

40084

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ BAZI BİYOLOJİK ETKİLİ FLAVONOİD
SENTEZLERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR
(B HALKASINDA MOLEKÜLER MODİFİKASYON)**



Uzm. Ecz. Meral Tunçbilek

DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Rahmiye ERTAN

1994 - ANKARA



AILEM'E

Doktora konumu seçip, çalışmamı yöneten, yakın ilgi ve yardımları ile güç veren, kıymetli bilgilerinden yararlandığım, Sayın Hocam Prof. Dr. Rahmiye Ertan'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.



Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mevlüt Ertan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman ilgi ve yardımlarını esirgemeyen A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. Seçkin Özden başta olmak üzere, tüm Öğretim Üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman manevi desteklerini gördüğüm, bana yardımcı olan A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	5
1. KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ.....	5
1.1. Kalsiyum Antagonistlerinin Tarihçesi ve Önemi.....	5
1.2. Kalsiyum Akımının ve Kalsiyum Kanallarının Önemi.....	6
1.3. Kalsiyum Antagonistlerinin Sınıflandırılması.....	10
2. 1,4-DİHİDROPİRİDİNLER.....	21
2.1. 1,4-DHP'lerin Yapı-aktivite ilişkileri.....	24
2.2. 1,4-DHP'lerin İnsanlarda ve Hayvanlarda Kardiovasküler Etkileri.....	39
2.3. 1,4-DHP Kalsiyum Antagonistlerinin Metabolizması	40
2.4. Kalsiyum Antagonistlerinin Diğer Etkileri	41
2.5. Kalsiyum Antagonistlerinin İlaç Etkileşmeleri.....	43
3. KALSİYUM AGONİSTLERİ.....	44
4. DİHİDROPİRİDİNLERİN KİMYASAL YAPILARI VE ÖZELLİKLERİ.....	46
4.1. DHP'lerin Yapı ve Stabiliteleri	47
4.2. Sentez Yöntemleri	47
4.3. DHP'lerin Reaksiyonları	61
4.4. DHP'lerin Rearranjman Reaksiyonları	62
4.5. DHP'lerin Fotokimyasal Reaksiyonları	62
4.6. DHP'lerin Spektral Özellikleri	63
4.6.1. UV Spektral İncelemeleri	63
4.6.2. IR Spektral İncelemeleri	64
4.6.3. NMR Spektral İncelemeleri	65
4.6.4. Mass Spektral İncelemeleri	66
4.6.5. X-ışınları Kırınım Analizleri	68
5. FLAVONOİDLER	74

5.1. Flavonoidlerin Biyolojik Etkileri	75
5.2. Flavonoidlerin Kimyasal Reaksiyonları	91
5.3. Flavonların Sentez Yöntemleri	93
5.4. Flavonların Spektral Özellikleri	98
5.4.1. UV Spektral İncelemeleri	98
5.4.2. IR Spektral İncelemeleri	99
5.4.3. NMR Spektral İncelemeleri	99
5.4.4. Mass Spektral İncelemeleri.....	100
5.4.5. X-Işınları Kırınım Analizleri	102
III. TEORİK BÖLÜM	105
1. Sentez Yöntemleri	105
2. Sonuç Türevlerin Spektral İncelemeleri	112
2.1. UV Spektral Analizleri	112
2.2. IR Spektral Analizleri	114
2.3. ¹ H NMR Spektral Analizleri	116
2.4. Mass Spektral Analizleri	125
2.5. X-Işınları Kırınım İncelemeleri	138
IV. PRATİK BÖLÜM	146
1. SENTEZ EDİLEN MADDELERİN ANALİTİK KONTROLÜNDE UYGULANAN YÖNTEMLER	146
2. SPEKTRAL ANALİZLER	147
3. MATERYAL, YÖNTEM VE BULGULAR	148
3.1. Sentezler Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler	148
3.2. 3' ve 4'-Flavon Karboksaldehit Sentezi	149
3.2.1. 3'-Flavon Karboksaldehit Sentezi	149
3.2.2. 4'-Flavon Karboksaldehit Sentezi	152
3.3. 4-(3' veya 4'-Flavon)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindikarboksilat Türevlerinin Sentezi	154

3.3.1. Flavon Molekülünün 3'-konumunda 1,4-DHP grubu bulunan türevler	154
1. Dimetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikar boksilat (1m)	154
2. Metil etil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (2m)	155
3. Metil allil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (3m)	156
4. Metil tert-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (4m)	158
5. Metil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-fenil karbamoil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il) fenil]-5-piridin-karboksilat (5m)	159
6. Dietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (6m)	160
7. Etil allil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (7m)	161
8. Etil tert-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (8m)	162
9. Etil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridin karboksilat asetanilid (9m)	163
10. Diallil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (10m)	164
11. Ditert-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (11m)	165
12. 1,4-Dihidro- 2,6-dimetil-4- [3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il) fenil]- 3,5-piridin- N,N'-difenil karboksamid (12m)	167
3.3.2. Flavon Molekülünün 4'-konumunda 1,4-DHP grubu bulunan türevler	168
1. Dimetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (1p)	168

2. Metil etil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (2p)	169
3. Metil allil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (3p)	170
4. Metil tert-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il) fenil]-3,5-piridindi- karboksilat (4p)	171
5. Metil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-fenil karbamoil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il) fenil]-5-piridin-karboksilat (5p)	172
6. Dietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (6p)	173
7. Etil allil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (7p)	175
8. Etil tert-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (8p)	176
9. Etil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridin karboksilat asetanilid (9p)	177
10. Di allil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (10p)	178
11. Dİtert-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]- 3,5-piridindikarboksilat (11p)	179
12. 1,4-Dihidro- 2,6-dimetil-4- [4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il) fenil]-3,5-piridin- N,N'-difenil karboks- amid (12p)	180
V. SONUÇ VE TARTIŞMA	182
VI. ÖZET	187
VII. SUMMARY	189
VIII. KAYNAKLAR	191

ÖZGEÇMİŞ

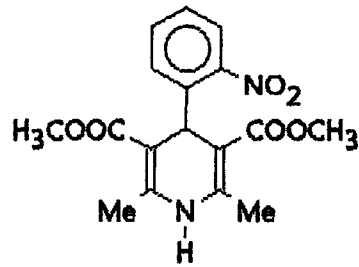
I. GİRİŞ VE AMAÇ:

Bilindiği gibi kardiovasküler sistem hastalıklarının teşhis ve tedavisinde 1950'li yıllardan sonra ve özellikle 1968-1980'li yıllar arasında önemli mesafeler alınmıştır. Bu durum hastalık nedenlerinin daha iyi anlaşılabilmesi, tedavi için birçok yeni bileşiğe ve yeni tedavi tekniklerine ulaşılmasının bir sonucu olarak değerlendirilebilir.

Bununla birlikte, sistemik arteriyel kan basıncının devamlı yükselmesi ile karakterize edilen "hipertansiyon", zamanla ciddi kardiyovasküler komplikasyonlar doğuran, sağlığı önemli ölçüde etkileyen, sıklıkla görülen ve tedavisinde halen bazı güçlüklerle karşılaşılan hastalıklardan biridir. Çünkü, günümüzde hipertansiyonlu vakaların büyük bir bölümü "esansiyel hipertansiyon" olarak nitelenen grupta yer alır ve gerçek nedenleri henüz tümü ile açıklığa kavuşmuş değildir. Esansiyel hipertansiyonun patojenezi ile ilgili birçok gözlem ve bulgular vardır, tedavisinde de birbirinden çok farklı kimyasal yapıya sahip ve farklı sınıflarda yer alan ilaçlardan yararlanılmaktadır.

Söz konusu gözlem ve bulgulardan bir tanesi de damar düz kas hücrelerindeki serbest Ca^{+2} iyon seviyesinin yükselmesine bağlı total periferik damar rezistansının artmasıdır. Bu nedenle Ca^{+2} iyonlarının hücre içine girişini engelleyen ve "Kalsiyum Kanal Blokörleri= Kalsiyum Antagonistleri" adı verilen bir grup kimyasal bileşik antihipertansif, antiaritmik ve antianjinal ilaçlar arasında yer almaktadır (1-4).

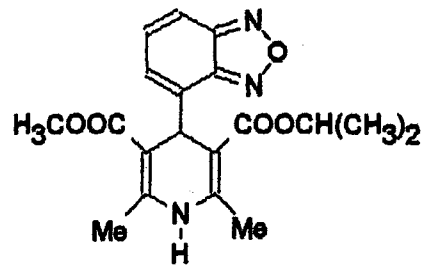
Kalsiyum kanal blokörleri, kimyasal yapı yönünden birbirinden çok farklı birçok sınıfa ait kimyasal maddeler olarak görülmektedir. Bunlardan 1,4-dihidropiridin (1,4-DHP) türevi olan ve 1972 yılında ilk tedaviye giren bileşik "1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridin dikarboksilik asit dimetil esteri= NİFEDİPİN" dir (Formül.1) (5).



(Formül.1)

Nifedipin bu grubun prototipi olup daha sonra yapısal analogi gösteren yeni bazı bileşikler de tedaviye girmiştir (3, 4). Ancak nifedipin, nikardipin gibi hipertansiyon ve anjina pektoris gibi bazı vakalarda potent kalsiyum kanal blokör olarak kullanılan türevlerin etkilerinin kısa süreli olması (5, 6), uzun süreli etki sağlamayı gerektiren bu vakaların tedavisinde daha uzun etki süreli ve ilaveten daha az yan etkili yeni bileşiklerin araştırılmasına dikkatleri çekmiştir.

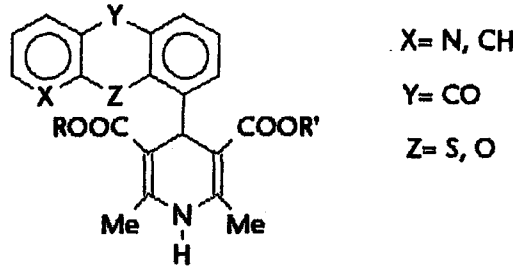
Uzun süreli etkinin daha yüksek lipofilisite ve vasküler dokulara yüksek affiniteye sahip fonksiyonlu gruplarla sağlanabileceği düşüncesinden hareketle (7) 1,4-DHP halkasındaki 4.konum nitrofenil grubunun heterosiklik yapılarla süstitüsüyonu ve ester gruplarının modifikasyonu düşünülmüştür. 4.Konumda bisiklik heterohalka sistemleri içeren yeni türevler elde edilmiştir (8-12). Özellikle (Formül.2) ile verilen bileşiğin uzun etkili ve kardiyak selektif kalsiyum kanal blokör etki içerdiği, güçlü bir perifer vazodilatör etkiye de sahip 2. jenerasyon DHP türevi olarak nitelenebileceği belirtilmektedir (9, 10).



Isradipin (PN 200-110)

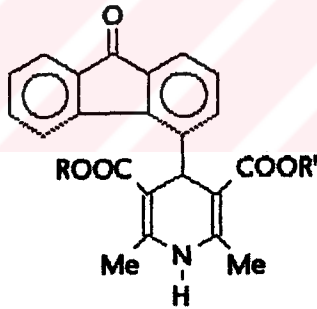
(Formül.2)

1,4-DHP halkasının 4.konumunda heterotrisiklik sistem içeren yeni türevler de elde edilmiştir (Formül.3). Böylece ulaşılan türevlerde iyi bir kalsiyum kanal blokör etki ve yüksek selektif bradikardik aktivite sağlandığı görülmüştür (13-15).



(Formül.3)

1,4-DHP türevlerinden 4.konumda fluorenon içeren moleküllerin (Formül.4) de güçlü kardiyak potens ve selektivite gösterdiği tesbit edilmiştir (16).

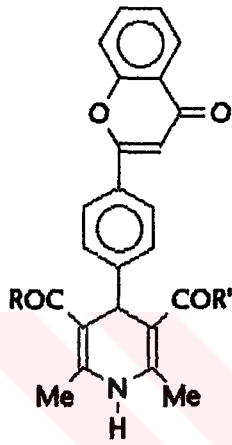


(Formül.4)

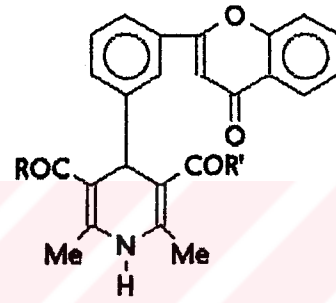
Kalsiyum kanal blokörleri bugün kardiyovasküler sistem hastalıklarının tedavisinde kullanımı oldukça yaygın bileşiklerdir. Buna ilaveten yeni kullanım alanları da önerilmektedir. Örn. Achalasia ve migren tedavisinde de başarılı sonuçlar alındığı belirtilmektedir (17).

Böylece son yıllarda, tedavide önemli kullanım alanı bulan kalsiyum kanal blokörleri üzerindeki yoğun araştırmalara ve yukarıda formülleri verilen 4-heterobisiklik ve 4-heterotrisiklik-1,4-DHP türevlerinin yüksek kalsiyum kanal blokör etki ile kardiyak selektivite içerdikleri bilgilerine dayanarak biz de bu çalışmamızda koroner dilatör etkileri bilinen flavon

çekirdeğinin (18-21) B halkasında o- veya m-konumundan 1,4-DHP halka sistemi içeren böylece Formül.3 ve Formül.4'e benzerlik gösteren yeni bazı molekülleri elde etmeyi ve tasarlanan bu bileşikleri (Formül.5 ve Formül.6) kalsiyum kanal blokör ve bradikardik etki gibi biyolojik etkileri yönünden incelemeyi amaçladık.



(Formül.5)



(Formül.6)

R= OCH₃, OC₂H₅, OCH₂CH=CH₂, OC(CH₃)₃, NHC₆H₅

R'= OCH₃, OC₂H₅, OCH₂CH=CH₂, OC(CH₃)₃, NHC₆H₅

II. GENEL BİLGİLER

1. KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ:

1.1. Kalsiyum Antagonistlerinin Tarihi ve Önemi:

Kalsiyum iyonlarının kalp kasılmalarının devamlılığındaki hayati rolünün Sidney Ringer tarafından ortaya konmasından bu yana 100 yıla yakın bir süre geçmesine rağmen (22), kalsiyum antagonistlerinin modern tarihi, Fleckenstein ve arkadaşlarının yeni sentez edilen iki koroner dilatatörün (prenilamin ve verapamil) özelliklerini incelemeleriyle yaklaşık 20 yıl önce başlamıştır. Söz konusu ilaçların, koroner dilatatör özelliklerinin yanısıra, kalp üzerinde negatif inotropik bir etki oluşturduklarını, ancak kalsiyum iyonlarının bu etkiyi engellediğini gözleyen araştırmacılar, bu ilaçların kalsiyum iyonlarının hücre içine akışını engelleyerek bu sonuca neden olduklarını ileri sürmüşlerdir. "Kalsiyum antagonizmi" terimi de bu şekilde doğmuştur. 1970'li yıllarda kalsiyum antagonist etkili pek çok yeni ilaç bulunmuş ve konu üzerindeki çalışmalar günümüzde de devam etmektedir. Gerek kardiyovasküler gerekse kardiyovasküler olmayan pek çok hastalığın tedavisinde ilaç olarak kullanılabileceği belirlenen bu ilaçların klinik önemlerinin anlaşılması, neden bu kadar uzun zaman almıştır sorusuna verilebilecek en uygun yanıt; hiç kuşkusuz bu bileşiklerin etki mekanizmalarının belirlenmesi için yapılan çalışmaların uzun zaman almasıdır. Öyle ki kalsiyum antagonistlerinin bazı farmakolojik özellikleri bugün bile tam olarak bilinmemektedir. Örneğin; atriyoventriküler nodülün neden tüm kalsiyum antagonistlerine değil de bazılarına karşı hassas olduğu bilinmemektedir. Ayrıca neden bazı antagonistlerin, etkilerini özellikle damar düz kas hücreleri üzerinde gösterdikleri sorusu da kesin bir yanıt bulamamıştır (1).

Kalsiyum antagonistlerinin, eksitasyon-kontraksiyon ve eksitasyon-sekresyon olaylarının gerçekleşmesi için kalsiyum iyonlarının ana giriş yolağını oluşturan voltaja duyarlı iyon seçici kanalların iyon taşıma özelliklerini nasıl değiştirdikleri sorusu elektrofizyolojistler

için önemli bir araştırma konusu olmuştur (23-25). Bununla beraber, günümüzde kanal davranışları ile ilgili farklı modeller ortaya konmuştur (26). Moleküler biyolojiyle ilgilenen farmakologlar ve biyokimyacılar yeni geliştirilmiş ileri teknikler kullanarak bu ilaçlar için bağlanma yörenin (reseptörün) kimyasal özellikleri ile ilgili incelemeler yapmışlardır (27-29). Ayrıca kalsiyum antagonistlerine zıt olarak etki eden, yani kalsiyum iyonlarının hücre içine akışını artıran ilaçlar da tanımlanmıştır (30,31) ki bunlar "kalsiyum agonistleri"dir.

Kalsiyum antagonistleri günümüzde, anjina pectoris, hipertansiyon, supraventriküler aritmiler, erken doğum ağrıları ve Raynoud hastalığı gibi bazı durumlarda klinik kullanımı olan bileşiklerdir. Bu bileşikler ayrıca iyon-membran transport, eksitasyon-kontraksiyon ve eksitasyon-sekresyon olaylarındaki ara kademelerle ilgilenen fizyolojistler tarafından da kullanılmaktadırlar. Bu şekilde kullanım, günümüzde kalsiyum antagonistleri olarak sınıflandırılan birçok bileşik arasındaki temel farklılıklarla ilgili önemli verilerin bulunmasını sağlamıştır (1).

1.2. Kalsiyum Akımının ve Kalsiyum Kanallarının Önemi:

Kalsiyum iyonları eksitasyon-kontraksiyon, eksitasyon-sekresyon, nöronal aktivite ve impuls üretimi gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadırlar. Bu durum kalsiyum iyonlarına bir özellik sağlamaktadır. Zira, sodyum ve potasyum kanallarından akan Na^+ ve K^+ iyonlarının tek fonksiyonu, depolarize ve repolarize olan yüklerin transferini sağlamak iken, kalsiyum kanallarından geçen kalsiyum iyonları kimyasal haberci olarak rol oynarlar (1). Kalsiyum iyonlarının bu haberci fonksiyonu, muhtemelen hücredeki kalsiyum iyonu konsantrasyonunun düzenlenmesini sağlayan 3 temel özelliğe bağlıdır:

1. Dinlenme durumunda iyonize haldeki kalsiyumun konsantrasyonu (10^{-7}) gibi düşük bir değer gösterir. Fakat uyarılma süresince 10^{-5} - 10^{-7} M arasında bir değere yükselir.
2. Hücre içinde, dissosiasyon sabiteleri 10^{-5} - 10^{-7} M arasında olan kalsiyum bağlayıcı özel proteinler vardır ve bunlar hücre içi kalsiyum reseptörleri olarak rol oynarlar.

3. Plazma membranı ile hücre içi organellerde, kalsiyum iyonlarına özgü giriş, çıkış ve tutulma olayları gerçekleşir. Bu olaylar, hem uyarılma süresince kalsiyum iyonu konsantrasyonunun artmasını hem de dinlenme fazında hücre içi düşük kalsiyum düzeylerinin normal değerlere ulaşmasını sağlamaktadırlar (22).

Hücredeki kalsiyum iyonları, mitokondri ve sarkoplazmik retikulum gibi hücre içi organellerde enerjiye bağlı taşınma olayları ile tutulurlar (22). Kalsiyum iyonlarının özellikle sarkoplazmik retikulum ve bununla ilgili yapılardan saliverilmesi, hücre içi kalsiyum iyonlarını direkt ya da indirekt olarak harekete geçirerek uyarılmada önemli bir rol oynar. Plazma membranı da muhtemelen sitosolik ara yüzeyi ile kalsiyum iyonlarının tutulma ve saliverilmesi olaylarında etkin bir rol oynamaktadır. Hem mitokondri hem de sarkoplazmik retikulumun büyük ölçüde kalsiyum depolama kapasitesi olmasına rağmen, hücre aşırı kalsiyum birikiminin zararlı etkilerinden kaçınmak için sonuçta kalsiyum iyonlarını hücre dışına çıkarmak zorundadır (32). Hücre içi kalsiyum seviyelerini düzenleyen iki mekanizma vardır:

1. Plazmalemmal Ca^{++} ATP az
2. Na^+/Ca^{++} değişimi (33,34).

Sodyum ve kalsiyum iyonlarının karşılıklı değişimi Na^+ , K^+ -ATPaz aracılığı ile olur. Bu enzim muhtemelen hücre içinde ve dışında bulunan sodyum iyonlarının oranına göre kalsiyum iyonlarının hücre dışına çıkmasını ya da hücreye girmesini sağlar. Hücre içindeki kalsiyum hedefleri, parvalbumin, troponin C ve kalmodulin gibi kalsiyum bağlayan proteinlerdir. Bunlar, kalsiyum iyonlarının mekanik, salgısal ve metabolik olaylardaki duyarlılığını sağlarlar. Bunlardan kalmodulin stabil yapısı, geniş filogenetik dağılımı ve kalsiyum iyonlarına bağlı hücresel düzenlemedeki birçok fonksiyonu nedeniyle oldukça önemlidir (35-37).

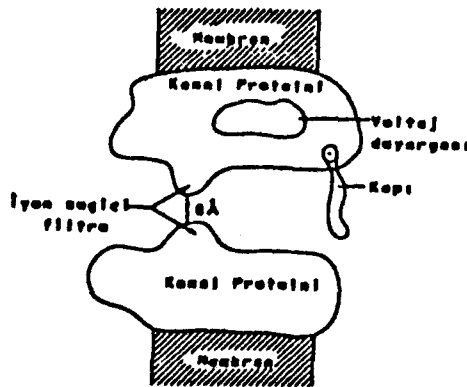
Her ne kadar, kalsiyum iyonları hücreye herhangi bir uyarı olmaksızın porlardan sızarak girebilir ve sodyum iyonlarının hücre içine akışına küçük de olsa bir katkıda bulunabilirse de kalsiyum iyonlarının hücre içine akışını sağlayan 2 temel yolak vardır:

1. Voltaja bağımlı kanallar (PDC, Potential dependent channels)

2. Reseptöre bağımlı kanallar (ROC, Receptör operated channels)

Reseptöre bağımlı kanallar, membran reseptörleriyle beraber ele alınır ve özel agonist-reseptör etkileşmeleriyle aktive edilirken, voltaja bağımlı kanalların membran depolarizasyonu ile aktive oldukları tesbit edilmiştir(22).

Voltaja bağımlı kanallar, hücre depolarize olurken, transmembran potansiyeli (-50)-(-40) mV düzeyine erişince yavaş olarak açılırlar. İzole myokard veya damar şeritlerinin yüksek oranda K^+ içeren ortamda depolarize edilmeleri de bu kanalların açılmalarına neden olur ve K^+ un yaptığı kontraksiyondan bu olay sorumludur. Kalp hücrelerinin membranlarında reseptöre bağımlı kalsiyum kanallarından çok, voltaja bağımlı kalsiyum kanalları vardır. Voltaja bağımlı kalsiyum kanalının en az 3 alt birimden oluşan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein olduğu saptanmıştır. Kanalın dış ağzında iyon seçici bir filtre ve iç deliğe yakın kısmında kanalı açıp kapatan bir bölmenin bulunduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca kalsiyum kanalı üzerinde açılıp kapanma mekanizması ile ilişkili bir kanal reseptörünün ve bir voltaj duyargasının bulunduğu bildirilmiştir (Şekil.1). Bu reseptörler 3H -nitrendipini radyoligand olarak kullanmak suretiyle incelenmiştir. Nifedipin, nitrendipin ve diğer dihidropiridinler reseptör noktaya bağlanarak kanalın açılmasını engelleyen antagonistlerdir. Verapamil ve diltiazem ise reseptör noktanın yanındaki allosterik noktalara bağlanarak kanalın açılmasını bloke ederler (1,4).



Şekil.1 Voltaja bağımlı kalsiyum kanalının şematik görünümü

Reseptöre bağımlı kalsiyum kanalları ise, bir reseptöre kilitlemiş bulunan ve reseptörün kendisine uyan agonist madde molekülleri tarafından aktivasyonu ile açılan kanallardır. Kalsiyum antagonistleri, bu kanalları voltaja bağımlı kanallar kadar güçlü bir şekilde bloke etmezler. Membranda agonist reseptörlerinin bir kısmı sodyum kanalları ile kenetlenmiştir. Agonist bir ilacın etkisi ile hücrenin depolarize edilmesi dolaylı olarak voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasına neden olabilir. Kalsiyum antagonisti olan ilaçların voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının kinetiği üzerine olan etkileri incelenmiş; nifedipin ve benzeri dihidropiridin türevlerinin kalsiyum kanalının açılma ve kapanma kinetiğini bozmadıkları, sadece açık kanal sayısını azaltarak etki yaptıkları, verapamil'in ise kanalın kinetiğini bozarak; kanalın aktivasyonunu ve inaktivasyondan kurtulmasını geciktirdiği belirlenmiştir (4).

Kalsiyum kanalları ayrıca açık kalma zamanlarına ve diğer elektrofizyolojik özelliklerine göre "L, T ve N tipi" olarak sınıflandırılabilirler . L, "Long lasting large capacitance" (uzun süreli), T, "Transient" (kısa süreli), N ise "Neuronal" (sinirsel) kelimelerini temsil etmektedir (38). L, T ve N tipi kalsiyum kanalları birbirlerinden;

1. Aktivasyon eşiği (kalsiyum akışını sağlayan kanalların açılması için gerekli olan enerji)
2. İnorganik ve organik kalsiyum antagonistlerine olan duyarlılıkları
3. Kalsiyum iyonları yerine taşıyıcı olarak baryum iyonlarını kabul edebilme kapasiteleri
4. Kalsiyum iyonu iletkenlikleri
5. İzole dokulardaki stabiliteleri
6. Doğal olarak oluşan toksinlere karşı duyarlılıkları ve
7. Aktivasyon ve inaktivasyon süreleri yönünden farklılanabilirler (1).

L Kanalları: Bunlar inorganik (Örn; Kadmiyum) ve organik (verapamil, diltiazem, 1,4-dihidropiridinler) kalsiyum antagonistleri tarafından büyük ölçüde bloke edilirler (39). Öte yandan, Bay K 8644'ü de içeren kalsiyum agonistleri (39, 40) ve bir beta-adrenoseptör agonisti olan izoprenalın (41) bu kanalların açık kalma sürelerini artırır.

T Kanalları: Bunlar organik ve inorganik kalsiyum antagonistlerinin çoğuna karşı nispeten duyarsızdırlar (39). Fakat mikromolar konsantrasyonlarda nikel ($40\mu\text{M}$) ve tetrametrin ($0.1\mu\text{M}$) tarafından bloke edilirler (41). Bu kanallar, bir kalsiyum agonisti olan Bay K 8644'e karşı duyarsızdırlar (40).

N Kanalları: Bunlar organik kalsiyum antagonistlerine karşı duyarsızdırlar, fakat kadmiyum tarafından bloke edilirler ve nöronlarda bulunurlar (1).

1.3. Kalsiyum Antagonistlerinin Sınıflandırılması:

Bugüne kadar çok sayıda kalsiyum antagonistli bileşik tanımlanmış olup, birçok sınıflandırma yapılabilmektedir. Herşeyden önce inorganik ve organik bileşikleri içine alan genel bir sınıflandırma yapılabilir. Kalsiyum antagonistleri için şimdiye kadar çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir. Fakat bunların hiçbirisi tümü ile tatmin edici olmamıştır. Ele alınan kriterler ve bunlara dayalı sınıflandırmalar şöylece verilebilir (1):

1.3.1. Kalsiyum iyonlarının akışını inhibe etme özelliği ve buna dayalı sınıflandırma:

Ca^{+2} akışının spesifik inhibisyonuna dayanarak kalsiyum antagonistlerinin sınıflandırılması aşağıdaki gibi 3 alt grupta toplanmaktadır (1, 42, 43):

Grup A: Na^+ akışında herhangi bir değişikliğe neden olmaksızın Ca^{+2} akışını

%90-100 oranında inhibe eden bileşikler. Verapamil, diltiazem, nifedipin, nisoldipin, niludipin, nimodipin, felodipin, anipamil, desmetoksiverapamil, (D888), gallopamil (D600), PN200-110, nicardipin.

Grup B: Na^+ akışını değiştirmeksizin Ca^{+2} akışını *%50-70 oranında inhibe eden*

türevler. Bepridil, tiapamil, sinnarızin, karoverin, proadifen (SKF525A), terodilin, fendilin, prenilamin.

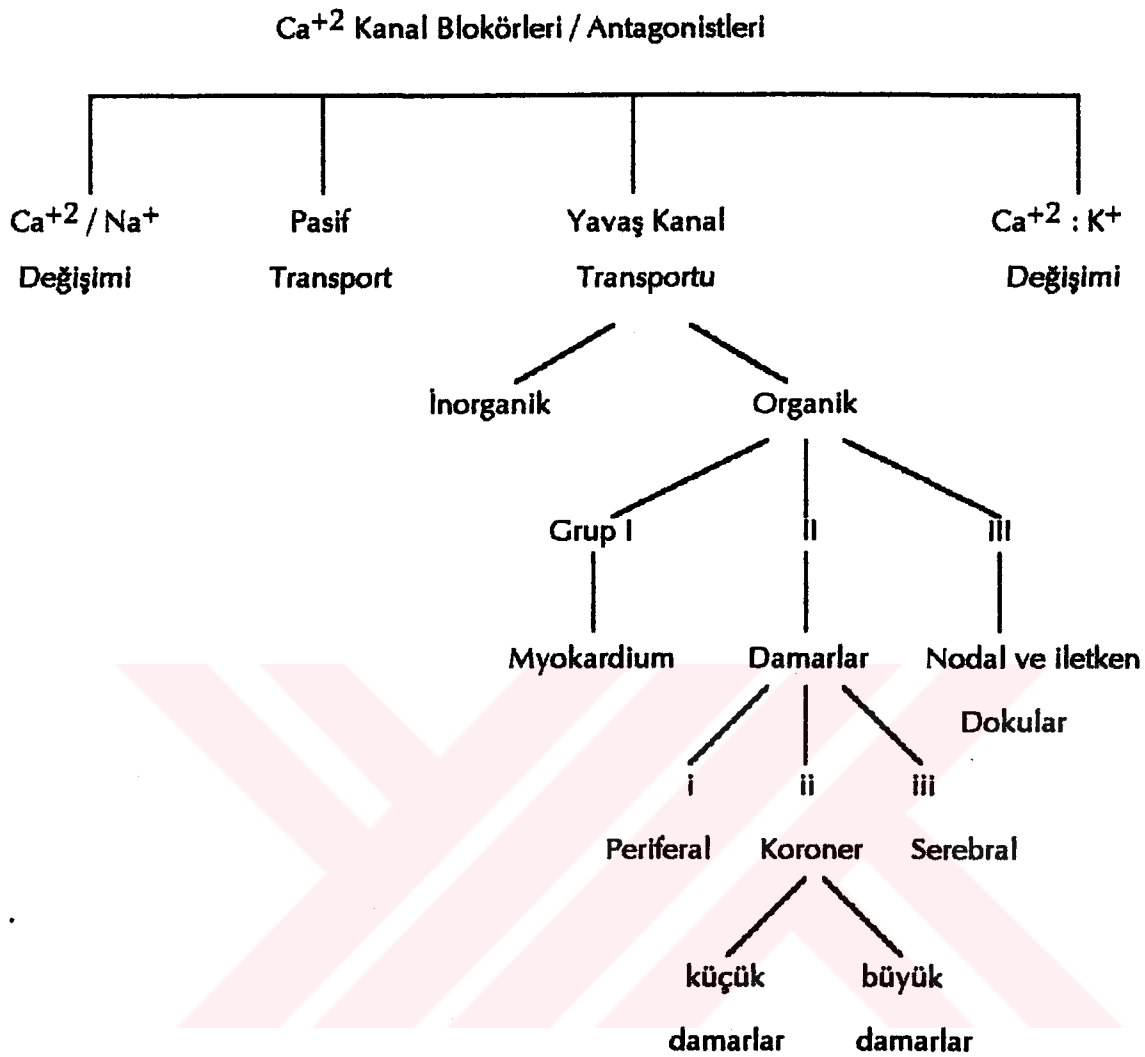
Grup C: Dahili Ca⁺² akışını önemsiz derecede inhibe eden bileşikler. Diazepam, papaverin, fenitoin, fenoksibenzamin, loperamid, fluperamid, barbitüratlar, indometazin, propranolol.

Bu sınıflandırmanın avantajı kalsiyum antagonistlerinin esas özelliklerinden biri olan hücre içine kalsiyum akışının inhibisyonunu ortaya çıkarmasıdır. Bununla birlikte birtakım dezavantajları da vardır. Örneğin verapamil ve nifedipin gibi farmakolojik özellikleri farklı bileşikler doku seçiciliği dikkate alınmaksızın aynı gruba yerleştirilmiştir (1).

1.3.2. Doku Selektivitesi ve buna dayalı sınıflandırma:

Doku ve organ spesifikasyonunu temel alan sınıflandırma ilk olarak Nayler (44) tarafından önerilmiş ve 1986 yılında Godfraind ve arkadaşları tarafından genişletilmiştir (45, 46). Bu sınıflandırmada kalsiyum antagonistleri Grup I, II, III olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (Şekil.2). Grup I myokardium üzerine öncelikle etkisi olan kalsiyum antagonistlerini, Grup II primer olarak damarlar üzerine etki eden kalsiyum antagonistlerini ihtiva eder. Grup III ise, nodal ve iletken dokular üzerinde yüksek seçiciliği olan kalsiyum antagonistlerini içerir. Bu sınıflandırmaya göre verapamil Grup I, II, III'ün özelliklerine sahiptir. Halbuki nifedipin ve diğer DHPler Grup I ve II'deki dokularda aktivite gösterirler. Diğer taraftan sinnarizin Grup II de yer alır.

Doku seçiciliğini temel alan sınıflandırma daha başka alt gruplara da ayrılabilir. Şekil.2'de görülen Grup II bileşikleri en azından bölgesel vasküler seçiciliğine göre 3 alt gruba ayrılabilir. Örneğin bir DHP türevi olan nimodipin'in serebral kan damarları üzerine etkisi vardır. Bununla birlikte sinnarizin özellikle periferik kan damarlarında aktiftir (45). Bu nedenle bu bileşikler Grup II'nin farklı alt gruplarına yerleştirilebilir. Küçük veya geniş kan damarlarının primer olarak etkilenmesine dayanarak koroner sirkülasyonun bile daha başka alt gruplara bölünmesi mümkündür.



Şekil.2 Organ özelliklerine göre sınıflandırma

Avantajlarına rağmen doku spesifitesini temel alan bu sınıflandırmanın sadece ilaçların kardiyovasküler sistem üzerinde etkilerine dayanma ve kimyasal yapıdaki farklılıkları dikkate almama sakıncası vardır.

Doku ve organ duyarlılığını temel alan sınıflandırmaya Singh (47) yeni bir yaklaşım getirmiştir. Bu da Tablo.1'de özetlenmiştir. Şekil.2'de görülen Nayler'in sınıflandırmasında olduğu gibi Singh'in Şeması da ilaçların özelliklerini dikkate almaz.

Tablo.1 Kalsiyum antagonistlerinin klinik kullanıma göre sınıflandırılması

-
- Tip I:** *In vivo olarak kardiak, elektrofizyolojik ve vasküler etkilere sahip kalsiyum antagonistleri:* Verapamil, gallopamil, diltiazem, tiapamil.
- Tip II:** *Predominant vasküler etkili kalsiyum antagonistleri:* Nifedipin, nitrendipin, nisoldipin, nimodipin, nicardipin, niludipin, felodipin.
- Tip III:** *Periferal vasküler etkili kalsiyum antagonistleri:* Sinnerazin, Flunarizin.
- Tip IV:** *Kompleks farmakolojik profile sahip kalsiyum antagonistleri:* Bapridil, perheksilin, lidoflazin.
-

1.3.3. Salisilat Duyarlılığı ve buna dayalı sınıflandırma:

Son yıllarda Spedding ilginç bir yaklaşım ile kalsiyum antagonistlerinin potensleri üzerine kas hücrelerinin yüzey yüklerindeki değişikliklerin ele alınmasını önermiştir (48, 49). Böylece salisilat kullanarak yüzey yükünü değiştirmekle, Spedding difenilalkilaminlerin (sinnerazin, flunarizin) (Tablo.2) inhibitör etkisinin güçlendirildiğini bulmuştur. Benzer şartlarda verapamil ve diltiazem'in potensleri azalırken DHPlerin etki potensleri değişmeden kalmaktadır. Spedding bu etkinin sınıflandırmada temel alınmasını önermiştir. Bu tip alt gruplama (Tablo.2), lipofilisiteye dayanan sınıflandırmaya oldukça benzemektedir.

Tablo.2 Ca⁺² antagonistlerinin potensleri üzerine yüzey yükünün etkisi

Antagonist	Salisilatlara Yanıt
<i>Difenilalkilaminler</i>	
Sinnarizin, flunarizin	↑
<i>Dihidropiridinler</i>	
Nifedipin	=
<i>Diğerleri</i>	
Diltiazem	↓
Verapamil	

↑ Potens artması, = değışiklik olmaması, ↓ potens azalması

1.3.4. Reseptör Bağlama Özelliği ve buna dayalı sınıflandırma:

Bu sınıflama muhtemelen kalsiyum antagonistlerinin kendi spesifik bağlanma yöreleri ile olan etkileşmelerini temel alır. Bugüne kadar 3 farklı bağlanma bölgesi tanımlanmıştır. Ancak birbirleri arasındaki allosterik etkileşmeler (50) nedeniyle bunu temel alan sınıflandırma henüz tek başına yeterli görülmemektedir. Bu sınıflandırma (Tablo.3)'de özetlendiği gibi DHP'nin bağlanma özellikleri dikkate alındığı için DHPler Grup I olarak yer alır. Grup II de ise DHP bağlanma yöreleri ile etkileşerek bunların bağlanma kapasitelerini azaltıcı etki gösteren kalsiyum antagonistleri bulunur. Verapamil, D600 ve anipamil'i içeren fenilalkilaminler bu şekilde etkir. Grup III'ün ihtiva ettiği bileşikler ise fenilalkilaminlerin tersi bir özellik gösterirler ve DHP'nin bağlanma yörelerinin bağlanma kapasitelerini artırırılar. Diltiazem ve bencyclane bu gruba aittir.

Tablo.3 Reseptör bağlanma özellikleri temel alınarak Ca^{+2} antagonistlerinin alt sınıflandırılması

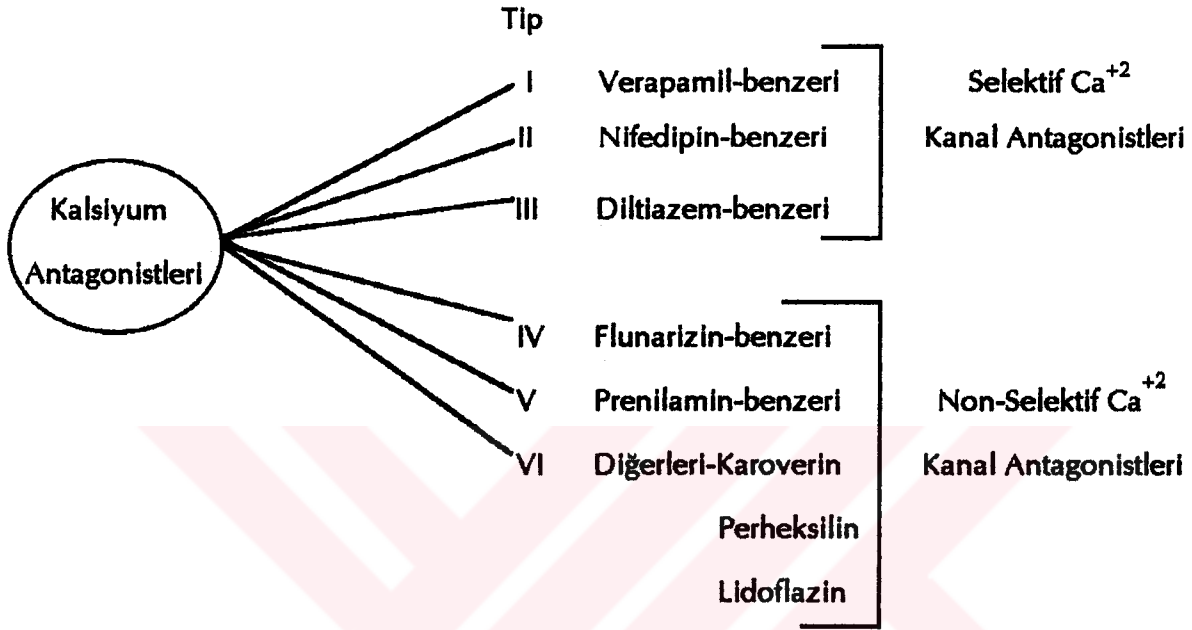
Grup	Bileşikler
I	Dihidropiridinler
II	Verapamil, D600
III	Diltiazem Fostedil (KB944) Bencyclane

1.3.5. Diğer Sınıflandırmalar:

Gerçekte 5. Grup olarak temel moleküler yapı ve lipofilisiteyi içeren sınıflandırma ele alınmalıdır (S.19). Ancak geniş bir bölümü kapsamaması ve bu çalışmada sürekliliği sağlamak üzere bir sonraya bırakılmıştır.

Yakın zamanda 3 yeni sınıflandırma daha önerilmiştir.

a) WHO sınıflandırması (51). Bu sınıflandırma bilinen prototiplere göre karşılaştırılabilir farmakolojik profillere dayanır (Şekil.3).



Şekil.3 Kalsiyum antagonistlerinin "WHO" tarafından yapılan sınıflandırılması (52).

b) Burada ikinci sınıflandırma ise (Tablo.4) "International Society and Federation of Cardiology" çalışma grubu tarafından geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma farmakolojik aktivite ile spesifik bağlanma yörenesi arasındaki ilişkiyi temel alır (53). Bununla birlikte bu sınıflandırmalar tamamen kuramsaldır ve var olan sınıflandırmalara çok az katkıları görülmektedir.

Tablo.4 "International Society and Federation of Cardiology" Grubu tarafından kalsiyum antagonistlerinin sınıflandırılması.

Grup A: *Voltaja-bağımlı Ca^{+2} kanalları ve spesifik bağlanma bölgelerine etkili yüksek spesifiteye sahip bileşikler:*
Diltiazem, Nifedipin, Verapamil.

Grup B: *Az-Spesifik bileşikler:*

a) DHP-ligand bağının inhibisyonu ile etki gösterenler:

Bepriidil, Sinarizin, fendilin, tiapamil.

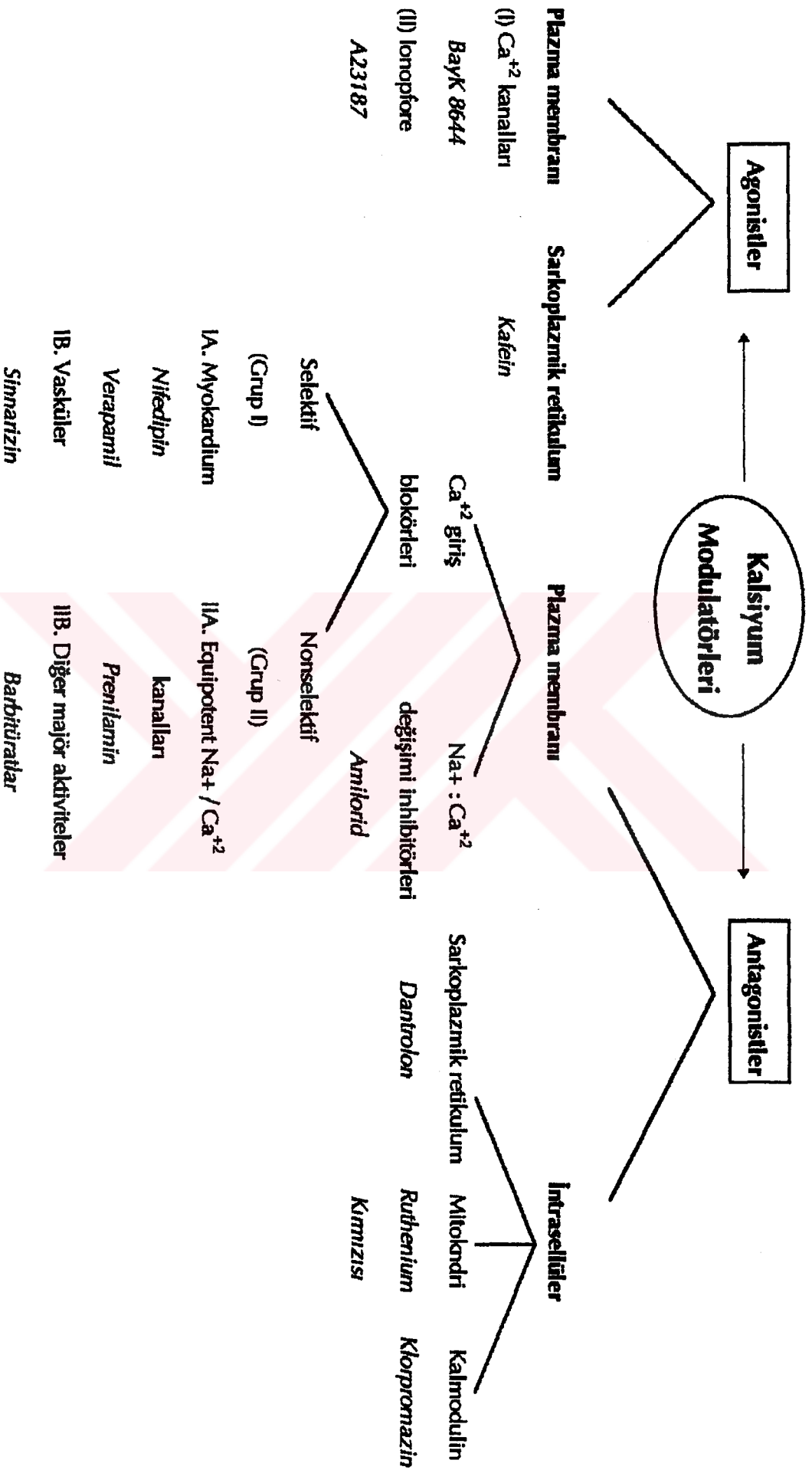
b) DHP-ligand bağının inhibisyonu olmaksızın etki gösterenler:

Perheksilin, prenilamin.

Grup C: *Non-Spesifik kalsiyum antagonistleri:*

Klorpromazin

c) Bir alternatif olarak burada "Kalsiyum Modülasyonu" ve "Kalsiyum Modülatörleri" tabirleri ele alınarak işlenmektedir. "Kalsiyum Modülatörleri" Ca^{+2} 'un hücre yüzeyindeki translokasyonu ve hücreler arası hareketlerini inhibitör veya aktivatör olarak etkileyen bileşikler olarak ele alınmaktadır. Godfraind (43) bu kavramı kullanarak Şekil.4'de görülen sınıflandırmayı önermiştir. Bu sınıflandırma diğer şemalara nazaran daha belirgin bir avantaja sahiptir ve burada kalsiyum antagonistleri büyük bir ilaç grubu olarak ele alınan kalsiyum modülatörlerinin bir üyesi olarak görülmektedir.



Şekil 4 Kalsiyum Modulatorleri (43)

1.3.6. Lipofilisite ve Temel Moleküler Yapıya Dayalı Sınıflandırma:

1.3.6.1. Lipofilisite esas alınan sınıflandırma:

Bileşiklerin bu özelliklerine dayanarak sınıflandırılması için alternatif yaklaşımlar Spedding tarafından önerilmiştir (48, 49). Bileşiklerin lipofilik özelliklerindeki farklılıklara dayalı 3 ayrı grup elde edilmiştir (Tablo.5). Burada kimyasal yapısı birbirinden farklı olan bileşiklerin aynı grupta yer aldığı görülmektedir. Ancak bu bileşiklerin farmakolojik özellikleri büyük ölçüde benzemektedir. Örn. Verapamil bir fenilalkilamin türevi iken diltiazem benzodiazepin türevidir.

Tablo.5 Kalsiyum antagonistlerinin lipofilik özelliklerine göre sınıflandırılması

Grup I: $R_f = 0.45-0.58$

Nifedipin, nimodipin, darodipin, nitrendipin, nisoldipin.

Grup II: $R_f = 0.32-0.33$

Verapamil, diltiazem.

Grup III: $R_f = 0.12-0.25$

Fendilin, lidoflazın, perheksilin, sinnarızın, prenilamin, flunarızın.

R_f =Lipofilisite değeri

1.3.6.2. Kimyasal moleküler yapıya göre sınıflandırma:

1.3.6.2.1. İnorganik Kalsiyum Antagonistleri:

Kobalt (Co^{+2}), nikel (Ni^{+2}), lanthanyum (La^{+3}) ve mangan (Mn^{+2}) inorganik kalsiyum antagonistleridir. Bunlar laboratuvar çalışmalarında kalsiyum antagonisti olarak kullanılırken,

toksisiteleri nedeniyle klinikte bu amaçla kullanılmazlar. Ayrıca bu bileşiklerin etki modeli organik kalsiyum antagonistlerinden farklıdır. Organik kalsiyum antagonistleri kalsiyum kanallarının fonksiyonlarını azaltırken, inorganikler Ca^{+2} iyonu ile yer değiştirirler, Ca^{+2} kanallarının geçirgenliğini engeller ve fiziksel bir tıpa olarak rol oynarlar (1).

1.3.6.2.2. Organik Kalsiyum Antagonistleri:

Bu bileşiklerin en önemli özellikler, kimyasal yönden oldukça farklı gruplara ait olmalarıdır. Bu grupta yer alan ilaçların çoğu için kantitatif yapı-aktivite ilişkileri belirlenmiştir. Bu çalışmalar, ilaçlarla kalsiyum kanalları arasındaki etkileşmelerin daha iyi anlaşılmasını ve klinik özellikler yönünden daha ideal (artan selektivite ve minimum yan etki gibi) bileşiklere ulaşılmasını sağlamıştır. Organik kalsiyum antagonistleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (1).

1. Fenilalkilaminler
2. Dihidropiridinler
3. Benzotiazepinler
4. Piperazinler
5. Kinoksalin ve kinazolinonlar
6. Diğer bileşikler

Bu sınıflandırmadan konumuzu ilgilendiren Dihidropiridinler ele alınıp incelenecektir.

2. 1,4-DİHİDROPIRİDİNLER:

Nifedipin (5), bu gruptaki bileşiklerin prototipidir. Aynı zamanda oldukça kuvvetli ve spesifik kalsiyum kanal blokördür (54). Son yıllarda oldukça potent ve yüksek doku seçiciliği olan daha az yan etkili birçok nifedipin analogu geliştirilmiş ve bu bileşiklerin hipertansiyon , anjina pectoris ve diğer kardiovasküler hastalıkların tedavisi için yeni ilaçlar olarak başarıyla kullanılabilecekleri ortaya konmuştur (55).

1,4-Dihidropiridinler (1,4-DHP) (Tablo.6), fenilalkilamin grubu kalsiyum antagonistlerinden bazı bakımlardan farklılıklar gösterirler (1):

1. Bu bileşikler, fenilalkilamin grubu bileşiklerin tersine, ışığa karşı duyarlıdırlar. Örn; nifedipin güneş ışığı ya da UV etkisiyle kolayca fotooksidasyona uğrar ve inaktif hale dönüşür. Bununla beraber, son zamanlarda geliştirilmiş bazı nifedipin türevleri (felodipin ve amlodipin) ışığa karşı daha dayanıklıdır.

2. Bu gruptaki bileşikler suda çözünmezler ve iyonize olmazlar.

3. Daha çok damar yataklarında etkilidirler.

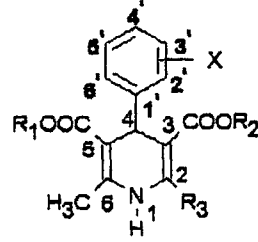
1,4-DHP'ler kimyasal yapılarına göre 3 grupta sınıflandırılırlar (56):

1.Grup: 3. ve 5. konumlarda simetrik ester yapısı taşıyanlar. Nifedipin, niludipin, mesudipin ve PY108-068. Ayrıca bu gruptaki ilaçlar DHP halkasının 4. pozisyonunda fenil halkası yerine bisiklik yapılarda taşıyabilir (mesudipin, PY108-068).

2.Grup: 3. ve 5. konumlarda asimetrik ester grubu içerenler. Nitrendipin, nisoldipin ve nimodipin. Bu grupta yeni geliştirilen bazı türevlerde ester gruplarından bir tanesi farklı fonksiyonel gruplar olarak düşünülmüştür (RO18-3981, DHP-218).

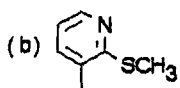
3.Grup: 2. Konum demetilli türevler. Nilvadipin, 8363-S ve amlodipin.




Tablo.6 1,4-DHP türevleri



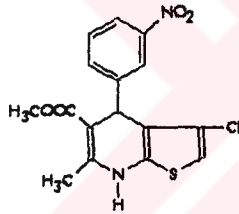
Bileşik	X	R ₁	R ₂	R ₃
Grup I				
Nifedipin	2-NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃
Nitludipin	-NO ₂	CH ₂ CH ₂ OC ₃ H ₇	CH ₂ CH ₂ OC ₃ H ₇	CH ₃
Darodipin (PY108-068)		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
Mesudipin ^a	(b)	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
Lacidipin	2-CH=CHCO ₂ C(CH ₃) ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
Flordipin ^a	2-CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
Grup 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
Nikardipin	3-NO ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃
Felodipin	2,3-Cl ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
PN200-110 (Isradipin)		CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
CV4093	3-NO ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₆ NCH(C ₆ H ₅) ₂	CH ₃
Benidipin (KW3049)	3-NO ₂	CH ₃		CH ₃
Oksodipin		CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃

^a1,4-DHP halkasının 4.pozisyonunda (b) grubu bulunan bileşik, ^cmorfolino-etil grubu ile N-sübstitle türev

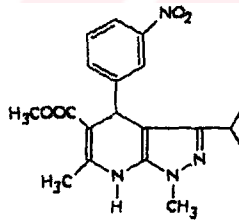


Elgodipin		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(4\text{-F-C}_6\text{H}_4)$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3
CD349	3-NO ₂	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{ONO}_2$	CH_3
TC81	3-NO ₂ , 6-F	CH_3	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	CH_3
MDL72567	2-NO ₂	CH_3	* 	CH_3
Ro18-3981	3-NO ₂	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	* $\text{-COCH}_2\text{SO}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3
DHP-218	2-NO ₂	CH_3	* 	CH_3
Grup III				
Nitvadipin	3-NO ₂	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	CN
Amlodipin	2-Cl	2-Cl	C_2H_5	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$
BBR 2160	3-NO ₂	CH_3	C_2H_5	$\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NHCl}$

S-312



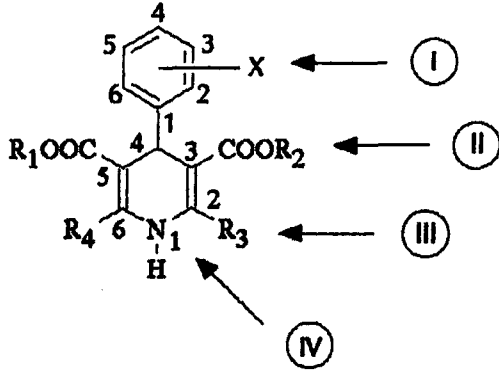
8363-S



*1,4-DHP halkasının C3 e direkt olarak bağlı sübstitüentler

2.1. 1,4-DHP'lerin Yapı-aktivite ilişkileri:

1,4-DHP türevlerinin biyolojik etkide rol oynayan grupları ve yapılan değişiklikler aşağıda belirtilen 4 önemli noktada ele alınabilir:



2.1.1. 1,4-DHP halkasının 4.konumunda yapılan değişiklikler:

2,6-Dimetil-3,5-alkoksikarbonil-1,4-dihidropiridinler anestezi almış hayvanlarda bir miktar hipotansif etki göstermişlerse de en iyi aktivite C-4'de siklik bir sübstitüent olduğu bileşiklerde görülmüştür (57).

1,4-DHP'nin 4.pozisyonunda aril sübstitüsyonu, özellikle sübstitüe fenil grubu ile, optimum aktiviteyi ortaya çıkarmaktadır. Fenil halkasında orto veya meta sübstitüsyon genellikle aktiviteyi artırırken para sübstitüsyon aktiviteyi azaltmaktadır. Orto sübstitüsyon durumunda $H < CF_3 < SCH_3 < NO_2$ sırasıyla aktivite artmaktadır(56-58).

Mahmudian ve Richards, Hansch analizini kullanarak optimum aktivite için:

1. Orto konumunda büyük bir sübstitüent,
2. Meta konumunda büyük, ancak fazla uzun olmayan bir sübstitüent,
3. Para konumunda ise, küçük (tercihen H) bir sübstitüent bulunması gerektiğini ortaya koymuşlardır (59).

2,6-Dimetil-3,5-dikarbometoksi-4-fenil-1,4-dihidropiridin temel yapısının orto, meta, para ve polisübstitüe aromatik türevleri ile kalsiyum kanal antagonist aktiviteleri arasındaki

İlişki QSAR ile açıklanmıştır. Bu türevler arasından monosübstitüe türevlerin farmakolojik aktiviteleri ile lipofilik, elektronik ve sterik parametreleri arasında oldukça iyi bir korelasyon gözlenmiştir (60).

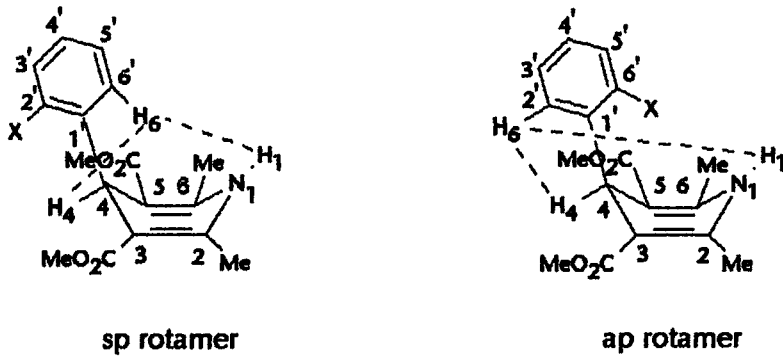
DHP halkası kayak konformasyonunda olup fenil halkasının orto konumunda H taşıyan gruplar içeren bileşiklerde halka bükülmesinin en düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir. Halkanın bükülme miktarı ile sübstitüe olmamış bileşiğin ve orto-, meta-sübstitüe türevlerin relatif aktiviteleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (61).

Ayrıca DHP kalsiyum antagonistlerinin farmakolojik aktivitelerinin 4-aril halkasının kayak şeklindeki piridin halkasını psödoaksiyal ve dikey olarak 2 eşit parçaya bölecek konformasyonundan kaynaklandığı belirlenmiştir (62, 63).

4,4-Disübstitüe 1,4-DHPlar sentezlenmiş ve bu bileşiklerin 4-monosübstitüe DHPlere oranla kalsiyum antagonist aktivitelerinin oldukça azaldığı görülmüştür. Disübstitüe türevlerin X-ışınları kristallografik inceleme sonuçlarında 4-aril sübstitüentinin ekvatoryal pozisyonda olduğu belirlenmiştir. Halbuki farmakolojik olarak aktif 1,4-DHPlerde aril çekirdeğinin aksial konformasyonda bulunduğu duruma ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Disübstitüe DHPlerde bu durumda aktivite kaybının en önemli nedeni aril sübstitüentinin konformasyonel değişikliğidir (64).

1,4,4-trisübstitüe-DHPlar sentezlenmiş ve antihipertansif aktiviteleri araştırılmıştır. 1,4-DHP halkasında sağlanan bu yeni sübstitüent kalıbı, daha önce prototip nifedipin ve benzeri 1,4-DHP türevlerinin yapı etki çalışmaları ile ulaşılan etkili türevlerinkinden belirgin farklılıklara sahip olmasına rağmen bazı bileşikler test dozlarında (30 mg/kg, ip ve 100mg/kg, po) önemli düşük kan basıncı sağlamışlardır. Örn. metil 1,4-dihidro-4,4-dimetil-1-piridin propionat 30mg/kg ip dozda 71mm Hg düşürülmüş kan basıncı sağlamakta ve 24 saatten daha fazla süre için bu etkiyi korumaktadır. DHP prototipi olan nifedipine benzemeyen bu bileşiklerin kalsiyum kanalları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu bileşiklerin antihipertansif etki mekanizmaları henüz açıklığa kavuşmamıştır. Ancak nifedipin'in etki mekanizmasından farklı olduğu bildirilmiştir (65).

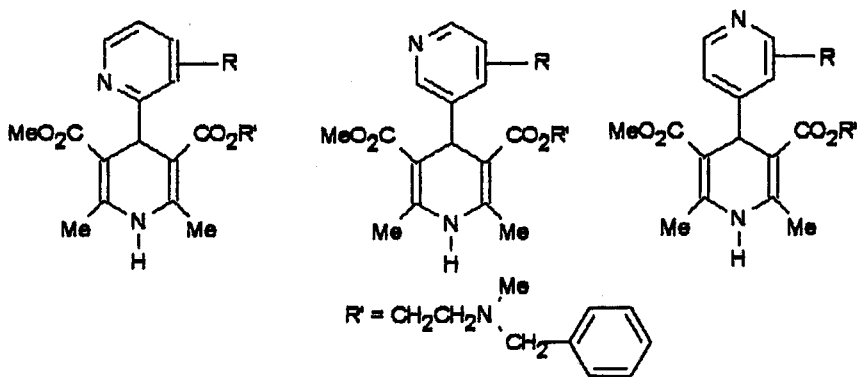
(2'-halofenil)-1,4-DHP kalsiyum kanal blokörlerinin reseptöre bağlanan konformasyonları gözden geçirilmiş ve bu bileşiklerin synperiplanar rotamer şekli ile vazodilatör aktivite ve reseptöre bağlanma affinitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir (Şekil.4) (66).



Şekil.4 (2'-Halofenil)-1,4-DHPlerin konformasyonları

C-4'deki fenil halkası yerine piridinil yapısı getirildiğinde bu bileşiklerin kalsiyum kanal antagonist aktivitelerinin 2-piridil > 3-piridil > 4-piridil sırasıyla azaldığı gözlenmiştir. 2-,3-,4-piridinil halka sistemlerinin o-,m-,p-süstitüe fenil halkaları ile biyoizoster olabileceği düşünülmüştür (67).

Daha sonra bu konuda yapılan bir çalışmada ise, 4-(süstitüe piridil)-1,4-DHP türevleri sentezlenmiştir (Şekil.5). Yapı-aktivite ilişkileri ele alındığında şu sonuçlar elde edilmiştir (68):



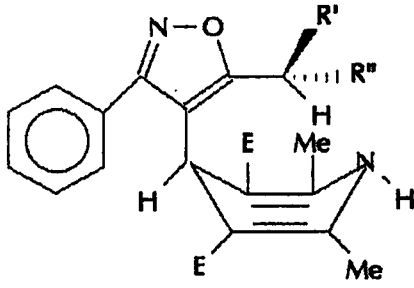
Şekil.5 4-(Süstitüe piridil)-1,4-DHP türevleri

2-Piridil türevlerinde 3-NO₂, 4-NO₂, 3-CF₃, 6-Br sübstittüentleri taşıyan bileşikler nikardipin'e eşdeğer hipotansif özellik göstermişlerdir. 4-CN olan türevde nikardipinden daha potent hipotansif aktivite bulunmuştur. Sübstittüentin pozisyonu 3 veya 4'den 6.konuma kaydığında aktivitenin kaybolduğu belirlenmiştir (6-NO₂ türevinde hipotansif aktivite hemen hiç yoktur).

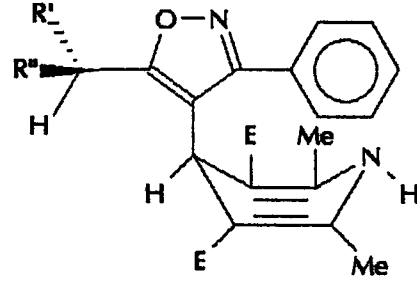
Bu çalışmada 3-piridil türevlerinin 2-piridil türevleriyle aktivite yönünden benzer özellikler gösterdiği belirtilmekle birlikte, bir başka araştırmada 3-piridil ile sübstittüe edilmiş 1,4-DHPlerin kalsiyum antagonist özellikleri nifedipin ile karşılaştırılarak incelendiğinde kaydadeğer sonuçların alınmadığı belirlenmiştir (12).

4-Piridil türevleri ise potent hipotansif aktiviteye sahip bulunmamıştır. 4.Pozisyondaki Piridin halkasının azot atomu üzerindeki serbest elektron çifti fonksiyonel sübstittüentlerle benzer şekilde rol oynadığı için burada aktivite kaybından sorumlu olabilir (68).

Bir başka çalışmada, dietil 2,6-dimetil-4-(5-etil-3-fenil-izoksazol-4-il)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat (Formül.7) ve 5-izopropil analogu (Formül.8) sentezlenmiş ve moleküler yapıları X-ışınları kristallografisi ile incelenmiştir. İzoksazol halkası üzerindeki izopropil grubu ile DHP'deki ester grupları arasındaki güçlü sterik etkileşmeler, DHP halkasını zorunlu olarak izopropil grubundan uzaklaştıracaktır. Böylece fenil halkasının izoksazol halkasına dikey pozisyon içine girerek DHP halkası üzerinde paralel konum alarak bulunması bileşiğin en stabil konformasyonunu ortaya çıkaracaktır. Fenil ve izoksazol halkalarına sahip 3 veya 5-fenil izoksazollerde gözlenen ilk durum hemen dikey şekil almalarıdır. 5-izopropil-3-fenil izoksazol analogu, nifedipin'e benzer özellikte vazodilatör aktivite göstermiştir. Bu bileşik antihipertansif veya antianjinal olarak önerilmiştir (69).

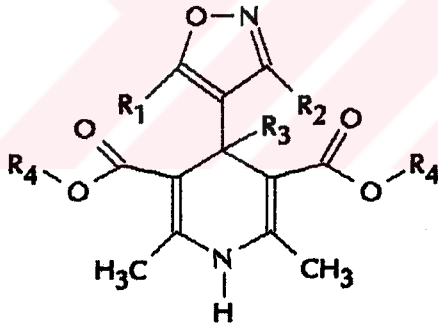


Formül.7



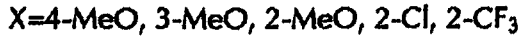
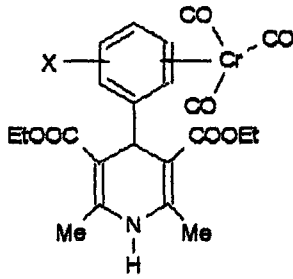
Formül.8

İzoksazoliddihydropiridin (IDHP) kalsiyum antagonistlerinin biyolojik aktiviteleri üzerinde farklı konformasyonlarının etkisi de oldukça ilginç görülmektedir. En yüksek biyolojik aktivite bu halkalarda O-endo konformasyonuna sahip 5-alkil-3-fenil-IDHP'de (Formül.9) gözlenmiştir (70).



Formül.9

1,4-DHP halkasının 4-aril grubu üzerinde selektif olarak metal kompleksleri oluşturulmuştur (Şekil.6). Sentezlenen bileşikler içinde o-OCH₃-trikarbonilkromiyum-DHP (TCC-DHP) türevinin buna karşılık gelen metal kompleksi olmayan türeve oranla daha aktif olduğu gözlenmiştir. TCC-DHP'ler güçlü ve stabil kalsiyum antagonistleri olarak tesbit edilmişlerdir (71).



Şekil.6 TCC-DHP türevleri

Nifedipin'deki o-nitrofenil grubu yerine heterosiklik grup getirilmiş ve yapı-aktivite ilişkileri incelendiğinde bu bileşiklerde potent bradikardik ve inotrop etkilerin yanı sıra kalsiyum antagonist aktivite de gözlenmiştir (13-15). Nifedipin'in o-nitrofenil grubu fluorenon yapısı ile sübstitüe edildiğinde ve DHP halkasının 3,5-pozisyonlarına doymamış ester grupları getirildiğinde kardiyak potensin ve selektivitenin arttığı tesbit edilmiştir. Yeni 4-trisiklik sübstitüe DHP'ler potent kardiodepresan aktivite ve vasküler DHP reseptörleri üzerinde belirgin selektivite göstermişlerdir (16).

1,4-DHP halkasının C-4 konumuna bisiklik bir halka getirilerek elde edilen türevlerden Isradipin (PN 200-110) (Tablo.6)'da bulunan benzoksadiazol yapısı etkinin artmasını ve daha da önemlisi bileşiğin koroner, serebral ve vasküler bölgelerde etkili olmasını sağlamaktadır (9, 10).

1,4-DHP yapısındaki fenil halkası imidazol-1-il ile sübstitüe edilmiş ve kalsiyum antagonist özellikleri nifedipin ile karşılaştırılarak incelendiğinde kaydedeğer sonuçların alınmadığı belirlenmiştir (12).

2.1.2. 1,4-DHP halkasının 3. ve 5. konumlarında yapılan değişiklikler:

C-4'deki sübstitüentler bileşiklerin etki potansiyellerini etkilerken, 3. ve 5. konumlardaki ester gruplarının sübstitüentleri ise, vasküler selektiviteyi etkilemektedir. Örn;

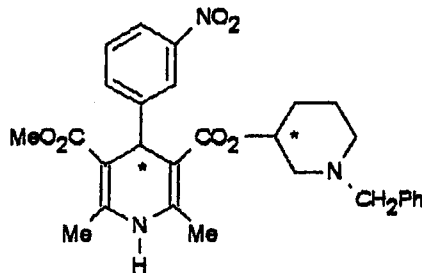
nifedipin, nikardipinden daha kuvvetli bir vazodilatördür. Ancak, asimetrik ester grubu taşıyan nikardipin, seçici olarak koroner ve serebral damarları genişletmektedir (1). Aynı şekilde asimetrik ester grubu taşıyan nisoldipinin, nifedipine kıyasla vasküler selektivitesinin daha yüksek, etki süresinin ise daha uzun olduğu tesbit edilmiştir (72).

1,4-DHP halkasında C-3 ve C-5'de ester gruplarının varlığı optimum antagonist aktiviteyle sonuçlanmaktadır. Bu konumlardaki ester sübstütüentleri farklı olduklarında C-4 kiral özellik göstermekte ve stereoselektivite ortaya çıkmaktadır. Asimetrik ester bileşikleri simetrik bileşiklerden daha potent bulunmuştur (22, 56, 58, 73).

Ayrıca bazı moleküllerin enansiyomerlerinin farklı etki gösterdikleri bulunmuştur. (+)-R-Bay K 8644, mikromolar konsantrasyonlarda vazodilatör ve negatif inotrop etki gösterirken, (-)-S-Bay K 8644, nanomolar konsantrasyonlarda koroner basıncı ve kontraktileti arttırmaktadır (74).

Bir diğer örnek: kardiyak preparatlarda, reseptöre bağlanma özellikleri, elektrofizyolojik ve inotrop etkileri yönünden (+)-S-202-791'in voltaja bağımlı olmayan kalsiyum kanal aktivatör etki gösterirken (-)-R-202-791'in voltaja bağımlı kalsiyum kanal inhibitörü etki gösterdiği tesbit edilmiştir (75).

Son yıllarda geliştirilen 1,4-DHP türevi olan benidipin (Formül.10) de stereoizomerleri yönünden ele alınmış ve şu sonuçlar gözlenmiştir: Aorta ve serebral korteks membranında S-S izomer, R-R izomerden daha potent, R-S izomer ise en az potenttir. S-S izomerin kalsiyum kanallarında yavaş disosiyasyonu ile en güçlü ve en uzun süreli etki gösteren izomer olduğu saptanmıştır (76-78). S-S izomer R-R izomerinden 30-100 kez daha güçlü hipotansif aktiviteye sahiptir (79).



