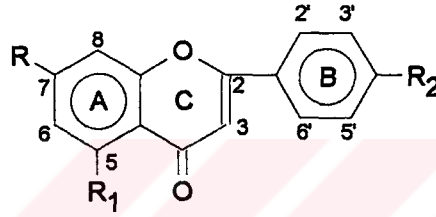


Şema-16 Flavonların Mass yarılmaları

X-Işınları Kırınım Analizleri

Flavon halka sistemini oluşturan A,C ve B halkalarının (Formül-18, sayfa 77) koplanar oldukları ve buna bağlı konjugasyonun molekülün kimyasal ve spektral özelliklerine yansıdığı bilinmektedir (519).

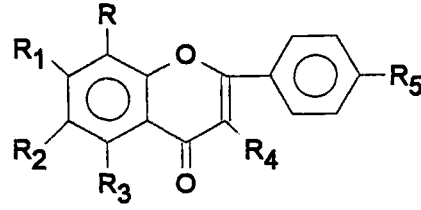
X-ışınları kristallografik analizleri ile incelenen 5-hidroksi flavon ve 5,7-dihidroksi-4'-metoksi flavon türevlerinde elde edilen bulgular da bunu kanıtlar niteliktedir (Formül-20)(519,520).



Formül-20

	R	R ₁	R ₂
5-hidroksi flavon	H	-OH	H
5,7-dihidroksi flavon	-OH	-OH	-OMe

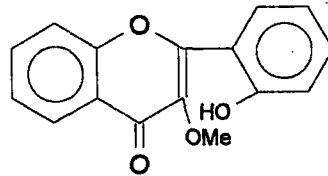
Oysa C halkasının 3.konumunda B halkasının 2',6' konumlarında hacimli ve oksijenli bazı süstitüentlerin bulunması bu bölgede doğacak sterik etkileşme ve repulsiyonları minimuma indirmek üzere B halkasının, A ve C halka düzleminden bükülerek ayrıldığını göstermektedir (519-526). Bu konuda elde edilen veriler Şema-17'de özetlenmiştir.



Molekül	R	R1	R2	R3	R4	R5	Benzopiran halka sistemi ile B halkası arasındaki dihedral açı
I	OH	H	H	OH	COPh	H	32° (521)
II	H	H	H	H	Br	H	45.9° (522)
III (Kalikopterin)	OCH3	OCH3	OCH3	OH	OCH3	OH	161.4° (523)
IV	H	H	H	H	OCH3	H	37.2° (524)

Şema-17 Benzopiran ve C halka düzlemlerinin uzaysal konformasyonları

C halkası 3.konumu ile B halkasının 2',6' konumlarında oksijenli grupların ve hidrojen bağı olanağının bulunması (Formül-21) "distorted" flavonlar tabirinin kullanılmasına neden olmuştur (519). Aralarındaki etkileşmeyi minimuma indirmek üzere B halkasının A C halka düzleminde distorsiyonla uzaklaştığı ve beklenen "H bağı"nın oluşmadığı görülmektedir.



Formül-21

Buna karşılık, X ışınları kristalografik incelemeleri ,bazı Flavon moleküllerinde sadece intra moleküler (520), inter moleküler (527) ve bazılarında da hem intra hem de intermoleküler hidrojen bağı oluştuğunu

göstermektedir (519,521,523,526).Teşekkül eden hidrojen bağları çoğunlukla 5.konum -OH ve 4.konum karbonil grubu arasında 1.75-2.58 Å değerleri ile, ayrıca A ve B halkalarında bulunan komşu fenol ve eter gibi oksijenli gruplar arasında intra moleküler (519,521,523,526) tarzda teşekkül etmektedir.Bir molekülün 4.konum karbonil grubu ile başka moleküllerin fenolik grupları arasında (527), fenolik hidroksiller ile diğer moleküllerin oksijenli grupları arasında da (521) intermoleküler olarak oluşan hidrojen bağlarından da bahsedilmektedir



III. TEORİK BÖLÜM VE BULGULAR

III.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezleri:

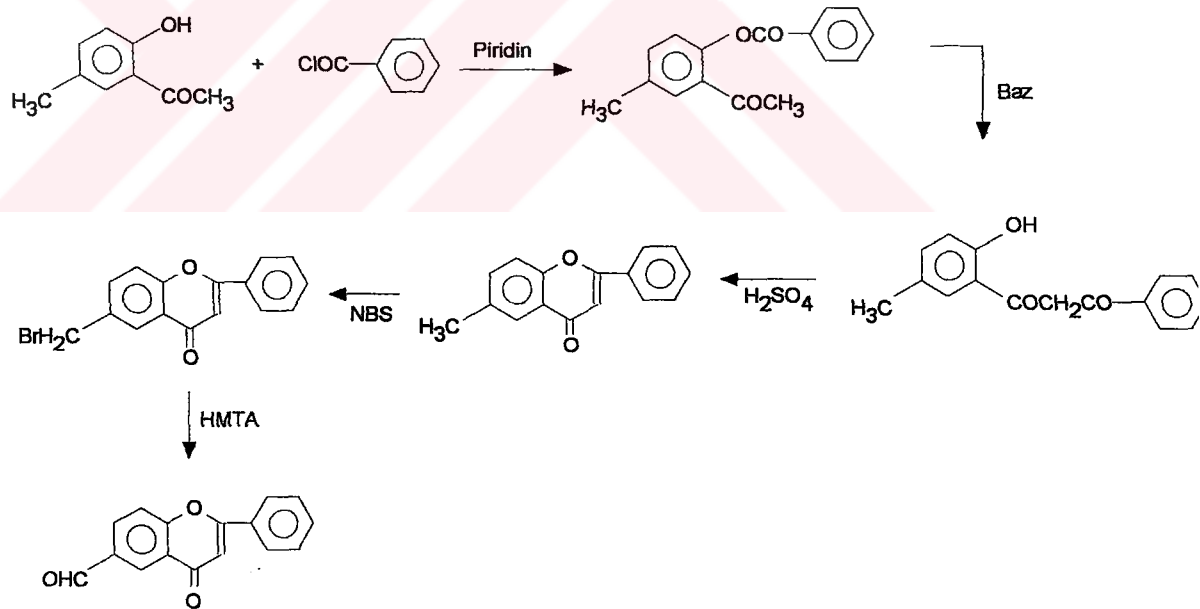
1,4-DHP halka sistemi içermesi tasarlanan Flavon bileşiklerinin sentezi 2 ana basamakta sağlanabilecektir:

I- 6-karboksaldehit içeren Flavon (6-Formil Flavon) sentezi

II- Elde edilen Flavon molekülünün aldehit fonksiyonundan yararlanarak Hantzsch sentez yöntemi ile 6-Flavonil-1,4-DHP halka sisteminin sentezi.

I- 6-Formil Flavon Sentezi:

Adı geçen bileşik Baker-Venkataraman Flavon sentez yönteminden yararlanılarak hazırlanabilecektir. Burada uygulanan sentez basamakları Şema-17'de bir arada görülmektedir.



Şema-17 6-Formil Flavon sentezi

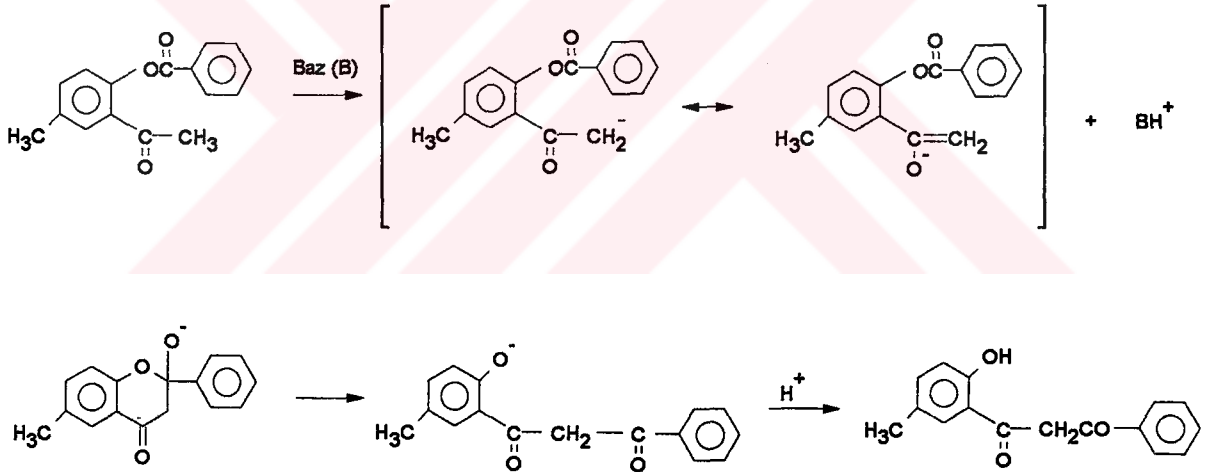
Şema-17'de görüldüğü gibi 6-formil flavon'a uygun asetofenondan başlayarak 5 basamak reaksiyon sonunda ulaşılmıştır:

1) 2-benzoiloksi-5-metilasetofenon sentezi:

Bu bileşik benzoil klorür ve 2-hidroksi-5-metilasetofenonun piridinli ortamda esterleştirilmesi ile elde edilmiştir(528).

2) 2-hidroksi-5-metildibenzoilmetan sentezi:

Benzoiloksiasetofenon türevinin piridin ve KOH varlığında Claisen rearanjmanı (529,530) ile dibenzoilmetan türevine dönüşümü sağlanmıştır. Baz katalizli bu rearanjmanın mekanizması şu şekilde verilebilir (Şema-18).



Şema-18 Dibenzoilmetan türevinin sentezi

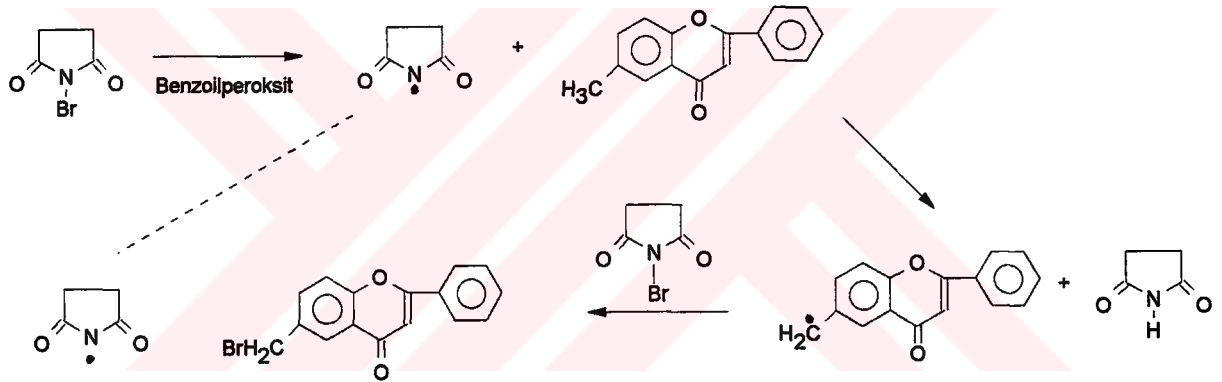
Asetofenon türevinin alkali ortamda verdiği enolat iyonu aynı molekül içindeki karbonil grubu ile reaksiyona girip intramoleküler rearanjman ile fenat türevine ulaşılmaktadır. Elde edilen anyondan hidroklorik asitle asitlendirildiğinde de 2-hidroksi-5-metil dibenzoilmetan türevi elde edilmektedir.

3) 6-metil flavon sentezi:

6-metil flavon, dibenzoilmetan türevinden hareketle, siklizasyon için konsantre H_2SO_4 kullanılarak elde edilmiştir (498,499).

4) 6-bromometilflavon sentezi:

6-bromometilflavon, 6-metilflavonun benzilik metil grubunun benzoilperoksit varlığında, N-bromosüksinimid ile bromlanması yolu ile elde edilmiştir (Şema- 19) (531).

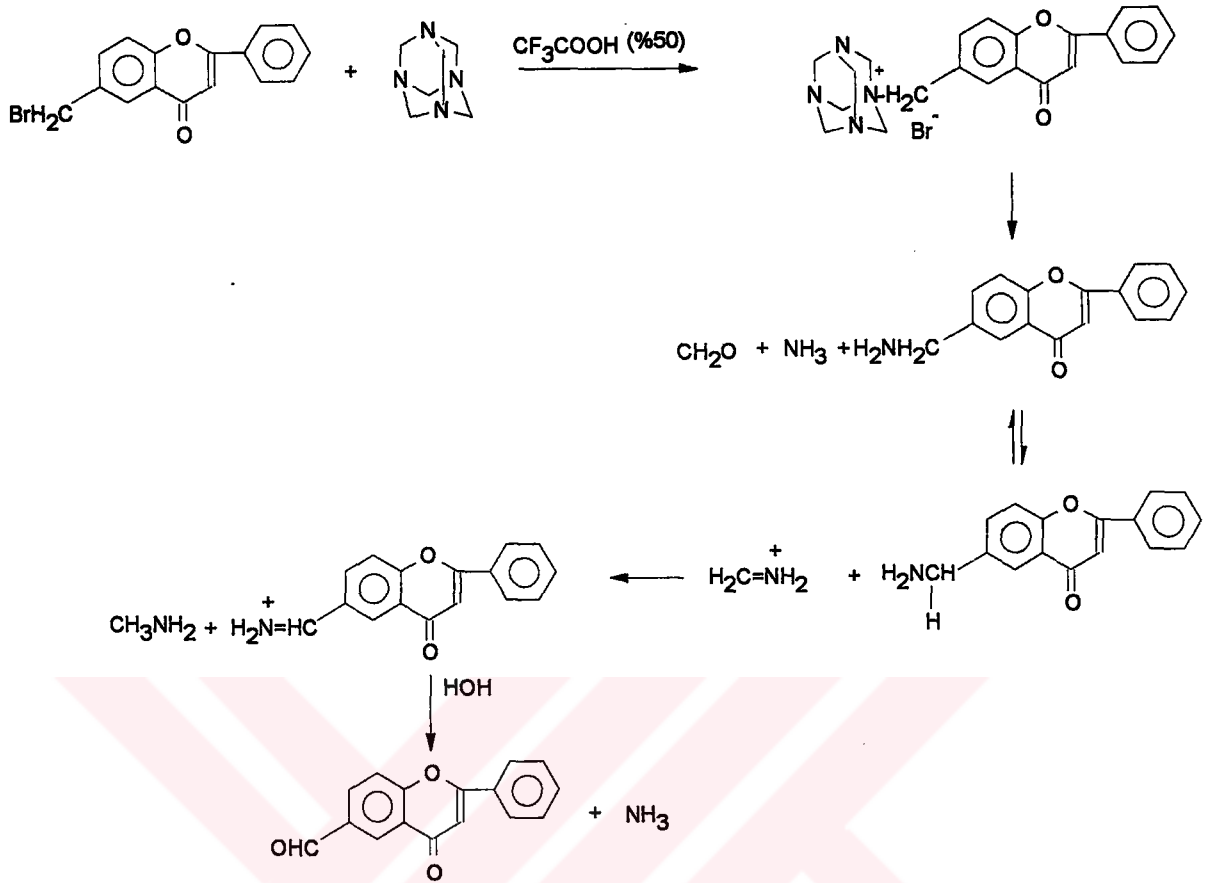


Şema-19 6-bromometil flavon sentezi

5) 6-formil flavon sentezi:

6-formilflavon, 6-bromometilflavondan Sommelet reaksiyonuyla elde edilmiştir (531).

Bu reaksiyonun aromatik aldehytlerin eldesi için çok iyi bir yöntem olduğu belirtilmektedir. Bunun için arilmetilhalojenür bileşiği hekzametilentetramin (hekzamin)'in aşırısı ile sulu asetik asitte ısıtılmakta ve oluşan tuzun hidrolizi ile aldehit türevi elde edilmektedir (Şema-20).



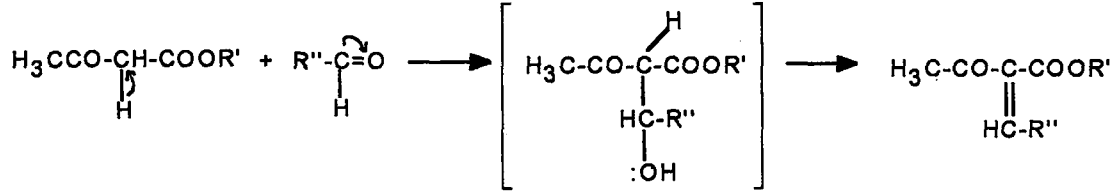
Şema-20 6-Bromometil Flavondan hareketle 6-Formil Flavon sentezi

Flavon çekirdeğinin 6.konumunda süstitüe 1,4DHP halkası taşıyan bileşiklerin (6-Flavonil-1,4-DHP Türevlerinin) sentezi:

Sonuç ürünlerimizi hazırlamada kullanılan metod, orjinal Hantzsch sentezinin bir modifikasyonu olup, öncelikle α,β -doymamış keton oluşumu ve sonra enamin ile reaksiyonu sonucu 1,4-DHP elde edilmesi prensibine dayanmaktadır.

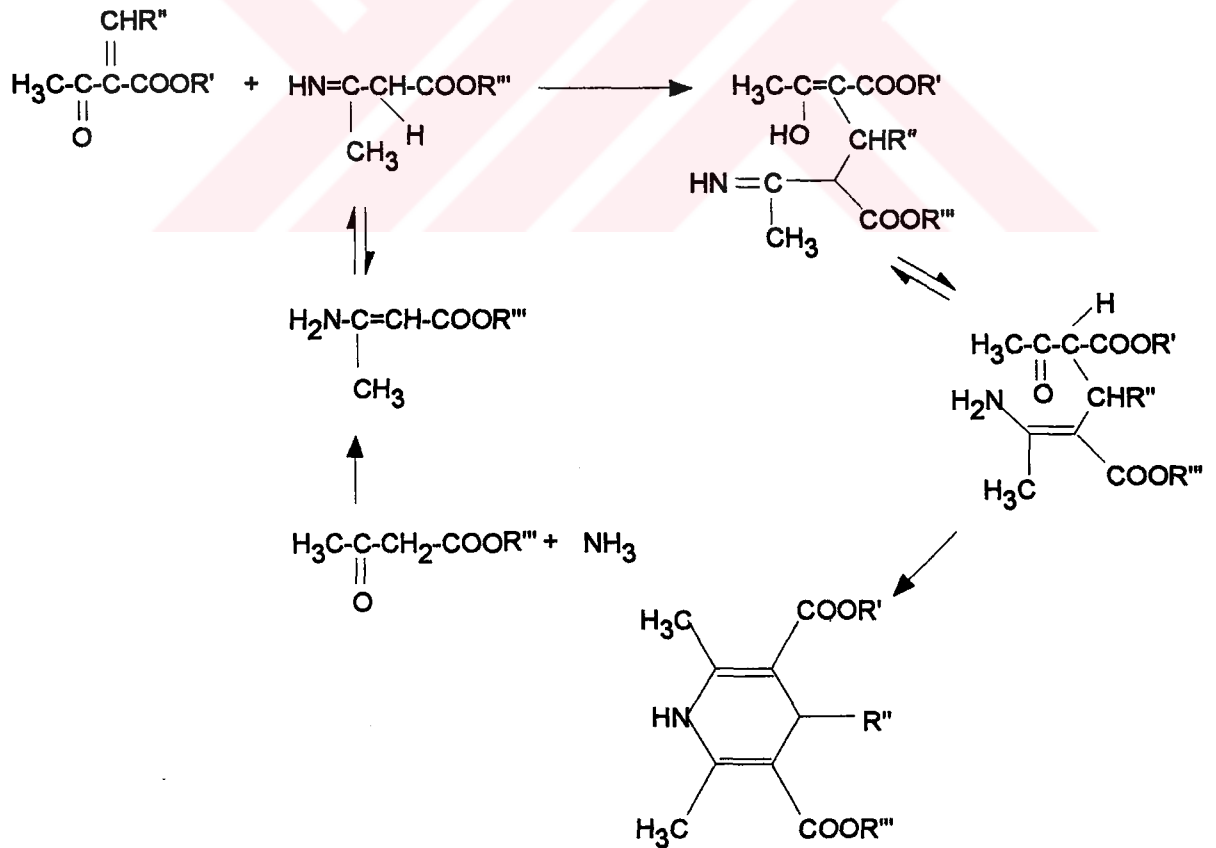
α -konumu süstitüe olmamış β -keto esterler ile aldehitler arasında aldol tipi bir katım reaksiyonu yürümekte ve α,β karbon atomları arasında çifte bağ bulunan bir β keto ester meydana gelmektedir. Bu reaksiyon

Knoevenagel reaksiyonu olarak bilinmekte ve reaksiyon mekanizması şu şekilde ifade edilmektedir (Şema-21) (532).



Şema-21 Knoevenagel reaksiyonu ile β -keto ester oluşumu

Reaksiyonun devam eden basamağı, ketona konjuge halde α,β doymamışlık içeren bileşiğe aktif metilen grubu taşıyan bileşiğin addisyonu ile yürümekte ve Michael Reaksiyonu veya addisyonu olarak bilinmektedir (Şema-22)(531).



Şema-22 Modifiye Hantzsch yöntemi ile 1,4-DHP sentezi

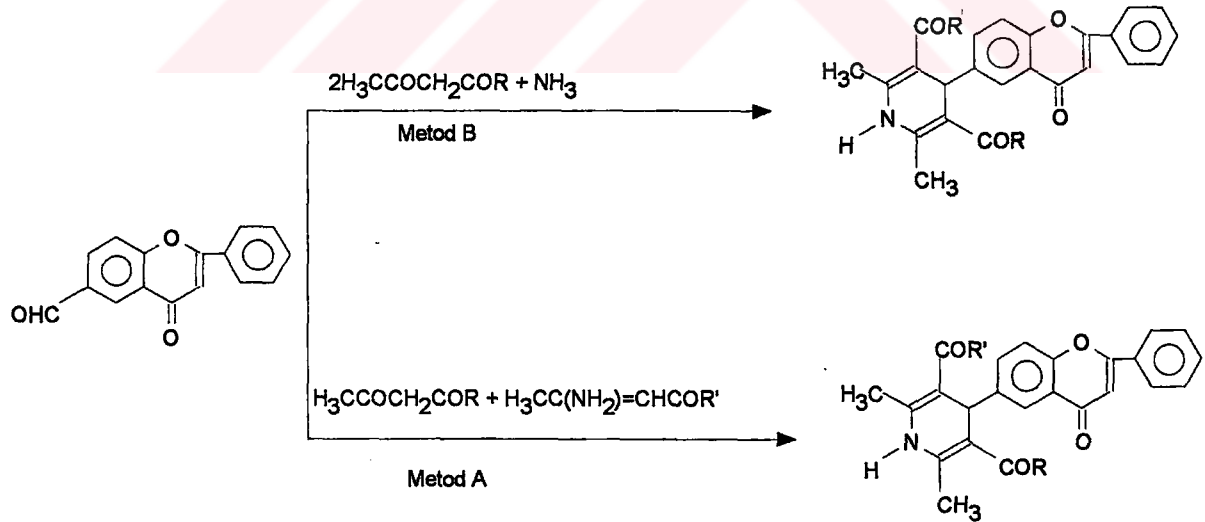
Şema-22'de görüldüğü gibi 6-Formil Flavon'un uygun β -keto ester (Asetoasetat türevleri) ile verdiği katım ürünü NH_3 'lı ortamda bir başka asetoasetatın verdiği enamin ile kenetlenerek 1,4-DHP oluşumunu sağlamaktadır. Sonuçta, 3. veya 5. konumlarda simetrik ve asimetric ester içeren 1,4-DHP moleküllerinin sentezleri şu şekilde gerçekleştirilmiştir:

3. ve 5. konum asimetric ester/amid grubu içeren 1,4-DHP halkasının sentezi için:

Eşit oranlarda aldehit, alkilasetoasetat/asetoasetanilid ve metil/etil aminokrotonatın isopropanol içinde kondansasyonu sağlanmıştır (Metod A) (Şema-23).

3. ve 5. konumlarda aynı süstitüentleri içeren simetric 1,4-DHP halkasının sentezi için ise:

Aldehit ve 2 katı oranında alkilasetoasetat/asetoasetanilid ile amonyak isopropanol içinde reaksiyona sokulmuştur (Metod B) (Şema-23).



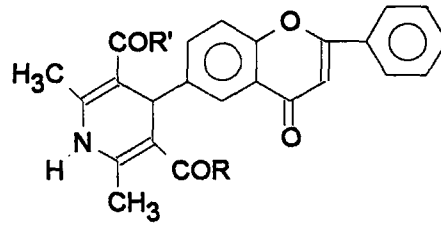
$\text{R} = \text{OMe}, \text{OEt}, \text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{OC}(\text{CH}_3)_3, \text{NHC}_6\text{H}_5$

$\text{R}' = \text{OMe}, \text{OEt}$

Şema-23 Asimetric ve simetric 1,4-DHP halkası sentezi

Sentez edilen 6-Flavonil 1,4-DHP türevleri ve bazı Fizikokimyasal özellikleri Tablo- 8'de özetlenmiştir.

Tablo-8 Elde edilen 6-Flavonil-1,4-DHP türevlerinin genel formülü ve bazı fizikokimyasal özellikleri



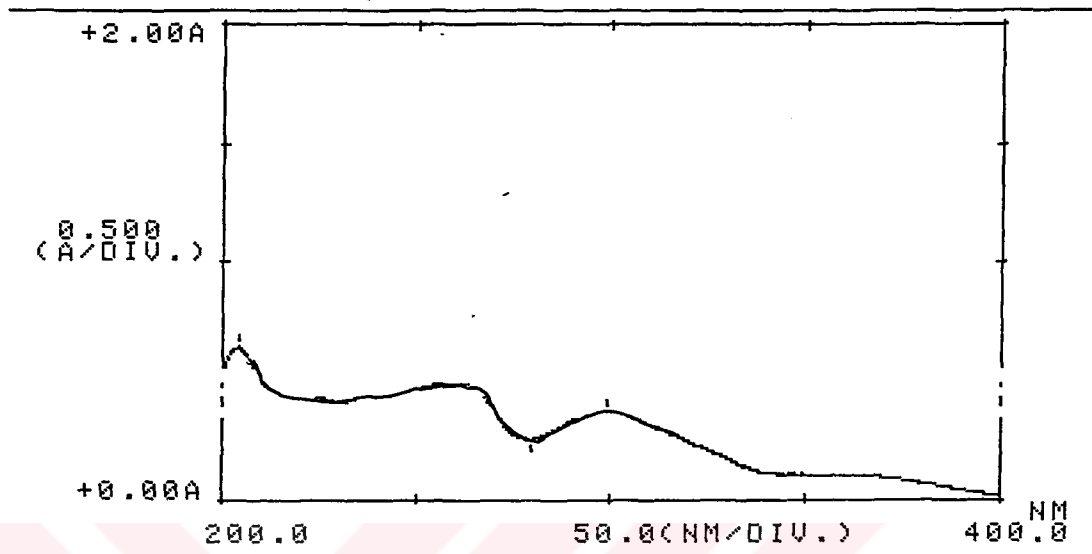
	R	R'	Yöntem	E.N	% Verim
1a	OCH ₃	OCH ₃	B	254	25
2a	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	B	200	58
3a	OC(CH ₃) ₃	OC(CH ₃) ₃	B	238	24
4a	OCH ₂ CH=CH ₂	OCH ₂ CH=CH ₂	B	199	25
5a	NHC ₆ H ₅	NHC ₆ H ₅	B	267	30
6a	OCH ₃	OC ₂ H ₅	A	197	27
7a	OCH ₃	OC(CH ₃) ₃	A	194	31
8a	OCH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	A	177	40
9a	OCH ₃	NHC ₆ H ₅	A	208	12
10a	OC ₂ H ₅	OC(CH ₃) ₃	A	206	25
11a	OC ₂ H ₅	OCH ₂ CH=CH ₂	A	199	23
12a	OC ₂ H ₅	NHC ₆ H ₅	A	219	13

III.2. Elde Edilen Türevlerin Spektral İncelenmesi

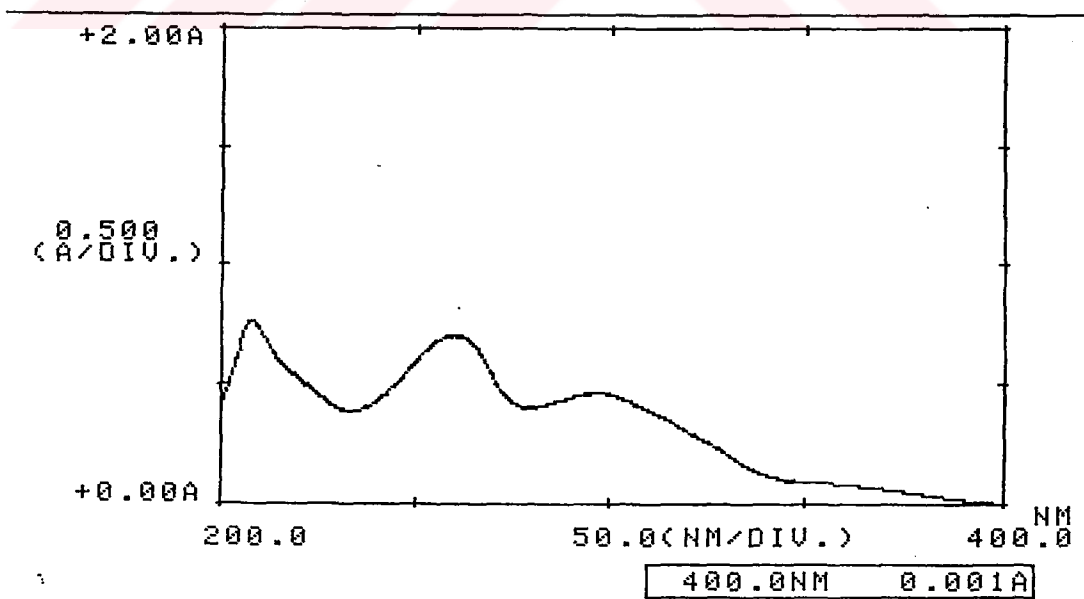
Sonuç Türevlerin UV Spektral Analizleri

Elde edilen türevlerin hepsi benzer UV spektrumuna sahip olup, 203.8-209 259-262, 291.2-299.2 nm dalga boylarında maximum absorpsiyonlar göstermektedirler (Spektrum 1,2)

Bileşiklerin etanoldeki çözeltilerinin absorpsiyon yaptıkları dalga boyları ve absorbtivite değerleri toplu halde Tablo-9'da verilmiştir.



Spektrum-1



Spektrum-2

Tablo-9 Elde edilen türevlerin maksimum absorpsiyon yaptıkları dalga boyları ve molar absorbtivite değerleri

Kod	λ max	Molar Absorbtivite	log ϵ
1a	207.6	30600	4.48
	262	22814	4.36
	299	19394	4.29
2a	207.6	45680	4.65
	260.6	36568	4.56
	299.2	31834	4.50
3a	203.8	44259	4.64
	259	30446	4.48
	298.6	26979	4.43
4a	209	47712	4.68
	260.4	51428	4.71
	299.2	40105	4.60
5a	208	56906	4.75
	260.2	53916	4.73
	291.2	34947	4.54
6a	207.6	30600	4.48
	261.4	29580	4.47
	298.8	22746	4.35
7a	207.4	30631	4.48
	260.4	29368	4.46
	299.2	22526	4.35
8a	204	27300	4.44
	260.4	24750	4.39
	298.8	19050	4.28
9a	207.6	41200	4.61
	260.2	31600	4.50
	298.8	19333	4.29
10a	207.8	32107	4.50
	260.4	31715	4.50
	298.4	24222	4.38
11a	205	32344	4.50
	260	26624	4.43
	299	21320	4.33
12a	208	53664	4.73
	259.6	56784	4.75
	299	37908	4.50

IR Spektral Analizleri

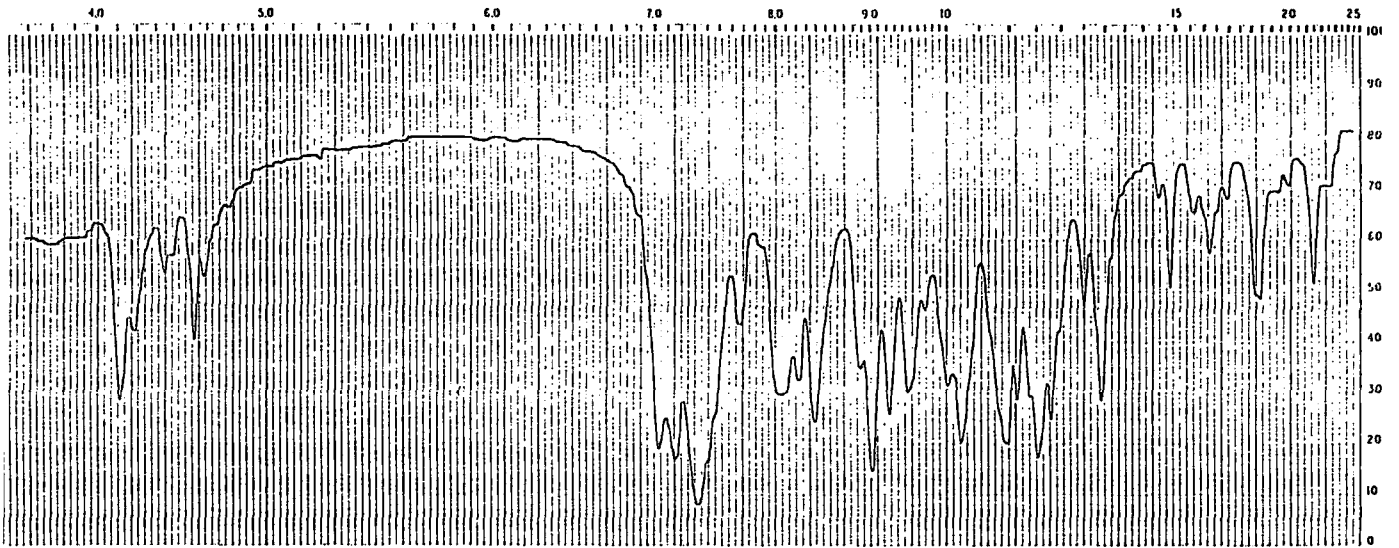
Hazırladığımız türevlerde, γ -piron karbonili gerilim bantı 1620-1640 cm^{-1} , ester gruplarına ait karbonil gerilim bantları simetrik türevlerde 1680-1700 cm^{-1} , asimetrik türevlerde de 1680-1690 cm^{-1} ve 1700-1710 cm^{-1} aralıklarında, amid taşıyan türevlerdeki karbonil gerilim bandı (Amid I) ise 1635-1680 cm^{-1} aralığında görülmektedir (Spektrum-3,4).

Ayrıca 1,4-DHP halkasının sekonder amin grubuna ait NH gerilim titreşimleri 3300-3330 cm^{-1} , eğilme titreşimleri ise 1500-1510 cm^{-1} de, sekonder amide ait NH eğilme (Amid II) titreşimleri de 1580-1600 cm^{-1} aralıklarında gözlenmiştir ki bu değerler ilgili literatürlerle uyum göstermektedir (228,322-324,510).

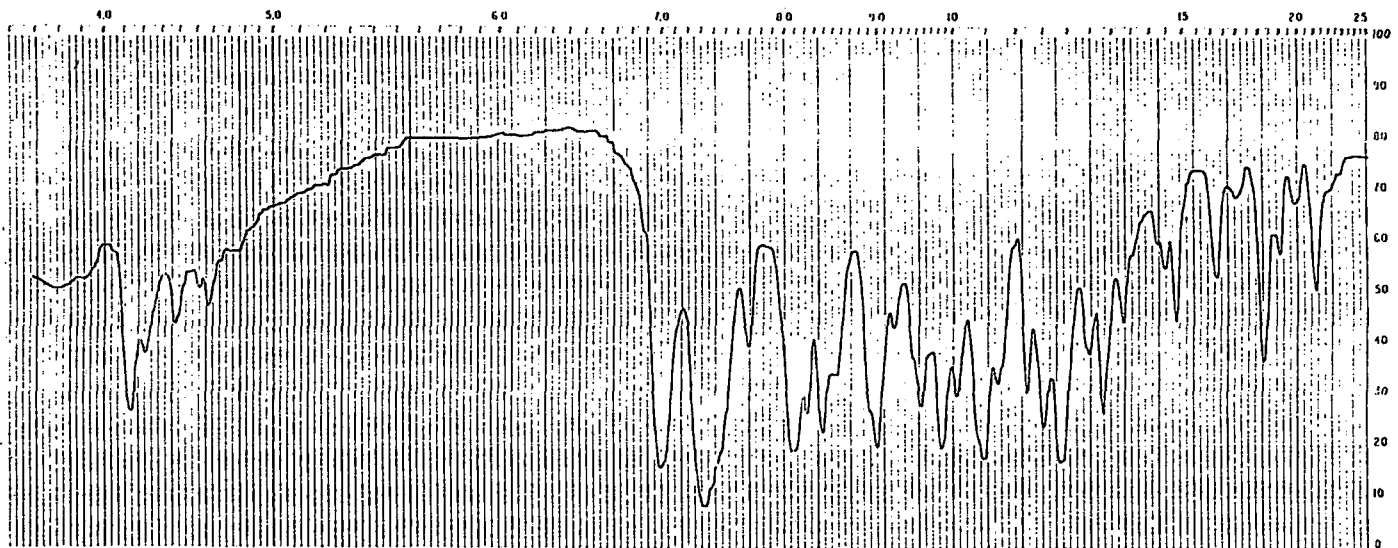
Yukarıda sözü edilen titreşimler toplu olarak Tablo-10'da verilmiştir.

Tablo-10 Sentezlenen türevlerin belli başlı IR titreşimleri

Kod	CO (γ -piron)	CO (ester)	CO(amid) (Amid I)	Sekonder Gerilme	Amin Eğilme	NH Eğilme (Amid II)
1a	1620	1690		3300	1510	
2a	1625	1680		3300	1510	
3a	1630	1690		3320	1510	
4a	1625	1700		3320	1500	
5a	1630		1620	3330	1500	1580
6a	1630	1690 1700		3340	1500	
7a	1630	1680 1700		3320	1500	
8a	1640	1710		3320	1500	
9a	1620	1685	1635	3330	1500	1590
10a	1620	1685 1700		3300	1510	
11a	1640	1680 1705		3330	1500	
12a	1620	1685	1635	3300	1500	1600

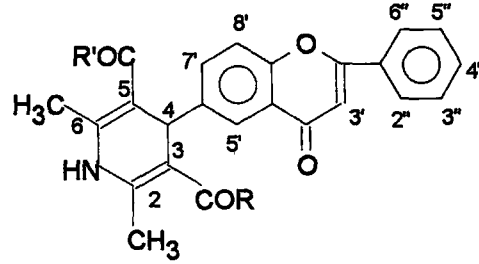


Spektrum-3



Spektrum-4

NMR Spektral Analizleri



Formül-22

Flavonların NMR spektral analizleri ana yapıyı oluşturan A, B ve C halkalarının protonlarının ayrı ayrı incelenmesine olanak vermektedir (Formül-22). Sentezleri gerçekleştirilen türevlerde, hem flavon hem de 1,4-DHP halkalarına ait protonların karakteristik sinyalleri gözlenmektedir.