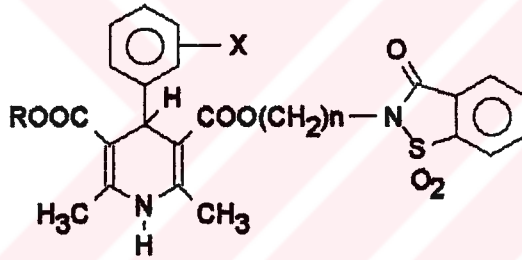
Formül.10

1,4-DHP türevi bileşikler ester gruplarını cis veya trans konumunda taşıyabilirler. Aktif DHP antagonistlerinde cis-cis ester geometrik izomerizmi görülür. Antagonist olmayan bileşiklerde ise trans-trans ester durumu belirlenmiştir (80).

Ester gruplarında açıl veya nitril gibi diğer elektron çekici sübstitüentler bulunabilir, ancak bu durum aktivitenin azalmasına sebep olur (22).

1,4-DHP halkasının C-3'deki ester yapıları yerine alkilen zincirine bağlı olmak üzere 1,1-diokso-1,2-benzizotiazol-3-on grubu getirilerek farklı ester türevleri (Tablo.7) hazırlanmıştır.

Tablo.7 1,1-Diokso-1,2-benzizotiazol-3-on yapısı taşıyan 1,4-DHPler



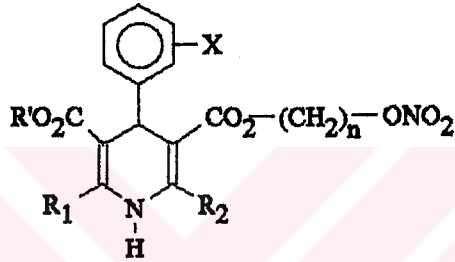
	X	R	n
1	3-NO ₂	(CH ₃)CH	2
2	2,3-diCl	CH ₃	3
3	2,3-diCl	(CH ₃) ₂ CH	2
4	3-NO ₂	2-THP-CH ₂	2
5	3-NO ₂	2-THP-CH ₂	2

Sentezlenen 1, 2, 3 nolu bileşikler nifedipinden daha potent bulunmuştur. DHP halkasının C-5 pozisyonundaki ester yapısına sübstitüent olarak 2-metiltetrahidropiran (THP)

yapısı getirildiğinde aktivitenin tamamen ters yöne kaydığı elde edilen bileşiklerden 4 ve 5'in vasokonstriktör aktivite ile kalsiyum agonist olduğu tesbit edilmiştir (81).

1,4-DHP halkasının C-3 deki ester grubunda nitrooksi grubu içeren türevler (Tablo.8) hazırlanmış ve bu bileşiklerin yapı-aktivite ilişkileri tartışıldığında şu sonuçlar elde edilmiştir:

Tablo.8 C3'deki ester pozisyonunda nitrooksi grubu bulunana türevler.



	<u>X</u>	<u>R'</u>	<u>n</u>
a	3-NO ₂	Me	2
b	3-NO ₂	Et	2
c	3-NO ₂	izo-Pr	2

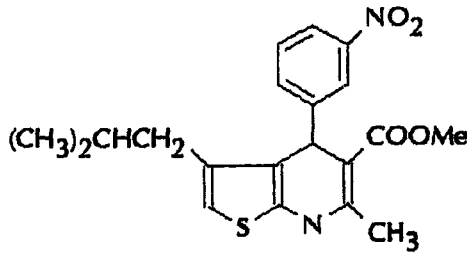
Bileşik (b), nifedipinden daha potent ve daha uzun süreli antihipertansif aktivite göstermiştir. R' grubunda metil (a) ve izopropil (c) yer aldığı nifedipine eşdeğer veya daha yüksek aktivite bulunmuştur. R' de uzun alkil zinciri, doymamış alkil ve alkoksialkil yer aldığı aktivitede azalma gözlenmiştir. Ester grubundaki alkil zinciri etilenden trimetilene büyüdüğünde (n=2→3) etilen türevlerine oranla daha az potent oldukları görülmüştür. Nitrooksi grubu yerine alkol grubunun yer alması da aktivitede azalmaya neden olmuştur. Sonuç olarak 1,4-DHP-3,5-dikarboksilat'ın karboksilat grubunun nitrooksi alkil esterleri halinde olması daha potent bileşiklere ulaştırmıştır. Alkil ester grubu yerine 2-(N-benzil-N-

metilamino)etil esteri veya 3-(4-metoksifenil-1-piperazinil)propil esterinin olması (a) ve (b) nolu bileşiklere benzer aktivite sağlamıştır. Ancak bu grup N-benzhidrilpiperazinil esteri olduğunda aktivitenin düştüğü görülmüştür. Bu molekülde ayrıca 4.Pozisyondaki benzen halkasında da nitro grubu yerine 2-F, 3-F, 2-CF₃, 3-CF₃, 3-Cl, 2,3-diCl gruplarının yer alması aktiviteyi azaltmıştır. Ayrıca bu pozisyonda 3-CH₃ veya 3,4-metilendioksi gibi elektron veren grupların bulunması da daha düşük aktiviteye yol açmıştır (82).

Diğer taraftan, felodipin'in moleküler yapısı X-ışınları kristallografik metod ile incelendiğinde; reseptör bölgesiyle bu bileşiklerin kuvvetli hidrojen bağı yapabilmeleri için gerekli olan yapıda konformasyonel olarak synperiplanar karbonil grubunun olmasının zorunlu olduğu sonucuna varılmıştır. Hacimli o-fenil sübstitüenti içeren bileşiklerde antiperiplanar karbonil grupları kısmen hidrojen bağı oluşumunu engeller. Antagonist DHP'lerin genel yapılarında synperiplanar karbonil grubu yer alırken, ilginç bir örnek olarak agonist DHP'lerden bir bileşik olan CGP 28392'de (etil 4-[2-(diflorometoksi)fenil]-1,4,5,7-tetrahidro-2-metil-5-oksofuro[[3,4-b]piridin-3-karboksilat) antiperiplanar karbonil grubu yer almaktadır. Böylece agonist ve antagonist özellikler arasındaki farklılığın kısmen bu konformasyonel yapıdan kaynaklandığı düşünülmektedir (83).

1,4-DHP halkasının 3. pozisyonunda hidroksamik asit veya hidroksamik ester grubuna sahip bileşiklerde yapılan biyolojik çalışmalarda kalsiyum antagonist aktivitenin gözlenmediği belirlenmiştir (84).

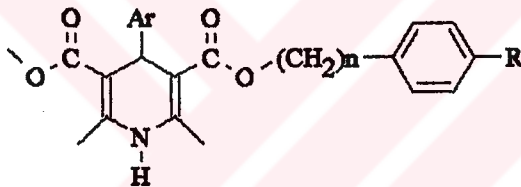
1,4- DHP türevlerinde alışlagelmiş C-2, C-3 sübstitüentleri yerine siklizasyona gidilmiş ve bir seri 4-aril-4,7-dihidrothieno[2,3-b]piridin-5-karboksilat yapısına sahip bileşikler sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin yapı-aktivite ilişkisi incelendiğinde yapıdaki lipofilik 3-alkil sübstitüentinin varlığı farmakolojik aktiviteyi artırdığı tesbit edilmiştir. Bileşikler arasında S-312 türevi (metil-4,7-dihidro-3-izobütil-6-metil-4-(3-nitrofenil)thieno[2,3-b]-piridin-5-karboksilat) (Formül.11) ümit verici kardiovasküler aktivite göstermiştir. Bu bileşiğin S-(+)-enansiomerinin R-(-)-enansiomerinden daha potent koroner vasodilatör ve antihipertansif aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (85).



S-312

Formül.11

1,4-DHP halkasının 3.pozisyonunda 4-(sübstütüe amino)fenil alkil esteri taşıyan antihipertansif bileşikler sentezlenmiş (Şekil.7) ve bu bileşiklerin bazılarının nikardipin'den daha potent ve daha uzun etki süresine sahip olduğu belirlenmiştir. 4.pozisyonunda 2-trifloro-



Ar: 3-NO₂-Ph, 4-CN-2-Py, 2-CF₃-3-Py

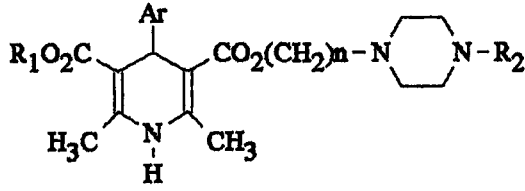
R: dimetilamino, dibenzilamino, benzhidrilpiperazino, benzhidrilpiperidinil

n= 2 veya 3

Şekil.7 4-(Sübstütüe amino)fenil alkil esteri taşıyan 1,4-DHPlar

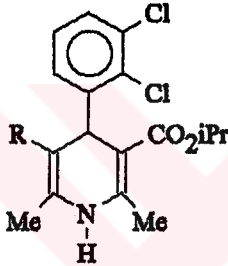
metil-3-piridil grubu taşıyan bileşikler bu konumda 4-siyano-2-piridil ve 3-nitro-fenil grubu taşıyan bileşiklerden daha uzun etki süresine sahiptir. R: Piperazin yapısında benzhidril grubu olan bileşikler, bu grubu içermeyen bileşiklere oranla daha potent ve daha uzun süreli antihipertansif aktivite gösterirler. Burada alkilen zinciri etilenden trimetilene geçildiğinde yine antihipertansif aktivite ve etki süresinin arttığı gözlenmiştir. Piperazin halkasındaki azotlardan birisi karbon atomu ile yer değiştirdiğinde antihipertansif etkide ve etki süresinde artış gözlenmesi de oldukça ilginç görülmüştür (86).

Piperazinilalkil esterlerine sahip 1,4-DHP türevlerinden (Formül.12) R₂ pozisyonunda difenilmetil grubu taşıyan bileşiklerde potent ve uzun süreli hipotansif aktivite gözlenmiştir (7).

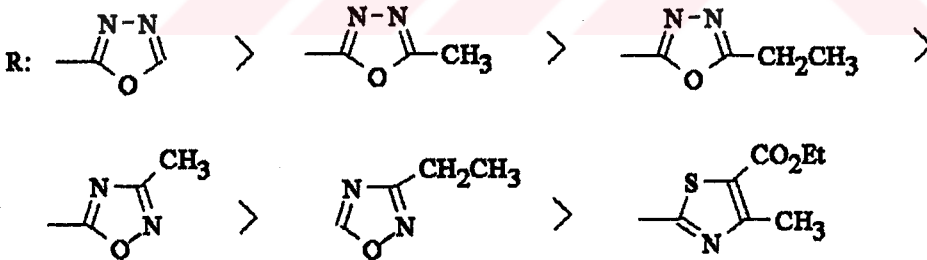


Formül.12

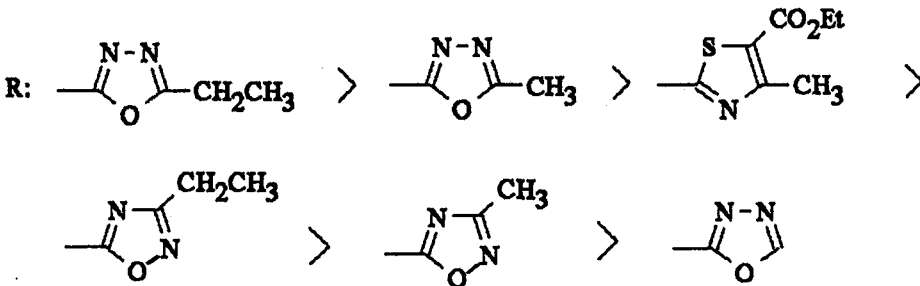
Bir başka çalışmada ise DHP halkasının 5-pozisyonunda oksadiazol ve tiyazol halkalarının katkısı incelenmiş oksadiazol halkasının lipofilik süstitüsü ile kalmodulin-antagonist potensi artarken, kalsiyum antagonist aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir (Şekil.8) (87).



Ca²⁺- antagonistik potens:



Kalmodulin - antagonistik potens :

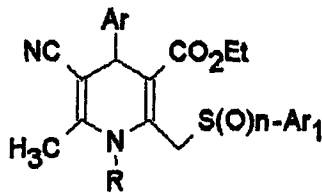


Şekil.8 Çeşitli oksadiazol halka sistemi içeren 1,4-DHP türevleri

2.1.3. 1,4-DHP halkasının 2. ve 6. konumlarında yapılan değişiklikler:

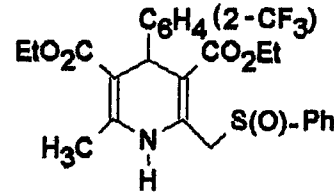
1,4-DHP halkasının C-2 ve C-6'daki süstitüentleri küçük alkil grupları olmalıdır (22, 56, 58). C-2'de amino grubunun yer aldığı türevlerde de süpriz olarak oldukça iyi antihipertansif aktivite gözlenmiştir (88).

2-[(aril sülfonil)metil]-4-aril-5-siyano-1,4-dihidro-piridin-3-karboksilik asit esterleri (Formül.13) hazırlanmış ve yapı aktivite ilişkileri incelendiğinde şu sonuçlar bulunmuştur: Reseptör düzeyinde yapılan çalışmalarda en potent bileşiklerin sülfon yapısı taşıyanlar olduğu ve aktivite şiddetinin $\text{PhSO}_2 > \text{PhS} > \text{PhSO}$ şeklinde sıralandığı belirlenmiştir. Aynı molekülde 4-aril çekirdeğinin süstitüsyonu (Cl, NO_2 , CF_3 , OCHF_2 , 2,3-diCl) ve C-4'deki fenil halkası yerine 2-furoil grubu getirildiğinde DHP reseptörlerine bağlanma aktivitesini artırmıştır. Ancak siklohegzil ve 2-piridil olduğunda ise inaktif bileşikler elde edilmiştir. 2.pozisyonda yan zincirdeki fenil (Ar_1) halkasının p-süstitüsyonu oldukça potent bileşiklere götürürken o-süstitüsyon aktivite kaybına neden olmaktadır. Yine aynı molekülde DHP azotunun alkil ile süstitüsyonu sonucu önemli ölçüde aktivite azalması meydana gelmiştir. 3-Ester yapısındaki alkil gruplarının değişikliği reseptöre bağlanma affinitesine herhangi bir etkisi olmamaktadır. C-3 ve C-5'deki CN ve CO_2Et yapılarının yer değiştirmesi reseptöre bağlanmada artış göstermiştir. Aril sülfürler, sülfoksidler ve sülfonlar içinde diester yapısı bulunan bileşikler diğerlerine oranla daha yüksek reseptör affinitesine sahiptirler. 6-Siyano DHP türevlerinin reseptöre bağlanma özellikleri orta düzeydedir. Fenil sülfür analogu (Formül.14) bu serideki bileşiklerin en potentidir. Ekzosiklik çifte bağ izomer analogları (Formül.15) ve bisiklik DHP türevleri (Formül.16) inaktif bulunmuştur.

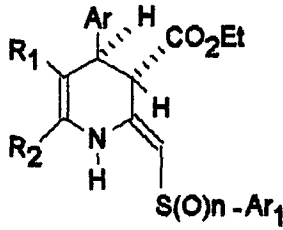


Ar: $2\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ R: H, Ar_1 :4-Py

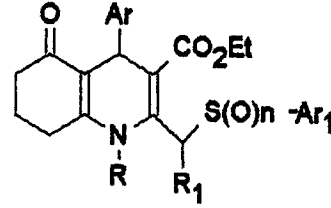
Formül. 13



Formül. 14



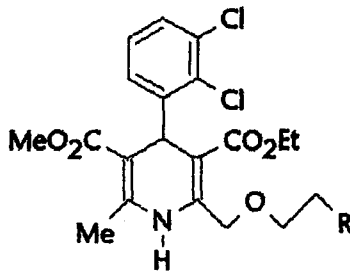
Formül.15



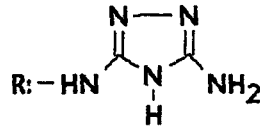
Formül.16

Bu çalışmada iyi aktivite gösteren (Formül.13) no'lu bileşiğin izomerleri reseptör affinitesi, koroner vazodilatasyon ve pozitif inotrop etki yönünden incelenmiştir. Bileşiğin izomerleri arasında kalsiyum kanallarına etki ve koroner vasodilatör aktivite yönünden stereospesifik farklılık gözlenirken pozitif inotrop aktivite yönünden herhangi bir farklılık görülmemiştir. Bileşiğin (+)-enansiyomeri rasemik karışımına göre reseptör affinitesi yönünden 2 kat daha potanttır ve daha iyi vasodilatör aktivite gösterir. Bu bileşikler, kalsiyum kanal blokörü ve sodyum kanal stimülanı aktiviteye sahip DHP'lerin yeni bir sınıfını teşkil etmektedir (89).

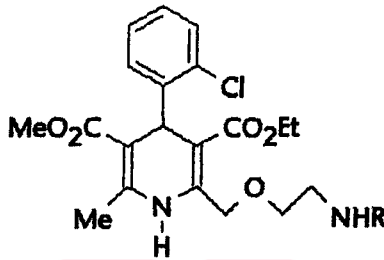
4-(2,3-diklorofenil)-3-(etoksikarbonil)-2-[(2-hidroksietoksi)metil]-5-(metoksi-karbonil)-6-metil-1,4-DHP (I) (Şekil.9) türevi sentezlenmiş ve bu bileşiğin nifedipin ile amlodipin'e eşdeğer düzeyde selektif kalsiyum antagonist özellik gösterdiği tesbit edilmiştir. Yapısında alkol grubu içeren bileşik (I), metileter (II) ve 2-propoksimetil DHP (III) türevlerinden 10 kez daha potent bulunmuştur. Aktivitedeki bu farklılığın bileşik (I) deki hidroksil grubunun protonu ile vasküler DHP reseptörleri arasında hidrojen bağı olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmüştür (90). Bu hipotez, daha önce potent kalsiyum antagonist aktiviteleri bildirilen 1,4-DHP'lerin UK-52,831 (91), UK-56,593 (92) ve UK-51,656 (93) kimyasal yapılarında, DHP reseptörleri ile benzer şekilde etkileşmeye girebilecek hidrojen atomları içerdikleri gözönüne alınarak kanıtlanmış olmaktadır. Gerçekte DHP reseptörleri ile bu tip hidrojen bağı çerçevesindeki etkileşim amlodipin'in daha yüksek kalsiyum antagonist aktivitesini de açıklar. Ayrıca 2-[[[(2-aminoetil)-tio]metil]DHP'ler için de bu düşüncenin aktivitede rolü olduğu kanıtlanmıştır.



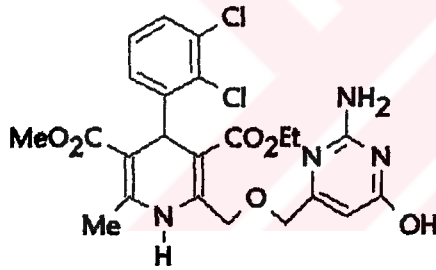
R: OH (I)

R: OCH₃ (II)R: CH₃ (III)

(UK- 52, 831)



R: H

R: CH₂CONH₂ (UK -51,656)

(UK - 56, 593)

Şekil.9 Çeşitli 2-sübstitüe metil 1,4-DHP türevleri

2.1.4. 1,4-DHP halkasının 1.konumunda yapılan değişiklikler:

1,4-DHP halkasının oksidasyonu ve redüksiyonu sonucu oluşan türevler inaktif bulunmuştur. N1-H'in süstitüsü ile aktivite genellikle azalmaktadır (56, 58).

Ayrıca 1,4-DHP halkasının konformasyonu da etkide önemli yer tutmaktadır. Nitekim nifedipin ve nisoldipin benzeri bileşikler üzerinde yapılan çalışmalarda kayık konformasyonundaki 1,4-DHP halkasının düzlemselliğinin artması ile farmakolojik aktivitenin de arttığı belirlenmiştir (94).

2.2. 1,4-DHP'lerin insanlarda ve hayvanlarda kardiovasküler etkileri:

Prototip Nifedipin ele alınırsa;

Nifedipin, oldukça güçlü koroner vasodilatör etkiye sahip bir bileşiktir. Aynı zamanda oral yoldan ve gastrointestinal kanaldan kolaylıkla absorbe olabilmektedir (95, 96). Nifedipin'in vazodilatör aktivitesinin mekanizması, damar düz kasındaki eksitasyon-kontraksiyon olayını inhibe etmesi esasına dayanmaktadır. Nifedipin'in kalsiyum antagonist aktivitesi memeli myokardında yapılan incelemelerde gösterilmiştir (97, 98).

Hipertansif ensefalopati ve akut sol ventriküler rahatsızlığı olan hastalarda 10mg nifedipin'in dil altı dozundan sonra sistemik ve pulmoner arter basıncının düştüğü gözlenmiştir. Kronik kalp yetmezliğine sahip 11 hastaya dil altı verilen 20mg nifedipin, pulmoner kapiller basıncı 25'den 17mm Hg'ya düşürmüştür (99).

Tavşan modelinde atherosklerotik lezyonların gelişimi üzerinde kalsiyum antagonistlerinin etkisi araştırılmış ve 40mg/kg/gün dozda nifedipin, kolesterol verilmiş tavşanlara tatbik edilmiştir. Sonuçta aortik lezyon alanının %57, aortik duvar kolesterolü %39 ve kalsiyum miktarının %32 oranında azaldığı görülmüştür (100). 8 hafta süreyle %2 kolesterol diyetine tabi tutulan tavşanlara günde 2 kez 40mg/kg dozda nifedipin verildiğinde kolesterol düzeyinde %49 oranında azalma gözlenmiştir (101). Arteriyel hastalıkların deneysel modellerinde kalsiyum antagonistlerinin antiaterojenik aktiviteleri, düz kas hücre çoğalmasının erken inhibisyonunun bir sonucu olarak değerlendirilmektedir (102).

Sonuç olarak 1,4-DHP kalsiyum antagonistlerinin prototipi olan nifedipin, anjina pektoris ve esansiyel hipertansiyon gibi kardiovasküler hastalıkların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılabilir. Ancak klinik uygulamada nifedipin'in yerine son yıllarda, daha potent ve yüksek doku seçiciliği olan daha az yan etkili nifedipin analogları ortaya konmuş ve bu yeni ilaçların hipertansiyon, anjina pektoris ve diğer hastalıkların tedavisi için alternatif olabilecekleri belirtilmiştir (56).

Sözü edilen yeni 1,4-DHP türevlerinden darodipin (PY 108-068) (8, 103), mesudipin (104-106) ve elgodipin (IQB-875)'in (11) nifedipin'e benzer şekilde kalsiyum kanallarında potent olduğu gösterilmiştir.

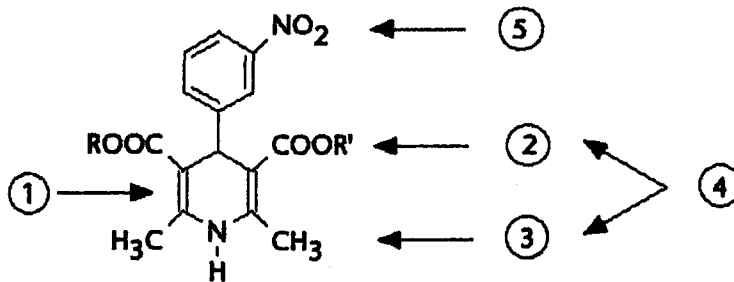
Nitrendipin (107, 108), niludipin (109, 110), nisoldipin (56, 111), nilvadipin (56), amlodipin (112), benidipin (KW 3049) (76, 77, 113-120), 8363-S (121), lasidipin (122, 123) BBR 2160 (124) ve TC-81 (125, 126) nifedipinden daha potent ve daha uzun süreli kalsiyum antagonist aktiviteye sahip bileşikler olarak bildirilmektedir.

Ayrıca nimodipin, in vitro KCl veya serotonin'in neden olduğu arter kontraksiyonunu nifedipinden daha büyük ölçüde inhibe etmektedir (127, 128).

Yapılan çalışmalarda flordipin (129), felodipin (130), isradipin (10, 131), S-312 (85, 132) ve nikardipin'in (133, 134) nifedipinden daha fazla vazoselektif özellik gösterdiği ortaya konmuştur.

2.3. 1,4-DHP Kalsiyum Antagonistlerinin Metabolizması:

1,4-DHP türevlerine ait metabolitlerin çoğu bazı genel biyotransformasyon reaksiyonları ile oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar şöylece özetenebilir:



1) 1,4-DHP halka sisteminin dehidrojenasyonu ile piridine dönüşümü (135-148).

2) 3 ve/veya 5.konumdaki ester hidrolizi ile serbest -COOH teşekkülü (135-139, 141-143, 145-148).

3) 2 ve / veya 6.pozisyonadaki metil gruplarının hidroksilasyonu, hidroksimetil oluşumu (135-139, 141, 143, 145-148).

4) 2-3 ve / veya 5-6.konumlar arasındaki lakton yapısının oluşumu (135-137, 139, 141, 143, 145-148).

5) Aromatik nitro grubunun redüksiyonla $-NH_2$ 'e dönüşümü (138, 139, 141, 142, 146).

Sonuçta Faz I reaksiyonlarını takiben Faz II'de glukuronid teşekkülü (136, 146, 147).

2.4. Kalsiyum Antagonistlerinin Diğer Etkileri

Kalsiyum antagonistlerinin daha önceki bölümlerde verilen antihipertansif ve antianjinal (1-6, 55, 56,) etkilerinin yanı sıra aşağıda verilen çeşitli farmakolojik aktivitelere de sahip oldukları görülmektedir.

1. Antiepileptik Etki:

Kalsiyum'un epileptik nöbetlerin meydana gelmesinde rol oynadığı belirlenmiştir ve belirlenen antiepileptik ilaçların birkaçı ekstraselüler kalsiyum'un nöronal hücrelere transportunu kısıtlamaktadır. Pentilentetrazol'ün neden olduğu fare nöbetlerinde 3 kalsiyum antagonistinin etkisi sırasıyla nifedipin > verapamil > propilmetilendioksiinden (pr-MDI) şeklinde olduğu tesbit edilmiştir. Ancak bu türevlerin etkileri, bir antiepileptik ilaç olan etosüksimid'den daha azdır (149).

2. Antiperoksidan Etki:

DHP kalsiyum antagonistleri (niludipin, nimodipin, nisoldipin, felodipin, nikardipin, nifedipin, nitrendipin) tarafından myokardial-membran fosfolipid peroksidasyonunun inhibisyonu incelenmiş ve en yüksek aktiviteye nisoldipin'in sahip olduğu bulunmuştur. Nisoldipin'in yüksek membran partiyon katsayısı, oksidatif hasarın olduğu hedef membran

içine kolaylıkla lokalize olabilmesi avantajını sağlar. Diğer antiperoksidan bileşiklerle karşılaştırıldığında DHP Ca^{+2} /antagonist-antiperoksidanların etki mekanizmasının, peroksidasyonun yayılmasına neden olan lipid-radikal intermediyerlerinin oluşumunu engellemesi şeklinde olduğu belirlenmiştir (150).

3. Antiülser ve Antisekretör Etki:

Kalsiyum antagonistlerinin antiülser (etanol ve indometazin'in neden olduğu ülserde) ve antisekretör etkileri araştırılmıştır. Buna göre flunarizin ve pirenzepin'in etanol-ülserini önlediği, diltiazem ve simetidin'in yüksek aktivite gösterdiği ve verapamil, nifedipin ve nikardipin'in ise inaktif olduğu tesbit edilmiştir. Verapamil hariç diğer kalsiyum antagonistlerinin indometazin'in neden olduğu ülserasyonun gelişimini engellediği, yine flunarizin hariç bu bileşiklerin total asit salgısını azalttığı belirlenmiştir (151).

Bir başka çalışmada ise verapamil, nifedipin ve sodyum nitroprusiyat'ın histamin ve karbakol'ün neden olduğu mide asit sekresyonunu nasıl etkiledikleri araştırılmış ve verapamil'in her iki nedene bağlı sekresyonu etkilemediği, nifedipin'in ise histamine bağlı asit sekresyonunu azalttığı, sodyum nitroprusiyat'ın her iki nedene bağlı sekresyonu da azalttığı ortaya konmuştur (152).

4. Anti-astmatik Etki:

Yeni sentezlenen ve metilendioksiinden yapısına sahip kalsiyum antagonistlerinin (2-n-butil-1 { N-metil-N-[2-(N',N'-dimetilamino)etil]amino }-5,6-metilendioksi - inden (MDI-C), -indan (MDI-D)) anti-astmatik aktiviteleri kobaylarda in vitro ve in vivo olarak araştırılmış ve bu bileşiklerin antijene bağlı deneysel astmayı inhibe ettiği gözlenmiştir (153).

5. Tourette sendromunun kalsiyum antagonistleri ile tedavisi:

Tourette sendromu (TS), etiyojisi çocukluk dönemine ait başlangıcı tam olarak bilinmeyen, motor ve sesli tiklerle karakterize, nadir rastlanan kronik nörolojik bir hastalıktır. Nifedipin ve flunarizin ile bu tip hastalar tedavi edilmeye çalışılmış ve flunarizin'in TS'nin tedavisinde oldukça yararlı bir ilaç olduğu belirlenmiştir (154).

6. Platelet Aktivatör Faktör (PAF) Antagonistleri:

PAF (1-O-alkil-2-asetil-sn-glisero-3-fosfokolin) potent platelet agregant aktiviteye sahip, bir eter fosfolipittir. 2-(4-Heterosiklik)fenil-1,4-DHP'ler ve 4-alkil-1,4-DHP'ler potent ve selektif PAF antagonistleri olarak tesbit edilmiştir (155, 156).

Ayrıca diltiazem, nifedipin, perheksilin ve verapamil'in ADP, adrenalin ve kollajen ile oluşturulan platelet agregasyonunu inhibe ettikleri belirlenmiş ve en potent bileşiğin ise perheksilin olduğu bulunmuştur (157).

Kalsiyum kanal blokörü diltiazem, β -adrenoceptor blokörü propranolol ve bu bileşiklerin kombine halde kullanımı platelet fonksiyonları üzerinde additif inhibitör etkiye neden olmuştur (158).

2.5. Kalsiyum Antagonistlerinin ilaç etkileşimleri

Kalsiyum antagonistleri ile terapötik uygulamalarda oluşan ilaç etkileşimleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir (159):

1. Kalsiyum antagonistleri, özellikle verapamil, diltiazem ve çok az sayıda olmak üzere DHP türevleri, digoksinin plazma seviyesini artırır. Bu durum toksik etkilere götürebilir.

2. Sol ventrikül yetmezliği olanlarda verapamil ve beta-blokörlerinin birlikte kullanımı ciddi myokard depresyonuna neden olabilir. Bu gruptan nifedipin de beta-blokörlerle benzer biçimde etkileşmektedir.

3. Quinidin ve verapamil'in kardiyak aktiviteleri, birbirlerini additif olarak etkiler. Ancak bu etki bazen istenen, bazen de istenmeyen etkiler şeklindedir.

4. Kalsiyum antagonistleri (verapamil, diltiazem) oksidatif karaciğer metabolizmasını inhibe eder ve siklosporin, karbamazepin, fenitoin, teofillin veya prozosin gibi ilaçların eliminasyonunu geciktirir. Bu da ya bu ilaçların uzatılmış etkisine ya da istenmeyen etkilere neden olur.

5. Lityum'un verapamil veya diltiazem ile alınması nörotoksositeye neden olabilir. Bu durumda lityum dozu azaltılmalıdır.

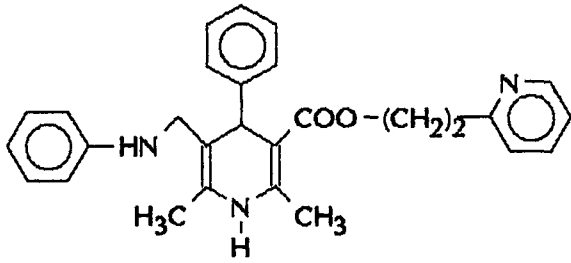
6. Sitotoksik ilaçlar, verapamil benzeri kalsiyum antagonistlerinin gastrointestinal absorpsiyonunu azaltırlar. Diğer taraftan adriamisin'in plazma seviyesi ve sitotoksik etkisi verapamil ile artar.

7. Asetilsalisilik asit verapamil'in antihipertansif etkisini azaltır.

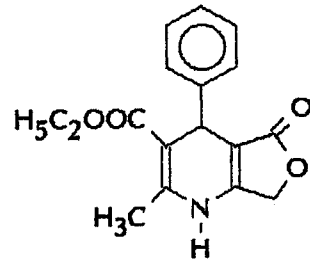
3. KALSİYUM AGONİSTLERİ:

Kalsiyum agonistleri (kalsiyum kanal aktivatörleri), kalsiyum-kanal blokörü aktivite için bazı florlu nifedipin analoglarının incelenmesi esnasında tesadüfen keşfedilmiştir. İncelenen bileşiklerden Bay K8644, önceden tahmin edilen vazodilatasyon ve negatif inotrop etkilerin yerine, kalp üzerinde pozitif inotrop ve kronotrop etkilere neden olmuş ve aynı zamanda vazokontrüksiyon oluşturmuştur (160, 161). Kalsiyum agonistleri bu etkilere ilaveten kalsiyum akışında artışa neden olmaktadır (160-164).

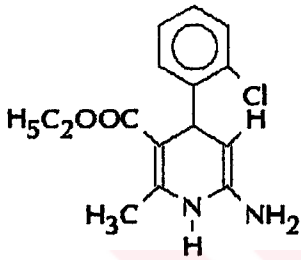
Dihidropiridin ve benzoilpirridin türevi kalsiyum kanal agonistlerinin kimyasal yapıları Şekil.10'da görülmektedir (165-170).



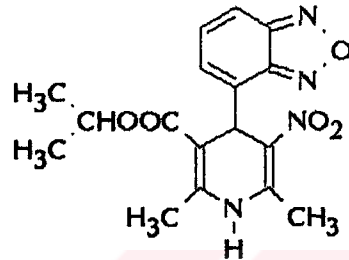
YC 170



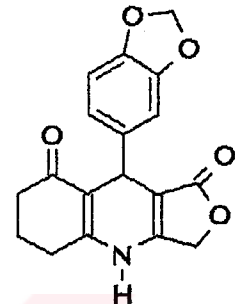
CGB 28-392



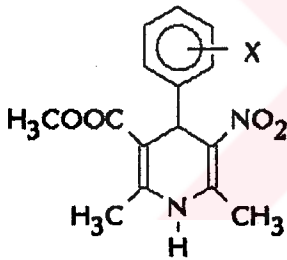
H 160 / 51



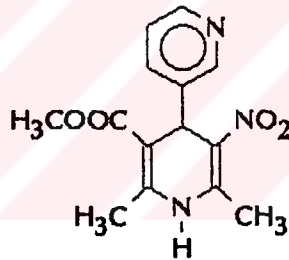
202 - 791



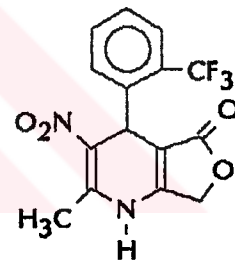
(6h)

Bay K 8644 : X= 2-CF₃Bay K 8643 : X= 3-NO₂Bay O 8495 : X= 3-CF₃Bay O 9073 : X= 2-NO₂Bay O 9507 : X= 4-NO₂Bay P 2183 : X= 2-CF₃

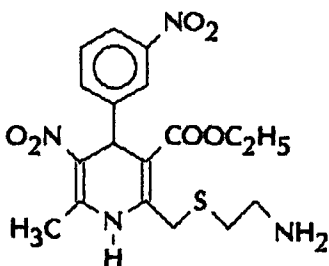
(COOMe=H)



Bay K 9383

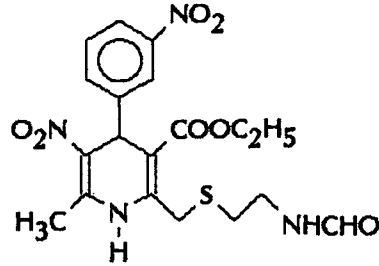


Bay Q 7274

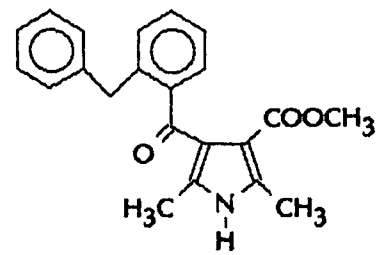


2458

(dekstro- enantiomer)



2459, 2460



FPL 64176

Şekil.10 Kalsiyum kanal agonistleri (2458-2460 tiamdipin analogları)

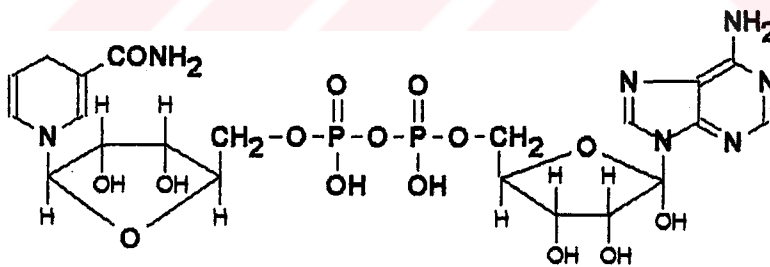
DHP Ca^{+2} agonistlerinden 3- ve 5-pozisyonlarından sadece bir tanesinde ester fonksiyonu yer almaktadır. C-5'de NO_2 veya lakton gruplarının yer aldığı bileşiklerin oldukça potent aktivatörler olduğu sonucuna varılmıştır (116, 171).

Optik aktif izomerlerde S-enantiomerin R-enantiomerden daha yüksek kalsiyum kanal aktivatörü özelliğe sahip olduğu tesbit edilmiştir (74, 171).

4.DİHİDROPİRİDİNLERİN KİMYASAL YAPILARI VE ÖZELLİKLERİ

DHPlar 1882'de Hantzsch'ın (172) kendi adını taşıyan sentezi ile elde edilmişlerdir.. Son 50 yılda bu orjinal sentez üzerinde bazı modifikasyonların yapıldığı görülmektedir.

1930'da redüklenmiş nikotinamid türevi olan bir hidrojen transfer edici enzimin keşfi, DHP'ler üzerinde yoğun araştırmalara neden olmuştur. Koenzim NADH'ın (redüklenmiş nikotinamid adenin dinükleotid) yapısı 1950 sonlarına kadar tanımlanamamıştır. İlk yıllarda NADH'ın 1,2-dihidronikotinamid yapısı taşıdığı düşünülmesine rağmen NADH'ın (173) 1,4-dihidronikotinamid (Formül-17) yapısı taşıdığı kesin olarak kanıtlanmıştır.

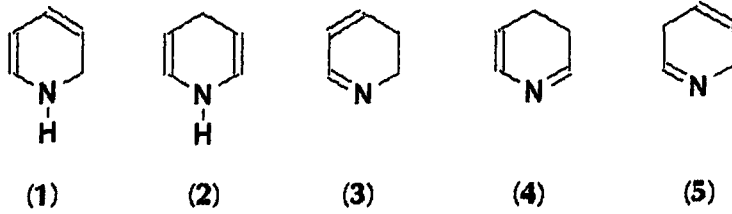


Formül-17

Kolaylıkla piridinlere dönen DHP'ler, piridin sentezinde önemli ara ürünlerdir. Aynı zamanda, piridinlerin nükleofilik süstitüsyon ve redüksiyon gibi reaksiyonlarında intermediyer olarak önemli rol oynarlar. DHP'ler, biyolojik sistemlerde (özellikle NADH'ın biyolojik oksido-redüksiyonunda) oldukça önemlidir (173).

4.1. DHP'lerin Yapı ve Stabiliteleri:

Teorik olarak DHP'lerde 5 adet izomerin varlığından söz edilebilir (Şema-1). Ancak gerçekte en çok bilinen DHP'ler 1,2- ve 1,4-dihidro izomerleridir.



Şema-1 DHP İzomerleri

(1) ve (2) numaralı yapılarda N'un serbest elektronları halka rezonans sisteminde kullanılmaktadır (173).

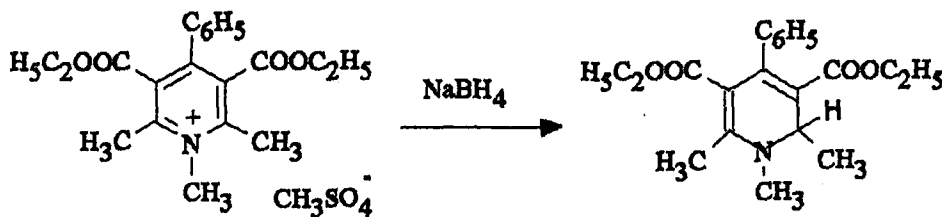
1,4-izomerinde, 3 ve 5.pozisyondaki SC_6H_5 ve OC_6H_5 gibi elektron verici sübstitüentler destabilize edici etkiye sahiptirler (174). Azot üzerindeki alkil sübstitüenti de aynı etkiye sahiptir (175). Ancak azot üzerindeki glikozil sübstitüenti stabilize edici etki gösterir (176).

4.2. Sentez Yöntemleri:

4.2.1. Piridin Türevlerinden hareketle:

4.2.1.1. Nükleofillerle reaksiyon

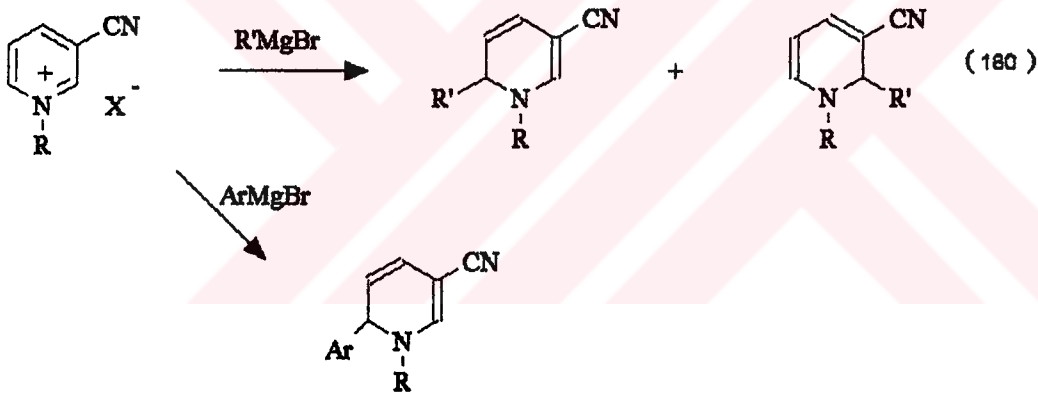
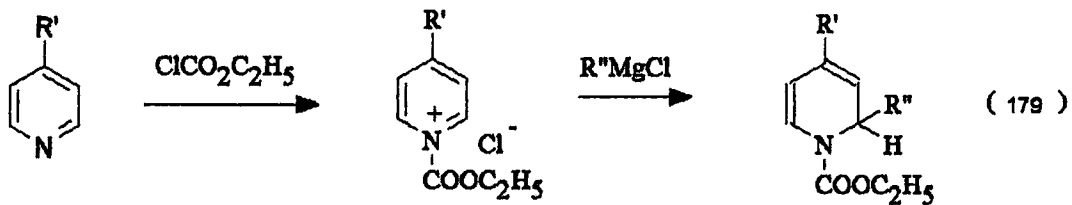
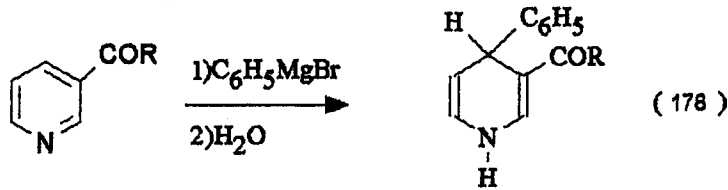
a) Kompleks hidrürlerle redüksiyon (177) (Denklem-1):



Denklem-1

b) Organometalik türevlerin katım reaksiyonu:

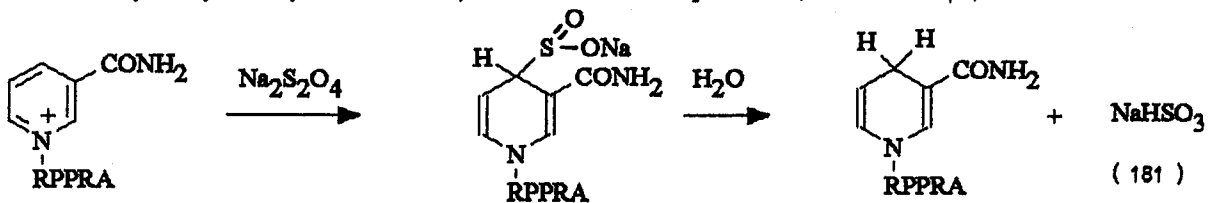
Piridil ketonların grignard reaktifleri ile reaksiyonu 1,4- ve 1,2-DHP yapısını vermektedir (Şema-2).



Şema-2 piridil ketonların grignard reaktifleri ile reaksiyonları

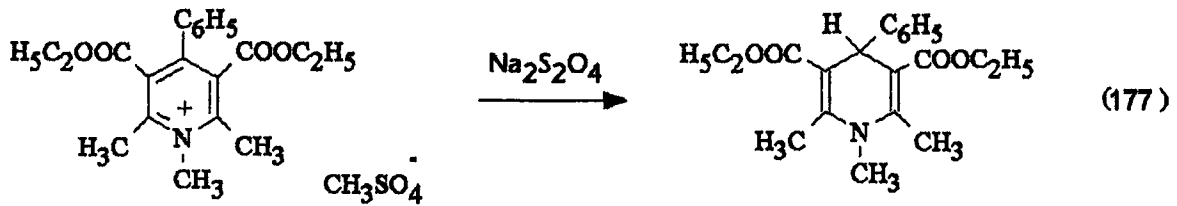
c) Ditiyonit Redüksiyonu

Bu yolla piridinyum tuzları 1,4-DHP'lere dönüştürülür (Denklemler-2,3).



(RPPRA: Riboz-Pirofosfat-Riboz-Adenin)

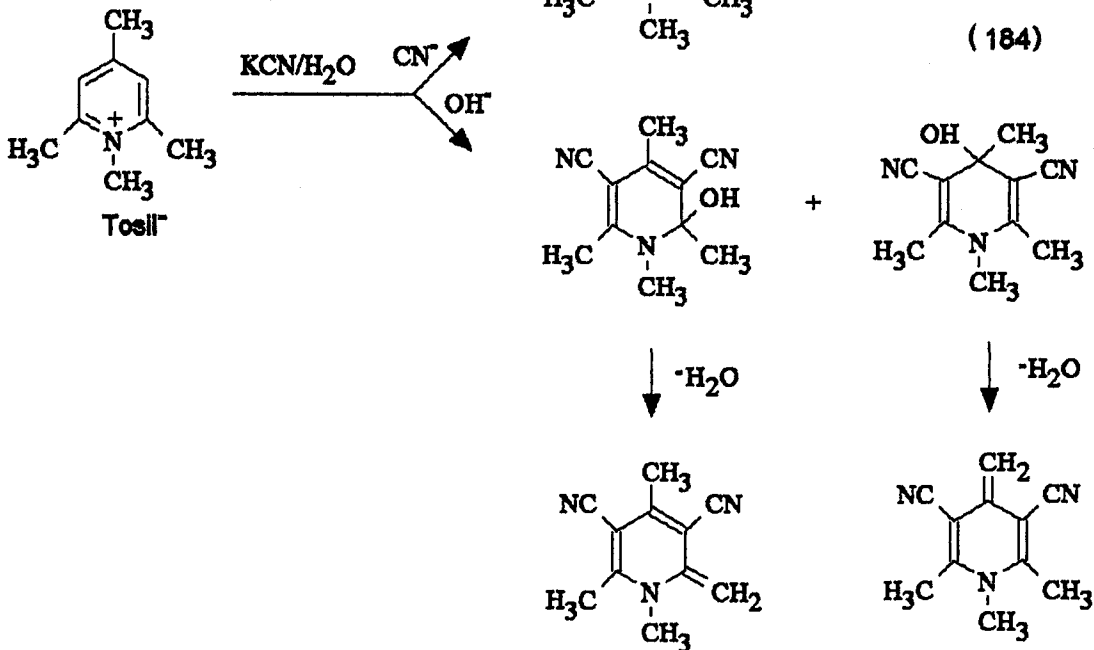
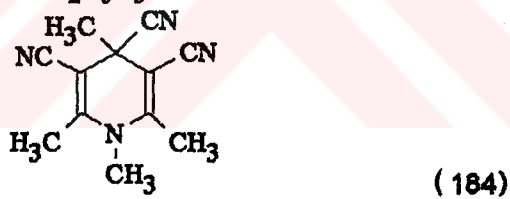
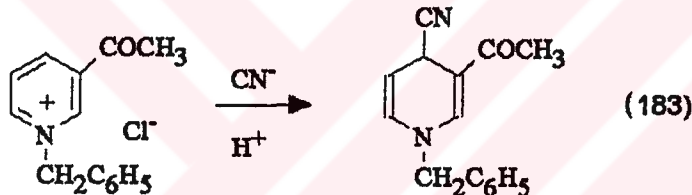
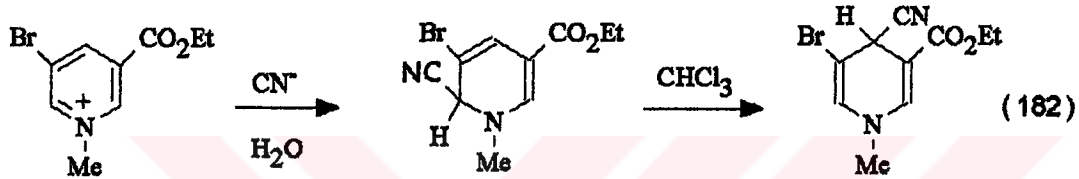
Denklemler-2



Denklem-3

d) Siyanür iyonu ile katım reaksiyonu:

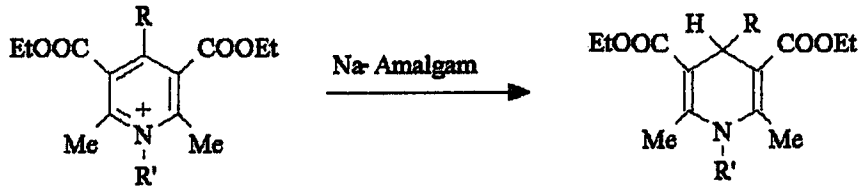
Siyanür iyonu ile 3.pozisyonda elektron çekici sübstitüente sahip piridinyum tuzlarının reaksiyonu sonucu termodinamik olarak oldukça stabil 1,4-DHP türevleri oluşmaktadır (Şema-3).

Şema-3 Piridinyum tuzlarının CN⁻ iyonu ile katım reaksiyonları

4.2.1.2. Bir-elektron Redüksiyonu

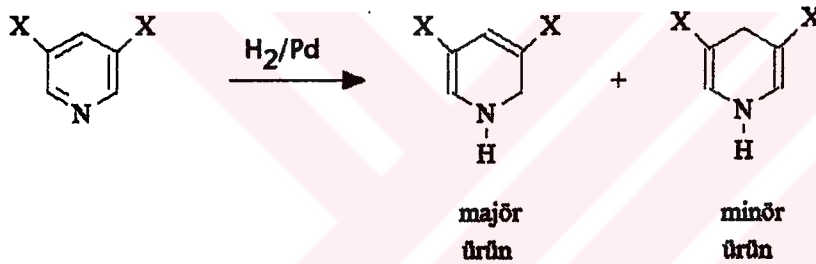
a) Metallerle Redüksiyon: (185)

Piridinyum tuzlarının Na-amalgam ile redüksiyonu sonucu DHP oluşur (Denklem-4).



Denklem-4

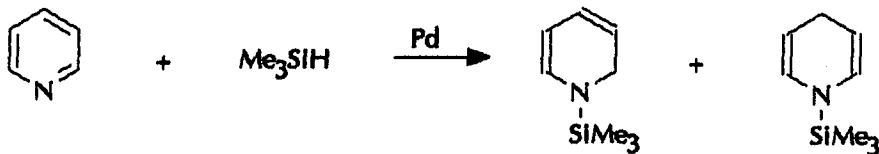
b) Katalitik Hidrojenasyon (186) (Denklem-5):



Denklem-5

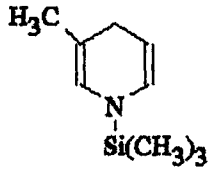
c) Sililasyon:

Piridin'in trimetilsilan ile palladyum varlığında sililasyonu 1,2- ve 1,4-DHP türevlerini vermektedir (187, 188) (Denklem-6).

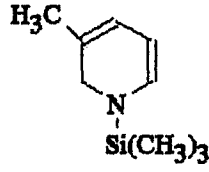


Denklem-6

Oda ısısında 3-pikolin'e trimetilsilan ilavesiyle ekzotermik bir reaksiyon (40°C) sonucu pembe renkli bir karışım oluşur. Bu halde 20 saat bekletildiğinde %90 verimle 1,4-DHP türevine ulaşılır (Formül-18). Aynı reaksiyon 18 saat 24 °C de gerçekleştirildiğinde %70 1,4-izomer ve %30 1,2-izomer (Formül-19) oluşur.



Formül-18

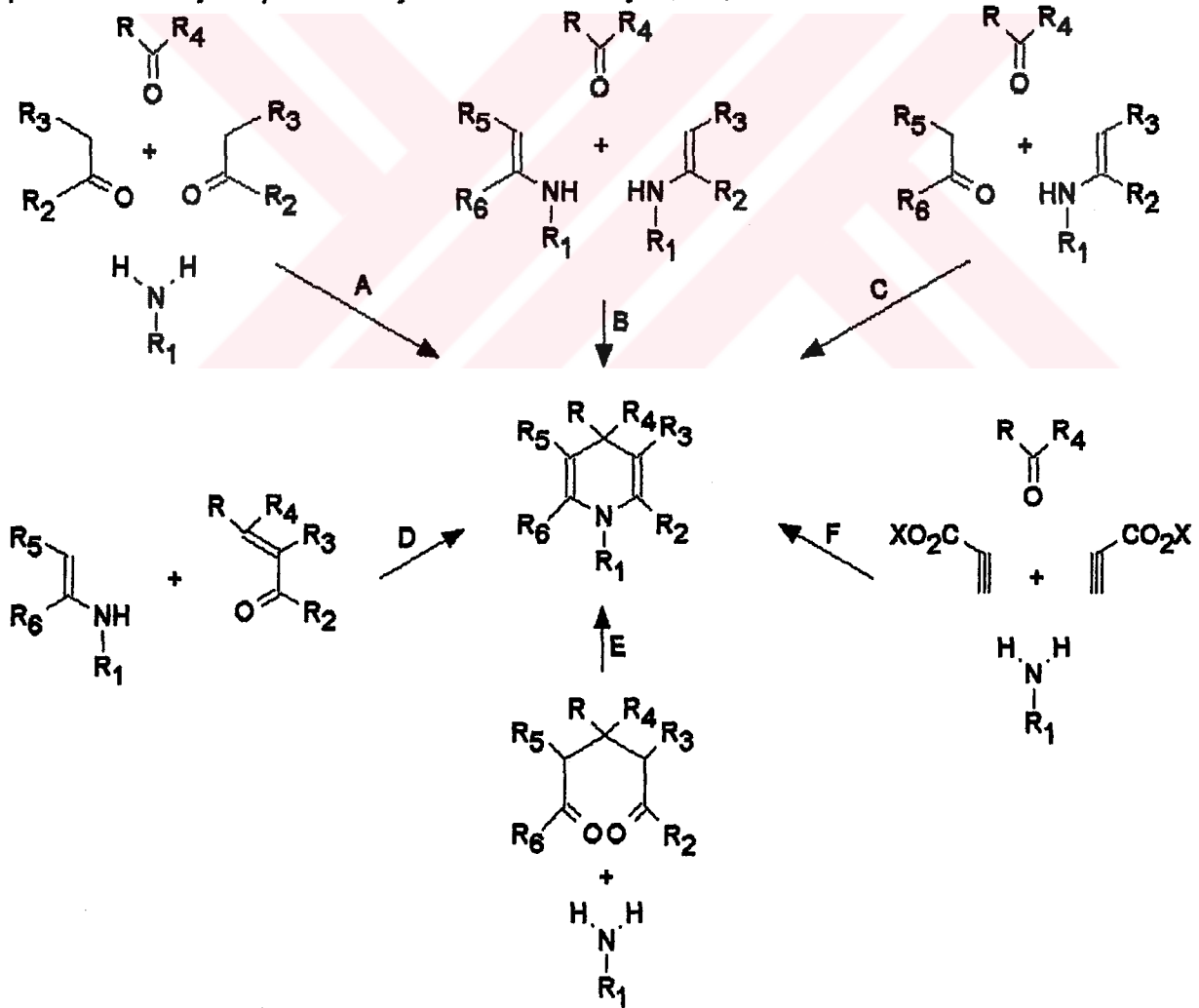


Formül-19

Pikolin'lerin, 1-trimetilsilidihidro türevlerine dönüşmeleri esnasında reaktivite güçlerinin 3-pikolin > 4-pikolin > 2-pikolin şeklinde sıralandığı belirlenmiştir (188).

4.2.2. HANTZSCH Sentezi ve İlgili Kondansasyonlar:

Hantzsch-tipi siklokondansasyon reaksiyonlarının çeşitli modifikasyonları mono ve polisiklik 1,4-DHP'lerin hazırlanması için yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu amaçla yararlanılan başlıca yöntemler Şema-4'de verilmiştir (189).



Şema-4 Hantzsch Sentezi ile ilgili kondansasyonlar

4.2.2.1. Reaksiyon Şartları:

Reaksiyonlar, bazik ortamdan, ketonlarla 3-aminokrotonitril reaksiyonu için gerekli olan kuvvetli asit ortama kadar oldukça değişik pH'lar da gerçekleşebilmektedir (173).

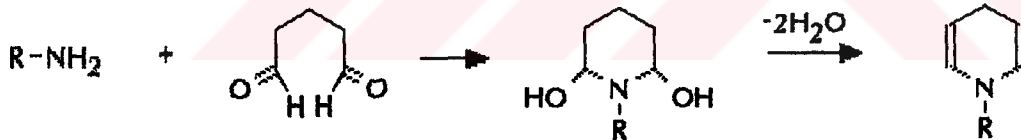
Yapılan bir çalışmada, asetilaseton, asetaldehit ve amonyak'ın kullanıldığı reaksiyonda maksimum verimin pH=6.6-8.5 arasında; etilasetoasetat, asetaldehit ve amonyak'ın reaksiyonunda ise maksimum verimin pH=8.5'da olduğu tesbit edilmiştir (190).

Sübstütüentlerin verim üzerindeki etkisi değişik çalışmalarda ele alınarak incelenmiştir (191-193).

4.2.2.2. Monosiklik 1,4-DHP'lerin elde edilişleri:

a) 1-Sübstitüe 1,4-DHP'lerin sentezi:

1-Sübstitüe α,β -nonsübstitüe 1,4-DHP'ler (Denklem-7) metod E'ye göre sentezlenirler (194).

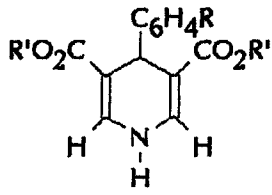


Denklem-7

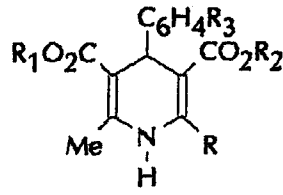
b) 2,6-di sübstitüe 1,4-DHP'lerin sentezi:

Hantzsch sentezi sonucu genellikle 2,6-disübstitüe 1,4-DHP türevleri oluşur. Bunlar içinde sık rastlananları 2,6-dimetil bileşikleridir (136,137,195-199). 2,6-nonsübstitüe türevlerin (Formül-20) (200) hazırlanmasında β -dikarbonil bileşikleri yerine asetilen türevleri (metod F) kullanılmaktadır (189).

2,6-asimetrik dialkil grubu içeren türevler (Formül-21) DHP'ler arasında oldukça az yer tutar (200,201).



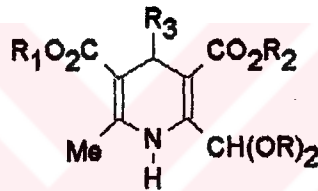
Formül-20



R= Et, Pr, alkoksialkil,
alkoksialkoksialkil

Formül-21

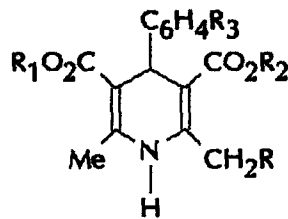
2-pozisyonda asetal grubuna sahip 3,5-dikarboksilik asit ester türevlerinin (Formül-22) büyük bir kısmı metod D (bazende metod C) ye göre elde edilir (202,203).



R=Et

Formül-22

2.Konumda süstitüe-metil türevleri içeren bileşiklerin (Formül-23) hazırlanması, uygun süstitüe asetoasetik asit esterleri kullanılarak metod D veya metod C yöntemlerine göre yapılır.

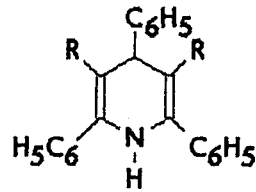


R=OH (196,202-204), O-alkil (201), O-açıl (136,137), S-açıl (205),

S(O)_n Ph (89), O(CH₂)NHR (91-93), O₂CNHR (206)

Formül-23

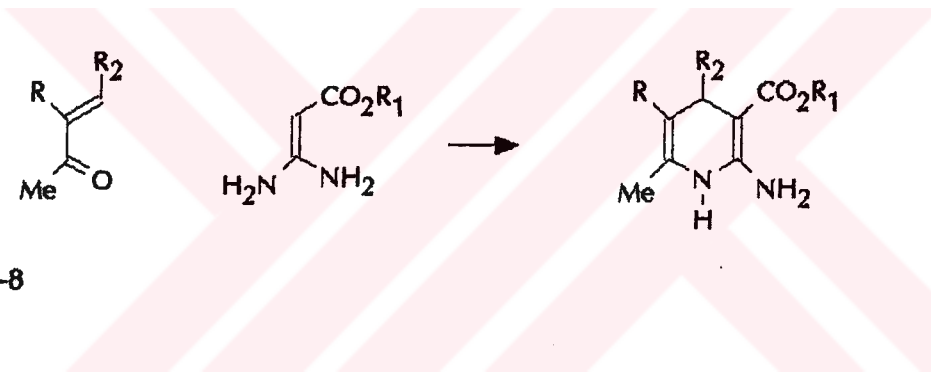
2,6-Difenil grubu taşıyan türevler (Formül-24) metod A'ya göre elde edilebilirler (174).



R = SC₆H₅, CN, OAr

Formül-24

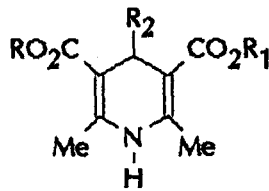
Metod D (bazen metod C)'ye göre enamin olarak amidinoasetik asit esterleri kullanılarak 2-amino-1,4-DHP (Denklem-8) türevleri sentezlenmiştir (88).



Denklem-8

c) 3,5-disübstitüe 1,4-DHP'lerin sentezi:

Simetrik veya büyük bir kısmı asimetrik olmak üzere 1,4-DHP-3,5-dikarboksilik asit esterleri şiddetli ışıktan korunduğu takdirde bozunmadan elde edilebilirler. Bu maddeler (Formül-25) için en uygun sentez yönteminin metod D olduğu görülmektedir (189,207,208).

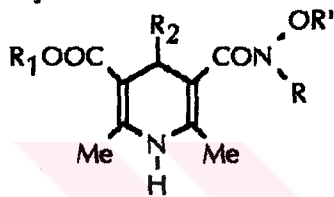


Formül-25

Bu bileşiklerin etil, metil, uzun zincirli alkil esterleri (197,209-212), sikloalkil (197,213), alkenil (214), alkinil (206), aralkil (215), sübstitüe aminofenilalkil (86,216),

dianhidrohekzitol (217) esterleri sentezlenmiştir. Ester yapısındaki (Formül-25) alkil radikalleri (R, R₁) hidroksialkil (218), alkoksialkil (136,213), açiloksialkil (136), nitroalkil (82,219,220), trimetilsilil (221), siyanoalkil (136) grupları veya haloalkil (136) ile sübtitüe edilmiştir. Ester yapısı alkilamino grupları (197,211,222-224), piperidil veya piperidilalkil (225,226), açilamino grubu (227), piperidinoalkil (228), piperazinoalkil (7,229-232), azot taşıyan heterosiklik (233), azot ve kükürt bulunan bisiklik yapılar (81) taşımaktadır.

1,4-DHP-3,5-dikarboksilik asitlerin amid (Formül-26) ve açil (Formül-27) türevleri de hazırlanmıştır.



R₁=alkil (84)

(Formül-26)

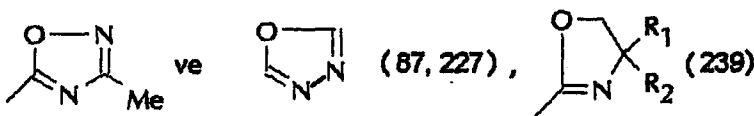


R=Me, R₁=COMe (215,234,235)

R=OEt, R₁=COPh (236)

(Formül-27)

Çeşitli Hantzsch sentez yöntemleri ile 3 veya 3,5-pozisyonlarında CN (215,234,237,238), SC₆H₅ (174), sübtitüe SH, SOH, SO₂H (215) ve ayrıca



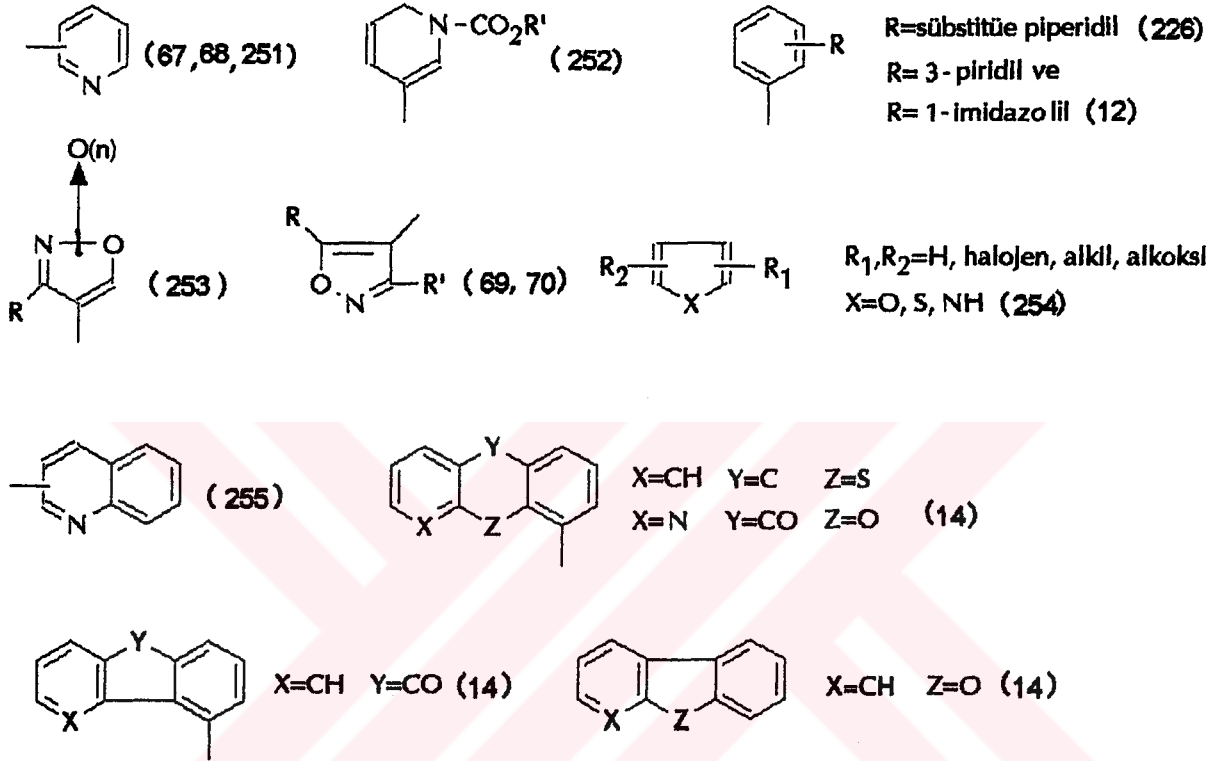
heterohalkalı sübtitüentleri taşıyan yapılara ulaşılmıştır.

d) 4-Sübtitüe 1,4-DHP'lerin sentezi:

4-Alkil (235,240,241), 4-sikloalkil, 4-benzil (57), 4-klorometil (240) türevleri sentezlenmiştir.

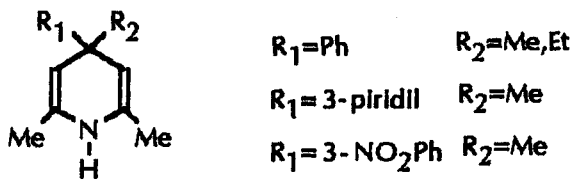
4.Konumda sübtitüe (daha az olmak üzere nonsübtitüe) fenil grubu içeren 1,4-DHP türevleri(7,60,73,94,136,137,192,193,195,212,220,221,230,242-250) Hantzsch sentezi ile elde edilmiştir.

Ayrıca, aynı konumda aşağıdaki heterosiklik sübstitüentleri taşıyan 1,4-DHP türevleri (Şema-5) de sentezlenmiştir.



Şema-5 4.Konumda heterohalka taşıyan 1,4-DHP türevleri

4,4-Dİsübstitüe 1,4-DHP türevleri (Formül-28) metod C kullanılarak sentezlenmiştir (64).



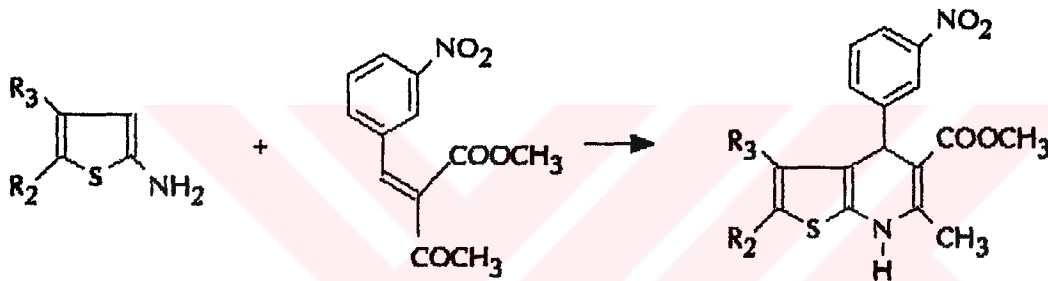
(Formül-28)

4-Nonsübstitüe bileşiklerin sentezi için metod E (194) veya formaldehit (189) ya da hegzametilentetramin (256) kullanılarak metod A ve C yöntemlerinden yararlanılmıştır.

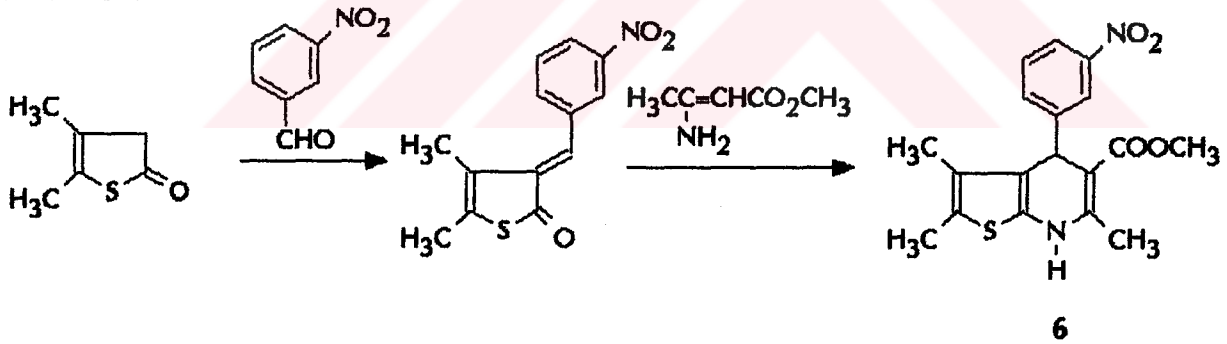
4.2.2.3. Polisiklik 1,4-DHP'lerin elde edilişleri:

4-Aril-4,7-dihidrothieno[2,3-b]piridin-5-karboksilat türevlerinin sentezi, 2-aminotiyofenlerin α,β -doymamış ketonlara Michael katım reaksiyonu ve bunu takiben siklokondensasyonu ile gerçekleştirilmiştir (1.Yöntem). Bu yöntemle göre sentezi yapılan bileşiklerden 6'nın sentezi 2.Yöntem olarak modifiye Hantzsch metoduna göre de yapılmıştır. Ancak bu 2.Yöntem'de verimin 1.Yöntem'e göre oldukça düşük olduğu belirlenmiştir (85).

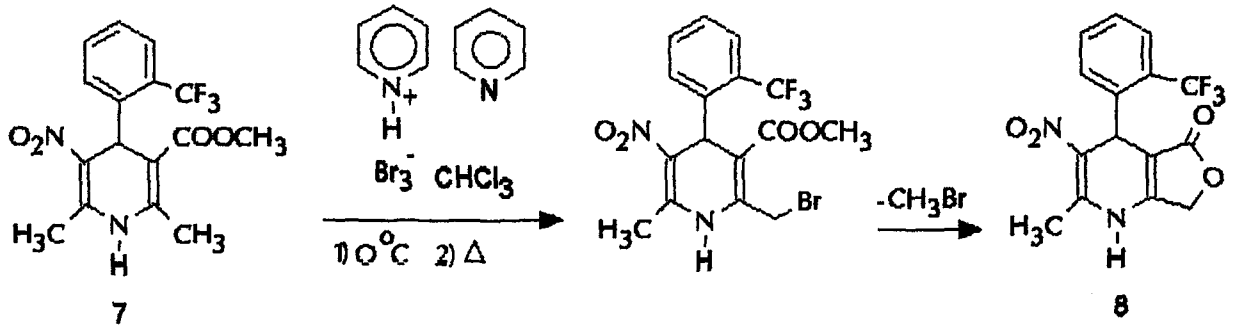
1. Yöntem:



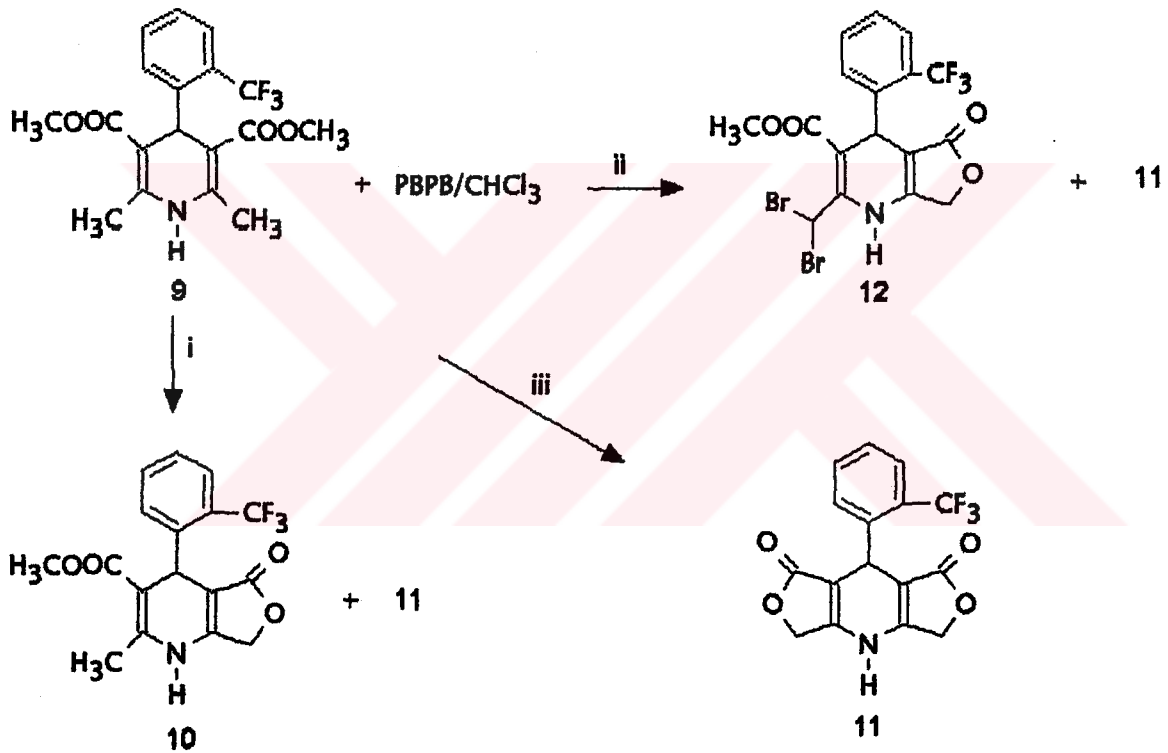
2. Yöntem:



Polisiklik 1,4-DHP'lere bir diğer örnek ise 1,4-DHP-lakton türevleridir. Bunlardan mono- ve bislakton yapıları aşağıdaki kimyasal reaksiyonlar uygulanarak elde edilmektedirler. Şöyleki; Bay-K 8644 7'ün piridinyum bromür perbromür (PBPB) ile reaksiyonu sonucu 1,4-DHP lakton türevi 8 oluşmaktadır (Denklemler-9) Ayrıca monolakton 10 ve bislakton 11 ve dibromometil türevi 12, diester-1,4-DHP 9 molekülü ile PBPB'nin reaksiyona sokulması sonucu elde edilmişlerdir (Şema-6) (257).



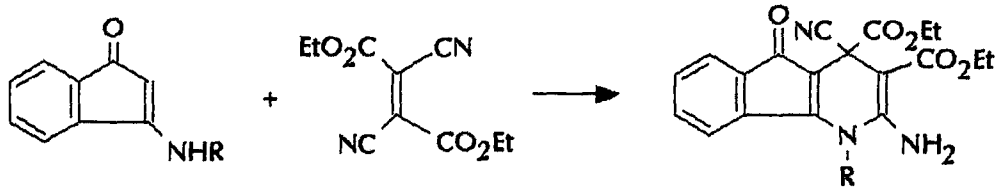
Denklem -9



Şema-6 1,4-DHP-lakton türevlerinin sentezi

4.2.3. Diğer Siklokondensasyonlar:

3-Aminoindenon'ların disiyano fumaratlarla reaksiyonu 1,4-DHP türevlerini verir (Denklem-10) (258).

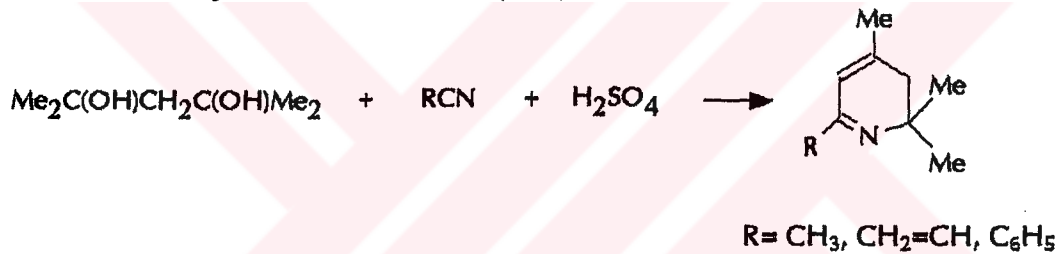


Denklem-10

4.2.4. Çeşitli sentezler:

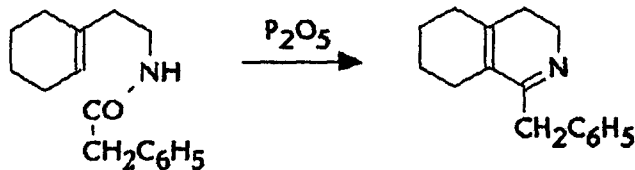
4.2.4.1. Nitril ve amidlerin siklizasyonu ile sentez yöntemi:

Ritter reaksiyonunda, doymamış alkoller veya dioller ile nitrillerin reaksiyonu sonucu DHP'ler elde edilmiştir (Denklem-11) (259,260).



Denklem-11

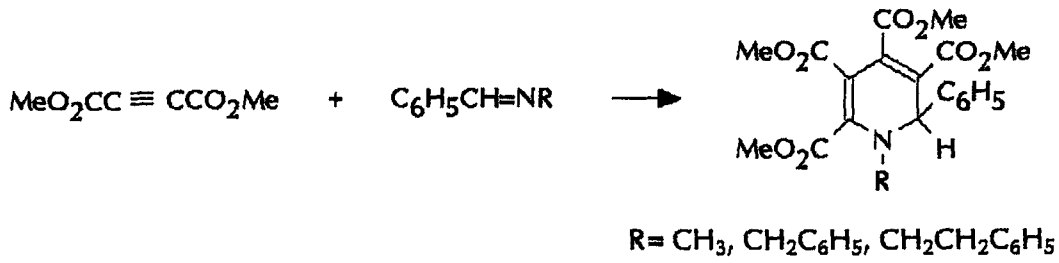
Doymamış amidler fosforpentoksit ile dihidropiridinlere dönüşürler (Denklem-12) (261).



Denklem-12

4.2.4.2. Sikloadisyon reaksiyonları ile sentez yöntemleri:

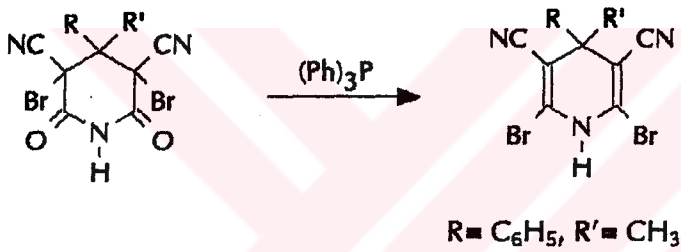
Dimetilasetilendikarboksilatın Schiff bazları ile reaksiyonu sonucu DHP türevleri elde edilmektedir (Denklem-13) (262).



Denklem-13

4.2.4.3. Piridon ve redüklenmiş piridonlardan hareketle 1,4-DHP sentezi:

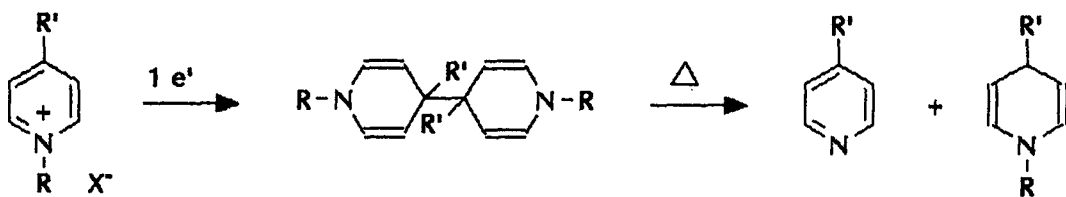
Trifenilfosfit'in glutarimid'e etkisiyle 4,4-disübstitüe-2,6-dibromo-3,5-disiyano-1,4-dihidropiridin sentezlenmiştir (Denklem-14) (263).



Denklem-14

4.2.4.4. Tetrahidropiridillerden hareketle sentez yöntemleri:

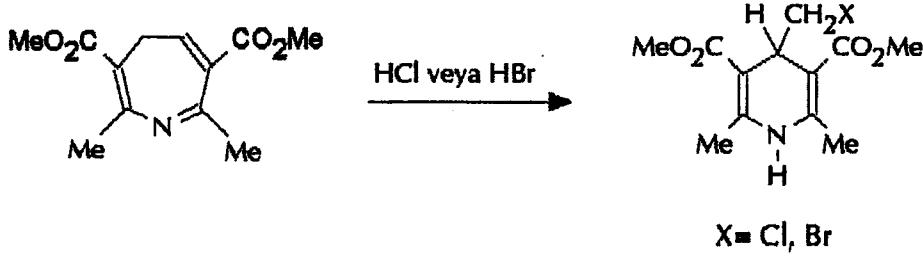
Piridin ve piridinyum tuzlarının bir elektron redüksiyonu, tetrahidropiridilleri verir. Bu ürünün ısıtılmasıyla da eşit oranda piridin ve 1,4-DHP karışımı oluşur (Denklem-15) (185).



Denklem-15

4.2.4.5. Diğer heterosiklik bileşiklerden hareketle DHP sentezi:

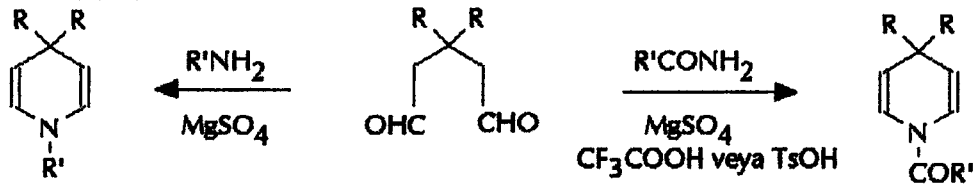
HCl veya HBr ile 4H- azepin'in reaksiyonu sonucu DHP sentezlenmiştir (Denklem-16) (264,265).



Denklem-16

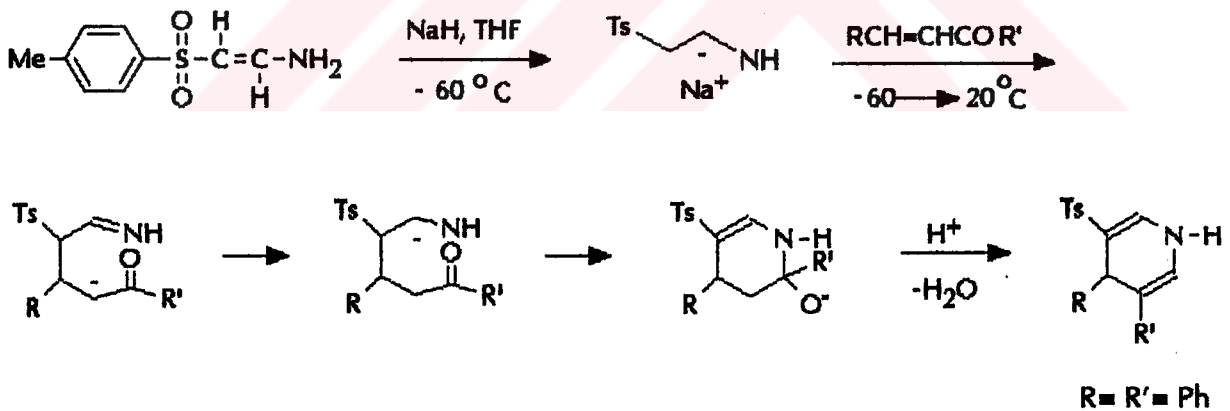
4.2.4.6. Glutaraldehyt'in amin veya amidlerle kondansasyonundan hareketle 1,4-DHP sentezi:

(Denklem-17) (65)



Denklem-17

4.2.4.7. β -Arilsülfonilvinilaminlerden hareketle 1,4-DHP sentezi (Denklem-18) (266):

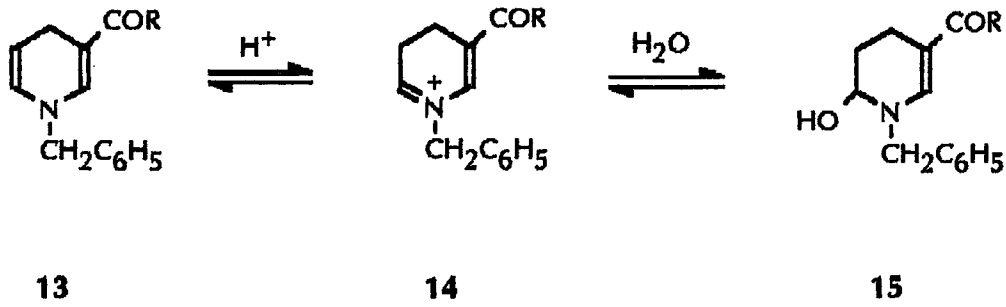


Denklem-18

4.3. DHP'lerin Reaksiyonları:

4.3.1. Protonlanmış 1,4-DHP'lere nükleofilik addisyon reaksiyonları:

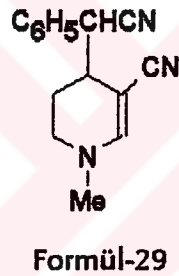
13'ün 14'e hızlı ve reversibl bir protonasyonu ve takiben suyun nükleofilik katımı ile hirosilli türev 15 oluşmaktadır (Denklem-19) (173).



Denklem-19

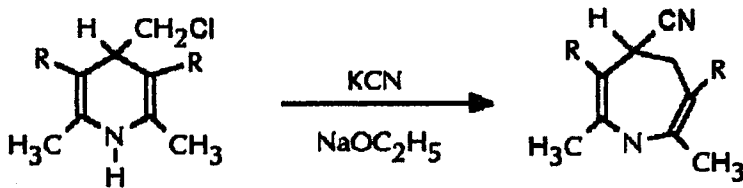
4.3.2. 1,6-DHP türevlerinin nükleofilik adisyon reaksiyonları:

Fenilasetonitril 3-siyano-1-metil-1,6-DHP ile reaksiyona girdiğinde Formül-29 ile verilen bileşik oluşmaktadır (267).



4.4. DHP'lerin Rearanjman reaksiyonları:

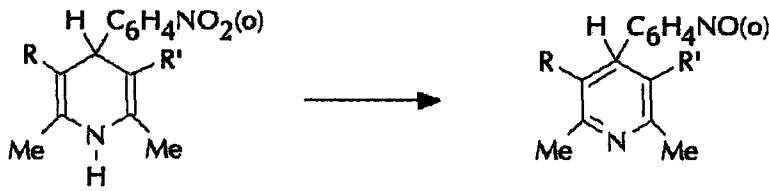
4-Klorometil-1,4-DHP'ler alkali ortamda halka büyümesi şeklinde azepinlere dönüşmektedir (Denklem-20) (264,268-270).



Denklem-20

4.5. DHP'lerin fotokimyasal reaksiyonları:

4-o-Nitrofenildihidropiridinler fotokimyasal reaksiyonlar sonucu su kaybı ile o-nitrozofenilpiridinlere dönerler (Denklem-21) (271).



Denklem-21

3,5-Diasetil-2,6-dimetil-1,4-DHP'ler ise karbonil gruplarından biri redüklenmiş olarak piridin türevlerine dönüşürler (Denklem-22) (272).



Denklem-22

4.6. DHP'lerin Spektral Özellikleri:

4.6.1. UV Spektral İncelemeleri:

DHP'ler genellikle 2 maksimum absorpsiyon bandına sahiptirler. Band I: 200-240 nm, band III: 300-400 nm bölgelerinde gözlenir. Ayrıca 3. bir band band II adı ile 250-300 nm'ler arasında 1,2- veya 1,6-DHP türevlerinde görülür. Bu moleküllerde mevcut konjugasyon farkına bağlı olarak ortaya çıkan bu bant bu izomerlerin 1,4-DHP türevlerinden ayrılmasında önemli bir spektral veridir. Sübstitüent etkileri daha çok Bant III'deki değişim ile gözlenir (173,177,273).

1,2-DHP'lerin absorpsiyonları, 1,4-izomerlere göre daha uzun dalga boyunda yer almaktadır. Maksimum absorpsiyon dalga boyu değerlerindeki azalma (3 ve/veya 5.pozisyonlardaki sübstitüentler için) sırasıyla şu şekildedir : $\text{NO}_2 > \text{COR}$, $\text{C}_6\text{H}_5 > \text{CO}_2\text{R}$, $\text{CONH}_2 > \text{CN} > \text{SO}_2\text{NH}_2$ (173,175,177,274).

Süstitüent etkileri, özellikle 1.pozisyonda gözlenir. 1-(p-süstitüefenil)-4,4-dimetil-1,4-dihidropiridinlerin maksimum absorpsiyonları dikkat çekici farklılıklar gösterir. Şöyleki; p-nitrofenil için max. abs. 413 nm iken, p-metoksifenil türevi için 278 nm olmaktadır. Diğer taraftan elektron veren trimetilsilil grubu batokromik kaymaya neden olmaktadır (173,175).

1.Konuma metil süstitüsyonu eğer 3 ve/veya 5. konjuge sistem veren yapılarda sağlanırsa önemli bir batokromik kayma göstermektedir. Oysa 1.konumda elektron çekici gruplar varsa hipsokromik kayma gözlenmektedir. Halkada diğer pozisyonların hacimli alkil grupları ile süstitüsyonu da hipsokromik kayma ile sonuçlanmaktadır.

1,4-DHP'lerde 4.konum, 1,2-DHP'lerde 2.konum süstitüsyonu genellikle hipsokromik kaymaya neden olmaktadır. Sebep olarak 3. ve 5.konumlarda yer alan kromofor gruplar ile bu hacimli gruplar arasındaki sterik kaynaklı etkileşimler gösterilmektedir. Gerçekte söz konusu gruplar yoksa spektral değişim gözlenmemesi bu sonucu doğrulamaktadır. 2,6-Dimetil-3,5-dietoksikarbonil-1,4-DHP halkasının 4.konumdan karboksilik asit veya ester ile süstitüsyonu da benzeri nedenlerle hipsokromik kaymaya neden olmaktadır (173, 175).

DHP'ler asidik ortamda dihidropiridinyum kasyonu vererek nötral ortamdaki DHP'lere oranla daha kısa dalga boyunda absorpsiyon verirler. Oysa bazik ortamda DHP'lerin zayıf asit özelliklerine dayalı anyon oluşumu ise önemli ölçüde batokromik kaymaya neden olmaktadır (173).

DHP'lerin spektral sonuçlarına solvent etkilerinin nisbeten az olduğu görülmektedir (173,275).

4.6.2. IR Spektral İncelemeleri:

IR Spektrumlarında, DHP'ler aşağıda belirtilen bandlarla karakterizeedilebilirler:

1) Bütün DHP'ler $1500-1700 \text{ cm}^{-1}$ de C=C veya C=N gerilim bandı verirler.

2) DHP halkası üzerindeki sübstitüentlerin $1700-3100\text{ cm}^{-1}$ de absorpsiyonları gözlenir (4-COMe (1700 cm^{-1}), 1-CO₂Me (1725 cm^{-1}), 3 ve (veya) 5-CO₂R ($1700-1740\text{ cm}^{-1}$), 3,5-diCOMe (1682 cm^{-1}), 3,5-diCN (2192 cm^{-1})).

3) 1-Alkil-1,4-DHP'lerin $1564-1575\text{ cm}^{-1}$ 'de karakteristik bandları gözlenir. Bütün N-nonsübstitüe DHP'lerin IR spektrumlarında $3100-3500\text{ cm}^{-1}$ de karakteristik N-H gerilim bandları vardır (173,187,268,274,276).

4.6.3. NMR Spektral İncelemeleri:

¹H NMR, 1,4-DHP'lerin yapılarının aydınlatılmasında en çok yararlanılan spektral analizlerden birisidir. DHP halkasının etilenik protonları δ 4.4-7.6 ppm kimyasal kayma değerlerini verirken, diğer protonları ise δ 3-4.5 ppm'deki sinyallerle izlenir (79,93,184,264, 269,270,274,276,277).

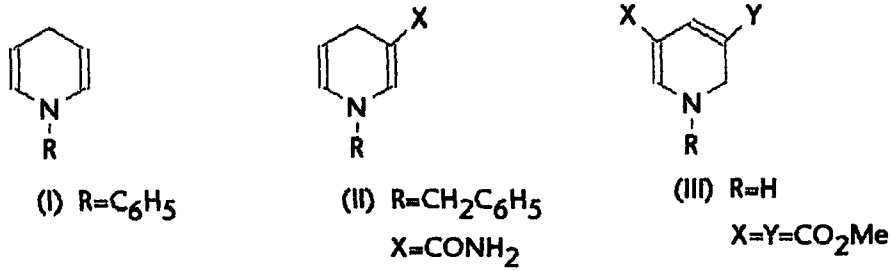
NH protonu genellikle komşusundaki (2 ve (veya) 6) protonlar ile etkileşir. Ancak bu olay solvana bağlı olarak gelişir. Örn. C₆D₆ solvanı içinde alınan spektrumda NH protonu 2,6-konumlarındaki protonlar ile yarılrken, CDCl₃'de alınan spektrumda singlet olarak gözlenir (175).

1,4-DHP halkasının 2. ve 6.konumlarındaki CH₃ grubu δ 2.23-2.50 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

3. ve 5.Pozisyonlardaki COOCH₃ grubuna ait protonlar δ 3.45-3.62 ppm'deki sinyallerle izlenir.

4.Konumda sübstitüent olarak sübstitüe benzen halkası taşıyan türevlerde 4.konum protonu δ 5.11-6.16 ppm'de gözlenmektedir (274,278).

1,4-DHP halka protonları arasında uzun alan etkileşimi gözlenir (Tablo.9) (173).



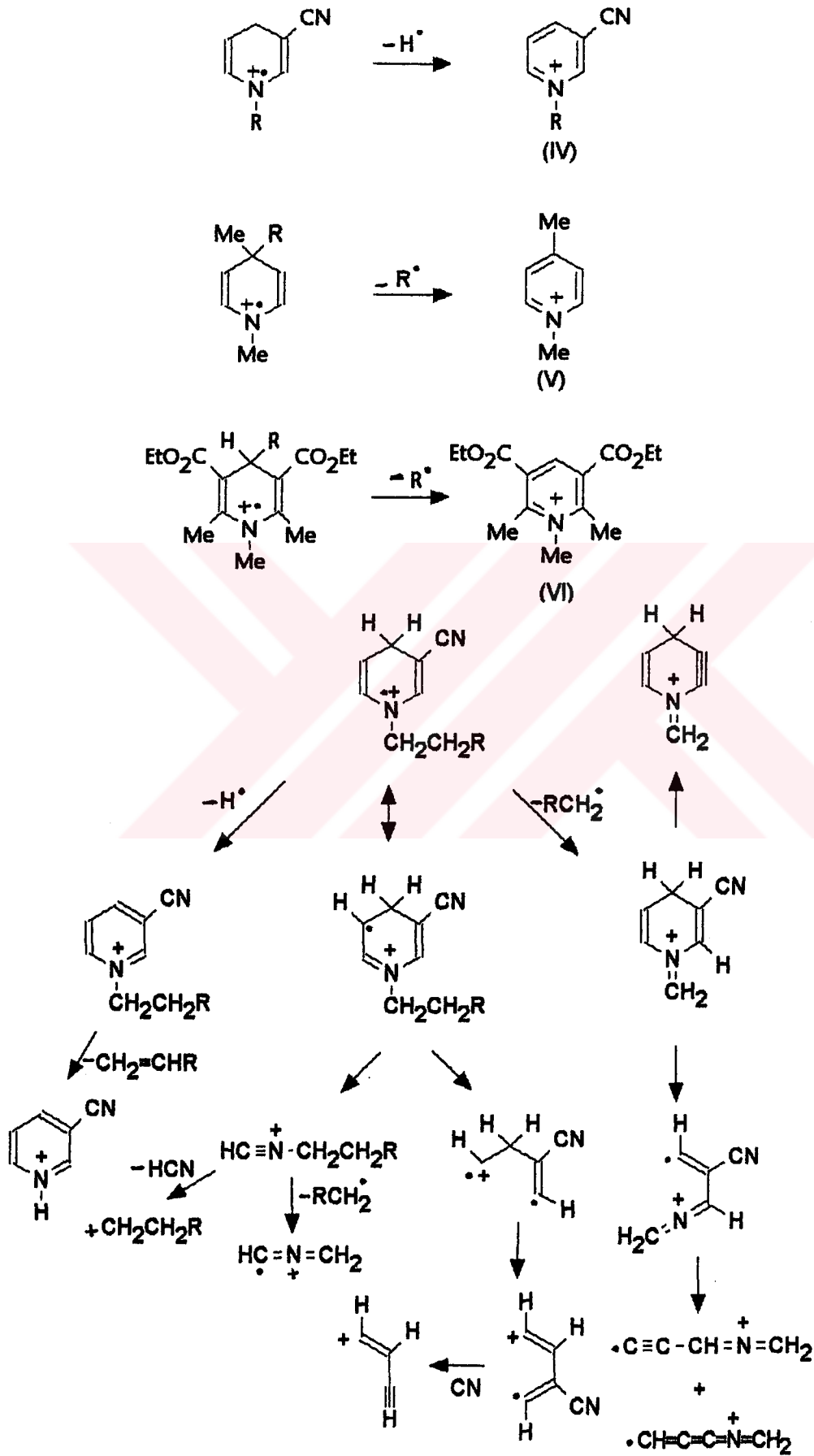
Tablo.9

Bileşik	Kimyasal Kayma- δ ppm					Etkileşme Sabiteleri, Hz									
	2H	3H	4H	5H	6H	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{2,4}	J _{3,5}	J _{3,6}	J _{4,6}	J _{2,6}	
I	6.27	4.53	2.98	4.53	6.27	9.0	3.9	-	-	1.6	-	-	-	-	
II	7.19	-	3.18	4.76	5.75	-	-	3.4	8.2	0.5	-	-	1.7	1.5	
III	5.64	-	2.51	-	2.39	-	-	-	-	0.75	-	-	1.5 ^a	-	

^a J_{1,6}= 7.0 Hz; J_{1,2}= 1.7 Hz

4.6.4. MASS Spektral İncelemeleri:

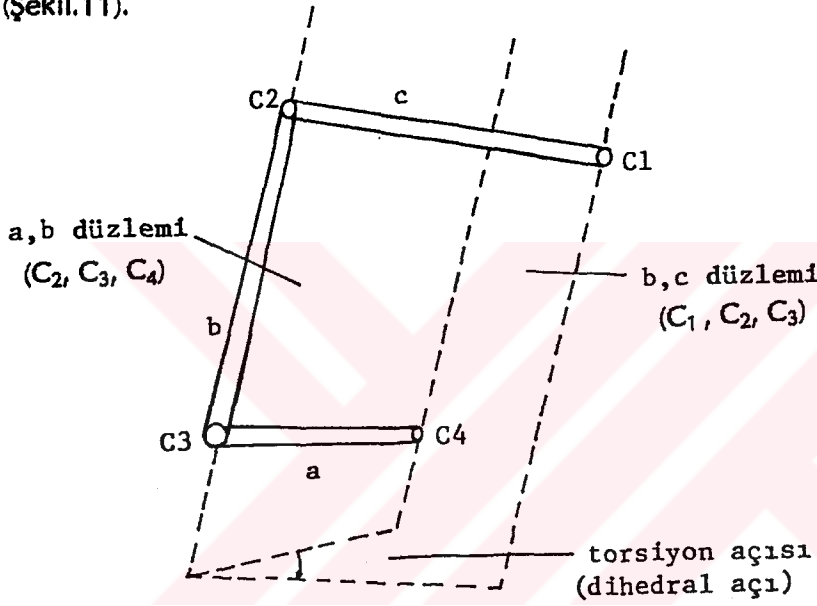
Mass spektral incelemeleri DHP'lerde en önemli fragmanın aromatik pridinyum iyonu olduğunu göstermiştir. Bu fragman, 4. pozisyondan bir hidrojen (IV) veya DHP halkasının R radikalinin kaybı (V,VI) ile oluşabilir. Diğer önemli fragmanlar ise, N-alkil sübstitüentinin kaybı, 3 ve/veya 5.konumlardaki sübstitüentlerin ayrılması ve heterosiklik halkanın açılması ile oluşan yapılarıdır (Şema.7) (173,274,279).



Şema.7 N-Alkil-3-siyano-1,4-DHP'lerin mass spektral fragmanları

4.6.5. 1,4-DHP Türevlerinin X-Işınları Kırınım Analizleri:

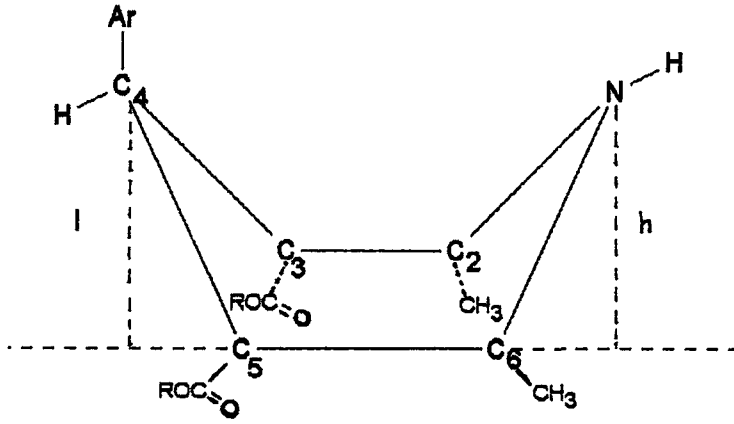
Klyne ve Pregol'a göre Moleküler konformasyon en kesin şekilde bükülme (torsiyon) açıları ile karakterize edilir (280). Bilindiği gibi planar sistemde tüm torsiyon açıları sıfırdır. Torsiyon açısı (Ψ) şöyle tanımlanabilir: Ψ (1-2-3-4) Torsiyon açısı C_1 , C_2 ve C_3 atomlarının tanımladığı düzlem ile C_2 , C_3 ve C_4 atomlarının tanımladığı düzlem arasında kalan açıdır (Şekil.11).



Şekil.11 Torsiyon açısının gösterimi

1,4-DHPLerin X-ışınları kırınımı yöntemi ile kristal yapı analizlerinin ilk kez 1961 yılında I.L. Karle (281) ve arkasından 1977 yılında Krajewski ve ark. (282) tarafından yapıldığı görülmektedir. Karle bu analizlerde N-benzil-1,4-dihidronikotinamid, Krajewski ve ark. ise 2,6-dimetil-3,5-diasetil-4-(β -piridil)-1,4-DHP moleküllerini incelemişlerdir.

Her iki araştırmacı grubunun incelemeleri; 1,4-DHP halkasının yatık kayık konformasyonunda (flat boat conformation) olduğunu, çünkü C_2 - C_3 ile C_5 - C_6 arasındaki çift bağların aynı düzlemde bulunduğunu C_2 C_3 C_5 C_6 dışında kalan C_4 ve N_1 halka elemanlarının bu düzlemin üzerinde aynı yönde hafifçe bükülerek birer tepe oluşturduklarını ortaya koymuştur. 1,4-DHP halkasının kayık konformasyonunda olduğunu daha sonra birçok araştırmacı da kanıtlamıştır (61,62,64,69,70,83,283,284).



Şekil.12 1,4-DHP halkasının konformasyonel gösterilişi

Ayrıca Krajewski ve ark. 4.konumda yer alan β -piridil halkasının (Şekil.12 Ar Grubu) DHP halka düzlemine hemen hemen dik bir düzlem içinde ve pseudo-aksiyal durumda yönlendiğini açıklamışlardır.

1978 Yılında Hempel ve ark (285) dietil 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidro-3,5-piridindikarboksilat molekülünün X ışınları kırınımı incelemeleri ile yukarıdaki bilgileri doğrulamışlar ayrıca C_3 ve C_5 de yer alan etoksikarbonil gruplarının birbirinin tersi yönde büküldüklerini belirtmişlerdir.

1980 Yılında Triggler ve ark. (61,283) kalsiyum kanal blokör etkili ve farklı sübstituentler içeren bazı 1,4-DHP türevlerinin X-ışınları kırınım analizlerini gerçekleştirmiş ve ayrıca elde ettikleri sonuçlarla biyolojik etki arasındaki bağıntıyı araştırmışlardır. Ulaştıkları bulgular, 1,4-DHP halkasının torsiyonu ile biyolojik etki arasında ilişki olduğunu göstermiştir. 1,4-DHP halka düzlemine göre halka torsiyonu arttıkça biyolojik etkide azalma gözlenmiştir. 1,4-DHP halka düzleminden aynı yönde bükülerek uzaklaşan C_4 ve N_1 deki torsiyonun çok önemli olduğu ve aynı yönde yönlenmelerine rağmen bu iki atomun aynı torsiyon açısı ile bükülmedikleri görülmüştür. C_4 deki torsiyon 1,4-DHP türevi kalsiyum antagonistlerinde daima N_1 den büyük bir değer ile izlenmektedir (283). Nitekim bazı türevler için C_4 ve N_1 'in DHP halka düzlemine uzaklığı (Şekil.12, h ve l uzunlukları) sırası ile $0.116-0.318 \text{ \AA}$ ve $0.075-0.136 \text{ \AA}$ değerleri ile gözlenmektedir (62,69,70,284).

Triggle ve ark. Karle'nin incelediği N-benzil-1,4-dihidronikotinamid molekülü ile (ki bu halkada C₄ atomu herhangi bir sübstitüent içermiyor), nifedipin ve bazı analoglarını 1,4-DHP halka torsiyonu yönünden kıyasladıkları zaman C₄ de sübstitüent içermeyen 1,4-dihidronikotinamid bileşiğinde, C₄ de fenil grubu içeren diğer türevlere oranla C₄ deki halka torsiyonunun ölçülen değerinin çok daha az olduğunu görmüşlerdir (283). Çünkü halka sübstitüentlerinin aralarındaki repulsif güç de halka distorsiyonuna yansımaktadır. Nifedipin ve benzeri türevlerde C₄ de bağ olmaksızın etkileşmeler (nonbonded interactions) çok büyük bir gerginliğe neden olmaktadır. Bu olay büyük ölçüde bu konumdaki fenil halkasının orto-sübstitüentleri ile C₃, C₅ de taşınan karboalkoksi oksijenleri; C₄ hidrojeni ile DHP halkasının C₆ atomları, N₁ ve C₂ arasındaki etkileşmelerden kaynaklanmaktadır. Söz konusu gerginlik bazı moleküler düzenlemelerle azaltılabilmektedir. Bunlardan önemli bir tanesi halka torsiyonudur. C₄ Atomunda da normal tetrahedral (109°) açısından önemli bir distorsiyonla sapma görülmektedir ve ayrıca C₄e fenil halkasını bağlayan ekzosiklik fenil-C₄ (sigma) bağı normal değerinden (1.51 Å°) daha büyük bir değer olmaktadır (61,62,283).

C₄ de yer alan fenil halkasının konformasyonu C₃ ve C₅ te yer alan karboalkoksi grupları ile ortaya çıkan etkileşmeye bağlı olarak düzenlenmektedir. Bu konformasyon C₄-fenil halkası bağı çevresindeki torsiyon açıları ile tayin edilebilir ve fenil halkasının o-, m-, p-konumlarında taşıdığı sübstitüentler ile C₃ ve C₅ teki karboalkoksi gruplarının tabiatına bağlı olarak değişmektedir. Nitekim Triggle ve ark. (283) nifedipin analogu 2,3,4,5,6-pentafluoro fenil taşıyan bileşikte fenil halkasının üzerinde bulunduğu düzlemin 1,4-DHP düzlemine hemen hemen dik ve onu 2 ye bölecek şekilde ve orto-sübstitüentin 1,4-DHP halka merkezi üzerinde yer alacak bir konformasyon gösterdiğini belirtmişlerdir.

Fenil halkası, geliştirilen tüm 1,4-DHP türevi kalsiyum antagonistlerinde pseudoaksiyal durumda gözlenirken 4,4-disübstitüe 1,4-DHP türevleri hazırlanarak yapılan karşılaştırmada 4,4-disübstitüe türevlerde biyolojik etkinin büyük ölçüde azaldığı görülmüştür. Sebep olarak ta X-ışınları kırınımı analizleri sonuçlarına göre 4,4-disübstitüe türevlerde C₄'te yer alan fenil halkasının pseudoaksiyal değil, pseudoekvatorial durumda olması gösterilmiştir (64).

Nifedipin molekülündeki 2-konum $-NO_2$ grubunun da çevredeki atomlarla etkileşmelerden korunmak için C-N bağı çevresinde yaklaşık 37° büküldüğü belirtilmektedir (283).

C_4 de fenil halkası yerine izoksazol halkası taşıyan 1,4-DHP türevlerinde de bu 5 li heterohalkanın yine bir düzlem üzerinde ve 1,4-DHP halka düzlemine dik ve aksial durumda bulunduğu ve bu 5 li halkanın 2.konumunda yer alan fenil halkasının bu kez 5 li halkaya dik bir düzlemde 1,4-DHP halka düzlemine paralel bir durumda bulunduğu gösterilmiştir. Böylece C_4 de yer alan aromatik yapılara bağlı orto-konum sübstitüentlerinin bu konumdaki etkileşmeleri en aza indirecek konformasyona sahip olmaya zorlandıkları izah edilebilmektedir (284).

1,4-DHP türevlerinde C_3 ve C_5 deki karboalkoksi gruplarının uzaysal dizilişinde de farklılıklar görülmektedir. Molekülün bu bölümündeki sterik etkileşmelere bağlı olarak ester grupları bazı türevlerde 1,4-DHP halkasının C_3-C_4 ve C_4-C_5 bağına göre 2 si de aynı yönde yönlendirilerek synperiplanar (sp) veya birisi aynı yönde (sp) diğeri ters yönde yönlendirilerek antiperiplanar (ap) diziliş gösterebilmektedir (69,70,83,94,283). Ayrıca ap, sp konformasyonunun daha uygun olduğu belirtilmektedir (83). Nifedipin molekülünde ise (Tablo.6) C_3 deki metil ester C_2-C_3 halka çift bağına göre (sp) C_5 deki izopropil ester ise C_5-C_6 çift bağına göre ap durumundadır (62).

Bu konuda literatürde farklı adlandırma ile karşılaşılabilir. Nitekim daha önce Rovnyak ve ark. (66) belirttikleri gibi (sayfa:26, Şekil.4) 4.konum fenil grubunun o-sübstitüentinin yine 4.konum H atomu ile aynı veya farklı tarafta olmasına göre syn veya antiperiplanar (sp veya ap) rotamerlerden bahsedilirken yukarıdaki literatürler sp ve ap durumu ester grupları üzerinden vermektedirler. Oysa Goldmann ve ak. esterlerdeki konformasyon değişikliğini konjuge durumdaki çift bağlarla ve cis, trans olarak vermektedir (286) (Tablo.10).

Tablo.10 1,4-DHP esterlerinin konformasyonu

	1a	1b	1c
o-Sübs. İçeren aril	0	3/10	7/10
o-Sübs. İçermeyen aril	0	14/16	2/16

Tablodan da görüldüğü gibi *trans/trans* izomere rastlanmamaktadır. Oysa *o*-konumunda sübstitüent taşıyan bir aril grubu bulunan 1,4-DHP'lerde esterlerin çoğunluğu *cis/cis*, *o*-sübstitüent taşımayan aril grubu bulunanlarda ise *cis/trans* dizilişle oluşmaktadır. Buna göre farmakolojik etkinlik için ester gruplarından en az bir tanesinin *cis* durumda olması gereğinden bahsedilmektedir.

C_3 ve C_5 teki esterlerin karbonil grupları C_2-C_3 ve C_5-C_6 arasındaki çift bağlarla konjugasyonda olup koplanarite göstermektedirler (62).

1,4-DHP halkasının C_3 ve C_5 te asimetrik ester grubu taşıdıkları durumlarda simetriklerle oranla daha yüksek biyolojik etki taşıdıkları gösterilmiştir (61,94).

Genellikle 1,4-DHP moleküllerinin N_1 üzerindeki H atomu ile komşu moleküllerin ester karbonil grupları arasında intermoleküler hidrojen bağı oluşmaktadır (61,283).

Eğer 1,4-DHP türevlerinde piridin gibi hidrojen akseptörü yapılar varsa $N_1(H)$ ester karbonil oksijenleri yerine piridil grupları ile de intermoleküler bağ yapmaktadır (282).

Biyolojik sonuçlarla moleküler yapı arasında ilişki araştırıldığında *o*,sübstitüe analogların genel olarak daha etkili türevler olduğu ve etkinin *o*->*m*->*p*- olduğu belirtilmektedir (61).

Ayrıca izole kalp kasında, negatif inotrop etki ile sübstitüent sabitesi β_1 (sübstitüentlerin minimum genişlik ölçümü) arasında yüksek bir korelasyon bulunduğu bildirilmektedir. Buna göre moleküller arasında çok küçük topolojik farklılıklarla çok büyük etki farkının ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Bunun için de biyolojik etki ile çok iyi korrelasyon veren bir veya birçok yapısal parametreler X-ışınları kırınımı incelemeleri ile sağlanabilir (61).

Nifedipin benzeri 1,4-DHP türevlerinden 3,5 ve 2,6 disimetrik grup içeren 3-NO₂ fenil taşıyan nilvadipin molekülünde gerçekleştirilen X-ışınları kırınımı incelemeleri ile şu sonuçlar alınmıştır (62) 1,4-DHP halkası kayık konformasyonundadır, yine C₄ de fenil halkası pseudoaksial durumdadır, C₃ ve C₅ deki ester gruplarının karbonil oksijenleri halkanın komşu çift bağları ile konjuge olup ko-planarite gösterir. Fenil ve DHP halkalarının sübstitüentleri arasındaki sterik etkileşmeler; - DHP halkasının torsiyonu

- Fenil halkasının C₄ ile arasındaki bağın uzunluğunun artması
- Fenil halkasının 3-NO₂ grubunun hacimli ester gruplarından

uzaklaştırılabilmesi için bükülmesi

- C₃ deki metil esterinin sp, oysa izopropil esterinin ap durumun-

da yer alması ile minimuma indirilmeye çalışılmaktadır.

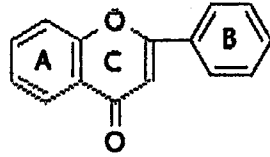
Bu çalışmada ayrıca, Triggle ve ark. gözlemlerinin aksine, nilvadipinde 1,4-DHP halka torsiyonu nifedipinden yüksek olmasına yani 1,4-DHP kayık formu nifedipinde daha yatık olmasına rağmen biyolojik aktivitenin nilvadipinde nifedipinden 5-16 kez daha büyük olduğu saptanmıştır. Buna dayanarak 1,4-DHP halkasındaki farklı ester yan zincirlerinin aktiviteye katkılarının olabileceği ve bu yönde yeni araştırmaların yapılması önerilmiştir (62).

Tasarlanan DHP-'il Flavon türevlerinin Flavonoid bölümü yönünden de ele alınıp literatür incelemesi yapılmış ve elde edilen bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

5. FLAVONOİDLER:

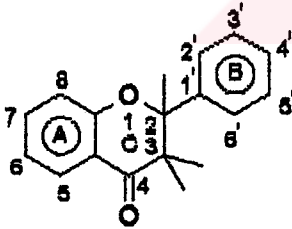
Bitkiler aleminde çok sayıda familyaya ait yüzlerce bitki türünden pek çok flavonoid türevi bileşik izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Günümüzde sentezi yapılmış birçok flavonoid türevi bulunmaktadır (287).

Flavonoidler, doğal ürünlerde aglikon, glikozit ve metillenmiş türevleri olarak bulunurlar. Flavon molekülü Formül.30'da görüldüğü gibi 2.konumda fenil (B) halkası taşıyan



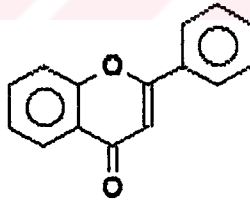
Formül-30

6 üyeli bir hetero halka (C) ile kondanse halde bir benzen halkası (A) ihtiva eder. 2-Fenil kromon halka sistemi olarak adlandırılabilir. C halkası olarak nitelenen γ -piron (flavon, flavanol) veya dihidro türevi (flavanon, flavanol) şeklindedir. Benzen sübstitüentinin 2. pozisyon (flavonoid) ya da 3. pozisyonda (isoflavonoid) olmasına göre farklı isimler alır. Antosiyanidin, şalkon ve auron türevleri de bu grupta incelenebilirler (Şekil.13).



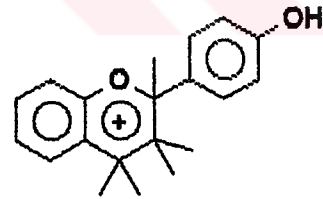
Flavanon

(3-OH) Flavanol



Flavon

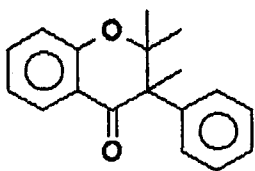
(3-OH) Flavanol



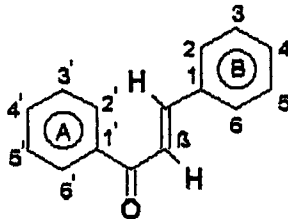
Antosiyanidin

(3-OH) Kateşin

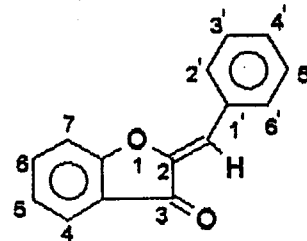
(3-OH) kondanse tanen



İsoflavon



Şalkon



Auron

Şekil.13 Flavonoid Türevleri

Flavonlar, flavanonlardan C₂-C₃ arasındaki çifte bağ (=) ile farklılanırlar.

Antosiyanidinler ise C halkasındaki değişiklik ile farklılık gösterirler. Ancak biyolojik özellikleri flavonoidlere benzerdir.

Doğal flavonoidler 3,5,7,3',4' ve 5' konumlarından hidroksillenmiş yapıya sahiptirler. Glikozitlerde, glikozidik bağ 3 veya 7. konumlarda olur. Karbohidrat olarak L-Ramnoz, D-Glukoz, Glukoramnoz, Galaktoz veya Arabinoz bulunur (288,289).

5.1. Flavonoidlerin Biyolojik Etkileri:

5.1.1. Flavonoidlerin Çeşitli Enzim Aktivitelerine Olan Etkileri:

5.1.1.1. Flavonoidlerin ilaç metabolize edici enzim sistemlerine etkileri:

Brouard ve arkadaşlarının (290); flavon veya Quercetin'in ilaç metabolize edici enzim sistemlerindeki etkilerini inceleme sonuçları şöylece verilebilir:

1. Flavon %0.25 konsantrasyonda, mikrozomal ve sitoplazmik proteinler ve sitokrom P-450 içeriğinde önemli bir artışa neden olmaktadır.

2. Quercetin ile hepatik etoksiresorufin, pentoksiresorufin ve etoksikumarin deetilaz aktivitesinde kontrol seviyesine göre sırası ile 20, 30 ve 2.5 kez yükselme olmuştur.

3. Hepatik UDP-glukuronil transferaz ve glutation transferaz aktivitelerinde 3-4 kez artışa neden olmaktadır.

Bu sonuçlar, flavonun fenobarbital ve metilkolantren tipi indüksiyon oluşturduğu ve konjuge enzimler üzerindeki etkisinin doku spesifik olduğunu ortaya koymuştur.

5.1.1.2. ATP az'a Etki:

Quercetin ve rutin'in ATP az aktivitesi ve actomyosin superprecipitation'unu etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmada 20 µmol/l gibi düşük konsantrasyonda bu flavonoidlerin, ATP az aktivitesindeki yükselme ile myosin yapısında konformasyonel değişikliklere, daha yüksek

konsantrasyonlarda da hem ATP az aktivitesi hem de actomyosin superprecipitation'unda inhibitör etkiye neden olduğu saptanmıştır. Konformasyonel değişikliklerin, myosin aktif merkezine yakın regülatör kısma flavonoidin bağlanması sonucunda olduğu ileri sürülmüştür (291).

5.1.1.3. Na^+-K^+ -ATP az'a Etki:

15 Flavonoidin, Na^+-K^+ -ATP az'ın hidrolitik aktivitesi üzerindeki etkisi araştırılmış ve bileşikler arasında en etkili türevin, $IC_{50}=257-320 \mu M$ ile 2. konumda fenil yerine sikloheksil grubu taşıyan türev olduğu saptanmıştır (292).

5.1.1.4. Hyalüronidaz'a Etki:

Hyalüronidaz inhibitör etki yönünden incelenen flavonoidler için alınan sonuçlara göre inhibitör etki için aşağıdaki moleküler yapı zorunlu görülmüştür (293).

- a) 2 ve 3. karbonlar arasında çifte bağ,
- b) 5, 7 ve 4'. konumlarında nonsüstitüe hidroksil,
- c) 4. konumda keton grubu.

5.1.1.5. DNA ve RNA Polimeraz'a Etki:

Flavonoid bileşiklerinin DNA ve RNA polimeraz inhibitörü özellikle oldukları belirlenmiştir (294,295).

5.1.1.6. NAD(P)H Quinone Akseptör Oksidoredüktaz'a Etki:

Oroxylin A, baicalein ve wogonin'in glukuronid konjugatları sıçan karaciğer NAD(P)H quinone akseptör oksidoredüktaz inhibitörü olarak incelenmişlerdir (296). Baicalein ve oroxylin A 7-O-glukuronidleri, wogonin-O-7-glukuronidden yaklaşık 7 kez daha aktif bulunmuştur.

5.1.1.7. Laktat dehidrogenaz (LDH)'a Etki:

Matagne ve Hamoir, O-(β -hidroksietil)rutosid'in laktat dehidrogenaz'daki etkisini tanımlamışlar ve bu bileşiğin glikolizisi azaltıcı bir şekilde LDH seviyesini etkilediğini saptamışlardır (297).

5.1.1.8. Pirolilhidroksilaz'a Etki:

(+) Catechin'in pirolil hidroksilaz'ı inhibe ettiği bulunmuştur. Pirolil hidroksilaz aktivitesi, insan deri fibroblastlarına 2×10^{-4} M (+) catechin inkübe edildiğinde önemli oranda azalmaktadır (298).

5.1.1.9. Sialidaz'a Etki:

103 Flavonoidin, substrat olarak p-nitrofenil N-asetil- α -D-neuraminat kullanılarak sıçan karaciğer sialidazını inhibe etme özellikleri incelenmiştir. Isoscutellarein-8-O-glukuronid ($IC_{50}=40 \mu M$) oldukça potent aktivite göstermiş ve sialidazın non-kompetitif inhibitörü olarak saptanmıştır (299).

5.1.1.10. Aldoz Redüktaz'a Etki:

1975 yılında Varma ve arkadaşları (300) flavonoidlerin lens aldoz redüktaz inhibitörü olduklarını saptamışlar ve quercetin, quercitin ve mirisitin bilinen aldoz redüktaz inhibitörlerinden (AY-22,284 ve 3,3'-tetrametilenglutarik asit) daha etkili olduklarını belirtmişlerdir.

Daha sonraki yıllarda da bu konudaki çalışmalar devam etmiş ve yapı aktivite ilişkileri ortaya konmuştur (301-306):

1. Flavonların etkisi flavanonlardan daha yüksektir.
2. Şalkon ve flavonların inhibitör etkileri aynıdır.
3. Fenolik yapının eterik yapıya dönüşümü, (A) halkasındaki 7-OH'in bir disakkarit ile glukosidasyonu inhibitör aktiviteyi azaltır.

4. 5. ve 6.Konumdaki OH gruplarının metilasyonu inhibitör aktiviteyi ya artırır ya da etkilemez, aynı şekilde 3. konuma metoksi grubunun girmesi inhibitör gücü değiştirmez.

5. 7. ve 8.Karbondaki OH gruplarının metilasyonu, (B) halkasındaki hidroksil gruplarının sayısının 2'ye çıkarılması inhibitör etkiyi artırır. Ancak daha fazla hidroksil grupları etkiyi azaltır.

Sonuç olarak (A) halkasında hidrofobik, (B) halkasında hidrofilik sübstitüentlerin bulunması inhibitör etkiyi geliştirmektedir.

5.1.1.11. *Kateşol-O-Metiltransferaz (COMT) İnhibisyonu:*

Yapılan çalışmalarda COMT'nin flavonoidler tarafından inhibisyonu tesbit edilmiş ve yapı aktivite ilişkileri incelenmiştir:

1. En güçlü inhibitörler (B) halkasında kateşöl yapısı taşırlar.
2. 2. ve 3.Konumlar arasındaki çifte bağ veya 4.konumdaki karbonil grubu olmazsa inhibitör etki azalır.
3. Flavonoid glikozitleri aglikonlarından daha az inhibisyon yaparlar (287).

5.1.1.12. *Ribonükleaz İnhibisyonu:*

Mori ve Naguchi, öküz pankreas ribonükleazında bazı flavon ve flavonollerin etkisini araştırmışlar ve ribonükleaz 1'in aktivitesinin 7, 3' ve 4' pozisyonlarında 3 hidroksil grubu taşıyan bileşiklere önemli ölçüde inhibe edildiğini göstermişlerdir. Flavanon ve flavanonoller etki göstermezler. Bundan dolayı 2 ve 3.konum arasındaki çifte bağ ve 4.konumdaki karbonil grubu flavonoid bileşiğinin ribonükleaz aktivitesini inhibe etmesi için gerekli görülmektedir. Ayrıca, flavon ve flavonollerin inhibitör etkisi kısmen 5,6 ve 7.pozisyonlardaki hidroksil gruplarına, kısmen de 3', 4' ve 5' konumlarındakilere bağlıdır. Flavon ve flavonol glikozitleri hemen hemen etkisizdir (307).

5.1.1.13. cAMP ve PDE'e Etki:

Çeşitli flavonoid bileşiklerinin cAMP PDE'ı güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiş ve bu konuda yapı etki ilişkileri ortaya konmuştur (308-313). Buna göre, flavanol > flavon veya antosiyanidin > flavanon veya flavanonol > kateşhin olarak inhibitör özelliğın şiddeti belirlenmiştir. Yapı etki ilişkileri yönünden elde edilen sonuçlar da şöylece verilebilir:

1. C.5'deki OH grubu kaldırılırsa veya C.7'deki OH metillenirse aktivite azalır, C-Glikozitlerin hemen hepsi zayıf inhibitördür ve O-Glikozitler flavonlardan daha az potentdirler.

2. 2.C ve 3.C arasındaki (=)bağ doyurulursa, doymamış homologundan daha az güçlüdür.

3. O-Metilli flavonlar, hidroksi flavonlardan daha yüksek aktiviteye sahiptir.

4. C.3 ve C.4'e bir OH ilavesi ve C.4'deki karbonil aktiviteyi önemli ölçüde artırır.

5.1.1.14. Protein Kinaz C'e Etki:

Quercetin'in, protein kinaz C (PKC)'yi bifazik olarak etkilediği belirlenmiştir. Quercetin düşük konsantrasyonda enzim aktivitesini stümüle ederken, yüksek konsantrasyonda inhibitör etki göstermiştir (314).

Bu konuda yapı aktivite ilişkileri ele alındığında şu sonuçlar bulunmuştur (315):

1. Quercetin, luteolin ve fisetin de görüldüğü gibi flavon ve flavonoller PKC'nin en güçlü inhibitörleridir.

2. 3'-OH grubunun eliminasyon veya metilasyonu apigenin ve isorhamnetin'de görüldüğü gibi inhibitör etkiyi düşürür.

3. Flavonol ve flavonların inhibitör gücü glukozidasyon (rutin) veya halka OH'lerinin metilasyonu (nobiletin ve tangeretin) ile elimine edilmektedir.

4. C2-C3 arasındaki (=) bağıın doyurulması ile elde edilen flavanonol ve flavanonların PKC inhibitörü olarak aktiviteleri yoktur.

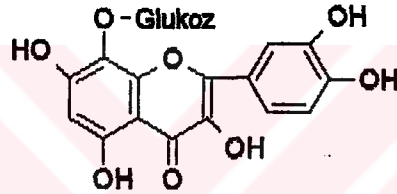
5. Şalkon ve floretin orta düzeyde inhibitör aktivite gösterirler.

Aynı zamanda flavonoidler protein tirozin kinaz aktivitesini de inhibe etme özelliğine sahiptirler (316-318).

5.1.2. Flavonoidlerin SSS'ne Etkileri:

5.1.2.1. Analjezik Etki:

Flavonoid türevi olan gossypin'in (Formül.31) analjezik aktivitesinin olduğu belirlenmiş ve bu etkide opiat reseptörlerinin rolü olduğu sonucuna varılmıştır (319).

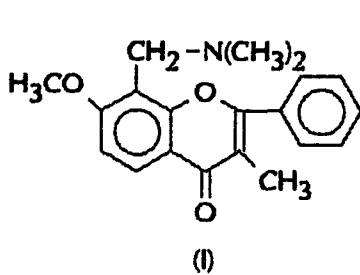


Formül.31

Sentezlenen çeşitli flavonoid türevlerinin önemli analjezik aktivite gösterdiği ve kimyasal yapının aktiviteyi nasıl etkilediği belirlenmiştir. Şöyleki; flavon iskeletinin analjezik özelliği vardır. 5.Konumun süstitüe edilmesi analjezik gücü artırır. Glukozitler OH türevlerine göre daha fazla analjezik özelliğe sahiptir (320).

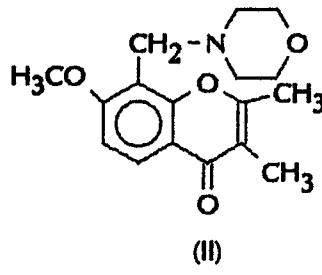
5.1.2.2. Analeptik Etki:

Formül-32 ve Formül-33'deki bileşiklerin analeptik özellikleri, pentobarbitalin toksik etkisini antagonize etmek üzere incelenmiş ve her iki bileşiğin de bemegrinde, picrotoxin ve metrazol'den daha aktif oldukları bulunmuştur (321).



(I)

(Formül-32)



(II)

(Formül-33)

5.1.3. Flavonoidlerin Otonom Sinir Sistemine Etkileri:

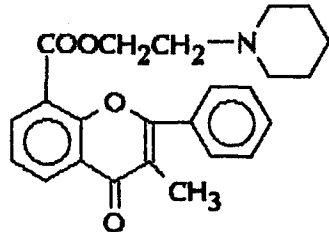
*β*Adrenerjik Blokör Etki:

Kromon ve flavon grubu propranolol tipi seçici *β*-adrenerjik blokör bileşiklerin olduğu tesbit edilmiştir (322). Bu türevlerden bazılarının, propranolol ile karşılaştırıldığında *β*-blokör etkilerinin olduğu, ancak bu etkinin çok önemli olmadığı da belirtilmektedir (323).

(3-fenil-7-flavonoksi)propanolaminlerin *β*-adrenerjik reseptörleri antagonize etmeksizin myokardial epinefrin tüketimi ile spontan hipertansif sıçanlarda arteriyal kan basıncını azalttığı gösterilmiştir. Yapı olarak bu bileşikler, *β*-adrenerjik blokör bileşiklere benzemelerine rağmen, aktiviteleri *β*-adrenoseptörlerin inhibisyonu şeklinde değildir. Antihipertansif aktivite ile myokardial epinefrin tüketimi arasında iyi korelasyon vardır. Sadece 8-süstitüe analogunun *β*-antagonist olduğu bulunmuştur (324).

5.1.4. Spazmolitik Etki:

a) Flavoxate: (Formül-34)



Formül-34

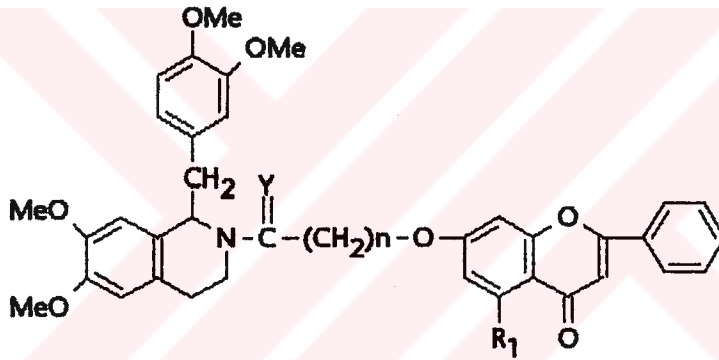
Düz kaslar üzerinde antispazmodik etkili bir bileşiktir ve seçici olarak pelvik organlarda etkilidir. Papaverinden daha düşük akut toksisiteye sahiptir. Kobay trakea'larındaki histamin kontraksiyonu ve safra bezlerindeki asetilkolin kontraksiyonuna karşı antispazmodik aktivitesi hariç papaverinden daha yüksek terapötik indekse sahiptir. Kobayda In Vivo intestinal kasılmalarda papaverinden daha az etkilidir. Flavoxatı papaverinden ayıran önemli

bir özellik analjezik ve lokal anestezik aktivitesinin olmasıdır. İlacın analjezik etkisi aminopirin ile karşılaştırılabilecek düzeydedir (325).

b) Tetrahydroizokinolein alkoksiflavonlar (Formül-35) ve N-[(7-flavoniloksi)asetil]-tetrahydro- papaverin türevleri (Formül-36):

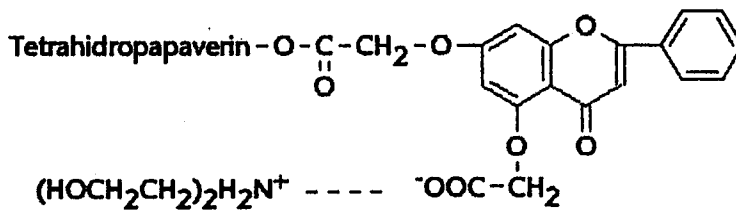
BaCl₂ ile kastırılmış izole kobay duodenumunda papaverinden %20 daha fazla spazmolitik etki göstermişlerdir.

N-[(5-karboksimetilflavon-7-il)oksiasetil]tetrahidropapaverin (Formül-36) izole kobay ileumunda KCl veya histamin kasılmasını IV olarak 17mg/kg dozda inhibe etmektedir (326).



Y= H₂ veya O; n=1-5; R'=H, OH

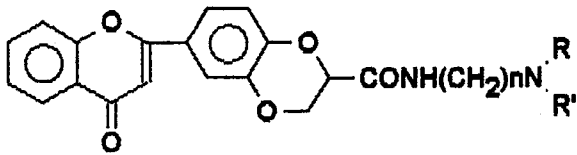
Formül-35



Formül-36

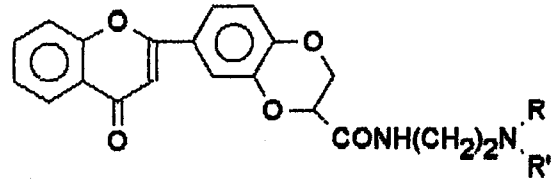
c) 1,4-Benzodioksan yapısı taşıyan flavon türevi bileşiklerin (Formül-37-39) sentezleri gerçekleştirilmiş ve asetilkolin, BaCl₂ ve histamin agonistlerine karşı spazmolitik aktiviteleri

incelenmiştir. Çalışma sonucunda, bu bileşiklerin önemli oranda antagonist aktivite gösterdiği saptanmıştır (327-330).

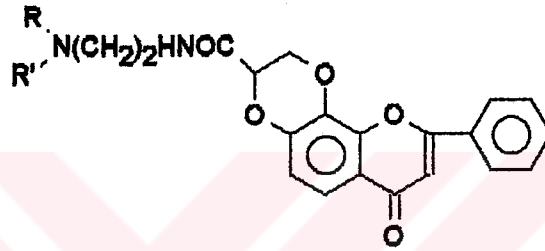


$n=2,3$

Formül-37



Formül-38

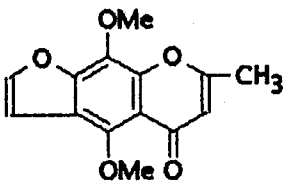


Formül-39

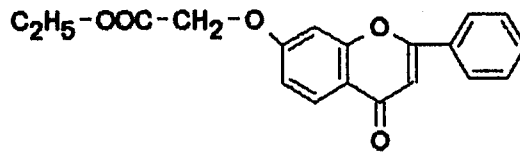
5.1.5. Flavonoidlerin Kardiovasküler Sistemdeki Etkileri:

5.1.5.1. Antianjinal Etki:

Koroner dolaşımında flavonoidlerin etkisi üzerindeki çalışmalar khellin (Formül-40) ve türevleri ile başlamış, recordil (Formül-41) ile devam etmiştir.



Formül-40



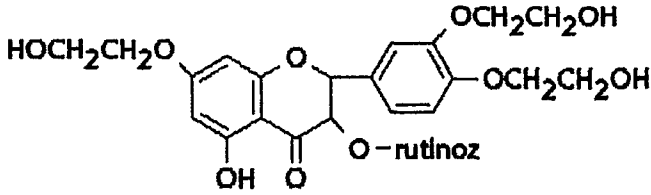
Formül-41

Khellin: Koroner vazodilatör aktivitesi ve anjina'daki etkisi ile bilinen doğal bir bileşiktir.

Oxiflavil-Recordil®: Anjinal sendromların tedavisinde tavsiye edilmektedir (287).

5.1.5.2. Flavon Türevlerinin Kapiller Rezistansı Artırıcı Özellikleri:

O-(β -hidroksietil)rutozit (Paroven[®], Venoruton[®]) (Formül-42):



Semisentetik bir flavonoiddir. 3 farklı oral dozda bu bileşiğin kapiller rezistansdaki etkisi incelenmiş ve uygulamadan 1 h sonra oluşan artışın 4-5h devam ettiğini belirtmiştir (331).

Diosmin (Daflon[®]): (Formül-43)



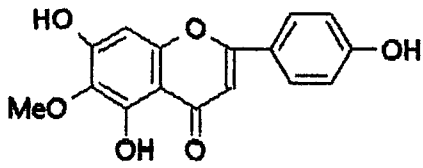
Diosmin kapiller rezistansı artırmasının yanı sıra permeabiliteyi de azaltmaktadır (287).

5.1.5.3 Flavonoidlerin Atherosklerozis'e Etkileri:

Quercetin'in in vitro olarak kan plazmasındaki kolesterolün total seviyesini düşürdüğü belirlenmiştir. Bundan sonra da birçok çalışmada flavonoidlerin atherosklerozdaki koruyucu etkileri araştırılmıştır (287).

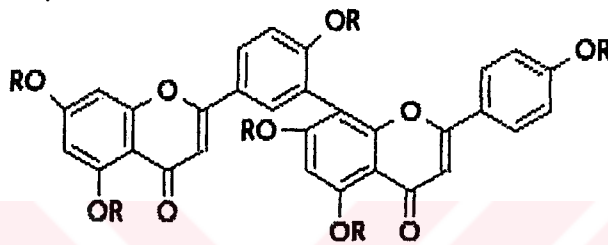
5.1.5.4. Platelet Agregasyonunun İnhibisyonu:

Hispidulin , adenzin-5'-monofosfat, araşidonik asit, paf-acether ve kollagen'in neden olduğu platelet agregasyonunu inhibe etme özelliğine sahiptir (Formül-44) (332).



Formül-44

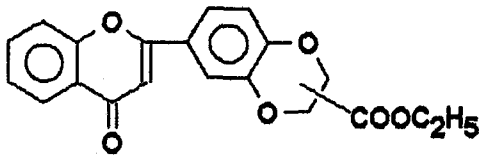
Biflavonoidlerin (amentoflavon) (Formül-45), potent platelet fonksiyonu inhibitör etkileri görülmektedir. Amentoflavon'un basit kimyasal modifikasyon ürünü amentoflavonheksaasetat türevinde Formül-45 farmakolojik aktivitenin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir (333).



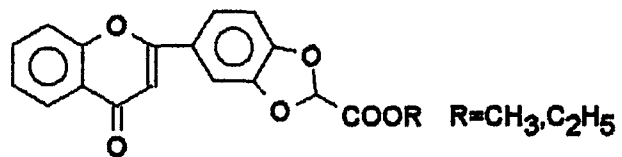
R= H Amentoflavon
R= COCH₃ Amentoflavon heksaasetat

(Formül-45)

Yapısında 1,4-Benzodioxan grubu taşıyan türevlerin sentezi gerçekleştirilmiş ve bu bileşiklerin (Formül-46,47) ADP, kollajen ve trombin (veya kalsimisin) tarafından oluşturulan platelet agregasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir (334,335).



Formül-46



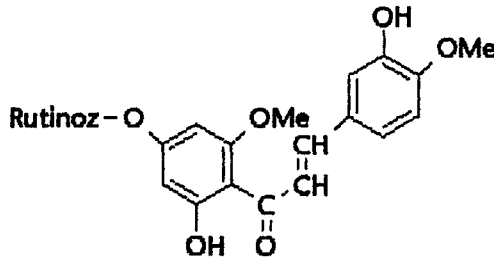
Formül-47

5.1.5. Sindirim Kanalında Etkili Flavonoidler:

5.1.6.1. Antiülser Etki:

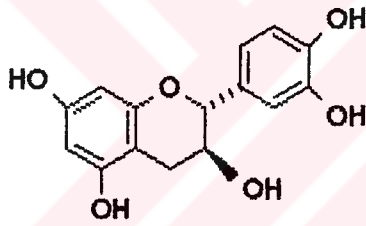
Vogin ve Rossi hesperidin metil şalkon (Formül-48) ve çeşitli biflavonoid komplekslerini ya tek ya da askorbik asitle kombine halde gastrik ülserde incelemişlerdir.