A halkasının H-5' protonu γ -piron halkasının karbonil grubunun etkisiyle daha düşük enerjili alana kayarak ve A halkasının H-7' protonu ile etkileşerek bir dublet halinde ve 7.82-8.10 ppm, H-7' protonu, H-8' ve H-5' protonları ile etkileşerek dublet-dublet halinde ve 7.65-7.75 ppm, H-8' protonu ise H-7' ile etkileşerek dublet halinde ve 7.42-7.62 ppm değerlerinde gözlenmektedir.

B halkasının H-2'' ve H-6'' protonları dublet-dublet halinde 7.92-8.05 ppm, H-3'',4'' ve 5'' protonları ise multiyet halinde 7.50-7.55 ppm aralıklarında ,

C halkasının H-3' protonu da 6.78-7.00 ppm aralığında ve singlet olarak gözlenmektedir.

DHP halkası üzerindeki protonlar incelendiğinde ise,

2. ve 6. konumlardaki metil protonlarının 2.05-2.40 ppm, NH protonlarının 3. ve/veya 5. konumlarda amid taşıyan türevler^(*) dışında 5.70-6.60 ppm, H-4 protonunun 5.05-5.30 ppm aralığında gözlemlendiği görülmektedir.

(*)Bu türevlerde "H başına" bağlı olarak NH protonlarında 8.20-8.62 ppm aralığında düşük enerjili alana kayma görülmektedir

3. ve 5. konumlardaki ester grupları ele alındığında: Metil protonları 3.50-3.65 ppm, Etil grubunun metil protonları 1.2 ppm, metilen protonları ise 3.95-4.10 ppm, t-butil protonları 1.4 ppm, allil grubunun OCH₂ protonları 4.55 ppm, CH protonları 5.85-5.90 ppm ve terminal metilen protonları da (=CH₂) 5.15 ppm'de gözlenmektedir. Amid türevlerinde, amid protonları 9.40-9.60 ppm fenil halkasının protonları da 6.95-7.60 ppm değerleri ile gözlenmektedir.

Hazırlanan türevlere ait kimyasal kayma değerleri Tablo-11'de birarada verilmiştir.



Tablo-11 Elde edilen bileşiklerin kimyasal kayma (δ ppm) değerleri

Kod	NH	2-CH ₃	6-CH ₃	H4	H3'	H5'	H7	H8'	H2' H6'	H3' H4' H5'	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH=CH ₂	OC(CH ₃) ₃	NHCH ₃ H ₅	NHCH ₃ H ₅
1a	6.50	2.35	5.10	6.78	8.08	7.75	7.45	7.90	7.50	3.65							
2a	6.35	2.35	5.10	6.80	8.10	7.75	7.45	7.90	7.55	4.10	1.20						
3a	5.65	2.35	5.05	6.80	8.10	7.75	7.45	7.95	7.55			1.40					
4a	6.55	2.40	5.25	6.78	8.08	7.75	7.42	7.92	7.53	4.55	5.85	5.15					
5a	8.20	2.15	5.30	6.95	7.95	7.70	7.65	8.05	7.55						9.40	6.95-7.55	
6a	6.45	2.35	5.10	6.78	8.10	7.75	7.45	7.90	7.50	3.60	4.05	1.25					
7a	5.70	2.30	2.35	5.05	6.80	8.08	7.70	7.45	7.50	3.65			1.40				
8a	6.60	2.35	5.20	6.80	8.08	7.75	7.45	7.90	7.50	3.65	4.55	5.90	5.15				
9a	8.62	2.05	2.25	5.05	7.00	7.82	7.68	7.62	8.08	3.50					9.60	7.00-7.60	
10a	5.70	2.30	2.35	5.05	6.80	8.05	7.75	7.45	7.50	4.05	1.20			1.40			
11a	6.35	2.35	5.20	6.78	8.08	7.75	7.45	7.90	7.50	4.05	1.20	4.55	5.85	5.15			
12a	8.60	2.05	2.30	5.05	6.95	7.85	7.65	7.60	8.05	7.55	3.95	1.20			9.60	6.95-7.55	

Mass Spektral Analizleri

Elde edilen türevlerin mass yarılmaları incelendiğinde gerek flavon ve gerekse 1,4-DHP halkalarına ait bazı karakteristik iyonları belirleyen veriler elde edilmiştir.

Analizlenen 12 türevden 10 tanesinin (Kod No 1a-8a,10a-11a) tek sayıda "N" atomu içermelerine bağlı olarak, moleküler iyon pikleri elektron iyonizasyonu yöntemi ile beklenen yerlerde ve tek sayı ile gözlenirken, 2 adet "N"atomu içeren diğer iki türevde aynı (9a,12a) pik çift sayı ile gözlenmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerden 11a ve 5a Nolu türevlerin gözlenen iyonları (sırası ile Spektrum 26,14) ve bu iyonların muhtemel oluşumları Şema-24 ve Şema-25'de özetlenmiştir.

Tüm türevlerde 1,4-DHP bölümü ayrıldıktan sonra kalan flavon (A^+) $m/e=222$ ortak iyon olarak belirlemekle beraber oldukça düşük bağıl çoklukla görülmektedir.

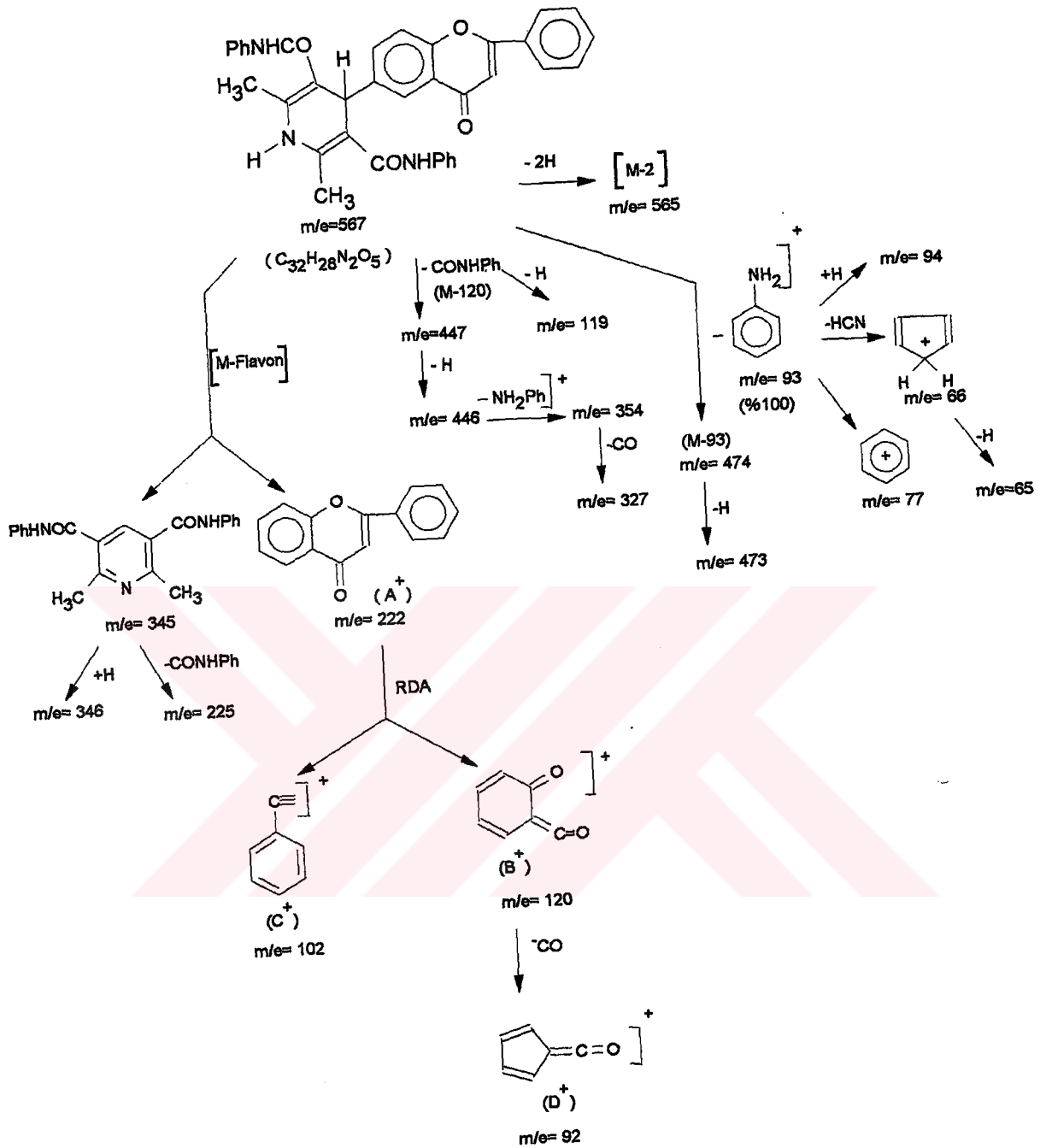
Flavon halkası RDA (Retro-Diels-Alder) yarıma ürünlerine; Kinonoid (B^+) ve asetilenik (C^+) iyonlarına, parçalanmakta ve şemada verilen m/e değerleri ile gözlenmektedir. Bunlardan asetilenik (C^+) iyonu hemen tüm bileşiklerde görülürken (B^+) iyonu ve bundan -CO kaybı ile oluşan (D^+) iyonu bütün bileşiklerde görülmekle beraber bazılarında çok düşük bağıl çokluklarla ortaya çıkmaktadırlar (Spektrum-10)

Bünyelerinde 3.ve 5. konumlarda ester grubu içeren türevlerde (Şema-24), moleküler iyondan ester, alkoksi, alkil, CO ve CO₂ gibi küçük molekül veya grupların ayrılması sonucu oluşan iyonlar da karakteristik olarak belirlemektedir. Bu türevlerde (M-Flavon) yani 1,4-DHP iyonunun (K^+)piridinyum şekline dönüşerek oldukça kararlı bir iyonu oluşturduğu ve 3a,7a,10a Nolu t-Bu grubu içeren ester türevleri ile 5a nolu simetrik amid grubu içeren türev hariç, tüm türevlerde baz piki teşkil ettiği

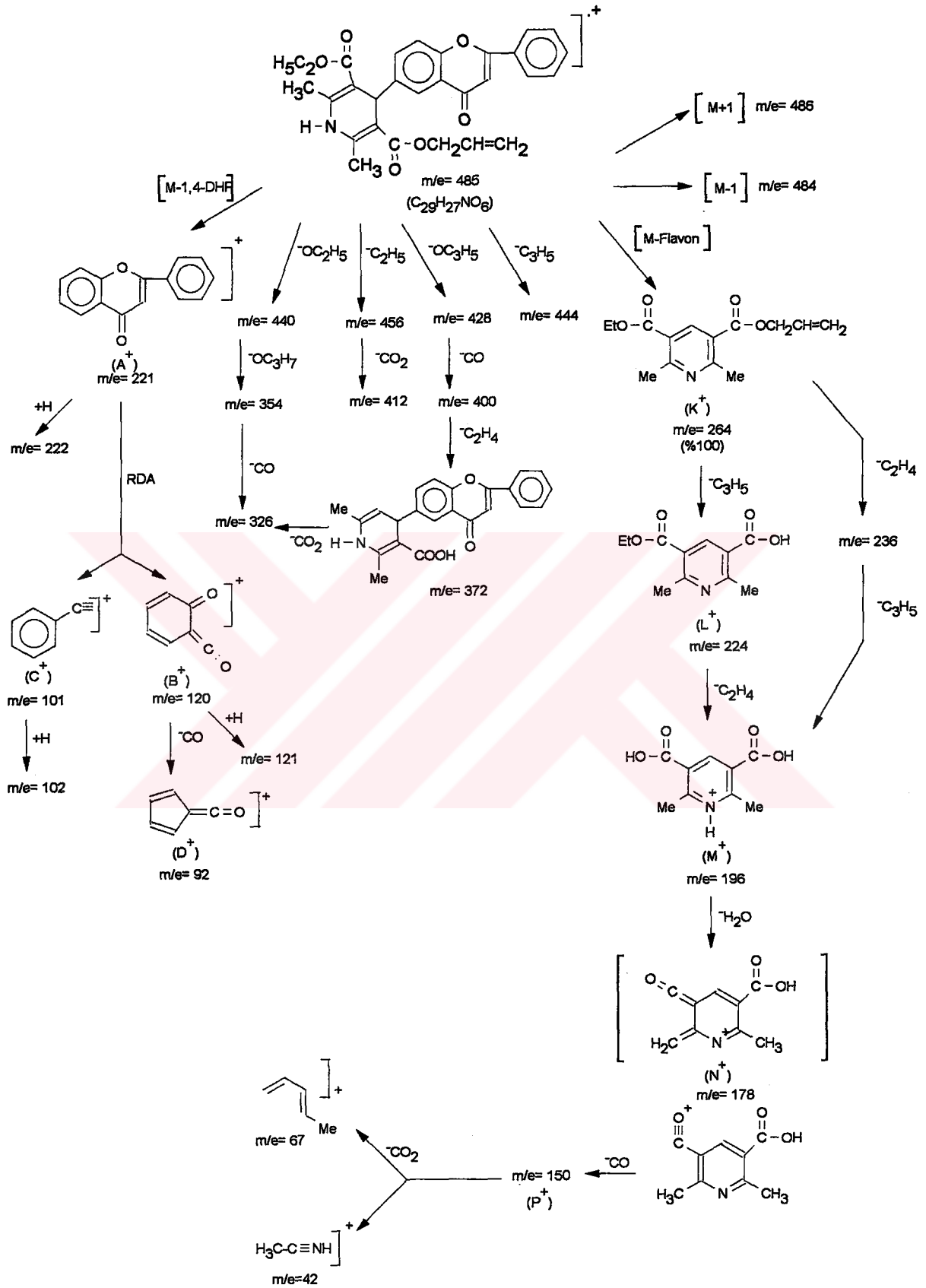
görülmektedir. Daha sonra bu iyon sadece ester içeren türevlerde alkil, H₂O ve CO kaybederek (Şema-24) L⁺, M⁺, N⁺ ve P⁺ ile belirlenen ve beklenen m/e değerleri ile görülen iyonları vermektedir. Sonuçta piridin halkasının yarılması ile oluşan m/e=67 ve m/e=42 iyonları da az veya çok bağıl çoklukla belirlenebilmektedir.

Simetrik t-Bu ester grubu içeren 3a Nolu türev için 1,4-DHP iyonunun (K⁺) her iki t-Bu grubu da ayrıldıktan sonra oluşan M⁺ iyonu (Şema-24, Spektrum-10) diğer t-Bu içeren 2 türev için ise (7a ve 10a Nolu türevler) t-Bu grubu ayrıldıktan sonra kalan piridinyum iyonları baz piki teşkil etmektedir (Spektrum-18,24).

3.ve/veya 5.konumlarda amid grubu içeren türevlerde ise moleküler iyon ve M-2 iyonu, esterlerde olduğu gibi beklenen m/e değerleri ile gözlenmektedir (Spektrum-14,22,28). Şema-25'de görüldüğü gibi diamid veya ester yanında amid grubu taşıyan türevlerde de amid veya ester gruplarının kopması ile oluşan iyonlar tekabül eden m/e değerleri ile izlenebilmektedir. Simetrik amid taşıyan 3a Nolu türev için baz piki, amid grubundan ayrılan Ph-NH₂]⁺ iyonu oluştururken, ester grubu da içeren 9a ve 12a nolu türevler için ise Şema-25'de K⁺ olarak görülen ve sırası ile m/e=285 ve m/e=299 ile belirlenen piridinyum iyonları teşkil etmektedir.



Şema-24 11a No'lu bileşiğin Mass yarımları

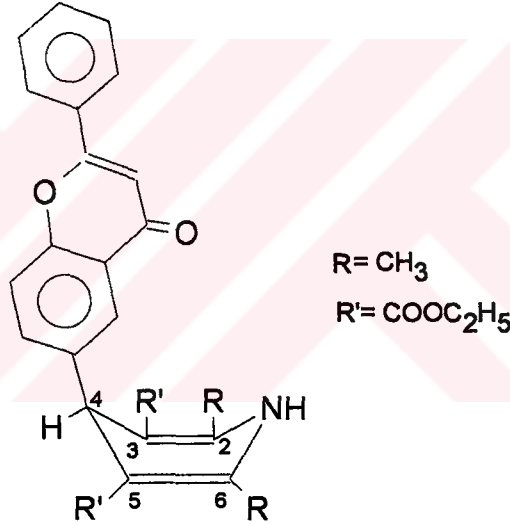


Şema-25 5a No'lu bileşiğin Mass yarılmaları

X-Işınları Kırınım Analizleri

Dietil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4[6-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3, 5-piridin dikarboksilat (2a) (Formül-23) bileşiğinin X-ışınları kırınım incelemelerinden elde edilen sonuçlar genel bilgiler bölümünde 1,4-DHP (Sayfa-72) ve Flavon (Sayfa-91) bileşikleri için verilen literatür bilgileri ile uyum göstermektedir.

2a bileşiğinin X-ışınları kırınımı ile yapı analizi deneysel koşulları ve elde edilen bulgular Tablo-12,13 ve Şekil-17 (a,b,c)'de verilmiştir.



Förmül-23

* X ışınları Kırınım Analizleri H.Ü.Fizik Mühendisliği Bölümü Öğretim üyelerinden Prof.Dr.Engin Kendi ve ekibinin yardımları ile gerçekleştirilmiştir. Prof.Dr.Engin Kendi'nin şahsında ekibine içten teşekkürlerimizi sunarız.

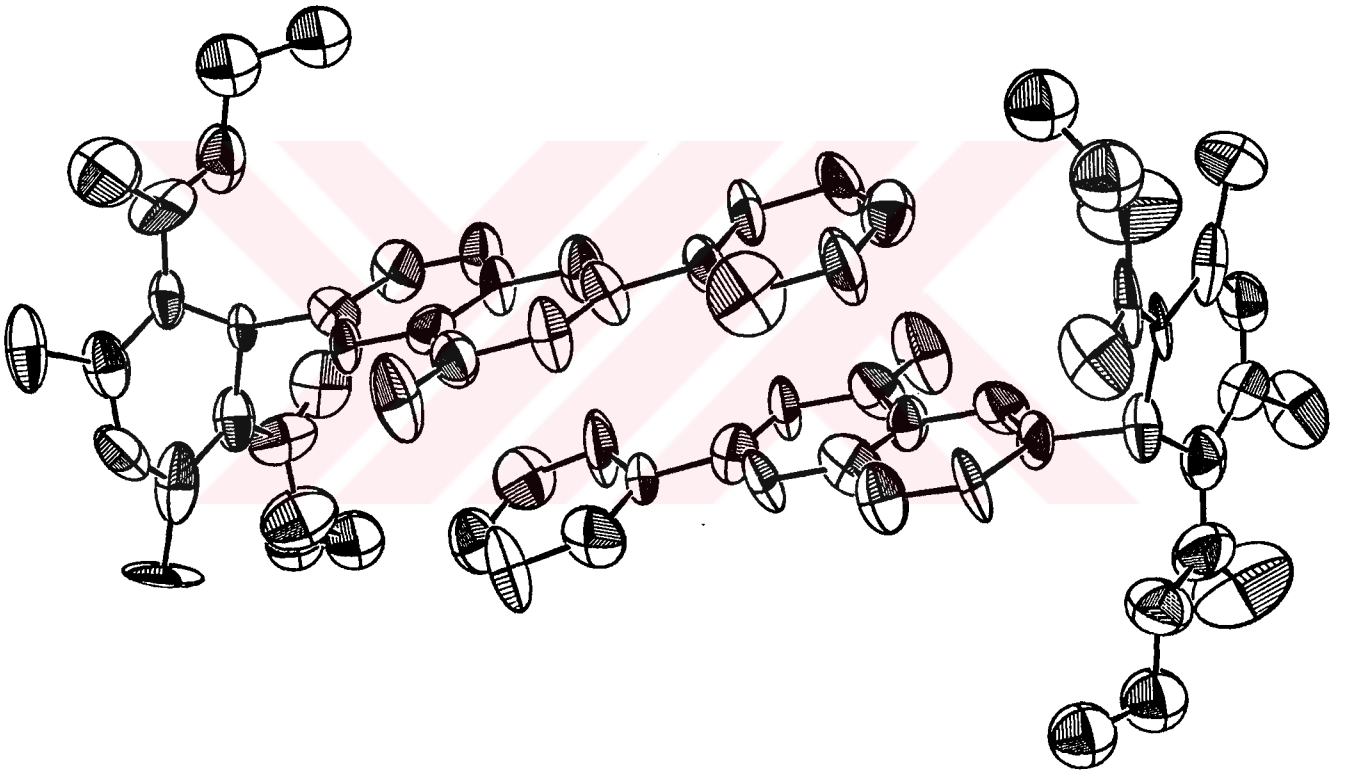
Tablo-12 Kristallografik deneysel parametreler ve sonuçları

Bileşik	$C_{28}H_{27}NO_6$
Renk ve şekil	Beyaz, prizmatik
Molekül Ağırlığı	473.53
Uzay grubu	$P2_1/n$
Sıcaklık, °C	20
Birim hücre parametreleri	
a, Å	17.371
b, Å	14.885
c, Å	20.867
β , derece	109.33
Hücre hacmi, Å ³	5091.2
Birim hücredeki molekül sayısı	8
Dhes, g cm ⁻³	1.199
μ_{hes} , cm ⁻¹	0.90
Difraktometre/tarama	EnrafNonius CAD4/W-2 θ
Radyasyon, grafit monokromatör	MoK α grafit kristal
Tarama genişliği	1.0+0.35.tan θ
Standart yansımalar	Her 60 dakikada 3 yansıma
Ölçülen yansıma sayısı	7757
2 θ aralığı	2.0-48.0°
h, k, l sınırları	-15<h<19, 0<k<16, -23<l<22
Gözlenen yansımalar	2491(F>2.0 σ (F))
Uygulanan düzeltmeler	Soğurma(deneysel)
Bilgisayar programları	MolEN
Yapı faktörleri kaynağı	International Tables for X-Ray Crystallography, Vol.IV
Yapı çözümü yöntemi	Direkt yöntemler
Değişken parametre sayısı	596
Ağırlık fonksiyonu	Modified Unit Weights
GOF (Goodness of fit)(Uyum faktörü)	0.86
En büyük artık elektron yoğunluğu	0.75 e Å ⁻³

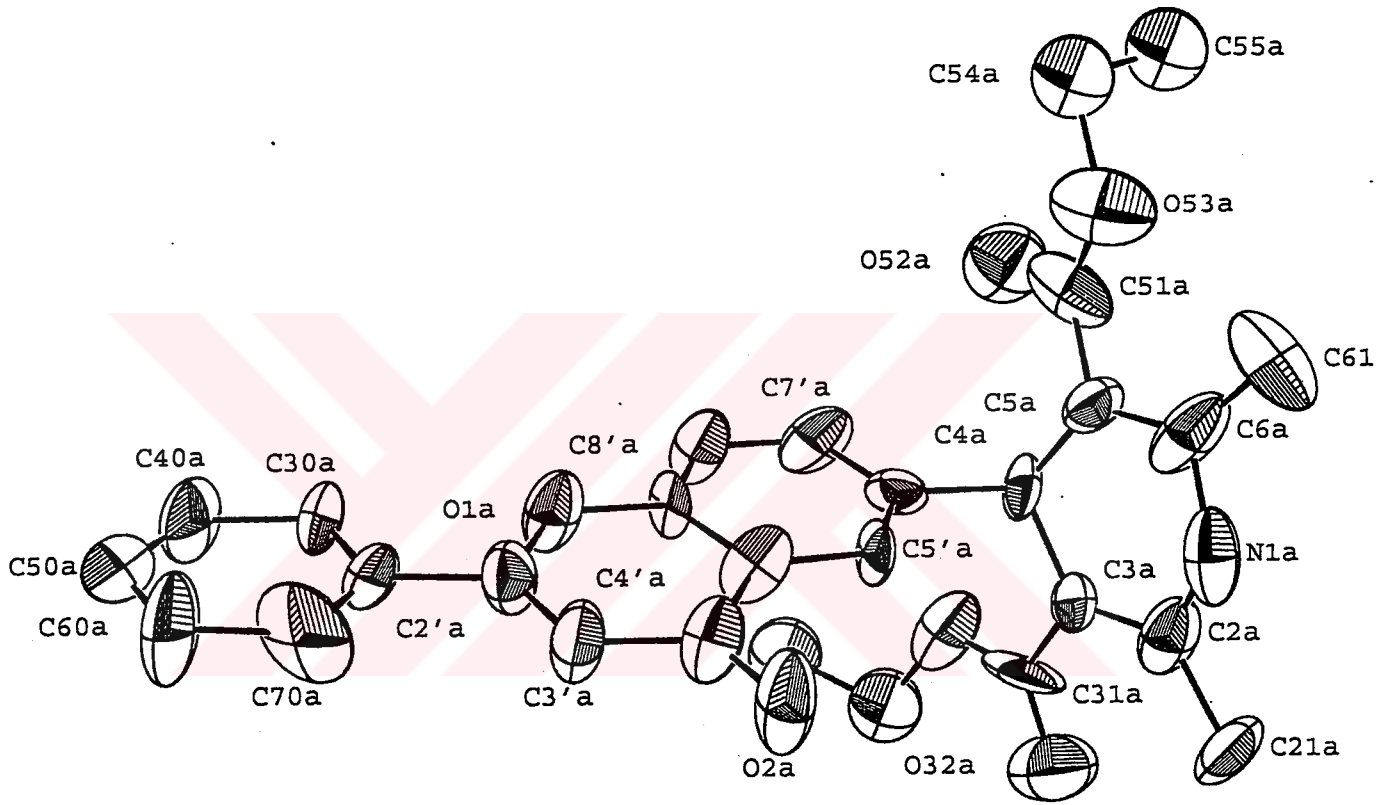
Tablo-13 Geometrik Parametreler (Å)

N-C(6)	1.44(3)	O(2)-C(4')-C(10')-C(9')	178.27
O(1)-C(2')	1.35(2)	C(6')-C(5')-C(10')-C(9')	-4.63
O(33)-C(31)	1.29(3)	C(7')-C(8')-C(9')-O(1)	179.84
O(52)-C(51)	1.25(2)	O(33)-C(31)-C(3)-C(2)	179.92
O(53)-C(54)	1.55(4)	O(32)-C(31)-C(3)-C(2)	1.27
C(2')-C(20)	1.52(2)	O(53)-C(51)-C(5)-C(6)	-23.87
C(4')-C(10')	1.50(3)	O(52)-C(51)-C(5)-C(6)	167.39
C(5')-C(10')	1.42(2)	C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	12.06
C(7')-C(8')	1.42(3)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-12.34
C(9')-C(10')	1.43(2)	N-C(2)	1.38(2)
C(61)-C(6)	1.47(3)	O(1)-C(9)	1.36
C(34)-C(35)	1.48(4)	O(32)-C(31)	1.24(2)
C(54)-C(55)	1.37(5)	O(33)-C(34)	1.48(2)
C(20)-C(30)	1.39(3)	O(53)-C(51)	1.33(2)
C(60)-C(50)	1.38(3)	C(2')-C(3')	1.30(2)
C(4)-C(5)	1.51(2)	C(3')-C(4')	1.48(3)
C(5)-C(6)	1.41(2)	C(5')-C(6')	1.38(2)
C(6)-N-C(2)	127(1)	C(6')-C(7')	1.35(3)
C(31)-O(33)-C(34)	117(2)	C(8')-C(9')	1.38(2)
O(1)-C(2')-C(3')	125(2)	C(21)-C(2)	1.49(3)
C(3')-C(2')-C(20)	124(2)	C(31)-C(3)	1.43(2)
O(2)-C(4')-C(3')	124(2)	C(51)-C(5)	1.39(3)
C(3')-C(4')-C(10')	115(2)	C(20)-C(70)	1.37(3)
C(7')-C(8')-C(9')	117(2)	C(70)-C(60)	1.41(3)
O(1)-C(9')-C(10')	122(1)	C(50)-C(40)	1.38(3)
O(32)-C(31)-C(3)	122(2)	C(40)-C(20)	1.45(3)
O(33)-C(34)-C(35)	107(2)	C(4)-C(3)	1.52(2)
O(53)-C(54)-C(55)	99(3)	C(2)-C(3)	1.45(2)
C(10)-C(70)-C(60)	117(2)	O(53)-C(51)-C(5)	120(2)
C(4)-C(5)-C(6)	126(2)	C(70)-C(60)-C(50)	120(2)
N-C(2)-C(21)	115(1)	C(5)-C(4)-C(3)	113(1)
C(2')-O(1)-C(9')	120(1)	C(51)-C(5)-C(6)	118(2)
C(2')-C(3')-C(4')	121(2)	N-C(6)-C(61)	114(2)
C(6')-C(7')-C(8')	121(2)	N-C(2)-C(3)	119(2)
C(4')-C(10')-C(9')	117(2)	C(31)-C(3)-C(4)	115(1)
C(6)-N-C(2)-C(3)	-16.78	C(4)-C(3)-C(2)	119(1)
C(6)-N-C(2)-C(21)	165.19	O(52)-C(51)-C(5)	121(1)
C(2)-N-C(6)-C(5)	16.56	C(2')-C(20)-C(30)	116(2)
C(2')-O(1)-C(9')-C(10')	-0.63	C(51)-C(5)-C(4)	116(1)
C(2')-O(1)-C(9')-C(8')	175.36	N-C(6)-C(5)	113(2)
C(9')-O(1)-C(2')-C(10)	-178	C(31)-C(3)-C(2)	125(2)
C(34)-O(33)-C(31)-C(3)	-167.07	C(51)-O(53)-C(54)	122(2)
C(54)-O(53)-C(51)-C(5)	-176.42	C(6')-C(5')-C(10')	117(1)
O(1)-C(2')-C(20)-C(70)	-172.37	C(8')-C(9')-C(10')	122(2)

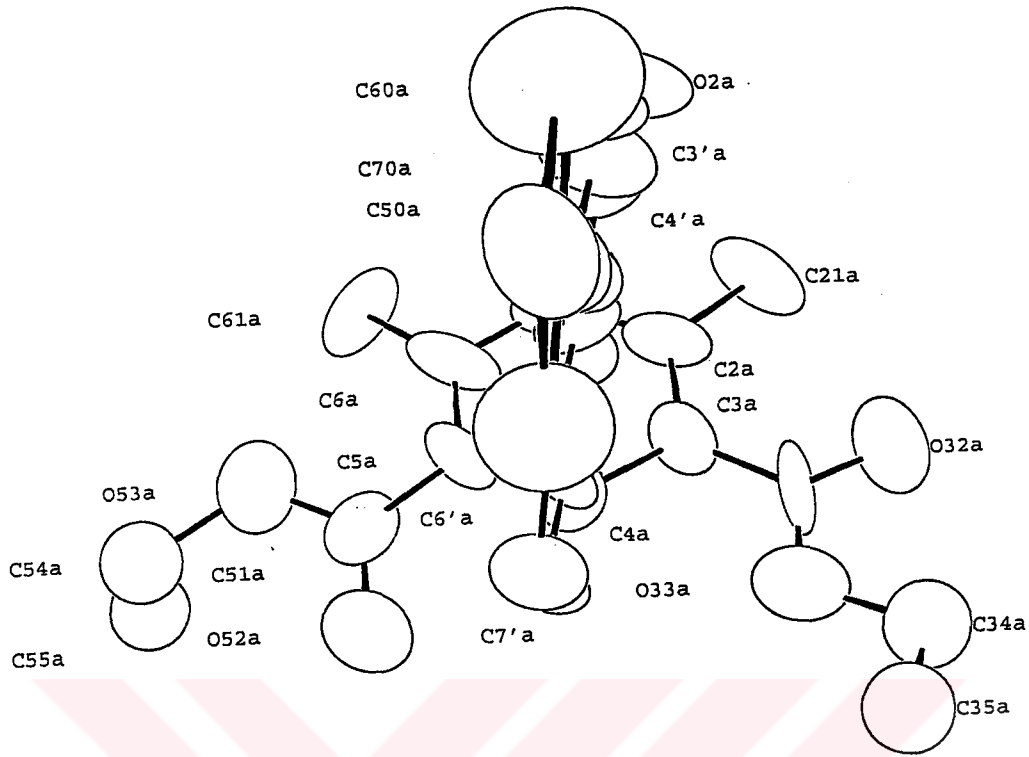
2a bileşığının kristallografik olarak numaralandırılmış çizimi Şekil-17(a,b,c) 'da verilmiştir.



Şekil-17 (a)



Şekil-17 (b)



Şekil-17 (c)

Tablo-12,13 ve Şekil-17(a,b,c) bir arada değerlendirildiğinde şu sonuçlara varıldığı görülmektedir:

1- Kristalin birim hücrelerinde 2 molekülün yer aldığı görülmektedir (Şekil-17(a)).

2- Nifedipin örneği ele alınarak, biyolojik etkide büyük önemi olduğu vurgulanan, 1,4-DHP halkasının "yatık kayık konformasyonu" yönünden veriler değerlendirildiğinde, 1,4-DHP halkasının Δ^2 ve Δ^5 çift bağlarını oluşturan C(2),C(3),C(5) ve C(6) karbon atomlarının bir düzlem oluşturduğu ve bu halkanın "N" atomu ile 4.konum "C" atomunun sırası ile 0.113 ve 0.0964 Å uzaklık değerleri ile halka düzleminin dışında ve aynı tarafında yer aldığı görülmektedir.

3- Molekülün flavon bölümü de hemen hemen düzlemsel görülmektedir.Çünkü sağlanan verilerden; A ve C halkaları arasındaki

dihedral açısı 2.66° , B ve C halkalarının ise 7.55° ile bu durumu doğrulamaktadır.

4- Flavon bölümünün A halkası 1,4-DHP halkasına hemen hemen dik (96.26°) durumda bağlanmış ve bu iki halkayı birbirine bağlayan sigma bağının literatür verilerinde görüldüğü gibi normalden biraz uzun ve 1.554 \AA değerinde olduğu belirlenmiştir. Ayrıca C(7')-C(6')-C(4)-C(5) ve C(5')-C(6')-C(4)-C(3) torsiyon açıları sırası ile 75.92° ve 51.34° olup literatür verilerinde 1,4-DHP halkasını ikiye ayıran aromatik halkaların yaklaşık 60° 'lik torsiyon açısına benzerlik göstermektedir (330)

5- C(6)-C(5)-C(4)-C(3) için torsiyon açısı -12.34° , C(5)-C(4)-C(3)-C(2) için ise 12.06° 'dir. Bu molekülün C(2)-N-C(6)-C(5) ile C(6)-N-C(2)-C(3) torsiyon açıları sırası ile 16.56° ve -16.78° 'dir.

Yukarıdaki torsiyon açıları 4.konum "C" ve "N" atomları yönünden ele alınırsa "C4" ü içine alan torsiyon açılarının "N" için olanlardan daha küçük değerlerle izlendiği görülmektedir. Bu veriler ise literatürde kayıtlı gözlemlerin (167) tersi bir durum olarak değerlendirilmiştir.

6-Molekülün ester grupları 1,4-DHP halka düzlemi ile hemen hemen ko-planar görülmektedir.Çünkü O(33)-C(31)-C(3)-C(2) için 179.92° , O(53)-C(51)-C(5)-C(6) için -23.87° 'lik torsiyon açıları saptanmıştır. Ayrıca ester gruplarının Goldman ve ark. (186) tanımına göre cis/trans, yani ester gruplarından biri çift bağa göre cis, diğeri trans yönlenme göstermektedir. Bu da farmakolojik etkinlik için gerekli bir diğer faktörün daha sağlandığını göstermektedir.

IV. PRATİK BÖLÜM

1-Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

1.1. Kromatografik Analizler:

Sentez çalışmaları sırasında, reaksiyonları izlemek, elde edilen ürünlerin saflıklarını ve R_f değerlerini saptamak amacıyla İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Bu amaçla 0.3 mm kalınlığında (Kieselgel 60 GF₂₅₄(Merck)) adsorbanla kaplanmış cam plaklar ve aşağıdaki solvan sistemleri kullanılmıştır.

Solvan Sistemleri

Solvan-1 Diklorometan:Etilasetat (1:1)

Solvan-2 Metanol:Su:Amonyak (9:1:0.1)

Solvan-3 Toluen:Diklorometan:Metanol (5:4.5:0.5)

Sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra açık havada kurutulan plaklardaki lekeler , önce UV lambası altında 254nm dalga boyunda incelenmiş ve lekelerin belirlenmesi için Dragendorff reaktifi kullanılmıştır.

Elde edilen ürünlerin saflaştırılmasında kolon kromatografisinden yararlanılmıştır.Bunun için adsorban olarak 0.04-0.063mm partikül büyüklüğünde Kieselgel 60(Merck), elüent olarak da Hekzan:Etilasetat karışımı kullanılmıştır.

1.2. Ergime Noktası Tayinleri

Ergime noktası tayini Büchi SMP 20 cihazı ile yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

1.3 Elemanter Analiz

Elemanter Analizleri Perkin-Elmer 240B aleti ile gerçekleştirilmiştir.

2. Spektral Analizler

2.1. UV Spektrumları

UV spektral analizler Shimadzu 240B spektrofotometresinde gerçekleştirilmiştir.

2.2. IR Spektrumları

IR analizleri PYE UNICAM SP1025 spektrofotometresinde(4000-625cm⁻¹) KBr diski kullanılarak yapılmıştır.

2.3. ¹H-NMR Spektrumları

¹H NMR spektrumları Bruker AC 200 ve 400 spektrometrelerinde gerçekleştirilmiştir.

2.4 Kütle (Mass) Spektrumları

Mass analizleri VG analytical 70-250S Mass spektrometresinde 70 eV Elektron İyonizasyonu (EI) yöntemi uygulanarak sağlanmıştır.

2.5 X-Işınları Kristallografik İncelemeleri

X ışınları kristallografik incelemeleri EnrafNonius CAD4/W-2θ difraktometresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.MATERYAL, YÖNTEM ve BULGULAR

3.1.Sentez İşlemlerinde Yararlanılan Kimyasal Maddeler

2'-hidroksi-5'-metilasetofenon (Aldrich), Benzoiklorür (Merck), Hexametilen- tetramin (Bayer), Potasyumhidroksit (Merck), Benzoilperoksid (Merck), N-bromosüksinimid (Merck), Susuz Sodyumsülfat (Merck), Piridin (Merck), Hidro-klorik asid (Merck), Kloroform (Merck), Dietileter (Merck), Sülfürikasit (Merck), Aseton (Merck), Karbontetraklorür (Merck), İsoopropanol (Merck), Toluen (Merck), Asetik asid 98% (Merck), Hekzan (Merck), Etilasetat (Merck), Alkol (Teknik), Etil-aminokrotonat (Aldrich), Metilaminokrotonat (Merck), Allilasetoasetat (Aldrich), t-butilasetoasetat (Aldrich), Etilasetoasetat (Merck), Metilasetoasetat (Merck).