Çeşitli nedenlere bağlı ülserasyonlarda, bu flavonoidlerin sadece histamin ülserinin şiddetini azalttığını belirlemişlerdir (336).



Formül-48

(+)-Siyanidol-3'ün (Formül-49) gastrik antiülser aktivitesi çeşitli deneysel ülserlerde incelenmiş ve spesifik bir histidin dekarboksilaz inhibitörü olduğu saptanmıştır (337).



Formül-49

3,5,7-Trihidroksi-2-(3,4-dihidroksifenil)-1-benzopirilium klorür (IdB 1027) 100-400 mg/kg dozda intragastrik alındığında transmukozal potansiyel farklılıktaki düşmeyi ve asetil salisilik asitin neden olduğu H^+ geri difüzyonundaki yükselmeyi inhibe etmektedir. Ayrıca 50-200 mg/kg dozda gastrik bikarbonat sekresyonunu yükseltmektedir. Bu sonuçlar, IdB 1027'nin gastroprotektif aktivitesinin, gastrik mukozal barier'in etkinliğindeki yükselme ile düzenlendiğini ortaya koymaktadır (338).

5.1.6.2. Antihepatotoksik Etki:

Flavonoidlerin antihepatotoksik aktivitesini ilk kez Hahn ve arkadaşları silybum marianum'dan elde edilen flavonolignan silibin üzerindeki araştırmaları sonucu belirtmişlerdir

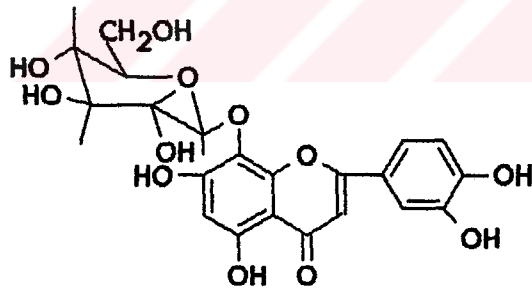
(339). Aynı yıllarda Vogel de çeşitli nedenlere bağlı deneysel karaciğer hasarına karşı en iyi sonuçları silimarin uygulamasının sağladığını açıklamıştır (340).

Silimarin; silibin, silidanin ve silikristin'in karışımıdır. Silimarin, kemik iliği hücrelerindeki RNA'ya (^3H)-uridin alınımını artırmaktadır. Bu stimulatör etki, selüler polimeraz aktivitesindeki artış ile ilgili değildir ve flavonoidin, membran düzeyinde görev yapan (^3H)-üridin permeabilitesini artırmaya bağlı olduğu ileri sürülmektedir (341).

5.1.7. Antienflammatuar Etkileri:

Flavonoidler araşidonik asit metabolizmasını etkilemektedirler. Çünkü araşidonat-5-lipooksijenaz inhibitörü özellikte bileşiklerdir (342-346).

Villar ve arkadaşları, *Sideritis mugronensis*'den izole edilen hypolaetin-8-glukozit'in (Formül-50) antienflammatuar ve antiülser etkilerini tesbit etmişler ve aspirin tipi antienflammatuar ilaçlara alternatif olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (347).



Formül-50

Tubaro ve arkadaşları tarafından kamferol-di-kumaroil glukozidin (KCG) ödem oluşumu ve granülosit infiltrasyonundaki etkisi, referans ilaç olarak indometazin ve hidrokortizon kullanılarak incelenmiş ve verilen dozlarda global ödem oluşumunun KCG tarafından %54 oranında azaltılırken, indometazin ile %20 oranında azaldığı saptanmıştır (348).

Fawzy ve arkadaşları flavonoidlerin PLA2'yi (fosfolipaz A2) inhibe ettiklerini göstermişlerdir (349).

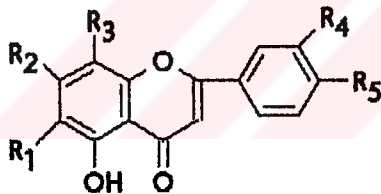
Flavonoidlerin soybean-lipooksijenaz-1 üzerindeki etkisi araştırılmış ve Quercetin'in lipooksijenazı %42 oranında inhibe ederek en aktif bileşik olduğu belirtilmiştir (350).

Ayrıca flavonoidlerin prostoglandin E₂ (PGE₂) ve leukotrien B₄ (LTB₄) konsantrasyonunu azalttığı tesbit edilmiştir (351).

5.1.8. Antioksidan Etkileri:

Tymus vulgaris'den izole edilen flavonoidlerin (Tablo-11) antioksidan etkileri α -tokoferol ve sentetik bir antioksidan olan BHT (tert-butil-4-hidroksitoluen) ile karşılaştırılmıştır. İncelenen bileşiklerden 2, 4, 5'in α -tokoferol'den daha etkili, BHT ile ise aynı düzeyde aktivite gösterdiği saptanmıştır (352).

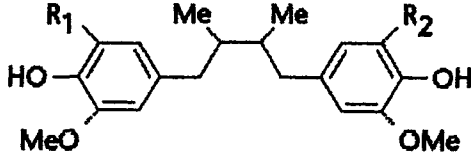
Tablo-11 Antioksidan etkili flavonoid türevleri



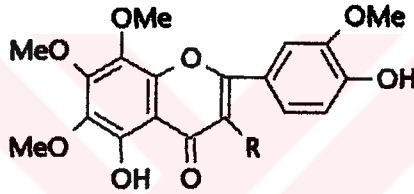
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Flavon 1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OH
Flavon 2	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH
Flavon 3	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OH
Flavon 4	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OH
Flavon 5	H	OCH ₃	H	H	OH
Flavon 6	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃

Diğer bir çalışmada, ligan (dihidrogayaretik asit 1, gayakasın 2, izopregomisın 3) ve flavonoidler (3'-metoksikalilopterin 4, 7'-metil-sudankitin 5) (Şekil-14) antioksidan etki

yönünden incelenmiş ve lignan türevlerinin propil gallat'a eşdeğer yüksek antioksidan aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Flavonoid bileşikleri ise lignan türevlerinden daha az aktif bulunmuştur (353).



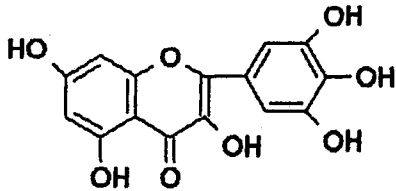
- 1 $R_1 = H, R_2 = H$
- 2 $R_1 = H, R_2 = OMe$
- 3 $R_1 = OMe, R_2 = OMe$



- 4 $R = OMe$
- 5 $R = H$

Şekil-14 Antioksidan etkisi incelenen flavonlar

Bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan flavonoid ve lignanlar fenolik-OH gruplarına göre antioksidan aktivite gösterirler. Mirisetin (Formül-51) B halkasında 3 OH grubu ile flavonoidler içinde en aktif olanlardan biridir (354).



Formül-51

5.1.9. Kemoterapötik Etkileri:

5.1.9.1. Antibakteriyal Etki:

(-)-Epigallokateşin ve 28 benzer bitki flavonoidinin proteus vulgaris ve staph.aureus'a karşı antibakteriyal aktiviteleri incelenmiş ve B halkasında serbest 3',4',5'-tri-OH ve 3.konumda serbest OH'in antibakteriyal aktivite için gerekli olduğu saptanmıştır (355).

5.1.9.2. Antiviral Etki:

Flavonoidlerin antiviral etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir, fakat aktivitelerini geliştirmek için bu bileşikler üzerindeki sentetik modifikasyonlar henüz yeterli değildir. Flavonoidlerin bu etkileri için birçok bileşik üzerinde çalışılmış ve yapı aktivite ilişkileri ile birlikte antiviral aktiviteleri ortaya konmuştur (356-361).

5.1.9.3. Antitümoral Etki:

Flavonoidlerin bitkilerde oldukça yaygın miktarda bulunduğu ve sindirim sisteminde kanseri önleyecekleri ve buna bağlı olarak, insan karsinogenezisinde yeni kimyasal koruyucu bileşikler olarak yararlı olacakları ileri sürülmektedir (365).

Yapılan birçok çalışmada, flavon türevlerinin antitümör özelliklerinin varlığı gösterilmiştir (363-372).

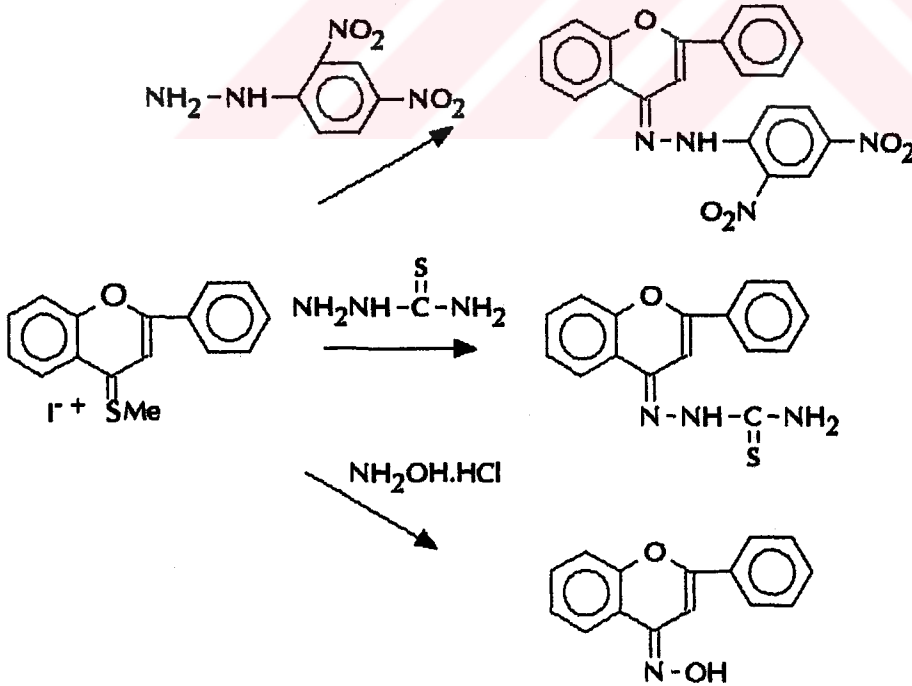
Flavon-8-Asetik Asit: Bu bileşik Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique tarafından yüksek antienflammatuar etki gösterebilecek bir türev olarak tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Ancak hayvanlarda antitümör etkisi incelendiğinde özellikle ilaca karşı dirençli bir tümör çeşidi olan kolon adenosarkoma 38'e karşı oldukça kuvvetli bir etki gösterdiği saptanmış ve klinik çalışmalara gidilmiştir. Flavon-8-asetik asit ele alınarak in vitro, in vivo, klinik ve farmakokinetik olarak birçok araştırma gerçekleştirilmiştir (373-392).

5.2. Flavonların Kimyasal Reaksiyonları:

Çifte bağ ve karbonil grubu konjuge bir sistemdir ve çifte bağ çeşitli şekillerde redüksiyona ve katım reaksiyonlarına uğratılabilir. Bu konudaki bilgiler sentez yöntemlerinde verilmiştir.

Flavonlar, 3. yada 5. konumlarında hidroksil grubu içerdiklerinde, karbonil grubu ile oluşan hidrojen bağları nedeniyle bazisiteleri azalmaktadır (393).

Flavonlar, karbonil grubunun fonksiyonel reaksiyonlarını genellikle vermezler. Ancak bunların kükürtlü analogları olan 4-tiyoflavonlar, hidroksilamin ve hidrazin hidrat ile tekabül eden imin türevlerini oluştururken (394,395), 4-tiyoflavonlardan daha fazla reaktif olan bu bileşiklerin metil iyodürleri ile oksim, semikarbazon ve hidrazonların oluştuğu bildirilmiştir (395) (Şema-8). Flavonlar ile sadece 2,4-dinitrofenilhidrazin reaktifi ile ilgili türev oluşturulmuştur ki, burada kullanılan reaktif bazisitesi en az olanıdır (396).

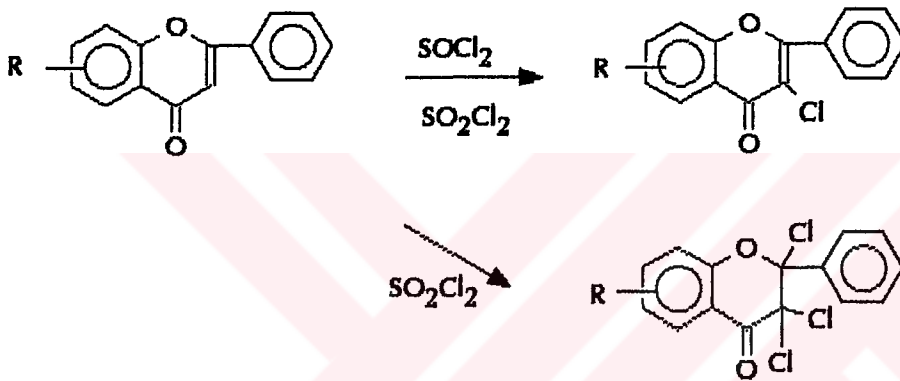


Şema-8 Flavonların reaksiyonları

Daha sonraları Kallay ve ark. (397), flavonların 4-nitrofenilhidrazin, tiyosemikarbazin ve monoasetilhidrazin ile asit kataliz varlığında reaksiyon verdiğini göstermişlerdir .

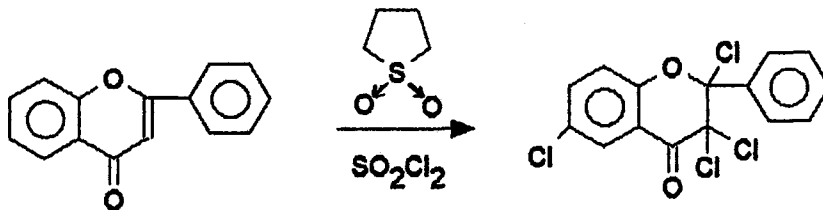
Flavonlar kuvvetli alkaliler ile muamele edildiklerinde γ -piron halkası açılır, önce 1,3-diketonlara, ardından daha büyük degradasyonlara uğrayarak başlangıç ürünlerine dönüşürler. Bu reaksiyonlar doğal kaynaklardan elde edilen flavon türevlerinin yapılarının aydınlatılmasında önemlidir (398).

Flavonların tanyonil klorür ve sülfürl klorür ile reaksiyonları da incelenmiş ve her iki reaktifle de genellikle 3-kloroflavon türevlerinin, ayrıca sülfürl klorür ile 2,3,3-trikloroflavonun elde edildiği bildirilmiştir (399,400) (Şema-9).



Şema-9 Flavonların kimyasal reaksiyonları

1977 Yılında Merchant ve ark. (401) flavonu sulfolan içinde sülfürl klorür ile muamele ettiklerinde, tetrakloroflavanon elde ettiklerini açıklamışlardır (Denklem-23).



Denklem-23

Flavonoidler için ortak bir renk reaksiyonu olan siyanhidrin reaksiyonu, "SHINODA TESTİ" adı ile tanınmakta olup, flavonun etanollü çözeltisi, HCl'li ortamda, Mg teli veya tozu ile muamele edildiğinde sarıdan kırmızıya değişen bir redüksiyon ürünü oluşur (402,403).

5.3. Flavonların Sentez Yöntemleri:

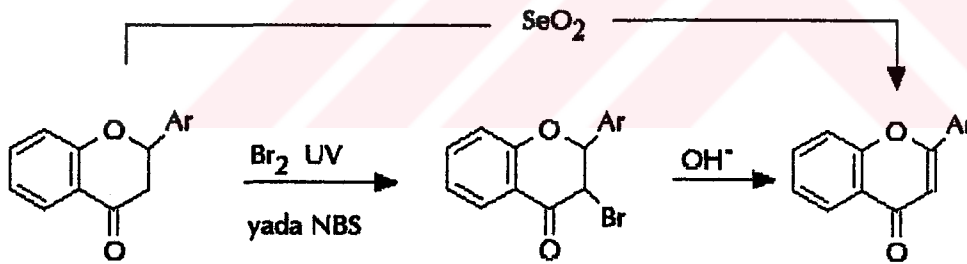
Flavonların sentezleri aşağıda verilen başıca 4 yöntemle yapılmaktadır.

- 1) Flavanon ve şalkonların dehidrojenasyonu
- 2) Baker-Venkataraman rearranjmanı (çevrilmesi)
- 3) Allan Robinson kondansasyonu
- 4) Diğer yöntemler

5.3.1. Flavanon ve şalkonların dehidrojenasyonu yöntemi ile:

5.3.1.1. Flavanonlardan hareketle:

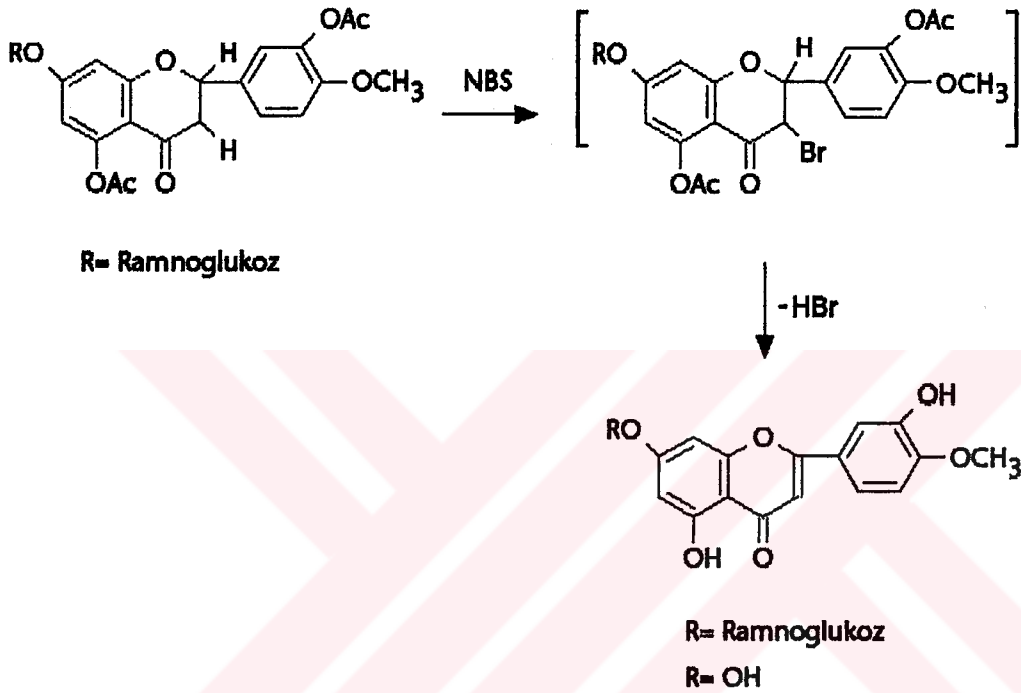
a) Amil alkol içinde selenyum dioksit ile yapılan dehidrojenasyon (404-407) gösterilebilir (Şema-10).



Şema-10 Flavanonlardan flavon sentezi

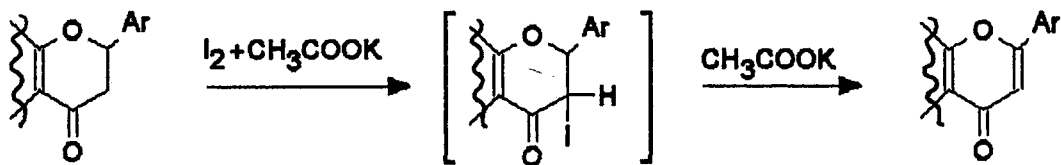
b) Flavanonlar 3. konumdan bromlandıktan sonra alkollü potasyum hidroksit ile deshidrohalojenasyona uğratılabilir. Bu reaksiyon ilk defa Kostanechi ve Tambor (408) tarafından yapılmıştır. Daha sonra Zemplen ve Bognar (409) hidroksiflavanon asetat türevlerini UV ışığı altında 3. konumdan bromlayıp ardından flavonları elde etmişlerdir (Şema-10). Bromlama için daha iyi bir yöntem şöylece verilmiştir; flavanonların yine asetat türevleri ele alınmış ve molekül N-bromosüksinimid ya da piridinyum bromür perbromür ile bromlanmış, daha sonra alkollü sodyum hidroksit ile aynı anda hem deshidrohalojenasyon ve

hem de desasetilasyon yapılarak istenen flavanon bileşiklerine geçilmiştir (Şema-11) (410,411). Bromlama reaktiflerinin kolay temin edilebilmesi, UV ışığına gerek olmaması, sonuç ürünlerin nispeten daha temiz elde edilebilmesi bu yöntem için avantaj sayılmıştır.



Şema-11 Flavanonlardan NBS ile flavon sentezi

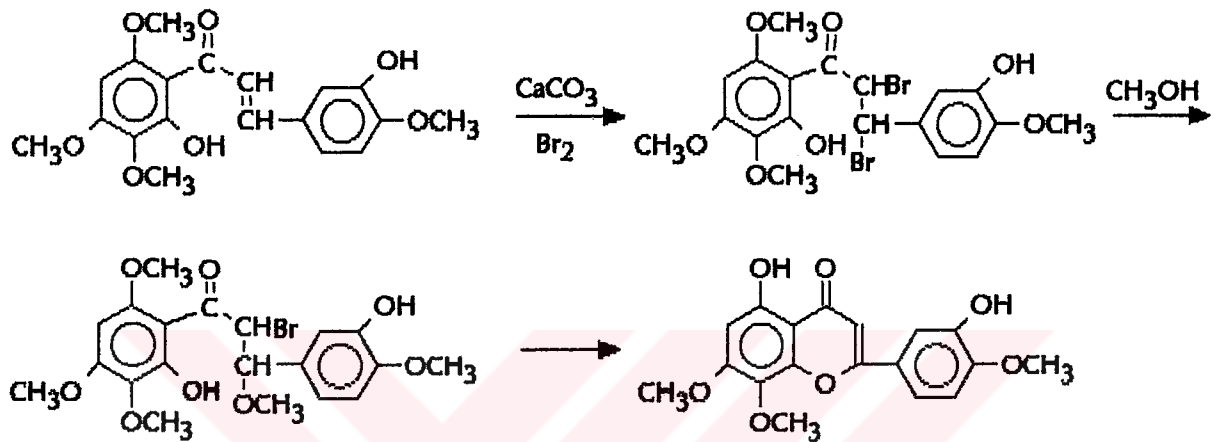
c) Bir başka yöntemde ise, glasiyal asetik asit içinde potasyum asetat, asetik asit anhidriti ve iyot kullanılmıştır. Daha sonra hidrojen iyodür eliminasyonu ve sodyum metilat ile saponifikasyonla flavonlara geçilmiştir (Denklem-24) (412,413).



Denklem-24

5.3.1.2. Şalkonlardan hareketle:

a) Şalkonların etilenik bağı, kalsiyum karbonat varlığında, bromlanarak α,β -dibromoşalkon türevleri elde edilmiş, ardından da metanolla sıcakta muamele ederek α -bromoşalkon türevlerine geçilmiştir. Daha sonra termal siklizasyon ve kısmi demetilasyonla flavon türevleri elde edilmiştir (414,415) (Şema.12).

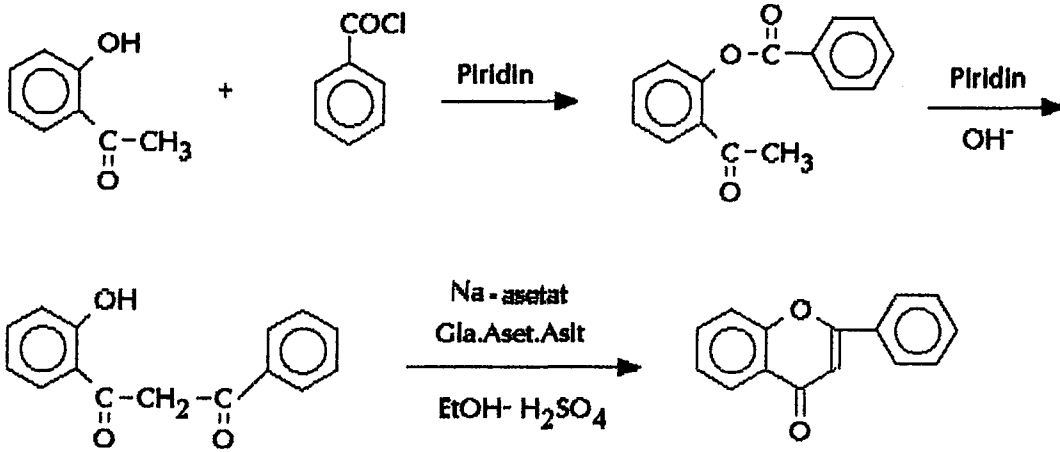


Şema-12 Şalkonlardan flavon sentezi

b) 1984 yılında Munekazu ve ark. (416-418) flavon türevlerinin sentezlerini, ilgili şalkonlarını önce H_3PO_4 ile flavanonlarına, onları da kuru dioksan içinde DDQ (2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon) ile flavonlarına okside etmek suretiyle gerçekleştirmişlerdir.

5.3.2. Baker-Venkataraman Rearranjmanı Yöntemi ile:

1933 yılında Baker, Mahal ve Venkataraman (419,420) kendi isimleri ile anılan yeni bir flavon sentez yöntemi geliştirmişlerdir. Bu rearranjman ile o-hidroksiasetofenon türevleri, bir aromatik asitin klorürü yada anhidriti ile açillendikten sonra, aseton yada piridin içinde K_2CO_3 , KOH, NaOH, NaH veya NaNH_2 gibi güçlü bir bazın katalizörlüğünde intramoleküler Claisen Rearranjmanı ile diketonlara dönüştürülmektedir. Böylece oluşan diketon türevleri de etanol-sülfirik asit içinde yada asetik asit içinde susuz sodyum asetat ile ısıtılmak suretiyle halka kapanmasıyla flavon türevlerini vermektedir (Şema-13).

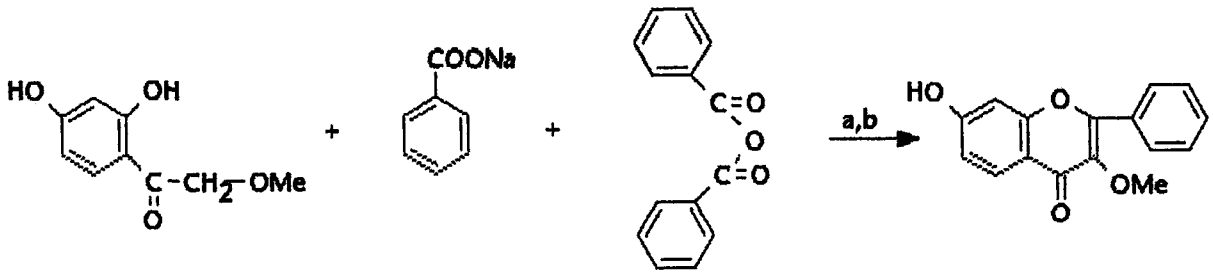


Şema-13 Baker-Venkataraman rearajmanı ile flavon sentezi

Reaksiyon mekanizmasının intramoleküler tabiatı önce Gowan ve Wheeler (421), daha sonra Schmid ve Banholzer (422) tarafından açıklanmıştır. Baker-Venkataraman rearajmanı uygulanarak sentezi gerçekleştirilmiş birçok flavon bileşiği mevcuttur ve günümüzde flavon sentezlerinde en çok uygulanan yöntemlerden birisidir (416-418,422).

5.3.3. Allan-Robinson Kondansasyonu Yöntemi ile:

Allan Robinson'un (424) kendi ismi ile anılan bu yöntem Baker-Venkataraman yönteminin değişik bir uygulaması olarak görülmektedir. Burada flavon ω-metoksi-rezasetofenon ve bir aromatik asitin sodyum tuzu ve anhidriti ile yüksek sıcaklıkta, ısıtılıp, arkasından alkali hidrolize tabi tutularak tek basamakta elde edilmektedir. Sentez esnasında ara ürün olarak teşekkül eden o-ariloksiaseofenonlar ve o-hidroksidibenzoilmetanlar izole edilemezler. Ancak yan reaksiyonlardan kaçınmak için ortamın sıcaklığının, bu ara ürünlerin ergime noktalarından daha fazla olmaması gerektiğine dikkat çekilmektedir (Şema-14).



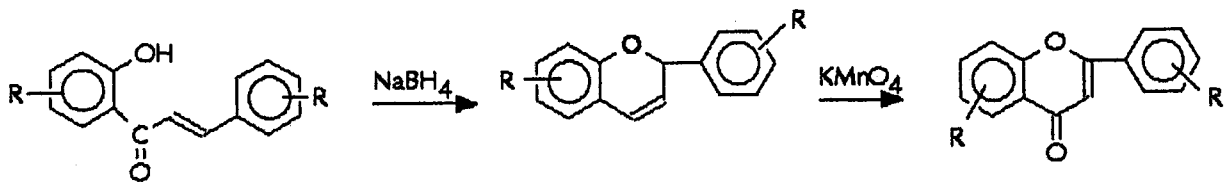
(a: 3h, 180-185 °C, 20 mm basınç ; b: KOH)

Şema.14 Allan-Robinson yöntemi ile flavon sentezi

Bu yöntem ω-pozisyonunda bir oksijen atomu alkoksi yada ariloksi şeklinde içeren ketonlarda en iyi netice vermektedir, bu yüzden 3-hidroksi yada 3-alkoksiflavonların sentezleri için elverişli yöntem olarak verilmektedir (425).

5.3.4. Diğer Yöntemler ile:

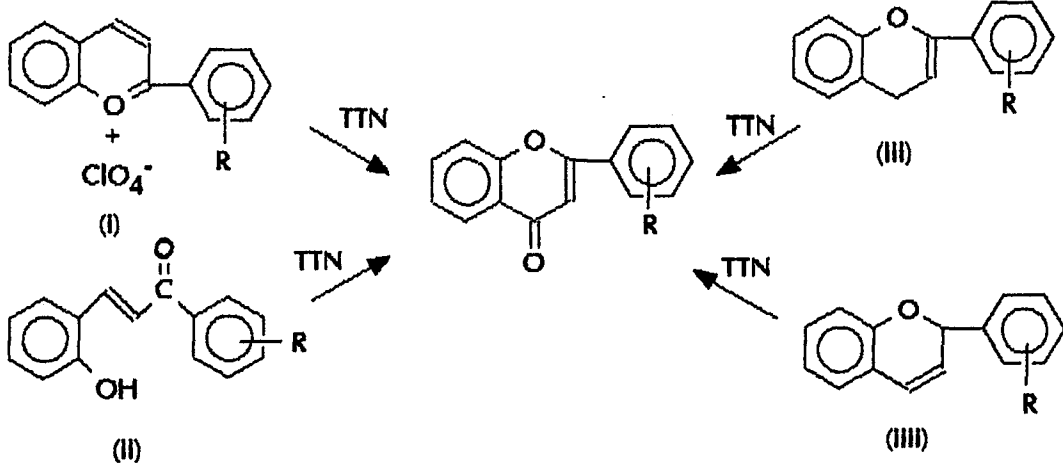
a) 1977 yılında Japonya'da Ashihara ve ark. (426) yeni bir flavon sentez yöntemi önermişlerdir. Buna göre önce 2'-hidroksişalkonlardan sodyumborohidrür ile 2-fenil-2H-1-benzopiranolara ve daha sonra potasyum permanganat ile flavonlara geçmek mümkün olmaktadır (Denklem-25).



Denklem-25

b) Flavon sentezlerinde son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni bir reaktif Talyum(III) nitrat (TTN) dir. Bu reaktifi kullanmak suretiyle Meyer ve ark.(427) flavilium tuzları (I), 2'-

hidroksi şalkonlar (II)dan ve yine 1983 yılında Hatam ve Nacy (428), flav-2-en (III), flav-3-en (III)den hareketle flavonları sentez etmişlerdir (Şema.15).

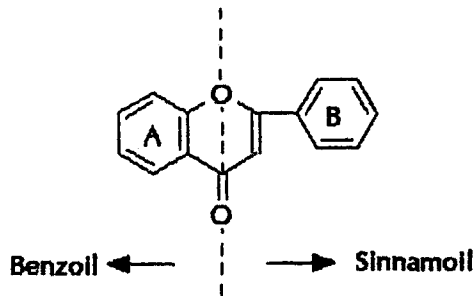


Şema.15 TTN reaktifi ile flavon sentezi

5.4. Flavonların Spektral Özellikleri:

5.4.1. UV Spektral İncelemeleri:

Flavonların metanoldeki spektrumları iki majör absorpsiyon piki (maksimum absorpsiyon bandı) verirler. Bu iki pik iki band halinde incelenir ve genel olarak flavonoid bileşiklerinde ortak olup Band-I ve Band-II olarak tanımlanmaktadır (429). Flavonlarda Band-I'nin 300-380nm arasında ve sinnamoil bölümüne, Band-II'nin ise 240-280nm arasında benzoil grubuna ait olduğu ifade edilmektedir (Formül-52).



Formül-52

Flavonlarda B halkasında, oksijen içeren süstitüentlerin varlığında, Band-I'de bu oksokrom grupların yarattığı hiperkromik bir etkinin oluştuğu bildirilmiştir (429).

5.4.2. IR Spektral İncelemeleri:

Hiçbir süstitüent taşımayan flavon halkasında genel olarak C=O grubunun 1660 cm^{-1} de görüldüğü belirtilmiştir (430). Ancak bu değer halka üzerindeki süstitüentlerin tabiatına ve pozisyonuna bağlı olarak değişebilmektedir.

5.4.3. NMR Spektral İncelemeleri:

Flavonoidlerde, NMR spektral analizler ana yapıyı oluşturan A, B ve C halkalarına ait protonların ayrı ayrı incelenmesiyle yapılmaktadır. Buna göre flavonoidlerin NMR spektral özellikleri aşağıdaki şekilde ele alınabilir:

İlk kez Massicot ve ark (431,432) B halkasının taşıdığı süstitüentlerin tabiat ve pozisyonunun, C halkasında etilenik çifte bağ bulunan flavonoidlerde (örn. flavonlarda) mevcut konjugasyona bağlı olarak A halkasının protonları üzerine etkiyebileceğini veya tersi bir durumda söz konusu olabileceğini göstermişlerdir. Nitekim Batterham ve Hignet (433)de A ve B halkalarının hidrosilasyon derecesine bağlı olarak aynı halkanın diğer protonlarının değişen sinyallerini incelemişlerdir. Elde edilen verilere göre genellikle A halkasının protonları, B halkasının protonlarından daha yüksek sahada rezonans vermektedir ve doğal flavonoidlerin çoğu 5,7-dihidroksi grubu taşıdığı için 6. ve 8. konum protonlarının sinyalleri söz konusu olmaktadır. Genellikle bunlardan 6-H $6.25\text{ppm}'de$, 8-H ise $6.55\text{ppm}'de$ gözlenmektedir (429,432). Ancak B halkasının yukarıda belirtilen etkisi ve A halkasının taşıdığı süstitüentlere ve konumlarına bağlı olmak üzere, A halkası protonlarının H-5 dışında kalanları genellikle $6.25-7.58\text{ppm}$ arasında gözlenmektedir (429,431). A halkasının 5. konum protonuna gelince, bu protonun 4. konumdaki karbonil grubu ile etkileşmesi sonucu 8.00ppm

civarında olmak üzere aromatik halka protonlarından daha düşük sahada gözlemlendiği görülmektedir (429).

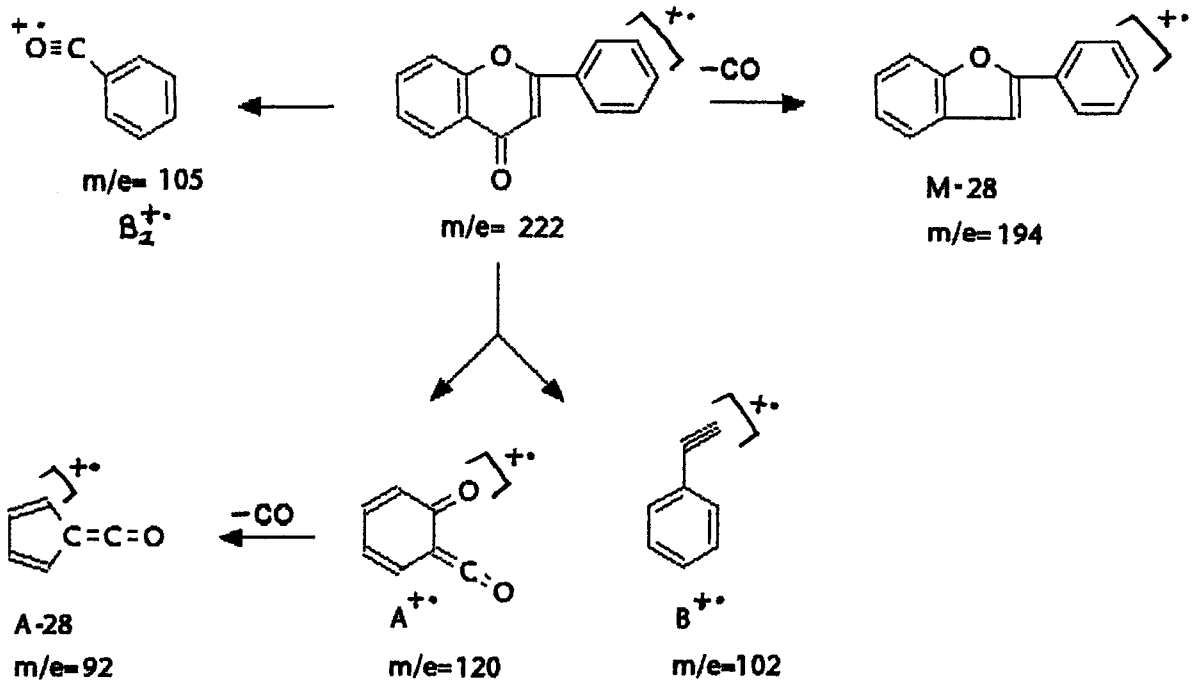
B halkasının protonları incelendiğinde, bunlar genellikle A halkasının protonlarına oranla daha düşük sahada ve 6.7-7.9ppm arasında gözlenmektedir (429).

B halkasının çeşitli konumlardan sübstitüsüyonu ve C halkasının oksidasyon derecesi, halkanın diğer protonlarını belirlemede büyük rol oynamaktadır. Şöyleki; genel olarak nonsübstitüe halkada, 2',6' protonları ve 3',4',5'-protonlarına ait, sırası ile 8.05 ve 7.63ppm'de 2 grup sinyal izlenirken (432), 4'-oksijenli türevlerde, 2',6' ve 3',5' protonlarına ait karakteristik 2 dublet izlenmektedir ($j=8.5\text{Hz}$). Bunlardan 3',5'-protonlarının, 4'-oksijenli sübstitüentin etkisi ile, 2',6' protonlarından daha yüksek sahada ve 6.5-7.1ppm'de sinyal verdikleri, oysa 2',6' protonlarının genellikle 7.7-7.9ppm'deki bir dubletle izlendikleri görülmektedir (429,432).

Heterosiklik C halkasına ait 3. konum protonu ise, genellikle 6.3-6.99ppm arasında singlet olarak gözlenmektedir (429,432). Buna göre aromatik halkalardaki sübstitüentlerin sayısı, tabiatı, pozisyonu bu proton üzerine fazla bir etki göstermemektedir.

5.4.4. MASS Spektral İncelemeleri:

Flavon halkaları çok hassas halkalar olmadıkları için mass spektrumlarında oldukça yoğun bir moleküler pik ile gözlenmektedirler (434). Nitekim nonsübstitüe flavon halkasına ait moleküler iyon piki ($m/e=222$, %100) aynı zamanda temel piki oluşturmaktadır (435). Flavonların mass yarımaları Şema.16'da görülmektedir (436).



Şema.16 Flavonların Mass yarıma iyonları

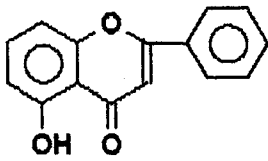
Flavonlarda ortak olmak üzere $M-1[M-H]^{+\bullet}$ ve heterosiklik C halkasından bir CO eliminasyonu ile oluşan $[M-CO]^{+\bullet}$ iyonlarını karakterize eden pikler görülmektedir. Ayrıca, flavanoidler için ortak olan ve oldukça karakteristik iyonlardan ikisinin oluşmasına neden olan yarıma, heterosiklik halkaların Retro-Diels-Alder (RDA) yarımasıdır. Böylece sonuçta kinonoid ($A^{+\bullet}$, $m/e=120$, %80) ve fenil asetilenik ($B_1^{+\bullet}$, $m/e=102$, %12) yapılarını kanıtlayan iki pik gözlenmektedir (434-440). A ve B halkalarının sübstitüe olması halinde, sübstitüentlerin kütlelerine bağlı olarak m/e değerleri ve iyonların bağlı çokluklarında farklılıklar görülmektedir (436). Ayrıca heterosiklik halkanın bir başka yarıması ile oluşan ve her zaman büyük bir bağlı çoklukla izlenememekle beraber $B_2^{+\bullet}$ iyonu ve bunun bir CO kaybetmesi ile meydana gelen $[B_2-28]^{+\bullet}$ gözlenebilmektedir (440). Flavonların, ayrıca $[A-CO]^{+\bullet}$ ve $[A+H]^{+\bullet}$ iyonları da molekül yapısına göre değişen bir bağlı çoklukla gözlenmektedir. Diğer taraftan flavon halkasının nonsübstitüe değilse, A veya B halkalarında sübstitüentler içermesi halinde, söz konusu iyonlar için sübstitüentlerin kütlelerine eşit bir m/e artış değeri ve bağlı çokluklarında farklılık görülmektedir (436,440).

Flavonların mass spektrumları, B halkasının süstitüsyon derecesi hakkında da bilgi vermektedir. Şöyleki; A_1^+ ve B_1^+ piklerinin bağıl çoklukları incelendiğinde; B halkası nonoksijenli bir flavonda A_1^+ , B_1^+ iyonundan daha büyük bir bağıl çoklukla gözlenirken B halkasında 4'-metoksi grubu içeren bir flavonda tersi gözlenmektedir (436).

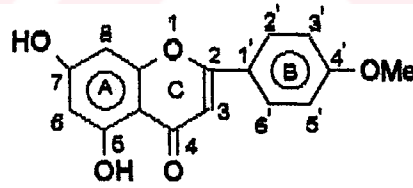
5.4.5. Flavonların X-ışınları Kırınım Analizleri:

Flavon moleküllerinin büyük bir çoğunluğunun spektral ve kromatografik özelliklerinin A, B, C halkalarının (Formül-30, Sayfa:74) yüksek düzeyde koplanaite göstermelerine bağılı olduğu ifade edilmektedir (441). Zira aromatik A ve B halkalarının, C halkası 4.konum C=O grubu ile konjugasyonda bulunmaları yapıları gereğidir.

X-ışınları kristallografik analizleri ile 5-hidroksi flavon (442) (Formül-53) ve 5,7-dihidroksi-4'-metoksi flavon'un (Formül-54) (441) A, B ve C halkalarının hemen hemen koplanaite olduğunun saptanması da bunu kanıtlamaktadır.



Formül-53

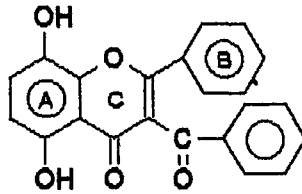


Formül-54

Ancak bazı flavonoid moleküllerinde C halkası 3.konumunda ve B halkası 2', 6' konumlarında hacimli süstitüentlerin bulunması molekülün bu yöresinde sterik etkileşmelere neden olacağı için B halka düzleminin A, C halka düzleminde bükülerek ayrıldığını ve artık koplanaite olmadığını göstermektedir (441-448).

Nitekim, 3-Benzoil-5,8-dihidroksi flavon molekülünün (Formül-55) X-ışınları kristallografik inceleme sonuçları γ -benzopiron halka sisteminin (A C halkaları) hemen hemen

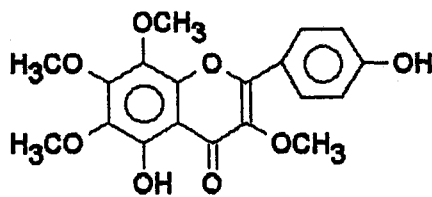
koplanar, C ve B halka düzlemleri arasındaki dihedral açının 32° olduğunu göstermektedir (443).



Formül-55

Daha sonraları 3-Bromo flavon (444) ve 3-metoksi flavon (446) molekülünde gerçekleştirilen benzer çalışmalar yine benzopiran halkasının koplanar, ancak A, C halka düzlemi ile B (fenil) halka düzlemleri arasında sırası ile 45.9° ve 37.2° lik bir bükülme açısı bulunduğunu göstermiştir.

Antiviral, antitümoral, laksatif ve antihelmentik farmakolojik etkilere sahip 5,4'-dihidroksi-3,6,7,8-tetrametoksi flavon (Kalikopterin) (Formül-56) molekülünde olduğu gibi oldukça sübstitüe bir flavon molekülünün X-ışınları kırınım sonuçları da (445) daha önceki bulguları doğrular niteliktedir. A ve C halkaları hemen hemen koplanar (dihedral açı 3.1°) ancak C halka düzlemi ile B halka düzlemi arasındaki dihedral açı 161.4° olarak saptanmıştır.



Formül-56

A halkasında yer alan 6,7,8-metoksi gruplarının A halka düzleminin dışında kalacak bir bükülme gösterdikleri oysa 3.konum metoksi grubu oksijeninin γ -piron halka düzleminde yönlendiği saptanmıştır.

Ayrıca, X-ışınları kristalografik inceleme sonuçları flavon moleküllerinin bazılarında sadece intramoleküler (442) intermoleküler (449), bazılarında da hem intra- hem de intermoleküler (441,443,445,448) hidrojen bağlarının bulunduğunu göstermektedir. Bu bağlar genellikle A halkası 5. konum -OH grubu ile C halkası 4. konum karbonil grubu arasında ($1.75-2.58 \text{ \AA}$) intramoleküler (441-443,445,448) komşu oksijenli gruplar arasında intramoleküler (441), yine 4. konum karbonil grubu ile bir başka molekülün fenolik hidroksil grupları arasında (445) veya moleküller arası fenolik -OH grupları arasında (449) fenolik hidroksil ve diğer oksijenli gruplar arasında intermoleküler (443) hidrojen bağları oluşabilmektedir.

Hidrojen bağı oluşumu ve sterik etkileşmeler yönünden C halkası 3.konum oksijenli gruplar ile B halkası 2' oksijenli gruplar arasında özellikli bir durum ortaya çıkmaktadır. Öyleki 3 ve 2' oksijenli flavonlar (441) (Örn. 3-OMe, 2'-OH) "distorted flavonlar"=bükülmüş flavonlar olarak nitelenmekte bu etkileşmeleri minimuma indirmek için B halka düzleminin bükülerek kendi aralarında hemen hemen koplanar olan A, C halka düzlemlerinden uzaklaştığı ve beklenen H bağına oluşmadığı görülmektedir.

III-TEORİK BÖLÜM:

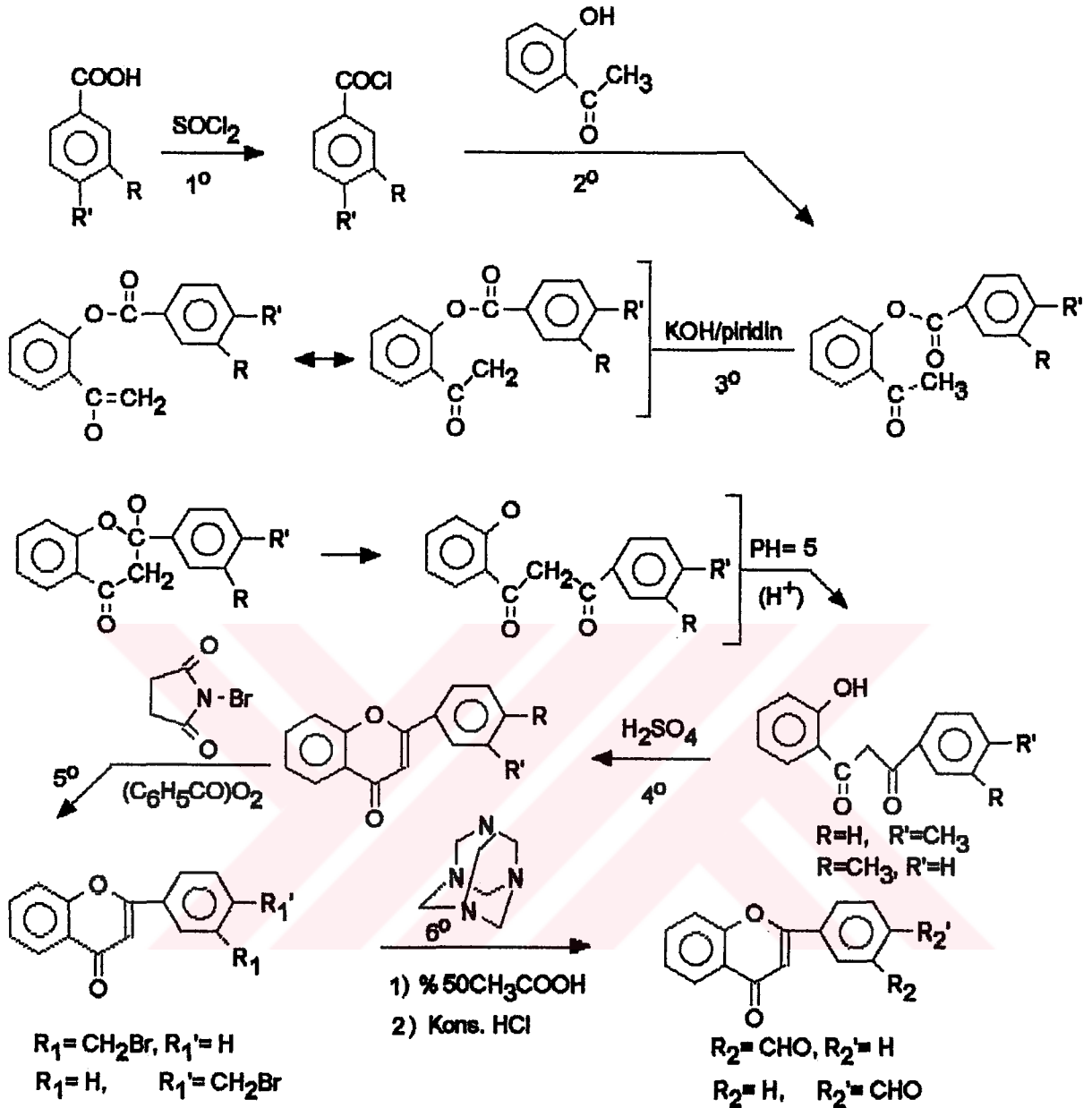
1. Sentez Yöntemleri:

Tasarladığımız 1,4-DHP halkalarını içeren flavon moleküllerinin sentezi aşağıda verilen reaksiyon kademeleri ile sentez edilebilecektir.

I. 3' veya 4'-Karboksaldehit içeren Flavon sentezi.

II. Elde edilen Flavon moleküllerinin aldehit grupları üzerinden 1,4-DHP halkalarının sentezi.

I. Reaksiyonlar için gerekli 3' veya 4'-Flavon Karboksaldehit türevleri de Baker-Venkataraman Flavon sentez yöntemi uygulanarak aşağıda verilen şekilde elde edildi (Şema.17)



Şema.17 3' (veya 4')-Formil flavon sentezi

Şema.17'de de görüldüğü gibi ilgili flavonlara ulaşmak üzere 6 basamak reaksiyon uygulanmıştır:

1°) m- veya p-Metil benzoyl klorür (m- veya p-Toluil klorür) Sentezi:

Başlangıç maddelerinden m-toluil klorür literatürde m-toluik asidin PCl_5 (450,451) veya PCl_3 (452) ile muamelesi ile, p-toluil klorür ise P'lu reaktiflere ilaveten SOCl_2 (452) ile

elde edilirken çalışmamızda her iki bileşik m-toluik ve p-toluik asitlerin SOCl_2 ile reaksiyonu sonucu sentez edilmişlerdir.

2°) 2-[3 (veya 4)-Metil]benzoil-oksi-asetofenon=0-[m (veya p)-Toluil-oksi]-asetofenon

Sentezi:

o-[m (veya p)-Toluil-oksi]-asetofenon elde etmek üzere literatürde açıl klorür ile o-hidroksiasetofenon arasında piridinli ortamda dehidrohalojenasyon gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon sırası ile 12 h süreyle 45°C ve 48 h 40°C de gerçekleştirilirken (453) çalışmamızda kaynar su banyosunda kapalı sistemde sırası ile 1 h ve 30' da sonuçlandırılmıştır .

3°) 2-Hidroksi-3'(veya 4')-metil-dibenzoil metan sentezi:

Literatürde bu moleküller, o-[m (veya p)-toluil oksi] asetofenon'un benzen içerisinde sodyum etilat ile muamelesi ve ortamın asitlendirilmesi ile sentez edilmiştir (453). Çalışmamızda ise o-[m (veya-p)-toluil oksi]-asetofenon'un piridin ve KOH katalizörlüğünde baz katalizli intra-moleküler Claisen rearranjmanı'na dayalı reaksiyonu takiben 6N HCl ile çöktürülerek elde edilmiştir.

4°) 2-[3 (veya 4)-metil-fenil]-4H-1-benzopiran-4-on=3' (veya 4')-metil-flavon sentezi:

Literatürde 3'-metil-flavon, 2-hidroksi-3'-metil-dibenzoil metan'dan hareketle asetik asit içinde ve H_2SO_4 ilavesi ile su banyosunda ısıtılarak, 4'-metil-flavon ise kons. H_2SO_4 içinde ve 40°C de ısıtılarak elde edilirken (453) çalışmamızda doğrudan kons. H_2SO_4 içinde ve oda sıcaklığında karıştırılarak sentezlenmiştir .

5°) 3' (veya 4')-Bromometil-Flavon Sentezi:

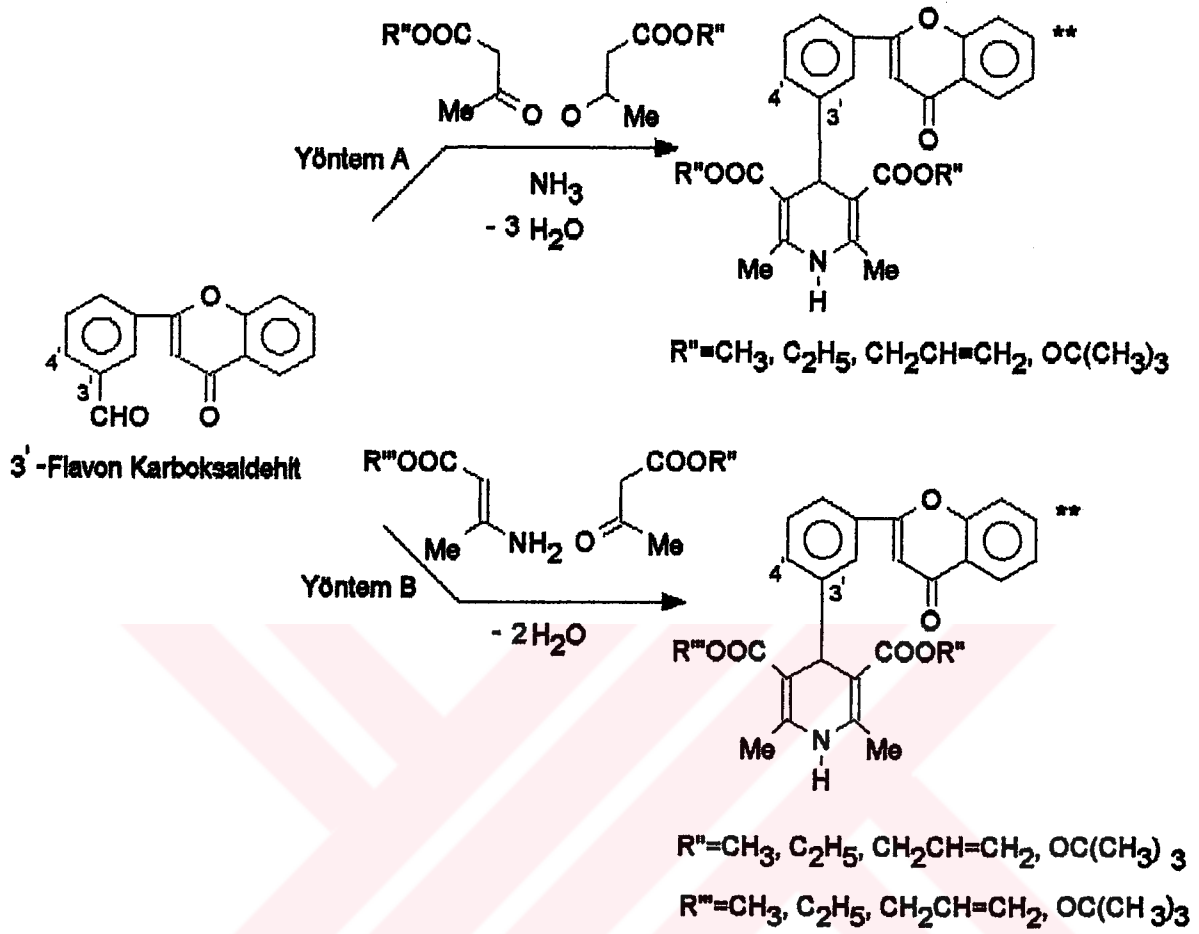
3'-Metil- veya 4'-metil-flavon katalitik miktarda benzoil peroksit varlığında N-bromosüksinimid ile muamele edilerek ilgili türevlere ulaşılmıştır (454).

6°) Flavon-3' (veya 4')-Karboksaldehit = [3' (veya 4')-Formil-flavon] Sentezi:

Bromometil türevlerinin hegzametilentetramin (HMTA) ile reaksiyonu sonucu karboksaldehit bileşiklerine ulaşılmıştır (455).

II. 3' (veya 4')-Formil-Flavon iskeleti üzerinde 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindi-karboksilat yapısının oluşturulması:

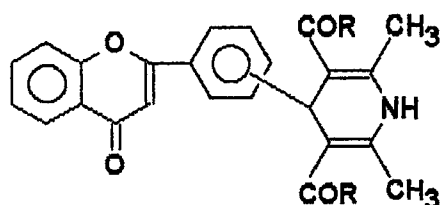
Sonuç bileşiklerin sentezi klasik Hantzsch reaksiyonuna göre gerçekleştirilmiştir (172). Simetrik ester türevler; flavon-3' (veya 4')-karboksaldehit 'den hareketle sübstitüe asetoasetat ve amonyum hidroksit kullanılarak izopropil alkol içinde sentezlenmiştir (Yöntem A) (Şema.18). Asimetrik ester bileşiklerinin sentezi ise ilgili flavon-karboksaldehit ile sübstitüe aminokrotonat ve asetoasetat kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Yöntem B) (Şema.18). 1,4-DHP halkasının 3- ve/veya 5-konumlarında ester fonksiyonu yerine amid yapısı olan türevler elde edilmiştir. Simetrik bileşikler flavon-3'- veya 4'-karboksaldehit ile asetoasetanilid ve amonyak varlığında sentez edilirken (Yöntem C) (Şema.19), asimetrik türevler sübstitüe aminokrotonat ve asetoasetanilid'den hareketle elde edilmiştir (Yöntem D) (Şema.19).



** Şemada başlangıç maddesi olarak 4'-flavon-karboksaldehit alındığında sonuç maddelerdeki 1,4-DHP halka sistemi 4'-konumunda oluşmaktadır.

Şema.18 4-Flavonil 1,4-DHP sentezi (3,5-diester)

Tablo.12 Sentez edilen 3'(veya 4')-Flavonil-1,4-DHP türevleri ve bazı fizikokimyasal özellikleri



3'-Flavonoil Türevler

Kod	R	R'	Yöntem	% Verim	E.N.(°C)
1m	OCH ₃	OCH ₃	A	16.25	239
2m	OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	B	21.79	165
3m	OCH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	B	23.47	180
4m	OCH ₃	OC(CH ₃) ₃	B	16.17	147
5m	OCH ₃	NHC ₆ H ₅	D	20.99	175
6m	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	A	63.42	183-185
7m	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	B	35.57	182
8m	OCH ₂ CH ₃	OC(CH ₃) ₃	B	31.19	136
9m	OCH ₂ CH ₃	NHC ₆ H ₅	D	36.54	125
10m	OCH ₂ CH=CH ₂	OCH ₂ CH=CH ₂	A	46.90	197
11m	OC(CH ₃) ₃	OC(CH ₃) ₃	A	38.04	203
12m	NHC ₆ H ₅	NHC ₆ H ₅	C	28.00	230

4'-Flavonil Türevler

1p	OCH ₃	OCH ₃	A	46.63	234
2p	OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	B	54.47	219
3p	OCH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	B	37.58	160
4p	OCH ₃	OC(CH ₃) ₃	B	41.07	230
5p	OCH ₃	NHC ₆ H ₅	D	22.23	278
6p	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	A	52.85	225
7p	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	B	42.96	204
8p	OCH ₂ CH ₃	OC(CH ₃) ₃	B	33.93	228
9p	OCH ₂ CH ₃	NHC ₆ H ₅	D	41.73	205
10p	OCH ₂ CH=CH ₂	OCH ₂ CH=CH ₂	A	52.31	198
11p	OC(CH ₃) ₃	OC(CH ₃) ₃	A	31.95	269
12p	NHC ₆ H ₅	NHC ₆ H ₅	C	53.35	273

2. Sonuç Türevlerin Spektral İncelemeleri:

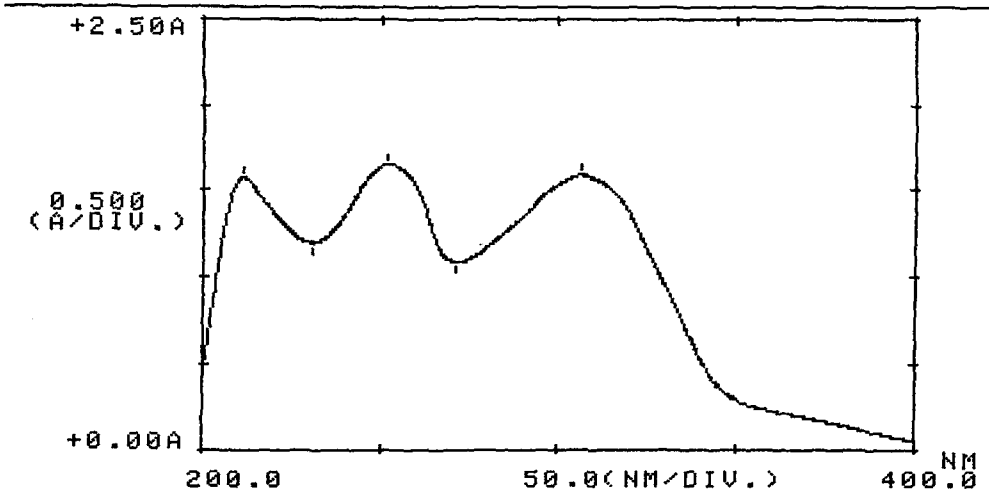
2.1. UV Spektral Analizleri:

Sentezi gerçekleştirilen 4-[3' (veya 4')-Flavonil]-1,4-DHP türevlerinin UV spektral incelemelerinde, bu molekülleri oluşturan Flavon ve 1,4-DHP çekirdeklerinin varlığını gösteren karakteristik absorpsiyon bantları tesbit edilmiştir.

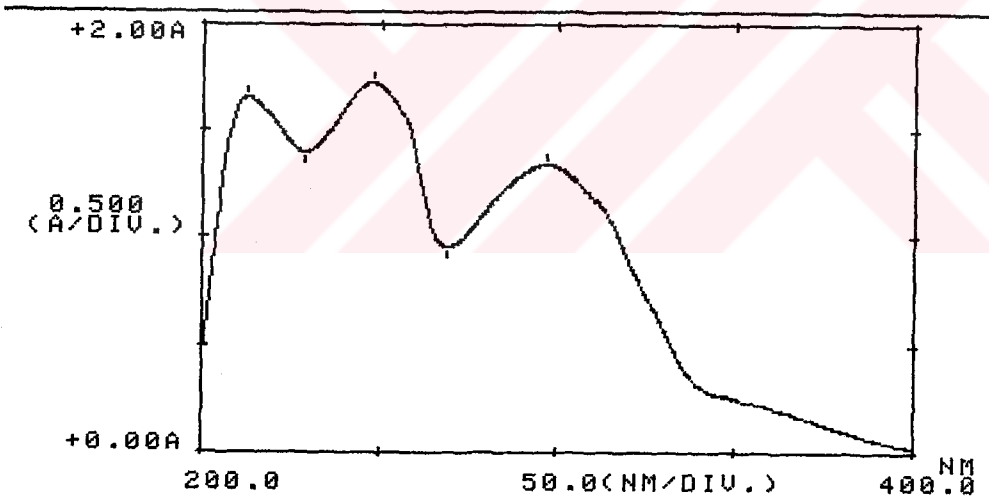
Elde edilen tüm bileşiklerin MeOH'deki çözeltilerinin UV spektrumlarında (Tablo.13) 208.6-217.8 nm, 239.6-252.2 nm ve 297.0-307.2 nm değerlerinde absorpsiyon bantlarının varlığı görülmüştür (Spektrum 1, Spektrum 2). Bu değerler 1,4-DHP halkaları için verilen Bant I'in 200-240 nm ve Bant III'ün, 250-300nm (173,177,273) değerleri ile, flavon halkaları için verilen Bant I'in 300-380 nm ve Bant II'in 240-280 nm (429) karakteristik absorpsiyon değerleri ile uygunluk göstermektedir.

Tablo.13 3' (veya 4')-Flavonil-1,4-DHP türevlerinin UV spektral analiz sonuçları

Kod	λ_{\max}	$\log \varepsilon$	Kod	λ_{\max}	$\log \varepsilon$
1m	209.7	4.42	1p	212.4	4.35
	239.6	4.49		240.7	4.30
	300.0	4.37		307.2	4.45
2m	208.7	4.42	2p	212.4	4.49
	241.4	4.51		240.7	4.43
	300.8	4.38		307.0	4.58
3m	208.9	4.43	3p	217.8	4.43
	240.6	4.49		240.6	4.38
	299.2	4.37		307.2	4.52
4m	209.7	4.45	4p	217.4	4.45
	241.2	4.51		241.7	4.31
	300.0	4.38		307.0	4.55
5m	210.8	4.52	5p	216.6	4.48
	247.6	4.49		252.2	4.42
	300.0	4.39		306.8	4.47
6m	208.9	4.55	6p	212.4	4.42
	241.2	4.54		241.3	4.27
	299.6	4.40		307.0	4.52
7m	208.6	4.49	7p	217.4	4.34
	241.6	4.55		241.5	4.30
	300.8	4.42		306.8	4.43
8m	211.0	4.38	8p	212.4	4.49
	241.6	4.48		241.2	4.44
	300.0	4.35		307.2	4.59
9m	212.4	4.43	9p	211.0	4.49
	248.2	4.45		252.6	4.44
	297.0	4.34		307.0	4.50
10m	210.6	4.37	10p	212.4	4.44
	241.6	4.48		241.7	4.40
	300.0	4.35		307.2	4.53
11m	213.5	4.53	11p	213.4	4.55
	241.8	4.54		242.3	4.50
	299.8	4.44		307.0	4.66
12m	209.6	4.52	12p	211.2	4.57
	250.8	4.47		251.8	4.59
	293.2	4.32		305.8	4.57



Spektrum.1 12p Türevinin UV spektrumu

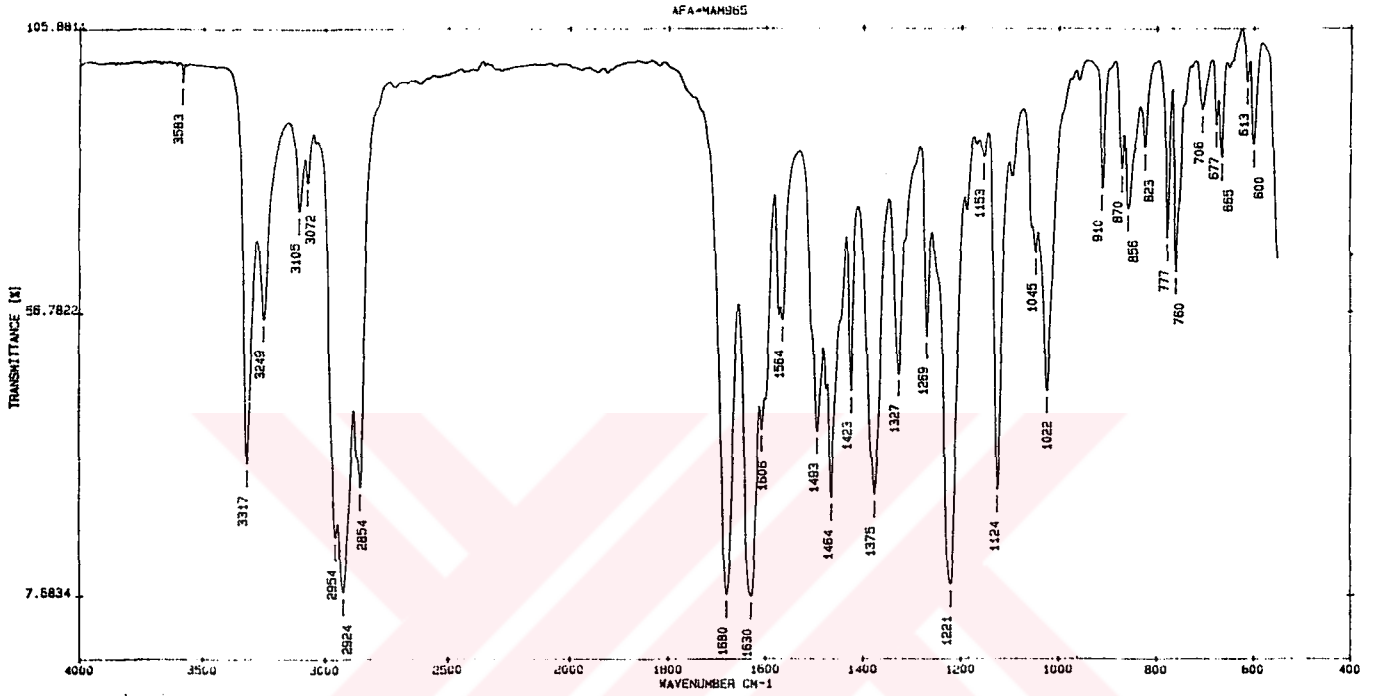


Spektrum.2 9m Türevinin UV spektrumu

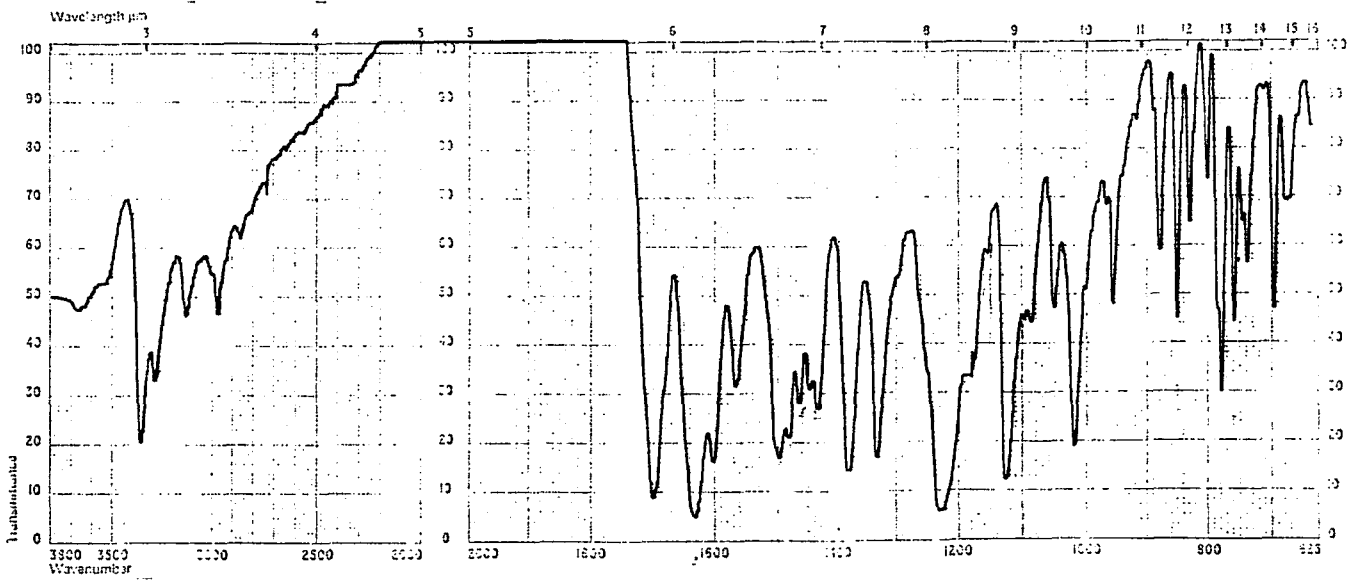
2.2. IR Spektral Analizleri:

Sentezi gerçekleştirilen türevlerin IR spektrumlarında, γ -piron karbonil grubuna, 1,4-DHP halkasının 3. ve 5.konum konjuge ester karbonil gruplarına, yine aynı halkanın 3. ve/veya 5.konumunda yer alan amid karbonil gruplarına ve amid -NH- gruplarına, ayrıca 1,4-DHP amin grubuna ait karakteristik titreşim bantları gözlenebilecektir. Elde edilen IR

spektrumları incelendiğinde (Spektrum-3 ve Spektrum-4) γ -piron konjuge karbonil grubunun $1655-1630\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasındaki gerilim bantları literatür verileri ile (430) uygunluk göstermektedir.



Spektrum.3 6p Türevinin IR spektrumu



Spektrum.4 1m Türevinin IR spektrumu

Ester konjuge karbonil gruplarına ait $1710-1680\text{ cm}^{-1}$, amid karbonil gruplarına ait $1670-1690\text{ cm}^{-1}$ civarındaki gerilim bantları da literatürde verilen sınırlar içinde görülmektedir (173,268,274,276).

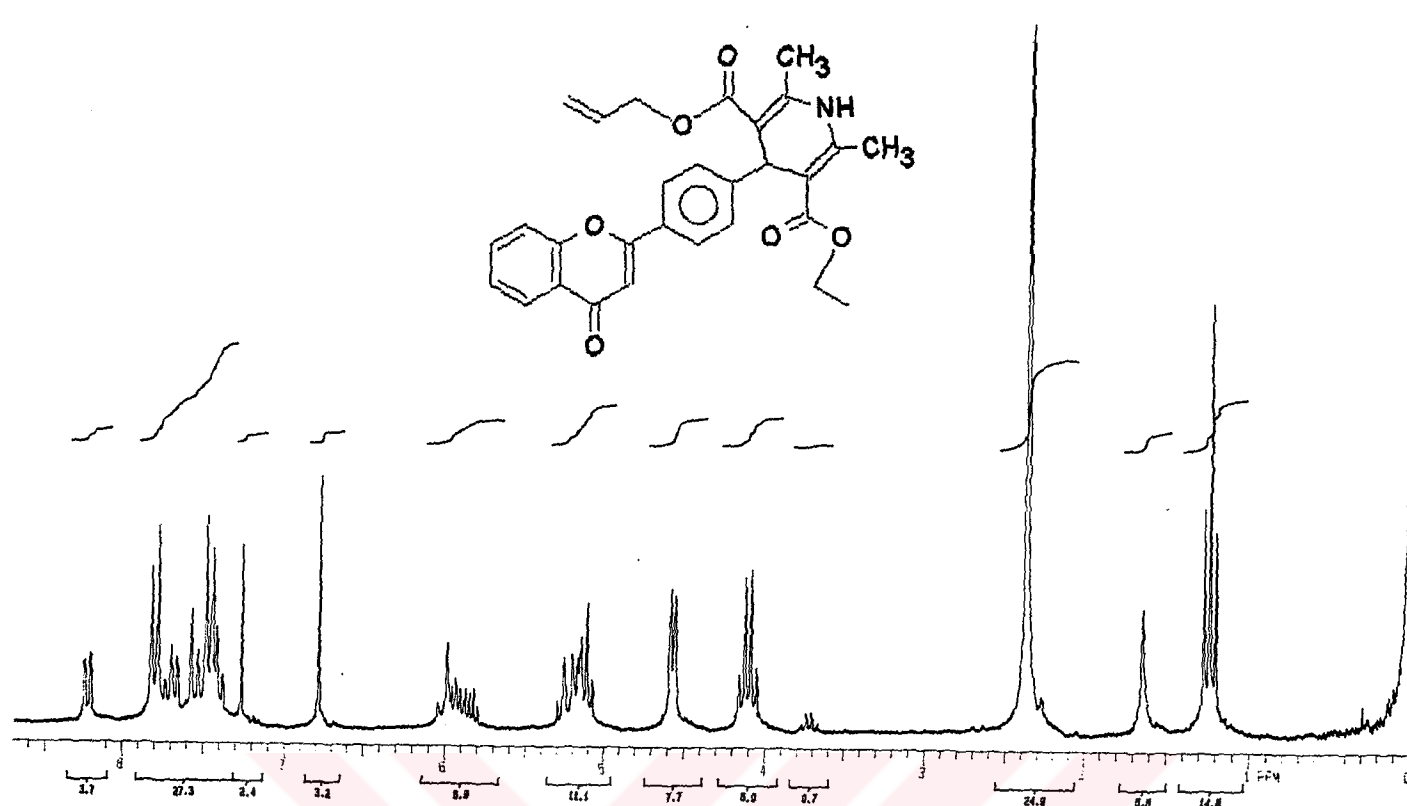
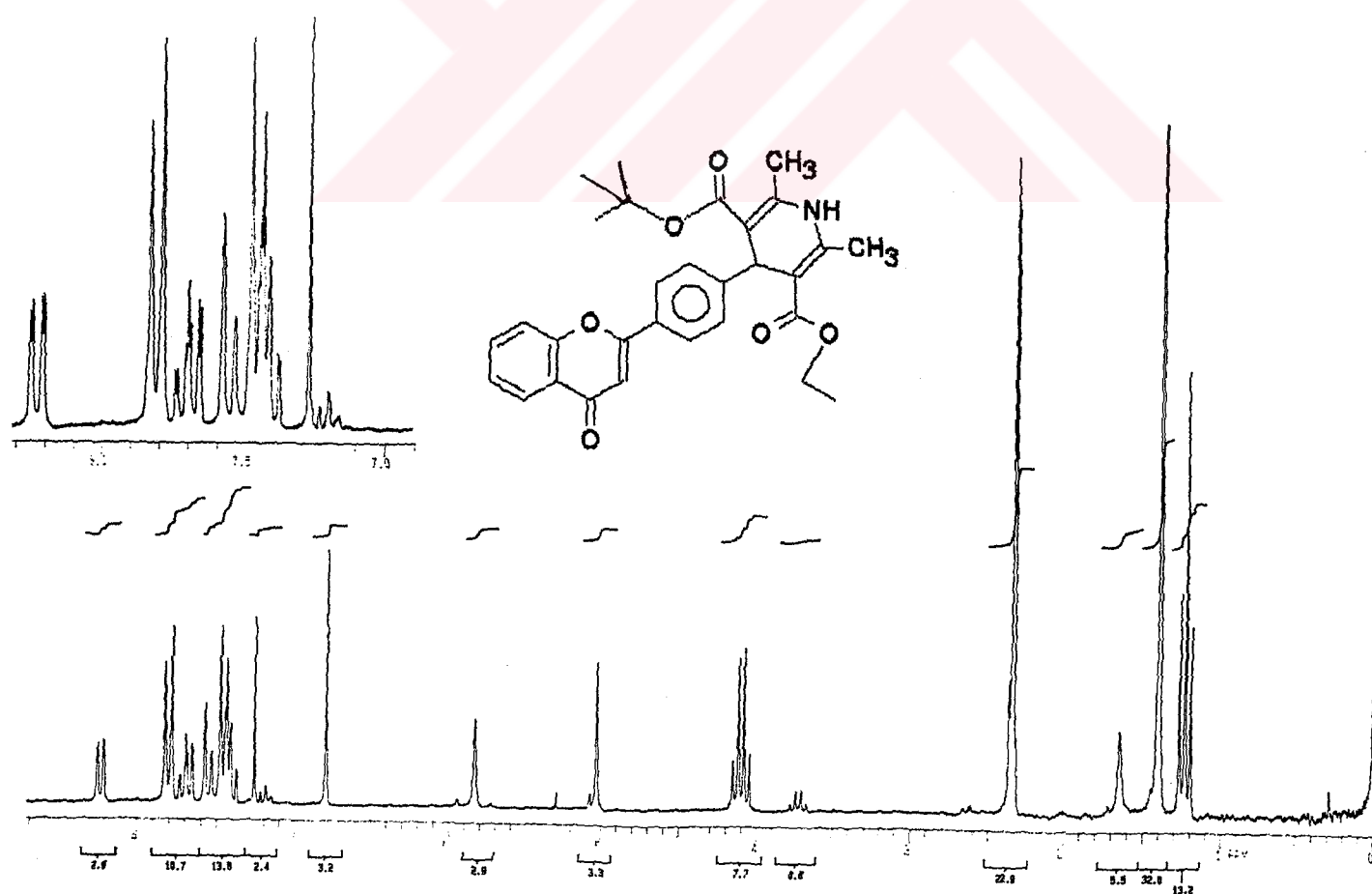
Ayrıca 1,4-DHP-amin NH ve bazı türevlerdeki amid NH grupları da $3400-3200\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasında beklenen gerilim bantları ile gözlenmektedir (173,187,268,274,276) 1500 cm^{-1} civarında N-H eğilme, $1190-1130\text{ cm}^{-1}$ rasında da C-N gerilme bantları izlenmektedir. Aril alkil eter yapısına ait -O-C gerilme bantları $1230-1015\text{ cm}^{-1}$ arasında görülmektedir (456,457).

2.3. ¹HNMR Spektral Analizleri:

Sentezleri gerçekleştirilen türevlerde, hem flavon halkalarına hem de 1,4-DHP halkaları ile sübstitüentlerine ait protonların karakteristik sinyalleri gözlenebilmektedir.

Genel bilgiler bölümünde değinildiği gibi doğal oksijenli Flavonoidlerde A halkasının protonları H-5 hariç $6.25-7.58\ \delta$ ppm, B halkasının protonları ise biraz daha düşük alanda $6.7-7.9\ \delta$ ppm'deki sinyallerle izlenmektedir (429,431). Sentez edilen bileşiklerde ise her iki halkada da fenolik hidroksil veya eter oksit oksijenlerinin bulunmaması, A ve B halka protonlarının çevrelerine bağlı olarak birbirlerine yakın değerlerle veya bir arada gözlenmelerine neden olmaktadır (458). Elde edilen bileşiklerin ¹HNMR spektrumları 3'- veya 4'-Flavonil-1,4-DHP türevi olmaları ve 1,4-DHP halkasının taşıdığı sübstitüentlerle farklılanmaktadır.

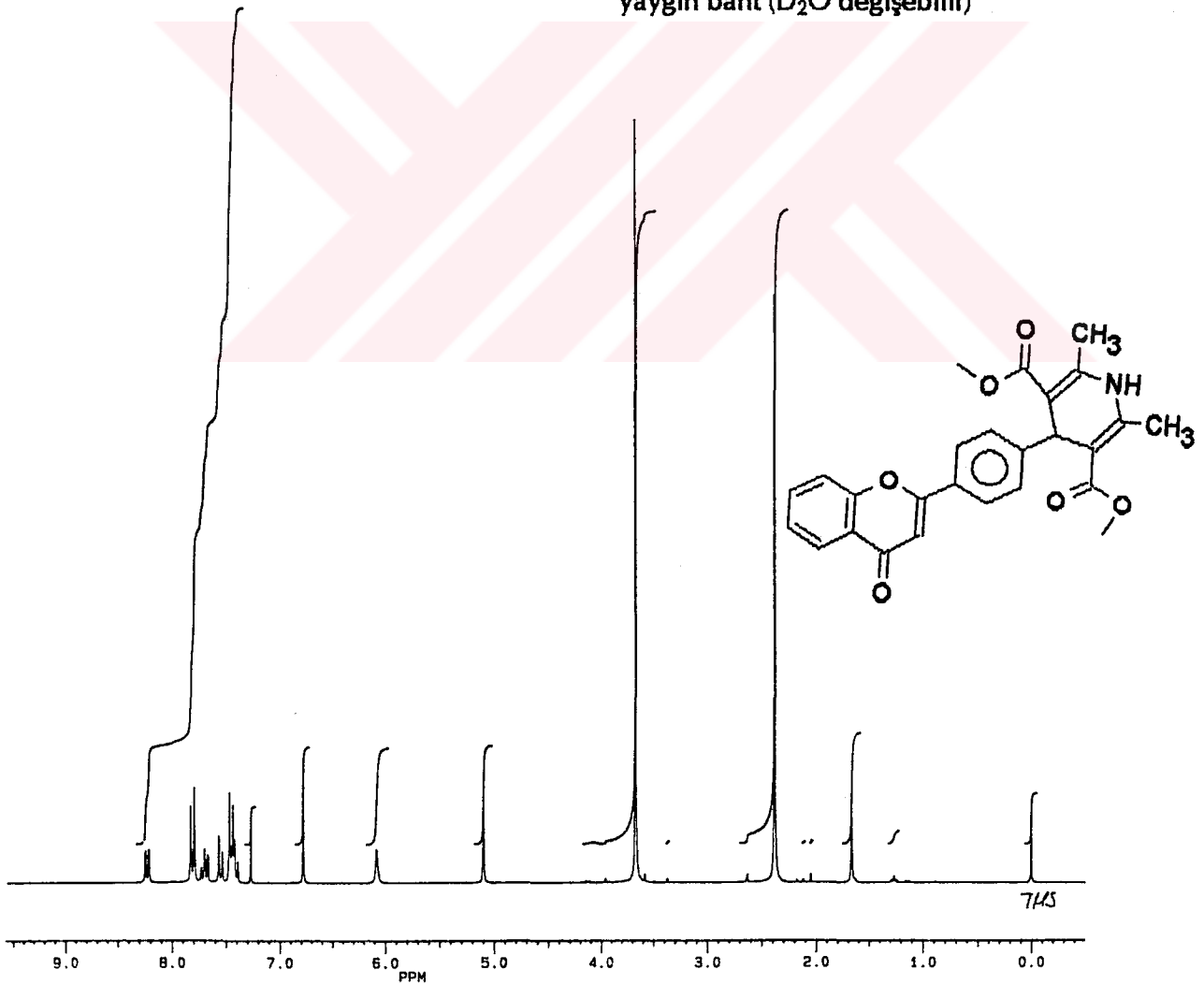
Tüm türevlerde Flavon A halkasının 5-Hprotonu γ -piron halkası 4.konum karbonil grubunun etkisi ile diğer tüm Flavon protonlarına oranla daha düşük alana kayarak ve A halkasının 6. ve 7.konum protonları ile de etkileşerek d.d. yarılmaları ve $8.05-8.25\ \delta$ ppm arasında ($J_{5,6}=8\text{ Hz}$, $J_{5,7}=2\text{ Hz}$) değerleri ile gözlenmektedir (Spektrum.5, 6)

Spektrum.5 7p Türevinin ^1H NMR spektrumuSpektrum.6 8p Türevinin ^1H NMR spektrumu

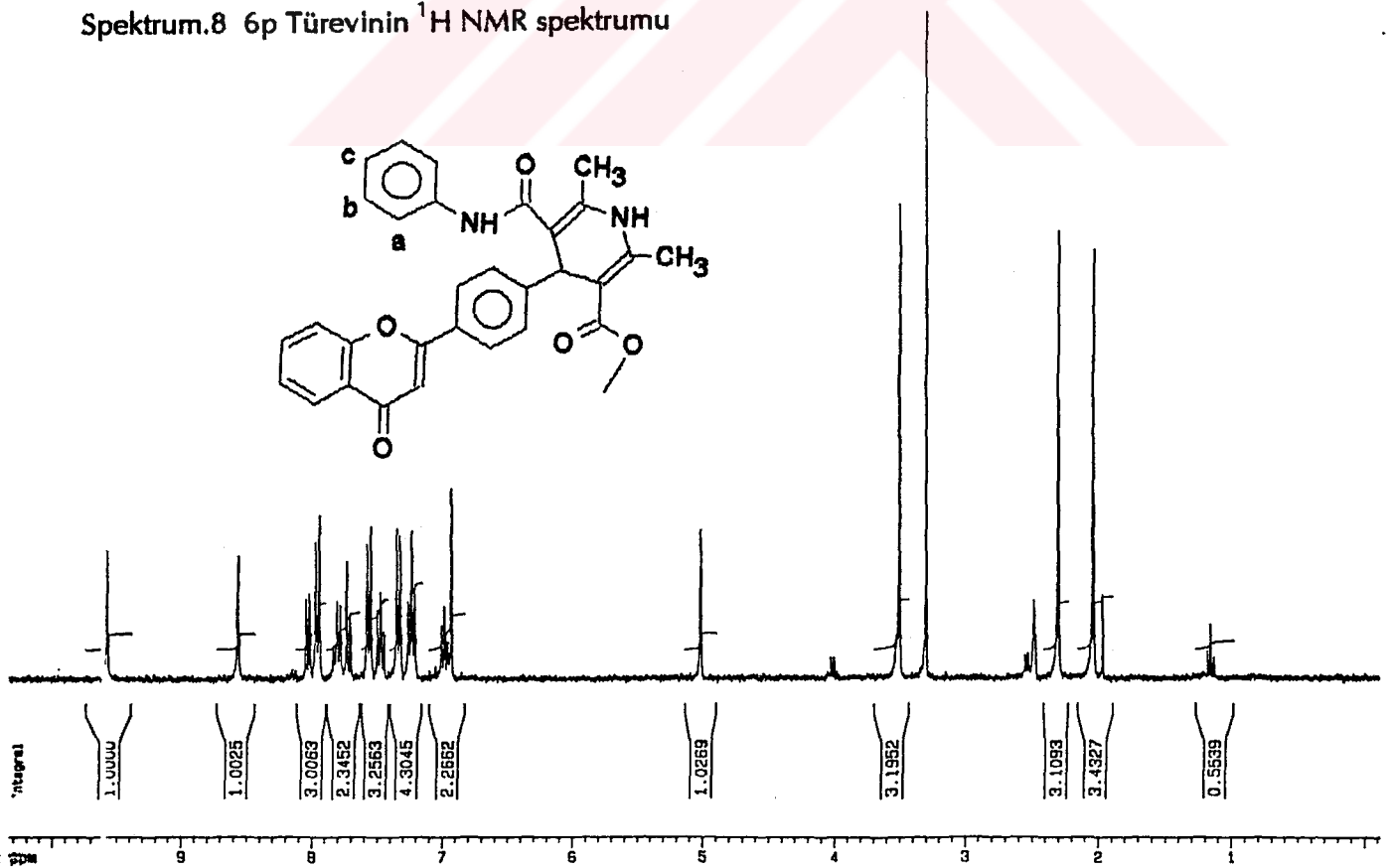
4'-Flavonil-1,4-DHP türevlerinin aromatik A ve B halkalarının H-5 dışındaki protonları için de şu genel gözlemyapılabilir (Spektrum.7-13).

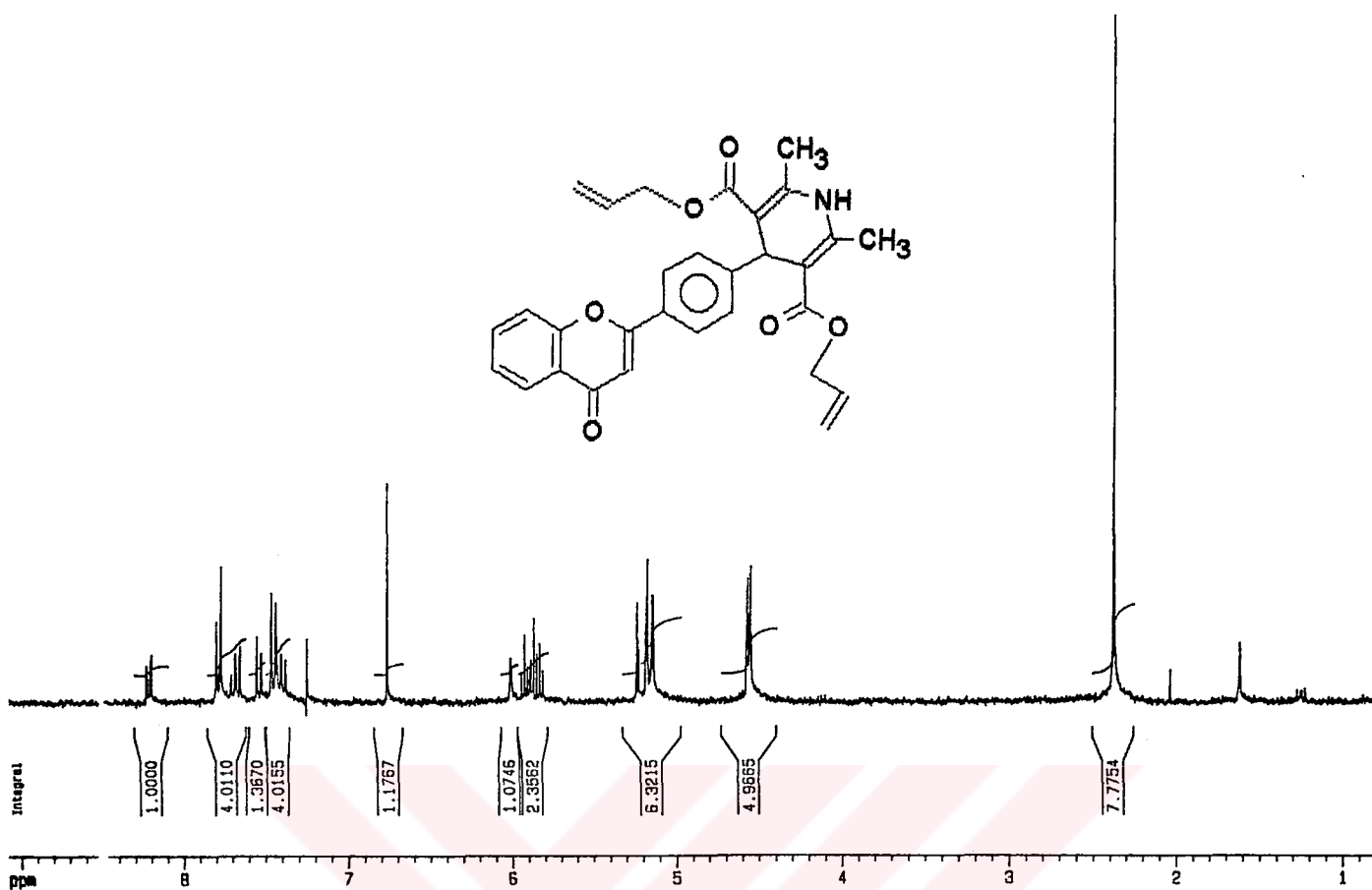
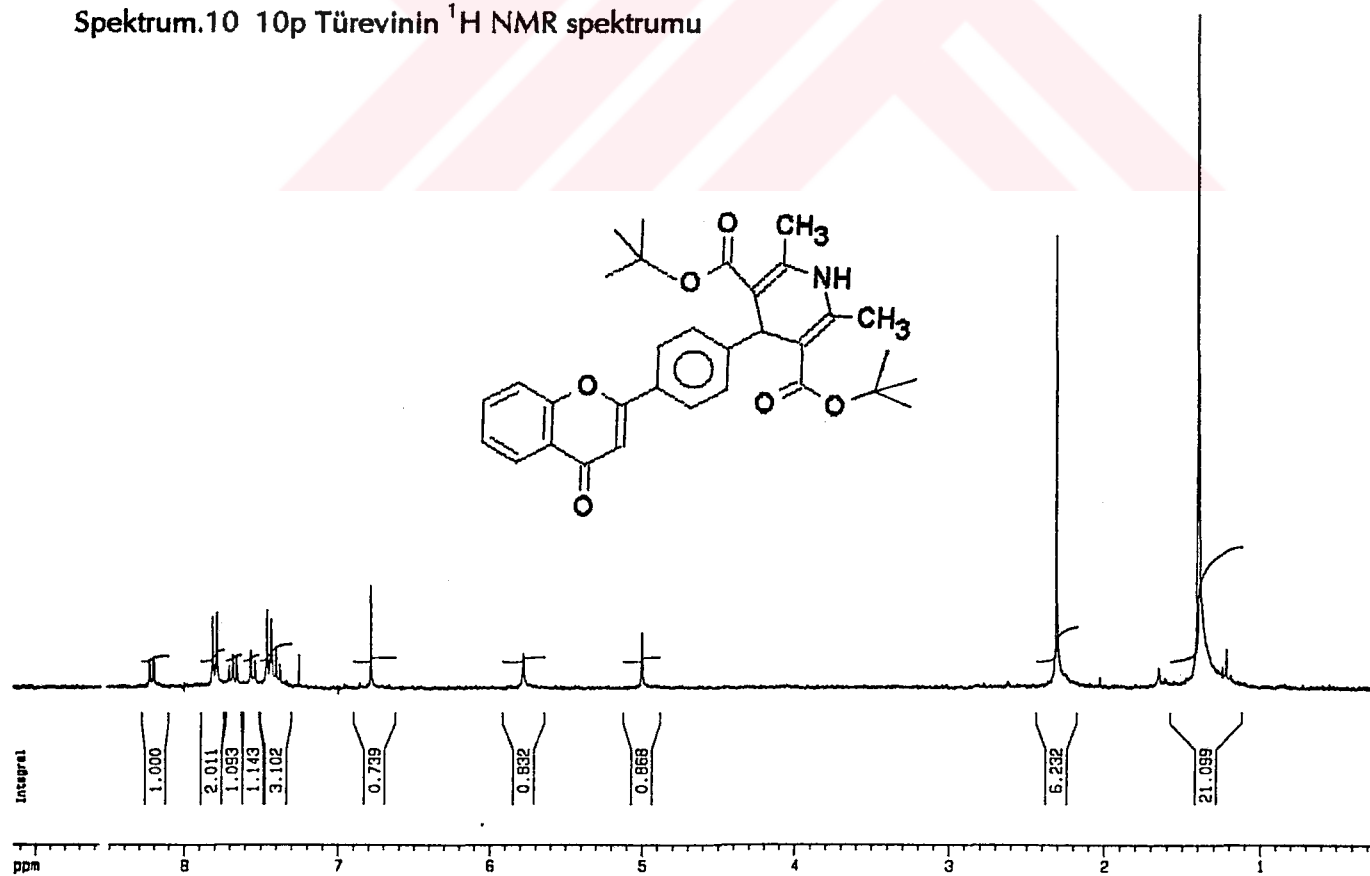
Proton	δ ppm	Multiplisite	İntansite
H-6	7.35-7.65	t veya m (d.d.d)	1H
H-7	7.45-7.85	d.d	1H
H-8	7.45-7.75	d veya d.d	1H
H-3	6.70-6.95	s	1H
H-2',6'	7.70-7.90	d	2H
H-3',5'	7.35-7.55	d	2H
H-4''	5.0-5.25	s	1H
diMe-2'',6''	2.05-2.40	s	6H
NH-1''	5.90-8.60	s. bazen	1H

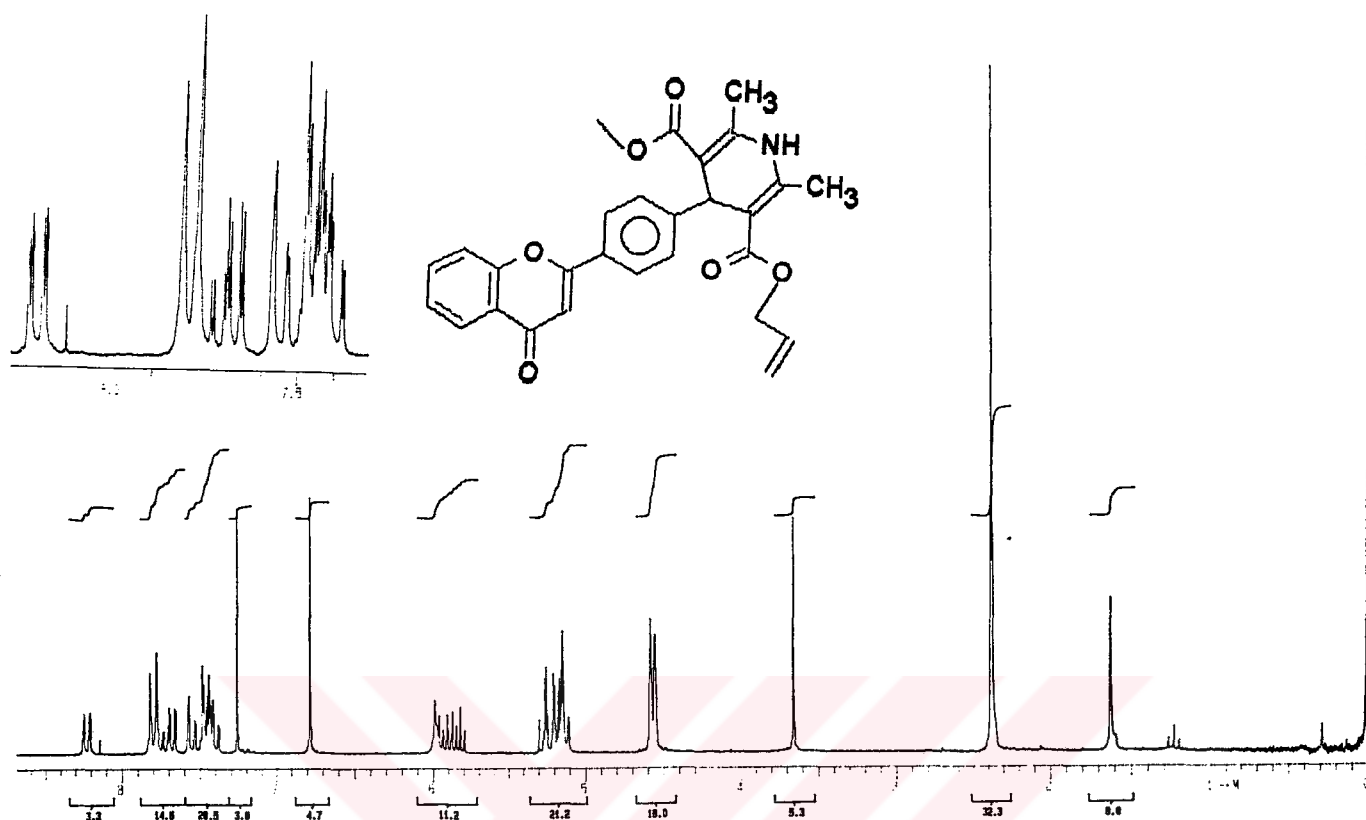
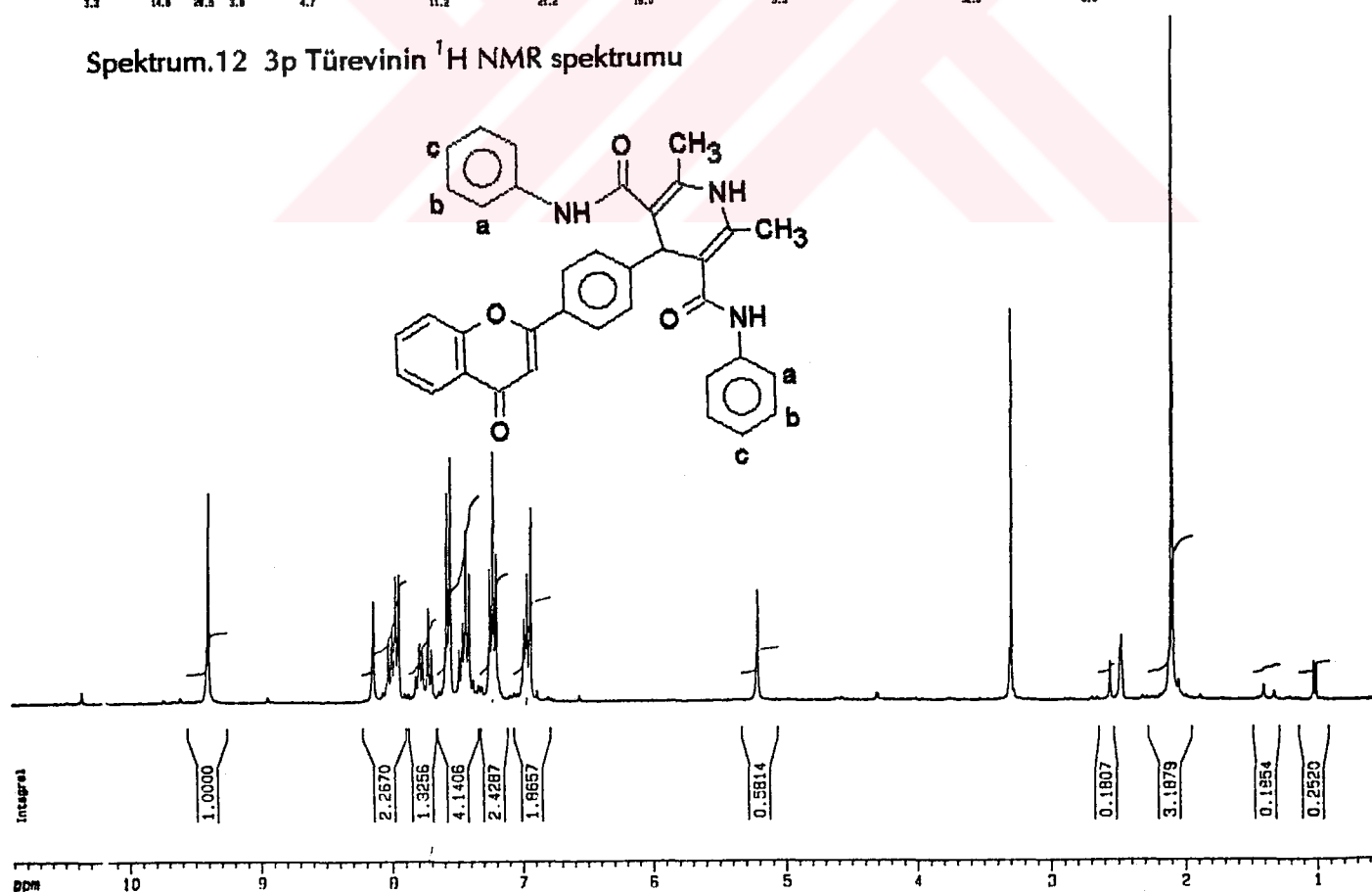
yaygın bant (D_2O değişebilir)



Spektrum.7 1p Türevinin 1H NMR spektrumu

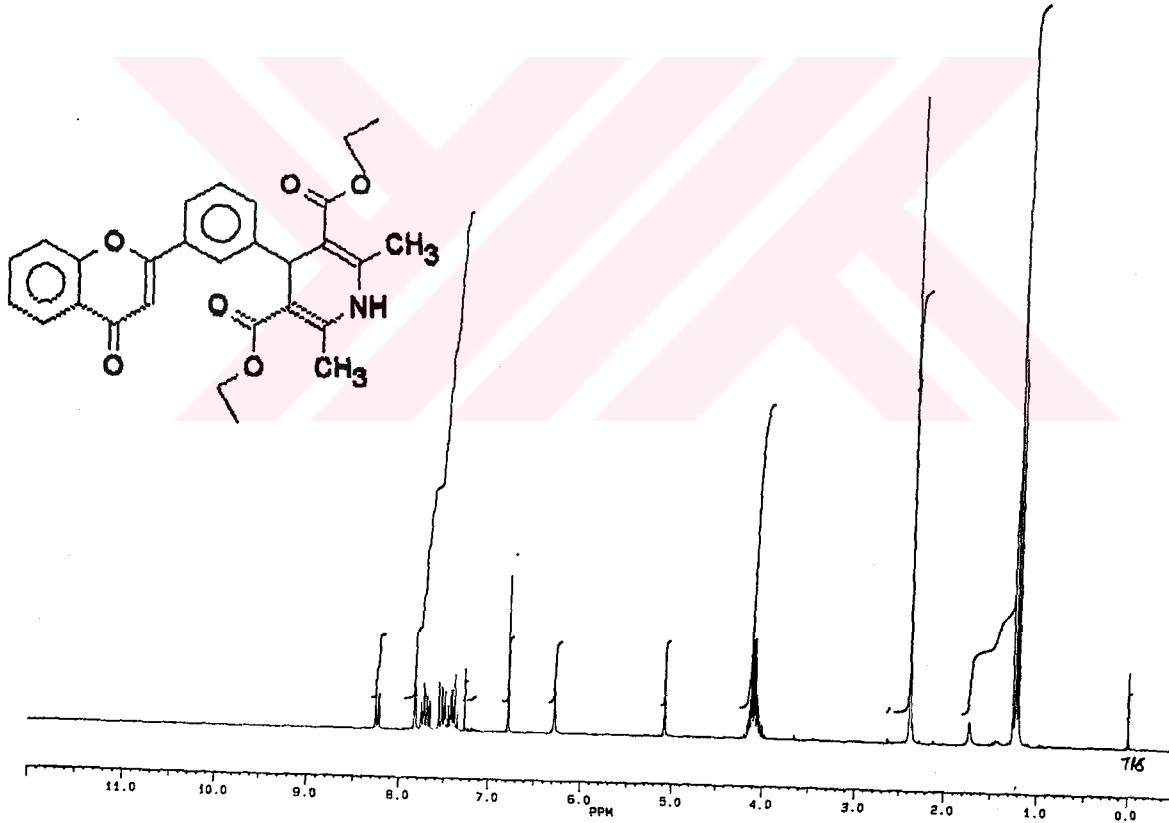
Spektrum.8 6p Türevinin ^1H NMR spektrumuSpektrum.9 5p Türevinin ^1H NMR spektrumu

Spektrum.10 10p Türevinin ¹H NMR spektrumuSpektrum.11 11p Türevinin ¹H NMR spektrumu

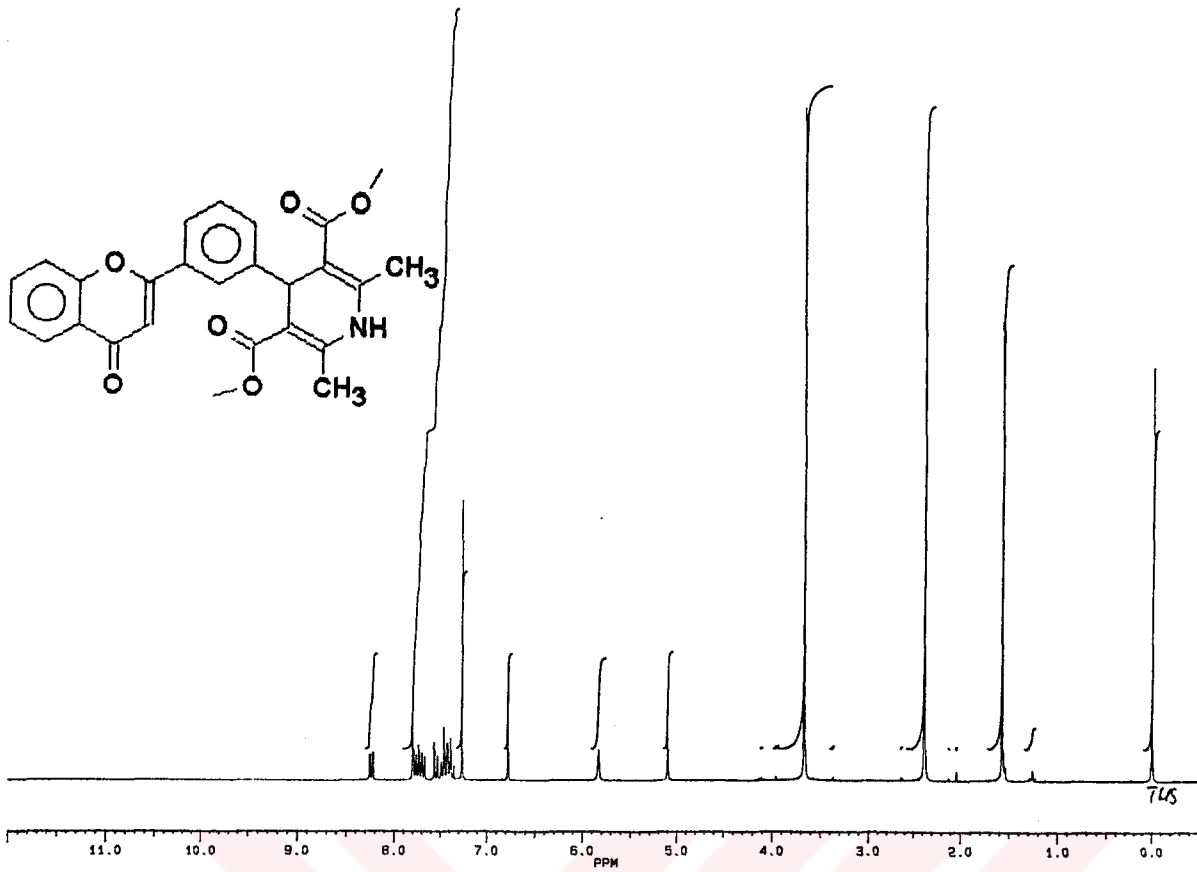
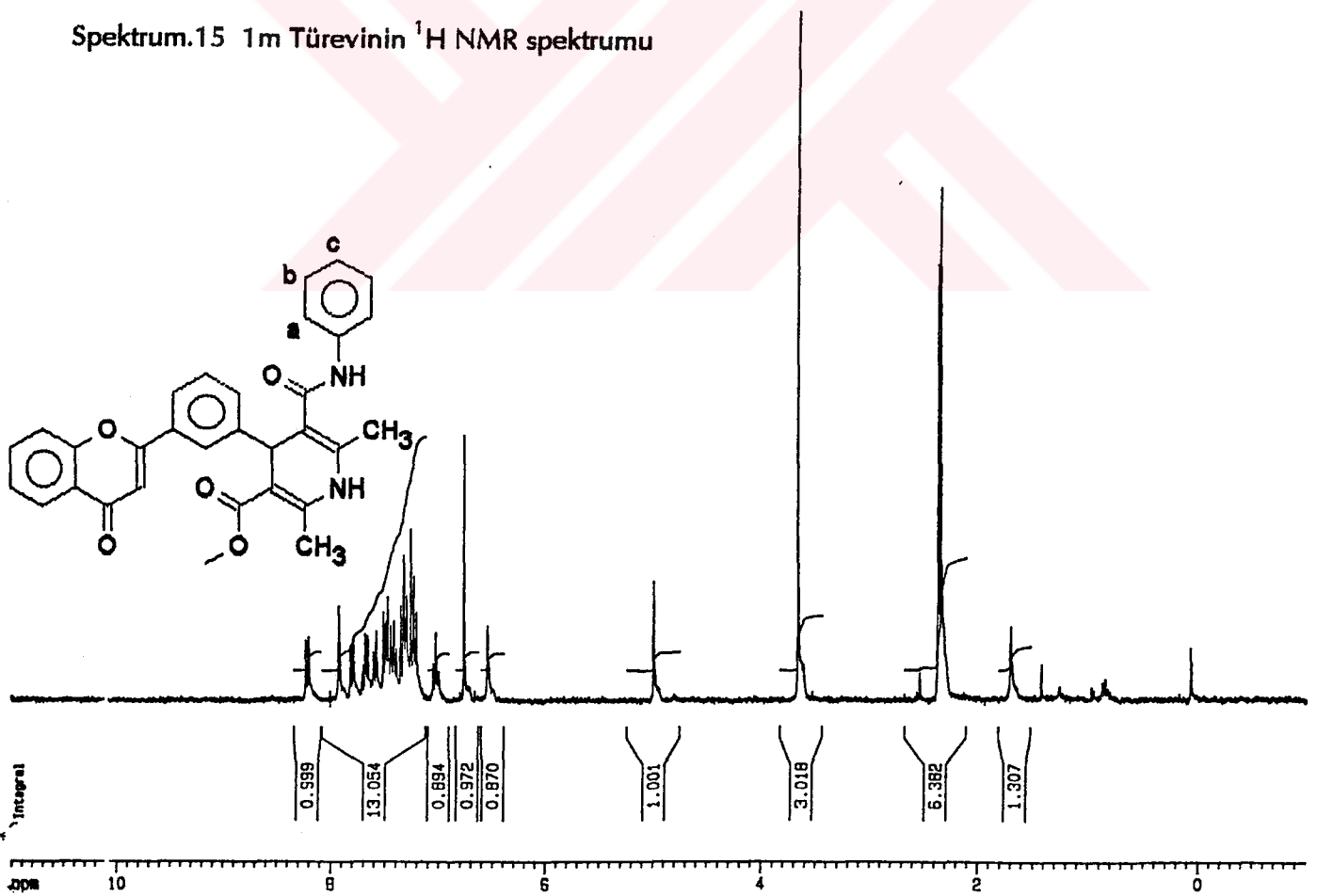
Spektrum.12 3p Türevinin ^1H NMR spektrumuSpektrum.13 12p Türevinin ^1H NMR spektrumu

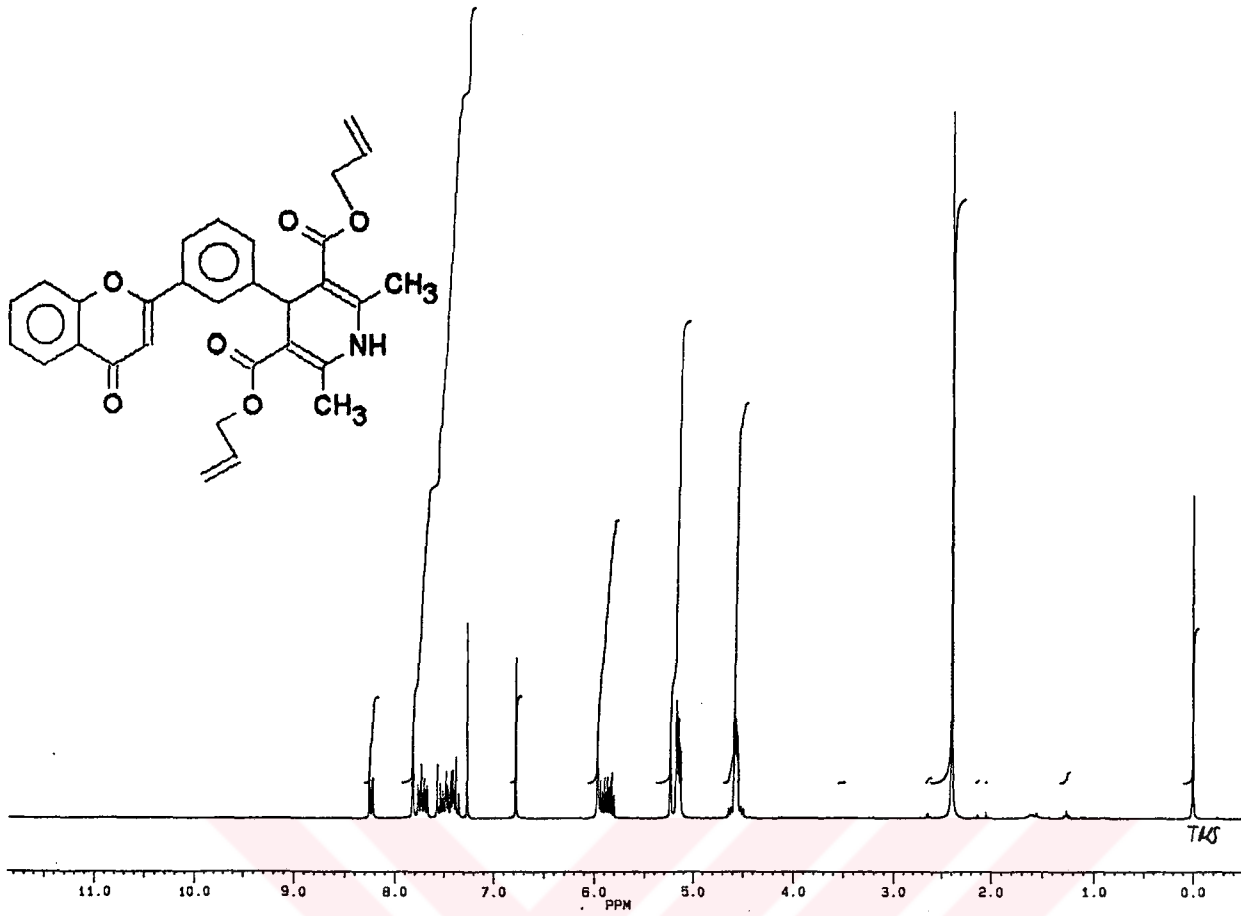
4'-Flavonil-1,4-DHP türevlerinde B halkasının 2',6' ve 3',5' protonları karakteristik A_2X_2 tipi bir bölünme sistemi ile gözlenmektedir. Yukardaki spektrumlardan da görüldüğü üzere 2',6' ve 3',5' protonları $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9$ Hz değerleri ile 2',6' protonları daha düşük sahada olmak üzere karakteristik 2d. halinde belirlemektedirler.

3'-Flavonil-1,4-DHP türevlerinde ise B halkası simetrik durumunu kaybettiği için bu halkanın 2',4',5',6' protonları 1.türevlerden farklı sinyallerle izlenmektedir (Spektrum.14-17). Spektrumlardan görüldüğü üzere B halkasının 4',5',6' protonları 7.35-7.60 δ ppm arasında aromatik protonları ile bir arada görülmektedir. 2'-protonları ise 7.75-7.95 δ ppm arasında 1H integral değeri ile s. olarak görülmektedir.



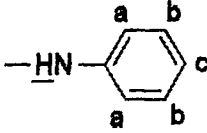
Spektrum.14 6m Türevinin ¹H NMR spektrumu

Spektrum.15 1m Türevinin ^1H NMR spektrumuSpektrum.16 5m Türevinin ^1H NMR spektrumu



Spektrum.17 10m Türevinin ^1H NMR spektrumu

1,4-DHP halkalarının taşıdığı ester veya amid gruplarının protonları da aşağıdaki sınırlar içinde ve beklenen sinyallerle gözlenmektedir:

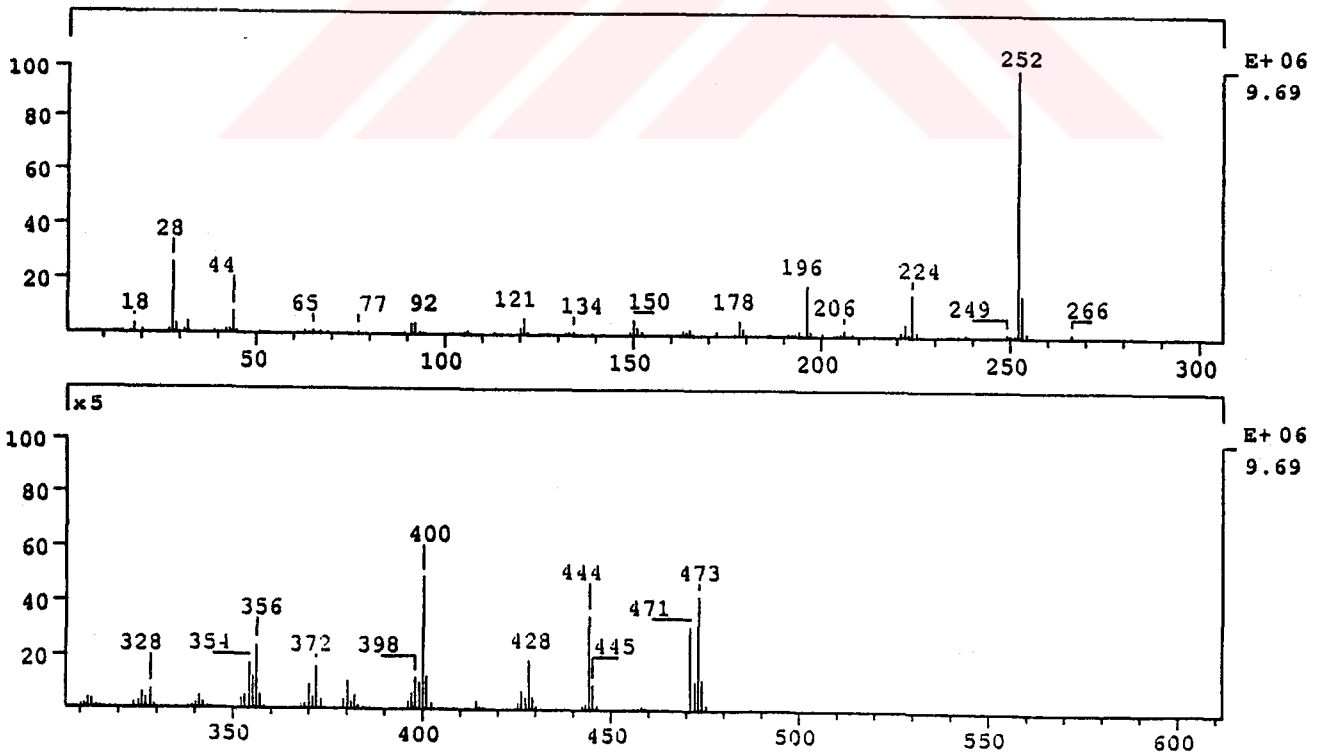
Ester veya Amid	Proton	δ ppm	Multiplisite	İntansite
Metil esterli	-O-CH ₃	3.60-3.65	s	3H
Etil esterli	-O-CH ₂ -CH ₃	4.05-4.15	q	2H
	-O-CH ₂ -CH ₃	1.15-1.25	t	3H
t-Butil esterli	-O-C(CH ₃) ₃	1.35-1.45	s	9H
Alilil esterli	-O-CH ₂ -CH=CH ₂	4.45-4.55	d	2H
	-O-CH ₂ -CH=CH ₂	5.05-5.15	d.d	2H
	-O-CH ₂ -CH=CH ₂	5.80-5.85	m	1H
			($J_{\text{cis}}=11$ Hz, $J_{\text{trans}}=18$ Hz)	
			($J_{\text{cis}}=11$ Hz, $J_{\text{trans}}=18$ Hz)	
Amid grubu		7.20-9.60	s	1H
				
	a-protonları	7.25-7.60	d.d.	2H
	b-protonları	7.15-7.25	m	2H
	c-protonu	6.95-7.05	m	1H

3'-Amid grubu 5'-Metil esteri içeren moleküllerde (5p, 5m) 2',6'-dimetil grupları ayrı ayrı 2 singlet ile gözlenmektedirler (Spektrum.9, 16).

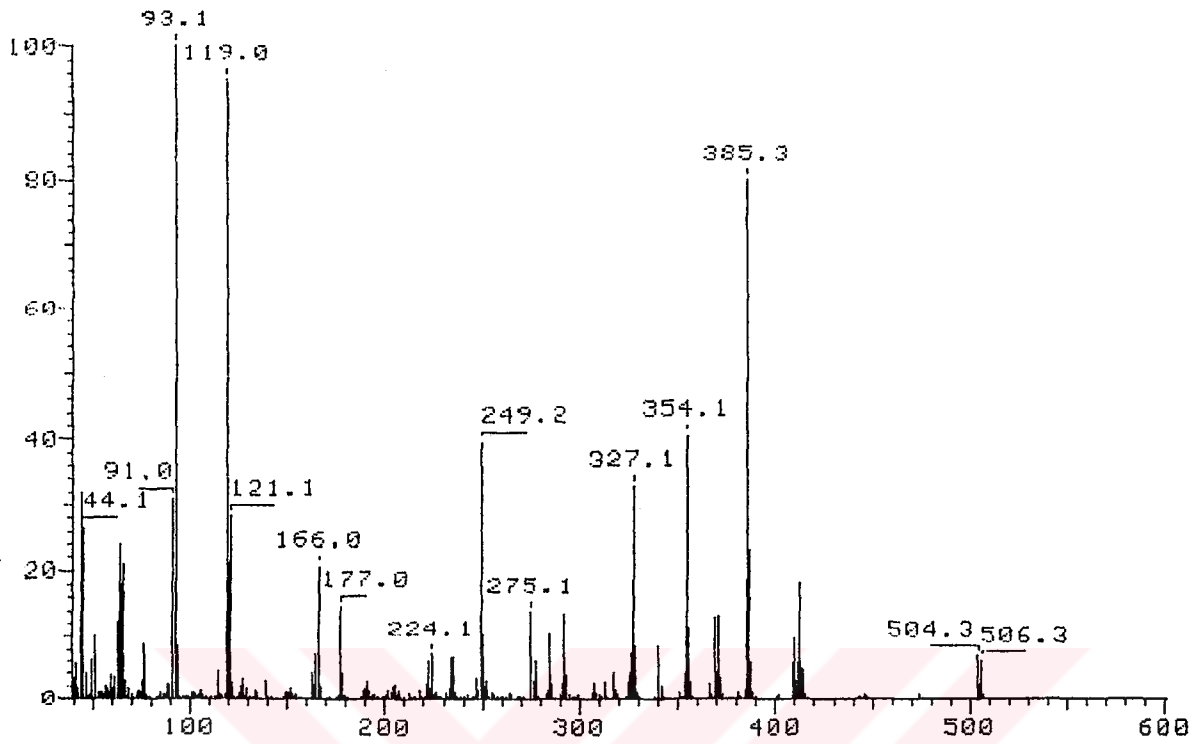
2.4. Mass (Kütle) Spektral Analizleri:

Mass spektral incelemeleri sonucunda sentez edilen tüm bileşiklerin gerek flavon, gerekse 1,4-DHP bölümlerine ait oldukça karakteristik iyonları belirleyen bulgulara ulaşılmıştır (173,274,279,434-440,457,458).

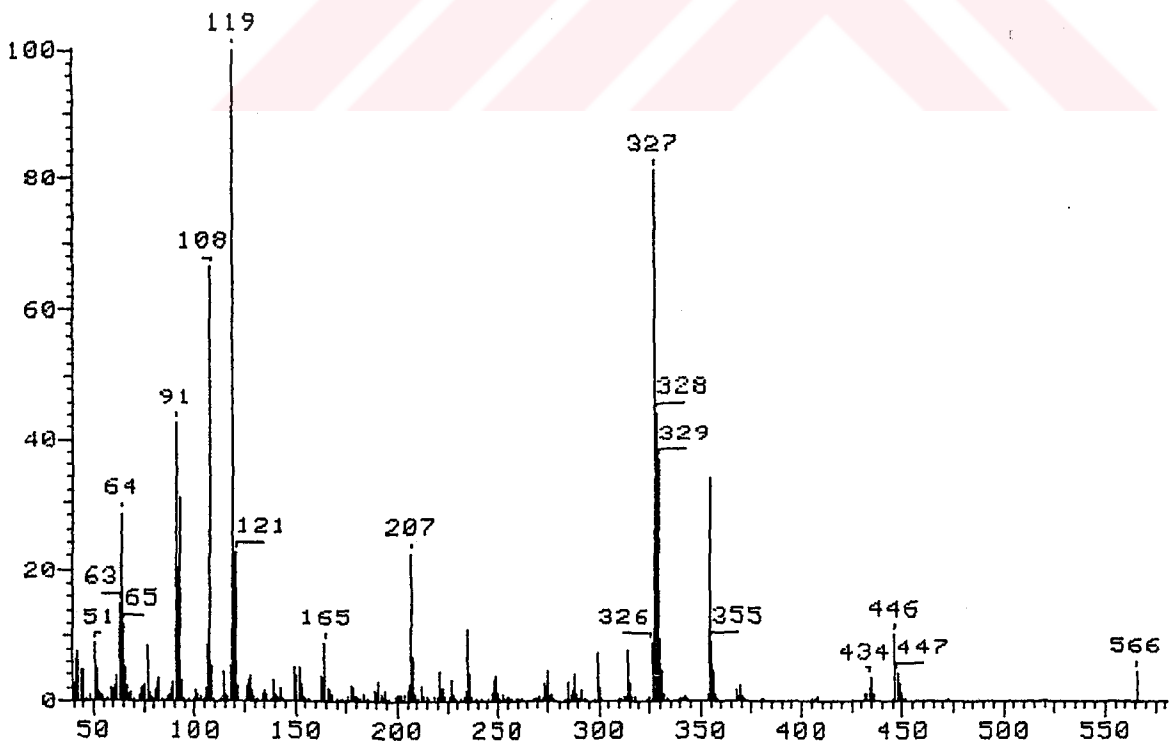
Elde edilen türevlerin tümünde moleküler iyon pikleri gözlenmekte olup ester türevlerinin tümü içerdikleri tek azot otomu nedeniyle tek sayılı moleküler iyon pikleri ile karakterize edilmektedir. İçerdikleri azot sayısına bağlı olarak asimetrik amid türevleri çift sayılı, simetrik amid türevleri de tek sayılı moleküler iyon pikleri ile gözlenmektedirler (Spektrum.18-20).



Spektrum.18 6p Türevinin Mass spektrumu

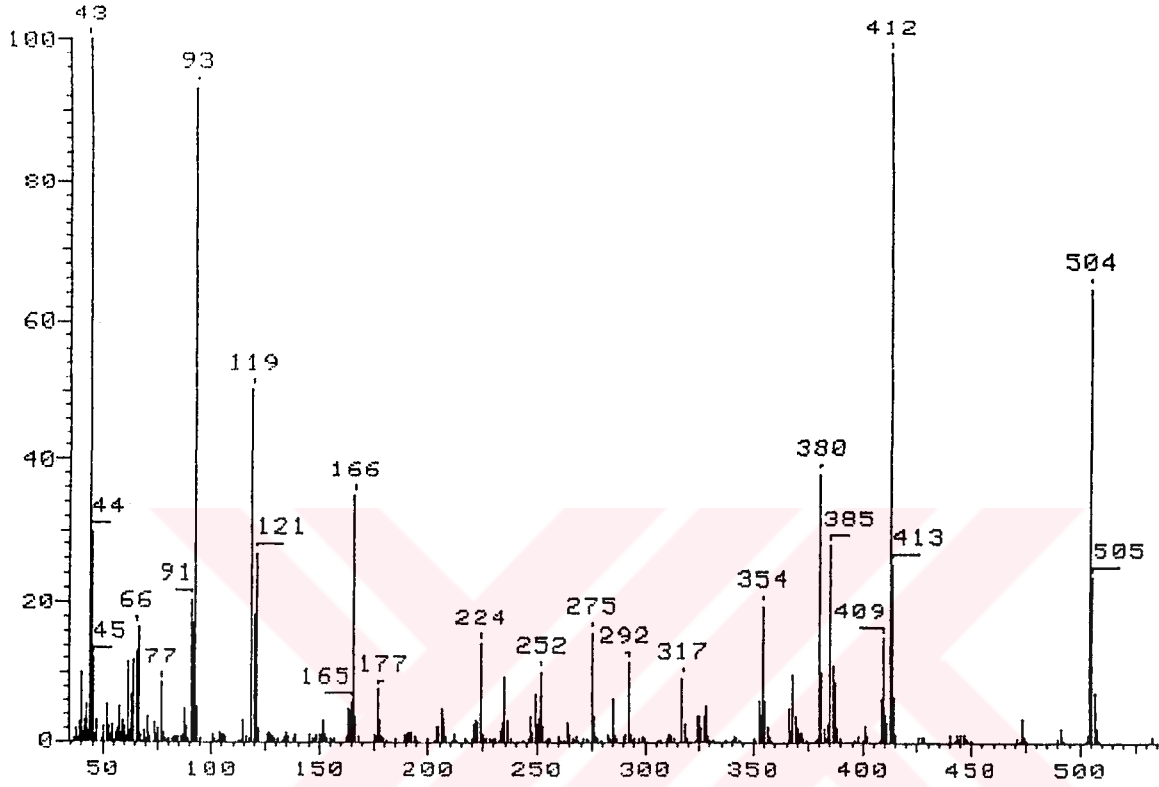


Spektrum.19 5m Türevinin Mass spektrumu



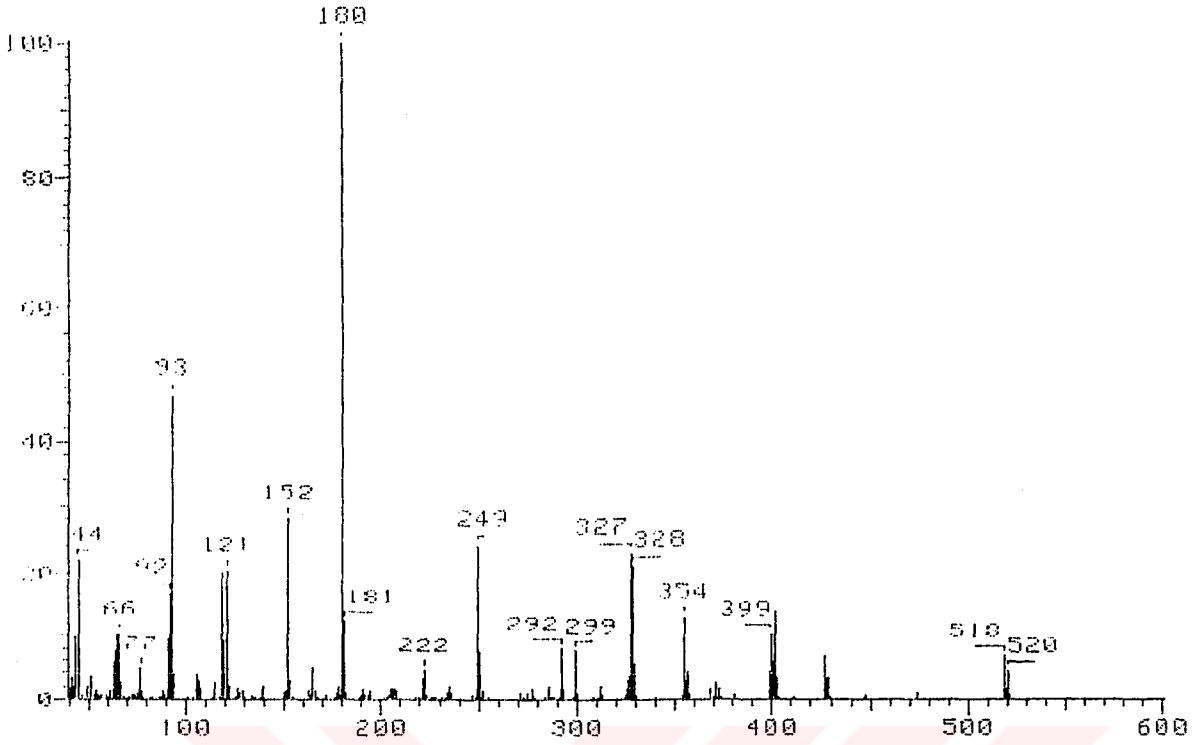
Spektrum.20 12p Türevinin Mass spektrumu

Bazı türevlerde 1,4-DHP halkalarının hemen 1H kaybı ve piridinyum halkasının teşekkülüne bağlı M-1 ve M-2 iyonları da görülebilmektedir (Spektrum.21)



Spektrum.21 5p Türevinin Mass spektrumu

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin Mass spektral incelemeleri, gözlenen iyonlar ve bu iyonların muhtemel oluşumları, ester türevleri için 6p bileşiğine ait veriler (Spektrum.18) Şema.20'de, amid grubu içeren türevler için de 9m bileşiğine ait veriler (Spektrum.22) Şema-21'de özetlenmiştir.



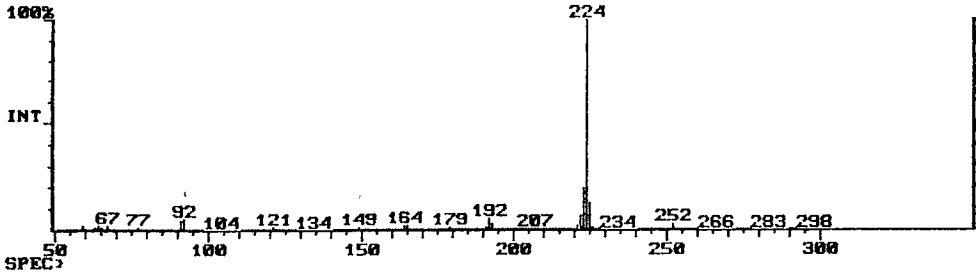
Spektrum.22 9m Türevinin Mass spektrumu

Şema.20 ve Şema.21'de görüldüğü gibi 1,4-DHP halka sistemi ayrıldıktan sonra kalan flavon bölümü (A^+) beklenen m/e değeri ile görülmektedir. Ayrıca flavon halkaları için karakteristik Retro-Diels-Alder yarıma ürünleri, kinonoid yapı (B^+) ve bu iyonun $-CO$ kaybı ile oluşan (C^+) iyonları ve asetilenik (K^+) iyonu tüm bileşiklerde ortak olarak görülmektedir. Flavon bölümünden γ -piron karbonil grubunun ($-CO$) ayrılması ile oluşan (D^+) iyonu ve onun parçalanma ürünleri ise bazı türevlerde küçük bağlı çokluklarla görülmekte veya gözlenmemektedir.

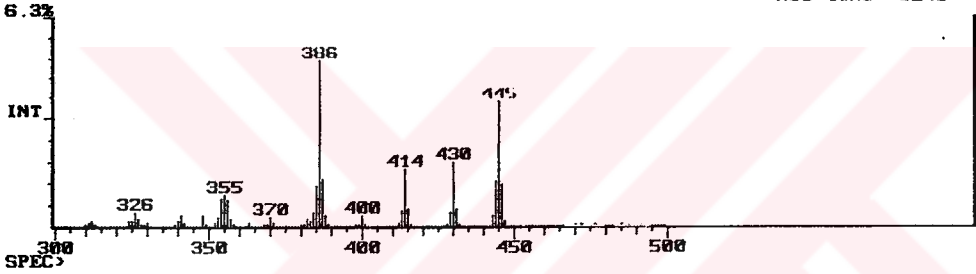
6p Ana yapısından ester, alkoksi, CO , CO_2 , H_2O gibi küçük grupların ayrılması sonucu oluşan iyonlar da gözlenmektedir (6p) (Spektrum.18). Diğer türevlerde de tekabül eden iyonlar görülmektedir.

Şema.20'de görüldüğü gibi moleküler iyonun flavon ayrıldıktan sonra kalan 1,4-DHP halkası hemen bütün türevlerde tekabül eden m/e değerleri ile gözlenmektedir. Bu iyon (E^+) piridinyum iyonu şeklinde oldukça kararlı yapıya sahip olup, t-butil grubu içerenler hariç ester türevlerinin hepsinde baz piki oluşturmaktadır (Spektrum.23-26). Daha sonra (E^+) iyonu alkil, H_2O ve CO kaybı ile Şema.20'de (F^+), (G^+), (H^+) olarak belirlenen iyonları vermektedir. Ayrıca

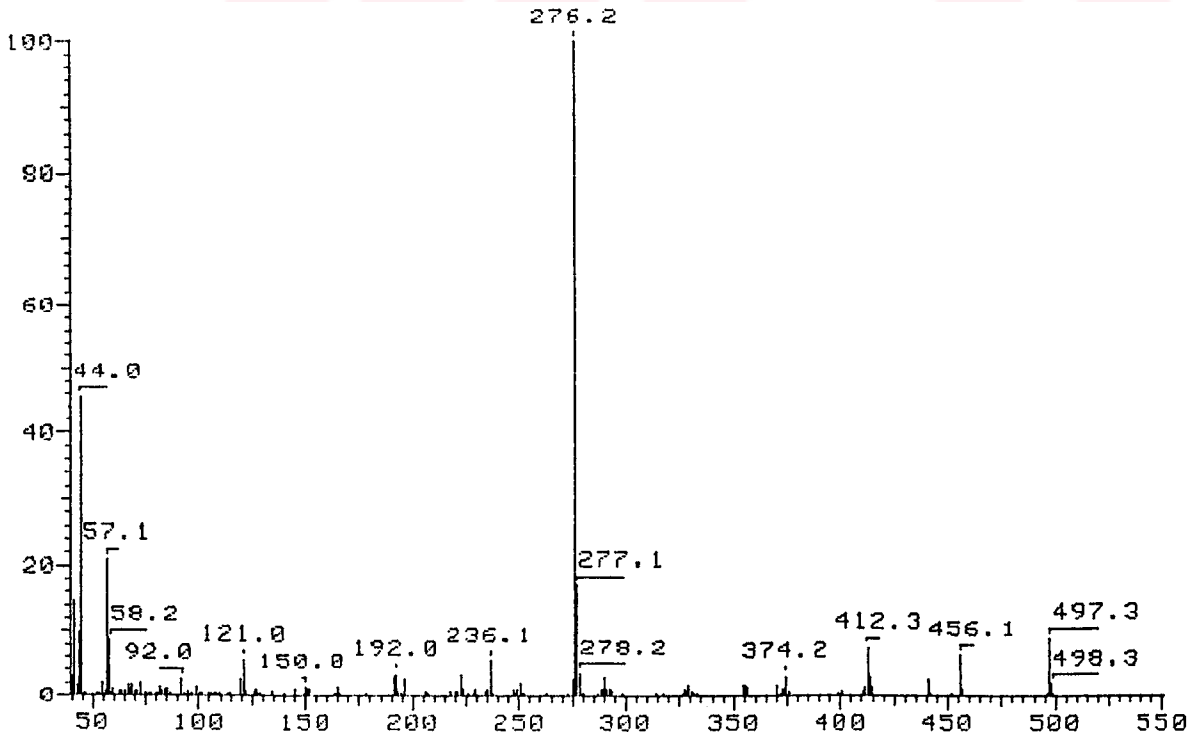
piridin halkasının yarılmaları ile oluşan (I^+) ve (J^+) ile belirlenen iyonlar da türevlerin bir çoğunda gözlenebilmektedir.