3.2 6-formilflavon Sentezi

1) 2-benzoiloksi-5-metilasetofenon

10g(0.066mol) 2'-hidroksi-5'-metilasetofenon 25ml piridinde çözülüp üzerine 10ml benzoiklorür ilave edildi ve 100°C'de 4 saat karıştırıldı. Soğutulurak 50 ml seyreltik hidroklorik asid çözeltisi ilave edildi ve 3 defa 100ml kloroform ile ekstre edildi. Kloroformlu faz su ile yıkandı ve sodyumsülfat üzerinden suyundan kurtarılarak uçuruldu. Kalıntı alkolden kristallendirildi ve E.N=63°C olan 13g (%77) ürün elde edildi.

2) 2-hidroksi-5-metildibenzoilmetan

5g(0.0196mol) 2-benzoiloksi-5-metilasetofenon 25 ml piridinde çözüldü ve 15g toz edilmiş KOH ilave edilerek oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Karışım buzlu hidroklorik asite döküldü. Çökelek süzüldü ve Petrol eterinden kristallendirildi. E.N=94°C olan 4.2g (%84) ürün elde edildi (Lit E.N=96°C (533)).

3) 2-fenil-4H-1-benzopiran-6-metil-4-on (6-metilflavon)

2.5g (0.098mol) 2'-hidroksi-5'-metildibenzoilmetan üzerine 12.5ml H₂SO₄ ilave edilerek oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımının buzlu suya dökülmesiyle elde edilen madde süzüldü ve petrol eterinden kristallendirildi. 1.3g(%56) ürün elde edildi. E.N=118-120°C (Lit E.N=122- 123°C (533))

4) 6-bromometil-2-fenil-4H-1-benzopiran-4-on(6-bromometilflavon)

1.2 g (0.00672mol) N-bromosüksinimid 35 ml sıcak benzende çözüldü. Üzerine 6 ml benzende çözülmüş 1g(0.0042mol) 6-metilflavon ve 0.1g benzoilperoksit ilave edilerek 6 saat geri çeviren soğutucu altında 65°C'de ısıtıldı. Benzen uçuruldu ve su ilave edildi. Oluşan çökelek süzüldü ve benzenden kristallendirildi. E.N=173°C (Lit E.N=175°C (533)) olan 1.26g(%79) ürün elde edildi.

5) 6-karboxaldehit-2-fenil-4H-1-benzopiran-4-on(6-formil flavon)

1g(0.00317mol) 6-bromometilflavon ve 4g(0.028mol) heksametilentetraminin (HMTA) 20ml %50'lik asetik asitteki karışımı 15 dakika geri çeviren soğutucu altında 85°C'de ısıtıldı. Bu sürenin sonunda 10ml hidroklorik asit(1:1) ilave edilerek 10 dakika daha aynı koşullarda ısıtmaya devam edildi. Reaksiyon karışımının su ile seyreltilmesi ile çöken ürün asetik asitten kristallendirildi ve E.N=184°C (Lit E.N=186°C (533)) olan 0.7g (%85) ürün elde edildi.

3.3) 4-(6-Flavonil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridin dikarboksilik asit türevlerinin sentezi:

Metod A: Asimetrik 1,4-DHP halkası sentezi

0.001mol 6-formil flavon ve 0.001mol alkilasetoasetat 10ml isopropanolde çözüldü ve 0.001mol metil(etil)aminokrotonat ilave edilerek ilgili bölümlerde belirtilen sürelerde geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. İsoopropanol uçuruldu ve Hekzan: Etilasetat solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Metod B:Simetrik 1,4-DHP Halkası Sentezi

0.001mol 6-formil flavon 10ml isopropanolde çözüldü. 0.002mol alkilasetoasetat ve 2.5ml %25'lik amonyak ilave edilerek değişik sürelerde geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı.İlgili bölümlerde belirtilen süreler sonunda isopropanol uçuruldu ve 5a türevi dışındaki bütün ürünler Hekzan:Etilasetat solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



3.3.1 Dimetil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin dikarboksilat (1a)

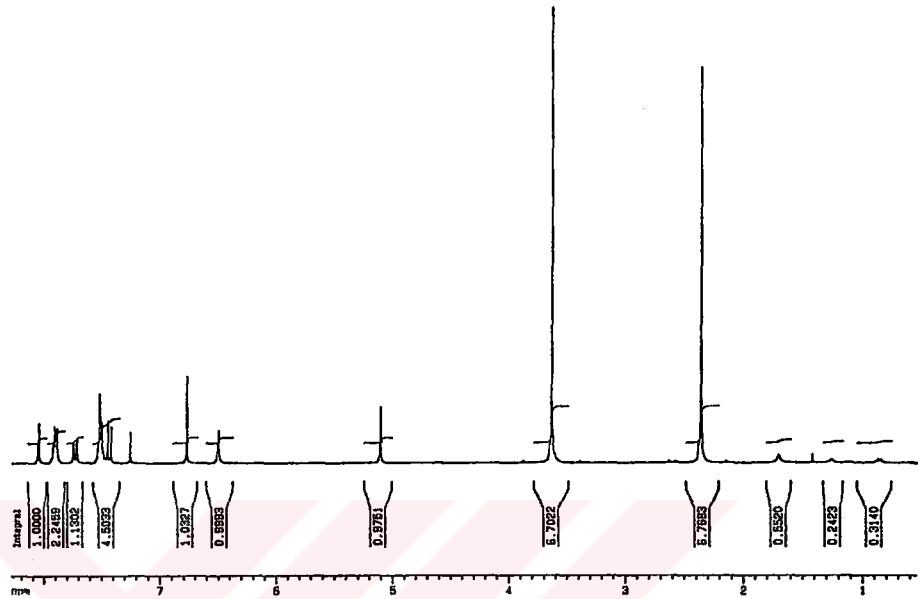
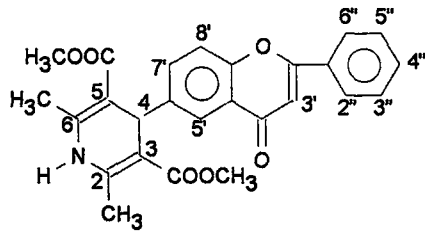
Metod B'de belirtilen miktarlarda 6-formil flavon, metilasetoasetat ve amonyak 12 saat isopropanolde geri çeviren soğutucu altında 95°C'de ısıtıldı. Isopropanol uçuruldu ve ürün Hekzan:Etilasetat (3:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı. E.N=254°C olan 110mg(%25) ürün elde edildi.

Rf=0.45 (Solvan 1)

IR Spektrumu (KBr) cm^{-1} = 1620(CO gerilme (γ -piron)), 1690 (CO gerilme(ester)), 3300(NH gerilme), 1510(NH eğilme)

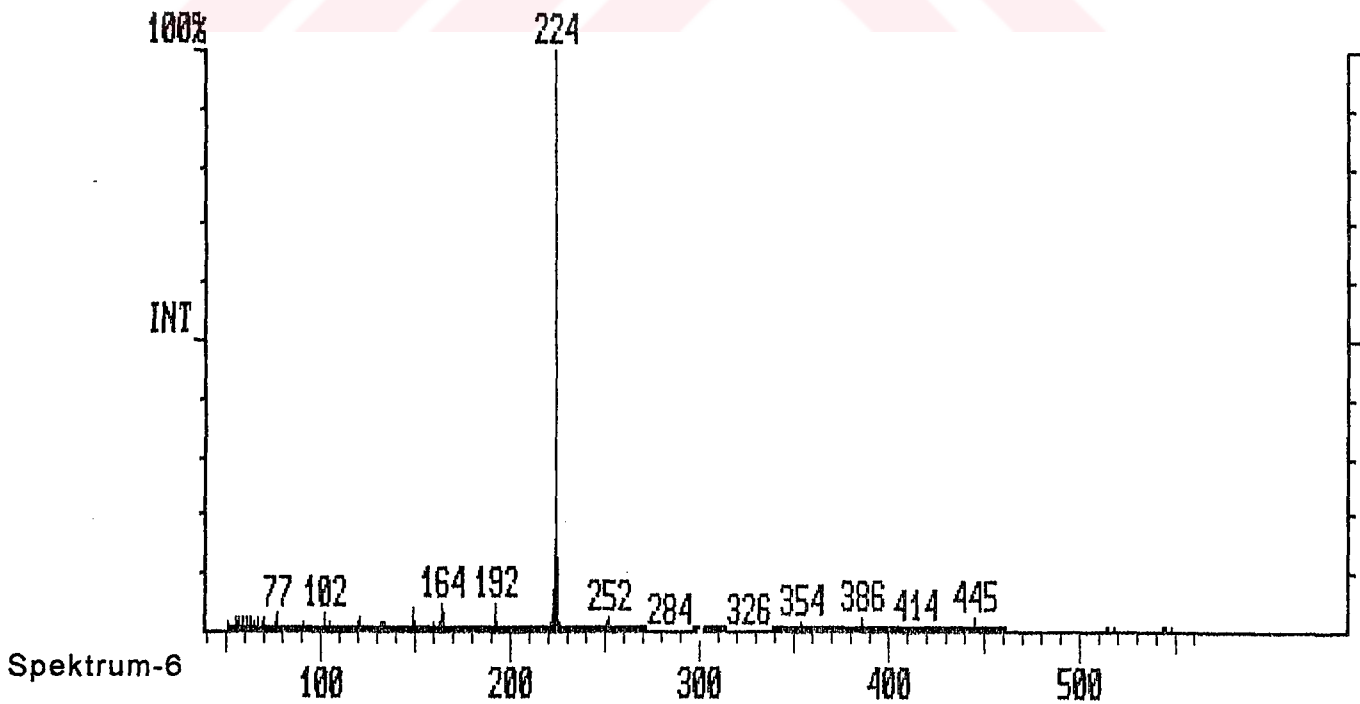
UV Spektrumu λ_{max} (EtOH) nm (log ϵ) = 207.6(4.38),262(4.36), 299(4.29)

^1H NMR Spektrumu (TMS, CDCl_3) δ ppm (Spektrum-5) =2.35(s, 6H, 2,6- CH_3), 3.65 (s, 6H, COOCH_3), 5.10 (s, 1H, H-4), 6.50 (s, 1H, NH), 6.78 (s, 1H, H-3'), 7.45 (d, 1H, H-8'), 7.50 (m, 3H, H-3'',4'',5''), 7.75 (dd,1H, H-7'), 7.90 (dd, 2H, H-2'',6''), 8.08 (d,1H, H-5')



Spektrum-5

Kütle Spektrumu m/e (%X) (Spektrum-6) = 445(M⁺), 430, 414, 386, 383, 354, 327, 224 (100), 192, 176, 149, 102, 77



**3.3.2 Dietil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-
il) 3,5-piridin dikarboksilat (2a):**

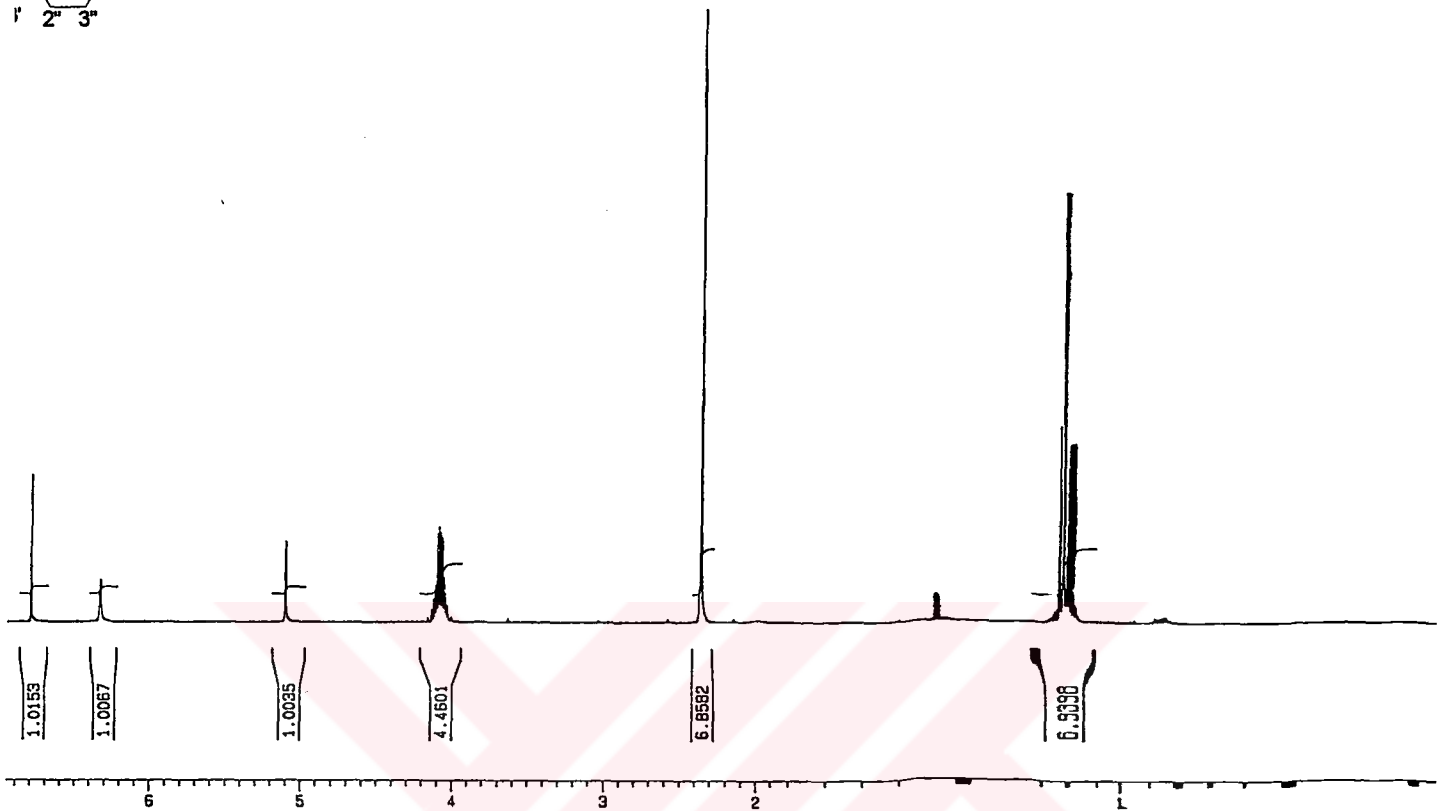
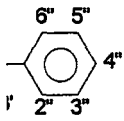
Metod B'de belirtilen miktarlarda 6-formil flavon, etilasetoasetat ve amonyak 12 saat isopropanol içinde geri çeviren soğutucu altında 95°C'de ısıtıldı. İsoopropanol uçuruldu ve Hekzan:Etilasetat (3:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı ve E.N=200°C olan 275mg(%58) ürün elde edildi.

$R_f = 0.46$ (Solvan 1)

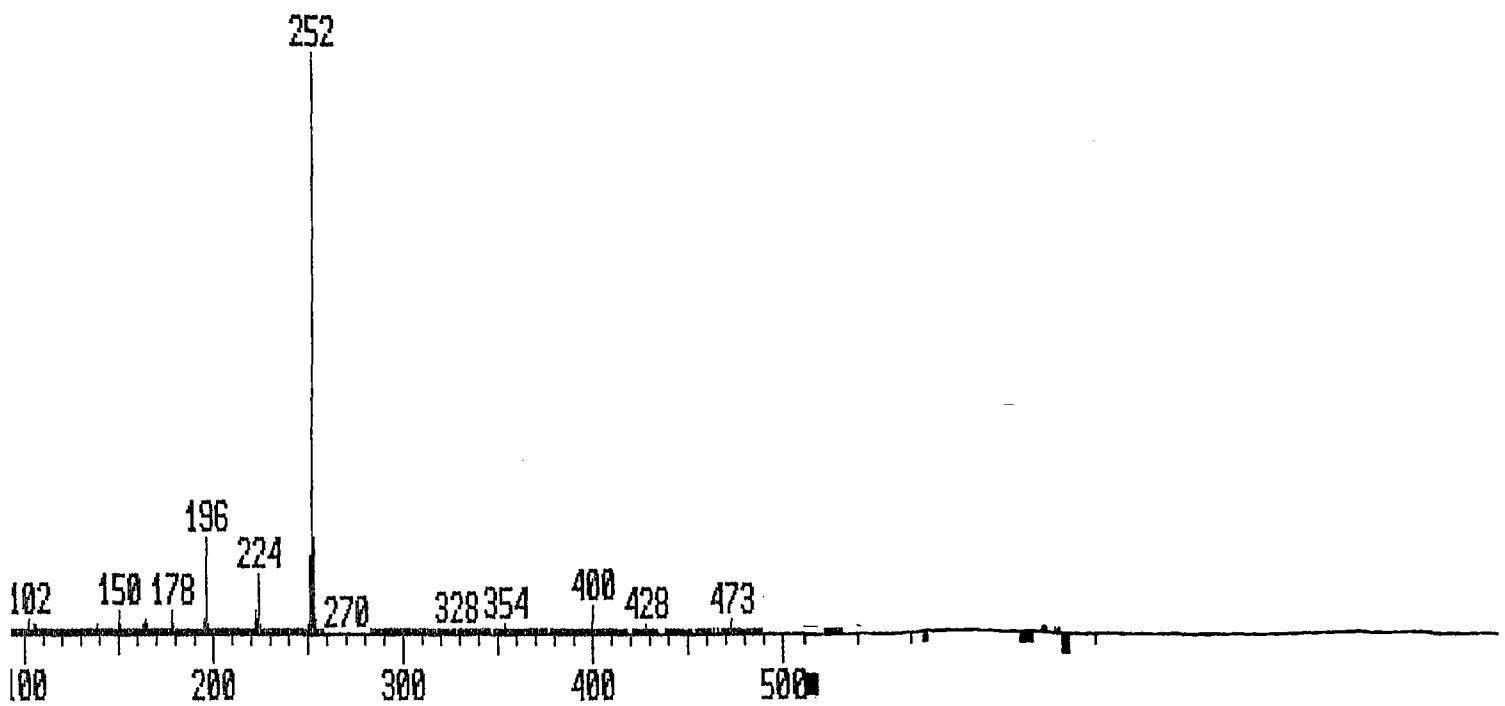
IR Spektrumu (KBr) cm^{-1} =1625(CO gerilme(γ -piron)), 1680(CO gerilme (ester)), 3300 (NH gerilme), 1510 (NH eğilme)

UV Spektrumu λ_{max} (EtOH) nm (log ϵ)= 207.6(4.65), 260.6(4.56), 299.2(4.50)

^1H NMR Spektrumu (TMS, CDCl_3) δ ppm (Spektrum-7)=1.20(t, 6H, CH_2CH_3) ,2.35 (s, 6H, 2,6- CH_3), 4.10(q, 4H, CH_2CH_3), 5.10 (s, 1H, H-4), 6.35 (s, 1H, NH) , 6.80 (s, 1H, H-3'), 7.45 (d, 1H, H-8'), 7.55 (m, 3H, H-3'',4'',5''), 7.75 (dd, 1H, H-7'), 7.90 (dd, 2H, H-2'',6''), 8.10 (d, 1H, H-5')



e (%X) (Spektrum-8) = 473(M⁺), 444, 428, 400, 382, ~~354~~ 4,
178, 150, 102, 77



3.3.3 Di tert-butil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin dikarboksilat (3a):

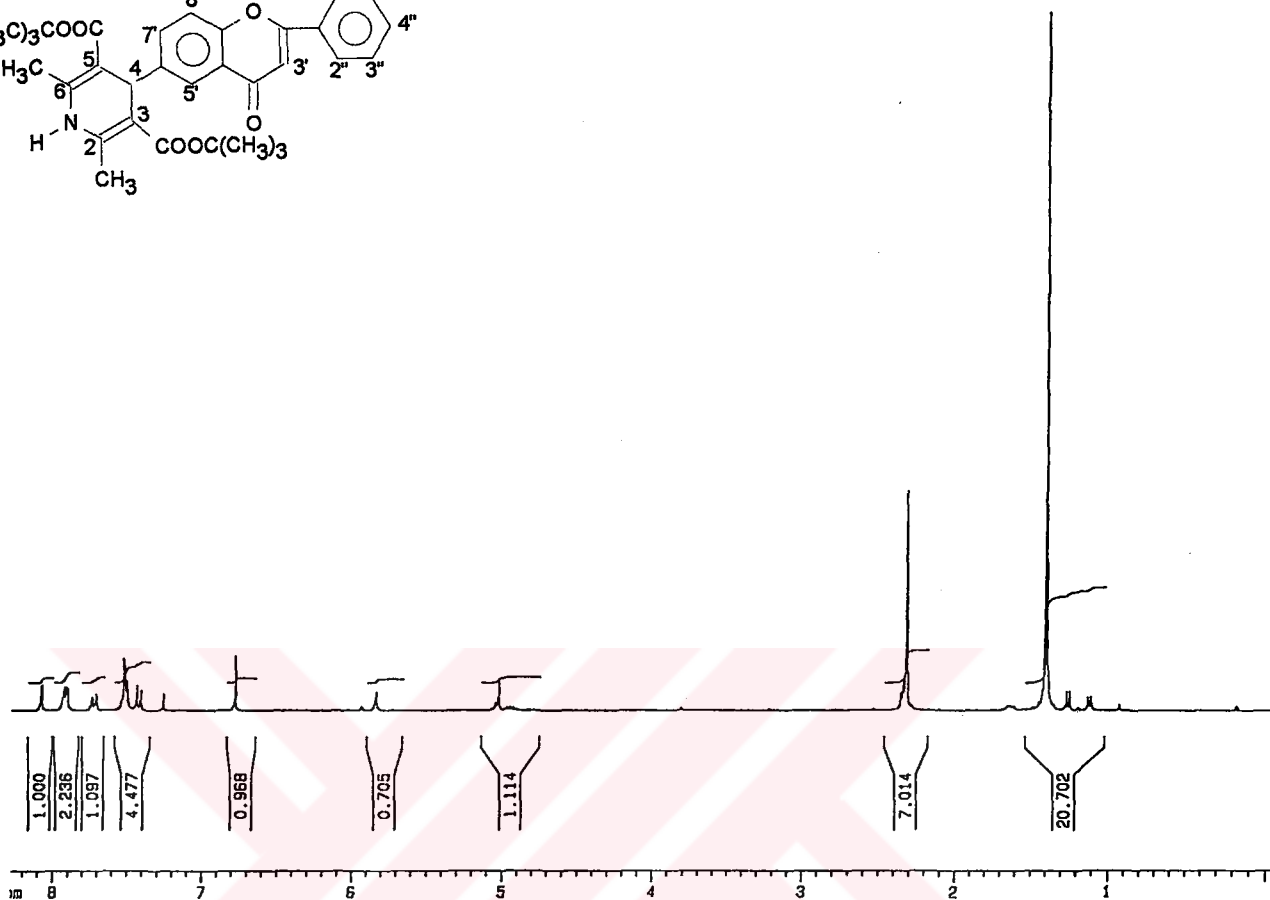
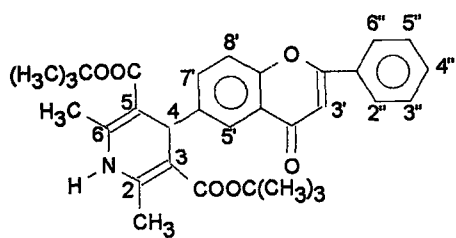
Metod B'de belirtilen miktarlarda 6-formil flavon, tert-butilasetoasetat ve amonyak 10 saat isopropanal içinde geri çeviren soğutucu altında 95°C'de ısıtıldı. İsoopropanol uçuruldu ve Hekzan:Etilasetat (3:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. E.N=238°C olan 125 mg(%24) ürün elde edildi.

$R_f = 0.58$ (Solvan 1)

IR Spektrumu (KBr) cm^{-1} (Spektrum-3) = 1630 (CO gerilme(γ piron)), 1690 (CO gerilme(ester)), 3320(NH gerilme), 1510(NH eğilme)

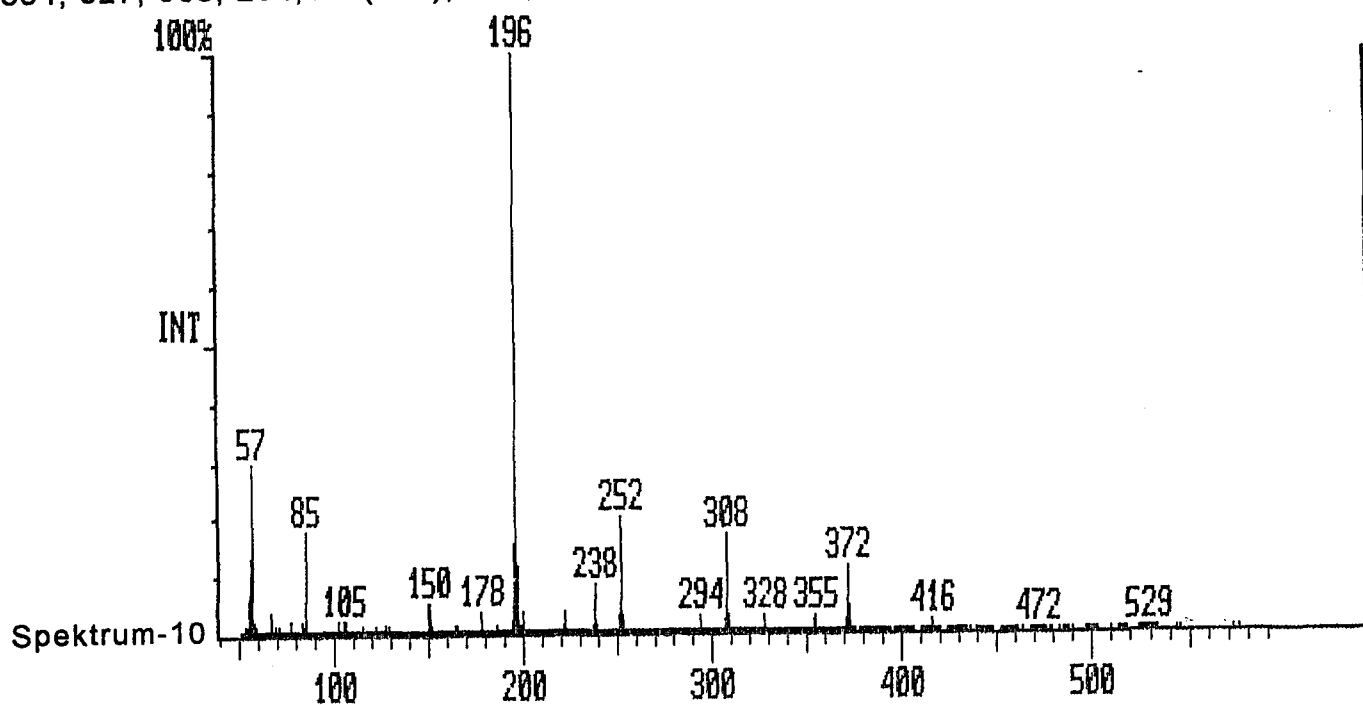
UV Spektrumu λ_{max} (EtOH) nm (log ϵ) = 203.8(4.64), 259(4.48), 298.6(4.43)

^1H NMR Spektrumu (TMS, CDCl_3) δ ppm (Spektrum-9) = 1.40 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)
2.35 (s, 6H, 2,6- CH_3), 5.05 (s, 1H, H-4), 5.85 (s, 1H, NH), 6.80 (s, 1H, H-3'), 7.45 (d, 1H, H-8'), 7.55 (m, 3H, H-3'',4'',5''), 7.75 (dd, 1H, H-7'), 7.95 (dd, 2H, H-2'',6''), 8.10 (d 1H, H-5')



Spektrum-9

Kütle Spektrumu m/e (%X) (Spektrum-10)= 529(M⁺), 472, 456, 428, 383, 354, 327, 308, 254, 196(100), 178, 150, 102



3.3.4 Diallil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il)-3,5-piridindikarboksilat (4a):

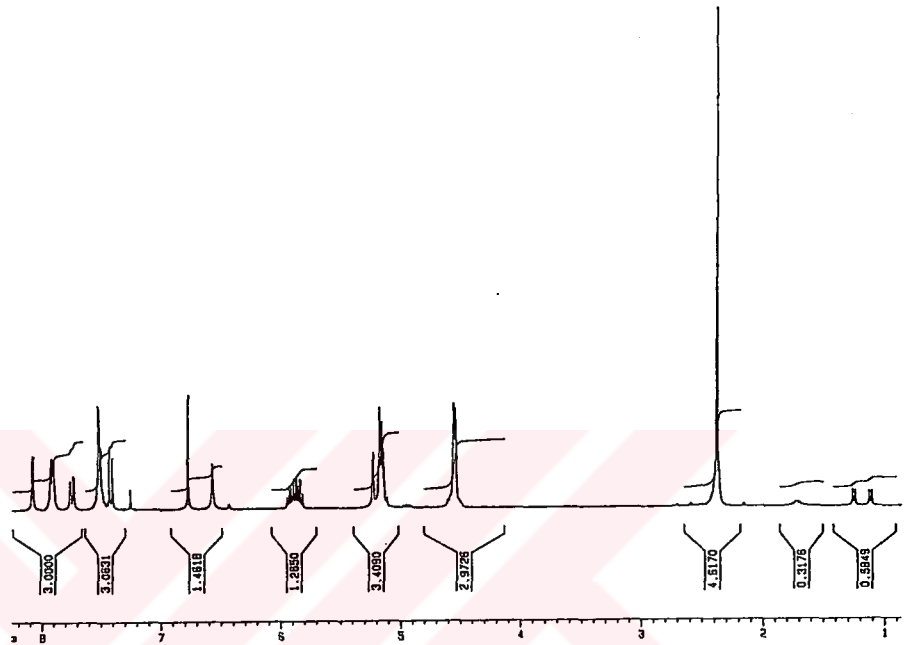
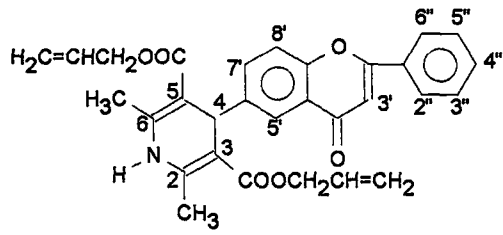
Metod B'de belirtilen miktarlarda 6-formil flavon, allilasetoasetat ve amonyak 10 saat isopropanol içinde geri çeviren soğutucu altında 95°C'de ısıtıldı. Isopropanol uçuruldu , Hekzan:Etilasetat(3:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve E.N=199°C olan 120 mg(%25)ürün elde edildi.

Rf =0.52 (Solvan 1)

IR Spektrumu (KBr) cm^{-1} =1625 (CO gerilme (γ piron)), 1700(CO gerilme (ester)), 3320(NH gerilme), 1500 (NH eğilme)

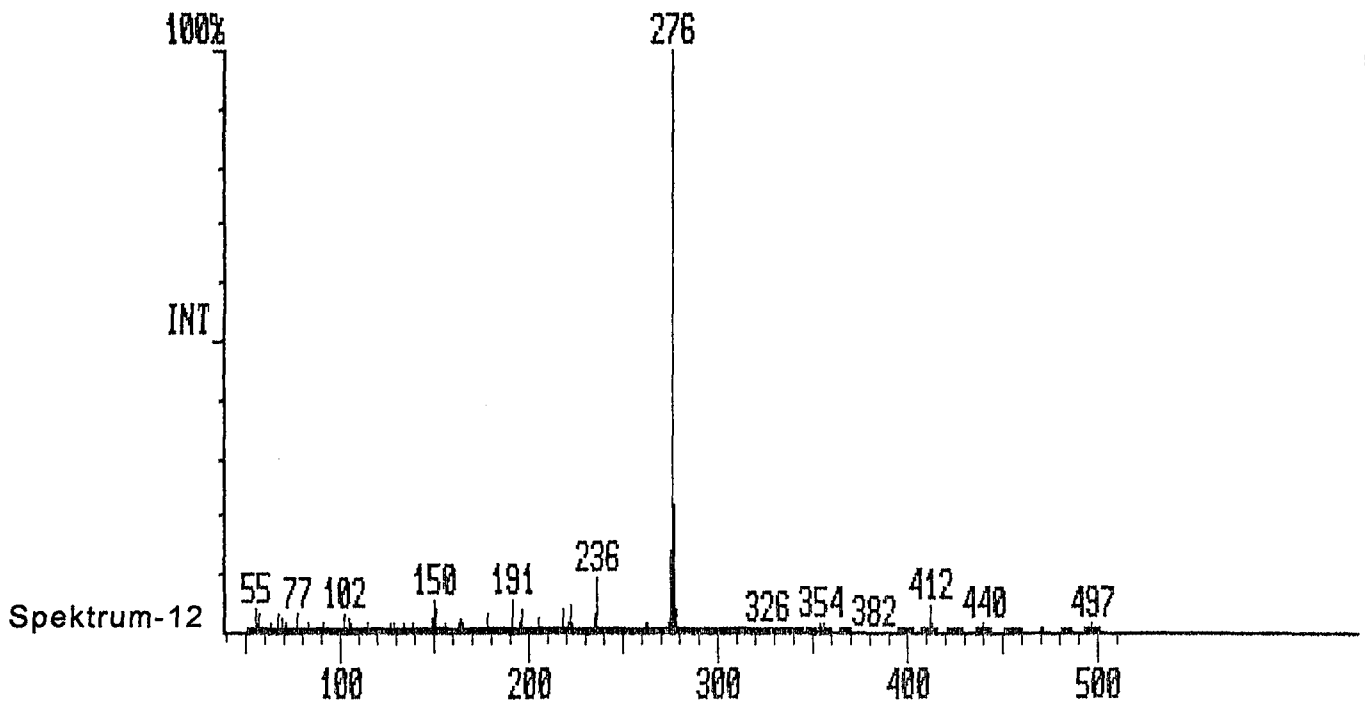
UV Spektrumu λ_{max} (EtOH) nm (log ϵ) = 209(4.68),260.4(4.71),299.2(4.60)

^1H NMR Spektrumu (TMS, CDCl_3) δ ppm (Spektrum-11)=2.40 (s, 6H, 2,6- CH_3) , 4.55 (d, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.15 (d, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.25 (s, 1H, H-4), 5.85 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 6.55 (s, 1H, NH), 6.78 (s, 1H, H-3'), 7.42 (d, 1H, H-8'), 7.53 (m, 3H, H-3'',4'',5''), 7.75 (dd, 1H, H-7'), 7.92 (dd, 2H, H-2'',6''), 8.08 (d, 1H, H-5')



Spektrum-11

Kütle Spektrumu m/e (%X) (Spektrum-12)= 497(M^+), 456, 440, 412, 383, 354, 327, 276(100), 178, 150, 102, 77



3.3.5 N,N'-difenil[1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il)] 3,5-piridin didikarboksamid (5a):

0.25g(0.001mol) 6-formil flavon, 0.36g (0.002mol) asetoasetanilid ve 0.25ml amonyak isopropanol içinde 13 saat geri çeviren soğutucu altında 95°C'de ısıtıldı.İsopropanol uçuruldu. Kalıntı Tetrahidrofuranda ısıtılarak çözüldü ve süzüldü.Daha sonra oluşan çökelek süzüldü ve sıcak Etilasetat ile yıkandı. E.N=267°C olan 170mg(%30) ürün elde edildi.

$R_f = 0.23$ (Solvan 3), 0.37 (Solvan 1), 0.64 (Solvan 2)

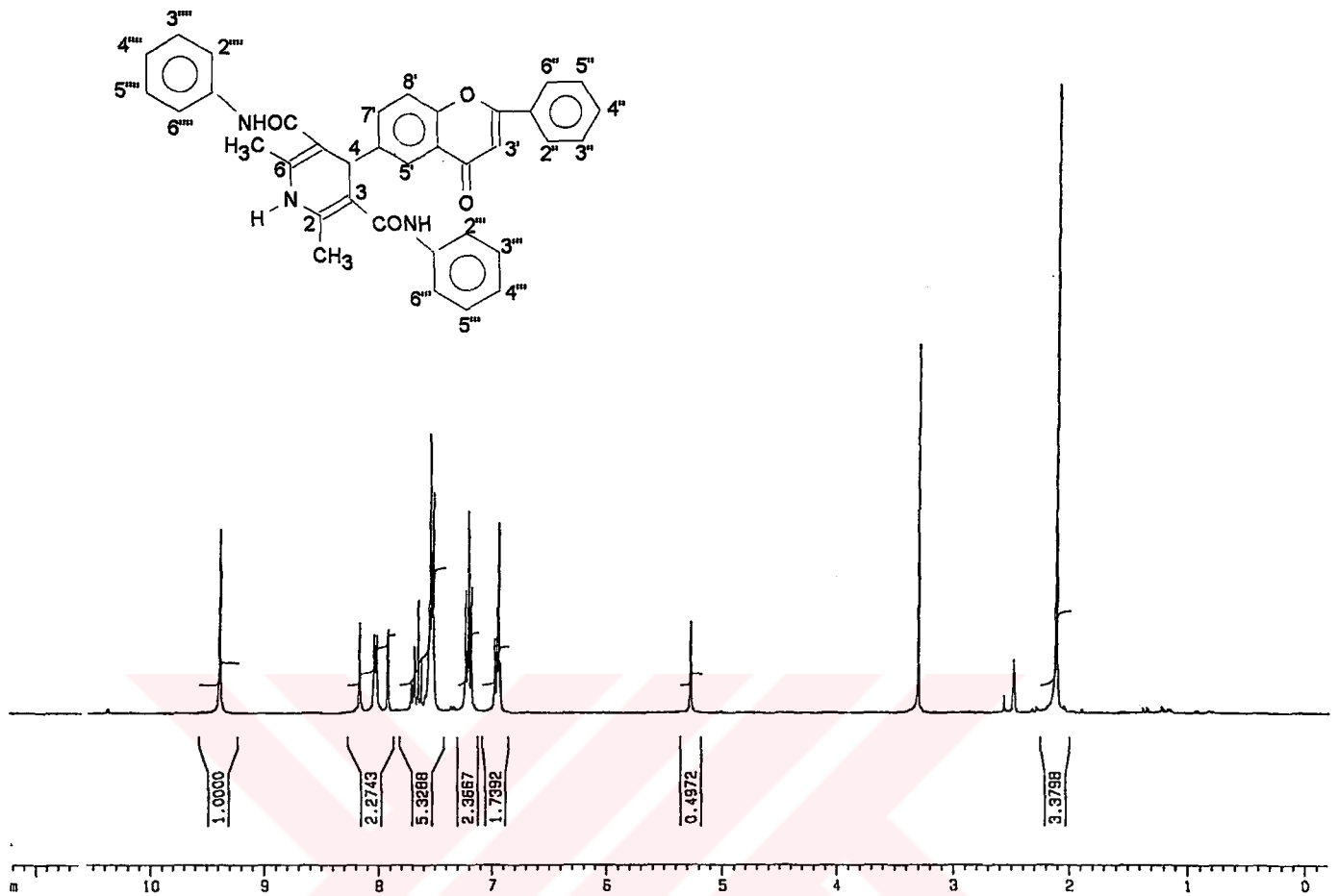
Elemanter Analiz

	%C	%H	%N
Hesaplanan	76.19	7.40	5.11
Bulunan	75.74	7.22	4.97

IR Spektrumu (KBr) cm^{-1} =1630 (CO gerilme(γ -piron)), 1620(CO gerilme (amid)), 3300(NH gerilme), 1500(NH eğilme), 1580 (NH eğilme(amid II))

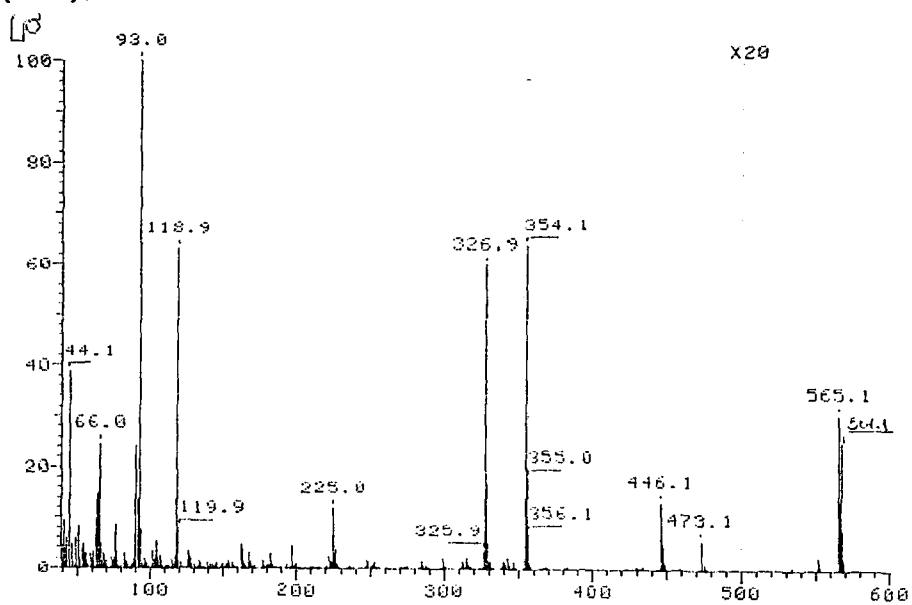
UV Spektrumu λ_{max} (EtOH) nm (log ϵ) = 208(4.75),260.2(4.73),291.2(4.54)

^1H NMR Spektrumu (TMS, CDCl_3) δ ppm (Spektrum-13)=2.15 (s, 6H, 2,6-CH₃), 5.30 (s, 1H, H-4), 6.95 (m, 3H, H-3',4'',4'''), 7.25 (m, 4H, H-3'',3''',5'',5'''), 7.55 (m, 7H, H-3'',4'',5'', 2'',2''', 6'',6'''), 7.65 (d, 1H, H-8'), 7.70 (dd, 1H, H-7'), 7.95 (d, 1H, H-5'), 8.05 (dd, 2H, H-2'',6''), 8.20 (s, 1H, NH), 9.40 (s, 2H, CONH)



Spektrum-13

Kütle Spektrumu m/e (%X) (Spektrum-14) = 567 (M⁺), 475, 447, 383, 354, 327, 119, 93(100), 77



Spektrum-14

3.3.6 Metil,etil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il)3,5-piridin dikarboksilat (6a):

Metod A'da belirtilen miktarlarda 6-formil flavon, metilasetoasetat, etilaminokrotonat isopropanol içinde 8 saat geri çeviren soğutucu altında 95°C'de ısıtıldı. Isopropanol uçuruldu. Hekzan:Etilasetat (1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve E.N=197°C olan 125mg (%27) ürün elde edildi.