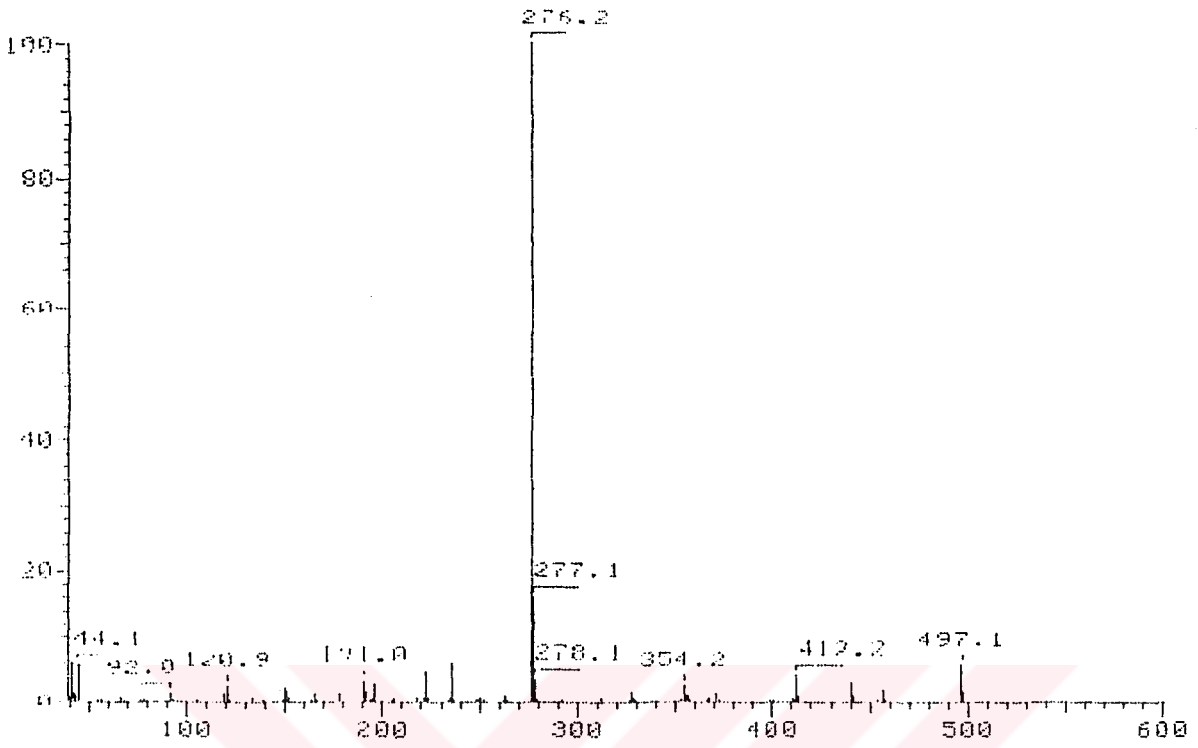
Spectrum # 35 File name: BSC21602 Acquired: Feb-16-1993 11:18:32 + 1:06
 Comment: SCHEIDEMANNTEL FAN-5
 Base Pk: 224 Int: 1564569 Range: 50-300 RIC: 58723 6.25% = 516981
 AGC time: 8248



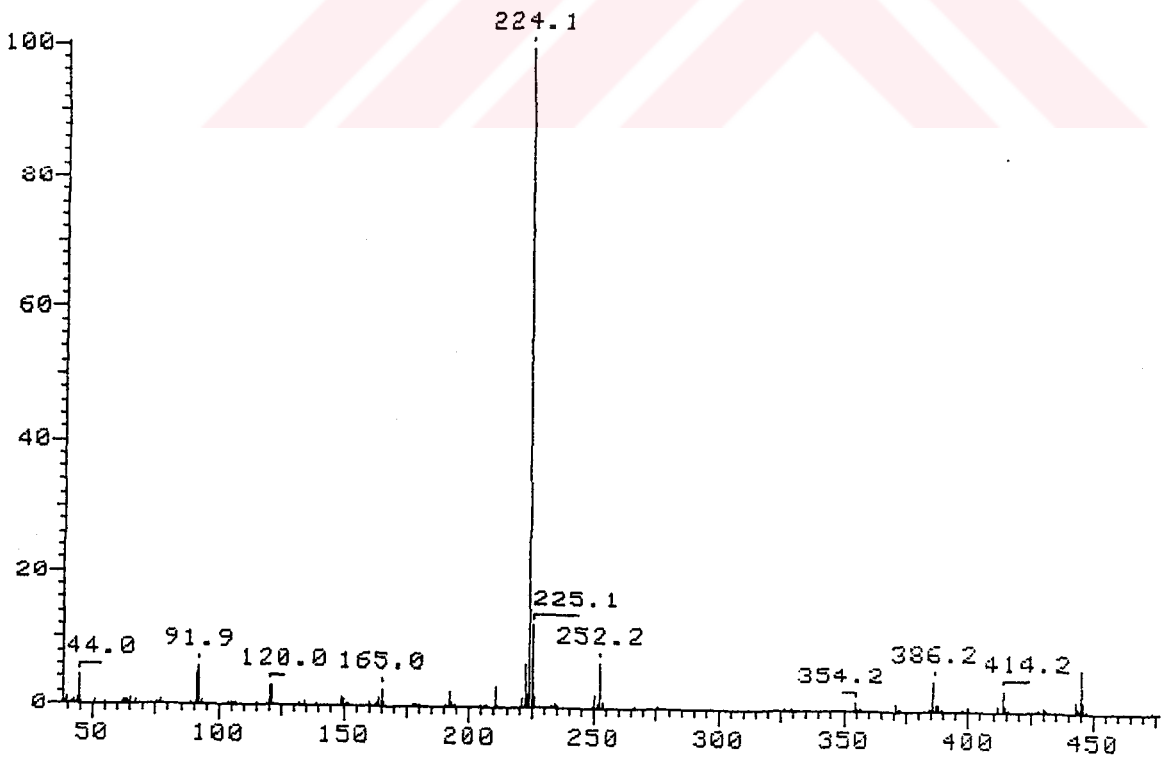
Spektrum.23 1p Türevinin Mass spektrumu



Spektrum.24 10p Türevinin Mass spektrumu

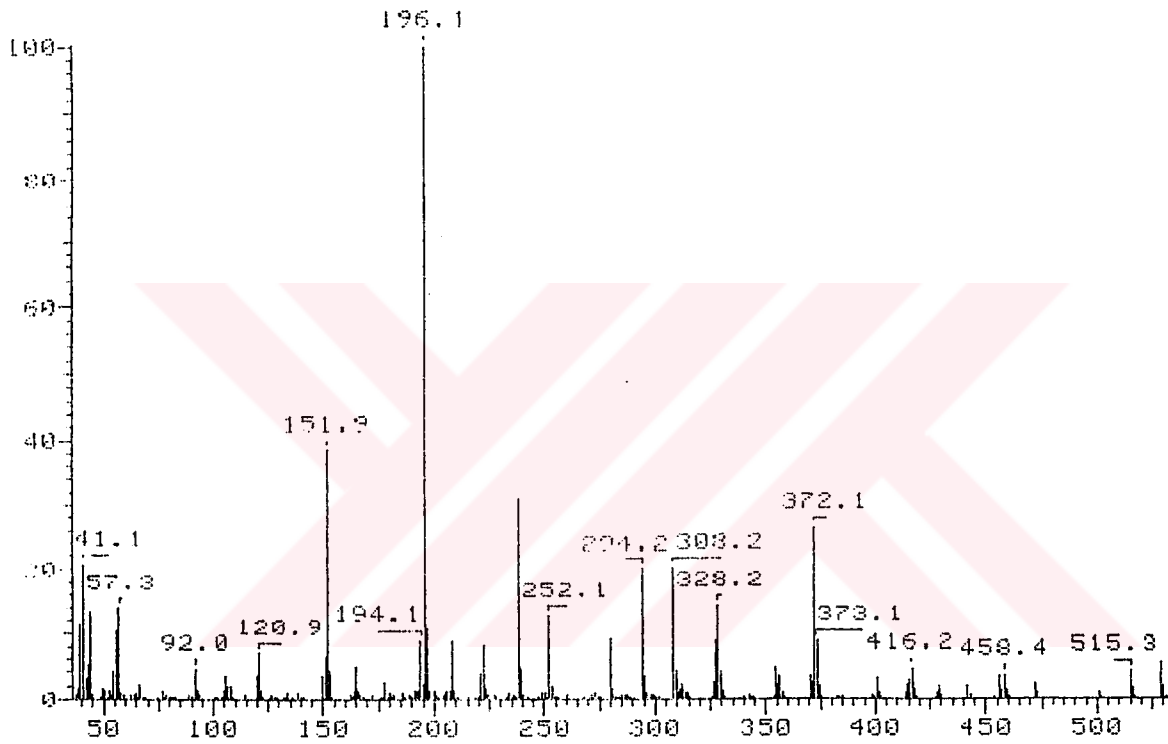


Spektrum.25 10m Türevinin Mass spektrumu

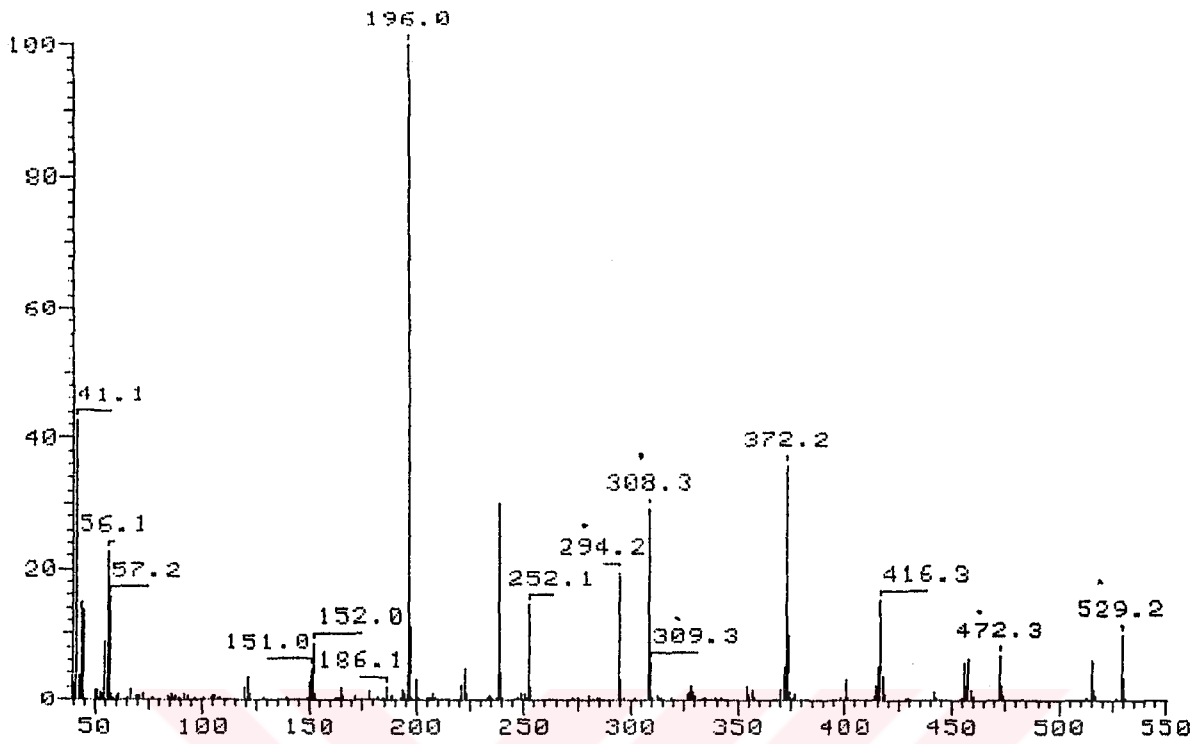


Spektrum.26 1m Türevinin Mass spektrumu

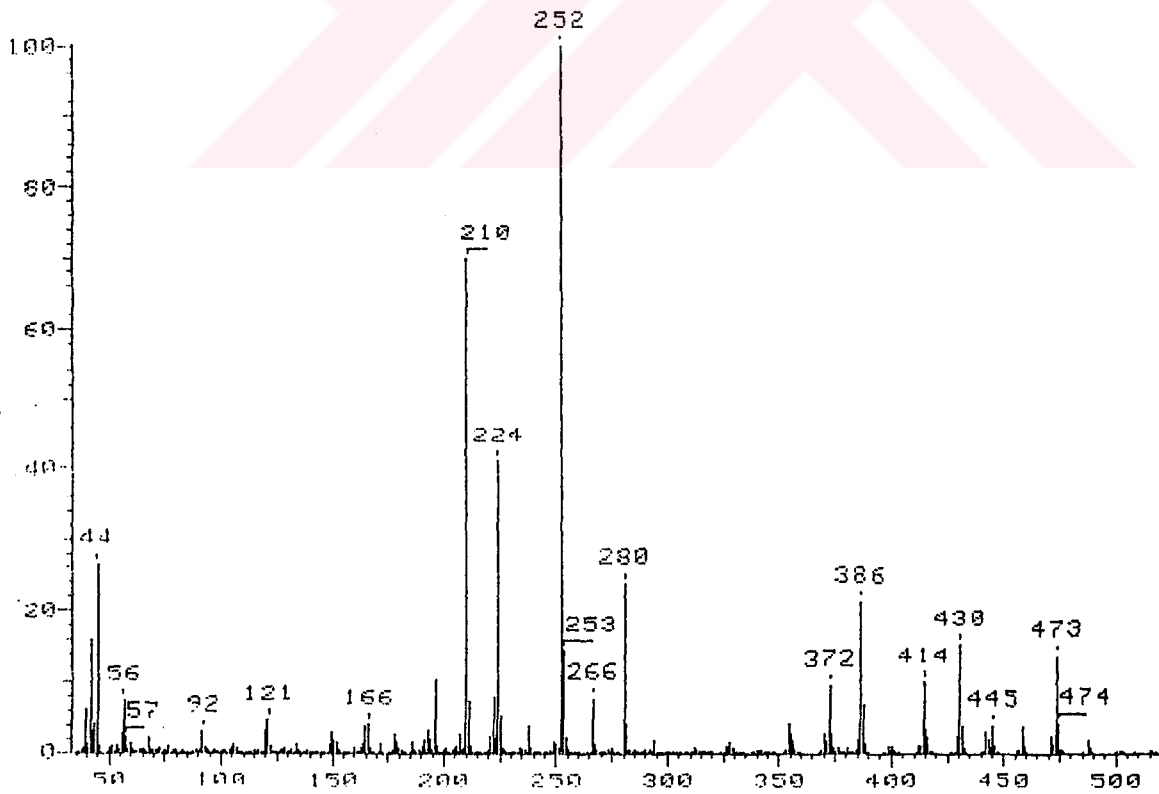
Ester grubunda simetrik t-butil içeren moleküllerde 11m ve 11p (Spektrum.27, 28) t-butil grupları ayrıldıktan sonra geriye kalan serbest (F^+) iyonu baz pik olarak görülmektedir. Metil ve t-butil içeren asimetrik ester türevlerinde (4p, 4m) (Spektrum.29, 30) tekabül eden (E^+) iyonu t-butil grubundan bir $-CH_3$ yarılması ile baz piki oluşturan ($m/e=252$) iyonuna dönüşmektedir.



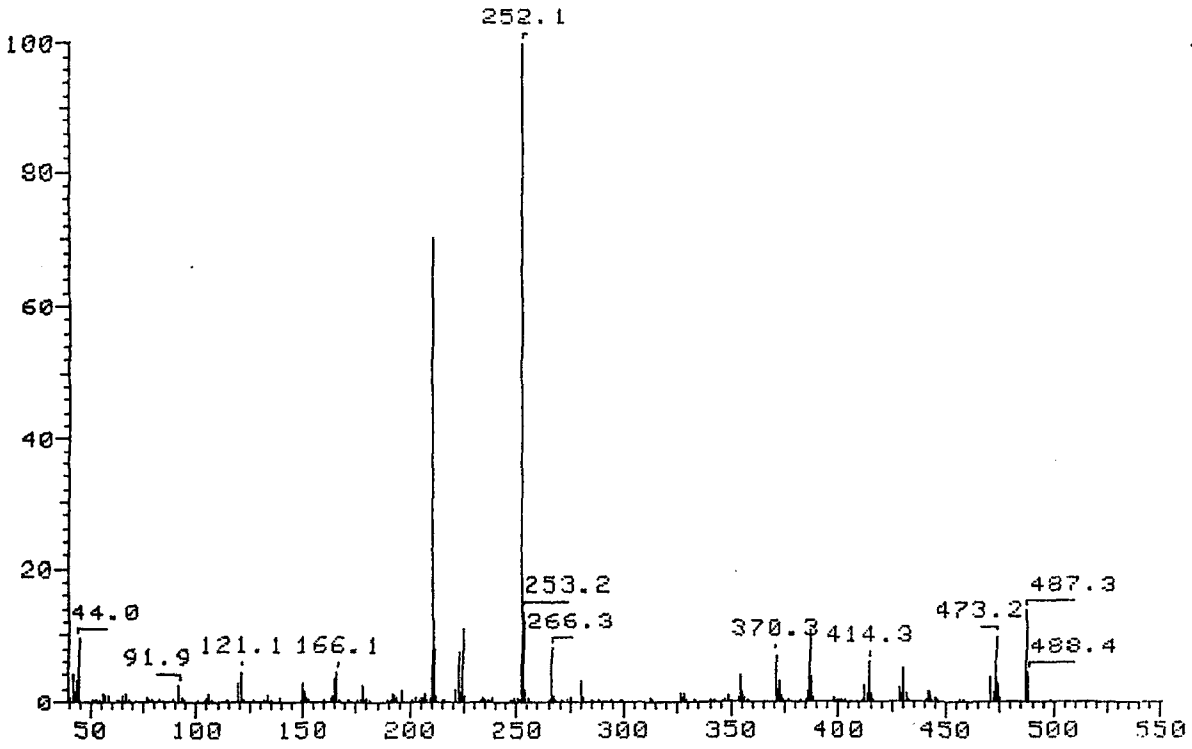
Spektrum.27 11m Türevinin Mass spektrumu



Spektrum.28 11p Türevinin Mass Spektrumu

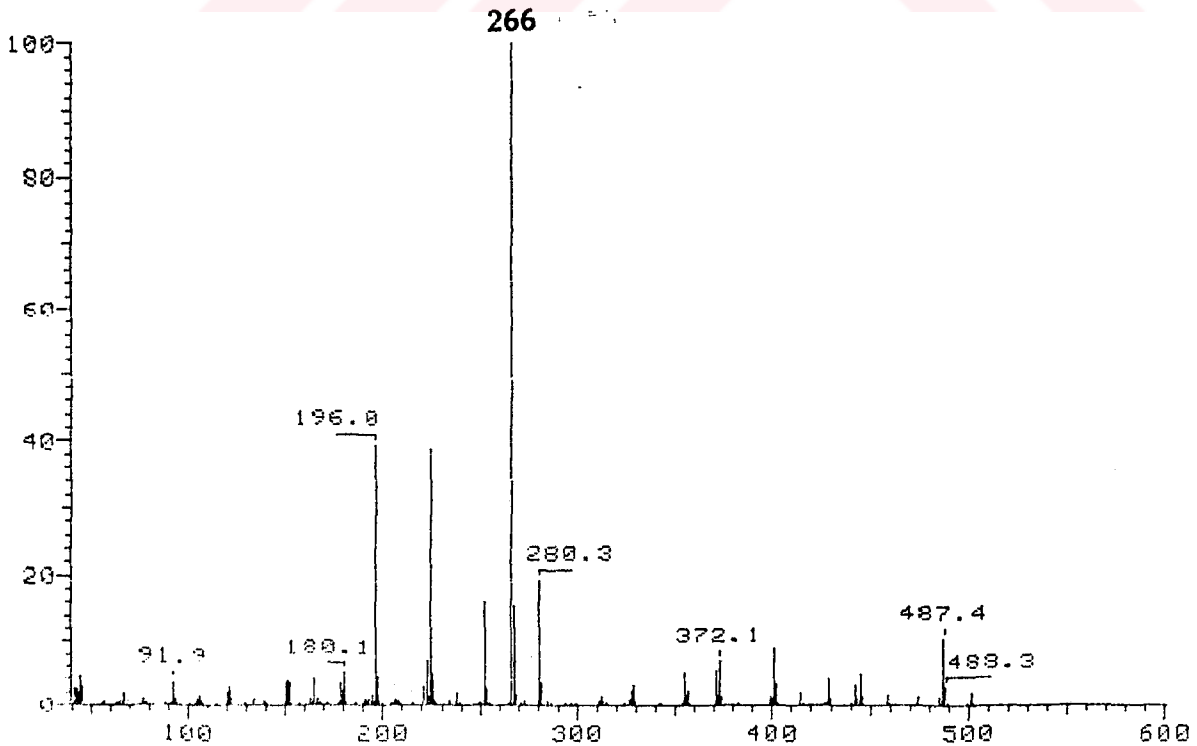


Spektrum.29 4p Türevinin Mass spektrumu

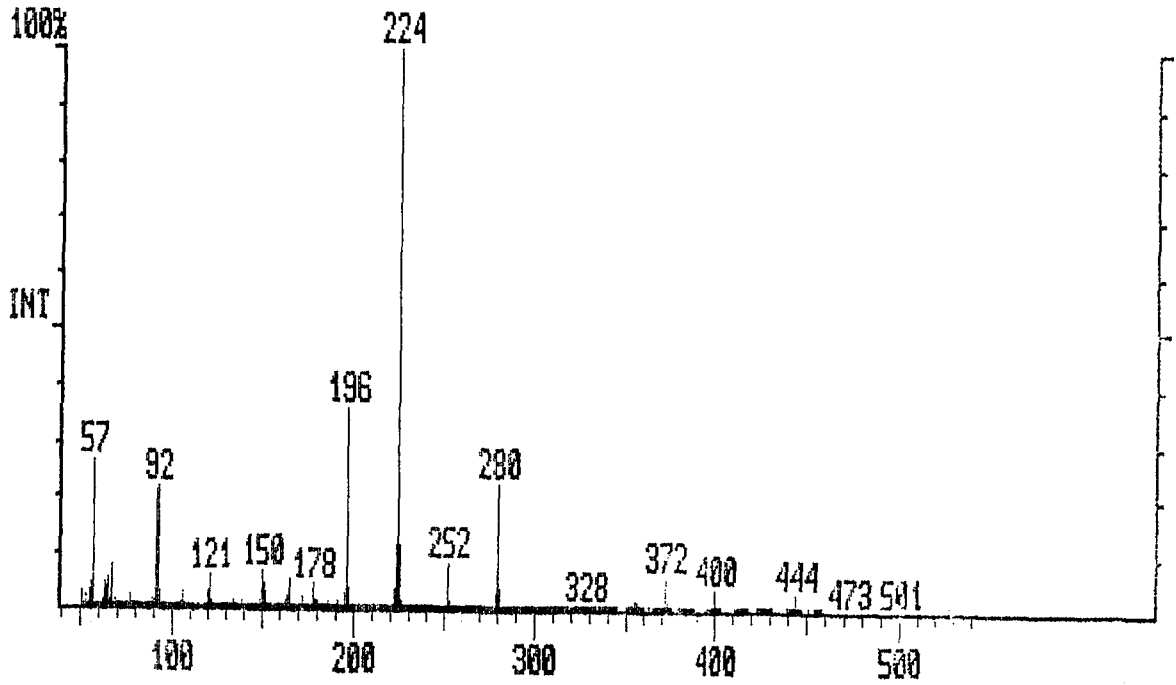


Spektrum.30 4m Türevinin Mass spektrumu

Etil ve t-butil içeren ester türevlerinden 8m'de (Spektrum.31) yine tekabül eden (E^+) iyonundan t-butil grubunun bir $-CH_3$ kaybı ile meydana gelen $m/e=266$ iyonu baz pikini teşkil ederken bu bileşiğin izomeri olan 8p'de (Spektrum.32) (E^+) iyonundan t-butil grubunun tümü ile ayrılması ile oluşan $m/e=224$ iyonu baz pik olarak görülmektedir.



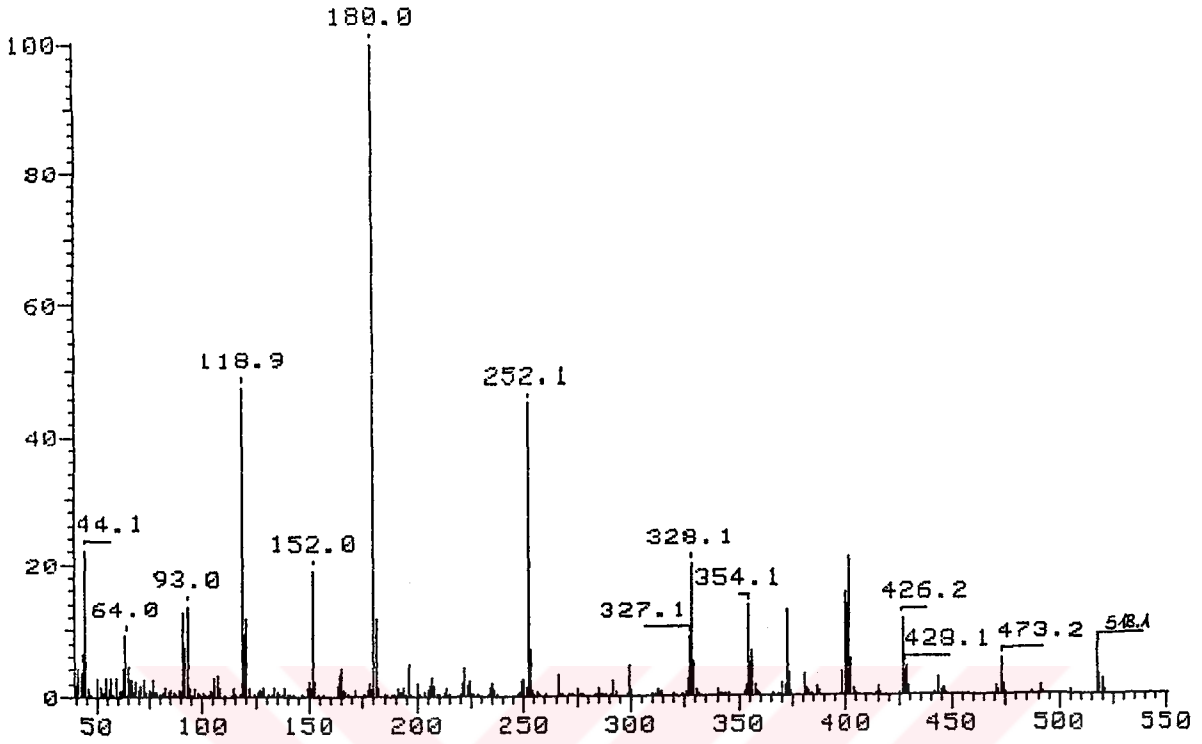
Spektrum.31 8m Türevinin Mass spektrumu



Spektrum.32 8p Türevinin Mass Spektrumu

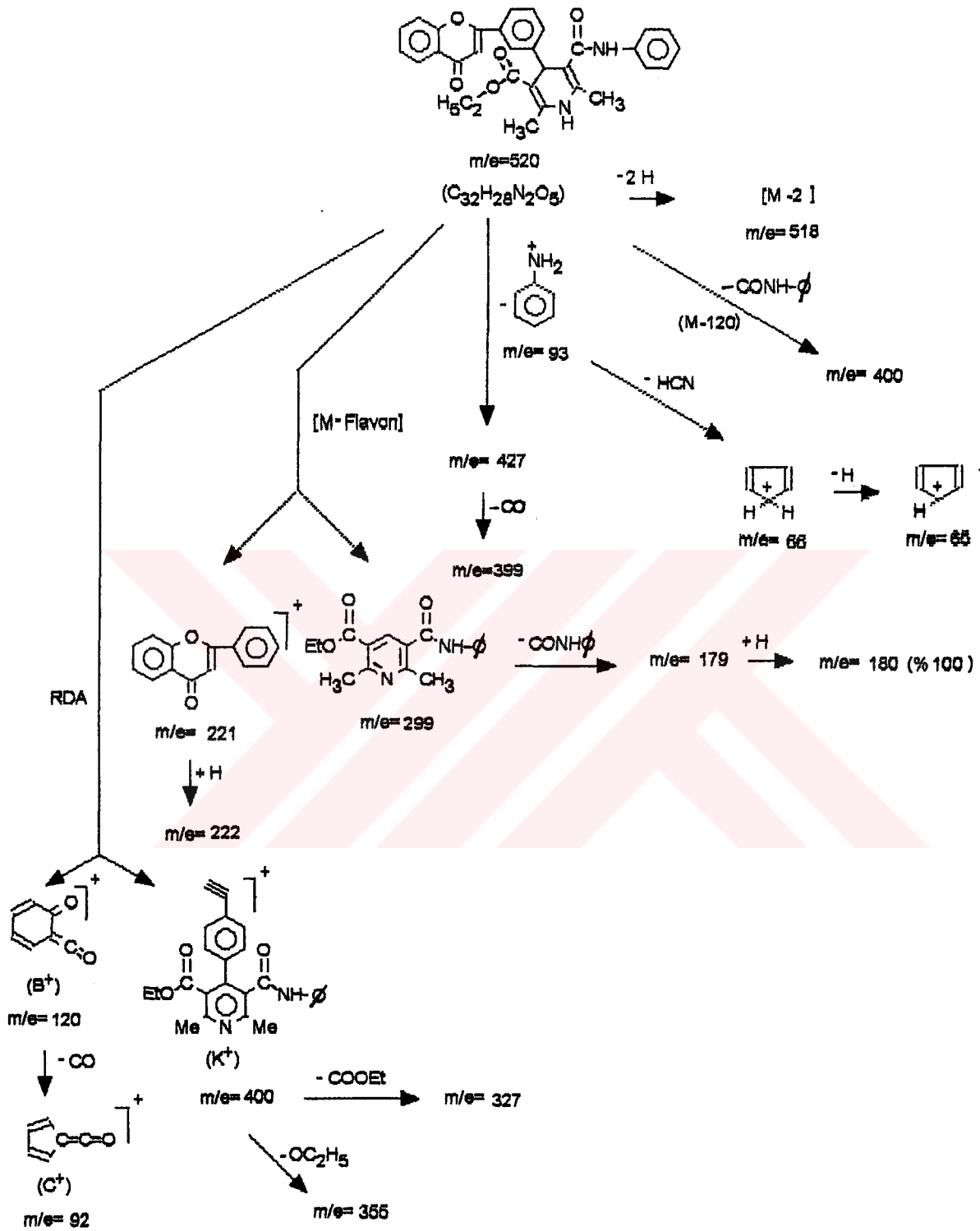
Amid grubu içeren türevlerde ise Şema.21'de görüldüğü gibi baz pik değişik iyonlarla gözlenmektedir. 3,5-Diamid fonksiyonu taşıyan 12p ve 12m türevlerinde (Spektrum.20) baz pik amid grubunun yarılması ile oluşan $C_6H_5-N=C=O]^+$ $m/e=119$ iyonu ile izlenmektedir.

Oysa 3-etil esteri, 5-amid grubu içeren 9m ve 9p bileşiklerinde (Spektrum.22, 33) (E^+) iyonundan amid grubunun ayrılması ile oluşan $m/e=180$ iyonu baz piki teşkil etmektedir.



Spektrum.33 9p Türevinin Mass Spektrumu

3-Metil esteri, 5-amid grubu içeren 5m (Spektrum.19) bileşiğinde moleküler iyondan ayrılan Ph-NH_2^+ iyonu $m/e=93$ değeri ile baz piki oluşturmaktadır, ki bu iyonun parçalanması ile oluşan $m/e=66$ ve $m/e=65$ iyonları da ilgili spektrumda görülmektedir.

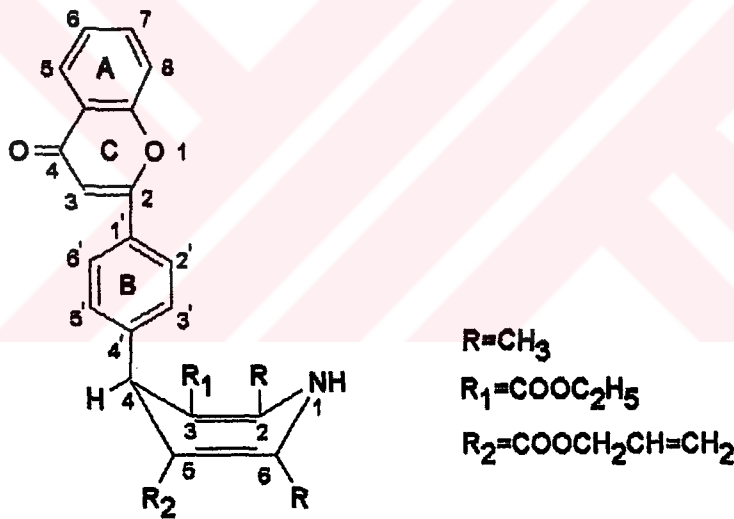


Şema.21 9m Bileşiminin EI Mass Analiz İyonları ve muhtemel yarımları

2.5. X-ışınları Kırınım İncelemeleri*:

4'-Flavonil-1,4-DHP türevlerinden Etil allil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat (7p) (Formül-57) bileşiğinin X-ışınları kırınım incelemelerinden elde edilen sonuçlar (459) genel bilgiler bölümünde 1,4-DHP ve flavon bileşikleri için verilen literatür verileri ile (sırasıyla sayfa:68,102) uygunluk göstermektedir.

7p Bileşiğinin X-ışınları kırınımı ile yapı analizi deneysel koşulları ve elde edilen sonuçları Tablo.14-16'da verilmiştir.



Formül-57

* X-ışınları kırınım analizleri H.Ü. Fizik Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Engin KENDİ ve ekibinin yardımları ile gerçekleştirilmiştir. Prof. Dr. Engin KENDİ'nin şahsında tüm araştırmacılara sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Tablo.14 Kristallografik deneysel parametreler ve sonuçları

Bileşik	$C_{29}H_{27}NO_6$
Renk ve şekil	Sarı prizmatik
Mol.Ağ.	482.5
Uzay grubu	$P2_1/n$
Sıcaklık, °C	20
Birim hücre parametreleri	
a , Å	10.706(8)
b , Å	21.127(11)
c , Å	12.038(10)
β , derece	112.28(5)
Hücre hacmi, Å ³	2520(3)
Birim hücredeki molekül sayısı	4
Dhes, g cm ⁻³	1.272
μ_{hes} , cm ⁻¹	0.89
Difraktometre/tarama	Siemens R3m/V, 2 θ - θ
Radyasyon, grafit monokromatör	MoK α grafit kristal
Kristal boyutları	0.14x0.40x0.16
Tarama genişliği	2.00°
Standart yansımalar	Her 100 yansımada 2 yansıma
Ölçülen yansıma sayısı	3519
2 θ Aralığı	3.0-55.0°
h , k , l Sınırları	$0 \leq h \leq 11, 0 \leq k \leq 22, -12 \leq l \leq 12$
Gözlenen yansımalar [$F_o \geq 2\sigma(F_o)$]	1466 ($F > 4.0\sigma(F)$)
Uygulanan düzeltmeler	Soğurma (deneysel)
Bilgisayar programları	Siemens SHELXTL/PC
Yapı faktörleri kaynağı	International Tables for X-Ray Crystallography, Vol.IV
Yapı çözümü yöntemi	Direkt yöntemler
Hidrojen atomlarının bulunması	"Riding Model" sabit izotropik U
Değişken parametre sayısı	372
Ağırlık fonksiyonu	$w^{-1} = \sigma^2(F) + 99.0000 F^2$
GOF (Goodness of fit) (Uyum faktörü)	2.29
En büyük artık elektron yoğunluğu	0.43 e Å ³

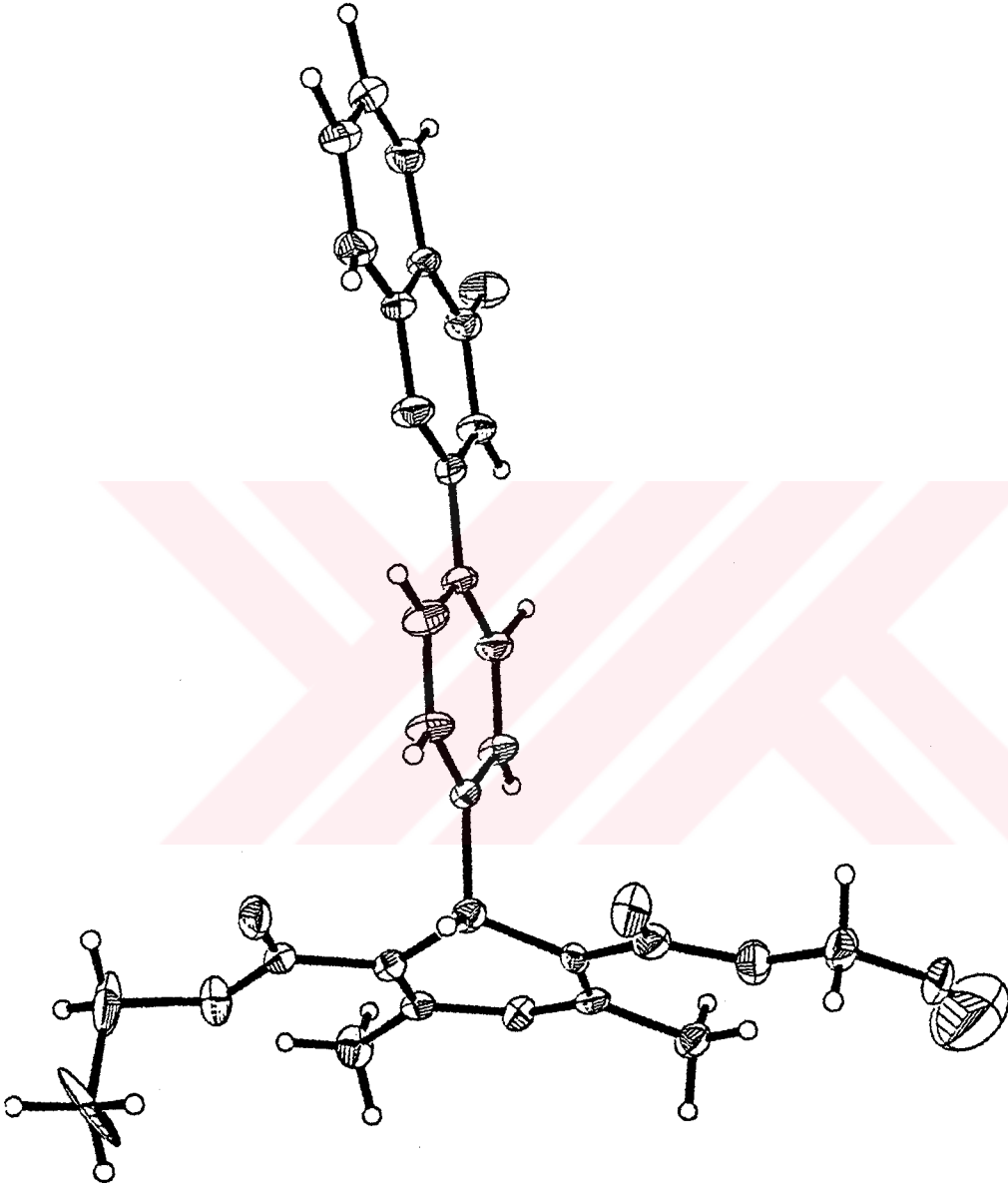
Tablo.15 Kesirsel atomik koordinatlar ($\times 10^4$) ve eşdeğer izotropik sıcaklık parametreleri ($\text{\AA}^2 \times 10^4$)

	x	y	z	$U_{(eq)}$	S.O.F. ^a
N	-143(8)	3783(4)	-2081(7)	51(4)	1
O(1)	-136(7)	393(3)	1469(6)	59(3)	1
O(2)	-3546(9)	-430(4)	-839(7)	85(4)	1
O(32)	3632(7)	2580(3)	208(7)	67(4)	1
O(33)	3420(7)	3818(4)	-1664(7)	74(4)	1
O(52)	931(8)	3663(4)	2086(7)	74(4)	1
O(53)	-832(7)	4254(3)	1027(6)	66(4)	1
C(2')	-943(11)	703(4)	489(9)	50(5)	1
C(3')	-2106(12)	452(5)	-309(10)	54(5)	1
C(4')	-2497(13)	-188(5)	-125(11)	62(6)	1
C(5')	-1869(13)	-1136(5)	1218(11)	59(6)	1
C(6')	-1022(14)	-1412(6)	2247(14)	74(7)	1
C(7')	137(13)	-1110(5)	3000(13)	76(7)	1
C(8')	426(12)	-498(5)	2727(11)	73(6)	1
C(9')	454(10)	-218(4)	1704(10)	50(5)	1
C(10')	-613(11)	-514(4)	935(10)	52(5)	1
C(21)	1180(13)	3441(6)	-3209(10)	67(6)	1
C(61)	-1486(10)	4475(5)	-1365(11)	56(5)	1
C(31)	3013(10)	2819(4)	-742(10)	48(5)	1
C(34)	4692(12)	2509(8)	-1453(15)	96(8)	1
C(35)	5875(16)	2899(10)	-805(15)	121(10)	1
C(36a)	5811(33)	3496(12)	-557(30)	167(13)	0.65
C(36b)	6876(46)	3099(31)	158(36)	186(25)	0.35
C(51)	190(11)	3861(5)	1120(11)	57(5)	1
C(54)	-1038(15)	4460(6)	2101(12)	81(7)	1
C(55)	-2232(14)	4936(6)	1660(14)	133(11)	1
C(10)	-423(10)	1343(4)	380(9)	48(5)	1
C(60)	-1104(11)	1742(5)	-563(10)	55(5)	1
C(50)	-540(9)	2324(4)	-634(9)	48(4)	1
C(40)	692(9)	2518(4)	202(8)	38(4)	1
C(30)	1320(12)	2123(5)	1128(10)	55(5)	1
C(20)	794(12)	1533(5)	1233(10)	61(5)	1
C(4)	1287(10)	3165(4)	71(9)	44(4)	1
C(5)	306(9)	3698(4)	-13(9)	39(4)	1
C(6)	-400(9)	3963(4)	-1092(9)	45(4)	1
C(2)	992(10)	3433(4)	-2019(9)	46(5)	1
C(3)	1730(9)	3164(4)	-982(8)	41(4)	1

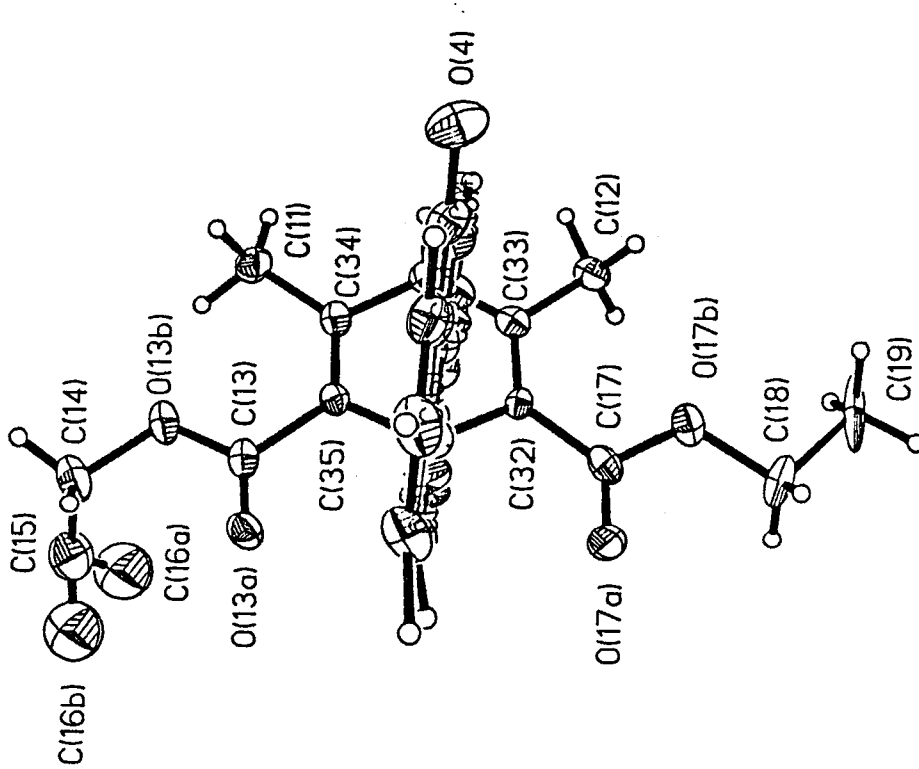
a) S.O.F (=Site Occupation Factor) = Konum Yerleşim Faktörü

Tablo.16 Geometrik Parametreler (\AA , $^\circ$)

N-C(6)	1.374(15)	C(7')-C(8')-C(9')-O(1)	179.97(1)
O(1)-C(2')	1.342(11)	O(33)-C(31)-C(3)-C(2)	2.54(2)
O(4)-C(4')	1.237(13)	O(32)-C(31)-C(3)-C(2)	-179.28(1)
O(33)-C(31)	1.337(17)	O(53)-C(51)-C(5)-C(6)	8.60(2)
O(52)-C(51)	1.207(13)	O(52)-C(51)-C(5)-C(6)	-171.98(1)
O(53)-C(54)	1.458(18)	C(30)-C(40)-C(4)-C(5)	-123.57(1)
C(2')-C(10)	1.486(14)	C(30)-C(40)-C(4)-C(3)	68.9(1)
C(4')-C(10')	1.443(14)	C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	-22.85(1)
C(5')-C(10')	1.409(15)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	21.64(1)
C(7')-C(8')	1.396(17)	C(50)-C(40)-C(4)-C(5)	55.38(1)
C(9')-C(10')	1.385(13)		
C(61)-C(6)	1.531(14)	N-C(2)	1.399(14)
C(34)-C(35)	1.464(22)	O(1)-C(9)	1.386(12)
C(35)-C(36b)	1.315	O(32)-C(31)	1.194(13)
C(54)-C(55)	1.553(19)	O(33)-C(34)	1.442(16)
C(10)-C(20)	1.378(14)	O(53)-C(51)	1.343(14)
C(50)-C(40)	1.384(11)	C(2')-C(3')	1.359(14)
C(40)-C(4)	1.540(13)	C(3')-C(4')	1.457(15)
C(4)-C(5)	1.518(14)	C(5')-C(6')	1.359(17)
C(5)-C(6)	1.351(13)	C(6')-C(7')	1.385(17)
C(6)-N-C(2)	123.7(7)	C(8')-C(9')	1.369(14)
C(31)-O(33)-C(34)	116.0(10)	C(21)-C(2)	1.520(18)
O(1)-C(2')-C(3')	122.8(9)	C(31)-C(3)	1.483(14)
C(3')-C(2')-C(10)	124.5(9)	C(35)-C(36a)	1.305
O(2)-C(4')-C(3')	121.0(9)	C(51)-C(5)	1.457(18)
C(3')-C(4')-C(10')	116.6(9)	C(10)-C(60)	1.380(14)
C(7')-C(8')-C(9')	118.3(10)	C(60)-C(50)	1.388(14)
O(1)-C(9')-C(10')	120.7(8)	C(40)-C(30)	1.350(13)
O(32)-C(31)-C(3)	122.1(12)	C(30)-C(20)	1.392(16)
O(33)-C(34)-C(35)	114.1(14)	C(4)-C(3)	1.512(17)
C(34)-C(35)-C(36b)	154.5(32)	C(2)-C(3)	1.325(12)
O(53)-C(54)-C(55)	105.8(10)		
C(10)-C(60)-C(50)	119.1(9)	C(34)-C(35)-C(36a)	123.8(20)
C(40)-C(4)-C(3)	111.0(8)	O(53)-C(51)-C(5)	115.1(9)
C(4)-C(5)-C(6)	119.4(10)	C(60)-C(50)-C(40)	122.3(8)
N-C(2)-C(21)	111.5(8)	C(40)-C(4)-C(5)	111.3(9)
C(2')-O(1)-C(9')	120.6(7)	C(5)-C(4)-C(3)	112.0(8)
C(2')-C(3')-C(4')	119.6(9)	C(51)-C(5)-C(6)	125.9(9)
C(6')-C(7')-C(8')	119.8(11)	N-C(6)-C(61)	113.3(9)
C(4')-C(10')-C(9')	119.7(9)	N-C(2)-C(3)	118.2(11)
C(6)-N-C(2)-C(3)	12.54(2)	C(31)-C(3)-C(4)	113.5(8)
C(6)-N-C(2)-C(21)	-166.32(1)	C(4)-C(3)-C(2)	121.6(9)
C(2)-N-C(6)-C(5)	-13.41(2)	O(52)-C(51)-C(5)	124.1(11)
C(2')-O(1)-C(9')-C(10')	-0.23(1)	C(2')-C(10)-C(20)	118.7(9)
C(2')-O(1)-C(9')-C(8')	-179.39(1)	C(30)-C(40)-C(4)	122.5(8)
C(9')-O(1)-C(2')-C(10)	-179.01(1)	C(51)-C(5)-C(4)	114.6(8)
C(34)-O(33)-C(31)-C(3)	177.63(1)	N-C(6)-C(5)	119.7(9)
C(54)-O(53)-C(51)-C(5)	-178.97(1)	C(31)-C(3)-C(2)	124.99(11)
O(1)-C(2')-C(10)-C(60)	-179.88(1)	C(51)-O(53)-C(54)	120.2(9)
O(2)-C(4')-C(10')-C(9')	-179.78(1)	C(6')-C(5')-C(10')	119.8(10)
C(6')-C(5')-C(10')-C(9')	3.04(2)	C(8')-C(9')-C(10')	122.8(10)



Şekil.15 (b)



Şekil.15 (c)

Şekil. 15 (a,b,c) ve Tablo.14-16 bir arada değerlendirildiğinde şu sonuçlara varıldığı görülmektedir:

1) 1,4-DHP halkasında yer alan Δ^2 ve Δ^5 çift bağlarını oluşturan C(2), C(3), C(5) ve C(6) karbon atomlarının bir düzlem üzerinde olduğu aynı halkanın "N" atomu ile 4.konum "C" atomunun, sırası ile 0.130 ve 0.276 Å uzaklık değerleri ile halka düzleminin dışında ve aynı tarafında yönlendiği görülmektedir.

2) Biyolojik etki için önemli olan yatı kayak konformasyonu yönünden veriler ele alındığında, C(6)-C(5)-C(4)-C(3) için torsiyon açısı $+21.64^\circ$ olup bu değer nifedipin için 17.9° dir. C(5)-C(4)-C(3)-C(2) torsiyon açısının -22.85° değeri de nifedipin için verilen -22.0° ile kıyaslanabilir durumdadır. Aynı bileşiğin C(2)-N-C(6)-C(5) ile C(6)-N-C(2)-C(3) torsiyon açıları sırası ile -13.41° ve $+12.54^\circ$ dir. Nifedipin'de tekabül eden torsiyon açıları ise -11.3° ve $+7.4^\circ$ dir.

3) Yukardaki torsiyon açıları 4.konum "C" ve "N" atomları yönünden kıyaslandığında C(4)'ü içine alan torsiyon açılarının "N" için olanlardan daha büyük bir değer ile görülmesi de literatür bulgularını (61) doğrulamaktadır.

4) Molekülün flavon bölümünün planar ve elde edilen bulguların beklenen sınırlarda olduğu görülmektedir. Nitekim A ve C halkaları arasındaki dihedral açı 0.68° , B ve C halkalarının ise 3.3° dir.

5) Flavon B halkasının 1,4-DHP halkasına hemen hemen dik (88.47°) durumda bağlandığı görülmektedir ve bu iki halka arasındaki sigma bağının literatür verilerinde olduğu gibi normalden biraz uzun ve 1.54 \AA değerinde olduğu belirlenmiştir. Ayrıca C(30)-C(40)-C(4)-C(5) ve C(50)-C(40)-C(4)-C(5) torsiyon açıları sırası ile 68.9° ve 55.4° olup literatür bulgularında 1,4-DHP halkasını ikiye ayıran aromatik halkaların yaklaşık 60° lik torsiyon açısına büyük bir benzerlik göstermektedir (283).

6) Molekülün her iki ester grubu da 1,4-DHP halka düzlemi ile hemen hemen koplanar görülmektedir. Zira O(33)-C(31)-C(3)-C(2) için 2.54° , O(53)-C(51)-C(5)-C(6) için 8.60° lik torsiyon açıları kaydedilmiş olup syn konformasyonda olduklarını da belirlemektedir.

IV. PRATİK BÖLÜM:

1. SENTEZ EDİLEN MADDELERİN ANALİTİK KONTROLÜNDE UYGULANAN YÖNTEMLER:

1.1. Kromatografik Analizler:

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeyi izlemek, elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak ve R_f değerlerini tayin etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden yararlanıldı. Bu amaçla 0.30mm kalınlığında adsorban kaplanarak hazırlanan plaklar kullanıldı. Çalışmada kullanılan adsorban ve çözücü sistemleri aşağıda verilmiştir.

Adsorban: Kieselgel-60 GF₂₅₄ (Merck)

Çözücü Sistemleri:

A) Hekzan	: Etil asetat : Petrol eteri	(10 : 5 : 10)
B) Petrol eteri	: Aseton	(15 : 4)
C) Hekzan	: Etil asetat	(10 : 5)
D) Petrol eteri	: Aseton	(15 : 7)
E) Hekzan	: Etil asetat	(8 : 12)
F) Benzen	: Aseton	(10 : 3)
G) Hekzan	: Etil asetat	(10 : 7)
H) Hekzan	: Etil asetat	(8 : 15)
I) Benzen	: Aseton	(10:6.5)

Sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra, açık havada kurutulan plaklardaki lekeler UV lambası altında 254 ve 350nm dalga boylarında incelendi.

Ayrıca elde edilen ürünlerden bazılarını saflaştırmak amacı ile de sütun kromatografisinden yararlanılmıştır. Burada adsorban olarak Silicagel 60, 0.040-0.060 mm (230-400 mesh ASTM) kullanıldı. Çözücü sistemleri ilgili bölümlerde ayrı ayrı verilmiştir.

1.2. Erime Noktası Tayinleri:

Büchi SMP-20 aletinde, kapiller yöntemle yapıldı, sonuçlar düzeltilmeden verildi.

1.3. Elemanter Analizler:

C, H, N ve Br tayinleri Perkin-Elmer 240B cihazı ile yapıldı.

2. SPEKTRAL ANALİZLER * :

2.1. UV Spektrumları:

Shimadzu UV 160-A Spektrofotometresinde alındı. Çözücü olarak metanol kullanıldı. 100 ml'sinde 0.4-3.2mg madde taşıyan çözeltilerde yapılan ölçümlerle λ_{max} . ve $log\epsilon$ değerleri saptandı.

2.2. IR Spektrumları:

IRFT Bruker IFS 88 Spektrofotometresi ($4000-400cm^{-1}$) ve PYE-UNICAM SP-1025 Spektrofotometresinde ($4000-625cm^{-1}$) KBr diski hazırlanarak yapıldı.

* Elemanter analiz, 1H -NMR ve Mass spektral incemelerinin gerçekleştirilmesinde yardımlarını esirgemeyen; Prof. Dr. W. Wiegrebe (Resenburg Universität, Regensburg-ALMANYA), Prof. Dr. G. Blaschke (Westfälische Wilhelms-Universität, Münster-ALMANYA) ve Dr. Y. Rolland (Institut de Recherches Servier, Suresnes-FRANSA) ve ekiplerine sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

2.3. NMR Spektrumları:

Int. TMS sıfır sinyaline göre genellikle $CDCl_3$ ve $DMSO-d_6$ içinde Bruker AC 80 (80.13 MHz), Bruker AC 200 (199.975 MHz) ve Bruker AM 300 (300MHz) spektrometrelerinde yapılmıştır. Kullanılan çözücü farklılıkları ilgili spektrumlarda belirtilmiştir.

2.4. Kütle Spektrumları:

KRATOS MS890, Jeol-JMS 01SG-2 ve VG Analytical 70-250S spektrometrelerinde alınmıştır. EI ve bazı türevler için $CI(NH_3)$ yöntemleri kullanılmıştır. İlgili bileşiklerde ayrıca belirtilmiştir.

2.5. X-Işınları Kristallografik İncelemeleri:

Teorik Bilgiler bölümünde koşulları ile birlikte verilmiştir (Sayfa.138)

3. MATERYAL, YÖNTEM VE BULGULAR:

3.1. Sentezler Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler:

m-Toluik asit, p-toluik asit, N-bromosüksinimid (NBS), benzoil peroksit, etil asetoasetat, metil asetoasetat, metil-3-aminokrotonat, asetoasetanilid, tiyonil klorür, benzen, piridin, potasyum hidroksit, sülfürik asit, karbontetraklorür, toluen, hidroklorik asit, kloroform, susuz sodyum sülfat, izopropil alkol, amonyak, hekzan, etil asetat (Merck); o-hidroksiasetofenon (Fluka); hegzametilentetramin, t-butilasetoasetat, allilasetoasetat, etil 3-aminokrotonat, sodyum bikarbonat, asetik asit (Aldrich); etanol (yerli, distile edilmiş); m-toluil klorür, p-toluil klorür (452), o-(m-toluil-oksi)-asetofenon, o-(p-toluil-oksi)-asetofenon (453), 2-hidroksi-3'-metil-dibenzoil metan, 2-hidroksi-4'-metil-dibenzoil metan (453), 3'-metil-flavon,

4'-metil-flavon (453), 3'-bromometil-flavon, 4'-bromometil-flavon, 3'-formil-flavon, 4'-formil-flavon (tarafımızdan sentezlendi).

3.2. 3' ve 4'-Flavon Karboksaldehyt Sentezi:

3.2.1. 3'-Flavon Karboksaldehyt Sentezi:

1) 3-Metil benzoil klorür = m-Toluil klorür (1a)

25g (0.18 mol) m-toluik asit, 50ml benzen ve 100ml tiyonil klorür içinde CaCl₂ başlığı bulunan geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda oda sıcaklığına kadar soğutuldu, vakumda benzen ve tiyonil klorür'ün fazlası uzaklaştırıldı. Sonra kuru benzen ile iki kez uçurulmak suretiyle tiyonil klorüden tamamen temizlendi. Bakiye 2-(3-metil)benzoil-oksi-asetofenon sentezinde kullanıldı.

2) 2-(3-Metil)benzoil-oksi-asetofenon = o-(m-Toluil-oksi)-asetofenon (1b)

27.8g m-Toluil klorür ile 24.9g (0.18mol) o-hidroksiasetofenon, 20ml kuru piridin içinde karıştırılarak 100°C de 1 saat ısıtıldı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve reaksiyon ortamına 120ml %15'lik HCl ilave edildi. Dipte ayrılan yağlı faz kloroform ile ekstre edildi, sonra üç kez distile su ile yıkandı ve susuz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Kloroform uçuruldu, bakiye etanolden kristallendirildi. 37g Beyaz kristalize madde elde edildi. E.n.:63°C (62.5°C Lit.453). Verim %74.5.

3) 2-Hidroksi-3'-metil-dibenzoil metan (1c)

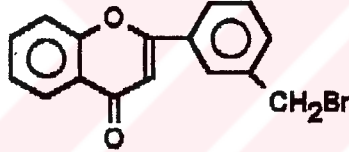
17g (0.067mol) 2-(4-metil)benzoil-oksi-asetofenon ile 4g (0.071mol) havanda toz edilmiş KOH 70ml piridin içinde 60°C'de su banyosu üzerinde rotavaporda karıştırılarak 30

15 dakika ısıtıldı. Daha sonra 150ml distile su ilave edilip karıştırıldı ve 6N HCl ile pH:5 olana kadar ortam yavaş yavaş asitlendirildi. 1 Gece buzlukta bekletildikten sonra sarı çökelek oluştu, süzüldü, önce distile su sonra %5'lik HCl çözeltisi ve tekrar distile su ile yıkandı, kurutuldu. 14g Sarı renkli madde elde edildi. E.n.:63°C (63°C Lit.453). Verim %82.4.

4) 4H-1-Benzopirran-2-(3-metil-fenil)-4-on=3'-metil-flavon (1d)

13.5g (0.053mol) 2-Hidroksi-3'-metil-dibenzoil metan 120ml konsantre H₂SO₄ içinde 15 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Buz banyosunda buzlu su ilavesiyle madde çöktürüldü. Oluşan çökelek süzüldü, distile su ile iki kez yıkandı, kurutuldu, etanolden kristallendirildiğinde 7.6g hafif krem renkli kristalize bir madde elde edildi. E.n.:108°C (107°C Lit.453). Verim %60.6.

5) 2-(3'-Bromometil-fenil)-4H-1-Benzopirran-4-on= (3'-Bromometil Flavon) (1e)



3.0g (0.012mol) 3'-Metil-flavon, 2.14g (0.012mol) N-Bromosüksinimid (NBS) ve katalitik miktarda benzoil peroksit 150ml CCl₄ içinde geri çeviren soğutucu altında 75-80°C'de 7 saat ısıtıldı. CCl₄ kuruluğa kadar uçuruldu. Ürün toluenden kristallendirildi, 1.9g hafif krem renkli bir madde elde edildi. E.n.:137°C. Verim %48.1.

Çözücü Sistemi ve R_f Değerleri: A: 0.46, B: 0.43

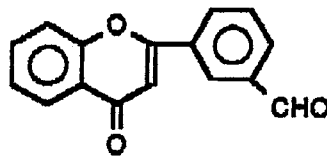
UV Spektrumu λ_{max} nm: 213 (logε=4.25), 248.8 (logε=4.14), 295.0 (logε=4.18)

IR Spektrumu cm⁻¹: 3120 (≡C-H gerilimi), 3000(-C-H gerilimi), 1655 (γ-piron C=O gerilimi), 1615, 1575 (C≡C gerilimi), 1475 (C-H eğilme bantı), 1380 (-CH₂, C-H eğilme bantı), 980-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri)

NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3): 4.7 (s, 2H, 3'- CH_2), 6.9 (s, 1H, 3-H), 7.5-8.0 (m, 7H, 6-8H, 2', 3', 5', 6'-H), 8.3 (dd, 1H, $J_{5,6}=8\text{Hz}$, $J_{5,7}=2\text{Hz}$, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70EV), m/e: 314 (M^+) (%100), 316 ($\text{M}+2$), 235, 236, 221, 207, 193, 120, 121, 115, 92.

6) 2-(3'-formil-fenil)-4H-1-Benzopirran-4-on= (3'-Flavon Karboksaldehit) (1f)



2.7g (0.0086mol) 3'-Bromometil-flavon ve 2.41g (0.0172mol) hegzametilentetramin (HMTA) 35ml %50 asetik asit içinde geri çeviren soğutucu altında 110-120°C'de 5 saat ısıtıldı. Daha sonra 15ml konsantre HCl ilave edildi ve 30 dakika daha ısıtıldı. Soğutulduktan sonra kloroform ile ekstraksiyon işlemi yapıldı. Organik faz su ile yıkandı, Sodyum sülfat üzerinden kurutulup kloroform uçuruldu. Ürün toluenden kristallendirildi. 1.1g Beyaz renkli bir madde elde edildi. E.n.: 168°C. Verim %51.17.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: C: 0.54, D: 0.66

UV Spektrumu λ_{max} nm: 218.2 ($\log \epsilon=4.28$), 249.6 ($\log \epsilon=4.35$), 293.4 ($\log \epsilon=4.28$)

IR Spektrumu cm^{-1} : 3120 (C-H gerilimi), 3015 (-C-H gerilimi), 2840, 2745 (formil, -C-H gerilimi), 1715 (formil, C=O gerilimi), 1665 (γ -piron C=O gerilimi), 1615, 1580 (C=C gerilimi), 1475 (C-H eğilme bantı), 1390 (formil, C-H eğilme bantı), 980-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3): 7.1 (s, 1H, 3-H), 7.5-8.2 (m, 7H, 6-8H, 2', 3', 5', 6'-H), 8.4 (dd, 1H, $J_{5,6}=8\text{Hz}$, $J_{5,7}=2\text{Hz}$, 5-H), 10.2 (s, 1H, CHO).

Kütle Spektrumu, EI (70EV), m/e: 250 (M^+) (%100), 249 ($\text{M}-1$)⁺, 222, 221, 194, 120, 101, 92, 64.

3.2.2. 4'-Flavon Karboksaldehit Sentezi:

1) 4-Metil benzoil klorür=p-Toluil klorür (2a)

25g (0.18mol) p-Toluik asitten hareketle 4 saat ısıtılmak suretiyle 1a'da verilen yöntemle sentezlendi. Bakıye üzerinden 2-(4-metil)benzoil-oksi-asetofenon sentezi yapıldı.

2) 2-(4-Metil)benzoil-oksi-asetofenon=o-(p-Toluil-oksi)-asetofenon (2b)

27.8g p-Toluil klorür ile 24.9g (0.18mol) o-hidroksiasetofenondan hareketle 30 dakika süre ile ısıtılarak 1b'de verildiği şekilde sentezlendi. 36.5g beyaz kristalize madde elde edildi.. E.n.:101°C (101°C Lit.453). Verim %74.3.

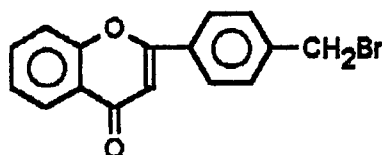
3) 2-Hidroksi-4'-metil-dibenzoil metan (2c)

20g (0.079mol) 2-(4-Metil)benzoil-oksi-asetofenon ile 5g(0.089mol) toz edilmiş KOH 90ml piridin içinde 60°C'de rotavaporda karıştırılarak 30 dakika ısıtıldı. 5 dakika sonra sarı renkli bileşik çökmeye başladı, çözelti viskoz hale geldi. Daha sonra 1c'deki işlemler aynen uygulandı. Sonuçta 16.5g sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.:109°C (109-110°C Lit.453). Verim %82.5.

4) 4H-1-Benzopiran-2-(4-metil-fenil)-4-on=4'-Metil-flavon (2d)

16.5g (0.065mol) 2-hidroksi-4'-metil-dibenzoil metan 150ml H₂SO₄ içinde 10 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. İzolasyon işlemi 1d'de verilen şekilde yapıldı. Ham ürün etanolden kristallendirildi. 12g Hafif krem renkli bir madde elde edildi. E.n.:114°C (116°C Lit.453). Verim %78.3.

5) 2-(4-Bromometil-fenil)-4H-1-Benzopiran-4-on= (4'-Bromometil Flavon) (2e)



1.8g (0.0076mol) 4'-Metil-flavon, 1.36g (0.0076mol) NBS ve katalitik miktarda benzol peroksit 90ml CCl₄ içinde gerçeviron soğutucu altında 75-80°C'de 6 saat ısıtıldı. 1e'de verilen işlemler aynen tekrarlandı, 1.6g hafif krem renkli bir madde elde edildi. E.n.:139°C. Verim %67.5.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: A: 0.45, B: 0.42

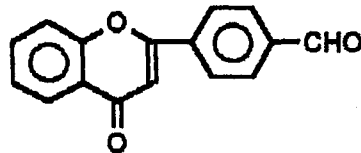
UV Spektrumu λ_{max}. nm: 210.8 (logε=4.29), 255.6 (logε=4.24), 301.0 (logε=4.44).

IR Spektrumu cm⁻¹: 3120 (=C-H gerillimi), 3005 (-C-H gerillimi), 1645 (γ-piron C=O gerillimi), 1610, 1575 (C=C gerillimi), 1475 (C-H eğilme bantı), 1380 (-CH₂, C-H eğilme bantı), 980-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 4.7 (s, 2H, 4'-CH₂), 7.0 (s, 1H, 3-H), 7.4-8.1 (m, 7H, 6-8H, 2', 3', 5', 6'-H), 8.4 (dd, 1H, J_{5,6}=8Hz, J_{5,7}=2Hz, 5-H).

Kütle Spektrumu, Cl(NH₃), m/e: 315 (M+1)⁺, 317 (M+1+2)⁺, 235 (%100), 236, 221, 207, 193, 120, 121, 115, 92.

6) 2-(4-Karboksialdehit-fenil)-4H-1-Benzopiran-4-on= (4'-Flavon Karboksialdehit) (2f)



2.9g (0.0092mol) 4'-Bromometil-flavon ve 2.52g (0.018mol) HMTA 40ml %50 asetik asit içinde geri çeviren soğutucu altında 110-120°C'de 4 saat ısıtıldı. 20ml Konsantre HCl ilave edildi ve 1f'de verilen işlemler aynen tekrarlandı. 1.23g beyaz renkli bir madde elde edildi. E.n.: 165°C. Verim %53.27.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: C: 0.51, D: 0.65

Elementer Analiz: (C₁₆H₁₀O₃)

Hesaplanan : C: 76.80 H: 4.00

Bulunan : C: 76.40 H: 4.02

UV Spektrumu λ_{max} , nm: 213.4 (log ϵ =4.23), 257.2 (log ϵ =4.23), 302.0 (log ϵ =4.38)

IR Spektrumu cm⁻¹: 3120 (=C-H gerilimi), 3040 (-C-H gerilimi), 2835, 2730 (formil, -C-H gerilimi), 1715 (formil, C=O gerilimi), 1655 (γ -piron C=O gerilimi), 1610, 1580 (C=C gerilimi), 1470 (C-H eğilme bantı), 1385 (formil, C-H eğilme bantı), 980-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

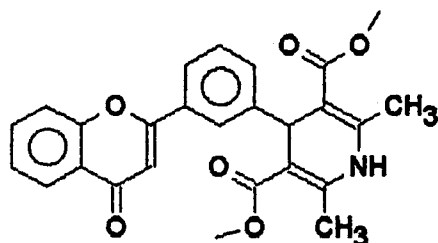
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 6.95 (s, 1H, 3-H), 7.3-8.1 (m, 7H, 6-8H, 2', 3', 5', 6'-H), 8.3 (dd, 1H, J_{5,6}=8Hz, J_{5,7}=2Hz, 5-H), 10.15 (s, 1H, CHO).

Kütle Spektrumu, Cl(NH₃), m/e: 251 (M+1) (%100), 249 (M-1)⁺, 222, 221, 194, 120, 101, 92, 64.

3.3. 4- (3' veya 4'- Flavon) -1,4-dihidro- 2,6- dimetil- 3,5- piridindikarboksilat Türevlerinin Sentezi:

3.3.1. Flavon Molekülünün 3'-konumunda 1,4-DHP grubu bulunan türevler:

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



0.3g (0.0012mol) 3'-Flavon-karboksaldehit, 0.278g (0.0024mol) metilasetoasetat ve 0.5ml NH₃ (%25 a/h) 5ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de 9 saat süre ile ısıtıldı. Çözücü uçurulup ham ürün sütun kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun

için adsorban olarak Silicagel 60, 0.040-0.060mm (230-400 mesh ASTM) mobil faz olarak hekzan:etil asetat (1:1) kullanıldı. Madde etil asetat ile kristallendirildi. 0.086g Açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.:239°C. Verim %16.25.