Rf =0.51(Solvan 2), 0.38(Solvan 3)

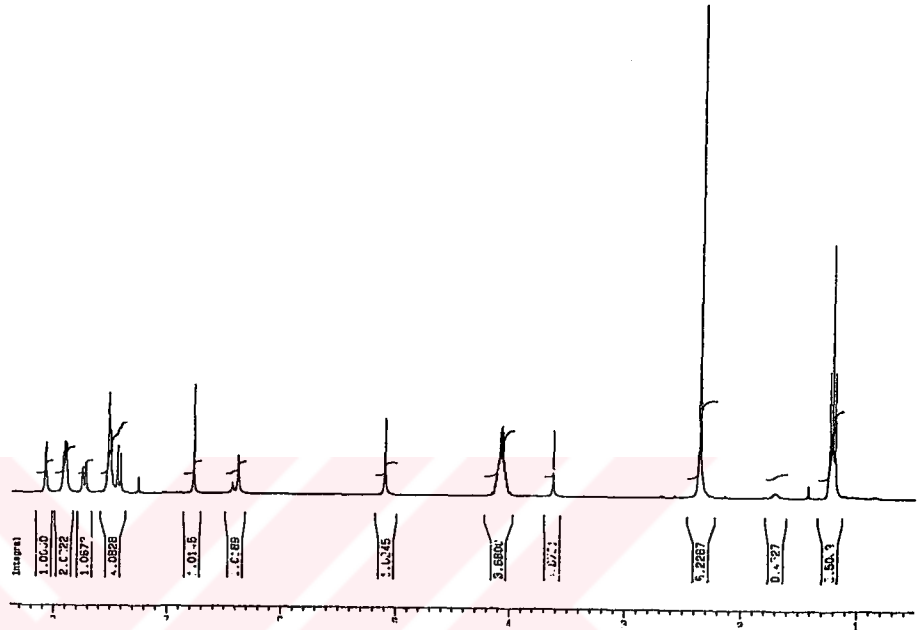
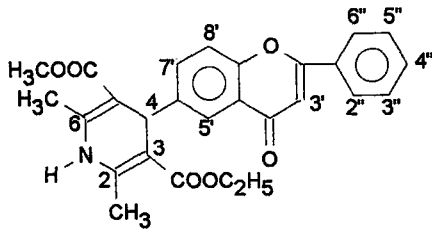
Elemanter Analiz

	%C	%H	%N
Hesaplanan	70.59	3.05	5.45
Bulunan	70.86	2.77	5.85

IR Spektrumu (KBr) cm^{-1} =1630(CO gerilme (γ -piron)), 1690 ve 1700(CO gerilme (ester)), 3340(NH gerilme),1500(NH eğilme)

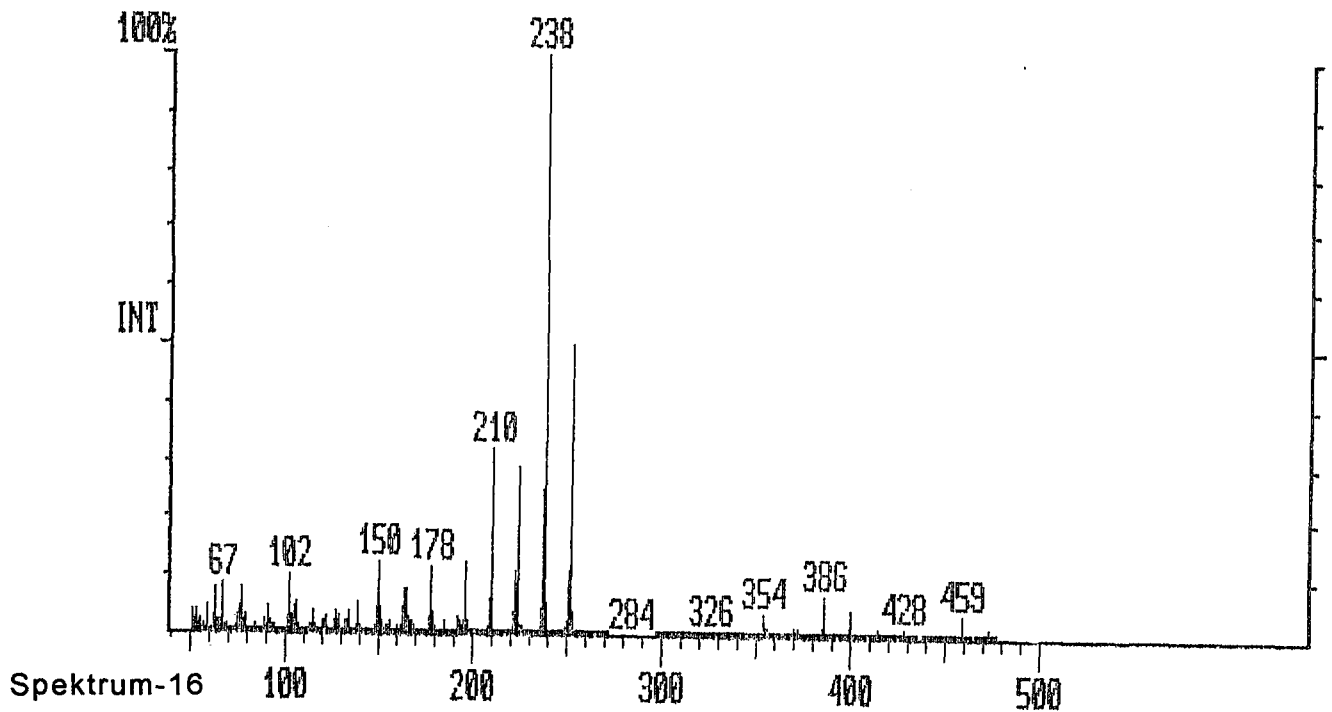
UV Spektrumu λ_{max} (EtOH) nm (log ϵ) = 207.6(4.48),261.4(4.47),298.8(4.35)

^1H NMR Spektrumu (TMS, CDCl_3) δ ppm (Spektrum-15)=1.25(t, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.35 (s, 6H, 2,6- CH_3), 3.60 (s, 3H, COOCH_3), 4.05 (q, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5.10 (s, 1H, H-4), 6.45 (s, 1H, NH), 6.78 (s, 1H, H-3'), 7.45 (d, 1H, H-8'), 7.50 (m, 3H, H-3'',4'',5''), 7.75 (dd, 1H, H-7'), 7.90 (dd, 2H, H-2'',6''), 8.08 (d, 1H, H-5')



Spektrum-15

Kütle Spektrumu m/e (%X) (Spektrum-16)= 459 (M⁺), 444, 430, 428, 414, 400, 386, 383, 354, 327, 238(100), 178, 150, 102



3.3.7 Metil,tert-butil, 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin dikarboksilat (7a):

Metod A'da belirtilen miktarlarda 6-formil flavon, tert-butilasetoasetat ve metilaminokrotonat isopropanol içinde 8 saat geri çeviren soğutucu altında 95°C'de ısıtıldı. Isopropanol uçuruldu. Hekzan:Etilasetat(1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve E.N=194°C olan 150mg(%31) ürün elde edildi.

Rf = 0.51 (Solvan 2), 0.38 (Solvan 3)

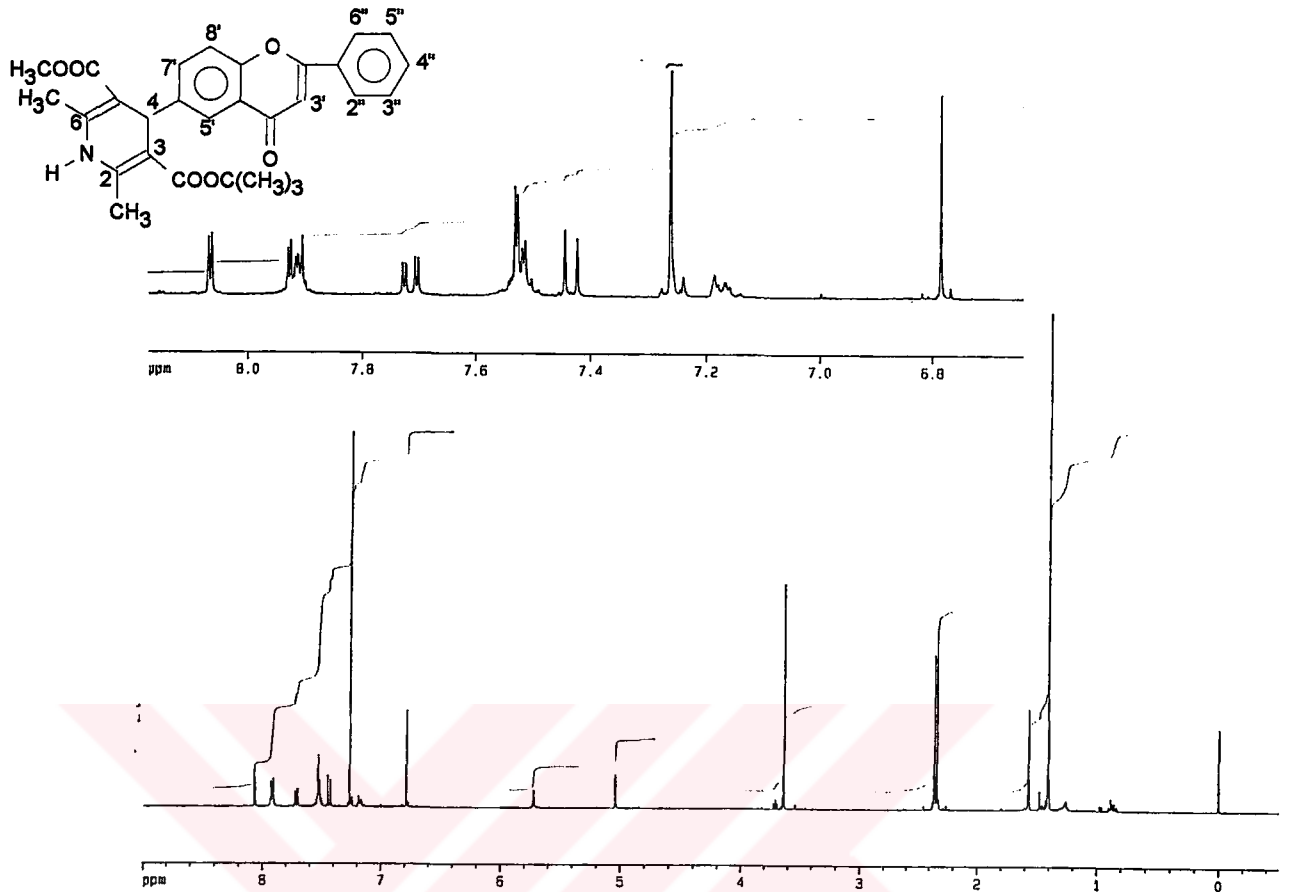
Elemanter Analiz

	%C	%H	%N
Hesaplanan	71.34	2.87	5.95
Bulunan	71.60	3.36	6.35

IR Spektrumu (KBr) cm^{-1} =1630(CO gerilim (γ -piron)), 1680 ve 1700 (CO gerilim (ester)),3320(NH gerilim),1500 (NH eğilme)

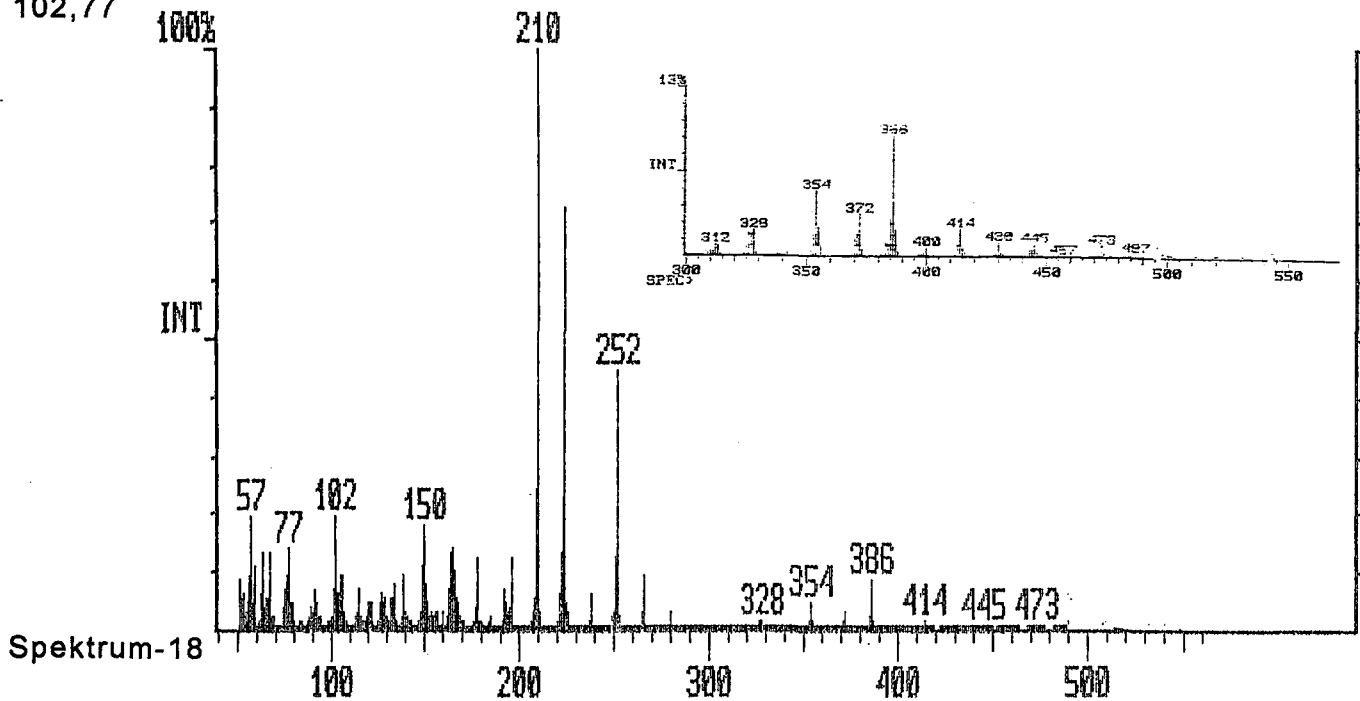
UV Spektrumu λ_{max} (EtOH) nm (log ϵ) = 207.4(4.48),260.4(4.46),299.2(4.35)

^1H NMR Spektrumu (TMS, CDCl_3) δ ppm (Spektrum-17)=1.4 (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.3 (s, 3H, 2- CH_3), 2.35 (s, 3H, 6- CH_3), 3.65 (s, 3H, COOCH_3), 5.05 (s, 1H, H-4), 5.70 (s, 1H, NH), 6.80 (s, 1H, H-3'), 7.45 (d, 1H, H-8'), 7.50 (m, 3H, H-3'',4'',5''), 7.70 (dd, 1H, H-7'), 7.90 (dd, 2H, H-2'',6''), 8.08 (d, 1H, H-5')



Spektrum-17

Kütle Spektrumu m/e (%X) (Spektrum-18)= 487(M⁺), 473, 457, 445, 430, 414, 400, 386, 372, 354, 328, 266, 252, 238, 224, 210(100), 196, 178, 150, 102,77



3.3.8 Allil,metil,1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il)3,5-piridin dikarboksilat (8a):

Metod A'da belirtilen miktarlarda 6-formil flavon, allilasetoasetat ve metilaminokrotonat isopropanol içinde 10 saat geri çeviren soğutucu altında 95°C'de ısıtıldı.İsopropanol uçuruldu.Hekzan:Etilasetat(1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve E.N=177°C olan 185mg (%40) ürün elde edildi.

Rf = 0.46(Solvan 1)

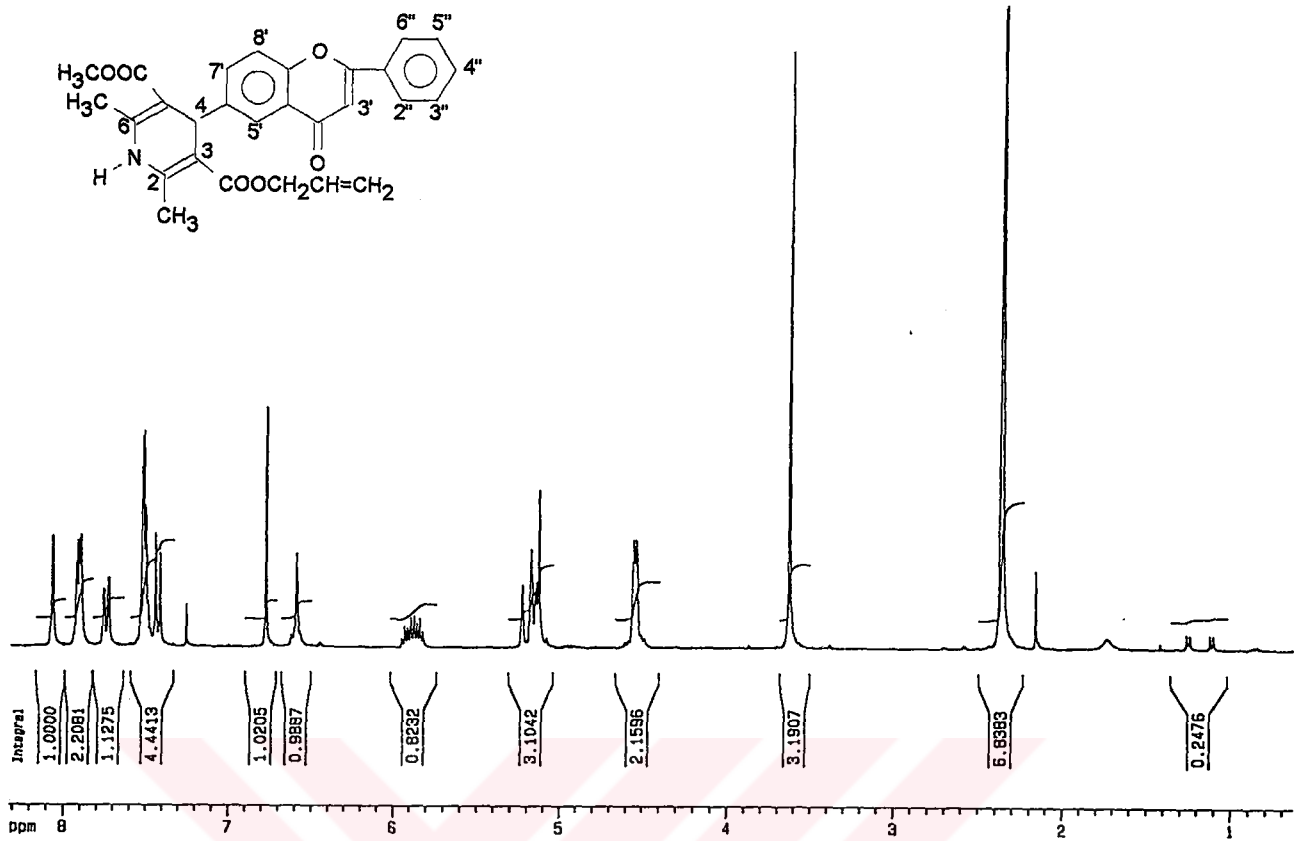
Elemantar Analiz

	%C	%H	%N
Hesaplanan	71.34	2.97	5.31
Bulunan	72.18	3.06	5.53

IR Spektrumu (KBr) cm^{-1} (Spektrum-4) = 1640(CO gerilim (γ -piron)),1710(CO gerilim(ester)),3320(NH gerilim),1500(NH eğilme)

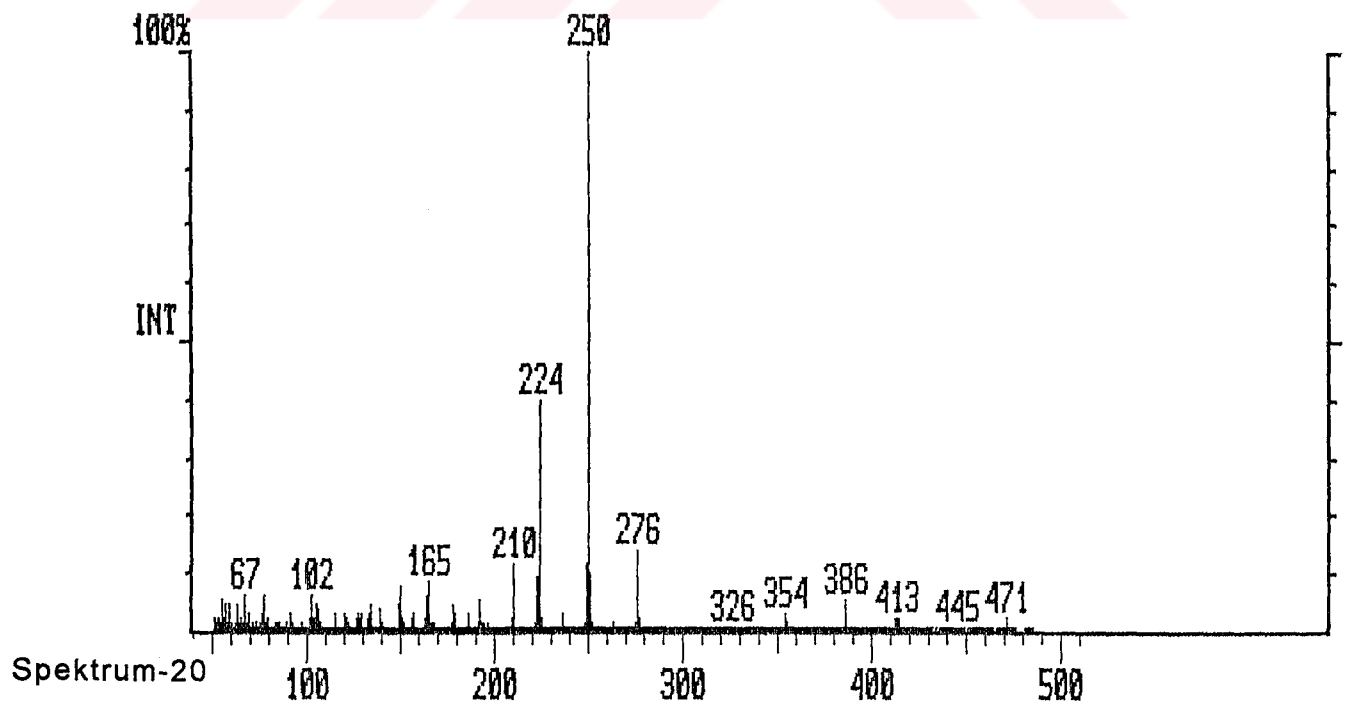
UV Spektrumu λ_{max} (EtOH) nm (log ϵ)(Spektrum-1)= 204(4.44),260.4(4.39), 298.8(4.28)

^1H NMR Spektrumu (TMS, CDCl_3) δ ppm (Spektrum-19)= 2.35 (s, 6H, 2,6- CH_3) , 3.65 (s, 3H, COOCH_3), 4.55 (d, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.15 (d, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20 (s, 1H, H-4), 5.90 (m, 1H, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.60 (s , 1H, NH), 6.80 (s, 1H, H-3'), 7.45 (d, 1H, H-8'), 7.50 (m, 3H, H-3'',4'',5''), 7.75 (dd, 1H, H-7'), 7.90 (dd, 2H, H-2'',6''), 8.08 (d, 1H, H-5')



Spektrum-19

Kütle Spektrumu m/e (%X) (Spektrum-20)= 471 (M⁺), 456, 440, 430, 414, 412, 383, 354, 327, 250(100), 192, 178, 150, 102, 77



3.3.9 Metil,N-fenil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il)3,5-piridin karboksilat,karboksamid (9a):

0.25g(0.001mol) aldehit, 0.18g(0.001mol)asetoasetanilid ve 0.115g (0.001mol) metilaminokrotonat isopropanol içinde 15 saat geri çeviren soğutucu altında 95°C'de ısıtıldı.İsopropanol uçuruldu.Hekzan:Etilasetat(1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve E.N=208°C olan 60mg(%12) ürün elde edildi.

Rf = 0.69(Solvan 1)

Elemantar Analiz

	%C	%H	%N
Hesaplanan	73.52	5.14	5.53
Bulunan	73.72	5.64	5.63

IR Spektrumu (KBr) cm^{-1} = 1620(CO gerilim (γ -piron)), 1635 (CO gerilim(amid)), 1685 (CO gerilim(ester)), 3330(NH gerilim),1500(NH eğilme), 1590(NH eğilme(amidli))

UV Spektrumu λ_{max} (EtOH) nm (log ϵ) = 207.6(4.61),260.2(4.50),298.8(4.29)

^1H NMR Spektrumu (TMS, DMSO- d_6) δ ppm (Spektrum-21)= 2.05 (s, 3H, 2-CH₃) , 2.25 (s, 3H, 6-CH₃), 3.50(s, 3H, COOCH₃), 5.05 (s, 1H, H-4), 7.00 (m, 2H, H-3',4'''), 7.22 (dd, 2H, H-3''',5'''), 7.50-7.60 (m, 5H, H-3'',4'',5'',2'',6'''), 7.62 (d, 1H, H-8'), 7.68 (d, 1H, H-7'), 7.82 (d, 1H, H-5'), 8.08 (dd, 2H, H-2'',6''), 8.62 (s, 1H, NH), 9.60 (s, 1H, CONH)

3.3.10 Etil,tert-butil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il)3,5-piridin dikarboksilat (10a):

Metod A'da belirtilen miktarlarda 6-formil flavon, tert-butilasetoasetat ve etilaminokrotonat isopropanol içinde 8 saat geri çeviren soğutucu altında 95°C'de ısıtıldı. Isopropanol uçuruldu. Hekzan:Etilasetat(1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve E.N=206°C olan 125mg (%25) ürün elde edildi.

$R_f = 0.49$ (Solvan 1)

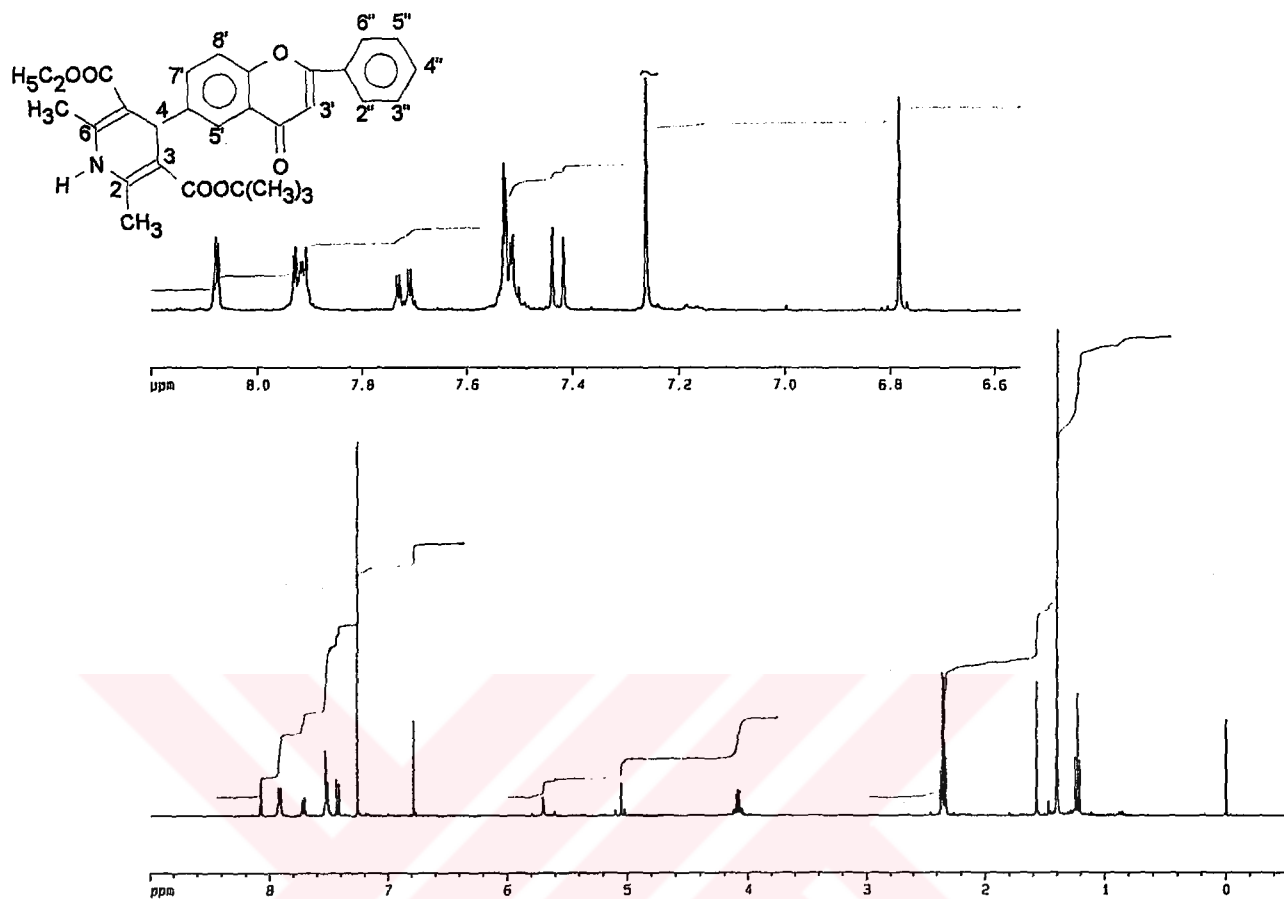
Elemanter Analiz

	%C	%H	%N
Hesaplanan	71.86	2.79	6.19
Bulunan	71.91	3.05	6.19

IR Spektrumu (KBr) cm^{-1} = 1620(CO gerilme (γ -piron)), 1685 ve 1700(CO gerilme (ester)), 3300 (NH gerilme), 1510(NH eğilme)

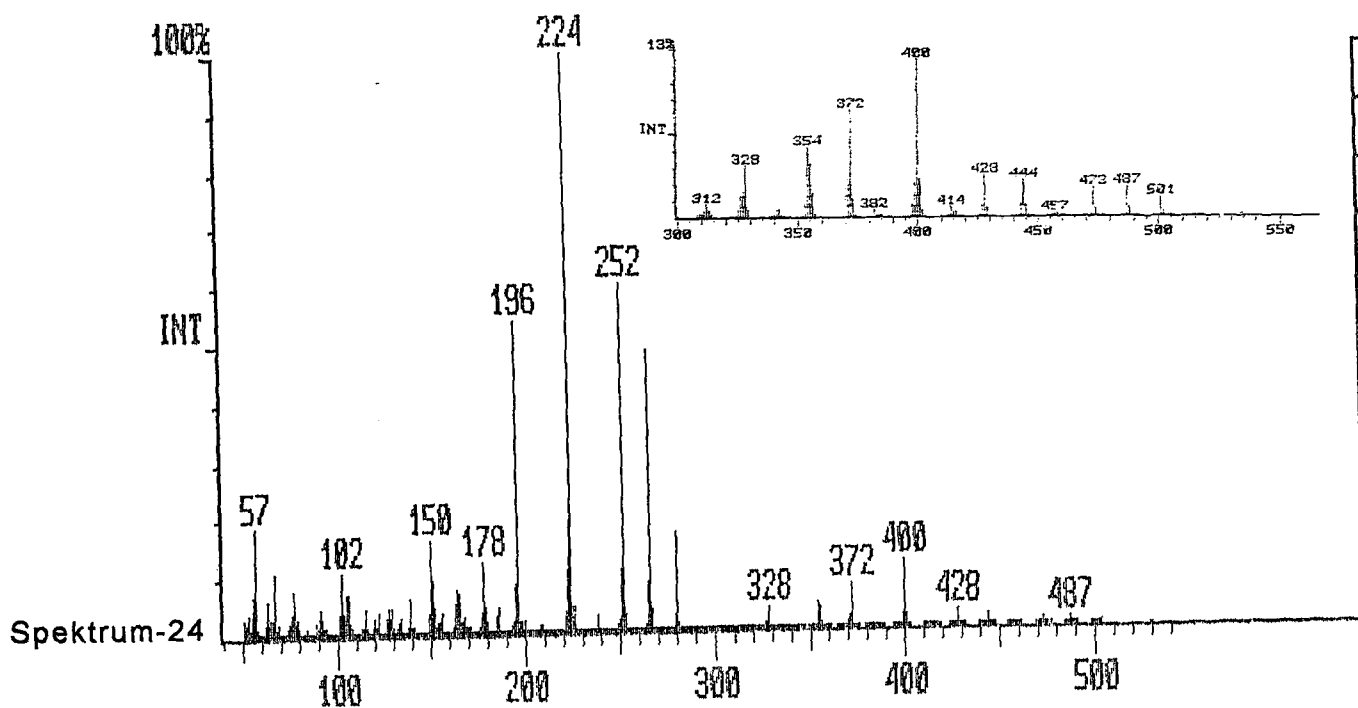
UV Spektrumu λ_{max} (EtOH) nm (log ϵ)= 207.8(4.50),260.4(4.50),298.4(4.38)

^1H NMR Spektrumu (TMS, CDCl_3) δ ppm(Spektrum-23)= 1.2(t, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.4 (s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.3 (s, 3H, 2-CH₃), 2.35 (s, 3H, 6-CH₃), 4.05 (q, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5.05 (s, 1H, H-4), 5.70 (s, 1H, NH), 6.80 (s, 1H, H-3'), 7.45 (d, 1H, H-8'), 7.50 (m, 3H, H-3'',4'',5''), 7.75 (dd, 1H, H-7'), 7.90 (dd, 2H, H-2'',6''), 8.05 (d, 1H, H-5')



Spektrum-23

Kütle Spektromu m/e (%X) (Spektrum-24)= 501(M⁺), 487, 473, 457, 428, 414, 372, 354, 328, 280, 266, 252, 224(100), 196, 178, 150, 102, 77



3.3.11 Etil,allil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin dikarboksilat (11):

Metod A'da belirtilen miktarlarda 6-formil flavon, allilasetoasetat ve etilamino-krotonat isopropanol içinde 10 saat geri çeviren soğutucu altında 95°C'de ısıtıldı. İsoopropanol uçuruldu. Hekzan: Etilasetat(1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve E.N=199°C olan 110mg(%23) ürün elde edildi.

Rf =0.51(Solvan 2), 0.49(Solvan 1)

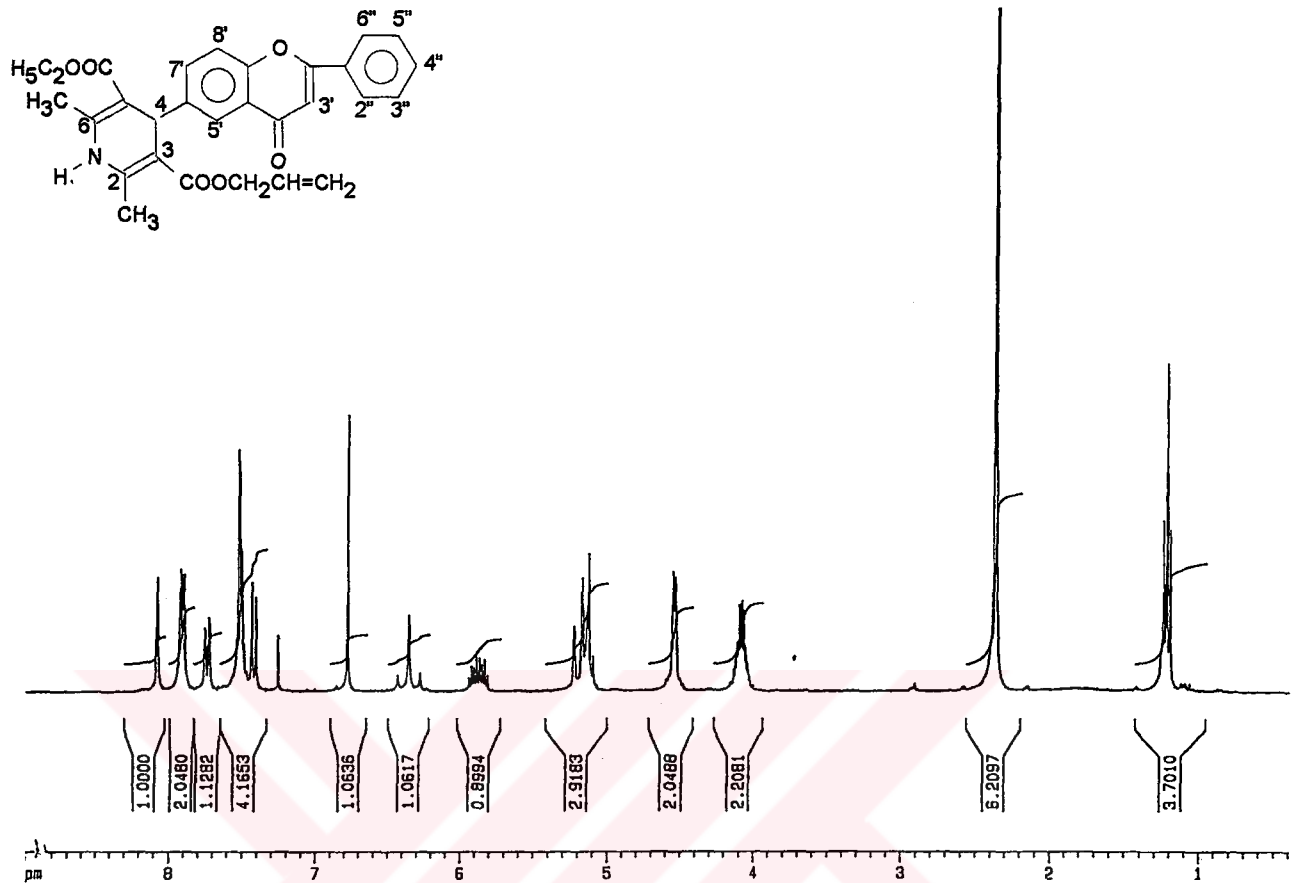
Elemanter Analiz

	%C	%H	%N
Hesaplanan	71.75	2.89	5.57
Bulunan	72.41	2.76	5.70

IR Spektrumu (KBr) cm^{-1} = 1640(CO gerilme(γ -piron)), 1680 ve 1705(CO gerilme(ester)), 3330 (NH gerilme), 1500(NH eğilme)

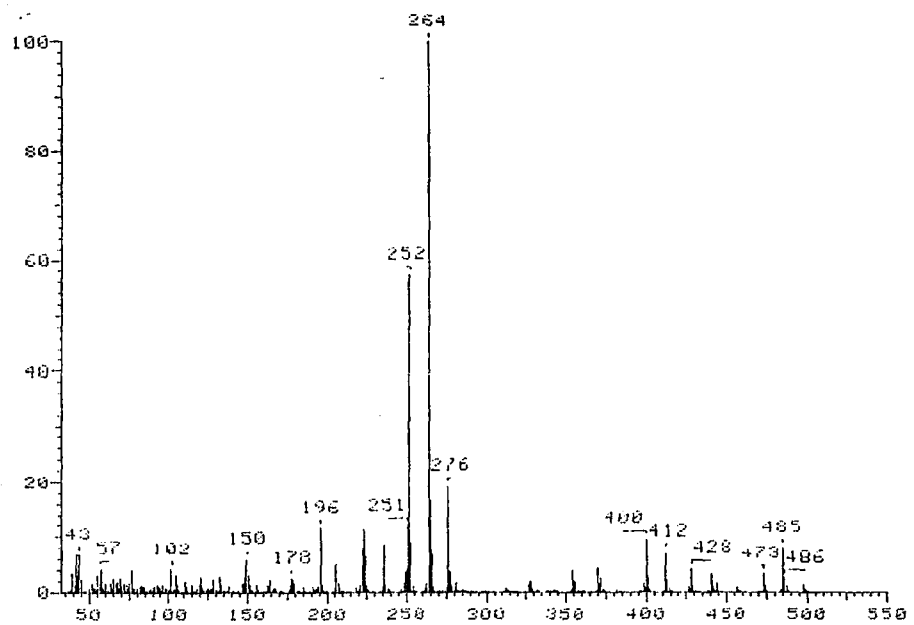
UV Spektrumu λ_{max} (EtOH) nm (log ϵ) =205(4.50),260(4.43),299(4.33)

^1H NMR Spektrumu (TMS, CDCl_3) δ ppm(Spektrum-25)=1.20 (t, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.35 (s, 6H, 2,6- CH_3), 4.05 (q, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.55 (d, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.15 (d, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20 (s, 1H, H-4), 5.85 (m, 1H, $\text{COOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.35 (s, 1H, NH), 6.78 (s, 1H, H-3'), 7.45 (d, 1H, H-8'), 7.50 (m, 3H, H-3'',4'',5''), 7.75 (dd, 1H, H-7'), 7.90 (dd, 2H, H-2'',6''), 8.08 (d, 1H, H-5')



Spektrum-25

Kütle Spektrumu m/e (%X) (Spektrum-26)= 485(M⁺), 456, 440, 428, 412, 400, 383, 354, 327, 264(100), 196, 178, 150, 102, 77



Spektrum-26

3.3.12 Etil,N-fenil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il)3,5-piridin karboksilat,karboksamid(12a):

0.25 g(0.001mol) 6-formil flavon, 0.18g(0.001mol)asetoasetanilid ve 0.13g(0.001mol) etilaminokrotonat isopropanol içinde 13 saat geri çeviren soğutucu altında 95°C'de ısıtıldı.İsopropanol uçuruldu.Hekzan:Etilasetat (1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve E.N=219°C olan 65 mg(%13) ürün elde edildi.

Rf = 0.64 (Solvan 2), 0.40 (Solvan 1)

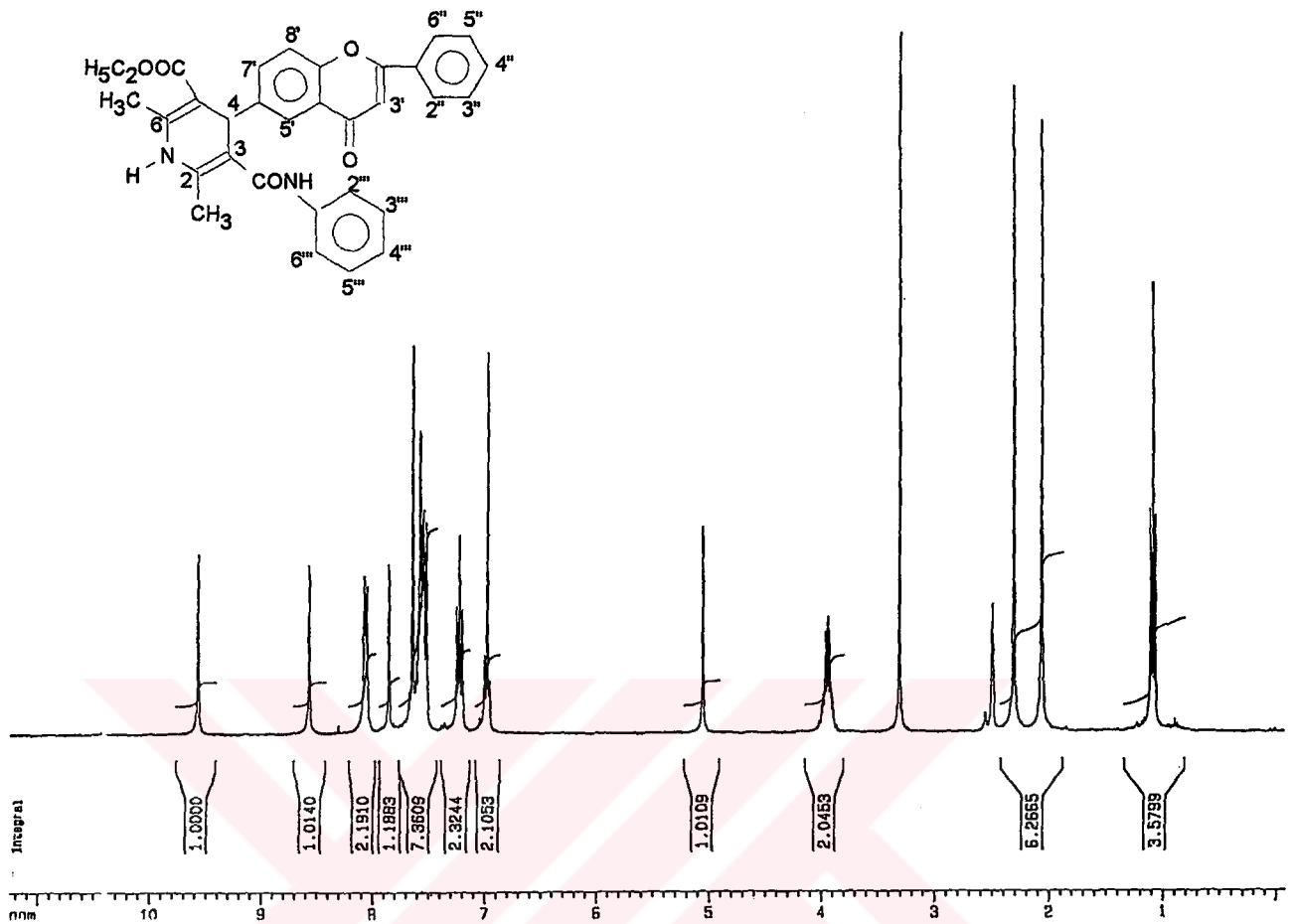
Elemantar Analiz

	%C	%H	%N
Hesaplanan	73.82	5.38	5.38
Bulunan	74.09	5.56	5.05

IR Spektrumu (KBr) cm^{-1} = 1620(CO gerilim (γ -piron), 1685 (CO gerilim(ester)), 1635(CO gerilim(amid)), 3300(NH gerilim), 1500(NH eğilme), 1600(NH eğilme(amidII))

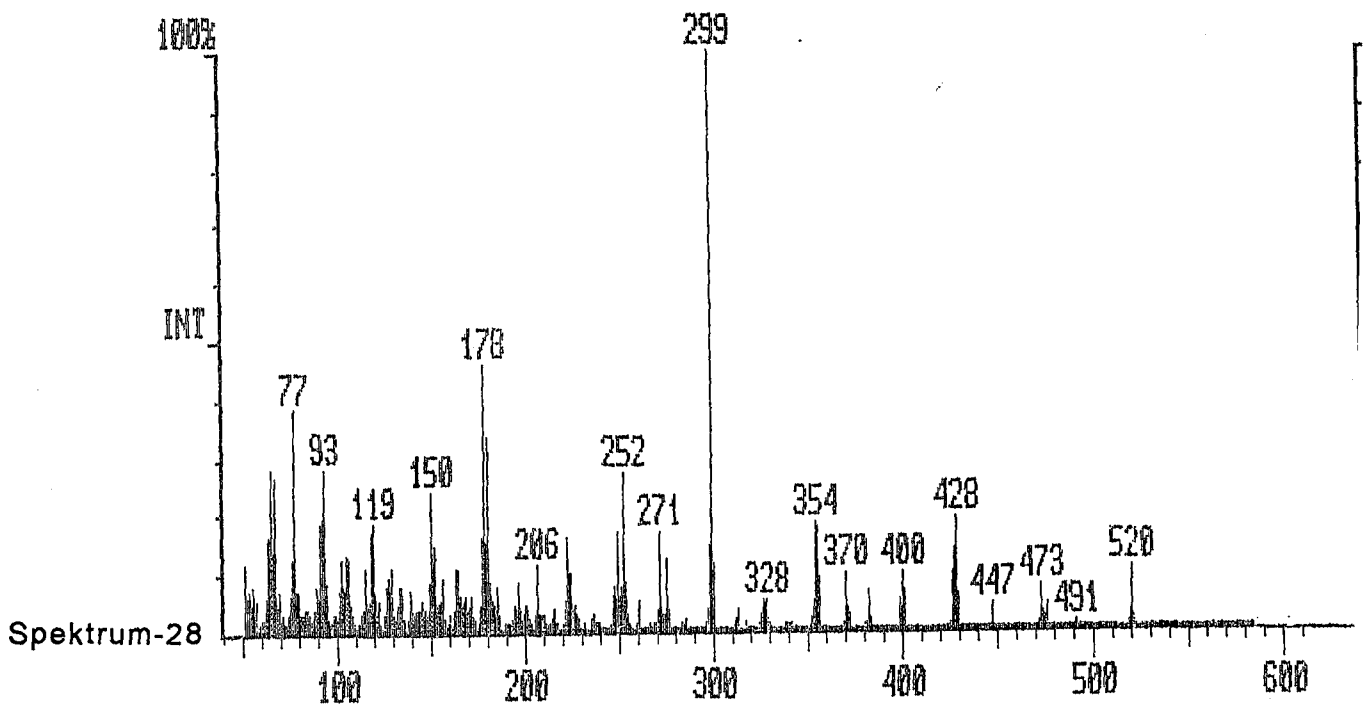
UV Spektrumu λ_{max} (EtOH)nm (log ϵ)(Spektrum-2)= 208(4.73),259.6(4.75), 299(4.50)

^1H NMR Spektrumu (TMS, DMSO- d_6) δ ppm (Spektrum-27)= 1.2 (t, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.05 (s, 3H, 2- CH_3), 2.30 (s, 3H, 6- CH_3), 3.95 (q, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5.05 (s, 1H, H-4), 6.95 (m, 2H, H-3', H-4'''), 7.22 (dd, 2H, H-3''',5'''), 7.55 (m, 5H, H-3'',4'',5'',2'',6'''), 7.60 (d, 1H, H-8'), 7.65 (dd, 1H, H-7'), 7.85 (d, 1H, H-5'), 8.05 (dd, 2H, H-2'',6''), 8.60 (s, 1H, NH), 9.60 (s, 1H, CONH)



Spektrum-27

Kütle Spektrumu m/e (%X) (Spektrum-28) = 520(M⁺), 491, 473, 447, 428, 400, 383, 354, 327, 299(100), 271, 206, 178, 150, 119, 93, 77



V. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu çalışmada "Nifedipin" molekülünün 1,4-DHP halka sisteminin 4.konumundaki aril grubunun, spazmolitik ve koroner dilatör etkilerine ilaveten (18-21) kalsiyum kanal blokör etkisi de bilinen (22) flavon çekirdeğinin A halkasının 6.konumundan süstitüsüyonu sonucu teşekkül edecek 4-heteropolisiklik halka sistemi içeren biyolojik etkili yeni bazı Flavonoid türevi bileşiklere ulaşılması planlanmıştır.

Bu amaçla önce, 1,4-DHP halka sisteminin modifiye Hantzsch yöntemi ile (208) sentezi için gerekli ve 4.konum aril süstitüentini oluşturacak aldehit komponentinin, Flavon karboksaldehit yani 6-formil flavon olarak elde edilmesi gerekmiştir.

Bu sonuncu bileşik, Baker Venkataraman yöntemi ile 2-hidroksi-5-metil asetofenon başlangıç maddesinden hareketle 5 ayrı basamak reaksiyon uygulanması sonucu sentez edilmiştir (Sayfa-94 Şema-17).

Daha sonra , Modifiye Hantzsch yöntemi uygulanırken, 6-formil flavon'un 3.ve 5.konum süstitüentlerinin sırası ile ester veya amid, simetrik veya asimetrik oluşlarına göre gerekli alkilasetoasetat veya asetoasetanilid ile amonyağın ya da alkilasetoasetat veya asetoasetanilid ile aminokrotonatın izopropanol içinde kondansasyonu gerçekleştirilerek (Sayfa-99,Şema-23) orjinal 12 kimyasal bileşik elde edilmiştir.

Hazırlanan türevlerin formül ve bazı fizikokimyasal özellikleri Tablo-8'de (Sayfa-100) bir arada verilmiştir.

Elde edilen türevlerin, saflık kontrolleri E.N ve İ.T.K incelemeleri ile yapıldıktan sonra gerçekleştirilen UV, IR, ¹H NMR, Mass spektral analizleri ile ve gözlenen sinyaller de beklenen yapılarını kanıtlar nitelikte bulunmuştur.

Elementer analiz, türevlerin birçoğu için gerçekleştirilmiş ve bu analiz sonuçlarının da ilgili yapıları doğruladığı tespit edilmiştir.

Elde edilen türevlerinin NMR spektrumları incelendiğinde şu noktalar dikkat çekici bulunmuştur:

1) Molekülün flavon bölümünde (Formül-22, sayfa 105), A halkasını H-5' protonu γ -piron halkasının karbonil grubunun etkisiyle daha düşük alanda ve amid içeren türevler için fenil halkasının anizotropik etkisiyle 7.82-7.95 ppm değerlerinde , diğer türevler içinse 8.05-8.10ppm değerlerinde izlenmiştir. A halkasının H-7' ve H-8' protonları, sırasıyla 7.65-7.75ppm ve 7.42-7.65ppm , B halkasının H-2'' ve H-6'' protonları 7.90-8.05ppm, H-3'',4'',5'' protonları 7.50-7.55ppm, C halkasının H-3' protonu da 6.78-7.00ppm aralıklarında gözlenmiştir.

2) DHP halkası bölümünde de, 2. ve 6. konumlardaki metil protonları 2.05-2.40ppm, H-4 protonu 5.05-5.30ppm, NH protonları 5.70-6.60ppm , 3.ve/veya 5.konumda amid taşıyan türevlerde NH protonu H bağı oluşumuna bağlı olarak daha düşük alanda ve 8.20-8.62ppm değerlerinde izlenmiştir.

3.ve 5. konumlarda ester yan zincirleri üzerindeki alkil grupları 3.50-5.90ppm, amid yan zincirlerindeki amid protonları ise 9.40-9.60ppm aralıklarında gözlenmiştir.

Hazırlanan türevlerin Mass analizleri değerlendirildiğine ise:(Sayfa-110,111, Şema-24,25)

1) Elektron iyonizasyonu yöntemi ile, analizlenen 12 türevden 10 tanesi (1a-8a, 10a-11a), tek sayıda "N" atomu içermelerine bağlı olarak, moleküler iyon pikleri tek sayı ile, iki tanesi de (9a,12a) iki adet "N" atomu içermelerine bağlı olarak çift sayı ile izlenmiştir.

2) Baz piki, 3a,7a,10a Nolu t-Bu içeren türevler ile 5a Nolu simetrik amid grubu içeren türev hariç, flavon halkasının kopmasıyla oluşan kararlı piridinyum iyonunun oluşturduğu gözlenmiştir.

Baz pik olarak, t-Bu grubu içeren bileşiklerden, 3a Nolu simetrik ester türevinde her iki t-Bu grubunun ayrılmasıyla oluşan M⁺ iyonu (Şema-25,sayfa 111) , asimetrik türevlerde (7a,10a) t-Bu grubu ayrıldıktan sonra kalan piridinyum iyonu,simetrik amid taşıyan 5a Nolu türevde ise amid grubundan ayrılan Ph-NH₂⁺ iyonu izlenmiştir.

3)İlgili spektrumlarda, Flavon halkaları için karakteristik RDA yarıma ürünlerinin de az veya çok bağlı çoklukla teşekkül ettiği gözlenmiştir.

Hazırlanan türevlerden "Dietyl-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il)3,5-piridin dikarboksilat (2a) molekülünün X-ışınları kırınım analizlerinden elde edilen sonuçlar, bu molekülü kalsiyum kanal blokörlerinin prototipi Nifedipin ile konformasyon ve biyolojik etkide oldukça önemli olan bazı yapısal parametreler yönünden karşılaştırma olanağı vermiştir.

X ışınları kırınım analiz sonuçları incelendiğinde (Tablo-12,13 Sayfa-113,114 Şekil 17(a,b,c) Sayfa115-117) 2a molekülünün Nifedipinde olduğu gibi "Yatık Kayık" konformasyonuna sahip olduğu ve hatta molekülün yatık durumunun Nifedipinden daha çok olduğu görülmüştür.Ayrıca molekülün içerdiği flavon halkasının hemen hemen aynı düzlemde yer aldığı tespit edilmiştir.

Nifedipin molekülünde gözlenen ve biyolojik etkide oldukça önemi olan 4.konum aril halka düzleminin 1,4-DHP halka düzlemine mümkün oldukça dik olma durumunun 2a molekülü için de 96.26° ile geçerli olduğu gözlenmiştir.

2a molekülünün 3.ve 5. konumlarda taşıdığı ester gruplarının komşu çift bağlarla ko-planar ve cis/trans oluşum ile yine bir başka biyolojik etki parametresini sağladıkları tespit edilmiştir. Sonuçta 2a molekülünün Nifedipin referans alınarak kalsiyum kanal blokör etki yönünden Servier İlaç Araştırma Merkezi (Suresnes-Fransa)^(*) tarafından gerçekleştirilen biyolojik etki incelemelerinin (Tablo-14), molekülün beklenen biyolojik etkisinin Nifedipin ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu göstermiştir.

Tablo-14 Kalsiyum Kanal Blokör Etki Sonuçları IC50 ve K_i (M) Olarak Verilmiştir.

Reseptör	Ligand	Referans	2a
Ca ⁺² Kanalı	[³ H] PN 200-110	Nifedipin $K_{0.5}$: 2.5×10^{-8}	6.9×10^{-7}
		K_i : 1.5×10^{-8}	2.5×10^{-7}

Bu sonuç elde edilen tüm türevler için kapsamlı kalsiyum kanal blokör ve bradikardik etki incelemelerinin gerçekleştirilmesi gereğini ortaya koymuştur.

^(*) Biyolojik ön deneylerin gerçekleştirilmesine yardımcı olan Dr.Y.Rolland ve araştırma ekibine teşekkürlerimizi sunarız.

ÖZET

Bu çalışmada, flavon çekirdeğinin A halkasında 1,4-DHP halka sistemi taşıyan bileşiklerin sentezleri ve bunların kalsiyum antagonist aktivitelerinin incelenmesi amaçlandı. Bunun için;

1- 6-formil flavon sentezi gerçekleştirildi.

2- Daha sonra bu bileşiğin alkilasetoasetat / asetoasetanilid ve aminokrotonat türevleri ile reaksiyonuyla aşağıdaki 1,4-DHP türevi 12 orjinal kimyasal bileşik elde edildi.

1a Dimetil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin dikarboksilat

2a Dietyl-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin dikarboksilat

3a Di tert-butill-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin dikarboksilat

4a Di allil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin dikarboksilat

5a N,N'-difenil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin dikarboksamid

6a Metil,etil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin dikarboksilat

7a Metil,tert-butil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin dikarboksilat

8a Metil,allil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin dikarboksilat

9a Metil,N-fenill-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin karboksilat,karboksamid

10a Etil,tert-butil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin dikarboksilat

11a Etil, allil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin dikarboksilat

12a Etil,N-fenill-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4(2-fenil-4H-1-benzopiran-4-okso-6-il) 3,5-piridin karboksilat,karboksamid

Bileşiklerin saflıkları İTK ile kontrol edildikten sonra ergime noktaları saptandı ve yapıları UV, IR, NMR, Mass ve Elemanter Analiz verileriyle kanıtlandı.

2a bileşiğinin ayrıca X-ışınları kırınımı ile konformasyonel analizi gerçekleştirildi ve kalsiyum antagonist özelliği nifedipin ile kıyaslanarak incelendi. Buna göre; molekülümüzün biyolojik etki için gerekli önemli parametrelere sahip olduğu, ön biyolojik etki sonucunda nifedipin ile kıyaslanabildiği görüldü.



SUMMARY

In this study, it is aimed to investigate the synthesis and the calcium antagonistic activity of some flavone derivatives which contain of 1,4-DHP ring system at the A ring of flavone nucleus. For this purpose;

1- 6-formyl flavone was synthesized.

2- 12 original 1,4-DHP derivatives were synthesized by the reaction of 6-formyl flavone, alkylacetoacetate / acetoacetanilid and methyl / ethyl aminocrotonate.

1a Dimethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-oxo-6-yl) 3,5-pyridine dicarboxylate

2a Diethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-oxo-6-yl) 3,5-pyridine dicarboxylate

3a Di tert-butyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-oxo-6-yl) 3,5-pyridine dicarboxylate

4a Diallyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-oxo-6-yl) 3,5-pyridine dicarboxylate

5a N,N'-diphenyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-oxo-6-yl) 3,5-pyridine dicarboxamide

6a Methyl,ethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-oxo-6-yl) 3,5-pyridine dicarboxylate

7a Methyl,tert-butyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-oxo-6-yl) 3,5-pyridine dicarboxylate

8a Methyl,allyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-oxo-6-yl) 3,5-pyridine dicarboxylate

9a Methyl,N-phenyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-oxo-6-yl) 3,5-pyridine carboxylate, carboxamide

10a Ethyl,tert-butyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-oxo-6-yl) 3,5-pyridine dicarboxylate

11a Ethyl,allyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-oxo-6-yl) 3,5-pyridine dicarboxylate

12a Ethyl,N-phenyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-oxo-6-yl) 3,5-pyridine carboxylate, carboxamide

Their purity were controlled by TLC and then melting points were determined. The chemical structure of the synthesized compounds were elucidated by their UV, IR, NMR, Mass and Elementary analysis data.

Conformationally structure of compound 2a was performed by X-Ray analysis and Calcium antagonistic activity was examined using nifedipine as the reference compound .These results concluded that compound 2a has possessed necessary parameters for the biological activity and preliminary biological findings showed that this compound was comparable with the nifedipine.



LİTERATÜR

- 1-NAYLER,W.G.: *Calcium Antagonists*, Academic Press,Second Printing London 1988
- 2- DELGADO,J.N.,REMERS,W.A.: *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, J.P.Lippincott Company, Philadelphia, 1991
- 3- AUTERHOFF,B.H.,KNABE,J.,HOLTJE,H.D.: *Lehrbuch der Phatmazeutischen Chemie. 12.Völlig neubearb.Aufl.*Wissenschaftliche Verlagsgeselsvhaft, Stuttgart, 1991
- 4-KAYAALP,O.: *Antianginal İlaçlar, Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2, 6.baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1992*
- 5- VATER,W., KRONEBERG,G., HOFFMEISTER,F et al .: *On the pharmacology of 4-(2'-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridine (Nifedipine, Bay a 1040)*, *Arzneim.-Forsch-/Drug Res.*, 22(1):1-14, 1972
- 6- TAKENAKA,T., USUDA,S., NOMURA,T., MAENO,H., SADO,T.: *Vasodilator profile of a new 1,4-dihydropyridine derivative, 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-[2-(N-benzyl-N-methylamino)]-ethyl ester 5-methyl ester hydrochloride (YC-93)*, *Arzneim.-Forsch-/Drug Res.*, 26(12):2172-2178, 1976
- 7- MEGURO,K., AIZAWA,M., SOHDA,T., KAWAMATSU,Y., NAGAOKA,A.: *New 1,4-Dihydropyridine Derivatives with Potent and long-Lasting Hypotensive Effect* , *Chem.Pharm. Bul.*, 33(9):3787-3797, 1985
- 8- HOF,R.P.,HOF,A.,NEUMANN,P.: *Effects of PY 108-068, a new Calcium Antagonist, on general hemodynamics and regional blood flow in anesthetized cats: A comparison with Nifedipine* , *J.Card.Pharm.* ,4:352-362, 1982
- 9- HOF,R.P.,SCHOLTYSIK,G.,LOUTZENHISER,R.,VUORELA,H.J.,NEUMANN,P.: *PN 200-110 ,A new calcium antagonist:Electrophysiological, Inotropic, and Chronotropic effects on Guinea pig myocardial tissue and effects on contraction and calcium uptake of rabbit aorta*, *J.Card.Pharm.*, 6:399-406, 1984
- 10-HOF,R.P.,SALZMANN,R.,SIEGL,H.: *Selective effects of PN 200-110(Isradipine) on the peripheral circulation and the heart*, *Am.J.Cardiol.* , 59:30B-36B, 1987
- 11- TOMARGO,J.,LOPEZ-SENDON,J.,DELPON,E.,GONZALES-MORALES,M.,MIGUEL,E.: *Cardiovascular effects of the new dihydropyridine derivative Elgodipine*, *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.*, 41(II):895-900, 1991

12- COZZI,P., CARGANICO,G., FUSAR,D et al .: Imidazol-1-yl and pyridin-3-yl derivatives of 4-phenyl-1,4-dihydropyridines combining Ca²⁺ antagonism and Tromboxane A₂ synthase Inhibition, J.Med.Chem. ,36:2964-2972, 1993

13-VALENTI,P., CHIARINI,A., GASPERI,F., BUDRIESI,R.: Xanthone 1,4-Dihydropyridine Derivatives with a Potent Selective Bradycardic Effect. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 40 (I) 2:122-125, 1990

14-RAMPA,A., CHIARINI,A., BISI,A., BUDRIESI,R., VALENTI,P.: 4-Heterotricyclic Substituted 1,4-Dihydropyridines with a potent Selective Bradycardic Effect . *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 41 (II),7: 705-709, 1991

15-CHIARINI,A., RAMPA,A., BISI,A., BUDRIESI,R., VALENTI,P.: Negative Inotropic and Chronotropic Activity of Calcium Channel Ligands Possessing a Xanthone 1,4-Dihydropyridine Backbone. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 42 (I), 6: 797-801, 1992

16-RAMPA,A., BUDRIESI,R., BISI,A., CHIARINI,A., VALENTI,P.: Fluorenone and Benzophenone 1,4-Dihydropyridine Derivatives with Cardiodepressant Activity. *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* 42 (II), 11: 1284-1287, 1992

17-ELLIS,G.P.,WEST,G.B.: *Progress in Medicinal Chemistry* 24, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1987

18-CARPMAELS.,RANSFORD.: Process for preparing Flavone-7-ethyl Oxyacetate,*Hydroxychromone derivatives and methods of preparing the same, Brit.P.803,372824,547 (1958 and 1959 to Dr.Recordati Laboratorio Farmacol.S.P.A)

19-OWADA,E.,YOSHIRA,M.,IZAWA,T.: Alkyl 7-flavonyloxyacetates, Japan 69 32,784 (Cl. 16 E 41), 26 Dec 1969, Appl. 08 Sep 1965 Ref.C.A.72:100521a,1970

20- ANREP,G.V.,BARSOUM,G.S.,SCHANBERG,A.: Spasmolytic action of flavone, *J.Pharm.and Pharmacol.*, 5:166-168, 1953, Ref.C.A.47:8246i,1953

21-CHEN,C-C., CHEN,Y-P.,HSU,H-Y.,CHEN,Y-L.: New flavones from *Bauhinia championia* Benth, *Chem.Pharm.Bull.*, 32(1):166-169,1984

22- MACANDER,P.J.: Flavonoids affect Acetylcholine,Prostaglandin E₂ and Antigen-Mediated Smooth Muscle Contraction, *Plant Flavonoids in Biology and Medicine*, Alan R.Liss, New York, p.489,1987

- 23- GODFRAIND, T., MILLER, R., WIBO, M.: Calcium Antagonism and Calcium Entry Blockade, *Pharmacological Reviews*, 38(4):321-416, 1986
- 24- SCHVACABAJA, I.K., MJASNIKOV, L.A., METELICA, V.I., GRIGORJANC, R.A., DUBININA, L.T.: Klinische Untersuchung von Verapamil bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Coronarinsuffizienz, *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 20(9a):1278-1280, 1970
- 25- BENDER, F.: Treatment of Tachycardiac Arrhythmias and Arterial Hypertension with Verapamil, *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 20(9a):1310-1316, 1970
- 26- SANDLER, G.: Verapamil in the treatment of Angina pectoris, *Arzn.Forsch./Drug Res.*, 20(9a):1323-1325, 1970
- 27- SVECOV, I.M., DERZAVEZ, L., KRUTIK, I.G., CULKOVA, I.P., DOBROCHOTOV, G.S.: Behaviour of the Microcirculation in the experimental treatment of coronary insufficiency with Verapamil and the clinical use of Verapamil to revascularize the heart, *Arzneim.-Forsch/Drug Res.*, 20(9a):1328-1333, 1970
- 28- NUETEN, J.M., JANSSEN, P.A.J.: Comparative study of the effects of flunarizine and cinnarizine on smooth muscles and cardiac tissues, *Arch.Int.Pharmacodyn.*, 204:37-55, 1973
- 29- HEILBRUNN, L.V., WIERCINSKI, F.J.: The action of various cations on muscle protoplasm, *J.Cellular Comp.Physiol.*, Ref.C.A.41:5194d, 1947
- 30- FLECKENSTEIN, A., FLECKENSTEIN-GRUN, G.: Zur kombinierten Anwendung von Herzglykosiden und Ca⁺⁺- Antagonisten, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 27(1)3a:736-742
- 31- FLECKENSTEIN, A., FLECKENSTEIN-GRUN, G., BYON, Y.K., COURRET, G.: Fundamentale Herz- und Gefäßwirkungen des Ca⁺⁺- antagonistischen Koronartherapeutikums Fendilin, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 27(1)3:562-571, 1977
- 32- FLECKENSTEIN, A., FLECKENSTEIN-GRÜN, G., BYON, Y.K., HAASERT, H.P., SPÄH, F.: Vergleichende untersuchungen über die Ca⁺⁺-antagonistischen Grundwirkungen von Niludipin (Bay a 7168) und Nifedipin (Bay a 1040) auf Myokard, Myometrium und glatte Gefäßmuskulatur, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 29(1)2:230-246, 1979
- 33- LEE, K.S., TSIEN, R.W.: Mechanism of calcium channel blockade by verapamil, D 600, diltiazem and nitrendipine in single dialysed heart cells, *Nature*, 302(28):790-794, 1983

- 34-REUTER,H.: Calcium channel modulation by neurotransmitters, enzymes and drugs, *Nature*,301(17):569-574,1983
- 35-REUTER,H.: Ion channels in cardiac cell membranes, *Ann.Rev.Physiol.*, 46:473-484,1984
- 36- HESS,P., LANSMAN,J.B.,TSIEN,R.W.: Different modes of Ca channel gating behaviour favoured by dihydropyridine Ca agonists and antagonists, *Nature*, 311:538-544, 1984
- 37-VAGHY,P.L.,STRIESSNIG,J.,MIWA,K., et al.: Identification of a novel 1,4-dihydropyridine- and phenylalkylamine- binding polypeptide in calcium channel preparations, *The Journal of Biological Chemistry*, 262(29):14337-14342,1987
- 38- VAGHY,P.L.,WILLIAMS,J.S.,SCHWARTZ,A.: Receptor Pharmacology of Calcium Entry Blocking Agents, *Am.J.Cardiol*, 59:9A-17A,1987
- 39-GLOSSMANN,H.,STRIESSNIG,J.,FERRY,D.R., et al.: Interaction between calcium channel ligands and calcium channels, *Cir.Res.* , 61(Suppl.I):I-30-I-36, 1987
- 40- KIRCH,W.,KLEINBLOESEM,C.H.,BELZ,G.G.: Drug Interaction with Calcium Antagonists, *Pharmac.Ther.*, 45:109-136,1990
- 41- GODFRAIND, G.: Mechanism of action of calcium entry blockers , *Fed.Proc.* , 40:2866-2871, 1981
- 42- SCHRAMM,M., THOMAS,G., TOWART,R., FRANCKOWIAK,G.: Novel Dihydropyridines with positive inotropic action through activation of Ca⁺² channels, *Nature*, 303:535-537, 1983
- 43- SCHRAMM,M., THOMAS,G., TOWART,R., FRANCKOWIAK,G.: Activation of Calcium Channels by Novel 1,4-Dihydropyridines A new mechanism for positive inotropics or smooth muscle stimulants, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* ,33(II), 9:1268-1272, 1983
- 44- GROVER,A.K., KWAN,C.Y., DANIEL,E.E.: Na-Ca exchange in rat myometrium membrane vesicles highly enriched in plasma membranes, *American Journal of Physiology*, 240:C175-C182,1981
- 45- VAN BREEMEN,C., AARONSON,P., LOUZENHISER,R.: Sodium-Calcium Interactions in Mammalian Smooth Muscle, *Pharmacological Reviews*, 30(2):167-208, 1979
- 46- KRETSINGER,R.H.: Evolution and Function of Calcium-Binding Proteins, *Intern.Rev. Cytol.*, 46:323-393,1971

- 47- EBASHI,S.: Ca^{+2} in the heart , J.Mol.Cell Cardiol. , 19(Suppl II):1-18,1987
- 48- KLEE,C.B., CROUCH,T.H., RICHMAN,P,G.: Calmodulin, Ann.Rev.Biochem., 49:489-515, 1980
- 49- MEANS,A,R., DEDMAN,J,R.: Calmodulin-an intracellular calcium receptor, Nature,285 (8):73-77, 1980
- 50- MEANS,A,R., TASH,J,S., CHAFOULEAS,J,G.: Physiological Implications of the Presence, Distribution, and Regulation of Calmodulin in Eukaryotic Cells, Phsiol.Rev. ,62:1-39, 1982
- 51- SPEDDDING,M.: Three types of Ca^{++} channel explain discrepancies, Trends in Pharmacological Sciences, 8(4):115-117, 1987
- 52- TSIEN,R,W., ELLINOR,P,T., HORNE,W,A.: Molecular Diversity of Voltage-dependent Ca^{+2} channels, Trends in Pharmacological Sciences, 12:349-354, 1991
- 53- CATTERALL,W,A., STRIESSING,J.: Receptor sites for Ca^{+2} channel antagonists, Trends in Pharmacological Sciences, 13:256-262, 1992
- 54- VARADI,G.,MORI,Y.,MIKALA,G.,SCHWARTZ,A.: Molecular determinants of Ca^{+2} channel function and drug action, Trends in Pharmacological Science, 16:43-49,1995
- 55- NOWYCKY,M,C., FOX,A,P., TSIEN,R,W.: Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity, Nature, 316(1):440-443, 1985
- 56- NAYLER,W,G.: The calcium antagonist drugs, The Medical Journal of Australia, 149:682-686, 1988
- 57- NOWYCKY,M,C., FOX,A,P., TSIEN,R,W.: long-opening mode of neuronal calcium channels and its promotion by the dihydropyridine calcium agonist Bay K 8644, Proc.Natl. Acad.Sci.USA, 82:2178-2182, 1985
- 58- NILIUS,B., HESS,P., LANSMAN,J,B., TSIEN,R,W.: A novel type of cardiac calcium channel in ventricular cells, Nature, 316(1):443-446, 1985
- 59- HAGIWARA,N., IRISAWA,H., KAMEYAMA,M.: Contribution of two types of Calcium Currents to the pacemaker Potentials of rabbit sino-atrial node cells, Journal of Physiology 395:233-253, 1988

60-FLECKENSTEIN,A.: History of calcium antagonists, *Circulation Research*, 52(1):3-116,1983,

61- GODFRAIND,T.: Classification of Calcium Antagonists, *Am.J.Cardiol.* ,59:11B-23B, 1987

62- VAN ZWIETEN,P.A.: Calcium Antagonists-Terminology, Classification and Comparison, *Arzneim.Forsch/Drug Res.* 35(I)1a:298-301,1985

63- SINGH,B,N.: The mechanism of action of calcium antagonists relative to their clinical applications, *Br.J.Clin.Pharmac.* , 21:109S-121S, 1986

64- SPEDDING,M.: Calcium antagonist subgroups, *Trends in Pharmacological Sciences*, 109-114, 1985