Çözücü Sistemleri ve R_f değerleri: E:0.51, F: 0.47

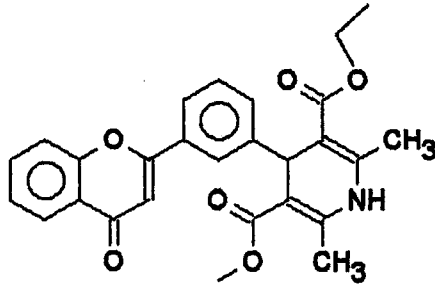
UV Spektrumu λ_{max} , nm: 209.7 ($\log\epsilon=4.42$), 239.6 ($\log\epsilon=4.49$), 300.0 ($\log\epsilon=4.37$)

IR Spektrumu cm^{-1} : 3360, 3295 (NH gerilimi), 3125 (=C-H gerilimi), 2985 (-C-H gerilimi), 1700 (ester C=O gerilimi), 1630 (γ -piron C=O gerilimi), 1605, 1565, 1480, 1465 (C=C gerilimi), 1500 (N-H eğilme bantı), 1435, 1380 (C-H eğilme bantları), 1330 (C-N gerilimi), 1230-1020 (C-O gerilimleri), 980-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

1H NMR Spektrumu δ ppm ($CDCl_3$) (Spektrum.15, Sayfa:123) : 2.40 (s, 6H, 2,6- CH_3), 3.65 (s, 6H, $COOCH_3$), 5.10 (s, 1H, DHP 4-H), 6.30 (s, 1H, NH), 6.75 (s, 1H, 3-H), 7.38-7.76 (m, 6H, 6, 7, 8, 4', 5', 6'-H), 7.79 (s, 1H, 2'-H), 8.25 (dd, 1H, $J_{5,6}=8Hz$, $J_{5,7}=2Hz$, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e, (Spektrum.26, Sayfa:130) : 445 (M^+), 414, 386, 370, 354, 250, 224 (%100), 222, 210, 165, 149, 121, 120, 92, 91, 63, 51, 44, 43.

2) Metil Etil 1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridinikarboksilat (2m)



0.25g (0.001mol) 3'-Flavon-karboksaldehit ve 0.116g (0.001mol) metil asetoasetat 4ml izopropil alkol içerisinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de 9 saat ısıtıldı. Üzerine 0.129g (0.001mol) Etil 3-aminokrotonat ilave edilerek reaksiyona 3.5 saat devam ettirildi. Daha sonra izopropanol uçuruldu, hekzan:etil asetat (1:0.5, 1:1) mobil fazı kullanılarak

madde sütun kromatografisi ile 1m'de olduğu gibi saflaştırıldı. Sonuçta 0.1g beyaz renkli bir madde elde edildi. E.n.: 165°C. Verim %21.79.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: E:0.70, F: 0.51

Elementer Analiz: (C₂₇H₂₅NO₆)

Hesaplanan : C: 70.59 H: 5.45 N: 3.05

Bulunan : C: 70.63 H: 5.45 N: 2.90

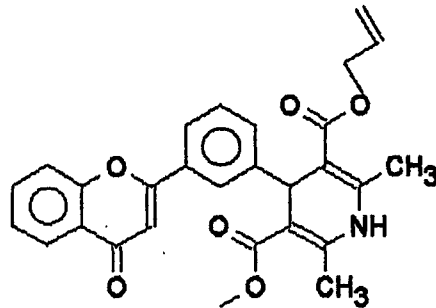
UV Spektrumu λ_{max}, nm: 208.7 (logε=4.42), 241.4 (logε=4.51), 300.8 (logε=4.38).

IR Spektrumu cm⁻¹: 3360 (NH gerillimi), 3120 (=C-H gerillimi), 3000 (-C-H gerillimi), 1700 ester C=O gerillimi), 1655 (γ-piron C=O gerillimi), 1610, 1575, 1470, 1445 (C=C gerillimi), 1490 (N-H eğilme bantı), 1435, 1375 (C-H eğilme bantları), 1300 (C-N gerillimi), 1210-1020 (C-O gerillimleri), 980-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 1.20 (t, 3H, OCH₂CH₃), 2.35 (s, 6H, 2,6-CH₃), 3.65 (s, 3H, COOCH₃), 4.05 (q, 2H, OCH₂CH₃), 5.10 (s, 1H, DHP 4-H), 6.35 (s, 1H, N-H), 6.75 (s, 1H, flavon 3-H), 7.35-7.75 (m, 6H, 6, 7, 8, 4', 5', 6'-H), 7.80 (s, 1H, 2'-H), 8.20 (dd, 1H, J_{5,6}=8Hz, J_{5,7}=2Hz, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e: 459 (M⁺), 444, 428, 414, 400, 386, 372, 370, 355, 327, 312, 285, 238 (%100), 222, 210, 196, 165, 150, 121, 120, 92, 67, 64.

3) Metil allil 1,4-Dihidro-2,6-dimetil -4- [3'-(4H-4-okso-1-benzopirran-2-il) fenil] - 3,5- pirdindikarboksilat (3m)



0.285g (0.0011 mol) 3'-Flavon-karboksaldehit, 0.162g (0.0011 mol) allil asetoasetat ve 0.131g (0.0011 mol) metil 3-aminokrotonat 5ml İzopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de 15 saat ısıtıldı. İzopropil alkol uçurulduktan sonra hekzan: etil asetat (1:1) mobil fazı kullanılarak madde sütun kromatografisi ile saflaştırıldı, etil asetat: petrol eterinden tekrar kristallendirildi. Sonuçta 0.126g Açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.: 180°C. Verim %23.47.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: E: 0.72, F: 0.56.

Elemanter Analiz: (C₂₈H₂₅NO₆)

Hesaplanan : C: 71.34 H: 5.31 N: 2.97

Bulunan : C: 71.27 H: 5.15 N: 2.75

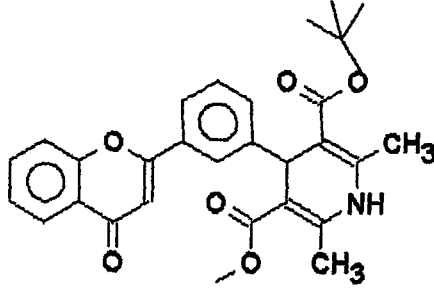
UV Spektrumu λ_{max} nm: 208.9 (logε=4.43), 240.6 (logε=4.49), 299.2 (logε=4.37).

IR Spektrumu cm⁻¹: 3320, 3260 (N-H gerillimi), 3120 (=C-H gerillimi), 2960 (-C-H gerillimi), 1710 (ester C=O gerillimi), 1630 (γ-piron C=O gerillimi), 1605, 1570, 1485 (C=C gerillimi), 1500 (N-H eğilme bantı), 1445, 1385 (C-H eğilme bantları), 1300 (C-N gerillimi), 1205-1020 (C-O gerillimleri), 950-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 2.35 (s, 6H, 2,6-CH₃), 3.65 (s, 3H, COOCH₃), 4.55 (d, 2H, OCH₂CH=CH₂), 5.10 (d, 2H, OCH₂CH=CH₂), 5.15 (s, 1H, DHP 4-H), 5.85 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂), 6.35 (d, 1H, N-H), 6.75 (s, 1H, flavon 3-H), 7.38-7.75 (m, 6H, 6, 7, 8, 4', 5', 6'-H), 7.80 (s, 1H, 2'-H), 8.20 (dd, 1H, J_{5,6}=8Hz, J_{5,7}=2Hz, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e: 471 (M⁺), 456, 443, 440, 428, 414, 412, 386, 354, 250 (%100), 210, 191, 165, 150, 121, 120, 92, 64.

4) Metil tert-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4- [3'- (4H-4-okso-1-benzopirran-2-il) fenil] - 3,5-piridindikarboksilat (4m)



0.2g (0.0008mol) 3'-Flavon-karboksaldehit ve 0.126g (0.0008 mol) t-butil asetoasetat 4ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de 3.5 saat ısıtıldı. Üzerine 0.092g (0.0008mol) metil 3-aminokrotonat ilave edilerek 19 saat reaksiyona devam ettirildi. Saflaştırma işlemi 2m'de verildiği şekilde yapıldı ve sonuçta 0.063g açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.: 147°C. Verim %16.17.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: E: 0.61, F: 0.54.

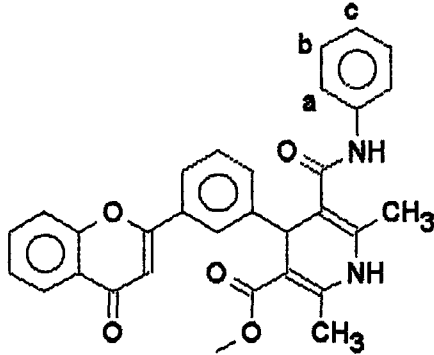
UV Spektrumu λ_{max} . nm: 209.7 (log ϵ =4.45), 241.2 (log ϵ =4.51), 300.0 (log ϵ =4.38).

IR Spektrumu cm^{-1} : 3350 (N-H gerilimi), 3120 (=C-H gerilimi), 3000 (-C-H gerilimi), 1700 (ester C=O gerilimi), 1640 (γ -piron C=O gerilimi), 1610, 1575, 1470 (C=C gerilimi), 1500 (N-H eğilme bantı), 1435, 1380 (C-H eğilme bantları), 1305 (C-N gerilimi), 1220-1020 (C-O gerilimleri), 980-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.37 (s, 6H, 2,6-CH₃), 3.65 (s, 3H, COOCH₃), 5.06 (s, 1H, DHP 4-H), 5.87 (s, 1H, N-H), 6.78 (s, 1H, flavon 3-H), 7.37-7.76 (m, 6H, 6, 7, 8, 4', 5', 6'-H), 7.81 (s, 1H, 2'-H), 8.25 (dd, 1H, J_{5,6}=8Hz, J_{5,7}=2Hz, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e, (Sopektrum.30, Sayfa:133) : 487 (M⁺), 473, 430, 414, 386, 372, 266, 252, (%100), 224, 222, 210, 193, 178, 165, 150, 121, 120, 92, 67, 57.

5) Metil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-fenil karbamoil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopirran-2-il)fenil]-5-piridin-karboksilat (5m)



0.2g (0.0008mol) 3'-Flavon-karboksaldehit ve 0.141g (0.0008mol) asetoasetanilid 5ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C de 3 saat ısıtıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına 0.092g (0.0008mol) metil 3-aminokrotonat ilave edildikten 20 saat süre ile reaksiyon sürdürüldü. İzolasyon işlemi 2m'de verildiği şekilde yapıldı ve sonuçta 0.083g açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.: 175°C. Verim %20.99.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: H: 0.50, I: 0.66.

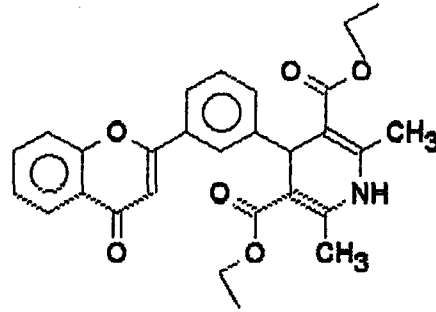
UV Spektrumu λ_{max}. nm: 210.8 (logε=4.52), 247.6 (logε=4.49), 300.0 (logε=4.39).

IR Spektrumu cm⁻¹: 3400-3200 (amid N-H ve DHP N-H gerilimleri), 3100 (=C-H gerilimi), 2970 (-C-H gerilimi), 1705 (ester C=O gerilimi), 1675 (amid C=O gerilimi), 1640 (γ-piron C=O gerilimi), 1600,1570, 1470 (C=C gerilimi), 1520-1480 (amid N-H ve DHP N-H eğilme bantları), 1440, 1380 (C-H eğilme bantları), 1330-1290 (amid C-N ve DHP C-N gerilimleri), 1220-1020 (C-O gerilimleri), 970-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃) (Spektrum.16, Sayfa:123) : 2.25 ve 2.30 (s, 6H, 2,6-CH₃), 3.60 (s, 3H, COOCH₃), 4.90 (s, 1H, DHP 4-H), 6.45 (s, 1H, NH), 6.70 (s, 1H, flavon 3-H), 6.95 (t, 1H, c protonu), 7.15-7.75 (m, 11H, fenil karbamoil a, b protonları, Flavon halkası 6, 7, 8, 4', 5', 6'-H, karbamoil N-H), 7.85 (s, 1H, 2'-H), 8.15 (dd, 1H, J_{5,6}=8Hz, J_{5,7}=2Hz, 5-H).

Kütle Spektromu, EI (70 EV), m/e, (Spektrum.19, Sayfa:126) : 506 (M⁺), 504 (M-2), 413, 412, 387, 386, 385, 370, 414, 354, 328, 327, 292, 285, 277, 250, 249, 222, 177, 166, 165, 121, 120, 119, 93 (%100), 92, 77, 66, 65, 64, 43.

6) Diethyl 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridin dikarboksilat (6m)



0.25g (0.001 mol) 3'-Flavon-karboksaldehit, 0.26g (0.002 mol) etil asetoasetat ve 0.4ml NH₃ 4ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de 12 saat süre ile ısıtıldı. İzopropil alkol uçurulduktan sonra geriye kalan bakiye toluenden kristallendirildi. Böylece 0.3g beyaz renkli bir madde elde edildi. E.n.: 183-185°C. Verim %63.42.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: E: 0.59, F: 0.50

Elementer Analiz: (C₂₈H₂₇N₃O₆)

Hesaplanan : C: 71.03 H: 5.71 N: 2.96

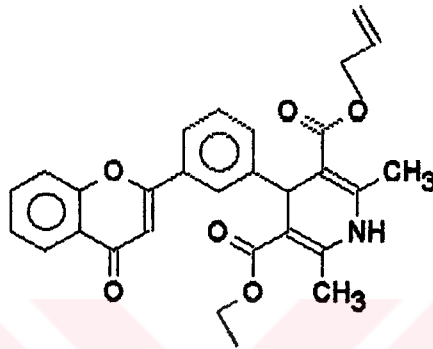
Bulunan : C: 70.47 H: 6.24 N: 2.71

UV Spektrumu λ_{max}. nm: 208.9 (logε=4.55), 241.2 (logε=4.54), 299.6 (logε=4.40).

IR Spektrumu cm⁻¹: 3340 (N-H gerilimi), 3110 (=C-H gerilimi), 2990 (-C-H gerilimi), 1695 (ester C=O gerilimi), 1640 (γ-piron C=O gerilimi), 1565, 1460 (C=C gerilimi), 1490 (N-H eğilme bantı), 1425, 1375 (C-H eğilme bantları), 1300 (C-N gerilimi), 1210-1015 (C-O gerilimleri), 970-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

^1H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3) (Spektrum.14, Sayfa:122) : 1.22 (t, 6H, CH_2CH_3), 2.38 (s, 6H, 2,6- CH_3), 4.10 (q, 4H, CH_2CH_3), 5.08 (s, 1H, DHP 4-H), 6.28 (s, 1H, N-H), 6.78 (s, 1H, flavon 3-H), 7.26-7.76 (m, 6H, 6, 7, 8, 4', 5', 6'-H), 7.83 (s, 1H, 2'-H), 8.24 (dd, 1H, $J_{5,6}=8\text{Hz}$, $J_{5,7}=2\text{Hz}$, 5-H).

7) Etil allil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopirran-2-il)fenil]-3,5-piridin dikarboksilat (7m)



0.2g (0.0008mol) 3'-Flavon-karboksaldehit ve 0.113g (0.0008mol) allil asetoasetat 4ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında $80-85^\circ\text{C}$ 'de 3.5 saat ısıtıldı. 0.103g (0.0008mol) etil 3-aminokrotonat ilave edildi, 17 saat daha reaksiyon devam ettirildi.. İzopropil alkol uçurulduktan sonra hekzan: etil asetat (1:0.5, 1:1) mobil fazı kullanılarak madde sütun kromatografisi ile saflaştırıldı. Etil asetat: hekzan'dan tekrar kristallendirildi. Sonuçta 0.138g beyaz renkli bir madde elde edildi. E.n.: 182°C . Verim %35.57.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: E: 0.63, F: 0.52

Elementer Analiz: ($\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_6$)

Hesaplanan : C: 71.75 H: 5.57 N: 2.89

Bulunan : C: 71.48 H: 5.57 N: 2.81

UV Spektrumu λ_{max} nm: 208.6 ($\log \epsilon=4.49$), 241.6 ($\log \epsilon=4.55$), 300.8 ($\log \epsilon=4.42$).

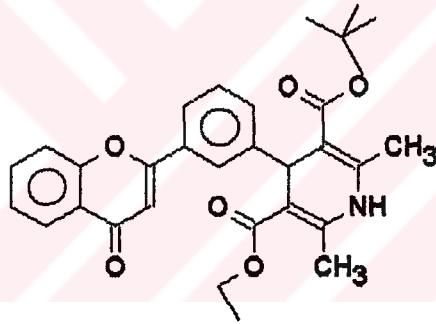
IR Spektrumu cm^{-1} : 3330, 3260 (N-H gerilimi), 3120 ($=\text{C}-\text{H}$ gerilimi), 3000 ($-\text{C}-\text{H}$ gerilimi), 1710 (ester $\text{C}=\text{O}$ gerilimi), 1635 (γ -piron $\text{C}=\text{O}$ gerilimi), 1605, 1570, 1485 ($\text{C}=\text{C}$

gerillimi), 1500 (N-H eğilme bantı), 1445, 1385 (C-H eğilme bantları), 1300 (C-N gerillimi), 1200-1020 (C-O gerillimleri), 960-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

^1H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3): 1.25 (t, 3H, CH_2CH_3), 2.40 (s, 6H, 2,6- CH_3), 4.11 (q, 2H, CH_2CH_3), 4.55 (d, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.15 (d, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.25 (s, 1H, DHP 4-H), 5.85 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.20 (s, 1H, N-H), 6.80 (s, 1H, flavon 3-H), 7.34-7.77 (m, 6H, 6,7,8,4',5',6'-H), 7.82 (s, 1H, 2'-H), 8.25 (dd, 1H, $J_{5,6}=8\text{Hz}$, $J_{5,7}=2\text{Hz}$, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e: 485 (M^+), 456, 440, 428, 412, 400, 382, 370, 354, 326, 312, 264 (%100), 252, 236, 222, 206, 191, 178, 165, 150, 121, 106, 92, 67, 64.

8) Etil tert-Butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piri dindikarboksilat (8m)



0.2g (0.0008mol) 3'-Flavon-karboksaldehit ve 0.126g (0.0008mol) t-butil asetoasetat 4ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de 2 saat ısıtıldı. 0.103g (0.0008mol) etil 3-aminokrotonat ilave edildi ve reaksiyon 18 saat daha devam ettirildi. 2m'de verilen şekilde saflaştırma işleminin ardından 0.125g beyaz renkli bir madde elde edildi. E.n.: 136°C . Verim %31.19.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: E: 0.66, F: 0.54

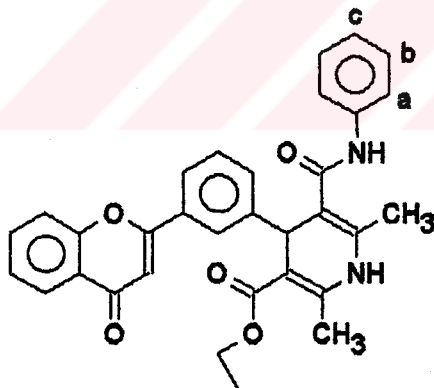
UV Spektrumu λ_{max} nm: 211.0 ($\log \epsilon=4.38$), 241.6 ($\log \epsilon=4.48$), 300.0 ($\log \epsilon=4.35$).

IR Spektrumu cm^{-1} : 3370 (N-H gerilimi), 3110(=C-H gerilimi), 3000 (-C-H gerilimi), 1700 (ester C=O gerilimi), 1655 (γ -piron C=O gerilimi), 1610, 1575, 1470 (C=C gerilimi), 1490 (N-H eğilme bantı), 1435, 1375 (C-H eğilme bantları), 1340 (C-N gerilimi), 1210-1020 (C-O gerilimleri), 970-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

^1H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3): 1.25-1.40 (m, 12H, OCH_2CH_3 , $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 2.40 (s, 6H, 2,6- CH_3), 4.05 (q, 2H, OCH_2CH_3), 5.05 (s, 1H, DHP 4-H), 6.15 (s, 1H, N-H), 6.75 (s, 1H, flavon 3-H), 7.30-7.75 (m, 6H, 6, 7, 8, 4', 5', 6'-H), 7.80 (s, 1H, 2'-H), 8.25 (dd, 1H, $J_{5,6}=8\text{Hz}$, $J_{5,7}=2\text{Hz}$, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70EV), m/e, (Spektrum.31, Sayfa:133) : 501 (M^+), 487, 473, 444, 428, 400, 372, 354, 280, 266 (%100), 252, 224, 222, 196, 180, 165, 150, 121, 120, 106, 92, 67.

9) Etil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopirran-2-il)fenil]-3,5-piridin karboksilat asetanilid (9m)



0.25g (0.001 mol) 3'-Flavon-karboksaldehit ve 0.177g (0.001 mol) asetoasetanilid 5ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında $80-85^\circ\text{C}$ 'de 7 saat ısıtıldı. 0.129g (0.001 mol) Etil 3-aminokrotonat ilave ile reaksiyon 13 saat daha devam ettirildi. 7m'de verilen şekilde saflaştırma işleminin ardından 0.19g açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.: 125°C . Verim %36.54.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: H: 0.54, I: 0.69

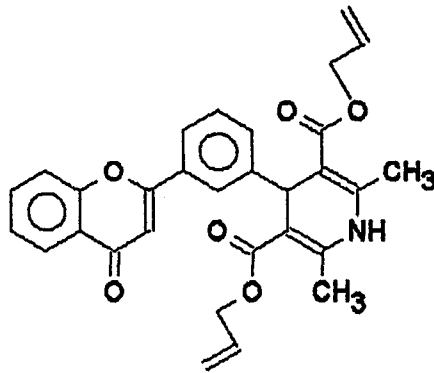
UV Spektrumu λ_{max} . nm: 212.4 ($\log \epsilon=4.43$), 248.2 ($\log \epsilon=4.45$), 297.0 ($\log \epsilon=4.34$).

IR Spektrumu cm^{-1} : 3400-3200 (Amid N-H ve DHP N-H gerillimleri), 3100 (=C-H gerillimi), 3000 (-C-H gerillimi), 1700 (ester C=O gerillimi), 1680 (amid C=O gerillimi), 1635 (γ -piron C=O gerillimi), 1600, 1570, 1470 (C=C gerillimi), 1520-1480 (amid N-H ve DHP N-H eğilme bantları), 1440, 1380 (C-H eğilme bantları), 1330-1290 (amid C-N ve DHP C-N gerillimleri), 1220,1020 (C-O gerillimleri), 970-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

^1H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3): 1.25 (t, 3H, OCH_2CH_3), 2.35 (s, 6H, 2,6- CH_3), 4.10 (q, 2H, OCH_2CH_3), 5.00 (s, 1H, DHP 4-H), 6.35 (s, 1H, NH), 6.75 (s, 1H, flavon 3-H), 7.00 (t, 1H, c protonu), 7.25-7.80 (m, 11H, a, b-protonları, 6, 7, 8, 4', 5', 6'-H, N-H), 7.95 (s, 1H, 2'-H), 8.20 (dd, 1H, $J_{5,6}=8\text{Hz}$, $J_{5,7}=2\text{Hz}$, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70EV), m/e, (Spektrum.22, Sayfa:128) : 520(M^+), 518($\text{M}-2^+$), 428, 426, 401, 399, 356, 354, 328, 327, 299, 249, 222, 181, 180(%100), 165, 152, 121, 119, 107, 106, 93, 92, 77, 65, 64.

10) Diallil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridin karboksilat (10m)



0.133g (0.0005mol) 3'-Flavon-karboksaldehit, 0.151g (0.001mol) allil asetoasetat ve 0.3ml NH_3 (%25a/h) 3.3ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında $80-85^\circ\text{C}$ 'de 12 saat ısıtıldı. 3m'de verilen şekilde saflaştırma işleminin sonucunda 0.124g beyaz renkli bir madde elde edildi. E.n.: 197°C . Verim %46.90.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: Solvan E: 0.63, Solvan F: 0.61

Elementer Analiz: (C₃₀H₂₇NO₆)

Hesaplanan : C: 72.43 H: 5.43 N: 2.82

Bulunan : C: 72.51 H: 5.42 N: 2.72

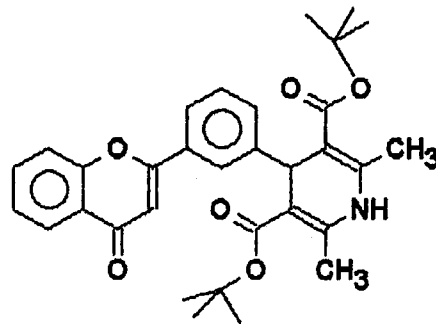
UV Spektrumu λ_{max} nm: 210.6 (log ϵ =4.37), 241.6 (log ϵ = 4.48), 300.0 (log ϵ = 4.35).

IR Spektrumu cm^{-1} : 3320, 3260 (N-H gerilimi), 3120 (=C-H gerilimi), 2980 (-C-H gerilimi), 1710 (eseter C=O gerilimi), 1630 (γ -piron C=O gerilimi), 1605, 1570, 1485 (C=C gerilimi), 1505 (N-H eğilme bantı), 1445, 1385 (C-H eğilme bantları), 1300 (C-N gerilimi), 1200- 1020 (C-O gerilimleri), 970-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃) (Spektrum.17, Sayfa:124) : 2.35 (s, 6H, 2,6-CH₃), 4.45 (d, 4H, OCH₂CH=CH₂), 5.05 (d, 4H, OCH₂CH=CH₂), 5.15 (s, 1H, DHP 4-H), 5.80 (m, 2H, OCH₂CH=CH₂), 6.30 (s, 1H, N-H), 6.70 (s, 1H, flavon3-H), 7.30-7.70 (m, 6H, 6, 7, 8, 4', 5', 6'-H), 7.75 (s, 1H, 2'-H), 8.15 (dd, 1H, $J_{5,6}$ =8Hz, $J_{5,7}$ =2Hz, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e, (Spektrum.25, Sayfa:130): 497(M⁺), 456, 440, 412, 371, 370, 355, 354, 341, 327, 313, 312, 299, 276(%100), 236, 222, 196, 191, 178, 165, 151, 150, 121, 120, 92, 41.

11) Dİtert-butil 1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopirran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat (11m)



0.2g (0.0008mol) 3'-Flavon-karboksaldehit, 0.25g (0.0016mol) t-butil asetoasetat ve 0.4ml NH₃ (%25 a/h) 4ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de 23

saat ısıtıldı. İzolasyon işlemi 3m'de verildiği şekilde yapıldı. 0.161g Açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.:203°C. Verim %38.04.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: E: 0.85, F: 0.70

Elemanter Analiz: ($C_{32}H_{35}NO_6$)

Hesaplanan : C: 72.59 H: 6.62 N: 2.65

Bulunan : C: 72.39 H: 6.62 N: 2.51

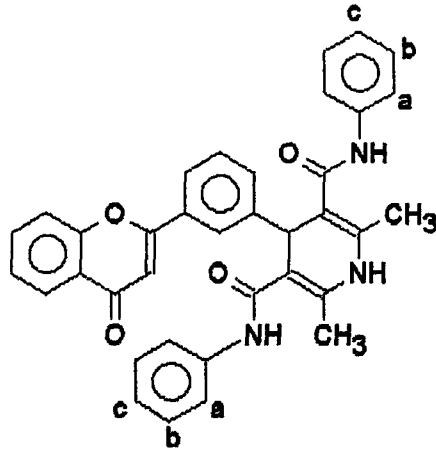
UV Spektrumu λ_{max} , nm: 213.5 ($\log\epsilon=4.53$), 241.8 ($\log\epsilon= 4.54$), 299.8 ($\log\epsilon= 4.44$).

IR Spektrumu cm^{-1} : 3310, 3250 (N-H gerilimi), 3120 (=C-H gerilimi), 3000 (-C-H gerilimi), 1705 (ester C=O gerilimi), 1635 (γ -piron C=O gerilimi), 1610, 1575, 1480, 1470 (C=C gerilimi), 1510 (N-H eğilme bantı), 1445, 1380 (C-H eğilme bantları), 1305 (C-N gerilimi), 1220-1020 (C-O gerilimleri), 980-700 (aromatik C-N düzlem dışı eğilme titreşimleri).

1H NMR Spektrumu δ ppm ($CDCl_3$): 1.35 (s, 18H, $OC(CH_3)_3$), 2.35 (s, 6H, 2,6- CH_3), 5.05 (s, 1H, DHP 4-H), 6.15 (s, 1H, N-H), 6.75 (s, 1H, flavon 3-H), 7.30-7.75 (m, 6H, 6, 7, 8, 4', 5', 6'-H), 7.85 (s, 1H, 2'-H), 8.25 (dd, 1H, $J_{5,6}=8Hz$, $J_{5,7}=2Hz$, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e, (Spektrum.27, Sayfa:131) : 529(M^+), 515, 501, 472, 458, 456, 442, 429, 417, 416, 400, 372, 327, 308, 294, 280, 252, 238, 222, 208, 196 (%100), 165, 152, 121, 120, 106, 92, 57, 41.

12) 1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-pridin-N,N'-difenil karboksamid (12m)



0.2g (0.0008mol) 3'-Flavon-karboksaldehit, 0.284g (0.0016mol) asetoasetanilid ve 0.4ml NH₃ (%25a/h) 4ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de 8 saat ısıtıldı. İzopropil alkol uçurulduktan sonra etanol: hekzan ve ardından etanol ile tekrar kristallendirildi. Böylece 0.127g hafif krem renkli bir madde elde edildi. E.n.:230°C. Verim %28.00.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: H: 0.33, I: 0.55

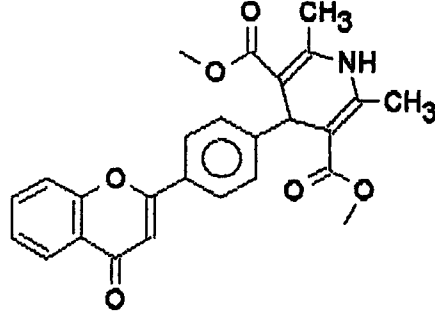
UV Spektrumu λ_{max} nm: 209.6 (log ϵ = 4.52), 250.8 (log ϵ = 4.47), 293.2 (log ϵ =4.32).

IR Spektrumu cm⁻¹: 3400-3200 (Amid N-H ve DHP N-H gerilimleri), 3100 (=C-H gerilimi), 2975 (-C-H gerilimi), 1690 (amid C=O gerilimi), 1640 (γ -piron C=O gerilimi), 1605, 1575, 1470 (C=C gerilimi), 1520-1480 (amid N-H ve DHP N-H eğilme bantları), 1440, 1380 (C-H eğilme bantları), 1320 (amid C-N ve DHP C-N gerilimi), 1220-1020 (C-O gerilimleri), 970-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

¹H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO-d₆): 2.15 (s, 6H, 2,6-CH₃), 5.25 (s, 1H, DHP 4-H), 6.90 (s, 1H, flavon 3-H), 7.00 (t, 2H, c-protonları), 7.25-7.80 (m, 14H, a,b-protonları, 6, 7, 8, 4', 5', 6'-H), 7.90 (s, 1H, 2'-H), 8.05 (dd, 5-H), 8.20 (s, 1H, N-H), 9.45 (s, 2H, CONH).

3.3.2. Flavon Molekülünün 4'-konumunda 1,4-DHP grubu bulunan türevler:

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



0.2g (0.0008mol) 4'-Flavon-karboksaldehit, 1.186g (0.0016mol) metil asetoasetat ve 0.4ml NH₃ (%25 a/h) 4ml İzopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de 41 saat süre ile ısıtıldı. İzolasyon işlemi 7m'de verildiği gibi yapıldı. Sonuçta 0.166g açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.:234°C. Verim %46.63.

Solvan Sistemi ve R_f değerleri: E:0.55, F: 0.39

Elementer Analiz: (C₂₆H₂₃NO₆)

Hesaplanan : C: 70.11 H: 5.16 N: 3.15

Bulunan : C: 70.29 H: 5.06 N: 2.69

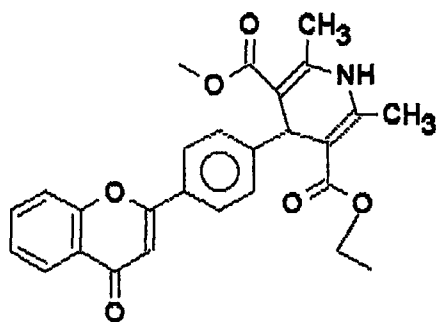
UV Spektrumu λ_{max}. nm: 212.4 (logε= 4.35), 240.7(logε=4.30), 307.2 (logε= 4.45).

IR Spektrumu cm⁻¹: 3350, 3265 (N-H gerilimi), 3125 (=C-H gerilimi), 2960 (-C-H gerilimi), 1685 (ester C=O gerilimi), 1650 (γ-piron C=O gerilimi), 1610, 1575, 1465, 1440 (C=C gerilimi), 1495 (N-H eğilme bantı), 1420, 1370 (C-H eğilme bantları), 1325 (C-N gerilimi), 1230-1020 (C-O gerilimleri), 980-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃) (Spektrum.7, Sayfa:118) : 2.35 (s, 6H, 2,6-CH₃), 3.65 (s, 6H, COOCH₃), 5.10 (s, 1H, DHP 4-H), 6.30 (s, 1H, N-H), 6.75 (s, 1H, flavon 3-H), 7.40 (d.d.d,1H, 6-H), 7.45 (d, 2H, J_{2',3'}=J_{5',6'}=9Hz, 3',5'-H), 7.55 (d.d, 1H, 8-H), 7.70 (d.d.d, 1H, 7-H), 7.80 (d, 2H, J_{2',3'}=J_{5',6'}=9Hz, 2',6'-H), 8.25 (d.d, 1H, J_{5,6}=8Hz, J_{5,7}=2Hz, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e, (Spektrum.23, Sayfa:129) : 445(M⁺), 430, 414, 400, 386, 370, 355, 326, 224 (%100), 192, 165, 149, 121, 92, 67.

2) Metil Etil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4-(4H-4-okso-1-benzopirran-2-il)fenil]-3,5-piridinikarboksilat (2p)



0.25g (0.001 mol) 4'-Flavon-karboksialdehit, 0.116g (0.001 mol) metil asetoasetat ve 0.129g (0.001 mol) etil 3-aminokrotonat 5ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de 2.5 saat ısıtıldı. Hekzan:etil asetat (1:1) çözücü sistemi kullanılarak sütun kromatografisi ile madde saflaştırıldı. Toluen'den kristallendirildi ve 0.25g açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.:219°C. Verim %54.47.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: E: 0.54, F: 0.36

Elementer Analiz: (C₂₇H₂₅NO₆)

Hesaplanan : C: 70.59 H: 5.45 N: 3.05

Bulunan : C: 70.88 H: 5.57 N: 2.78

UV Spektrumu λ_{max}. nm: 212.4 (logε= 4.49), 240.7 (logε=4.43), 307.0 (logε= 4.58).

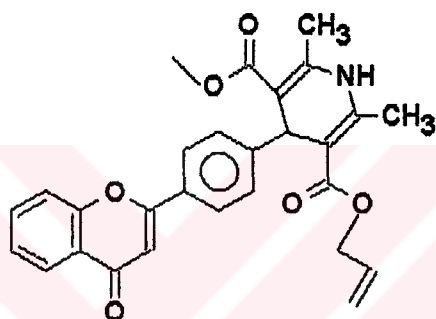
IR Spektrumu cm⁻¹: 3330, 3270 (N-H gerilimi), 3120 (=C-H gerilimi), 3000 (-C-H gerilimi), 1680 (ester C=O gerilimi), 1630 (γ-piron C=O gerilimi), 1600, 1570, 1465 (C=C gerilimi), 1495 (N-H eğilme bantı), 1425, 1375 (C-H eğilme bantları), 1330 (C-N gerilimi), 1220-1020 (C-O gerilimleri), 970-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 1.24 (t, 3H, OCH₂CH₃), 2.37 (s, 6H, 2,6-CH₃), 3.66 (s, 3H, COOCH₃), 4.12 (q, 2H, OCH₂CH₃), 5.07 (s, 1H, DHP 4-H), 5.83 (yaygın singlet,

1H, N-H), 6.79 (s, 1H, flavon 3-H), 7.42 (d.d.d, 1H, 6-H), 7.47 (d, 2H, $J_{2,3'}=J_{5',6'}=9\text{Hz}$, 3',5'-H), 7.55 (dd, 1H, 8-H), 7.70 (d.d.d, 1H, $J_{5,7}=2\text{Hz}$, 7-H), 7.81 (d, 2H, $J_{2,3'}=J_{5',6'}=9\text{Hz}$, 2',6'-H), 8.23 (dd, 1H, $J_{5,6}=8\text{Hz}$, $J_{5,7}=2\text{Hz}$, 5-H).

Kütle Spektromu, EI (70 EV), m/e: 459(M^+), 444, 428, 400, 386, 238 (%100), 222, 210, 196, 165, 150, 121, 120, 92, 67.

3) Metil allil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopirran-2-il)fenil]-3,5-piridinikarboksilat (3p)



0.25g (0.001 mol) 4'-Flavon-karboksaldehit ve 0.142g (0.001 mol) allil asetoasetat 5ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de 3 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına 0.115g (0.001 mol) Metil-3-aminokrotonat ilave edildi. 13 Saat daha reaksiyon sürdürüldü. Hekzan: etil asetat (1:0.5, 1:1) solvan sistemi kullanılarak sütun kromatografisi ile saflaştırıldı. 0.177g Açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.:160°C. Verim %37.58.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: E: 0.63, F: 0.41

Elemanter Analiz: ($C_{28}H_{25}NO_6$)

Hesaplanan : C: 71.34 H: 5.31 N: 2.97

Bulunan : C: 71.51 H: 5.32 N: 2.81

UV Spektrumu λ_{max} . nm: 217.8 ($\log \epsilon = 4.43$), 240.6 ($\log \epsilon = 4.38$), 307.2 ($\log \epsilon = 4.52$).

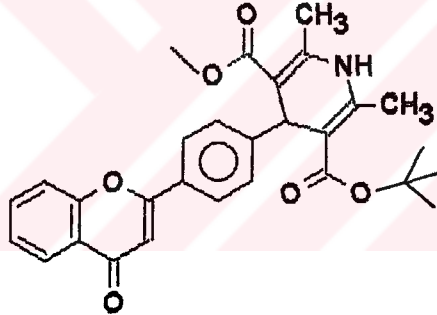
IR Spektrumu cm^{-1} : 3340, 3270 (N-H gerillimi), 3130 (=C-H gerillimi), 2980 (-C-H gerillimi), 1685 (ester C=O gerillimi), 1630 (γ -piron C=O gerillimi), 1600,1570, 1470 (C=C

gerilimi), 1500 (N-H eğilme bantı), 1430, 1380 (C-H eğilme bantları), 1330 (C-N gerilimi), 1220,1020 (C-O gerilimleri), 970-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

^1H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3) (Spektrum.12, Sayfa:121) : 2.35 (s, 6H, 2,6- CH_3), 3.65 (s, 3H, COOCH_3), 4.55 (d, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.10 (s, 1H, DHP 4-H), 5.20 (d, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.90 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.15 (s, 1H, N-H), 6.75 (s, 1H, flavon 3-H), 7.43 (d.d.d, 1H, 6-H), 7.48 (d, 2H, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9\text{Hz}$, 3',5'-H), 7.55 (d.d, 1H, 8-H), 7.70 (d.d.d, 1H, 7-H), 7.80 (d, 2H, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9\text{Hz}$, 2',6'-H), 8.25 (d.d, 1H, $J_{5,6}=8\text{Hz}$, $J_{5,7}=2\text{Hz}$, 5-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e: 471 (M^+), 456, 430, 414, 386, 354, 250(%100), 210, 165, 150, 121, 120, 92, 67, 57.

4) Metil tert-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopirran-2-il)fenil]-3,5-piridin dikarboksilat (4p)



0.25g (0.001mol) 4'-Flavon-karboksaldehit ve 0.158g (0.001mol) t-butil asetoasetat 5ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında $80-85^\circ\text{C}$ 'de 4 saat ısıtıldı. 0.115 (0.001mol) Metil 3-aminokrotonat ilave edildi. 24 saat süre ile reaksiyon sürdürüldü. Saflaştırma işlemi 3p'de verildiği gibi gerçekleştirildi. 0.2g Açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.: 230°C . Verim %41.07.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: E: 0.61, F:0.44

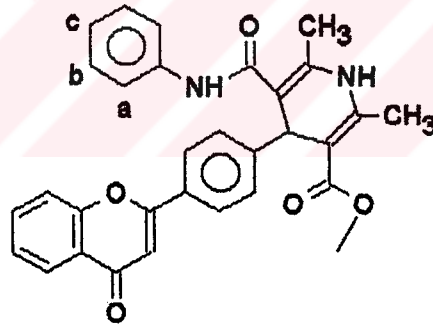
UV Spektrumu λ_{max} nm: 217.4 ($\log\epsilon= 4.45$), 241.7 ($\log\epsilon=4.31$), 307.0 ($\log\epsilon= 4.55$).

IR Spektrumu cm^{-1} : 3350, 3295 (N-H gerilimi), 3140 (=C-H gerilimi), 3000 (-C-H gerilimi), 1690 (ester C=O gerilimi), 1640 (γ -piron C=O gerilimi), 1600, 1575, 1470 (C=C gerilimi), 1500 (N-H eğilme bantı), 1425, 1380 (C-H eğilme bantları), 1335 (C-N gerilimi), 1225-1015 (C-O gerilimleri), 970-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

^1H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3): 1.40 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 2.35 (s, 6H, 2,6- CH_3), 3.65 (s, 3H, COOCH_3), 5.05 (s, 1H, DHP 4-H), 6.10 (s, 1H, N-H), 6.80 (s, 1H, flavon 3-H), 7.40 (d.d.d, 1H, 6-H), 7.45 (d, 2H, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9\text{Hz}$, 3',5'-H), 7.55 (d.d, 1H, 8-H), 7.70 (d.d.d, 1H, 7-H), 7.80 (d, 2H, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9\text{Hz}$, 2',6'-H), 8.25 (d.d, 1H, $J_{5,6}=8\text{Hz}$, $J_{5,7}=2\text{Hz}$, 5-H).

Kütle Spektrumu- EI (70 EV), m/e, (Spektrum.29, Sayfa:132) : 487 (M^+), 473, 430, 414, 386, 372, 266, 252(%100), 224, 222, 210, 193, 178, 165, 150, 121, 120, 92, 67, 57.

5) Metil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-fenil karbamoil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-yl)fenil]-5-piridin karboksilat (5p)



0.2g (0.0008mol) 4'-Flavon-karboksaldehit ve 0.142g (0.0008mol) asetoasetanilid 5ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında $80-85^\circ\text{C}$ 'de 2 saat ısıtıldı. 0.092g (0.0008mol) Metil 3-aminokrotonat ilave edildi. 13 Saat süre ile reaksiyon sürdürüldü. Saflaştırma işlemi 7m'de verildiği şekilde yapıldı ve sonuçta 0.090g açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.: 278°C . Verim %22.23.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: H: 0.51, I: 0.67

Elemanter Analiz: (C₃₁H₂₆N₂O₅)

Hesaplanan : C: 73.52 H: 5.14 N: 5.53

Bulunan : C: 73.00 H: 5.20 N: 5.26

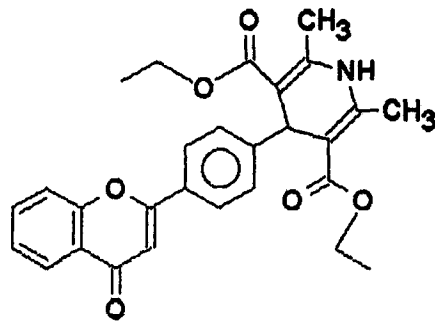
UV Spektrumu λ_{max} , nm: 216.6 (log ϵ = 4.48), 252.2 (log ϵ = 4.42), 306.8 (log ϵ = 4.47)

IR Spektrumu cm⁻¹: 3400-3200 (amid N-H ve DHP N-H gerilimleri), 3120 (=C-H gerilimi), 2975 (-C-H gerilimi), 1705 (ester C=O gerilimi), 1675 (amid C=O gerilimi), 1635 (γ -piron C=O gerilimi), 1600, 1570, 1470 (C=C gerilimi), 1510 (amid N-H ve DHP N-H eğilme bantları), 1440, 1380 (C-H eğilme bantları), 1325, 1300 (amid C-N ve DHP C-N gerilimleri), 1215-1020 (C-O gerilimleri), 970-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

¹H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO-d₆) (Spektrum.9, Sayfa:119) : 2.05 ve 2.35 (s, 6H, 2,6-CH₃), 3.55 (s, 3H, COOCH₃), 5.05 (s, 1H, DHP 4-H), 6.95 (s, 1H, flavon 3-H), 7.05 (t, 1H, c protonu), 7.25 (t, 2H, b protonları), 7.35 (d, 2H, J_{2,3'}=J_{5,6'}=9Hz, 3',5'-H), 7.50 (d.d.d, 1H, 6-H), 7.60 (d, 2H, a protonları), 7.75 (d.d, 1H, 8-H), 7.85 (d.d.d, 1H, 7-H), 8.00 (d, 2H, J_{2,3'}=J_{5,6'}=9Hz, 2',6'-H), 8.05 (d.d, 1H, J_{5,6}=8Hz, J_{5,7}=2Hz, 5-H), 8.60 (s, 1H, N-H), 9.60 (s, 1H, NHCO).

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e, (Spektrum.21, Sayfa:127) : 506(M⁺), 504(M-2⁺), 413, 412, 386, 385, 380, 354, 325, 317, 292, 275, 252, 235, 224, 166, 121, 119, 93, 92, 77, 66, 43(%100).

6) Dietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopirran-2-il)fenil]-3,5-piridindi karboksilat (6p)



0.25g (0.001 mol) 4'-Flavon-karboksaldehit, 0.26g (0.002 mol) etil asetoasetat ve 0.4ml NH_3 (%25a/h) 4ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de 5.5 saat süre ile ısıtıldı. İzolasyon işlemi 6m'de verildiği gibi yapıldı ve sonuçta 0.25g açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.:225°C. Verim %52.85.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: E: 0.61, F: 0.41

Elementer Analiz: ($\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_6$)

Hesaplanan : C: 71.04 H: 5.71 N: 2.96

Bulunan : C: 71.06 H: 5.79 N: 2.95

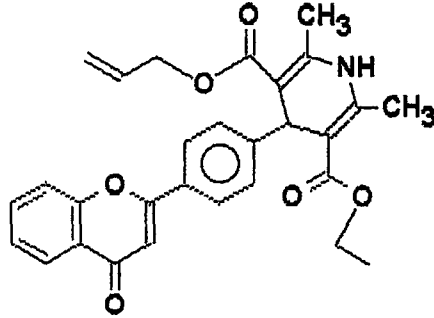
UV Spektrumu λ_{max} , nm: 212.4 ($\log \epsilon = 4.42$), 241.3 ($\log \epsilon = 4.27$), 307.0 ($\log \epsilon = 4.52$)

IR Spektrumu cm^{-1} (Spektrum.3, Sayfa:115) : 3317, 3249 (N-H gerillimi), 3105 (=C-H gerillimi), 2924 (-C-H gerillimi), 1680 (ester C=O gerillimi), 1630 (γ -piron C=O gerillimi), 1606, 1564, 1464 (C=C gerillimi), 1493 (N-H eğilme bantı), 1423, 1375 (C-H eğilme bantları), 1327 (C-N gerillimi), 1221- 1022 (C-O gerillimleri), 970-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

^1H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3) (Spektrum.8, Sayfa:119) : 1.22 (t, 6H, CH_2CH_3), 2.38 (s, 6H, 2,6- CH_3), 4.10 (q, 4H, CH_2CH_3), 5.06 (s, 1H, DHP 4-H), 6.02 (s, 1H, N-H), 6.77 (s, 1H, flavon 3-H), 7.40 (d.d.d, 1H, 6-H), 7.45 (d, 2H, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9\text{Hz}$, 3',5'-H), 7.53 (d.d, 1H, 8-H), 7.70 (d.d.d, 1H, 7-H), 7.80 (d, 2H, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9\text{Hz}$, 2',6'-H), 8.20 (d.d, 1H, $J_{5,6}=8\text{Hz}, J_{5,7}=2\text{Hz}$, 5-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e, (Spektrum.18, Sayfa:125) : 473 (M^+), 445, 444, 428, 400, 398, 372, 356, 354, 328, 252 (%100), 224, 196, 178, 150, 134, 121, 92, 65.

7) Etil allil 1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopirran-2-il)fenil]-3,5-piridin dikarboksilat (7p)



0.3g (0.0012mol) 4'-Flavon-karboksaldehit, 0.171g (0.0012mol) allil asetoasetat ve 0.155g (0.0012mol) etil 3-aminokrotonat 5ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C de 4 saat ısıtıldı. İzolasyon işlemi 2p'de verildiği gibi yapıldı. 0.25g Açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.:204°C. Verim %43.0.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: E: 0.66, F: 0.42

Elemanter Analiz: (C₂₉H₂₇NO₆)

Hesaplanan : C: 71.75 H: 5.57 N: 2.89

Bulunan : C: 71.63 H: 5.51 N: 2.79

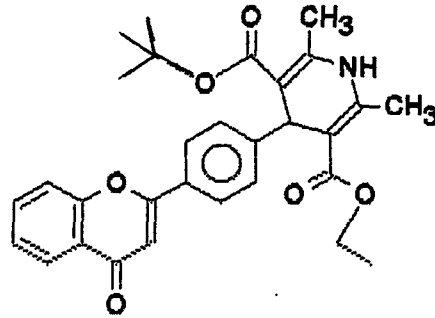
UV Spektrumu λ_{max} nm: 217.4 (logε= 4.34), 241.5 (logε=4.30), 306.8 (logε= 4.43).

IR Spektrumu cm⁻¹: 3330, 3260 (N-H gerilimi), 3010 (=C-H gerilimi), 2990 (-C-H gerilimi), 1685 (ester C=O gerilimi), 1630 (γ-piron C=O gerilimi), 1605, 1565, 1465 (C=C gerilimi), 1490 (N-H eğilme bantı), 1420, 1380 (C-H eğilme bantları), 1325 (C-N gerilimi), 1220-1015 (C-O gerilimleri), 970-700 (aromatik C-H düzlemdışı eğilme titreşimleri).

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃) (Spektrum.5, Sayfa:117): 1.20 (t, 3H, J=7Hz, CH₂CH₃), 2.35 (s, 6H, 2,6-CH₃), 4.10 (q, 2H, J=7Hz, CH₂CH₃), 4.55 (d, 2H, J=6Hz, OCH₂CH=CH₂), 5.15 (d, 2H, OCH₂CH=CH₂), 5.25 (s, 1H, DHP 4-H), 5.85 (m,1H, OCH₂CH=CH₂), 6.00 (s, 1H, N-H), 6.78 (s, 1H, flavon 3-H), 7.40 (d.d.d, 1H, 6-H), 7.45 (d, 2H, J_{2,3'}=J_{5,6'}=9Hz, 3',5'-H), 7.55 (d.d, 1H, 8-H), 7.70 (d.d.d, 1H, J_{7,8}=J_{7,6}=8Hz, J_{5,7}=2Hz, 7-H), 7.80 (d, 2H, J_{2,3'}=J_{5,6'}=9Hz, 2',6'-H), 8.22 (d.d, 1H, J_{5,6}=8Hz, J_{5,7}=2Hz, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e: 485(M⁺), 428, 412, 400, 354, 264 (%100), 252, 236, 222, 178, 165, 150, 121,,120, 92, 67.

8. Etil t-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopirran-2-il)fenil]-3,5-piridin dikarboksilat (8p)



0.25g (0.001 mol) 4'-Flavon-karboksialdehit, 0.158g (0.001 mol) t-butil asetoasetat ve 0.129g (0.001 mol) etil 3-aminokrotonat 5ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de 21 saat ısıtıldı. İzopropil alkol uçurulduktan sonra hekzan:etil asetat (1:0.5) mobil fazı kullanılarak madde sütun kromatografisi ile saflaştırıldı. Etil asetat:hekzan'dan yeniden kristallendirildi. Sonuçta 0.17g açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.:228°C. Verim %33.93.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: E: 0.69, F: 0.43

Elementer Analiz: (C₃₀H₃₁NO₆)

Hesaplanan : C: 71.86 H: 6.19 N: 2.79

Bulunan : C: 71.95 H: 6.17 N: 2.71

UV Spektrumu λ_{max}. nm: 212.4 (logε= 4.49), 241.2 (logε=4.44), 307.2 (logε= 4.59)

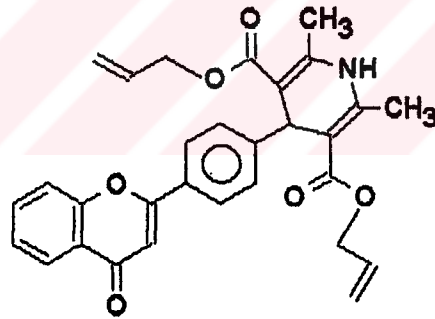
IR Spektrumu cm⁻¹: 3380, 3300 (N-H gerilimi), 3140 (=C-H gerilimi), 3010 (-C-H gerilimi), 1685 (ester C=O gerilimi), 1640 (γ-piron C=O gerilimi), 1600, 1570, 1470 (C=C gerilimi), 1500 (N-H eğilme bantı), 1425, 1375 (C-H eğilme bantları), 1330 (C-N gerilimi), 1230-1020 (C-O gerilimleri), 970-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

piron C=O gerilimi), 1600, 1570, 1470 (C=C gerilimi), 1540-1480 (amid N-H ve DHP N-H eğilme bantları), 1440, 1380 (C-H eğilme bantları), 1300 (amid C-N ve DHP C-N gerilimleri), 1220-1020 (C-O gerilimleri), 970-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃): 1.25 (t, 3H, OCH₂CH₃), 2.35 (s, 6H, 2,6-CH₃), 4.15 (q, 2H, OCH₂CH₃), 5.00 (s, 1H, DHP 4-H), 5.90 (s, 1H, N-H), 6.80 (s, 1H, flavon 3-H), 7.05 (t, 1H, c protonu), 7.25 (t, 2H, b protonları), 7.30 (d, 2H, a protonları), 7.35 (d.d.d, 1H, 6-H), 7.45 (d, 2H, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9$ Hz, 3',5'-H), 7.55 (d.d, 1H, 8-H), 7.70 (d.d.d, 1H, 7-H), 7.90 (d, 2H, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9$ Hz, 2',6'-H), 7.91 (s, 1H, CONH), 8.20 (dd, 1H, $J_{5,6}=8$ Hz, $J_{5,7}=2$ Hz, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e, (Spektrum.33, Sayfa:135) : 520 (M⁺), 518(M-2⁺), 473, 444, 426, 401, 399, 372, 356, 354, 328, 327, 299, 253, 242, 222, 196, 181, 180 (%100), 165, 164, 152, 121, 119, 93, 91, 65, 64.

10) Diallil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridin dikarboksilat (10p)



0.25g (0.001 mol) 4'-Flavon-karboksialdehit, 0.284g (0.002 mol) allil asetoasetat ve 0.4ml NH₃ (%25a/h) 4ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de 13 saat ısıtıldı. 7m'de verildiği şekilde saflaştırıldı. 0.26g Açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.:198°C. Verim %52.31.

Çözücü Sistemi ve Rf değerleri: E: 0.50, F: 0.46

Elementer Analiz: (C₃₀H₂₇NO₆)

Hesaplanan : C: 72.43 H: 5.43 N: 2.82

Bulunan : C: 72.41 H: 5.43 N: 2.69

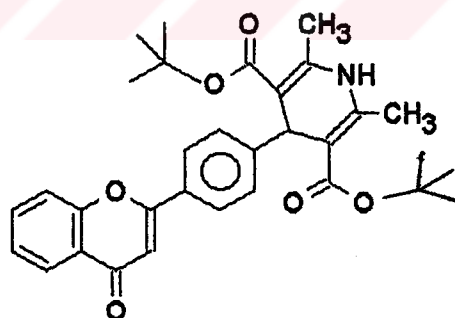
UV Spektrumu λ_{\max} . nm: 212.4 (log ϵ = 4.44), 241.7 (log ϵ =4.40), 307.2 (log ϵ = 4.53)

IR Spektrumu cm^{-1} : 3340, 3270 (N-H gerilimi), 3120 (=C-H gerilimi), 2980 (-C-H gerilimi), 1680 (ester C=O gerilimi), 1630 (γ -piron C=O gerilimi), 1600, 1570, 1465 (C=C gerilimi), 1495 (N-H eğilme bantı), 1425, 1380 (C-H eğilme bantları), 1330 (C-N gerilimi), 1220-1020 (C-O gerilimleri), 980-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

^1H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3) (Spektrum.10, Sayfa:120): 2.25 (s, 6H, 2,6- CH_3), 4.50 (d, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.10 (d, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.15 (s, 1H, DHP 4-H), 5.80 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.90 (s, 1H, N-H), 6.70 (s, 1H, flavon 3-H), 7.35 (d.d.d, 1H, 6-H), 7.45 (d, 2H, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9\text{Hz}$, 3',5'-H), 7.55 (d.d, 1H, 8-H), 7.65 (d.d.d, 1H, 7-H), 7.75 (d, 2H, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9\text{Hz}$, 2',6'-H), 8.15 (d.d, 1H, $J_{5,6}=8\text{Hz}$, $J_{5,7}=2\text{Hz}$, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e, (Spektrum.24, Sayfa:129) : 497 (M^+), 456, 440, 412, 354, 329, 276(%100), 236, 222, 192, 191, 165, 151, 150, 121, 120, 92, 67, 57, 41.

11) Dİtert-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopirran-2-il)fenil]-3,5-piri-din dikarboksilat (11p)



0.25g (0.001 mol) 4'-Flavon-karboksaldehit, 0.316g (0.002 mol) t-butil asetoasetat ve 0.4 ml NH_3 (%25a/h) 4ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında 80-85 °C'de 23 saat ısıtıldı. 7m'de verildiği şekilde saflaştırıldı. Böylece 0.169g açık sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.:269°C. Verim %31.95.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: F: 0.55, G: 0.42

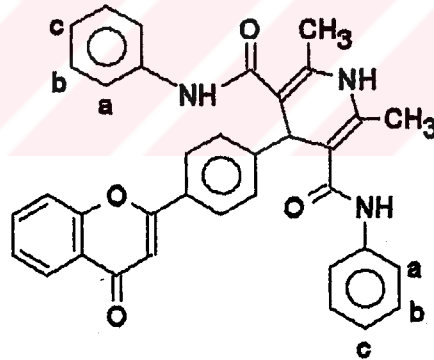
UV Spektrumu λ_{\max} . nm: 213.4 (log ϵ = 4.55), 242.3 (log ϵ =4.50), 307.0 (log ϵ = 4.66)

IR Spektrumu cm^{-1} : 3300, 3240 (N-H gerilimi), 3120 (=C-H gerilimi), 3000 (-C-H gerilimi), 1700 (ester C=O gerilimi), 1645 (γ -piron C=O gerilimi), 1610, 1570, 1470 (C=C gerilimi), 1515 (N-H eğilme bantı), 1425, 1380 (C-H eğilme bantları), 1305 (C-N gerilimi), 1220-1020 (C-O gerilimleri) 980-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

^1H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3) (Spektrum.11, Sayfa:120): 1.40 (s, 18H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 2.30 (s, 6H, 2,6- CH_3), 5.05 (s, 1H, DHP 4-H), 5.80 (s, 1H, N-H), 6.75 (s, 1H, flavon 3,H), 7.40 (d.d.d, 1H, 6-H), 7.45 (d, 2H, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9\text{Hz}$, 3',5'-H), 7.55 (d.d., 1H, 8-H), 7.65 (d.d.d, 1H, 7-H), 7.80 (d, 2H, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9\text{Hz}$, 2',6'-H), 8.25 (d.d, 1H, $J_{5,6}=8\text{Hz}$, $J_{5,7}=2\text{Hz}$, 5-H).

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e, (Spektrum.28, Sayfa:132): 529(M^+), 515, 458, 416, 372, 328, 308, 294, 252, 238, 222, 208, 196 (%100), 194, 165, 152, 121, 120, 56, 41.

12)1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridin- N,N'-difenil karboksamid (12p)



0.2g (0.0008mol) 4'-Flavon-karboksialdehit), 0.284g (0.0016mol) asetoasetanilid ve 0.4ml NH_3 (%25a/h) 4ml izopropil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında $80-85^\circ\text{C}$ de 14 saat ısıtıldı. İzopropil alkol uçurulduktan sonra madde etanolden kristallendirildi. 0.242g sarı renkli bir madde elde edildi. E.n.: 273°C . Verim %53.35.

Çözücü Sistemi ve R_f değerleri: H: 0.23, I: 0.49

UV Spektrumu λ_{max} . nm: 211.2 ($\log \epsilon = 4.57$), 251.8 ($\log \epsilon = 4.59$), 305.8 ($\log \epsilon = 4.57$)

IR Spektrumu cm^{-1} : 3400-3200 (Amid N-H ve DHP N-H gerilimleri), 3100 (=C-H gerilimi), 2960 (-C-H gerilimi), 1690 (amid C=O gerilimi), 1640 (γ -piron C=O gerilimi), 1600, 1575, 1470 (C=C gerilimi), 1520-1500 (amid N-H ve 1,4-DHP N-H eğilme bantları), 1440,1380 (C-H eğilme bantları), 1320 (amid C-N ve 1,4-DHP C-N gerilimi), 1225-1020 (C-O gerilimleri), 980-700 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme titreşimleri).

^1H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO- d_6) (Spektrum.13, Sayfa:121) : 2.15 (s, 6H, 2,6- CH_3), 5.25 (s, 1H, DHP 4-H), 6.95 (s, 1H, flavon 3-H), 7.00 (t, 2H, c protonları), 7.25 (t, 4H, b protonları), 7.43 (d.d.d, 1H, 6-H), 7.47 (d,2H, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9\text{Hz}$, 3',5'-H), 7.60 (d, 4H, a protonları), 7.75 (d.d, 1H, 8-H), 7.80 (d.d.d, 1H, 7-H), 8.00 (d, 2H, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=9\text{Hz}$, 2',6'-H), 8.05 (d.d, 1H, 5-H), 8.15 (s, 1H, NH), 9.45 (s, 2H, CONH).

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e, (Spektrum.20, Sayfa:126) : 566(M-1)⁺, 565, 473, 447, 446, 434, 433, 355, 354, 328, 327, 326, 235, 208, 207, 165, 121, 120, 119 (%100), 108, 107, 93, 92, 91, 77, 65, 64.

V. SONUÇ VE TARTIŞMA:

Bu çalışmada, 4-heterobisiklik ve 4-heterotrisiklik 1,4-dihidropiridin (1,4-DHP) türevlerinin yüksek kalsiyum kanal blokör etki ile kardiyak selektivite içerdikleri bilgilerine (8-16) dayanarak, spazmolitik ve koroner dilatör aktiviteleri bilinen Flavon çekirdeğinin (18-21) B halkasında m- veya p-konumundan 1,4-DHP halka sistemi oluşturularak, biyolojik etkili yeni bazı flavonoid türevlerine ulaşılması düşünülmüştür.

Tasarlanan bu moleküllerin (Tablo.12, Sayfa.111) "Flavon" ve "1,4-DHP" gibi farklı 2 madde grubunun halka sistemlerini bir arada içermeleri, bir halka sistemi üzerinde diğerini oluşturmakla mümkün olabilir. Bu amaçla 1,4-DHP halkasının klasik Hantzsch yöntemi ile (172) elde edilmesi için gerekli aromatik aldehit komponenti, flavon bölümünün uygun konumundan sağlanmak üzere 3'- veya 4'-formil flavon sentezi gerekmiştir. Bu sonuncu bileşiklerin sentezi Baker-Venkataraman yöntemi ile (419,420) 6 ayrı reaksiyon basamağı uygulanarak gerçekleştirilebilmiştir (Şema.17, Sayfa.106):

1- 1.Basamakta m- veya p-toluik asit'in SOCl_2 ile reaksiyonu sonucu tekabül eden toluil klorür bileşikleri elde edilmiş ve ham ürün olarak bir sonraki basamakta kullanılmıştır.

2- m- veya p-Toluil klorür'ün asetofenon ile esterleştirilmesi literatürde (453) bu reaksiyon için verilen ortam sıcaklığının artırılması ile daha kısa sürede sonuçlandırılmıştır.

3- Yukarıda elde edilen ester türevlerinin baz katalizli intra-moleküler Claisen transpozisyonu ile β -diketon yapısına dönüşmesi sağlanmış ve böylece 2-hidroksi-3' (veya 4')-metil-dibenzoil metan sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon, literatürde verilen (453) Benzen/ $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ ortamı, piridin/ KOH 'e değiştirilerek uygulanmış ve reaksiyon veriminin literatüre oranla çok daha yüksek olduğu görülmüştür.

4- Elde edilen dibenzoil metan türevleri kons. H_2SO_4 içinde, oda sıcaklığında 3' (veya 4')-metil flavonlara dönüştürülmüştür. Bu bileşikler literatürde (453) $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ karışımı içinde su banyosunda ısıtılarak veya 40°C de kons. H_2SO_4 içinde ısıtılarak elde edilmişlerdir.

2-,3- ve 4-Basamaklarda elde edilen bileşikler, saflaştırma işlemleri sonunda literatür bulguları ile kanıtlanmışlardır.

5- 3' (veya 4')-metil flavonlardan, benzoil peroksit katalizörlüğünde, N-bromo-süksinimid yardımı ile allilik pozisyondan tekabül eden bromo-metil türevlerine geçilmiştir.

6- 3' (veya 4')-Bromometil flavonlar heksametilen tetramin ile muamele edilerek sentezi tasarlanan 3' (veya 4') Formil Flavon=3' (veya 4')-Flavon karboksaldehit bileşiklerine ulaşılmıştır. Bu türevlerden hareketle de sonuncu basamakta:

7- Klasik Hantzsch reaksiyonu (172) uygulanarak Flavon molekülünün 3' veya 4'-konumunda 1,4-DHP halka sistemi oluşturulmuş ve her biri 12 farklı kimyasal bileşik içeren 2 farklı seri kimyasal madde elde edilmiştir. Böylece, 3'-Flavon karboksaldehit ile (1m-12m) 3-Flavonil-1,4-DHP türevlerine ve 4'-Flavon karboksaldehit ile de (1p-12p) 4-Flavonil-1,4-DHP türevlerine ulaşılmıştır. Bu iki ayrı serideki 1,4-DHP türevleri birbirlerinden Flavon B halkasındaki konum değişikliğine ilaveten 1,4-DHP halkasının 3. ve 5.konumundaki fonksiyonlu gruplar ile farklılanmaktadır. Bu türevler kendi aralarında taşıdıkları bu gruplara göre:

1) 3,5-Dikarboalkoksi (3,5-diester)

2) 3,5-Karboalkoksi, karbamoil (3,5-ester ve amid)

3) 3,5-Dikarbamoil (3,5-diamid) şeklinde sınıflandırılabilirler. 1. Grupta yer alan bileşikler 3. ve 5.konumda 2 ester grubu içeren türevler olup taşıdıkları alkil grupları (Me-, Et-, t-butil- ve allil-) aynı ise simetrik ester türevleri, farklı olduğunda da asimetrik ester türevleri olarak ele alınabilirler. 2. Grup bileşiklerde 3. ve 5. konumların birinde yukarıda verilen ester grupları yer alırken diğerinde "Anilid" şeklinde amid grubu bulunmaktadır. 3. Grup bileşikler ise 3. ve 5.konumların her ikisinde de amid grupları içermektedirler.

Simetrik ester grubu içeren türevler 1 mol 3' (veya 4')-formil flavonun, amonyum hidroksit varlığında 2 mol sübtitüe asetoasetat ile (Şema.18, Sayfa.109, Yöntem A), asimetrik ester grubu taşıyan türevler ise ilgili Flavon karboksaldehit'in eşit moleküler sübtitüe asetoasetat ve sübtitüe aminokrotonat ile (Şema.18, Sayfa.109 Yöntem B) muamelesi sonucu elde edilmişlerdir.

Simetrik amid türevleri 1 mol 3' (veya 4')-formil flavonun, amonyum hidroksitli ortamda 2 mol asetoasetanilid ile muamelesi sonucu (Şema.19, Sayfa.110 Yöntem C) elde edilirken 1,4-DHP halkasının 3. ve 5. konumlarından birisinde ester, diğerinde amid taşıyan türevler ilgili flavon karboksaldehit'in eşit moleküler aminokrotonat ve asetoasetanilid ile reaksiyonu sonucu sentez edilmişlerdir. Böylece hem simetrik hem asimetrik ester türevleri arasında biyolojik etki açısından literatür verileri karşılaştırılabilecek, hem de elde edilen amid türevlerinin biyolojik etkiye ne getirdikleri incelenebilecektir.

5. ve 6. Basamakta elde edilen 3' (veya 4')-bromometil, 3' (veya 4')-Flavon karboksaldehit türevleri de orjinal olup ilk kez tarafımızdan sentez edilmişlerdir. Saflık ve kimyasal yapıları, çeşitli fizikokimyasal özellikleri ve spektral verilerle kanıtlandıktan sonra bu bileşiklerden hareketle 1,4-DHP türevlerinin sentezleri sağlanmıştır.

Elde edilen 4-Flavonil-1,4-DHP türevlerinin tümünün saflık ve kimyasal yapıları, fizikokimyasal özellikleri, elementer analiz, UV, IR, $^1\text{H-NMR}$ ve Mass spektral verileri ile kanıtlanmıştır. Elementer analiz, UV ve IR spektral incelemeleri ile beklenen sonuçlar alınırken, $^1\text{H-NMR}$ ve Mass spektral analizlerinde, flavon ve 1,4-DHP halka sistemlerinin bazı karakteristikleri olarak tüm türevler için ortak veriler elde edilmiştir. Nitekim, $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri incelendiğinde tüm türevlerde, flavon A halkasının 5. konum protonu C halkası 4. konum karbonili ile etkileşmesinin sonucu olarak diğer aromatik flavon protonlarına oranla daha düşük alana kayarak 8.05-8.25 δ ppm arasında $J_{5,6} = 8$ Hz, $J_{5,7} = 2$ Hz etkileşme değeri ve d.d. yarılmaları ile ortak olarak görülmektedir.

1p-12p Türevlerinin tümünde Flavon B halkasının protonları (2',6' ve 3',5'-H) karakteristik A_2X_2 bölünme sistemi ile izlenmektedir. Zira 2',6'-protonları 7.70-7.90 δ ppm de 3',5'-protonları da 7.35-7.55 δ ppm de $J_{2',3'} = J_{5',6'} = 9$ Hz etkileşme değeri ve d.d. yarılmaları ile gözlenmektedir (Spektrum.6, Sayfa:117).

1m-12m Türevlerinde ise B halkasında bozulan simetri nedeniyle, 4',5',6'-protonları 7.35-7.90 δ ppm arasında A halkasının protonları ile birlikte gözlenirken, 2'-protonları 7.75-7.95 δ ppm de s. olarak görülmektedir. 1,4-DHP halkasının 4. konum protonu 5.0-5.25 δ ppm de singlet 2,6. konum metil grupları da tüm esterlerde 2.05-2.40 δ ppm de singlet olarak

görülürken anilid taşıyan türevlerde 2.05-2.25 ve 2.30-2.35 δ ppm de bu iki metil grubu farklı kimyasal kayma ile izlenmektedir (Spektrum.9,16, Sayfa:119,123).