65- SPEDDING,M.: Changing surface charge with salicylate differentiates between subgroups of calcium-antagonists, *Br.J.Pharmac.* 83:211-220, 1984

66- GODFRAIND,T.: Calcium Entry Blockade and Excitation Contraction Coupling in the Cardiovascular System, *Acta Pharmacologica et Toxicologia*, 58(Suppl.2):5-30, 1986

67- VANHOUTTE,P,M.: The Expert Committee of the World Health Organization on Classification of Calcium Antagonists: The Viewpoint of the Rapporteur, *Am. J.Cardiol.* ,59:3A-8A, 1987

68- BOSTROM,L., LJUNG,B., MARDH,S.,FORSEN,S.,THULIN,E.: Interaction of the antihypertensive drug felodipine with calmodulin, *Nature*, 292:777-778, 1981

69-FEEDMAN,D.D.,WATERS,D.D.: Second Generation Dihydropyridine Calcium Antagonists Greater Selectivity and some Unique Applications, *Drugs*, 34:578-598,1987

70- OHISUKA,M.,YOKOTA,M.,KODAMA,I.,YAMADA,K.,SHIBATA,S.: New generation dihydropyridine calcium entry blockers:In search of greater selectivity for one tissue subtype, *Gen.Pharmac.*, 20(5):539-556,1989

71- ROSS,W.C.: The preparation of some 4-substituted Nicotinic Acids and Nicotinamides, *J.Chem.Soc.(C)*, 1816-1821, 1966

72- MURAKAMI,M.,TAKAHASHI,K., IWANAMI,M et al .: Spasmolytic and vasodilatory 1,4-dihydro-4-phenyl-3,5-pyridinedicarboxylates, *Ger Offen.* 2,407,115(Cl. C 07 d),10 Oct 1974, Japan. Appl. 73 20,423, 20 Feb 1973 Ref. C.A.82:4131j, 1975

- 73- WONG,W., RAHWAN,R.G.: Examination of the potential antiepileptic activity of calcium antagonists with different sites of action, *Gen.Pharmac.* ,20(3):309-312, 1989
- 74- ERJAVEC,F.,STANOVNIK,L.: The effect of different calcium antagonists on histamine-and carbachol-induced acid secretion in the isolated mouse stomach, *Agents and Actions*, 27(1/2):163-165, 1989
- 75- JACKSON,C.L., BUSH,R.C., BOWYER,D.E.: Mechanism of antiatherogenic action of calcium antagonists, *Atherosclerosis*, 80:17-26, 1989
- 76- KIOWSKI,W., EME,P., BÜHLER,F.R.: Effects of calcium antagonists on atherogenesis, *Clin.and Exper.Hyper.-Theory and Practice*, A11(5&6):1085-1096, 1989
- 77- SINZINGER,H.,FITSCHA,P.: Antiatherosclerotic actions of Isradipine, *J.Card.Pharm.*, 19(Suppl.3):S29-S31,1992
- 78-ROJSTACZER,N.,TRIGGLE,D.J.: Calcium channel antagonists as antioxidants, *Cardiovascular Drug Research*, 12(1):70-84,1994
- 79- JANERO,D.R., BURGHARDT,B.: Antiperoxidant effects of dihydropyridine calcium antagonists, *Biochemical Pharmacology*, 38(23):4344-4348, 1989
- 80- FETKOWSKA,N.: Platelet activation by low-density lipoprotein and serotonin:effects of calcium antagonists, *J.Card.Pharm.* ,19(Suppl.3):S25-S28,1992
- 81- COOPER,K.,FRAY,M.J., PARRY,M.J., RICHARDSON,K., STEELE,J.: 1,4-dihydropyridines as antagonists of platelet activating factor.1.Synthesis and structure-activity relationships of 2-(4-heterocyclyl)phenyl derivatives, *J.Med.Chem.* 35:3115-3129, 1992
- 82-SUNKEL,C.E., CASA-JUANA,M.F., SANTOS,L et al.: 4-alkyl-1,4-dihydropyridines derivatives as spesific PAF-Acether antagonists, *J.Med.Chem.* 33:3205-3210, 1990
- 83- ONO,H., KIMURA,M.: Effect of Ca²⁺-antagonistic Vasodilators,Diltiazem,Nifedipine, Perhexiline and Verapamil, on Platelet Aggregation in vitro, *Arzneim.-Forsch-/Drug Res.* 31(II) 7:1131-1134, 1981
- 84- LOEV,B.,WILSON,J.W.: 4-(4-chloro-3-sulfamoylphenyl)-1,4-dihydropiperidines, U.S.3,455,939 (Cl.260-294.8; C 07d A61k), 15 Jul 1969, Appl.07 Jun 1967, Ref.C.A. 71: 91319r, 1969

- 85- GANDOLFI,C.A.,FRIGERIO,M., RIVA,C., ZALIANI,A., PASSONI,A., GERMINI,M., LUMACHI,B., TOFANETTI,O.: Tiamdipines:A new class of Ca⁺⁺ antagonists, *Pharm.Res. Com.* 20(Suppl.II):174, 1988
- 86- MEYER,H., BOSSERT,F., WEHINGER,E., STOEPEL,K., VATER,W.: Synthesis and Comparative Pharmacological Studies of 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)pyridine-3,5-dicarboxylates with non-identical ester functions, *Arzneim.-Forsch-/Drug Res.* 31(I) 3:407-409, 1981
- 87- KARASAWA,A., KUBO,K., SHUTO,K., OKA,T., NAKAMIZO,N.: Antihypertensive Effects of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride in Rats, *Arzheim.-Forsch./Drug Res.* 38(II)11a:1684-1690,1988
- 88- BOSSERT,F.,VATER,W.: N-methyl(or benzyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridines, *Ger Offen.* 1,813,436 (Cl.C 07d, A 61 k)29 Oct 1970, Appl.07 Dec 1968, Ref C.A. 74:22702k
- 89- RAFF,W.K., KOSCHE,F., LOCHNER,W.: Untersuchungen mit Nifedipine, einer coronargefäÙberweiternden Substanz mit schneller sublingualer Wirkung, *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 22(1):33-39, 1972
- 90- BOSSERT,F., HORTSMANN,H.,MEYER,H., VATER,W.: The Influence of the ester function on the vasodilating activity of 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-nitrophenylpyridine-3,5-dicarboxylates, *Arzneim.-Forsch-/Drug Res.* 29(I)2:226-229, 1979
- 91- MANN,W.S.,WOLF,P.S.,SMITH,R.D.,LOEV,B.: Antihypertensive effects of Flordipine (F) in spontaneously hypertensive dogs (PHD), *Pharmacologist*, 24:242, 1982
- 92- HOJO,M., TERAMOTO,N., HATA,H., KATAYAMA,O., TATSUMI,H., SHIBATA,S.: Cardiovascular effects of the new generation calcium antagonist 3-pyridine carboxylic acid 5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)octyl ester, *Arzneim.-Forsch-/Drug Res.* 42(I) 5:621-628,1992
- 93- GERMINI,M., PASSONI,A., CASCIARRI,I et al.: Cardiovascular activities of the new potent and long-lasting antihypertensive calcium entry blocker (\pm) -3-ethyl,5-methyl,2-[[2-(formylamino)-ethyl]-thiomethyl]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate, *Arzneim.-Forsch-/Drug Res.*, 42(I) 1:1-8, 1992
- 94- WILLIAMS,J.S., GRUPP,I.L., GRUPP,G., et al.: Profile of the oppositely acting enantiomers of the dihydropyridine 202-791 in cardiac preparations: receptor binding, electrophysiological, and pharmacological studies, *Biochem. and Biophys.Res.Com.* , 131(1):13-21, 1985

- 95- RUSSELL,J.D., CHURCHILL,D.N.: Calcium Antagonists and Acute Renal Failure, *The American Journal of Medicine*, 87:306-315, 1989
- 96- KAZDA,S.,GRUNT,M.,HIRTH,C.,PREIS,W.,STASCH,J-P.: Calcium antagonism and protection of tissues from calcium damage, *Journal of Hypertension*, 5(Suppl 4):S37-S42, 1987
- 97- KRAJEWSKA-KULAK,E., NICZYPORUK,W.: Effects of the combination of Ketoconazole and Calcium channel antagonists against *Candida albicans* in vitro, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* ,43(II),7:782-783, 1993
- 98- PEROUTKA,S.J.,BANGHART,S.B.,ALLEN,G.S.: Relative potency and selectivity of calcium antagonists used in the treatment of migraine, *Headache*,24:55-58,1984
- 99- BURSZTYN,M.,RAZ,I.,MEKLER,J.,BEN-ISHAY,D.: Nitrendipine improves glucose tolerance and deoxyglucose uptake in hypertension, *Hypertension*,23(Part 2):1051-1053, 1994
- 100- GERLACHI,M.,RUSS,H.,WINKER,J., et al.: Effects of nimodipine on the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced depletions in the biogenic amine levels in mice, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* , 43(I)4:413-415, 1993
- 101- HASHIMOTO,K., TAIRA,N., CHIBA,S., et al. : Cardiohemodynamic Effects of BAY a 1040 in the Dog, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22(1):15-21, 1972
- 102- FLECKENSTEIN,A., TRITTHART,H., DÖRING,H.J., BYON,K.Y.: Bay a 1040- ein hochaktiver Ca⁺⁺- antagonistischer Inhibitor der elektro-mechanischen Koppelungsprozesse im Warmblüter-Myokard, *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* 22(1):22-33, 1972
- 103- GRÜN, G., FLECKENSTEIN,A.: Die elektromechanische Entkoppelung der glatten Gefäßmuskulatur als Grundprinzip der Coronardilatation durch 4-(2'-Nirtophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonensäure-dimethylester (BAY a 1040, Nifedipine)¹⁾, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 22(2):334-344, 1972
- 104- CHARLAP,S., FRISHMAN,H.: Calcium Antagonists and Heart Failure, *Cardiovascular Pharmacotherapy III - Medical Clinics in North America*, 73(2):339-359
- 105- MOLYVDAS,P.A.,SPERALAKIS,N.: Comparison of the effects of several calcium antagonistic drugs on the electrical activity of guinea pig purkinje fibers, *Eur.J.Pharmac.* ,88:205-214,1983

- 106- MOLYVDAS,P.A.,SPERALAKIS,N.: Effects of calcium antagonistic drugs on the electrical activity of rabbit sino-atrial node, Br.J.Pharmac., 88:249-258,1986
- 107- SPERALAKIS,N.: Electrophysiology of calcium antagonists, J.Moll.Cell Cardiol. , 19(Suppl II):19-47,1987
- 108- SMITH,R.D.,ROMANO,D.V.,LOEV,B.,PRUSS,T.P.,WOLF,P.S.: Comparison of the Calcium Antagonism and Negative Inotropic effects of Flordipine (F) and Nifedipine (N) in isolated Canine Vascular Tissue and Papillary Muscle Preparations, Pharmacologist, 24:241, 1982
- 109- KNORR,A.,STOEPEL,K.: Effect of a new calcium antagonist, Nitrendipine, on a blood pressure and heart rate of conscious, unrestrained dogs, Arzneim.-Forsch./Drug Res. ,31(II)12:2062-2064,1981
- 110- HIWATARI,M.,TAIRA,N.: Antihypertensive Effect of Niludipine (Bay a 7168) on Conscious Renal-Hypertensive Dogs, Arzneim.-Forsch./Drug Res. 29(II)9:1373-1376 ,1979
- 111-OGAWA,K.,WAKAMUSU,Y.,ITO,T.,SUZUKI,T.,YAMAZAKI,N.: Comparative coronary vasodilatory effects of Nifedipine and Niludipine, Arzneim.-Forsch./Drug Res. ,31(I)5:770-773,1981
- 112- ARROWSMITH,J.E., CAMPBELL,S.F., CROSS,P.E., STUBBS,J.K., BURGESS,R.A.: Long-acting dihydropyridine calcium antagonists. 1. 2-alkoxymethyl derivatives incorporating basic substituents , J.Med.Chem. , 29:1696-1702, 1986
- 113- ISHII,A.,NISHIDA,K.,OKA,T.,NAKAMIZO,N.: Receptor Binding Properties of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride, Arzneim.-Forsch./Drug Res. 38(II)911a:1677-1680,1988
- 114- ISHII,A.,NISHIDA,K.,OKA,T.,NAKAMIZO,N.: Slow Dissociation of the New Slow-onset and Long-acting Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride from 3H-Nitrendipine Binding Sites, Arzneim.-Forsch./Drug Res. 38(II)11a:1681-1683,1988
- 115- TERADA,K.,NAKAO,K.,OKABE,K.,KITAMURA,K.,KURIYAMA,H.: Action of the 1,4-dihydropyridine derivative, KW-3049, on the smooth muscle membrane of the rabbit mesenteric artery, Br.J.Pharmac., 92:615-625,1987
- 116- KARASAWA,A., IKEDA,J., YAMADA,K., OKA,T.,NAKAMIZO,N.: Antihypertensive Effects of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride in Conscious, Renal-hypertensive Dogs, Arzneim.-Forsch./Drug Res. ,38(II)11a:1695-1697, 1988

- 117- KARASAWA,A., KUBO,K., OKA,T.,NAKAMIZO,N.: Antihypertensive Effects of Intravenous Administration of Benidipine Hydrochloride and Some Other Calcium Antagonists in Conscious, Spontan Hypertensive Rats, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 38(II)11a: 1691-1694, 1988
- 118- KARASAWA,A., KUBO,K.,SHUTO,K.,OKA,T.,NAKAMIZO,N.: Antianginal Effects of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride in Anasthetized Rats and Spontaneously Hypertensive Rats, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 38(II)11a:1702-1707, 1988
- 119- KARASAWA,A.,KUBO,K.,SHUTO,K.,OKA,T.,NAKAMIZO,N.: Pharmacological Actions of Benidipine Hydrochloride in Several Isolated Smooth Muscles and Myocardium, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 38(II)11a:1722-1730,1988
- 120- KARASAWA,A.,KUBO,K.,OKA,T.,NAKAMIZO,N.: Effects of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride on Cardiohemodynamics in Anesthetized Dogs, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 38(II)11a:1713-1716,1988
- 121- KARASAWA,A.,KUBO,K.,SHUTO,K.,OKA,T.,NAKAMIZO,N.: Vasodilating Effects of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride in Anesthetized Dogs and Cats, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 38(II)11a:1707-1712,1988
- 122- KARASAWA,A.,KUBO,K.,SHUTO,K.,OKA,T.,NAKAMIZO,N.: Beneficial Effects of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride on Myocardial Dysfunction Following Coronary Occlusion and Reperfusion in Anesthetized Dogs, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* ,38(II)11a:1717-1721,1988
- 123- MICHELI,D.,COLLODEL,A.,SEMERARO,C.,GAVIRAGHI,G.,CARPI,C.: Lacidipine: A Calcium Antagonist with Potent and Long-Lasting Antihypertensive Effects in Animal Studies, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 15:666-675, 1990
- 124- GODFRAIND,T., SALOMONE,S.: Functional Interaction of Lacidipine with Calcium Channels in Vascular Smooth Muscle, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18(Suppl.11): S1-S6, 1991
- 125- HOF,R.P.: Comparison of cardiodepressant and vasodilator effects of PN 200-110(Isradipine), Nifedipine and Diltiazem in anesthetized rabbits, *Am.J.Cardiol.* ,59:37B-42B,1987
- 126-WYNSEN,J.C.,SHIMSHAK,T.M.,PREUSS,K.C.,HARDMAN,H.F.,WARLTIER,D.C.: Cardiovascular Actions of a New Dihydropyridine Calcium Antagonist, 8363-S:Comparison with Nifedipine and Nicardipine in Awake, Unsedated Dogs, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 10:30-37, 1987

- 127- GOLDMANN,S., BORN,L., KAZDA,S., PITTE,B., SCHRAMM,M.: Synthesis, Pharmacological Effects, and Conformation of 4,4-Disubstituted 1,4-Dihydropyridines, *J.Med.Chem.* 33:1413-1418, 1990
- 128-OKAMIYA,Y., KISHIMOTO,T., SUNAKAWA,K., AOKI,K., TANABE,H., TAKESHITA,T., NARUCHI,T.: Antihypertensive effect of the new calcium antagonist(±)-3-(benzylmethylamino)-2,2-dimethylpropyl-methyl-4-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate hydrochloride in rats, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 42(I) 1:9-16, 1992
- 129-OKAMIYA,Y.,KISHIMOTO,T.,SUNAKAWA,K.,AOKI,K.,TANABE,H.,TAKESHITA,T., NARUCHI,T.: Antihypertensive Effect of the New Dihydropyridine Calcium Antagonist (±)-3-(Benzylmethylamino)-2,2-dimethylpropyl-methyl-4-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate Hydrochloride in Dogs, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 42(I)4:513-518,1992
- 130-LJUNG,B.: Vascular selectivity of Felodipine, *Drugs*, 29(Suppl 2):46-58,1985
- 131-LJUNG,B.,NORLANDER,M.: Pharmacodynamic properties of Felodipine, *Drugs*, 34(Suppl3):7-15,1987
- 132- SLONIM,A.,CRISTAL,N.: Cardiovascular diseases, blood rheology, and dihydropyridine calcium antagonists, *J.Card.Pharm.* , 19(Suppl.3):S96-S98,1992
- 133- LOHMANN,F.W.,WELZEL,D.,BURGER,K.J.: Circadian antihypertensive efficacy and tolerability of a slow release Isradipine formulation intraindividually compared with nifedipine, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* ,43(I)5:522-525, 1993
- 134- ADACHI,I., YAMAMORI,T., HIRAMATSU,Y et al .: Studies on Dihydropyridines. III. 1) Synthesis of 4,7-dihydrothieno [2,3-b]-pyridines with Vasodilator and Antihypertensive activities, *Chem.Pharm.Bul.*, 11:4389-4402, 1988
- 135-NINOMIYA,M.,TANI,T.,NAKAJIMA,S.,UEDA,M.: Effects of S-312, a new calcium antagonist, on the mechanical and electrophysiological responses of isolated cardiovascular preparations, *Japan J.Pharmacol.*, 51:227-238,1989
- 136-MICHEL,A.D.,WHITING,R.L.: Cellular action of nicardipine, *Am.J.Cardiol.* , 64:3H-7H,1989
- 137- LAMBERT,C.R.,PEPINE,C.J.: Effects of Intravenous and Intracoronary Nicardipine, *Am.J.Cardiol.* , 64:8H-15H, 1989

- 138- TOWART,R., SCHRAMM,M.: Recent advances in the pharmacology of the calcium channel, *Trends in Pharmacological Sciences*, 5:111-113, 1984
- 139 - FRANCKOWIAK,G., BECHEM,M., SCHRAMM,M., THOMAS,G.: The optical isomers of the 1,4-dihydropyridine Bay K 8644 show opposite effects on Ca Channels, *European Journal of Pharmacology*, 114:223-226, 1985
- 140-ROVNYAK,G.C.,KIMBALL,S.D.,BEYER,B., et al.: Calcium Entry Blockers and Activators: Conformational and Structural Determinants of dihydropyrimidine calcium channel modulators, 38:119-129,1995
- 141- KOKUBUN,S., REUTER,H.: Dihydropyridine derivatives prolong the open state of Ca channels in cultured cardiac cells, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 81:4824-4827, 1984
- 142- WARLTIER,D.C.,GROS,G.J.: Coronary and systemic hemodynamic effects of dihydropyridines, *Bayer-Symp.,9th(Cardiovasc.Eff.Dihydropyridine-Type Calcium Antagonists Agonists)* :333-349,1985, *Ref.C.A.104:141986d,1986*
- 143-HATTORI,Y.,NAKAYA,H.,TOHSE,N.,KANNO,M.: Vascular and Cardiac Effects of a New Dihydropyridine Derivative, YC-170: A Comparison with Bay K 8644, *The Journal of Pharm. and Experimental Therapeutics*, 238(2):670-678,1986
- 144- SPEDDING,M., MIR,A,K.: Direct activation of Ca +2 channels by polmitoyl carnitine, a putative endogenous ligand, *Br.J.Pharmac.* , 92:457-468, 1987
- 145- OHIZUMI,Y., YASUMOTO,T.: Contractile response of the rabbit aorta to Maitotoxin, the most potent marine toxin, *J.Physiol.*, 337:711-721, 1983
- 146- HAMILTON,S.L., YATANI,A., HAWKES,M.J., REDDING,K., BROWN,A.M.: Atrotoxin: A specific agonist for calcium currents in heart, *Science*, 229:182-184, 1985
- 147- TRIGGLE,D.J., RAMPE,D.: 1,4-dihydropyridine activators and antagonists:structural and functional distinctions, *Trends in Pharmacological Sciences*, 10:507-511, 1989
- 148- KWON,Y.W., FRANCKOWIAK,G., LANGS,D.A., HAWTHORN,M., JOSLYN,A., TRIGGLE,D.J.: Pharmacological and radioligand binding analysis of the actions of 1,4-dihydropyridine activators related Bay K 8644 in smooth muscle, cardiac muscle and neuronal preparations, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 339:19-30, 1989

149- MEDENWALD,H.,SCHLOBMANN,K.,WÜNSCHE,C.: Strukturaufklärung der renalen Ausscheidungsprodukte von 4-(2'-nitrophenyl)-2-6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsauredimethylester, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* , 22(I):53-56,1972

150- MEYER,H.,WEHINGER,E.,BOSSERT,F.,SCHERLING,D.: Nimodipine:Synthesis and metabolic pathway, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* ,33(I)1:106-112,1983

151- MEYER,H., SCHERLING,D., KARL,W.: Nitrendipine:Identification and synthesis of main metabolites, *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* 33(II)11:1528-1534, 1983

152- KOBAYASHI,H.,OKUMURA,S.,KOSAKA,Y.,KOBAYASHI,S.,INOUE,A.,OKA,T., NAKAMIZO,N .: Identification of Benidipine Hydrochloride Metabolites in Rats and Dogs, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 38(II)11a:1753-1756,1988

153-MUTO,K.,KURODA,T.,KAWATO,H.,NISHIKAWA,H.,NAKAMIZO,N.: Synthesis of Expected Metabolites of Benidipine Hydrochloride, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 38(II)11a:1666-1670,1988

154- KOBAYASHI,H., KOBAYASHI,S.,INOUE,A.,OKA,T.,NAKAMIZO,N.: Gas Chromatographic Method for the Quantification of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride in Plasma Using Electron Capture Detection, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 38(II)11a:1730-1733,1988

155- ISHII,A.,NISHIDA,K.,OKA,T.,NAKAMIZO,N.: Sensitive Radioreceptor Assay of the Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride in Plasma and Urine, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 38(II)11a:1733-1737,1988

156- AKINAGA,S.,KOBAYASHI,H.,KOBAYASHI,S.,INOUE,A.,NAKAMIZO,N.,OKA,T.: Determination of the Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride in Plasma by Sensitive Radioimmunoassay, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 38(II)11a:1738-1741,1988

157- TAKAYAMA,F.,IWASAWA,Y.,SAITO,K.,SHIRATORI,K.,OHTAWA,M.: Metabolism of a new dihydropyridine calcium antagonist in rats and dogs, *Xenobiotica*, 19(12):1407-1420,1989

158- SOONS,P.A.,ROOSELAMEN,M.C.M.,BREIMER,D.D.: Enansioselective determination of felodipine and other chiral dihydropyridine calcium entry blockers in human plasma, *J.Chromatog.* ,528:343-356,1990

- 159- BÖCKER,R.H.,PREUSS,E.,PETER,R.: High-performance liquid chromatography of the metabolites of nitrendipine and investigation into the metabolic pathways of this dihydropyridine, *J.Chromatog.* , 530:206-211,1990
- 160- SCHERLING,D.,BÜHNER,K.,KRAUSE,H.P.,KARL,W.,WÜNSCHE,C.: Biotransformation of Nimodipine in Rat, Dog, and Monkey, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 41(I)4:392-398,1991
- 161-DUNSELMAN,P.H.J.M.,EDGAR,B.: Felodipine clinical pharmacokinetics, *Clin. Pharmacokinet.*21 (6):418-430,1991
- 162- GUENGERICH,F.P.,BRIAN,W.R.,IWASAKI,M.,SARI,M-A.,BÄÄRNHIELM,C., BERNTSSON, P.: Oxidation of Dihydropyridine Calcium Channel Blockers and Analogues by Human Liver Cytochrome P-450 IIIA4, *J.Med.Chem.*, 34:1838-1844, 1991
- 163- PARINOV,V.J.,ODINEC,A.G.,GILEV,A.P., et al.: Pharmacokinetics and Metabolism of Ryodipine in Rats, *J.Org.Chem.*,50:4120-4125,1985
- 164- ISHII,A.: Inhibition oh 3H-Nitrendipine Binding in Rat Aortic and Cerebral Cortex Membranes by the New Dihydropyridine Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*39(II)12:1546-1550 , 1989
- 165- HOFFMANN,K.J.,ANDERSSON,L.: Metabolism of [¹⁴C] Felodipine, a new vasodilating drug, in healthy volunteers, *Drugs*, 34(Suppl 3):43-52,1987
- 166-LOEV,B.,GOODMAN,M.M.,SNADER,K.M.,TEDESCHI,R.,MACKO,E.:“Hantzsch-Type” Dihydropyridine Hypotensive Agents.3 , *Journal of Medicinal Chemistry*, 17(9):956-965,1974
- 167- FOSSHEIM,R.,SVARTENG,K.,MOSTAD,A., et al.: Crystal structures and pharmacological activity of calcium channel antagonists: 2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-4-(unsubstituted,3-methyl-,4-methyl-,3-nitro-,4-nitro-,and 2,4-dinitrophenyl)-1,4-dihydropyridine, *J.Med.Chem.* , 25:126-131,1982
- 168- JANIS,R.A., TRIGGLE,D.: New Developments in Ca⁺² Channel Antagonists, *Journal of Medicinal Chemistry*, 26(6):775-785, 1983
- 169- MAHMOUDIAN,M.,RICHARDS,G.: QSAR of binding dihydropyridine-tyoe calcium antagonists to their receptor on ileal smooth muscle preparations, *J.Pharm.Pharmacol.* 38:272-276,1986

170- COBURN,R., WIERZBA,M., SUTO,M.J., SOLO,A.J., TRIGGLE,A.M., TRIGGLE,D.J.: 1,4-Dihydropyridine Antagonist Activities at the Calcium Channel: A Quantitative Structure-Activity Relationship Approach, *J.Med.Chem.* 31:2103-2107, 1988

171- FOSSHEIM,R.: Crystal structure of the dihydropyridine Ca²⁺ antagonist felodipine. Dihydropyridine binding prerequisites assessed from crystallographic data, *J Med.Chem.* , 29:305-307, 1986

172- DAGNINO, L., LI-KWONG-KEN,M.C., WOLOWYK,M.W., WYNN,H., TRIGGLE,C.R.: Synthesis and Calcium channel antagonist activity of dialkyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(pyridinyl)-3,5-dicarboxylates, *J.Med.Chem.*, 29:2524-2529, 1986

173- MIYAMAE,A., KODA,S., MORIMOTO,Y.: Structural studies of a new dihydropyridine calcium channel antagonist, Nilvadipine, *Chem.Pharm.Bul.* , 34(8):3071-3078, 1986

174- BALDWIN,J.J., CLAREMON,D.A., LUMMA,P.K., et al.: Diethyl 3,6-dihydro-2,4-dimethyl-2,6-methano-1,3-benzothiazocine-5,11-dicarboxylates as calcium entry antagonists: New conformationally restrained analogues of Hantzsch 1,4-dihydropyridines related to Nitrendipine as probes for receptor-site conformation, *J.Med.Chem.* , 30:690-695, 1987

175- BAKER,W.: The synthesis of 5:6-dihydroxyflavone and the structure of Primetin, *J.Chem.Soc.*, 956-961,1939

176- ROVNYAK,G., ANDERSEN,N., GOUGOUTAS,J et al.: Studies directed toward Ascertaining the active conformation of 1,4-dihydropyridine calcium entry blockers, *J.Med.Chem.* ,31:936-944, 1988

177- ROVNYAK,G., ANDERSEN,N., GOUGOUTAS,J et al.: Active conformation of 1,4-dihydropyridine calcium entry blockers.Effect of size of 2-aryl substituent on rotameric equilibria and receptor binding, *J.Med.Chem.* , 34:2521-2524, 1991

178- McKENNA,J.I.,SCHLICKSUPP,L.,NATALE,N.R.,WILLET,R.D.,MARYANOFF,B.E.: Cardioactivity and Solid-State Structure of Two Isoxazolyldihydropyridines Related to the 4-Aryldihydropyridine Calcium Channel Blockers, *J.Med.Chem.* 31:473-476,1988

179- ROSE,U.: Vinylogous and Coupled Hexahydroquinolinones and Dihydropyridines with Calcium-Modulating Effects , *Pharm.Acta Helv.*, 65(7):178-185, 1990

180- GASCO,A.M.,FRUTTERO,R.,SORBA,G.,GASCO,A.,BUDRIESI,R.,CHIARINI,A.: Synthesis and Cardiovascular Properties of Furazanyl-1,4-dihydropyridines and of Furoxanyl Analogues, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 42(II)7:921-925,1992

181- CHRISTIAANS,J.,GOOT,H.,TIMMERMAN,H.: Synthesis and in vitro pharmacology of a series of a new 1,4-dihydropyridines.2-diethyl 4-[2(ω -aminoalkoxy)phenyl]-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates and their corresponding isothioureas as tools for determining structure-activity relationships, *Eur.J.Med.Chem.*, 28:935-941,1993

182- ASHIMORI,A., ONO,T., UCHIDA, T., et al. : Novel 1,4-Dihydropyridine Calcium Antagonists. I. Synthesis and Hypotensive Activity of 4-(Substituted Pyridyl)-1,4-dihydropyridine Derivatives; *Chem. Pharm.Bul.* 38(9):2446-2458, 1990

183- TRIGGLE,D.J.: Calcium Antagonists History and Perspective , *Stroke*, 21(12):IV49-IV58, 1990

184- MUTO,K.,KURODA,T.,KAWATO,H.,KARASAWA,A.,KUBO,K.,NAKAMIZO,N.: Synthesis and Pharmacological Activity of Stereoisomers of 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridine-dicarboxylic Acid Methyl 1-(Phenylmethyl)-3-piperidinyl Ester, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 38(II)11a:1662-1665,1988

185- LANGS,D.A., TRIGGLE,D.J.: Conformational features of calcium channel agonist and antagonist analogs of nifedipine, *Mol.Pharm.* , 27:544-548,1985

186-GOLDMANN,S.,STOLTEFUB, 1,4-dihydropyridine:Einfluß von chiralitat und konformation auf die calcium-antagonistische und -agonistische wirkung, *Angew.Chem.* ,1031587-1605,1991

187- BECHEM,M., HEBISCH,S., SCHRAMM,M.: Ca²⁺ agonists:new,sensitive probes for Ca²⁺ channels, trends in *Pharmacological Sciences*, 9:257-261, 1988

188- ASHIMORI,A., ONO,T., INOUE,Y., et al.: Novel 1,4-Dihydropyridine Calcium Antagonists. II. Synthesis and Antihypertensive Activity of 3-[4-(Substituted Amino)phenylalkyl]ester Derivatives, *Chem.Pharm.Bull.* 39(1):91-99, 1991

189- MANNHOLD,R., JABLONKA,B.,VOIT,W.,SCHÖNAFINGER,K.,SCHRAVEN,E.: Calcium- and Calmodulin-antagonism of elnadipine derivatives:comparative SAR, *Eur.J.Med.Chem.* 27:229-235,1992

190- SAKODA,R., KAMIKAWAJI,Y., SETO,K.: Synthesis of 1,4-Dihydropyridine-5-phosphonates and their Calcium Antagonistic and Antihypertensive Activities: Novel Calcium Antagonist 2-

[benzyl(phenyl)amino] ethyl 5-(5,5-dimethyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-pyridinecarboxylate Hydrochloride Ethanol (NZ-105) and its Crystal Structure, *Chem.Pharm.Bull.*, 40(9):2362-2369, 1992

191-OGAWA,T.,NAKAZATO,A., TSUCHIDA,K., HATAYAMA,K.: Synthesis and Antihypertensive Activities of New 1,4-Dihydropyridine Derivatives Containing a Nitrooxy Moiety at the 3-ester Position, *Chem. Pharm.Bul.* 41(1):108-116,1993

192-ROSE,U.: Kalzium modulatoren vom Typ anellierter Dihydropyridine, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*,39(II):1393-1398,1989

193-ROSE,U.: Synthesis and Pharmacological Activities of Calcium Modulatory Hexahydroquinolinones, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 41(I):199-203,1991

194- ROSE,U.,DRAGER,M.: Synthesis, configuration and calcium modulatory properties of enantiometrically pure 5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolinone-3-carboxylates, *J.Med.Chem.*35:2238-2243,1992

195-- ROSE,U.: 5-oxo-1,4-dihydropyridines:Calcium Moduladors with Partial Calcium Agonistic Activity, *J.Heterocyclic Chem.* 27:237-242, 1990

196- MEYER,H.,WEHINGER,E.,BOSSERT,F.,STOEPPEL,K.,VATER,W.: 2-Aminopyridine, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 31(II)8:1173-1177,1981

197- SIRCAR,I., GREGOR,E.K., ANDERSON,K.R., et al.: Calcium Channel Blocking and Positive Inotropic Activities of Ethyl-5-cyano-1,4-dihydro-6-methyl-2-[(phenylsulfonyl)methyl]-4-aryl-3-pyridine-carboxylate and Analogues. Synthesis and Structure-Activity Relationships, *J.Med.Chem.* 34:2248-2260, 1991

198- ALKER,D., CAMPBELL,S.F., CROSS,P.E.: Long-Acting Dihydropyridine Calcium Antagonists. 6. Structure-Activity Relationships around 4-(2,3-Dichlorophenyl)-3-(ethoxycarbonyl)-2-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-5-(methoxycarbonyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine, *J.Med.Chem.* 34:19-24, 1991

199-ARROWSMITH,J.E.,CAMPBELL,S.F.,CROSS,P.E.,BURGES,R.A.,GARDINER, D.G.: Long Acting Dihydropyridine Calcium Antagonists. 2. 2-[2-aminoheterocycloethoxy] methyl Derivatives, *J.Med.Chem.* 32:562-568,1989

- 200- ALKER, D., CAMPBELL, S.F., CROSS, P.E., BURGESS, R.A., CARTER, A.J., GARDINER, D.G.: Long Acting Dihydropyridine Calcium Antagonists. 3. Synthesis and Structure-Activity Relationships for a Series of 2-[2-Heterocyclomethoxy]methyl Derivatives, *J. Med. Chem.* 32:2381-2388, 1989
- 201- ALKER, D., CAMPBELL, S.F., CROSS, P.E., BURGESS, R.A., CARTER, A.J.: Long-Acting Dihydropyridine Calcium Antagonists. 4. Synthesis and Structure-Activity Relationships for a series of Basic and Nonbasic Derivatives of 2-[(2-Aminoethoxy)methyl]-1,4-dihydropyridine Calcium Antagonists, *J. Med. Chem.* 33:585-591, 1990
- 202- CHRISTIAANS, J., WINDHORST, A.D., GROENENBERG, P.M., GOOT, H., TIMMERMANN, H.: Synthesis and *in vitro* pharmacology of a new 1,4-dihydropyridines. 1. 2-(*o*-aminoalkylthiomethyl)-1,4-dihydropyridines as potent calcium channel blockers, *Eur. J. Med. Chem.* , 28:859-867, 1993
- 203- KUKLA, M.J., BRESLIN, H.J., GILL, A.: Antihypertensive Dihydropyridines with 1,4,4-Trisubstitution, *J. Med. Chem.* 33:223-228, 1990
- 204- DAVIS, R., KERN, J.R., KURZ, L.J., PFISTER, J.R.: Enantioselective Synthesis of Dihydropyridine Sulfones , *J. Am. Chem. Soc.* 110:7873-7874, 1988
- 205- MEYERS, A.I., OPPENLAENDER, T.: An Asymmetric Synthesis of Chiral Nifedipine Analogues, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 920-921, 1986
- 206- OGAWA, T., MATSUMOTO, K., YOKOO, C., HATAYAMA, K., KITAMURA, K.: Synthesis and Configurational Assignment of Methyl 3-Nitrooxypropyl 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)pyridine-3,5-dicarboxylate, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 525-528, 1993
- 207- OHKUBO, T., UNO, T., SUGAWARA, K.: Enantiomer Separation of Dihydropyridine Derivatives by Liquid Chromatography with Chiral Stationary Phase, *Chromatographia*, 33(5/6):287-288, 1992
- 208- HANTZSCH, A.: Ueber die synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigatter und Aldehydammoniak, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 215:1-82 , 1882
- 209- MCGILVERY, R.W.: *Biochemistry: a functional approach*, W.B. Saunders Company, London, 1970
- 210- EISNER, U., KUTHAN, J.: The Chemistry of Dihydropyridines, *Chemical Reviews*, 72(1):1-42, 1972
- 211- ABROMOVITCH, R.A., SAHA, J.G.: Substitution in the pyridine series: effect of substituents, *Advan. Het. Chem.* , 6:229-345, 1966, *Ref. C.A.* 67:21195r, 1967

- 212- LYLE,R.E., ANDERSON,P.S.: The Reduction of Nitrogen Heterocycles with Complex metal hydrides, *Adv.Het.Chem.*, 6:45-93, 1966
- 213- ZECHER,W., KRÖHNKE,F.: Eine neue Synthese substituierter Pyridine,III 1) Pyridine aus Phenyl-phenacyl-(thio-) athern sowie aus ω -cyan-acetophenon, *Ber.*, 94:707-712, 1961
- 214- BRIGNELL,P.J., EISNER,U., FARRELL,P.G.: Substituent effects in the Ultraviolet spectra of 1,4-dihydropyridines, *J.Chem.Soc.(B)*, 1083-1089, 1966
- 215- HAYNES,L.J., TODD,A.R.: Codehydrogenases. Part I. The synthesis of dihydronicotinamide-D-ribofuranoside(N-D-Ribofuranosidyl-1:2(or 6)-dihydronicotinamide), *J.Chem.Soc.*, 303-308, 1950
- 216- TIETZE,L., BERGMANN,A.: Synthesis of 1,4-dihydropyridine nucleosides by photochemical Cycloaddition, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, 24(2):127-128, 1985
- 217-WALLENFELS,K.,GELLRICH,M.: Die Nichtenmatische reduktion von chinonen mit DPNH-Modellen, *Berichte*,621:149-165,1959
- 218- KIM,C.S.Y., CHAYKIN,S.: Mechanism of the primary acid modification reaction of reduced diphosphopyridine nucleotide models, *Biochemistry*, 7:2339-2350, 1968
- 219- SCHENKER,K., DRUEY,J.: Hydropyridine III Die anlagerung von phenylacetonitril an 1-methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin, *Helv.Chim.Acta*, 42(275):2571-2577, 1959
- 220- AGAWA,T., MILLER,S.I.: Reaction of silver acetylide with acylpyridinium salts: N-benzoyl-2-phenylethynyl-1,2-dihydropyridine, *J.Am.Chem.Soc.*, 83:449-453, 1961
- 221- MEYERS,A.I., SIRCAR,J.C.: The synthesis of 7-aminobenzo[α]cycloalkano[*f*]quinolizinium perchlorates.An example of the addition of enamines to the nitrile function, *J.Org.Chem.* ,32:1250-1251, 1967
- 222- TAKEDA,M., JACOBSON,A.E., KANEMATSU,K., MAY,E.L.: 4-methoxy-1-methylpyridinium Iodide. Grignard products and transformation thereof, *J.Org.Chem.*, 34:4154-4157, 1969
- 223- BERSON,J.A., BROWN,E.: Studies on dihydropyridines.II. The photochemical disproportionation of 4-(2'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridines, *J.Am.Chem.Soc.* , 77:447-450, 1955

- 224- EISNER,U., WILLIAMS,J.R., MATTHEWS,B.W.,ZIFFER,H.: The photochemistry of 3,5-disubstituted 1,4-dihydropyridines, *Tetrahedron*, 26:899-909, 1970
- 225- BRIGNELL,P.J., EISNER,U., WILLIAMS,H.: Heterocyclic Rearrangements.Part I. The mechanism of a ring expansion, *J.Chem.Soc.* 4226-4231, 1965
- 226- CHILDS,R.F., JOHNSON,A.W.: The preparation and properties of some derivatives of N-methylazepine, *J.Chem.Soc.(C)*, 1950-1955, 1966
- 227- GILL,G.B., HARPER,D.J., JOHNSON, A.W.: The rearrangements of 1,4-disubstituted 4-chloromethyl-3,5-dicyano-2,6-dimethyl 1,4-dihydropyridines to 1,4-disubstituted 3,6-dicyano-2,7-dimethyl-1H-azepines, *J.Chem.Soc.(C)*, 1675-1683, 1968
- 228- ERIGNELL,P.J., BULLOCK,E., EISNER,U., GREGORY,B., JOHNSON,A.W., WILLIAMS,H.: Two novel rearrangement reactions, *J.Chem.Soc.* 4819-4827, 1963
- 229- ANDERSON,M., JOHNSON,A.W.: Preparation and reactions of some derivatives of Azepine, *J.Chem.Soc.* 2411-2422, 1965
- 230- BIELMANN,J.F.,CALLOT,H.J.,GOELDNER,M.P.: Transformation de l'acide dimethyl-2,6-dicyano-3,5-dihydro-1,4-pyridine carboxylique-IV, *Tetrahedron*,26:4655-4666,1970
- 231-YAMADA,S.,KIKUGAWA,Y.: Nuclear reduction of 3-substituted pyridines with sodium borohydride, *Chem.Ind.(London)*,52:2169-2170,1966, Ref.C.A.66:65368h,1967
- 232- HANSTEIN,W., WALLENFELS,K.: Über den mechanismus der wasser-stoffübertragung mit pyridinnulkeotiden-XXVIII. Der zusammenhang zwischen bindungszustand in didydropyridinen und elektronenspektroskopischen daten, *Tetrahedron*, 23:585-601, 1967
- 233- WALLENFELS,K.,SCHÜLY,H., HOFMANN,D.: Über den mechanismus der wasser-stoffübertragung mit pyridinnulkeotiden, IX Pyridiniumsalze und dihydropyridine als modellsubstanzen von DPN und DPNH, *Jus.Lie. Ann.Chim.*, 621:106-136, 1959
- 234- LYLE,R.E., NELSON,D.A.: Partially reduced pyridines. I. The properties of 3-benzoyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine 1, *J.Org.Chem.* ,28:169-173, 1963
- 235- FRAENKEL,G., COOPER,J.W., FINK,C.M.: Einstufige Synthese von 2-substituierten N-Athoxycarbonyl-1,2-dihydropyridinen, *Angew.Chem.* ,82:518-519, 1970

- 236- LYLE,R.E., WHITE,E.V.: The reaction of Organometallic Reagents with Pyridinium Ions 1 , J.Org.Chem. ,36(6):772-777, 1971
- 237- WALLENFELS,K.,SCHÜLY,H.:Über den mechanismus der wasser-stoffübertragung mit pyridinnulkeotiden, XIII Mechanismus der reduktion von pyridiniumsalzen mit natriumdithionit, Jus.Lie.Ann.Chim. ,621:178-188, 1959
- 238- LINDQUIST,R.N., CORDES,E.H.: Secondary valence force catalysis.IV.Rate and equilibrium constants for addition of cyanide ion to N-substituted 3-carbamolpyridinium ions 1 , J.Am.Chem.Soc. ,90:1269-1274, 1968
- 239- ANDERSON,A.G., BERKELHAMMER,G.: Action of base on certain pyridinium salts , J.Org.Chem. 23:1109-1112, 1948
- 240- WALLENFELS,K., HANSTEIN,W.: Über den mechanismus der wasser-stoffübertragung mit pyridinnulkeotiden, XXX 1) Synthese und Reaktionen von 1,2,4,6-tetramethyl-3,5-dicyan-pyridinium-p-toluolsulfonat, Jus.Lie.Ann.Chim. , 732:139-150, 1970
- 241-SEVERIN,T., LERCHE,H.,BATZ,D.: Anlagerung von Basen 3-Nitro-N-methyl-pyridiniumjodid, Chem.Ber.,102(7)2163-2492,1969
- 242- MUM,O., LUDWIG,H.: Zur Kenntnis der N,N'-dialkyl-(tetrahydro-dipyridyle) 1) , Ber, 59:1605-1616, 1926
- 243- MUM,O.: Studien in der Tetrahydro-pyridin-Reihe, Jus.Lie.Ann.Chim. , 529:115-141, 1937
- 244- COOK,N.C., LYONS,J.E.: 1,4-dihydropyridine, J.Am.Chem.Soc. ,87:3283-3284, 1965
- 245- COOK,N.C., LYONS,J.E.: Dihydropyridines from Silylation of pyridines, J.Am.Chem.Soc. ,88:3396-3403, 1966
- 246- COURTS,A., PETROW,V.: New syntheses of heterocyclic compounds. Part XV. 9:10-dihydro-10-keto-1:3-dimethyl-2-aza-9-oxaphenanthrenes, J.Chem.Soc. , 334-337, 1952
- 247- COURTS,A., PETROW,V.: New syntheses of heterocyclic compounds. Part XIII. Some 10-amino-1:3-dimethyl-2:9-diazaphenanthrenes , J.Chem.Soc. , 1-5, 1952
- 248- BEYER,C.: Ueber den mechanismus der Hantzsch'schen Pyridinsynthesen, Ber. , 24:1662-1670, 1891

249- LUBIG,R.,KUSCH,P.,RÖPER,K.,ZAHN,H.: Zum reaktionmechanismus von Glutaraldehyd mit Proteinen, Mon.Für Chemie , 112:1313-1323, 1981

250- LUSIS,V.,DUBURS,G.: Synthesis and properties of 1-substituted derivatives of diethyl-4-aryl-1,4-DHP-3,5-dicarboxylates, Khim.Get.Soed., 8:1067-1071,1982

251- CEKAVICUS,B.,AUSINS,A.,DUBURS,G.: Effect of substituents in the DHP ring on reactivity of the ester group of 3,5-bis(alkoxycarbonyl)-1,4-DHP's, Khim.Get.Soed.8:1072-1077,1982

252- CARABATEAS,P.M., BRUNDAGE,R.P., GELOTTE,K.O et al .: 1-Ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-(pyridinyl)-3-quinolinecarboxylic acids. I.Synthesis of 3- and 4-(3-aminophenyl)pyridine Intermediates, J.Heterocyclic Chem. 21:1849-1856,1984

253- EGBERT,W., HORST,M., FRIEDRICH,B et al .: 1,4-dihydropyridines with different substituents in the 2- and 6- positions and their pharmaceutical use, Ger Offen. DE 3,018,259 (Cl.C07D211/90),19 Nov 1981, Appl.13 may 1980, Ref. C.A. 96:104101g, 1982

254- TSUTOMU,T., YOSHINARI,S.: Dihydropyridine derivatives, Fujisawa Pharmaceutical Co.,Ltd. Ger.Offen. 2,935,772(Cl.C07D211/90) 20 Mar 1980, Brit.Appl. 78/36,132, 08 Sep 1978, ref.C.A. 93:204462g,1980

255- YOSHINARI,S.: Dihydropyridine compound, processes for preparation thereof and pharmaceutical composition of the same, Fujisawa Pharmaceutical Co.,Ltd.) Brit.UK Pat.Appl.2,026,471(Cl.C07D211/90) 06 Feb 1980, Appl. 78/26,429, 06 Jun 1978, Ref.C.A. 93:186175j, 1980

256- BERNTSSON,P.B., CARLSSON,S.A.I.: Brit.UK Pat. Appl.GB 2,120,251 (Cl.C07D211 /70) 30 Nov 1983, SE Appl. 82/3,177, 21 May 1982, Ref.C.A. 100:138964g, 1984

257- HANS,K.: Amide derivatives, Ciba-Geigy A.-G. Eur.Pat.Appl.EP 111,453 (Cl.C07D211/ 90) 20 Jun 1984, CH Appl. 82/7,212, Ref.C.A. 101:151762e

258- BERNTSSON,P.B., CARLSSON,S.A.I., GAARDER,J.O., LJUNG,B.R.: 6-substituted-4-(2',3'-dichlorophenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid diesters having hypotensive properties and pharmaceutical preparations containing same,(Aktiebolag Haessle) Eur.Pat.Appl.31,801(Cl.C07D211/90) 08 Jul 1981, Swed.Appl. 79/10,521 20 Dec 1979, Ref.C.A. 95:169004b, 1981

- 259- GOLDMANN,S.,SCHRAMM,M.,THOMAS,G.,GROSS,R.: Tetrahydrothienopyridines and their use, Ger.Offen.DE 3,412,947 (Cl.C07D495/06), 17 Oct 1985, Appl.16 Apr 1984, Ref.C.A.104:109606u, 1986
- 260- NEUMANN,P.:1,4-Dihydropyridines and their use, Ger.Offen. 2,949,491 (Cl.C07D413 /04),26 Jun 1980, Swiss Appl. 78/12,835, 18 Dec 1978, Ref.C.A.93:239420u,1980
- 261- TIRZITIS,G.,PREISA,I.,ULDRIKIS,Y., et al.: 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid esters with antimetastatic activity, Belg. 882,498 (Cl.C07D),29 Sep 1980, Appl.200,004, 28 Mar 1980,Ref.C.A.94:156764d,1981
- 262- PIGEROL,C.,CHANDOVOINE,M.M., DE COINTET,F.: Dihydropyridine derivatives, Fr.Demande 2,435,470 (Cl.C07D211/90) 04 Apr 1980, Appl.78/25,817, 08 Sep 1978, Ref.C.A.94:140671k,1981
- 263- MARUKI PHARMACEUTICAL Co.,Ltd.:2-Hydroxyethyl methyl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate, Jpn.Kokai Tokkyo Koho JP 58,201,764 (83,201,764) (Cl. C07D211/90) 24 Nov 1983, Appl.82/82,847, 17 May 1982, Ref.C.A.100:138968m,1984
- 264- VOGEL,A.: 1,4-Dihydropyridine derivatives in optically active or in racemate form and their pharmaceutical compositions, Ger.Offen. DE 3,320,616 (Cl.C07D413/04), 15 Dec 1983, CH Appl. 82/3,692, 15 Jun 1982, Ref:C.A.101:7162s,1984
- 265- HATAYAMA,K.,NAKAZATO,A.,OGAWA,T.,ITO,S.,SAWADA,J.: 1,4-Dihydropyridine derivatives, Eur.Pat.Appl.EP 92,936 (Cl.C07D211/90),02 Nov 1983, JP Appl. 82/67,759, 22 Apr 1982,Ref.C.A.100:68180x,1984
- 266- SUNKEL,C.E.,CASA-JUANA,M.F.,SANTOS,L., et al .: Synthesis of 3-[2,3-dihydro-1,1,3,4-trioxo-1,2-benzisothiazol-2-yl]alkyl]1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylate Derivatives as Calcium Channel Modulators, J.Med.Chem., 35:2407-2414,1992
- 267- RAMON,P,M.: ω -(N-benzyl-N-alkylamino)alkyl esters of 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-alkoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-5-carboxylic acid, Span.ES 491,466 (Cl. C07D213/90),16 May 1981, Appl.14 May 1980,Ref.C.A.96:104100f,1982
- 268-ARISTEGUI,B.,JUAN,J.: 1,4-Dihydropyridine derivatives, Span.ES 503,958 (Cl.C07D211/82), 16 Apr 1982, Appl.14 Jul 1981, Ref.C.A.97:162837h, 1982

268-ARISTEGUI,B.,JUAN,J.: 1,4-Dihydropyridine derivatives, Span.ES 503,958 (Cl.C07D211/82), 16 Apr 1982, Appl.14 Jul 1981, Ref.C.A.97:162837h, 1982

269- YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO.,LTD., Aminoalkyl 1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylates, Jpn.kokai Tokkyo Koho 80 85,563 (Cl.C07D211/90), 27 Jun 1980, Appl.79/158,462, 06 Dec 1979, Ref.C.A.94:47144f, 1981

270- INGLESII,M.,NICOLA,M.,MAGNETTI,S.: Synthesis of a new class of 1,4-dihydropyridines having a hydroxamic ester group in position 3 with a potential calcium antagonistic activity, Il Farmaco, 45(12):1327-1340,1990

271- YASUDA,K.,OCHI,R.,SEKI,T., et al.: 1,4-dihydropyridines, Jpn.Kokai Tokkyo Koho JP 60,136,558 (85,136,558) (Cl.C07D211/90), 20 Jul 1985, Appl.83/243,102, 24 dec 1983, Ref.C.A.104:109478d,1986

272- MUTO,K.,KURODA,T.,KARASAWA,A.,YAMADA,K.,NAKAMIZO,N.: (\pm)-2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 1-benzyl-3-piperidyl methyl ester, Eur.Pat.Appl.EP 106,275 (Cl.C07D211/90),25 Apr 1984, JP Appl.82/180,616, 15 Oct 1982, Ref.C.A.101:110742e,1984

273-WATANABE,M.,MUTO,K.,SUGAYA,T.,KURODA,T.,HASHIMOTO,T.,YAMADA,K., NAKAMIZO,N.: 1,4-dihydropyridine derivatives, Eur.Pat.Appl.EP 106,276 (Cl.C07D211/90), 25 Apr 1984, JP Appl.82/180,615, 15 Oct 1982, Ref.C.A.101:110743f,1984

274- IWANAMI,M.,MURAKAMI,M.,TAKAHASHI,K., et al.: 1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid aminoalkyl ester derivatives, Japan.Kokai 74,109,384 (Cl.16 E 431.1), 17 Oct 1974, Appl.73 25,566, 03 Mar 1973, Ref.C.A. 82:170692n,1975

275- ARAKI,K.,AO,H.,INUI,J.,AIHARA,K.: 1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid ester derivatives, Eur.Pat.Appl.EP 88,903 (Cl.C07D211/90), 21 Sep 1983, WO Appl. 82/JP75, 17 Mar 1982, Ref.C.A.100:85591z, 1984

276- MEGURO,K.,NAGAOKA,A.: Dihydropyridine derivatives and their use, Eur.Pat.Appl. EP 94,159 (Cl. C07D211/90), 16 Nov 1983, WO Appl.82/JP159, 10 May 1982, Ref.C.A.100: 209872p, 1984

277- ASHIMORI,A.,UCHIDA,T.,OHTAKI,Y., et al.: Synthesis and Pharmacological Effects of Optically Active 2-[4-(4-Benzhydryl-1-piperazinyl)phenyl]-ethyl Methyl 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate Hydrochloride, Chem.Pharm.Bul. 39(1): 108-111,1991

- 278- POINDEXTER,G.S., TEMPLE,D.L.: Dihydropyridinylcarboxylic acid piperazinyl derivatives and a pharmaceutical agent containing them, Ger.Offen.DE 3,512,995 (Cl.C07D401/12),17 Oct 1985, US Appl. 599,097, 11 Apr 1984, Ref.C.A.104:88595x, 1986
- 279- MEGURO,K,NAGAOKA,A.: Dihydropyridine derivatives, PCT Int.Appl. WO 83 04,023 (Cl.C07D211/90),24 Nov 1983, Appl.82/JP159, 10 May 1982, Ref.C.A.100:120900y,1984
- 280- ZUMIN,T.S.,CASAGRANDE,C.,DE MARCHI,F.,NICOLA,M.: Dihydropyridines with an antagonistic activity to calcium, Eur.Pat.Appl.EP 97,821 (Cl.C07D211/90),11 Jan 1984, IT Appl.82/21,678, 03 Jun 1982, Ref.C.A.101:55114z,1984
- 281- YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD., 1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid esters, Jpn.Kokai Tokkyo Koho JP 81,140,989 (Cl.C07D401/12) 04 Nov 1981, Appl.80/44,161, 03 Apr 1980, Ref.C.A.96:199719b, 1982
- 282- BRISTOL-MEYERS CO., Cyclic dihydropyridylimidates, Belg.BE 896,727 (Cl.C07D),14 Nov 1983, Appl.2,107, 11 May 1983, Ref.C.A.100:156620w,1984
- 283- SCHOENAFINGER,K,BOHN,H.,JUST,M.,MARTORANA,P.: Substituted 1,4-dihydropyridines, Ger.Offen.DE 3,247,118 (Cl.C07D413/04) 20 Jun 1984,Appl. 20 Dec 1982 Ref.C.A.101:191701r,1984
- 284- HOFMANN,D.,KOSOWER,E.M.,WALLENFELS,K.: The effect of solvent on spectra. VII. The "methyl effect" in the spectra of dihydropyridines, 83:3314-3319,1961
- 285- NEUMANN,P.: Benzoxadiazoles and benzothiadiazoles and their use, Ger.Offen. 2,949,464 (Cl.C07D413/04),26 Jun 1980, Swiss Appl. 78/12,888, 18 Dec 1978, Ref.C.A.93:239419a,1980
- 286- MICHEEL,F.,DRALLE,H.: Pyridin-derivative aus amino-butenon und aldehyden, Jus.Lie. Ann.Chem. ,670:57-62,1963
- 287- ŞAFAK,C., ŞAHİN,I., SUNAL,R.: Synthesis of Some 1,4-S,Dihydropyridine Derivatives and their Calcium Antagonistic Activity, Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40(I),2:119-122, 1990
- 288- AYLING,E.E.: The Influences of Alkyl Groups in Carbonyl Compounds, J.Chem.Soc. 1014-1023,1938

- 289-FOSSHEIM,R., JOSLYN,A.,SOLO,A.J.,LUCHOWSKI,E.,RUTLEDGE,A.,TRIGGLE,D.J.: Crystal Structures and Pharmacological Activities of 1,4-Dihydropyridine Calcium Channel Antagonists of the Isobutyl Methyl 2,6-Dimethyl-4-(substitutedphenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (Nisoldipine) Series, *J.Med.Chem.* 31:300-305,1988
- 290- WEHINGER,E.,MEYER,H.,BOSSERT,F.,VATER,W.,TOWART,R.,STOEPEL,K., KAZDA,S.: Optically active 1,4-dihydropyridines and their pharmaceutical use, *Ger.Offen.* 2,935,451 (Cl.C07D211/90),19 Mar 1981, Appl. 01 Sep 1979, Ref.C.A.95:42922u,1981
- 291-COOK,A.H.,HEILBRON,I.M.,STEGER,L.: New Therapeutic Agents of the Quinoline Series. Part IV. Lutidylquinolines, *J.Chem.Soc.* ,413-417,1943
- 292- HINKEL,L.E.,AYLING,E.E.,MORGAN,W.H.: Substituted Aromatic Aldehydes in Hantzsch's Pyridine Condensation. Part III. Nitromethoxy and Nitrohydroxy-benzaldehydes, *J.Chem.Soc.* 1112-1118,1932
- 293- KNOEVENAGEL,E.: Synthesen in der Pyridinreihe. VI.Mittheilung :Uber die Hantzsch'sche Dihydropyridin synthese und deren Erweiterungen, *Ber.*, 36:2180-2190,1903
- 294- FLÜRSCHHEIM,B.: Uber p-Methylbenzylideneacetessigester, *Ber.*, 34:787-791,1901
- 295- HINKEL,L.E.,AYLING,E.E.,MORGAN,W.H.: Substituted Aromatic Aldehydes in Hantzsch's Pyridine Condensation. Part IV. Derivatives of 3:4-Dihydroxybenzaldehyde, *J.Chem.Soc.*,816-818,1935
- 296- FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD., 4,Cyanophenyl-1,4-dihydropyridines, *Jpn.Kokai Tokkyo Koho* 80,153,768 (Cl.C07D211/90),29 Nov 1980, *Brit.Appl.*79/16,505, 11 May 1979, Ref.C.A.94:192156r,1981
- 297- BOSSERT,F.,VATER,W.: 4-Aryl-1,4-dihydropyridine, *S.African* 68 01, 482, 07 Aug.1968, *Ger.Appl.*20 Mar 1967 Ref.C.A.70:96641d, 1969
- 298- YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., 1,4-Dihydropyridine derivatives, *Jpn.Kokai Tokkyo Koho* JP 58,216,158 (83,216,158) (Cl.C07D211/90), 15 Dec 1983, *appl.*82/99,035,08 Jun 1982, Ref.C.A.100:174672u,1984
- 299- FERINGA,B.L.: β -Arylsulphonylvinylamines:Synthesis and Use in a New Route to Dihydropyridines, *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.*, 466-467,1985

- 300- TACKE,R.,BENTLAGE,A.,TOWART,R.,VATER,W.: Sila-substituted 1,4-dihydropyridine derivatives, Ger.Offen.2,837,477 (Cl.C07F7/10),13 Mar 1980, Appl.28 Aug 1978, Ref.C.A.93:71946u, 1980
- 301- SACHIO,O.,SEISHI,M.,OSAMU,K.,KENJI,I.,YOSHIKI,N.: 1,4-Dihydropyridines, Jpn.Kokai Tokkyo Koho JP 60,149,563 (85,149,563) (Cl. C07D211/90), 07 Aug 1985,Appl.84/4,115, 12 Jan 1984, Ref.C.A. 104:50796a,1986
- 302- KANEBO LTD. , 1,4-Dihydropyridine derivatives, Jpn:kokai Tokkyo Koho 80,124,760 (Cl. C07D211/90), 26 Sep 1980, Appl. 79/31,521, 16 Mar 1979, ref.C.A.95:24815g, 1981
- 303- YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.,LTD. ,1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylates Jpn.Kokai Tokkyo Koho JP 82 31,663 (cl.C07D211/90), 20 Feb 1982, Appl. 81/52,682, 08 Apr 1981, Ref.C.A.97:6157f, 1982
- 304- FRIGERIO,M., ZALIANI,A., RIVA,C., PALMISANO,G., PILATI,T., GANDOLFI,C.A.: Ca⁺⁺ modulators.Unusual highly stereospecific Hantzsch-like cyclization:First authenticated example of 2-chloromethylene-1,2,3,4-tetrahydropyridine, Tetrahedron Letters, 29(48):6335-6338, 1988
- 305-REMY,D.C.,STELLA,W.K.,COCHRAN,D.: Facile Intramolecular Tosylhydrazone-Mediated Cyclopropanation Reactions of 4-(2-formylphenyl)-1,4-dihydropyridines, J.Org.Chem., 50:4120-4125, 1985
- 306- BERTSSON,P.B.,CARLSSON,S.A.I.,LJUNG,B.R.: Dihydropyridines, Eur.Pat.Appl.EP 95,451 (Cl.C07D211/90), 30 Nov 1983, SE Appl.82/3,176, 21 May 1982, ref.C.A.100:103187d,1984
- 307- YOSHIMOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES,LTD, 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid ester derivatives, Jpn.Kokai Tokkyo Koho JP 59 51,281 (84 51,281) (Cl.C07D401/04) 24 Mar 1984, Appl. 82/162,880,17 Sep 1982, Ref.C.A.101:110746j,1984
- 308-VIGANTE,B., OZOLS,J., VITOLINS,R., SILENIECE,G., KIMENIS,A., DUBURS,G.: 1,4-Dihydropyridine-3-carbothiolic acid derivatives, Ger.Offen.2,909,852 (Cl. C07D211/90), 18 Sep 1980, Appl. 13 Mar 1979, Ref.C.A.94:15579k, 1981
- 309- NATALE,N.R., TRIGGLE,D.J.,PALMER,R.B.,LEFLER,B.J.,EDWARDS,W.D.: 4-Isoxazolyl-1,4-dihydropyridines:Biological,Theoretical, and Structural Studies, J.Med.Chem., 33:2255-2259,1990

- 312- PROTIVA,M.,MYCHAJLYSZYN,V.,JILEK,J.O.: Synthetic analgetics. I. Attempted syntheses of N-methyl-6-normorphinan, Chem.Listy 49:1045-52,1955, Ref.C.A.50:3476a,1956
- 313- MEYERS,A.I., RITTER,J.J.: Nitriles in nuclear Heterocyclic Synthesis. II , J.Org.Chem. 23:1918-1922, 1958
- 314- MEYERS,A.I.,SCHNELLER,J.,RALHAN,N.K.: Studies directed toward the total synthesis of Azasteroids. I. 3,4-cyclopenteno-5,6-dihydropyridines and 6,6-tetramethylene-5,6-dihydro-1,3-oxazines, J.Org.Chem., 28:2944-2950,1963
- 315- HUISGEN,R.,HERBIG,K.: 1,4-dipolare cycloadditionen, I Reaktionen der Azomethine mit Acetylendicarbonsäureester, Jus.Lie.Ann.Chem. ,688:98-112,1965
- 316- LEDUC,M.,CHASLE,M-F.,FOUCAUD,A.: Action du phosphite de triphenyle sur les α,α' -dicyano $\alpha\alpha'$ -dibromoglutarimides et α -cyano α -bromosuccinimides, Tetrahedron Letters, 18:1513-1516,1970
- 317- KOSOWER,E.M.,SORENSEN,T.S.: The synthesis and properties of some simple 1,4-dihydropyridines, 27:3764-3771,1962
- 318- ANDERSON,M.,JOHNSON,A.W.: Rearrangement Reactions of Dimethyl 2,7-Dimethyl-3H-azepine-3,6-dicarboxylate, J.Chem.Soc.(C),1075-1078,1966
- 319-HALEY,C.A.C.,MAITLAND,P.: Organic Reactions in Aqueous Solution at room Temperature. Part I. The Influence of pH on Condensation involving the Linking of Carbon to Nitrogen and of Carbon to Carbon, J.Chem.Soc., 3155-3174,1951
- 320- HINKEL,L.E.,MADEL,W.R.: Substituted Aromatic Aldehydes in Hantzsch's Pyridine Condensation. Part I. Methoxy-,Chloro-,and Hydroxy-benzaldehydes, J.Chem.Soc. 751-754, 1929
- 321- BERSON,J.A.,BROWN,E.: Studies on Dihydropyridines. I. The Preparation of Unsymmetrical 4-Aryl-1,4-dihydropyridines by the Hantzsch-Beyer Synthesis , J.Am.Chem. Soc., 77:444-447,1955
- 322- GÖRLITZER,K.,SCHMIDT,E.: Darstellung und chemische Charakterisierung des Calcium-Agonisten Bay-K-8644 und der Nebeprodukte bei der Hantzsch-Synthese, Arch.Pharm.(Weinheim), 324:785-796,1991
- 323- ASHBY,J.,CORT,L.A.,ELVIDGE,J.A.: Heterocyclic Rearrangements. Part IV.1 Formation and Reactions of Some Azepines, J.Chem.Soc.(C) 2311-2317,1968

324. SUZUKI,H.,ONO,E.,UENO,H.,TAKEMOTO,Y.,NAKAMIZO,N.: Physico-chemical properties and stabilities of the highly potent calcium antagonist Benidipine Hydrochloride, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* , 38(II)11a:1671-1676,1988

325- AHLBRECHT,H., KRÖHNKE,F.: Über Pseudobasen, VIII Spektroskopische Untersuchungen an Dihydro-Heterocyclen, *Liebigs Ann.Chem.* 717:96-103,1968

326- WANG,B.J.-S., THORNTON,E.R.: Mass Spectral Mechanisms.N-Alkyl-3-cyano-1,4-dihydropyridine Fragmentation.Kinetic Isotope Effects for Expulsion of Deuterium from the 4 Position and Transition from Quantal to Purely Classical Isotope Effect, *J.Am.Chem.Soc.* 90:1216-1224,1968

327- GEISE,H.J., ALTONA,C., ROMERS,C.: Conformation of non-aromatic compounds XXIV. *Tetrahedron*, 23:439-463, Ref. Özbey,S.: X ışınları kırınımı yöntemiyle mesterolon kristalinin yapı analizini. Doktora Tezi, 1988, Ankara

328-KARLE,I.L., The crystal structure of N-benzyl-1,4-dihydropyridinamide. *Acta Cryst.*, 14:497-502,1961

329-KRAJEWSKI,J., URBANCZYK-LIPKOWSKA,Z., GLUZINSKI,P.: 2,6-dimethyl-3,5-diacetyl-4-β-pyridyl)-1,4-dihydropyridine, *Acta Cryst.* , B33, 2967-2969, 1977

330-TRIGGLE,A.M.,SHEFTER,E.,TRIGGLE,D.J.:Crystal structures of calcium channel antagonists:2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-4-(2-nitro-3-cyano-4-(dimethylamino) and 2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-1,4-dihydropyridine , *J.Med.Chem.* ,23:1442-1445, 1980

331-SCHAUER,C.K.,ANDERSON,O.P.,NATALE,N.R.,QUINCY,D.A.: Structure of diethyl 2,6-dimethyl-4-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate, a calcium antagonist, *Acta Cryst.* , C42:884-886,1986

332-HEMPEL,A.,GUPTA,M.P.: Diethyl-2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydro-3,5-pyridine dicarboxylate , *Acta Cryst.* , B34:3815-3817, 1978

333- HAVSTEEN,B.: Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency, *Biochem.Pharm.* , 32(7):1141-1148, 1983

334- CODY,V.:Crystal and molecular structures of flavonoids ,In :CODY,V., MIDDLETON,E., HARBORNE,J.B.,BERETZ,A.:Progress in clinical and biological research Plant flavonoids in biology and medicine II:Biochemical,Cellular, and Medicinal properties, Alan R.Liss,Inc., Vol 280:29-44,1988

- 335- BLASDALE,W.C.: The Composition of the Solid Produced by *Primula Denticulata*, *J.Am.Chem.Soc.*,67:491-493,1945
- 336- FEURSTEIN,W.,KOSTANECKI,S.: *Synthese des Flavons*, *Ber.*, 31:1757-1762, 1898
- 337- WILLAMAN,J.J.: Some Biological Effects of the Flavonoids*, *Journal of the American Pharmaceutical Association*, XLIV(7):404-408, 1955
- 338- HIRANO,T.,OKA,K.,AKIBA,M.: Effects of synthetic and naturally occurring flavonoids on Na⁺, K⁺-ATPase:Aspects of the structure-activity relationship and action mechanism, *Life Sciences*, 45(12):1111-1117, 1989
- 339- KUPPUSAMY,U.R.,KHOO,H.E.,DAS,N.P.: Structure-activity studies of flavonoids as inhibitors of hyaluronidase, *Bio.Pharm.* 40(2):397-401, 1990
- 340- ONO,K.,NAKANE,H.: Mechanisms of inhibition of various cellular DNA and RNA polymerases by several flavonoids, *J.Biochem.* ,108:609-613, 1990
- 341- SHINOZUKA,K.,KIKUCHI,Y.,NISHINO,C.,MORI,A.,TAWATA,S.: Inhibitory effect of flavonoids on DNA-dependent DNA and RNA polymerases, *Experientia*,44:882-885,1988
- 342- LIU,X-F.,LIU,M-L.,IYANAGI,T.,LEGESSE,K.,LEE,T.D.,CHEN,S.: Inhibition of rat liver NAD(P)H:Quinone acceptor oxidoreductase (DT-Diaphorase)by flavonoids isolated from the Chinese herb *Scutellariae radix* (Huang Qin), *Molecular Pharmacology*, 37(6):911-915,1990
- 343- MATAGNE,D., HAMOIR,G.: Influence of O-(β -hydroxyethyl)-rutoside or venoruton on lactate dehydrogenase of human cultured varicose veins, *Bio.Pharmacol.* ,24:1491-1494, 1975
- 344- LONATI-GALLIGANI,M., GALLIGANI,L.,FULLER,G.: Effect of (+)catechin on purified prolyl hydroxylase and on collagen synthesis in skin fibroblasts in culture, *Bio.Pharmacol.* , 28:2573-2578,1979
- 345- NAGAI,T.,MIYAICHI,Y.,TOMIMORI,T.,YAMADA,H.: Inhibition of mouse liver sialidase by plant flavonoids, 163(1):25-31,1989
- 346- VARMA,S.D.,MIKUNI,I.,KINOSHITA,J.H.: Flavonoids as inhibitors of lens aldose reductase, *Science*,188:1215-1216, 1975

- 347- VARMA,S.D.,KINOSHITA,J.H.: Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids-their possible role in the prevention of diabetic cataracts, *Biochem.Pharmacol.* ,25:2505-2513, 1976
- 348- OKUDA,J.,MIWA,I.,INAGAKI,K.,HORIE,T.,NAKAYAMA,M.: Inhibition of Aldose Reductase by 3',4'-Dihydroxyflavones, *Chem.Pharm.Bull.* 32(2):767-772,1984
- 349- OKUDA,J.,MIWA,I.,INAGAKI,K.,HORIE,T.,NAKAYAMA,M.: Inhibition of aldose reductases from rat and bovine lenses by flavonoids, *Bio.Pharmacol.* ,31(23):3807-3822,1982
- 350- IINUMA,M.,TANAKA,T.,MIZUNO,M.,KATSUZAKI,T.,OGAWA,H.: Structure-Activity correlation of flavonoids for inhibition of bovine lens aldose reductase, *Chem.Pharm.Bull.*, 37(7):1813-1815,1989
- 351- ROSLER,K-H.A.,GOODWIN,R.S.,MABRY,T.J.,VARMA,S.D.,NORRIS.J.: Flavonoids with anti-cataract activity from *Brickellia Arguta* , *Journal of Natural Products*, 47(2):316-319,1984
- 352-CHAUDRY,P.S.,CABRERA,J.,JULIANI,H.R.,VARMA,S.D.: Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac and indomethacin, *Bio.Pharmacol.* , 32(13):1995-1998,1983
- 353- BACKSTRÖM,R.,HONKANEN,E.,PIPPURI,A., et al.: Synthesis of some novel potent and selective catechol O-methyltransferase inhibitors, *J.Med.Chem.* ,32:841-846,1989
- 354- MORI,S.,NOGUCHI,I.: Effects of flavonoid compounds on enzyme activities, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 139:444-446,1970
- 355- GRAZIANI,Y.,CHAYOTH,R.: Elavation of cyclic AMP level in Ehrlich Ascites tumor cells by quercetin, *Bio.Pharmacol.* ,26:1259-1261,1977
- 356- GRAZIANI,Y.,CHAYOTH,R.: Regulation of cyclic AMP level and synthesis of DNA, RNA and protein by quercetin in Ehrlich ascites tumor cells, *Bio.Pharmacol.* , 28:397-403,1979
- 357- BERETZ,A.,ANTON,R.,STOCLET,J.C.: Flavonoid compounds are potent inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase , *Experientia*, 34(8):1054-1055,1978
- 358- NIKAIDO,T.,OHMOTO,T.,SANKAWA,U.,TOMIMORI,T.,MIYAICHI,Y.,IMOTO,Y.: Inhibition of Adenosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase by flavonoids. II , *Chem.Pharm.Bull.* , 36(2):654-661,1988
- 359- BERETZ,A.,JOLY,M.,STOCLET,J.C.,ANTON,R.: Inhibition of 3',5'-AMP Phosphodiesterase by Bioflavonoids and Xanthones, *Planta Medica*, 36(3):193-195,1979

- 360- PICQ,M.,PRIGENT,A.F.,NEMOZ,G.,ANDRE,A.C.,PACHECO,H.: Pentasubstituted quercetin analogues as selective inhibitors of particulate 3',5'-cyclic-AMP phosphodiesterase from rat brain, *J.Med.Chem.* 25:1192-1198, 1982
- 361- RUCKSTUHL,M.,LANDRY,Y.: Inhibition of lung cyclic AMP-and GMP-phosphodiesterases by flavonoids and other chromone-like compounds, *Bio.Pharmacol.* ,30(7):697-702,1981
- 362- RUCKSTHUL,M.,BERETZ,A.,ANTON,R.,LANDRY,Y.: Flavonoids are selective cyclic GMP phosphodiesterase inhibitors, *Biochem.Pharmacol.* ,28:535-538,1979
- 363- GEAHLEN,R.L.,KOONCHANOK,N.M.,MCLAUGHLIN,J.L.: Inhibition of protein-tyrosine kinase activity by flavonoids and related compounds, *Journal of Natural Products*, 52(5):982-986, 1989
- 364- HAGIWARA,M.,INOUE,S.,TANAKA,T.,NUNOKI,K.,ITO,M.,HIDAKA,H.: Differential effects of flavonoids as inhibitors of tyrosine protein kinases and serine/threonine protein kinases, *Bio.Pharm.*,37(15):2987-2992,1988
- 365- CUSHMAN,M.,NAGARATHNAM,D.,BURG,D.L.,GEAHLEN,R.L.: Synthesis and Protein-Tyrosine Kinase activities of flavonoid analogues, *J.Med.Chem.* ,34:798-806,1991
- 366- PICA,M.,DUBOIS,M.,MUNARI-SILEM,Y.,PRIGENT,A-F.,PACHECO,H.: Flavonoid modulation of protein kinase C activation, *Life Sciences*, 44:1563-1571,1989
- 367- VISWANATHAN,S.,SAMBANTHAM,P.T.,REDDY,K.,KAMESWARAN,L.: Gossypin-induced analgesia in mice, *Eur.J.Pharm.* , 98:289-291,1984
- 368- THIRUGNANASAMBANTHAM,P.,VISWANATHAN,S.,MYTHIRAYEE,C., KRISHNAMURTY,V., RAMACHANDRAN,S.,KAMESWARAN,L.: Analgesic activity of certain flavone derivatives: a structure-activity study , *J.Ethnopharm.* , 28:207-214,1990
- 369- CARDENAS,L.C.,RODRÍGUEZ,J.,VILLAVERDE,M.C.,RIGUERA,R.,CADENA,R., OTERO,J.: The Analgesic activity of *Hedyosmum bonplandinum*:Flavonoid glycosides, *Planta Medica*, 59:26-27,1993
- 370- SETNIKAR,I.,MURMANN,W.,MAGISTRETTI,M.J.,DA RE,P.: Amino-methylchromones, brain stem stimulants and pentobarbital antagonists, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* ,128:176-181, 1960

- 371- DA RE,P.,PRIMO FIORE,G.P.,BERTELLI,A.: β -adrenergic blocking agents of the chromone and xanthone groups. II. Propranolol type derivatives, J.Med.Chem. 15(8):868-869,1972
- 372- DA RE,P.,ROVERI,P.,FERDENZI,A.,MURMANN,W.: β -Rezeptoren-blockierende Substanzen der Flavon-Gruppe, Arch.Pharm.308:114-118,1975
- 373-ERTAN,R.,GÖKER,H.,ERTAN.M.,PINDUR,U.: Synthesis of new annellated flavonoid derivatives possessing spasmolytic activity ¹ -VII, Arch.Pharm.(Weinheim), 322:237-239,1989
- 374- BRADLEY,D.V., CAZORT,R.J.: Relief of Bladder Spasm by Flavoxate. A Comparative Study, The Journal of Clinical Pharmacol. ,65-68,1970
- 375- NARDI,D.,LEONARDI,A.,PENNINI,R.,TAJANA,A.,CAZZULANI,R.: New basic esters of 2-phenyl-3-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-8-carboxylic acid endowed with spasmolytic properties, Arzneim.-Forsch./Drug Res. , 43(I):28-34, 1993
- 376-ERTAN,R.,GÖKER,H.: Spazmolitik etkili yeni bazı flavonoid türevlerinin sentezleri üzerinde çalışmalar IV, Doğa tıp ve Ecz.Der., 11(2):230-238, 1987
- 377-ERTAN,M.,ERTAN,R.,GÖKER,H.,PINDUR,U.: Studies on the synthesis of some flavonoid derivatives possessing spasmolytic activity ¹ , Arch.Pharm.(Weinheim), 320:1132-1138,1987
- 378-ERTAN,R.,GÖKER,H.: Studies on some new flavone derivatives possessing spasmolytic activity IV, Fabad Farm.Bil.Der. , 12:152-157,1987
- 379- NITZ,R.E., PÖTZSCH,E.: 3-(β -Diethylamino-ethyl)-4-methyl-7-carbomethoxy-methoxy-2-oxo-(1,2-chromene)- A Specific, Long-acting Coronary Dilator. Arzneim.-Forsch/Drug Res. 13:243-250,1963
- 380- LOCHNER,W., HIRCHE,Hj.: Investigations with a New Coronary Dilator, 3-(β -Diethylamino-ethyl)-4-methyl-7-carbomethoxy-methoxy-2-oxo-(1,2-chromene), Arzneim./Forsch(Drug. Res.), 13:251-255, 1963
- 381- GABOR,M.: The Effect of O-(β -Hydroxyethyl)-rutosides (HR) on the Skin Capillary Resistance of rats, Arzneim.-Forsch./Drug Res.31(I)3:442-445,1981
- 382- BARAONA,E.,LIEBER,C.S.: Effects of chronic ethanol feeding on serum lipoprotein metabolism in the rat, The Journal of Clinical Investigations, 49:769-778,1970
- 383- FEWTRELL,C.M.S., GOMPERTS,B.D.: Effect of flavone inhibitors of transport ATPases on histamine secretion from rat mast cells, Nature, 265:635-636,1977

- 384- MIDDLETON, E., DRYZEWIECKI, G.: Effects of flavonoids and transitional metal cations on antigen-induced histamine release from human basophiles, *Bio. Pharm.*, 31(7):1449-1453, 1982
- 385- MIDDLETON, E., DRYZEWIECKI, G.: Flavonoid inhibition of human basophil histamine release stimulated by various agents, *Bio. Pharmacol.*, 33(21):3333-3338, 1984
- 386- IJIMA, Y., KAWAKITA, N., YAMAZAKI, M.: Inhibition of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase by antiallergic agents, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 93(3), 912-918, 1980
- 387- BENNETT, J. P., GOMPERS, B. D., WOLLENWEBER, E.: Inhibitory effects of natural flavonoids on secretion from mast cells and neutrophils, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 31(I)3:433-437, 1981
- 388- AMELLA, M., BRONNER, C., BRIANCON, F., HAAG, M., ANTON, R., LANDRY, Y.: Inhibition of mast cell histamine release by flavonoids and bioflavonoids, *Planta Medica*, 16-20, 1985
- 389- PEARCE, F. L., BEFUS, A. D., BIENENSTOCK, J.: Mucosal mast cells III. Effect of quercetin and other flavonoids on antigen-induced histamine secretion from rat intestinal mast cells, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 73:819-823, 1984
- 390- AUGSTEIN, J., CAIRNS, H., CHAMBERS, A., BURNS, J. W., RADZIWIWONIK, H.: 6,8-di-*t*-butyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylic acid: a chromone derivative with anti-allergic, anti-inflammatory and uricosuric activity, *J. Pharm. Pharmacol.*, 28:919-920, 1976
- 391- AUGSTEIN, J., CAIRNS, H., HUNTER, D., et al.: New orally effective chromone derivatives for the treatment of Asthma, *Agents and Actions*, 7(4):443-445, 1977
- 392- KODA, A., NAGAI, H., WADA, H.: Pharmacological actions of baicalin and baicalein. II. Passive anaphylaxis, *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 66(2):237-247, 1970
- 393- PARMAR, N. S., GHOSH, M. N.: Gastric anti-ulcer activity of (+)cyanidanol-3, a histidine decarboxylase inhibitor, *Eur. J. Pharm.*, 69:25-32, 1981
- 394- CRISTONI, A., MALANDRINO, S., MAGISTRETTI, M. J.: Effect of a natural flavonoid on gastric mucosal barrier, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 39(I)5:590-592, 1989
- 395- HAHN, G., LEHMANN, H. D., KÜRTE, M., UEBEL, H., VOGEL, G., et al.: Zur Pharmakologie und Toxicologie von Silymarin, des antihepatotoxischen Wirkprinzipes aus *Silybum marianum* (L.) Gaertn., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 18:698-703, 1968

396- VOGEL,G.: Silymarin,das antihepatotoxische Wirkprinzip aus *silybum marianum* (L) Gaertn.,als antagonist der Phalloidin-Wirkung , *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 18:1063-1064,1968

397- WAGNER,H.: Antihepatotoxic Flavonoids, In:CODY,V.,MIDDLETON,E., HARBORNE, J.B.: *Progress in clinical and biological research, Plant Flavonoids in biology and medicine: Biochemical,Pharmacological, and Structure-Activity Relationships*, Vol.213, 545-558, 1986, Alan R. Liss,Inc.

398- BAHN,G.,LEHMANN,H.D.,KÜRTE,M., et al.: Zur pharmakologie und toxikologie von Silymarin , des antihepatotoxischen wirkprinzipes aus *Silybum marianum* (L.) Gaertn. , *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* , 18:698-703,1968

399- WAGNER,H.,HÖRHAMMER,L.,MÜNSTER,R.: Zur chemie des Silymarins (Silybin), der Früchte von *Silybum marianum* (L.) Gaertn.(*Carduus maarianus* L.) , *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 18:688-695,1968

400-GALVEZ,J.,ZARZUELO,A.,CRESPO,M.E.,LORENTE,M.D.,OCETE,M.A.,JIMENEZ,J.: Antidiarrhoeic activity of *Euphorbia hirta* extract and Isolation of an active Flavonoid constituent, *Planta Medica*, 59:333-336,1993

401- CUTLER,S.J.,EL-KABBANI,F.M.,KEANE,C.,FISHER-SHORE,S.L., McCABE,F.L., JOHNSON, R.K.,WITT BLANTON,C.D.: Synthesis of flavone-8-carboxylic acid analogues as potential antitumor agents, *Eur.J.Med.Chem.*, 28:407-414,1993

402- FUJIKI,H.,HORIUCHI,T.,YAMASHITA,K., et al.: Inhibition of tumor promotion by flavonoids,In:CODY,V.,MIDDLETON,E.,HARBORNE,J.B.:*Progress in clinical and biological research, Plant Flavonoids in biology and medicine:Biochemical,Pharmacological, and Structure-Activity Relationships*, Vol.213:429-440, 1986, Alan R.Liss,Inc.

403- HAYASHI,T.,UCHIDA,K.,HAYASHI,K.,NIWAYAMA,S.,MORITA,N.: A cytotoxic flavone from *Scoparia dulcis* L., *Chem.Pharm.Bull.*, 36(12):4849-4851,1988

404- LI,S.Y.,TEH,B.S.,SEOW,W.K.,LI,F.,THONG,Y.H.: Effects of the plant flavonoid baohuoside-1 on cancer cells in Vitro, *Cancer Letters*, 53:175-181, 1990

405- YAMASHITA,Y.,KAWADA,S-Z.,NAKANO,H.: Induction of mammalian topoisomerase II dependent DNA cleavage by nonintercalative flavonoids, genistein and orobol, *Bio.Pharm.* , 39(4):737-744,1990

- 406- LAROCCA,L.M.,PIANTELLI,M.,LEONE,G., et al.: Type II oestrogen binding sited in acute lymphoid and leukamias: growth inhibitory effect of oestrogen and flavonoids, *Bri.J.Haematol.* ,75:489-495, 1990
- 407- WEI,H.,TYE,L.,BRESNICK,E.,BIRT,D.F.: Inhibitory effect of Apigenin, a plant flavonoid, on epidermal Ornithine decarboxylase and skin tumor promotion in mice , *Cancer Research*, 50:499-502,1990
- 408- HIRANO,T.,OKA,K.,KAWASHIMA,E.,AKIBA,M.: Effects of synthetic and naturally occurring flavonoids on mitogen-induced proliferation of human peripheral-blood lymphocytes, *Life Sciences*, 45(15):1407-1411,1989
- 409- UEOKA,R.,MATSUMOTO,Y.,OYAMA,H.,TAKEKUMA,H.,IIO,M.: Effects of flavonoids in membranes on the activity of tripeptide as an enzyme model and their inhibition of hybridoma growth in Vitro, *Chem.Pharm.Bull.* , 36(11):4640-4643, 1988
- 410- HARVEY,R.G.,HAHN,J-T.,BUKOWSKA,M.,JACKSON,H.: A new chromone and flavone synthesis and its utilization for the synthesis of potentially antitumorigenic polycyclic chromones and flavones, *J.Org.Chem.* ,55:6161-6166,1990
- 411- MAHADEVAN,V.,MALIK,S.T.A.,MEAGER,A.,FIERS,W.,LEWIS,G.P.,HART,I.R.: Role of tumor necrosis factor in flavone acetic acid-induced tumor vasculature shutdown, *Cancer Research*, 50:5537-5542,1990
- 412- BAGULEY,B.C.,CALVELEY,S.B.,CROWE,K.K.,FRAY,L.M.,O'ROURKE,S.A.,SMITH, G.P.: Comparison of the effects of flavone acetic acid, fostriecin, homoharringtonine and tumour necrosis factor α on colon 38 tumours in mice , *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.* , 25(2):263-269,1989
- 413- WURM,G.: Flavonoidcarbonsäuren als Wirkstoffe, *Deutsche Apotheker Zeitung*, 42:2306-2312, 1990
- 414- CHING,L-M.,BAGULEY,B.C.: Reduction of cytotoxic effector cell activity in colon 38 tumours following treatment with flavone acetic acid , *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.*, 25(7):1061-1065,1989
- 415- DE NEVE,W.,EVELHOCH,J.,EVERETT,C., et al.: Interaction between flavone acetic acid (LM-975, NSC 349512) and radiation in Glasgow's osteogenic sarcoma in Vivo, *Int.J.Rad. Onc.Bio.Phys.* 18:1359-1365,1990

- 416- EDWARDS,J.M.,RAFFAUF,R.F.,LE QUESNE,P.W.: Antitumor Plants. Part VII. Antineoplastic activity and cytotoxicity of flavones, isoflavones, and flavanones, J.Nat.Prod.42(1),85-91,1979, Ref.C.A.91:13471h, 1979
- 417- HILL,S.,WILLIAMS,K.B.,DENEKAMP,J.: Vascular collapse after flavone acetic acid: a possible mechanism of its anti-tumor action, Eur.J.Cancer Clin. Oncol. 25(10):1419-1424,1989
- 418- MURRAY,J.C.,SMITH,K.A.,THURSTON,G.: Flavone acetic acid induces a coagulopathy in mice, Br.J.Cancer, 60:729-733,1989
- 419- CHING,L-M.,BAGULEY,B.C.: Induction of natural killer cell activity by the antitumor compound flavone-acetic acid (NSC 347 512) , Eur.J.Cancer Clin.oncol. ,23(7):1047-1050, 1987
- 420- BISSERY,M-C.,VALERIOTE,F.A.,CHABOT,G.G.,CRISSMAN,J.D.,YOST,C.,CORBETT, T.H.: Flavone acetic acid (NSC 347512)-induced DNA damage in Glasgow Osteogenic sarcoma in Vivo , Cancer Research, 48:1279-1285,1988
- 421- EVELHOCH,J.L.,BISSERY,M.C.,CHABOT,G.G.,SIMPSON,N.E.,MCCOY,C.L., HEILBRUN, L.K.,CORBETT,T.H.: Flavone acetic acid (NSC 347512)-induced of modulation of murine tumor physiology monitored by *in Vivo* nuclear magnetic resonance spectroscopy¹, Cancer Research, 48:4749-4755, 1988
- 422- THOMSEN,L.L.,CHING,L-M.,BAGULEY,B.C.: Evidence for the production of nitric oxide by activated macrophages treated with the antitumor agents flavone-8-acetic acid and xanthone-4-acetic acid , Cancer Research , 50:6966-6970,1990
- 423- DESOIZE,B.,CARPENTIER,Y.,GUERRIER,D.: Response of primary tumour, spontaneous metastases and recurrence of lewis lung carcinoma (3LL) to flavone acetic acid (FAA,LM975), Anticancer Research, 9:1701-1706,1989
- 424- ZAHARKO,D.S.,GRIESHABER,C.K.,PLOWMAN,J.,CRADOCK,J.C.: Therapeutic and pharmacokinetic relationships of flavone acetic acid: an agent with activity against solid tumors , Cancer Treatment Reports, 70(12):1415-1421,1986
- 425- GIAVAZZI,R.,GAROFALO,A.,DAMIA,G.,GARATTINI,S.,D'INCALCI,M.: Response to flavone acetic acid /NSC 347512) of primary and metastatic human colorectal carcinoma xenografts, Br.J.Cancer 57:277-280,1988

- 426- PLOWMAN,J.,NARAYANAN,V.L.,DYKES,D.,SZARVASI,E.,BRIET,P.,YODER,O.C., PAULL,K.D.: Flavone acetic acid: a novel agent with preclinical antitumor activity against colon adenocarcinoma 38 in mice , *Cancer Treatment Research*, 70(5):631-635,1986
- 427- HORNUNG,R.L.,BACK,T.C.,ZAHARKO,D.S.,URBA,W.J.,LONGO,D.L.,WILTROUT, R.H.: Augmentation of Natural Killer Activity, induction of IFN and development tumor immunity during the successful treatment of established murine renal cancer using Flavone Acetic Acid and IL-2, *The Journal of Immunology*, 141(10):3671-3679,1988
- 428- WILTROUT,R.H.,BOYD,M.R.,BACK,T.C.,SALUP,R.R.,ARTHUR,J.A.,HORNUNG,R.L.: Flavone-8- acetic acid augments systemic naturel killer cell activity and synergizes with IL-2 for treatment of murine renal cancer , *The Journal of Immunology*, 140(9):3261-3265, 1988
- 429- BELADI,I.,PUSZTAI,R.,MUSCI,I.,BAKAY,M.,GABOR,M.: Activity of some Flavonoids against viruses, *Ann. N.Y.Acad.Sci.*, 284:258-264, 1977
- 430-MUSCI,I., BELADI,I.,PUSZTAI.,BAKAY,M.,GABOR,M.: Antiviral Effect of Flavonoids, *Proc.5th Hun.Bio.Symp.*,401-409,1977
- 431- WACKER,A.,EILMES,H.-G.: Antivirale Wirkung von Pflanzeninhaltsstoffen , *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 28(1):347-350, 1978
- 432- TSUCHIYA,Y.,SHIMIZU,M.,HIYAMA,Y., et al.: Antiviral activity of natural occurring Flavonoids in Vitro, *Chem.Pharm.Bull.*, 33(9)3881-3886,1985
- 433- SELWAY,J.W.T.: Antiviral Activity of Flavones and Flavans, In:CODY,V., MIDDLETON,E., HARBORNE, J.B.: Progress in clinical and biological research, *Plant Flavonoids in biology and medicine: Biochemical,Pharmacological, and Structure-Activity Relationships*, Vol.213: 521-536, 1986, Alan R.Liss,Inc.
- 434- VLIETINCK,A.J.,BERGHE,D.A., HOOF,L.,VRIJSEN,R.,BOEYE,A.: Antiviral Activity of 3,Methoxyflavones, , In:CODY,V.,MIDDLETON,E., HARBORNE, J.B.: Progress in clinical and biological research, *Plant Flavonoids in biology and medicine: Biochemical,Pharmacological, and Structure-Activity Relationships*, Vol.213: 537-540, 1986, Alan R.Liss,Inc.
- 435- ONO,K.,NAKANE,H.,FUKUSHIMA,M.,CHERMANN,J-C.,BARRE-SINOUSSE,F.: Differential inhibitory effects of various flavonoids on the activities of reverse transcriptase and cellular DNA and RNA polymerases, *Eur.J.Biochem.*, 190:469-476,1990

436- SPEDDING,G.,RATTY,A.,MIDDLETON,E.: Inhibition of reverse transcriptases by flavonoids, *Antiviral Research* , 12:99-110,1989

437- MIDDLETON,E.,FADEN,H.,DRZEWIECKI,G.: Correlation of Antiviral and Histamine Release-Inhibitory Activity of Several Synthetic Flavonoids, In:CODY,V.,MIDDLETON,E., HARBORNE, J.B.: *Progress in clinical and biological research, Plant Flavonoids in biology and medicine: Biochemical,Pharmacological, and Structure-Activity Relationships*, Vol.213:541-544, 1986, Alan R.Liss,Inc.

438- ONO,K.,NAKANE,H.,FUKUSHIMA,M.,CHERMANN,J-C.,BARRE-SINOUSSE,F.: Inhibition of reverse transcriptase activity by a flavonoid compound 5,6,7-trihydroxyflavone, *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, 160(3):982-987,1989

439- WLEKLIK,M.,LUCZAK,M.,PANASIAK,W.,KOBUS,M.,LAMMER-ZARAWSKA,E.: Structural basis for antiviral activity of flavonoids-naturally occurring compounds, *Acta Virol.* , 32:522-525,1988

440- CONTI,C.,GENOVESE,D.,SANTORO,R.,STEIN,M.L.,ORSI,N.,FIORE,L.: Activities and mechanism of action of halogen-substituted Flavonoids against poliovirus type 2 infection in Vitro, *Antimic.Agents Chemothe.* ,34(3):460-466,1990

441- VRIJSEN,R.,EVERAERT,L.,BOEYE,A.: Antiviral Activity of flavones and potentiation by Ascorbate, *J.Gen.Virol.*,69:1749-1751,1988

442- ALCARAZ,M.J.,FERRANDIZ,M.L.: Modification of arachidonic metabolism by flavonoids, *Journal of Ethnopharmacology*, 21(3):209-229,1987

443- HORIE,T.,TSUKAYAMA,M.,KOURAI,H., et al.: Syntheses of 5,6,7- and 5,7,8-trioxygenated 3',4'-dihydroxyflavones having alkoxy groups and their inhibitory activities against arachidonate 5-lipoxygenase, *J.Med.Chem.*,29:2256-2262,1986

444- YOSHIMOTO,T.,FURUKAWA,M.,YAMOMOTO,S.,HORIE,T.,WATANABE-KOHNO,S.: Flavonoids:Potent Inhibitors of Arachidonate 5-Lipoxygenase, *Bio.Biophys. Res.Comm.*, 116(2):612-618,1983

445- FAWZY,A.A.,VISHWANATH,B.S.,FRANSON,R.C.: Inhibition of human non-pancreatic phospholipases A2 by retinoids and flavonoids. Mechanism of action, *Agents and Actions*, 25(3/4),394-400,1988

- 446- MORONEY, M.-A., ALCARAZ, M. J., FORDER, R. A., CAREY, F., HOULT, J. R.: Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibition by an anti-inflammatory flavonoid glycoside and related aglycone flavonoids, *J.Pharm.Pharmacol.* 40:787-792, 1988
- 447- LANDOLFI, R., MOWER, R. L., STEINER, M.: Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids, *Biochem.Pharmacol.* 33(9):1525-1530, 1984
- 448- TUBARO, A., DEL NEGRO, P., BIANCHI, P., ROMUSSI, G., DELLA LOGGIA, R.: Topical anti-inflammatory activity of a new acylated flavonoid, *Agents and Actions* , 26(1/2):229-230, 1989
- 449- YAMAMOTO, S., YOSHIMOTO, T., FURUKAWA, M., HORIE, T., WATANABE-KOHNO, S.: Arachidonate 5-lipoxygenase and its new inhibitors, *J.Allergy Clin.Immunol.*, 74:349-352, 1984
- 450- RATTY, A. K., SUNAMOTO, J., DAS, P.: Interaction of flavonoids with 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl free radical, liposomal membranes and soybean lipoxygenase-1, *Biochem. Pharm.*, 37(6):989-995, 1988
- 451- MASCOLO, N., PINTO, A., CAPASSO, F.: Flavonoids, leucocyte migration and eicosanoids, *J.Pharm.Pharmacol.* ,40:293-295, 1987
- 452- ALCARAZ, M. J., HOULT, J. R. S.: Actions of flavonoids and the novel anti-inflammatory flavone, hypolaetin-8-glucoside, on prostaglandin biosynthesis and inactivation, *Bio.Pharmacol.*34(14):2477-2482, 1985
- 453- FUCHS, J., MILBRADT, R.: Skin Anti-inflammatory Activity of Apigenin-7-glucoside in Rats, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* , 43(1)3:370-372, 1993
- 454- PERRY, N. B., FOSTER, L. M.: Antiviral and Antifungal Flavonoids, plus a Triterpene from *Hebe cupressoides*, *Planta Medica*,60:491-492, 1994
- 455- BEKEMEIER, H., GABOR, M., HIRSCHMANN, R.: Influence of flavonoids and lanthanides on kappa-carrageenin rat tail thrombosis, *Exp.Pathol.* 40:61-63, 1990
- 456- MIURA, K., NAKATANI, N.: Antioxidative activity of flavonoids from Thyme (*Thymus vulgaris* L.), *Agric.Biol.Chem.* , 53(11):3043-3045, 1989
- 457- FAURE, M., LISSI, E., TORRES, R., VIDELA, L. A.: Antioxidant activities of lignans and flavonoids, *Phytochemistry*,29(12):3773-3775, 1990

- 458- LARSON,R.: The antioxidants of higher plants, *Phytochemistry*, 27(4):969-978, 1988
- 459- DAS,M.,RAY,P.K.: Lipid antioxidant properties of quercetin in Vitro , *Biochemistry International*, 17(2):203-209,1988
- 460- HIRANO,T.,OKA,K.,AKIBA,M.: Antiproliferative effects of synthetic and naturally occurring flavonoids on tumor cells of the human breast carcinoma cell line, ZR-75-1, *Res.Comm.Chem.Pat.Pharm.*, 64(1):69-78,1989
- 461- VIBHUTE,Y.B.,WADJE,S.S.: Antimicrobial activity of some chalcones and flavones, *Indian J.Exp.Biol.* 14(6):739-40,1976, Ref.C.A.86:38005u,1977
- 462- JAEN,J., WISE,L.D.,HEFFNER,T.G.,PUGSLEY,T.A.,MELTZER,L.T.: Dopamine autoreceptor agonists as potential antipsychotics. 2. (aminoalkoxy)-4H-1-benzopyran-4-ones, *J.Med.Chem.* , 34:248-256,1991
- 463- BOURDILLAT,B.,DELAUTIER,D.,LABAT,C.,BENVENISTE,J.,POTIER,P.,BRINK,C.: Hispidulin, a natural flavone, inhibits platelet aggregation by increasing cAMP levels , *Eur.J.Pharm.* ,147:1-6,1988
- 464-ERTAN,R.,GÖKER,H.,ERTAN.M.,BERETZ,A.,CAZENAVE,J.P.,HAAG,M.,ANTON,R.: Synthesis of some flavone derivatives :potent inhibitors of human platelet aggregation, *Eur.J.Med.Chem.* , 26:735-738,1991
- 465- ROBBINS,R.C.,HAMMER,R.H.,SIMPSON,C.F.: Methoxylated Phenyl Benzo- γ -pyrone Derivatives (Flavonoids) that highly inhibit erythrocyte aggregation , *Clinical Chemistry*, 17(11):1109-1113,1971
- 466- WASANA,L.,SHARON,A.,SHIH,L.F., et al.: Flavonoid administration immediately displaces thyroxine (T4) from serum transthyretin, increases serum free T4, and decreases serum thyrotropin in the rat , *Endocrinology*, 126(6):2890-2895,1990
- 467- SPANKA,M.,HESCH,R-D.,IRMSCHER,K.,KÖHRLE,J.: 5'-deiodination in rat hepatocytes: effects of spesific flavonoid inhibitors , *Endocrinology*, 126(3):1660-1667,1990
- 468- MORA,A.,PAYA,M.,RIOS,J.L.,ALCARAZ,M.J.. Structure-activity relationships of polymethoxyflavones and other flavonoids as inhibitors of non-enzymic lipid peroxidation, *Bio.Pharm.* ,40(4), 793-797, 1990

- 469- RYBACHENKO,A.I.,TITOV,K.,GEORGÍ,IEVSKII,V.P.,GORDIENKO,V.G., RYBACHENKO, V.I.: Acid-base properties and structure of natural flavonoid compounds,Ukr.Khim. (Russ.Ed.), 47(9),944-8,1981,Ref.C.A.95:203121z,1981
- 470- GEISMANN,T.A.: Color reactions of individual classes of flavonoid compounds , Modern Methods of Plant Analysis, 3:467473,1955
- 471- BAKER,W.,HARBORNE,J.B.,OLLIS,W.D.: Some properties of 4-thioflavone and its methiodide, and of 4-thiochromones, J.Chem.Soc. , 1303-1309,1952
- 472- DIESBACH,H.,KRAMER,H.: Sur quelques derives de la tetrahydro-quinoleine, Helv.Chim.Acta , 28:1399-1405,1945
- 473- MOZINGO,R.,ADKINS,H.: Hydrogenation of pyrones, J.Am.Chem.Soc. ,60:669-675,1938
- 474- KALLAY,F.,JANZSO,G.,KOCZOR,I.: The reactions of flavone with substituted hydrazine, Tetrahedron Letters, 35:3853-3854,1968
- 475- LEE,H.H.,TAN,C.H.: Synthesis of flavones from *Lindera lucida*, J.Chem.Soc. , 2743-2749, 1965
- 476- MERCHANT,J.R.,SHIRALI,S.S.: Sulfuryl chloride-sulfolane, a powerful chlorinating agent, Curr.Sci.46(1):12-13,1977, Ref.C.A.86:171196y,1977
- 477-MERCHANT,J.R.,REGE,D.V.: Reaction of substituted flavones with thionyl and sulphuryl chlorides, Tetrahedron, 27:4837-4842,1971
- 478- MERCHANT,J.R.,REGE,D.V.: Reaction of thionyl chloride with flavone, Tetrahedron Letters 41:3589-3591,1969
- 479- LINDSTEDT,G.,MISIORNÝ,A.: Constituents of Pine Heartwood XXIX. A synthesis of Strobachrysin dimethyl ether (5,7-dimethoxy-6-methylflavone), Acta Chem.Scand. ,6:1212-1216,1952
- 480- ASAHINA,Y.,INUBUSE,M.: Über die Reduction der flavon und flavanon derivative (III. mitteilung über die flavanon-glucoside), Ber,61:1646-1650,1928
- 481- MAHAL,H.S.,VENKATARAMAN,K.: Synthetical experiments in the chromone group. Part XVI. Chalkones and flavanons and their oxidation to flavones by means of selenium dioxide, J.Chem.Soc., 866-868,1933

- 482- HÖRHAMMER,L.,WAGNER,H.,RÖSLER,H.,KECKEISEN,M.,FARKAS,L.: Eine neue methode zur para-oxydation von flavonoiden Synthese des 6'-hydroxy-hesperetins und anderer flavonoide mit 3',6'-hydrochinonstruktur ,Tetrahedron, 21:969-975,1965
- 483- MAHAL,H.S.,VENKATARAMAN,K.: Synthetical experiments in the chromone group. Part XIX. a synthesis of genkwanin, J.Chem.Soc. , 569-570,1936
- 484-STOUT,G.H.,STOUT,V.F.: The structure and synthesis of xanthomicrol , Tetrahedron, 14:296-330,1961
- 485- KOSTANECKI,S.V.,LEVI,R.,TAMBOR,J.: sunthese des 2-oxyflavons, Berichte,326-327,1899
- 486- ZEMPLEN,G.,BOGNAR,R.: Umwanding des hesperetins in diosmetin, des hesperidins in diosmin und des isosakuranetins in acacetin, Chem.Ber. ,76:452-457,1943
- 487- LORETTE,N.B.,GAGE,T.B.,WENDER,S.H.: The use of N-bromosuccimide and pyridinium bromide perbromide in the conversion of flavanones into flavones, J.Org.Chem. , 16:930-933,1951
- 488- RODRÍGUEZ,B.J.,ORJALES,V.A.: Substituted 4H-pyran-4-ones, Span.464,809 (Cl. C 07D), 01 Jul 1978, Appl. 06 Dec 1977, Ref.C.A.90:103832k,1979
- 489- MAHESH,V.B.,SESHADRI,T.R.: Iodine oxidation(dehydrogenation)of hydroxyflavanones to hydroxyflavones, J.Sci.Ind.Research, 14B:608-609,1955,Ref C.A.50:14731a,1956
- 490- WAGNER,H.,AURNHAMMER,G.,HORHAMMER,L.: Endgültige konstitutionsaufklärung und synthese von Narirutin, didymin, rhoifolin, poncirin und fortunellin, Tetrahedron Letters, 13:1635-1639,1968
- 491- KESSELKAUL,L.,KOSTANECKI,ST.V.: Zur einwirkung des benzaldehyds auf chloroacetopyrogallol, Ber., 29:1886-1891,1896
- 492- FARKAS,L.,STRELISKY,J.,VERMES,B.: Über die ringisomerisierung von flavonen, I Umwandlung des 7-methyl-wogonins zu 7-methyl-oroxylin A , Chem.Ber.96:1684-1687, 1963
- 493- FARKAS,L.,STRELISKY,J.,VERMES,B.: Über die ringisomerisierung von flavonen, III Die synthese des Eupatorins, eines flavons aus *Eupatorium semiserratum* DC, Chem.Ber. 102:112-117,1969

- 494- REDDY, N.J., BOKADIA, M., SHARMA, T.: Reaction of 2'-hydroxychalcone dibromides with pyridine, *J. Org. Chem.*, 46(3):638-641, 1981
- 495- IINUMA, M., IWASHIMA, K., MATSUURA, S.: Synthetic studies on flavone derivatives. XIV Synthesis of 2',4',5'-trioxygenated flavones, *Chem. Pharm. Bul.*, 32(12):4935-4941, 1984
- 496- IINUMA, M., TANAKA, T., MATSUURA, S.: Synthetic studies on the flavone derivatives. XIII. Synthesis of flavones with tetramethoxyl groups in ring B, *Chem. Pharm. Bul.*, 32(9):3354-3360, 1984
- 497- IINUMA, M., TANAKA, T., MATSUURA, S.: Synthetic studies on flavone derivatives. XII Synthesis of 2',3',5'- and 3',4',5'-trioxygenated flavones, *Chem. Pharm. Bul.*, 32(6):2296-2300, 1984
- 498- BAKER, W.: Molecular rearrangement of some o-acyloxyacetophenones and the mechanism of the production of 3-acylchromones, *J. Chem. Soc.* 1381-1389, 1933
- 499- MAHAL, H.S., VENKATARAMAN, K.: Synthetical experiments in the chromone group. Part XIV. The action of sodamide on 1-acyloxy-2-acetonaphthones, *J. Chem. Soc.*, 1767-1769, 1934
- 500- DOYLE, B.G., GOWAN, J.E., KEANE, J., WHEELER, T.S.: Transformation reactions I. The mechanism of the transformation of o-acyloxyacetophenones into o-hydroxydiarylmethanes, and the synthesis of flavones, *Sci. Proc. Roy. Dublin Soc.*, 24:291-305, 1948, *Ref. C.A.* 43:2620h, 1949
- 501- GOWAN, J.E., WHEELER, T.S.: Further experiments on the mechanism of the Baker-Venkataraman transformation, *J. Chem. Soc.* 1925-1928, 1950
- 502- SCHMID, H., BANHOLZER, K.: Nachweis der intramolekularen Natur der Baker-Venkataraman-Umlagerung, *Helv. Chim. Acta*, 198:1706-1716, 1954
- 503- GAYDOU, E.M., BIANCHINI, J-P.: Etudes de composés flavoniques. I. Synthèses et propriétés (UV, RMN du ^{13}C) de quelques flavones, *Bull. Soc. Chim. France*, 1-2:1143-1147, 1978
- 504- ALLAN, J., ROBINSON, R.: An accessible derivative of chromonol, *J. Chem. Soc.* 2192-2195, 1924?
- 505- FARKAS, L., NOGRADI, M., STRELISKY, J.: Die endgültige Konstitutionsaufklärung des Digicitrins durch Synthese, *Chem. Ber.* 99:3218-3221, 1966
- 506- SOUTHWICK, P.L., KIRCHNER, J.K.: A new synthesis of flavone involving cyclization via displacement of aromatic chlorine, *J. Am. Chem. Soc.*, 79:689-691, 1957

- 507- ASHIHARA, Y., NAGATA, Y., KUROSAWA, K.: A new synthesis of flavones by the reaction of 2-phenyl-2H-1-benzopyrans with potassium permanganate, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 50(12):3298-3301, 1977
- 508- MEYER-DAYAN, M., BODO, B., DESCHAMPS-VALLET, C., MOLHO, D.: Oxythallation des sels de flavylum par le trinitrate de thallium: nouvelle synthese de flavones, *Tetrahedron Letters*, 36:3359-3360, 1978
- 509- HATAM, N.A.R., NACY, W.G.: Oxythallation of flavenes. I; direct conversion of flavenes to flavones with thallium (III)nitrate, *Tetrahedron Letters*, 24(41):4455-4456, 1983
- 510- INGLETT, G.E.: Infrared Spectra of some naturally occurring flavonoids, *J. Org. Chem.*, 23: 93-94, 1958
- 511- MASSICOT, J., MARTHE, J-P., HEITZ, S.: Resonance magnetique nucleaire de produits naturels (*). VII.- Nouvelles donnees sur les derives flavoniques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 12:2712-2721, 1963
- 512- GROUILLER, A.: Application de la resonance magnetique nucleaire a la determination de structures des composes flavoniques, *Bull. Soc. Chim.*, 7:2405-2411, 1966
- 513- MABRY, T.J., MARKHAM, K.R., THOMAS, M.B.: Mass spectrometry of flavonoids aglycones, *The Systematic Identification of Flavonoids*, Sprin.-Ver. Berlin Heidel, New York, p.83, 1970
- 514- KINGSTON, D.G.I.: Mass Spectrometry of Organic Compounds-IV* Electron Impact Spectra of Flavonoid Compounds, *Tetrahedron*, 27:2691-2700, 1971
- 515- BARNES, C.S., OCCOLOWITZ, J.L.: The Mass Spectra of Some Naturally Occurring Oxygen Heterocycles and Related Compounds, *Aust. J. Chem.* 17:975-986, 1964
- 516- REED, R.I., WILSON, J.M.: Electron Impact and Molecular Dissociation. Part XII The Cracking Patterns of some Rotenoids and Flavones, *J. Chem. Soc.*, 5949-5956, 1963
- 517- AUDIER, H.: Etude des Composes Flavoniques par Spectrometrie de masse, *Bull. Soc. Chim. France.*, 9:2892-2899, 1966
- 518- ITAGAKI, Y., KUROKAWA, T., SASAKI, S., CHANG, C-T., CHEN, F-C.: The Mass Spectra of Chalcones, Flavones and Isoflavones, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 39:538-543, 1966

- 519- ABOUD, K.A., SIMONSEN, S.H., MABRY, T.J., FANG, N.: Structure of a non-planar flavonol, 5,7,2'-trihydroxy-3,6,8,4',5'-pentamethoxyflavone, *Acta Cryst.*, C45:1788-1792, 1989
- 520- SHOJA, M.: 5-Hydroxyflavone, *Acta Cryst.*, C46:517-519, 1990
- 521- SCHMALLE, H.W., JARCHOW, H., HAUSEN, B.M., SHULZ, K.H.: 3-benzoyl-5,8-dihydroxyflavone, a new synthetic contact allergen, *Acta Cryst.*, B38:3163-3165, 1982
- 522- CANTRELL, J.S., STALZER, R.A.: Structure of 3-bromo-2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (3-bromoflavone), *Acta Cryst.*, B38:983-984, 1982
- 523- VIJAYALAKSHMI, J., RAJAN, S.S., SRINIVASAN, R.: Structure of 5,4'-dihydroxy-3,6,7,8-tetramethoxyflavone, Calycopterin, *Acta Cryst.*, C42:1752-1754, 1986
- 524- WALLET, J.C., GAYDOU, E.M.: Structure of 3-methoxy-2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (3-methoxyflavone), *Acta Cryst.*, C44:357-359, 1988
- 525- SHOJA, M.: 5-hydroxy-7-methoxyflavone, *Acta Cryst.*, C45:828-829, 1989
- 526- FRONCZEK, F.R., PARODI, F.J., FISCHER, N.H.: Structure of the flavone centaureidin, *Acta Cryst.*, C45:1827-1829, 1989
- 527- BRETON, M., PRECIGOUX, G., HOSPITAL, C.C.M.: Genisteine, *Acta Cryst.*, B31:921-923, 1975
- 528- BAKER, W., GLOCKLING, F.: An unambiguous synthesis of 3-aryloxyflavones and their reaction with benzylamine, *J. Chem. Soc.*, 2759-2764, 1950
- 529- REICHEL, L., HENNING, H.G.: Über bildungsbedingungen von flavonen und flavonglucosiden, *Jus. Lie. Ann. Chem.*, 621:72-79, 1959
- 530- JAIN, A.C., MATHUR, S.K., SESHADRI, T.R.: Synthesis of 5,6,8,4'-tetramethoxyflavone and simpler flavones derived from α -hydroxyacetophenone, *Indian J. Chem.*, 3(8), 351-353, 1965
- 531- VOGEL, A.I.: A Text-book of Practical Organic Chemistry including Qualitative Organic Analysis, Longman Group Limited, London, 3rd Ed. 1956

532-ERGENÇ,N.,ATEŞ,Ö.,GÜRSOY,A.: Eczacılar İçin Organik Kimya,İstanbul Üniversitesi Yayınları No:3376, Eczacılık Fakültesi No:50,İstanbul-1985

533- PATEL,S.G., SETHNA,S.: Studies in Chromones and Flavones. Part IX.* Studies on 6- and 7-methylflavone, J.Indian Chem.Soc., L:295-298,1973



ÖZGEÇMİŞ

1965 yılında Trabzon'da doğdum. İlk, Orta ve Lise öğrenimimi sırasıyla ; Kurtuluş İlkokulu,Karma Ortaokulu ve Trabzon Lisesinde tamamladım. 1985 yılında A.Ü.Eczacılık Fakültesinden mezun oldum.Aynı yıl A.Ü.Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak girdim. 1988 yılında Yüksek Lisansımı tamamladım.Halen A.Ü.Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.