Mass spektral bulguları ele alındığında, tek sayıda azot içeren tüm ester ve 3,5-diamid grubu bulunan türevler için moleküler iyon piki tek sayı ile gözlenirken, çift azot içeren hem ester hem amid grubu bulunan türevlerde moleküler iyon piki çift sayı ile belirmektedir.

Moleküllerin Mass yarıma şeması (Şema.20, 21, Sayfa.118,119) incelendiğinde flavonlar için karakteristik Retro-diels-alder yarıma ürünleri ve 1,4-DHP halkasının karakteristik iyonları tüm türevler için ortak olarak görülmektedir.

Sentezi gerçekleştirilen türevlerden "Etil allil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat (7p) türevinin X-ışınları Kırınımı yapı analizi gerçekleştirilerek, kalsiyum kanal blokörlerinin prototipi olan Nifedipin ile konformasyonu açısından da karşılaştırmak ve biyolojik etkide önemli olduğu görülen bazı yapısal parametrelerin durumunu incelemek olanağı sağlanmıştır.

X-ışınları Kırınımı yapı analiz verileri incelendiğinde (Tablo.13-15, Sayfa.121-123 ve Şekil.15(a,b,c), Sayfa..124-126) söz konusu bileşiğin, Nifedipin gibi "Yatık Kayık" konformasyonuna sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca Flavon çekirdeğini oluşturan her üç halkanın da (A,B ve C halkaları) hemen hemen aynı düzlemde yer aldığı tesbit edilmiştir.

Kalsiyum kanal blokör aktivite de önemli olan 4. konum aromatik halka düzleminin 1,4-DHP halka düzlemine dik olması durumu, incelenen 7p bileşiğinde Flavon halka düzleminin 1,4-DHP halka düzlemine 88.47° ile dik sayılabilecek bir konumda olması ile benzerlik göstermekte ve böylece nifedipin ile bu yönden de kıyaslanabilmektedir.

Sentezi gerçekleştirilen türevlerden "Dietyl 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat (6m) ve bunun 4'-konum izomeri olan 6p bileşikler Nifedipin referans alınarak kalsiyum kanal blokör etki yönünden Servier İlaç Araştırma Merkezinde (Suresnes-FRANSA)* incelenmiş ve Tablo.17'da verilen sonuçlar alınmıştır.

* Biyolojik ön deneylerin gerçekleştirilmesi olanağını sağlayan Dr. Y. Rolland ve ekibine teşekkürlerimizi sunarız.

Tablo.17 Kalsiyum kanal blokör etki sonuçları IC₅₀ ve K_i(M) olarak verilmiştir.

Reseptör	Ligand	Referans	6m	6p
Ca ⁺² Kanalı	[³ H] PN 200-110	Nifedipin K _{0,5} :2.5x10 ⁻⁸	7.9x10 ⁻⁷	7.5x10 ⁻⁸
		K _i :1.5x10 ⁻⁸	4.6x10 ⁻⁷	8.7x10 ⁻⁸

Yukarıdaki Tablodan da görüldüğü gibi elde edilen biyolojik ön deney sonuçları, sentezi sağlanan türevlerin detaylı Kalsiyum Kanal Blokör farmakolojik etkilerinin incelenmesi gereğini ortaya koymuştur.

VI. ÖZET:

Bu çalışmada, Flavon çekirdeğinin B halkasının m- veya p-konumunda "1,4-Dihidropiridin" halka sistemi içeren yeni bazı flavonoid türevlerinin sentezlerini gerçekleştirebilmek üzere 2 bölümde toplam 7 basamak reaksiyon uygulanmıştır.

1. Bölüm: 3' (veya 4')-Formil Flavon sentezi:

Adı geçen Flavon karboksaldehit türevleri, o- veya p-toluik asitten hareketle 6 ayrı basamak reaksiyon sonucunda elde edilmişlerdir. Sentezi sağlanan 3' (veya 4')-formil flavon türevleri ile bunların elde edilişi sırasında sentezi sağlanan 3' (veya 4')-bromometil flavon türevleri de orijinal bileşikler olarak sentez edilmişlerdir.

2. Bölüm: 1,4-DHP halka sisteminin sentezi:

Elde edilen flavon karboksaldehit türevlerinden hareketle, Hantzsch sentez yöntemi uygulanarak 1,4-DHP halka sisteminin teşekkülü sağlanmıştır. Böylece 1,4-DHP halkasının 3. ve 5. konumlarındaki sübtitüentlerle bu halkanın flavon çekirdeğindeki konumu yönünden birbirinden farklılanan 24 yeni türev sentez edilmiştir. Bu bileşikler kimyasal isimleri ve kod numaraları ile birlikte aşağıda verilmiştir:

1m: Dimetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat

2m: Metil etil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat

3m: Metil allil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat

4m: Metil tert-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat

5m: Metil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-fenil karbamoil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-5-piridin-karboksilat

6m: Dietyl 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat

7m: Etil allil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat

8m: Etil tert-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat

9m: Etil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridin karboksilat asetanilid

10m: Di allil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat

- 11m: Dİtert-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat
- 12m: 1,4-Dihidro- 2,6-dimetil-4- [3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il) fenil]-3,5-piridin- N,N'-difenil karboksamid
- 1p: Dimetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat
- 2p: Metil etil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat
- 3p: Metil allil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat
- 4p: Metil tert-butil 1,4- dihidro- 2,6- dimetil- 4- [4' - (4H-4-okso-1- benzopiran- 2-il) fenil] -3,5-piridindikarboksilat
- 5p: Metil 1,4-dihidro- 2,6-dimetil-3-fenil karbamoil-4- [4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il) fenil] -5-piridindikarboksilat
- 6p: Dietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat
- 7p: Etil allil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat
- 8p: Etil tert-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat
- 9p: Etil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridin karboksilat asetanilid
- 10p: Diallil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat
- 11p: Dİtert-butil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)fenil]-3,5-piridindikarboksilat
- 12p: 1,4-Dihidro- 2,6-dimetil-4- [4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il) fenil]-3,5-piridin- N,N'-difenil karboksamid

Böylece sentezi gerçekleştirilen flavonoid türevi toplam 28 kimyasal bileşiğin saflık kontrolleri bazı fizikokimyasal özelliklerine dayanarak sağlanmış ve kimyasal yapıları elementer analiz, UV, IR, ¹H NMR ve Mass spektral verileri ile kanıtlanmıştır.

Ayrıca 7p bileşiğinin X-ışınları kırınımı yapı analizi gerçekleştirilerek biyolojik etkide önemli bazı yapısal parametreleri incelenmiştir. Alınan sonuçlar kalsiyum kanal blokör etkili ilaçların prototipi olan "Nifedipin" ile konformasyon açısından karşılaştırılmış ve büyük bir uygunluk görülmüştür.

6m ve 6p izomerleri, Nifedipin referans alınarak, kalsiyum kanal blokör etki yönünden incelendiğinde elde edilen biyolojik ön deney sonuçları, bu türevlerin kalsiyum kanal blokör aktivitelerinin nifedipin ile kıyaslanabilir düzeyde olduğunu ortaya koymuştur.

VII. SUMMARY:

In this study, synthesis of new flavonoid derivatives, which possess 1,4-dihydropyridine moiety at m- or p- positions of flavone ring were realised. For this purpose, totally seven steps reaction were carried out at the two different sections.

Section 1 : Synthesis of 3' (or 4')-Formyl flavones:

The title flavonecarboxyaldehyde were obtained starting from o- (or p)-toluic acids by the six different reaction steps. All of these final compounds 3' (or 4')-formylflavones and their intermediates 3' (or 4')-bromomethylflavones were synthesized as originally.

Section 2: Synthesis of the 1,4-Dihydropyridine:

This ring synthesis was realised starting from prepared flavonecarboxyaldehydes at the section 1, by the Hantzsch procedure. 24 New derivatives which are consisted different substituents at the third and fifth positions of 1,4-DHP and flavone rings were prepared. Their chemical names and code numbers are given below.

- 1m: Dimethyl 1,4-dihydro- 2,6-dimethyl- 4- [3'-(4H- 4-oxo- 1-benzopyran-2-yl) phenyl] - 3,5- pyridinedi-carboxylate
- 2m: Methyl ethyl 1,4-dihydro- 2,6-dimethyl- 4- [3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)phenyl] -3,5- pyridinedi-carboxylate
- 3m: Methyl allyl 1,4-dihydro- 2,6-dimethyl-4-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)phenyl]-3,5-pyridinedi-carboxylate
- 4m: Methyl t-butyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)phenyl]-3,5-pyridinedi-carboxylate
- 5m: Methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-phenyl carbamoyl-4-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)phenyl]-5-pyridinecarboxylate
- 6m: Diethyl 1,4-dihydro- 2,6-dimethyl- 4- [3'-(4H- 4-oxo- 1- benzopyran- 2-yl) phenyl] -3,5- pyridinedi-carboxylate
- 7m: Ethyl allyl 1,4-dihydro- 2,6- dimethyl-4- [3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl) phenyl] -3,5- pyridinedi-carboxylate
- 8m: Ethyl t-butyl 1,4-dihydro- 2,6- dimethyl-4- [3'-(4H-4-oxo- 1-benzopyran-2-yl) phenyl]-3,5-pyridinedi-carboxylate
- 9m: Ethyl 1,4- dihydro- 2,6- dimethyl-4- [3'-(4H- 4- oxo-1-benzopyran- 2- yl) phenyl]- 3,5- pyridinedi-carboxylate acetanilid
- 10m: Diallyl 1,4-dihydro- 2,6- dimethyl-4- [3'-(4H-4-oxo- 1-benzopyran-2-yl) phenyl]-3,5-pyridinedi-carboxylate
- 11m: DI t-butyl 1,4-dihydro- 2,6- dimethyl-4- [3'-(4H-4-oxo- 1-benzopyran-2-yl) phenyl]-3,5-pyridinedi-carboxylate

- 12m: 1,4-dihydro- 2,6- dimethyl-4- [3'-(4H-4-oxo- 1-benzopyran-2-yl) phenyl]-3,5-pyridine-N,N'-diphenyl carboxamide
- 1p: Dimethyl 1,4-dihydro- 2,6-dimethyl- 4- [4'-(4H- 4-oxo- 1-benzopyran-2-yl) phenyl] - 3,5- pyridinedi-carboxylate
- 2p: Methyl ethyl 1,4-dihydro- 2,6-dimethyl- 4- [4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)phenyl] -3,5- pyridinedi-carboxylate
- 3p: Methyl allyl 1,4-dihydro- 2,6-dimethyl-4-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)phenyl]-3,5-pyridinedi-carboxylate
- 4p: Methyl t-butyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)phenyl]-3,5-pyridinedi-carboxylate
- 5p: Methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-phenyl carbamoyl-4-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)phenyl]-5-pyridinecarboxylate
- 6p: Diethyl 1,4-dihydro- 2,6-dimethyl- 4- [4'-(4H- 4-oxo- 1- benzopyran- 2-yl) phenyl] -3,5- pyridinedi-carboxylate
- 7p: Ethyl allyl 1,4-dihydro- 2,6- dimethyl-4- [4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl) phenyl] -3,5- pyridinedi-carboxylate
- 8p: Ethyl t-butyl 1,4-dihydro- 2,6- dimethyl-4- [4'-(4H-4-oxo- 1-benzopyran-2-yl) phenyl]-3,5-pyridinedi-carboxylate
- 9p: Ethyl 1,4- dihydro- 2,6- dimethyl-4- [4'-(4H- 4- oxo-1-benzopyran- 2- yl) phenyl]- 3,5- pyridinedi-carboxylate acetanilid
- 10p: Diallyl 1,4-dihydro- 2,6- dimethyl-4- [4'-(4H-4-oxo- 1-benzopyran-2-yl) phenyl]-3,5-pyridinedi-carboxylate
- 11p: Di t-butyl 1,4-dihydro- 2,6- dimethyl-4- [4'-(4H-4-oxo- 1-benzopyran-2-yl) phenyl]-3,5-pyridinedi-carboxylate
- 12p: 1,4-dihydro- 2,6- dimethyl-4- [4'-(4H-4-oxo- 1-benzopyran-2-yl) phenyl]-3,5-pyridine-N,N'-diphenyl carboxamide

The purities of the synthesized 28 compounds were checked some of their physicochemical parameters and chemical structures were elucidated by the UV, IR, ¹HNMR, Mass spectral findings and elemental analyses. In addition X-Ray analyses of the compound 7p was realised and some of its structural parameters related with the biological activity was investigated. According to the obtained results; this compounds shows almost similiar conformation with the "Nifedipine" which is known as a prototype of the calcium channel blockers.

Calcium channel blocker effect of the isomers 6m and 6p were investigated using "Nifedipine" as the reference compound. This pre-experiments results shows that, isomers 6m and 6p have comparable activity with the "Nifedipine".

VIII. KAYNAKLAR

- 1- NAYLER, W.G.: Calcium Antagonists, Academic Press, 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 Pharmazeutischen Chemie. 12. Völlig Neubearb. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1991.
- 4- KAYAALP, O.: Rasyonel Tedavi yönündeki Tibbi Farmakoloji, Cilt 2, 6. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1992.
- 5- VATER, W., KRONEBERG, G., HOFFMEISTER, F., KALLER, H., MENG, K., OBERDORF, A. O., PULS, W., SCHLOSSMANN, K., STOEPEL, K.: Zur Pharmakologie von 4-(2'-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure dimethylester (Nifedipin), *Bay A 1040. Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22, 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, 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. Bull.* 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. Cardiovasc. Pharmac.*, 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. Cardiovasc. Pharmac.*, 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., GENZALEZ-MERALES, M., MIGUEL, E.: Cardiovascular Effects of the New Dihydropyridine Derivative Elgodipine. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 41(II), 895-900, 1991.
- 12- COZZI, P., CARGANIGO, G., FUSAR, D., GROSSONI, M., MENICHINCHERI, M., PINCIROLI, V., TONANI, R., VAGHI, F., SOLVATI, P.: Imidazol-1-yl and Pyridin-3-yl Derivatives of 4-Phenyl-1,4-dihydropyridines Combining Ca²⁺ Antagonism and Thromboxane 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), 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), 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), 797-801, 1992.
- 16- RAMPA, A., BUDRIESI, R., BISI, A., CHIARINI, A., VALENTI, P.: Fluorenone and Benzo-phenone 1,4 - Dihydropyridine Derivatives with Cardiodepressant Activity. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 42(II), 1284-1287, 1992.
- 17- ELLIS, G.P., WEST, G.B.: *Progress in Medicinal Chemistry 24*, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1987.
- 18- COLLEONI, D.R., SETNIKAR, D.R.: Process for Preparing Flavon-7-Ethoxyacetat. Hydroxychromone Derivatives and Methods for Preparing the same; Brit. Pat. 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 Pat.69 32, 784 (1969 San-a Pharmacy Co., Ltd.) Ref: C:A. 72, 100521a, 1970.
- 20- ANREP, G.V., BARSOUM, G.S., SCHONBERG, A.: Spasmolytic action of flavone. *Pharm. and Pharmacol.*, 5, 166-168, 1953. Ref: C.A. 47, 82461, 1953.
- 21- CHEN, C.C., CHEN, Y.P., HSU, H.Y., CHEN, Y.L.: New flavones from Bauhinia Champlo-nii BENTH. *Chem. Pharm. Bull.* 32(1), 166-169, 1984.
- 22- JANIS, R.A., TRIGGLE, D.J.: New developments in Ca²⁺ channel antagonists. *J. Med.Chem.* 26(6), 775-785, 1983.
- 23- REUTER, H.: Calcium channel modulation by neurotransmitters, enzymes and drugs. *Nature*, 301, 569-571, 1983.
- 24- REUTER, H.: Ion channels in cardiac cell membranes. *Annu. Rew. Physiology.*, 46, 473- 484, 1984.
- 25- LEE, K.S., TSIEN, R.W.: Mechanism of calcium channel blockade by verapamil, D600, diltiazem and nitrendipine in single dialyzed heart cells. *Nature*, 302, 790-794, 1983.
- 26- 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.

- 27- VAGHY, P.L., STRIESSNIG, J., MIWA, K., KNAUS, H.G., ITAGAKI, K., McKENNA, E., GLOSSMANN, H., SCHWARTZ, A.: Identification of a novel 1,4-dihydropyridine and phenyl alkylamine-binding polypeptide in calcium channel preparations. *J. Biol. Chem.*, 262, 14337-14342, 1987.
- 28- VAGHY, P.L., WILLIAMS, J.S., SCHWARTZ, A.: Receptor pharmacology of calcium entry blocking agents. *Am. J. Cardiology*, 59, 9A-17A, 1987.
- 29- GLOSSMANN, H., FERRY, D.R., STRIESSING, J., GOLL, A., MOOSBURGER, K., SCHIRMER, M.: Interaction between Calcium channel ligands and calcium channels. *Circulation Res.*, 61 (Suppl.1), I30-I36, 1987.
- 30- 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, 1268-1272, 1983.
- 31- SCHRAMM, M., THOMAS, G., TOWART, R., FRANCKOWIAK, G.: Novel dihydropyridines with positive inotropic action through activation of Ca^{2+} channels. *Nature*, 303, 535-536, 1983.
- 32- ZIMMERMAN, A.N.E., HULSMANN, W.C.: Paradoxical influence of calcium ions on the permeability of the cell membranes of the isolated rat heart. *Nature*, 211, 646-647, 1966.
- 33- VON BREEMEN, C., ARONSON, P., LAUTZENHISER, R.: Sodium-calcium interactions in mammalian smooth muscle. *Pharmacol. Rev.*, 30, 167-208, 1979.
- 34- GROVER, A.K., KWAN, C.Y., DANIEL, E.E.: Na-Ca Exchange in rat myometrium membrane vesicles highly enriched in plasma membranes. *Am. J. Physiol.*, 240, C175-C182, 1981.
- 35- MEANS, A.R., DEDMA, J.R.: Calmodulin-an intracellular calcium receptor. *Nature*, 285, 73-77, 1980.
- 36- MEANS, A.R., TASH, J.S., CHAFOULEAS, T.G.: Physiological implications of the presence, distribution and regulation of calmodulin in eukaryotic cells. *Physiol. Rev.*, 62, 1-39, 1982.
- 37- KLEE, C.B., CROUCH, T.H., RICHMAN, P.G.: Calmodulin. *Annu. Rev. Biochem.*, 49, 489- 515, 1980.
- 38- SPEDDING, M.: Three types Ca^{2+} channels explain discrepancies. *Trends in Pharm. Sci.*, 8, 115-117, 1987.
- 39- NOWYCKY, M.C., FOX, A.P., TSIEN, R.W.: Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature*, 316, 440-443, 1985.
- 40- NILIUS, B., HESS, P., LANSMAN, J.B., TSIEN, R.W.: A novel type of cardiac calcium channel in ventricular cell. *Nature*, 316, 443-446, 1985.

- 41- HAGIWARA, N., IRISAWA, H., KANEGAMA, M.: Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sino-atrial node cells. *J. Physiol.*, 395, 233-253, 1988.
- 42- FLECKENSTEIN, A.: History of calcium antagonists. *Circulation Res.*, 52(Suppl.I), 13-116, 1983.
- 43- GODFRAIND, T.: Calcium entry blockade and excitation contraction coupling in the cardiovascular system (with an attempt of pharmacological classification). *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 58(Suppl.2), 5-30, 1986.
- 44- NAYLER, W.G.: Calcium antagonist: Classification and properties. *Calcium Regulation by Calcium Antagonist*, American Chemical Society Symposium No.201 (ed.R.G. Rahwan and D.T. Witak), pp.1-16. American Chemical Society, New York, 1982. Ref: Nayler, W.G.: *Calcium Antagonists*, Academic Press, London, 1988.
- 45- GODFRAIND, T., MILLER, R., WIBO, M. : Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharm. Rev.*, 38, 321-416, 1986.
- 46- GODFRAIND, T.: Classification of the calcium antagonist. *Am. J. Cardiol.*, 59, 11B-23B, 1987.
- 47- SINGH, B.N.: The mechanism of action of calcium antagonists relative to their clinical applications. *Br. J. Clin. Pharmac.*, 21, 1095-1215, 1986.
- 48- SPEDDING, M.: Changing Surface charge with salicylate differentiates between subgroups of calcium antagonists. *Br. J. Pharmac.*, 83, 211-220, 1984.
- 49- SPEDDING, M.: Calcium antagonist subgroups. *Trends in Pharm.Sci.*, 6, 109-114, 1985.
- 50- GLOSSMANN, H., FERRY, D.R., GOLL, A., ROMBUSCH, M.: Molecular pharmacology of the calcium channel: Evidence for subtypes, multiple drug-receptor sites channel subunits, and the development of a radioiodinated 1,4-dihydropyridine calcium channel label, [¹²⁵I] iodine. *J. Cardiovasc. Pharmac.*, 6, S608-S621, 1984.
- 51- VANHOUTTE, P.M., PAOLETTI, R.: The WHO classification of calcium antagonists. *Trends in Pharm. Sci.*, 8, 4-5, 1987.
- 52- VANHOUTTE, P.M.: The expert committee of the World Health Organization on Classification of calcium antagonists: the view point of the reporter. *Am. J. Cardiol.*, 59, 3A-8A, 1987.
- 53- OPIE, L.H., BUHLER, F.R., FLECKENSTEIN, A., HANSSON, L. et.al.: International Society and Federation of Cardiology: Working group on classification of calcium antagonists for cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.*, 60, 630-632, 1987.
- 54- TOWART, R., SCHRAMM, M.: Recent advances in the pharmacology of the calcium channel. *Trends in Pharm. Sci.*, 5, 111-113, 1984.

- 55- FEEDMAN, D.D., WATERS, D.D.: Second Generation Dihydropyridine Calcium Antagonists Greater Vascular Selectivity and some Unique Applications. *Drugs*, 34, 578-598, 1987.
- 56- OHTSUKA, 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.
- 57- LOEV, B., GOODMAN, M.M., SHADER, K.M., TEDESCHI, R., MACKO, E.: "Hantzsch Type" Dihydropyridine Hypotensive Agents. *J. Med. Chem.*, 17(9), 956-965, 1974.
- 58- TRIGGLE, D.J.: Calcium Antagonists History and Perspective. *Stroke*, 21(Suppl.IV), IV49-IV58, 1990.
- 59- MAHMOUDIAN, M., RICHARDS, G.: Qsar of binding of dihydropyridine-type calcium antagonists to their receptor on ileal Smooth muscle preparations. *J. Pharm. Pharmacol.*, 38, 272-276, 1986.
- 60- COBURN, R.A., 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.
- 61- FOSSHEIM, R., SVARTENG, K., MESTAD, A., RMMING, C., SHEFTER, E., TRIGGLE, D.J.: 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 2,6-dinitrophenyl)-1,4-dihydropyridine. *J. Med. Chem.*, 25, 126-131, 1982.
- 62- MIYAMAE, A., KODA, S., MORIMOTO, Y.: Structural Studies of a New Dihydropyridine Calcium Channel Antagonist, Nilvadipin. *Chem. Pharm. Bull.*, 34(8), 3071-3078, 1986.
- 63- BALDWIN, J.J., CLAREMON, D.A., LUMMA, P.K., McCLURE, D.E., ROSENTHA, S.A., WINQUIST, R.J., FAISON, E.P., KACZOROWSKI, G.T., TRUMBLE, M.J., SMITH, G.M.: Diethyl 3,6-Dihydro-2,4-dimethyl-2,6-methano-1,4-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.
- 64- GOLDMANN, S., BORN, L., KAZDA, S., PITTEL, B., SCHRAMM, M.: Synthesis, Pharmacological Effects, and Conformation of 4,4-Disubstituted 1,4-Dihydropyridines. *J. Med. Chem.*, 33, 1413-1418, 1990.
- 65- KUKLA, M.J., BRESLIN, H.J., GILL, A.: Antihypertensive Dihydropyridine with 1,4,4-Tri-substitution. *J. Med. Chem.*, 33, 223-228, 1990.
- 66- ROVNYAK, G., ANDERSEN, N., GOUGOUTAS, J., HEDBERG, A., KIMBALL, S.D., MALLEY, M., MORELAND, S., PORUBCAN, M., PUDZIANOWSKI, A.: 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.

- 67- DAGNINO, L., LI-KWONG-KEN, M.C., WOLOWYK, M.W., WUNN, H., TRIGGLE, C.R., KNAUS, E.E.: Synthesis and Calcium Channel Antagonist Activity of Dialkyl 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(pyridinyl)-3,4-pyridinedicarboxylates. *J. Med. Chem.*, 29, 2524 - 2529, 1986.
- 68- ASHIMORI, A., ONO, T., UCHIDA, T., OHTAKI, Y., FUKAYA, C., WATANABE, M., YO KOYOMA, K.: Novel 1,4-Dihydropyridine Calcium Antagonists. I. Synthesis and Hypotensive Activity of 4-(substituted pyridyl)-1,4-dihydropyridine Derivatives *Chem. Pharm. Bull.*, 38(9), 2446-2458, 1990.
- 69- MCKENNA, J.I., SCHLICKSUPP, L., NATALE, N.R., WILLETT, R.D., MARYANOFF, B.E., FLAIM, S.F.: Cardioactivity and Solid-State Structures of two 4-Isoxazolyl dihydropyridines Related to the 4-Aryldihydropyridine Calcium-Channel Blockers. *J. Med. Chem.*, 31, 473-476, 1988.
- 70- 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.
- 71- HUBLER, T.L., MEIKRANTZ, S.B., BITTERWOLF, T.E., NATALE, N.R., TRIGGLE, D.J., KWON, Y. W. : Tricarbonylchromium complexes of Hantzsch Esters Possess Robust Calcium antagonist Activity. *J. Med. Chem.*, 35, 1165-1168, 1992.
- 72- KAZDA, S., GRUNT, M., HIRTH, G., PRIES, W., STACH, J.P.: Calcium antagonism and protection of tissues from calcium damage. *J. Hyper.*, 5(Suppl.4), S37-S42, 1987.
- 73- MEYER, H., BOSSERT, F., WEHINGER, E., STOEPEL, K., VATER, W.: Synthese und vergleichende pharmakologische untersuchungen von 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitro-phenyl)pyridin-3,5-dicarbon säureestern mit nicht-identischen esterfunktionen. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 31(I), 407-409, 1981.
- 74- 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. *Eur. J. Pharmacol.*, 114, 223-226, 1985.
- 75- WILLIAMS, J.S., GRUPP, I.L., GRUPP, G., VAGHY, P.L., DUMENT, L., SCHWARTZ, A.: Profile of the oppositely acting enantiomers of the Dihydropyridine 202-791 in cardiac preparations: Receptor binding, electrophysiological, and pharmacological studies. *Biochem. and Biophys. Res. Communications*, 131(L), 13-21, 1985.
- 76- ISHII, A., NISHIDA, K., OKA, T., NAKAMIZO, N.: Receptor Binding Properties of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 38(II), 1677-1680, 1988.
- 77- 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), 1681-1683, 1988.
- 78- ISHII, A.: Inhibition of ³H-Nitrendipine Binding in Rat Aortic and Cerebral Cortex Membranes by The New Dihydropyridine Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 39(II), 1546-1550, 1989.

- 79- 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-(Phenyl-methyl)-3-piperidinyl Ester. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 38(II), 1662-1665, 1988.
- 80- LANGS, D.A., TRIGGLE, J.D.: Conformational Features of Calcium Channel Agonist and Antagonist Analogs of Nifedipine. *Mol. Pharmacol.*, 27, 544-548, 1985.
- 81- SUNKEL, C.E., CASA-JUANA, M.F., SANTOS, L., GARCÍA, A.G., ARTELEJO, C.R., VILLARROYA, M., GONZALEZ-MORALES, M.A., LOPEZ, M.G., CILLERO, J., ALONSO, S., PRIEGO, T.G.: Synthesis of 3-[(2,3-Dihydro-1,1,3-trioxo-1,2-benzisothiazol-2-yl)]-1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylate Derivatives as Calcium Channel Modulators. *J. Med. Chem.*, 35, 2407-2414, 1992.
- 82- 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. Bull.*, 41(1), 108-116, 1993.
- 83- FOSSHEIM, R.: Crystal Structure of the Dihydropyridine Ca²⁺ Antagonist Felodipine, Dihydropyridine Binding Prerequisites Assessed from Crystallographic Data. *J. Med. Chem.*, 29, 305-307, 1986.
- 84- INGLES, 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.
- 85- ADACHI, I., YAMAMORI, T., HIRAMATSU, Y., SAKAI, K., MIHARA, S., KAWAKAMI, M., MASUI, M., UNO, O., UEDA, M.: Studies on Dihydropyridines. III. Synthesis of 4,7-Dihydrothieno[2,3-b]-pyridines with Vasodilator and Antihypertensive Activities. *Chem. Pharm. Bull.* 36(11), 4389-4402, 1988.
- 86- ASHIMORI, A., ONO, T., INOUE, Y., MORIMOTO, S., EDA, M., UCHIDA, T., OHTAKI, Y., FUJINO, Y., KIDO, H., OGURA, Y., FUKAYA, C., WATANABE, M., YOKOYAMA, K.: Novel 1,4-Dihydropyridine Calcium Antagonists. II. Synthesis and Antihypertensive Activity of 3-[4-(Substituted Amino)phenylalkyl]ester Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 39(I), 91-99, 1991.
- 87- MANNHOLD, R., JABLONKA, B., VOIGT, W., SCHÖNAFINGER, K., SCHRAVEN, E.: Calcium- and Calmodulin-antagonism of elnadipine derivatives: Comparative SAR. *Eur. J. Med. Chem.*, 27, 229-235, 1992.
- 88- MEYER, H., WEHINGER, E., BOSSERT, F., STOEPEL, K., VATER, W.: 2- Aminodihydropyridine Struktur und antihypertensive Wirksamkeit. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 31(II), 1173-1177, 1981.
- 89- SIRCAR, I., GREGOR, E.K., ANDERSON, K.R., HALEEN, S.J., SHIH, Y.H., WEISHAAR, R.E., STEFFEN, R.P., PUGSLEY, T.A., TAYLOR, M.D.: Calcium Channel Blocking and Positive Inotropic Activities of Ethyl 5-Cyano-1,4-dihydro-6-methyl-2-[(phenyl-

sulfonyl)methyl]-4-aryl-3-pyridinecarboxylate and Analogues. Synthesis and Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.*, 34, 2248-2260, 1991.

- 90- ALKER, D., CAMBELL, 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.
- 91- ARROWSMITH, J.E., CAMPBELL, S.F., CROSS, P.E., BURGESS, R.A., GARDINER, D.G.: Long Acting Dihydropyridine Calcium Antagonists. 2. 2-[2-Aminoheterocycloethoxy)methyl Derivatives. *J. Med. Chem.*, 32, 562-568, 1989.
- 92- 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-[(Heterocyclyl-methoxy)methyl] Derivatives. *J. Med. Chem.*, 32, 2381-2388, 1989.
- 93- ALKER, D., CAMPBELL, S.F., CROSS, P.E., BURGESS, R.A., CARTER, A.J., GARDINER, D.G.: 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.
- 94- FOSSHEIM, R., JOSLYN, A., SOLO, A.J., LUCHOWSKI, E., RUTLEDGE, A., TRIGGLE, D.J.: Crystal Structures and Pharmacologic 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.
- 95- HASHIMOTO, K., TAIRA, N., CHIBA, S., HASHIMOTO, J.K., ENDOH, M., KOKUBUN, M., KOKUBUN, H., IJIMA, T., KIMURA, T., KUBOTA, K., OGURO, K.: Cardiohemodynamic Effects of Bay a 1040 in the Dog. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22, 15-21, 1971.
- 96- RAFF, W.K., KOSCHE, F., LOCHNER, W.: Studies on Nifedipine, a Coronary-Vasodilating Substance with Prompt Sublingual Effect. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22, 33-39, 1972.
- 97- FLECKENSTEIN, A., TRITTHART, H., DÖRING, H.J., BYON, K.Y.: BAY a 1040-a Highly Potent Ca^{++} -Antagonistic Inhibitor of Excitation-Contraction Coupling in the Mammalian Ventricular Myocardium. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22, 22-33, 1972.
- 98- GRÜN, G., FLECKENSTEIN, A.: Excitation-Contraction Uncoupling of Vascular Smooth Muscle as the Basic Principle of Coronary Dilatation by 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridine (BAY a 1040, Nifedipine). *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22, 334-344, 1972.
- 99- CHARLOP, S., FRISMAN, W.H.: Calcium Antagonists and Heart Failure. *Med. Clin. of North America*, 73(2), 339-359, 1989.
- 100- KIOWSKI, W., EME, P., BUHLER, F.R.: Effects of Calcium Antagonists on Atherogenesis. *Clin. and Exper. Hyper.-Theory and Practice*, A11(5-6), 1085-1096, 1989.

- 101-KEOGH, A.M., SCHROEDER, J.S.: A Review of Calcium Antagonists and Atherosclerosis. *J. Cardiovasc. Pharmac.*, 16(Suppl.6), S28-S35, 1990.
- 102-JACKSON, C.L., BUSH, R.C., BOWTER, D.E.: Mechanism of antilatherogenic action of calcium antagonists. *Atherosclerosis*, 80, 17-26, 1989.
- 103-HOF, R.P., VUORELA, H.J., NEUMANN, P.: PY 108-068, a New Potent, and Selective Inhibitor of Calcium-Induced Contraction of Rabbit Aortic Rings. *J. Cardiovasc. Pharmac.*, 4, 344-351, 1982.
- 104-MOLYVDAS, P.A., SPERELAKIS, 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.
- 105-MOLYVDAS, P.A., SPERELAKIS, N.: Effect of calcium antagonistic drugs on the electrical activity of rabbit sino-atrial node. *Br. J. Pharmac.*, 88, 249-258, 1986.
- 106-SPERELAKIS, N.: Electrophysiology of Calcium Antagonists. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 19(Suppl.II), 19-47, 1987.
- 107-KNORR, A., STOEPEL, K.: Effect of a New Calcium Antagonist, Nitrendipine, on Blood Pressure and Heart Rate of Conscious, Unrestrained Dogs. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 31(II), 2062-2064, 1981.
- 108-STOEPEL, K., HEISE, A., KAZDA, S.: Pharmacological Studies of the Antihypertensive Effect of Nitrendipine. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 31(II), 2056-2061, 1981.
- 109-HIWATARI, M., TAIRA, N.: Antihypertensive Effect of Niludipine (Bay a 7168) on Conscious Renal-Hypertensive Dogs. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 29(II), 1373-1376, 1979.
- 110-OGAWA, K., WAKAMASU, Y., ITO, T., SUZUKI, T., YAMAZAKI, N.: Comparative Coronary Vasodilatory Effects of Nifedipine and Niludipine. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 31(I), 770-773, 1981.
- 111-WEHINGER, E., GROSS, R.: Calcium Modulators. *Ann. Rep. Med. Chem.*, 21(9), 85-94, 1986.
- 112-ARRWSMITH, J.E., CAMPBELL, S.F., CROSS, P.E., STUBBS, J.K., BURGESS, R.A., GARDINER, D.G., BLACKBURN, K.J.: Long-Acting Dihydropyridine Calcium Antagonists. 1. 2-Alkoxymethyl Derivatives Incorporation Basic Substituents. *J. Med. Chem.*, 29, 1696-1702, 1986.
- 113-TERADA, K., NAKAO, K., OKABE, K., HIROSI, K.K.: 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.
- 114-KARASAWA, A., IKEDA, J., YAMADA, K., KUBO, 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), 1695-1697, 1988.

- 115-KARASAWA, A., KUBO, K., OKA, T., NAKAMIZO, N.: Antihypertensive Effects of Intravenous Administration of Benidipine Hydrochloride and some other Calcium Antagonists in conscious, Spontaneously Hypertensive rats. *Arzneim.-Forsch./drug Res.*, 38(II), 1691-1694, 1988.
- 116-KARASAWA, A., KUBO, K., SHUTA, K., OKA, T., NAKAMIZO, N.: Antianginal Effects of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride In Anesthetized Rats and Spontaneously Hypertensive Rats. *Arzneim.-Forsch./Drug Re.*, 38(II), 1702-1706, 1988.
- 117-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), 1722-1730, 1988.
- 118-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), 1713-1716, 1988.
- 119-KARASAWA, A., KUBO, K., STUYO, 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), 1707-1712, 1988.
- 120-KARASAWA, A., KUBO, K., SHUTO, K., OKA, T., NAKAMIZO, N.: Benefical Effectsw of the New Calciu Antagonist Benidipine Hydrochloride on Myocardial Dysfunction Following Coronary Occlusion and Reperfusion in Anesthetized Dogs. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 38(II), 1717-1721, 1988.
- 121-WYNSSEN, J.C., SHIMSHAK, T.M., PREUSS, K.C., HARDMAN, H.F., WARLTIER, D.C.: Cardiovascular Action of a New Dihydropyridine Calcium Antagonist, 8363-S; Comparison with Nifedipin and Nicardipine in Awake, Unsedated Dogs. *J. Cardiovasc. Pharmac.*, 10, 30-37, 1987.
- 122-MICHELI, D., COLLODEL, A., SEMERARO, C., GAVIRAGHI, H., CARPI, C.: Lacidipine: A Calcium Antagonist with Potent and Long-Lasting Antihypertensive Effect in Animal Studies. *J. Cardiovasc. Pharmac.*, 15, 666-675, 1990.
- 123-GODFRAIND, T., SALOMONE, S.: Functional Interaction Of Lacidipine with Calciu Channels In Vascular Smooth Muscle. *J. Cardiovasc. Pharmac.*, 18(Suppl.11), S1-S6, 1991.
- 124-GERMINI, M., PASSONI, A., CASCIARRI, I., BOSETTI, P., PIAZZONI, L., CAZZULANI, P., GANDOLFI, C.A., TOFANETTI, O., CESERANI, R.: Cardiovascular Activities of the New Potent and Long-Lasting Antihypertensive Calcium Entry Blocker (\pm)-3-(2-[[2-(formylamino)-ethyl]-thiomethyl]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 42(I), 1-8, 1992.
- 125-OKAMIYA, Y., KISHIMOTO, T., SUNAKAWA, K., AOKI, K., TANABE, H., TAKESHITA, T., NARUCHI, T.: Antihypertensive Effect of the New Calcium Antagonist (\pm)-3-(Benzylmethylamino)-2,2-dimethylprpyl-methyl-4-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate Hydrochloride in Rats. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 42(I), 9-16, 1992.

- 126-OKAMIYA, Y., KISHIMOTO, T., SUNAKAWA, K., AOKI, K., TANABE, H., TAKESHITA, T., NARUCHI, T.: Antihypertensive Effect of the New Dihydropyridine Calcium Antagonist (\pm)-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), 513-518, 1992.
- 127-KAZDA, S., TOWART, R.: Differences in the effects of the calcium antagonists nimodipine (Bay e 9736) and bencyclan on cerebral and peripheral vascular smooth muscle. *Br. J. Pharmac.*, 72, 582P-583P, 1981.
- 128-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.
- 129-MANN, W.S., WOLF, P.S., SMITH, R.D., LOEV, B.: Antihypertensive Effects of Flordipine (\pm) in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) and in Perinephritic Hypertensive Dogs (PHD). *Pharmacologist*, 24, 137, 1982.
- 130-LJUNG, B.: Vascular Selectivity of Felodipine. *Drugs*, 29(Suppl.2), 46-58, 1985.
- 131-SLONIM, A., CRISTAL, N.: Cardiovascular Diseases, Blood Rheology, and Dihydropyridine Calcium Antagonists. *J. Cardiovasc. Pharmac.*, 19(Supl.3), S96-S98, 1992.
- 132-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.
- 133-MICHEL, A.D., WHITING, R.L.: Cellular Action of Nicardipine. *Am. J. Cardiol.*, 64, 3H-7H, 1989.
- 134-LAMBERT, C.R., PEPINE, C.J.: Effects of Intravenous and Intracoronary Nicardipine. *Am. J. Cardiol.*, 64, 8H-15H, 1989.
- 135-MEDENWALD, H., SCHLOSSMANN, K., WUNSCH, C.: Strukturaufklärung der renalen Ausscheidungsprodukte von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbon säuredimethyl ester. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22(1), 53-56, 1972.
- 136-MEYER, H., WEHINGER, E., BOSSERT, F., SCHERLING, D.: Nimodipine: Synthesis and Metabolic Pathway. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 33(I), 106-112, 1983.
- 137-MEYER, H., SCHERLING, D., KARL, W.: Nitrendipine: Identification and Synthesis of Main Metabolites. *Arzneim.-Forsch./drug Res.*, 33(II), 1528-1534, 1983.
- 138-KOBAYASHI, H., OKUMURA, S., KOSADA, Y., KOSAYASHO, S., INOUE, A., OKA, T., NAKAMIZO, N.: Identification of Benidipine Hydrochloride Metabolites in Rats and Dogs. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 38(II), 1753-1756, 1988.

- 139-MUTO, K., KURODA, T., KAWATO, H., NISHIKAWA, H., NAKAMIZO, N.: Synthesis of Expected Metabolites of Benidipine Hydrochloride. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 38(II), 1666-1670, 1988.
- 140-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(I), 1730-1732, 1988.
- 141-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), 1733-1737, 1988.
- 142-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), 1738-1741, 1988.
- 143-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.
- 144-SOONS, P.A., ROOSEMALEN, M.C.M., BREIMER, D.D.: Enantioselective determination of felodipine and other chiral dihydropyridine calcium entry blockers in human plasma. *J. Chromatogr. (Biomed.Appl.)*, 528, 343-356, 1990.
- 145-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. Chromatogr. (Biomed. Appl.)*, 530, 206-211, 1990.
- 146-SHERLING, D., BUHNER, K., KRAUSE, H.P., KARL, W., WUNSCHE, G.: Biotransformation of Nimodipine In Rat, Dog, and Monkey. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 41(I), 392-398, 1991.
- 147-DUNSELMAN, P.H.J.M., EDGARD, B.: Pharmacokinetics of Felodipine. *Clin. Pharmacokinet.* 21(6), 418-430, 1991.
- 148-GUENGERICH, F.P., BRIAN, W.R., IWASAKI, M., SARI, M.A., BAARNHIELM, C., BERNTSSON, P.: Oxidation of Dihydropyridine Calcium Channel Blockers and Analogues by Human Liver Cytochrome P-450 III A₄. *J. Med. Chem.*, 34, 1838-1844, 1991.
- 149-WONG, W.S., RAHWAN, R.G.: Examination of the Potential Antiepileptic Activity of Calcium Antagonists with Different Sites of Action. *Gen. Pharmac.*, 20(3), 309-312, 1989.
- 150-JANFRO, D.R., BURGHARDT, B.: Antiperoxidant effects of Dihydropyridine Calcium Antagonists. *Biochem. Pharmac.*, 38(23), 4344-4348, 1989.
- 151-HERTZ, F., CLOAREC, A.: Comparative Antiulcer and Antisecretory Effects of Various Calcium Antagonists. *Gen. Pharmac.*, 20(5), 635-640, 1989.

- 152-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.
- 153-NAGAI, H., YAKUO, I., ARIMURA, A., CHOI, S.H., INAGAKI, N., KODA, A.: Anti-Asthmatic Activity of Newly Synthesized Calcium Antagonists: 2-n-Butyl-1-[N-methyl-N-[2-N', N'-dimethylamino)ethyl]amino]-5,6-methylenedioxy-Indene and -Indane. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 90, 137-143, 1989.
- 154-MICHELI, F., GATTO, M., LEKHUNIEC, E., MANGONE, C., PARDAL, M.F., PIKIELNY, R., PARERA, I.C.: Treatment of Tourette's Syndrome with Calcium Antagonists. *Clin. Neuropharmacol.*, 13(1), 77-83, 1990.
- 155-SANKEL, C.E., CASA-JUANA, M.F., SANTOS, L., GOMEZ, M.M., VILLARROYA, M., GONZALES, M.A., PRIEGO, J.G.: Specific PAF-Acether Antagonists. *J. Med. Chem.*, 33, 3205-3210, 1990.
- 156-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.
- 157-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), 1131-1134, 1981.
- 158-RING, M.E., CORRIGAN, J.J., FENSTER, P.E.: Antiplatelet effects of oral diltiazem, propranolol, and their combination. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 24, 615-620, 1987.
- 159-KIRCH, W., KLENBLOESEM, C.H., BELZ, G.G.: Drug Interactions with Calcium Antagonists. *Pharma. Ther.*, 45, 109-136, 1990.
- 160-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), 1268-1272, 1983.
- 161-SCHRAMM, M., THOMAS, G., TOWART, R., FRANCKOWIAK, G.: Novel dihydropyridines with positive inotropic action through activation of Ca²⁺ channels. *Nature*, 303, 535-537, 1983.
- 162-KOKUBUN, S., REUTER, H.: Dihydropyridine derivatives prolong the open state of Ca channels in cultured cardiac cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 81, 4824-4827, 1984.
- 163-THOMAS, G., GROSS, R., SCHRAMM, M.: Calcium Channel Modulation: Ability to Inhibit or Promote Calcium Influx Resides in the Same Dihydropyridine Molecule. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 6, 1170-1176, 1984.
- 164-PREUSS, K.C., GROSS, G.J., BROOKS, H.L., WARLTIER, D.C.: Slow channel calcium activators, a new group of pharmacological agents. *Life Sci.*, 37(14), 1271-1278, 1985.

- 165-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. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 238(2), 670-678, 1986.
- 166-BECHEM, M., HEBISCH, S., SCHRAMM, M.: Ca^{2+} agonists: new, sensitive probes for Ca^{2+} channels. *TIPS*, 9, 257-261, 1988.
- 167-KWON, Y.M., FRANCKOWIAK, G., LANGS, D.A., HANTHORN, M., JOSLYN, A., RIGGLE, D.J.: Pharmacologic and radioligand binding analysis of the actions of 1,4-Dihydropyridine activators related to Bay K 8644 in smooth muscle, cardiac muscle and neuronal preparations. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 339, 19-30, 1989.
- 168-GALLETI, F., LUCHOWSKI, E., TRIGGLE, D.J.: 1,4-Dihydropyridine activators in the tiamdipine series. *Eur. J. Pharmacol.*, 185, 157-161, 1990.
- 169-ROSE, U.: Synthesis and Pharmacological Activities of Calcium Modulatory Hexahydroquinolinones. *ASrzneim.-Forsch./Drug Res.*, 41(1), 199-203, 1991.
- 170-BAXTER, A.J.G., DIXON, J., INCE, F., MANNERS, C.N., TEAGUE, S.J.: Discovery and Synthesis of Methyl 2,5-Dimethyl-4-[2-(phenylmethyl)benzoyl]-1H-pyrrole-3-carboxylate (FPL 64176) and Analogues: The First Examples of a New Class of Calcium Channel Activator. *J. Med. Chem.*, 36, 2739-2744, 1993.
- 171-TRIGGLE, D.J., RAMPE, D.: 1,4-Dihydropyridine Activators and Antagonists: Structural and functional distinctions. *TIPS*, 10, 507-511, 1989.
- 172-HANTZSCH, A.: ueber die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 215, 1-82, 1882.
- 173-EISNER, U., KUTHAN, J.: The Chemistry of dihydropyridines. *Chemical Reviews*, 72(1), 1-42, 1972.
- 174-ZECHER, W., KRÖHNKE, F.: Pyridine aus Phenyl-phenacyl-(thio)-äthern sowie aus ω -cyan-acetophenon. *Ber.*, 94, 707-712, 1961.
- 175-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.
- 176-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.*, 303-388, 1950.
- 177-WALLENFELS, K., SCHÜLY, H.: pyridinum salze und Dihydropyridine als modell-substanzen von DPN und DPNH. *Justus Liebig Am. Chim.*, 621, 106-136, 1959.
- 178-LYLE, R.E., NELSON, D.A.: Partially Reduced Pyridines. I The Properties of 3-Benzoyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine. *J. Org. Chem.*, 28, 169-173, 1963.
- 179-FRAENKEL, G., COOPER, J.W., FINK, C.M.: Einstufige Synthese von 2-substituierten N-äthoxycarbonyl-1,2-dihydropyridinen. *Angew. Chem.*, 82, 518-519, 1970.

- 180-LYLE, R.E., WHITE, E.: The Reaction of Organometallic Reagents with Pyridinium Ions. *J. Org. Chem.*, 36(6), 772-777, 1971.
- 181-WALLENFELS, K., SCHÜLY, H.: Mechanismus der Reduktion von Pyridinium Salzen mit Natriumdithionit. *Justus Liebig Ann. Chim.*, 621, 178-188, 1959.
- 182-LINDQUIST, R.N., CORDES, E.H.: Secondary Valence Force Catalysis. IV. Rate and Equilibrium Constants for Addition of Cyanide Ion to N-Substituted 3-Carbomoyl pyridinium Ions. *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 1269-1274, 1968.
- 183-ANDERSON, A.G., BERKELBAMMER, G.: Action of Base on Certain Pyridinium Saltz. *J. Org. Chem.*, 23, 1109,112, 1948.
- 184-WALLENFELS, K., HANSTEIN, W.: Synthese und Reaktionen von 1,2,4,6-Tetramethyl-3,5-dicyanpyridinium-p-toluol-sulfonat. *Liebigs Ann. Chem.*, 732, 14,39-150, 1970.
- 185-MUMM, O., LUDWIG, H.: Zur Kenntnis der N,N'-Dialkyl-[tetrahydro-dipyridyle]. *Ber.*, 59, 1605-1616, 1926.
- 186-MUMM, O., BUTTENSCHÖN, W., FRIEDRICHSEN, W., GROSSMANN, W.: Studien in der Tetrahydro-pyridin-Reihe. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 529, 115-141, 1937.
- 187-COOK, N.C., LYONS, J.E.: 1,4-Dihydropyridine. *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3283-3284, 1965.
- 188-COOK, N.C., LYONS, J.E.: Dihydropyridines from Silylation of Pyridines. *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 3396-3403, 1966.
- 189-SOUSINS, A., DUBURS, G.: Synthesis of 1,4-Dihydropyridines by cyclocondensation reactions. *Heterocycles*, 27(1), 269-289, 1988.
- 190-HALEY, C.A.C., MAITLAND P.: Organic Reactions in Aqueous Solution at Room Temperature, Part I. The Influence of pH on condensations involving the linking of carbon to nitrogen and of carbon to carbon. *J. Chem. Soc.*, 3155-3174, 1951.
- 191-HINKEL, L.E., MADEL, W.R.: Substituted Aromatic Aldehydes in Hantzsch's Pyridine Condensation. Part I. Methoxy-, chloro-, and hydroxy-benzaldehydes. *J. Chem. Soc.*, 750-754, 1929.
- 192-HINKEL, L.E., AYLING, E.E., MORGAN, W.H.: Substituted Aromatic Aldehydes in Hantzsch Pyridine Condensation Part III. Nitromethoxy and Nitrohydroxy-benzaldehydes. *J. Chem. Soc.*, 1112-1118, 1932.
- 193-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.
- 194-LUBIG, R., KUSCH, P., RÖPER, K., ZAHN, H.: Zum Reaktion mechanismus von Glutaraldehyd mit Proteinen. *Monatshefte für Chemie*, 112, 1313-1323, 1981.

- 195-BOSSERT, F., HORSTMANN, H., MEYER, H., VATER, W.: Einfluss der Esterfunktion auf die vasodilatierenden Eigenschaften von 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-nitrophenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäureestern. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 29(I), 226-229, 1979.
- 196-BOSSERT, F., MEYER, H., WEHINGER, E.: 4-Aryldihydropyridine, eine neue klasse hochwirksamer calcium antagonisten. *Angew. Chem.*, 93, 755-763, 1981.
- 197-MARTIN PEREZ, R.: ω -(n-Benzyl-N-alkylamino)alkyl esters of 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-alkoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-5-carboxylic acid. *Span. Pat.* 491,466, 1981. Ref: C.A. 96, 14100f, 1982.
- 198-BERTSSON, P.B., CARUSON, S.A.I.: Dihydropyridines. *Brit. Uk Pat.* 2,120,251, 1982. Re: C.A. 100, 138964g, 1984.
- 199- MARUKO PHARMACEUTICAL CO. LTD.: 2-Hydroxyethyl methyl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate. *Jpn. Pat.* 58,201,764, 1983. Ref: C.A. 100, 138968m, 1984.
- 200-WEHINGER, E., MEYER, H., BOSSERT, F., KAZDA, S., STOEPEL, K., TOWART, R., VATER, W.: 1,4-Dihydropyridines with different substituents in the 2- and 6-positions, and their pharmaceutical use. *Ger. Offen. Pat.* 3,018,259, 1981. Ref: C:A: 96, 104101g, 1982.
- 201-BERTSSON, 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. *Eur. Pat.* 31,801, 1981. Ref: C.A. 95, 169004b, 1981.
- 202-TERAJI, T., SATO, Y.: Dihydropyridine derivatives. *Ger. Offen. Pat.* 2,935,772, 1980. Ref: C.A. 93, 204462g, 1980.
- 203-SATO, Y.: Dihydropyridine compound, processes for preparation there of and pharmaceutical composition of the same. *Brit. UK Pat.* 2,026,471, 1980. Ref: C.A. 93, 186175j, 1980.
- 204-KUEHNIS, H.: Amide derivatives. *Eur. Pat.* 111,453, 1984. Ref: C.A. 101, 151762e, 1984.
- 205-GOLDMANN, S., SCMRAMM, M., THPMAS, G., GROSS, R.: Tetrahydrothienopyridines and their use. *Ger. Offen. Pat.* 3,412,947, 1985. Ref: C.A. 104, 109606u, 1986.
- 206-MIYANO, T., SURUKI, K.: Carbamoykoxyalkyl-1,4-dihydropyridines. *Jpn. Pat.* 60,139,671, 1985. Ref: C.A. 104, 507952, 1986.
- 207-TELLER, W., KOEBERNICK, W., HAAF, A., NAAB, P., PREISS, M.: Symmetrical 1,4-dihydropyridine carboxylic acid esters. *Ger. Offen. Pat.* 3,312,216, 1984. Ref: C.A. 102, 95543r, 1985.
- 208-TELLER, W.: Unsymmetrical 1,4-dihydropyridine carboxylic acid esters. *Ger. Offen. Pat.* 3,312,283, 1984. Ref: C.A. 102, 95544s, 1985.

- 209-NEUMANN, P.: 1,4-Dihydropyridines and their use. Ger. Offen Pat. 2,949,491, 1980. Ref: C.A. 93, 239420u, 1980.
- 210-TIRZITIS, G., PREISA, I, ULDRIKIS, Y., ZIDERMANE, A., DUBURS, G., BISENIEKS, E.: 2,6-Dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid esters with antimetastatic activity. Belg. Pat. 882,498, 1980. Ref: C.A. 94, 156764d, 1981.
- 211-YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.: Aminoalkyl 1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylates. Jpn. Pat. 80,85,563, 1979. Ref: C.A. 94, 47144f, 1981.
- 212-FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.: 4-Cyanophenyl-1,4-dihydropyridines. Jpn. Pat. 80,153,768, 180. Ref: C.A. 94, 192156r, 1981.
- 213-VOGEL, A.: 1,4-Dihydropyridine derivatives in optically active or in racemate form and their pharmaceutical composition. Ger. Offen. Pat. 3,320,616,1983. Ref: C.A. 101, 7162s, 1984.
- 214-PIGEROL, C., CHANDAVOINE, M.M., DE COINTET DE FILLAIN, P.: Dihydropyridine derivatives. Fr. Pat. 2,435,470, 1980. Ref: C.A. 94, 140671k, 1981.
- 215-NEUMAN, P.: Benzoxadiazoles and benzothiadiazoles and their use. Ger. Offen. Pat. 2,949,464, 1980. Ref: C.A. 93, 239419a, 1980.
- 216-ASHIMERI, a., UCHIDA, T., OHTAKI, Y., TANAKA, M., OHE, K., FUKAYA, C., WATANABE, M., KAGITANI, M., YOKOYAMA, K.: 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-pyridine dicarboxylate hydrochloride. Chem. Pharm. Bull., 39(1), 108-111, 1991.
- 217-STOSS, P., LEITOLD, M.: Acyl derivatives of 1,4:3,6-dianhydrohexitols and their use as drugs. Ger. Offen. Pat. 3,248,548, 1984. Ref: C.A. 102, 149715, 1985.
- 218-MARUKO PHARMACEUTICAL CO., LTD.: 2-Hydroxyethyl methyl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate. Jpn. Pat. 58,201,764, 1983. Ref: C.A. 100, 138968m, 1984.
- 219-HATAYAMA, K., NAKAZATO, A., OGAWA, T., ITO, S., SAWADA, J.: 1,4-Dihydropyridine derivatives. Eur. Pat. 92,936, 1983. Ref: C.A. 100, 68180x, 1984.
- 220-OGAWA, T., MATSUMOTO, K., YKOO, C., HATAYAMA, K., KITAMURA, K.: Synthesis and configurational assignment of methyl 3-nitro-oxypropyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)pyridine-3,5-dicarboxylate. J. Chem. Soc. Perkin Trans., I, 525-528, 1993.
- 221-TACKE, R., BENTLAGE, A., TOWART, R., VATER, W.: Sila-substituted 1,4-dihydropyridine derivatives. Ger. Offen. Pat. 2,837,477, 1980. Ref: C.A. 93, 719464, 1980.
- 222-ARISTEGUI ARQUIN, J.J.: 1,4-Dihydropyridine derivatives. Span. Pat. 503,958, 1982. Ref: C.A. 97, 162837h, 1982.

- 223-YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.: 1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid ester derivatives. Jpn. Pat. 59 51, 281, 1984. Ref: C.A. 101, 110746j, 1984.
- 224-YASUDA, K., OCHI, R., SEKI, T., SAITO, M., KOBAYASHI, M., SHIBATA, T., IZUMI, A., ISHIMORI, T.: 1,4-Dihydropyridines. Jpn. Pat. 60,136,558, 1985. Ref: C.A. 104, 109478d, 1986.
- 225-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. 106, 275, 1984. Ref: C.A. 101, 110742e, 1984.
- 226-WATANABE, M., MUTO, K., SUGAYA, T., KURODA, T., HASHIMOTO, T., YAMADA, K., NAKAMIZO, N.: 1,4-Dihydropyridine derivatives. Eur. Pat. 106,276, 1984. Ref: C.A. 101, 110743f, 1984.
- 227-SUNKEL LETELIER, C., PAU DE CASA-JUANA MUNOZ, M., STATKOV, P.R., STRAUMANN, D.: 1,4-Dihydropyridine esters and drugs containing these esters. PCT Int. Pat. 84 02,132, 1984. Ref: C.A. 101, 191700q, 1984.
- 228-ARAKI, K., AO, H., INUI, J., AIHARA, K.: 1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid ester derivatives. Eur. Pat. 88, 903, 1983. Ref: C.A. 100, 85591z, 1984.
- 229-MEGURO, K., NAGAOKA, A.: Dihydropyridine derivatives. PCT Int. Pat. 83 04,023, 1983. Ref: C.A. 100, 120900y, 1984.
- 230-ZUMIN TRICERRI, S., CASAGRANDE, C., DE MARCHI, F., NICOLA, M.: Dihydropyridines with an antagonistic activity to calcium. Eur. Pat. 97821, 1984. Ref: C.A. 101, 55114z, 1984.
- 231-MEGURO, K., NAGAOKA, A.: Dihydropyridine derivatives and their use. Eur. Pat. 94,159, 1983. Ref: C.A. 100, 209872P, 1984.
- 232-POINDEXTER, G.S., TEMPLE, D.L.: Dihydropyridinyldicarboxylic acid piperazinyl derivatives and a pharmaceutical agent containing them. Ger. Offen. Pat. 599,097, 1984. Ref: C.A. 104, 88595x, 1986.
- 233-YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.: 1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid esters. Jpn. Pat. 81,140,989, 1981. Ref: C.A. 96, 199719b, 1982.
- 234-COURTS, A., PETROW, V.: New syntheses of heterocyclic compounds. Part XIII. Some 10-amino-1:3-dimethyl-2:9-diazaphentrenes. J. Chem. Soc., 1-5, 1952.
- 235-MICHEEL, F., DRALLE, H.: Pyridin-derivate aus amino-butenen und aldehyden. Jus. Lie. Ann. Vhem., 670, 57-62, 1963.
- 236-BEYER, C.: Ueber der mechanismus der Hantzsch'schen pyridin synthesen. Ber., 24, 1662-1670, 1891.

- 237-COURTS, A., PETROW, V.: New syntheses of heterocyclic compounds. Part XV. 9:10-Dihydro-10keto-1:3-dimethyl-2-aza-9-oxaphennanthrenes. *J. Chem. Soc.*, 334-337, 1952.
- 238-HOFMANN, D., KOSSOWER, E.M., WALLENFELS, K.: The effect of solvent on spectra. VII. The "Methyl Effect" in the spectra of dihydropyridines. *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 3314-3319, 1961.
- 239-BRISTOL-MEYERS CO.: Cyclic dihydropyridylimidates. Belg. Pat. 896,727, 1983. Ref: C.A. 100, 156620w, 1984.
- 240-AYLING, E.E.: The influences of alkyl groups in carbonyl compounds. *J. Chem. Soc.*, 1014-1023, 1938.
- 241-VIGANTE, B., OZOLS, J., VITOLINS, R., SILENIECE, G., KIMENIS, A., DUBURS, G.: 1,4-Dihydropyridine-3-carbothiolic acid derivatives. Ger. Offen. Pat. 2,909,852, 1980. Ref: C.A. 94, 15579k, 1981.
- 242-FLURSCHEIM, B.: Ueber p-methylbenzylidenacetessigester. *Ber.*, 34, 787-791, 1901.
- 243-KNOEVENAGEL, E.: Synthesen in der pyridinreihe. Ueber die Hantzsch'sche dihydropyridin syntheses und deren erweiterungen. *Ber.*, 36, 2180-2190, 1903.
- 244-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. Pat. 2,935,451, 1981. Ref: C.A. 95, 429224, 1981.
- 245-YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.: 1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylates. *Jpn. Pat.* 82 31,663, 1981. Ref: C.A. 97, 6157f, 1982.
- 246-CARABATEAS, P.M., BRUNDAGE, R.P., GELOTTE, K.O., GRUETT, M.D., LORENZ, R.R., OPALKA, C.J., SINGH, B., THIELKIN, W.H., WILLIAMS, G.L., LESHER, G.Y.: 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.
- 247-BERNTSSON, P.B., CARLSSON, S.A.I., LUJUNG, B.R.: Dihydropyridines. *Eur. Pat.* 95,451, 1982. Ref: C.A. 100, 103187d, 1984.
- 248-PARINOV, V.J., ODINEC, A.G., GILEV, A.P., DUBUR, G.J., MUCENIECE, D.H., OZOL, J.J., SHARTZ, V.D., GAVARS, M.P., VIGANTE, B.H.: Pharmacokinetics and metabolism of Ryodipine in rats. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 35(I), 808-813, 1985.
- 249-REMY, D.C., KING, S.W., COCHRAN, D.: Facile intramolecular tosyl hydrazone-mediated cyclopropanation reactions of 4-(2-formyl-phenyl)-1,4-dihydropyridines. *J. Org. Chem.*, 50, 4120-4125, 1985.
- 250-ONO, S., MIZUKOZI, S., KOMATSU, O., ICHIHARA, K., NAKAMURA, Y.: 1,4-Dihydropyridines. *Jpn. Pat.* 85,149,563, 1985. Ref: C.A. 104, 50796a, 1986.
- 251-KANEBO, LTD.: 1,4-Dihydropyridine derivatives. *Jpn. Pat.* 80,124,760, 1980. Ref: C.A. 95, 24815, 1981.

- 252-DAGNINO, L., LI-KWONG-KEN, M.C., WYNN, H., WOLOWYIL, M.W., TRIGGLE, C.R., KNAUS, E.E.: Synthesis and calcium channel antagonist activity of dialkyl 4- (dihydropyridinyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylates. *J. Med. Chem.*, 30, 640-646, 1987.
- 253-GASKO, A.M., FRUTTERO, R., SORBA, G., GASCO, A., BUDRIESI, R., CHIARINI, A.: Synthesis and cardiovascular properties of furazonyl-1,4-dihydropyridines and of furaxayl analogues. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 42(II), 921-925, 1992.
- 254-YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.: 1,4-Dihydro-pyridine derivatives. *Jpn. Pat.* 58,216,158, 1982. Ref: C.A. 100, 174672u, 1984.
- 255-COOK, A.H., HEILBRON, I.M., STEGER, L.: New therapeutic agents of the Quinoline series. Pat. IV. Lutidylquinolines. *J. Chem. Soc.*, 413-417, 1943.
- 256-TIRZITIS, G., PREISA, I., ULDRIKIS, Y., ZIDERMANE, A., DUBURS, G., BISENIEKS, E.: 2,6-Dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid esters with antimetastatic activity. *Belg. Pat.* 882,498, 1980. Ref: C.A. 94, 156764d, 1981.
- 257-GÖRLITZER, K., SCHMIDT, E.: Enellierte lactone aus Bay-K-8644 und dihydropyridin-nebenprodukten der Hantzsch-synthese. *Arch. Pharm.*, 324, 879-886, 1991.
- 258-MÖHRLE, H., NOVAK, H.-J.: Heterocyclen aus enaminonen. *Arch. Pharm.*, 315, 1042-1049, 1982.
- 259-MEYERS, A.I., RITTER, J.J.: Nitriles in nuclear heterocyclic synthesis. II. *J. Org. Chem.*, 23, 1918-1922, 1958.
- 260-MEYERS, A.I., SCHNELLER, J., RALHAN, N.K.: Studies directed toward the total synthesis of azasteroids. I. 3,4-Cyclopenteno-5,6-dihydropyridines und 6,6-tetramethylene-5,6-dihydro-1,4-oxazines. *J. Org. Chem.*, 28, 2944-2950, 1963.
- 261-PROTIVO, M., MYCHAJLYSZYN, V., JILEK, J.O.: Synthetic analgetics. I. Attempted syntheses of N-methyl-6-normorphinan. *Chem. Listy*, 49, 1045-1052, 1955. Ref: C.A. 50, 3476c, 1956.
- 262-HUISGEN, R., HERBIG, K.: Reaktionen der azomethine mit acetylendicarbonsäure ester. *Jus. Lie. Ann. Chem.*, 688, 98-112, 1965.
- 263-LEDUC, M., CHASLE, M.F., FOUCAUD, A.: Action du phosphite de triphenyl zur les α, α' -dibromo-glutarimides et α -cyano α -bromosuccinimides. *Tetrahedron Letters*. 18, 1513-1516, 1970.
- 264-ANDERSON, M., JOHNSON, A.W.: Preparation and reactions of some derivatives of azepine. *J. Chem. Soc.*, 2411-2422, 1965.
- 265-ANDERSON, M., JOHNSON, A.W.: Rearrangement reactions of dimethyl 2,7-dimethyl-3H-azepine-3,6-dicarboxylate. *J. Chem. Soc. (C)*, 1075-1078, 1966.

- 266-FERINGAT, B.L.: β -Arylsulphenylvinylamines: Synthesis and use in a new route to dihydropyridines. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 466-467, 1985.
- 267-SCHENKER, K., DRUEY, J.: Heilmittel chemische studien in der heterocyclischen reihe hydroxyridine III die anlagerung von phenylacetnitril an 1-methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin. *Helv. Chim. Acta.*, 42, 2571-2577, 1959.
- 268-BRIGNELL, P.J., BULLOCK, E., EISNER, U., GREGORY, B., JOHNSON, A.W., WILLIAMS, H.: Two novel rearrangement reactions. *J. Chem. Soc.*, 4819-4827, 1963.
- 269-CHILDS, R.F., JOHNSON, A.W.: The preparation and properties of some derivatives of N-methylazepine. *J. Chem. Soc. (C)*, 1950-1955, 1966.
- 270-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 3,5-dicyano-2,7-dimethyl-1H-azepines. *J. Chem. Soc. (C)*, 1675-1683, 1968.
- 271-BERSON, J.A., BROWN, E.: Studies on dihydropyridines. II. The photochemical disproportionation of 4-(2'-nitro-phenyl)-1,4-dihydropyridines. *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 447-450, 1955.
- 272-EISNER, U., WILLIAMS, J.R., MATTHEWS, B.W., ZIFFER, H.: The photochemistry of 3,5-disubstituted 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron*, 26, 899-909, 1970.
- 273-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.
- 274-GÖRLITZER, K., SCHMIDT, E.: Darstellung und chemische charakterisierung des calcium-agonisten Bay-K-8644 und der nebenprodukte bei der Hantzsch-synthese. *Arch. Pharm.*, 324, 785-796, 1991.
- 275-HANSTEIN, W., WALLENFELS, K.: Über den mechanismus der wasser-stoffübertragung mit pyridinnukleotiden-XXVIII. Der zusammenhang zwischen bindungszustand in dihyd-ro-pyridinen und elektronen spektroskopischen daten. *Tetrahedron*, 23, 585-601, 1967.
- 276-ASHBY, J., CORT, L.A., ELVIDGE, J.A.: Heterocyclic rearrangements. Part IV. Formation and reactions of some azepines. *J. Chem. Soc. (C)*, 2311-2317, 1968.
- 277-AHLBRECHT, H., KRÖHRKE, F.: Spektroskopische unter suchungen an dihydro-heterocyclen. *Lie. Ann. Chem.*, 717, 96-103, 1968.
- 278-SUZUKI, H., ONO, E., UENO, H., TAKEMOTO, Y., NAKAMIZO, N.: Physico-chemical properties and stabilites of the highly potent calcium antagonist Benidipine hydrochloride. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 38(II), 1671-1676, 1988.
- 279-WANG, B.J.S., THORNTON, E.R.: Mass spektral mechanismus 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.

- 280-GEISE, H.J., ALTONA, C., ROMERS, C.: Conformation of non-aromatic ring compounds XXIV. *Tetrahedron*, 23, 439-463, 1967. Ref: ÖZBEY, S., X-ışınları kırınımı yöntemiyle mesterolon kristalinin yapı analizi. Doktora Tezi, 1988, Ankara.
- 281-KARLE, I.L.: The crystal structure of N-benzyl-1,4-dihydronicotinamide. *Acte Cryst.*, 14, 497-502, 1961.
- 282-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.
- 283-TRIGGLE, A.M., SHEFTER, E., TRIGGLE, D.J.: Crystal structures of valcium 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.
- 284-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.
- 285-HEMPEL, A., GUPTA, M.P.: Diethyl 2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydro-3,5-pyridine dicarboxylate. *Acta Cryst.*, B34, 3815-3817, 1978.
- 286-GOLDMANN, V.S., STOLTEFUSS, J.: 1,4-Dihydropyridine: Einfluss von Chiralität und Konformation auf die Calcium-antagonistische und -agonistische Wirkung. *Angew. Chem.*, 103, 1587-1605, 1991.
- 287-GABOR, M.: The pharmacology of benzopyrone derivatives and related compounds. Akademiai Kiado, Budapest, 1986.
- 288-HAVSTEEN, B.: Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochem. Pharmacol.*, 32, 1141-1148, 1983.
- 289-CODY, V., MIDDLETON, E., HARBORNE, J.B., BERETZ, A.: Plant flavonoids in biology and medicine II. Biochemical, cellular, and medicinal properties. Alan R. Liss, Inc., New York, 1988.
- 290-BROUARD, C., STIESS, M.H., VERNEVAUT, M.F., SUSCHETET, M.: Comparison of the effects of feeding Quercetin or flavone hepatic and intestinal drug-metabolizing enzymes of rat. *Fd. Chem. Toxic.*, 26(2), 99-103, 1988.
- 291-ZYMA, V.L., MIROSHNICHENKO, N.S., DANILOVA, V.M., GIN, E.E.: Interaction of flavonoid compounds with contractile proteins of skeletal muscle. *Gen. Physiol. Biophys.*, 165-175, 1988.
- 292-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 Sci.*, 45, 1111-1117, 1989.

- 293-KUPPUSAMY, U.R., KHOO, H.E., DAS, N.P.: Structure-activity studies of flavonoids as inhibitors of hyaluronidase. *Biochem. Pharmacol.*, 4, 497-401, 1990.
- 294-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.
- 295-ONO, K., NAKANE, H.: Mechanism of inhibition of various cellular DNA and RNA polymerases by several flavonoids. *J. Biochem.*, 108, 609-613, 1990.
- 296-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 Quin). *Mol. Pharm.*, 37, 911-915, 1990.
- 297-MATAGNE, D., HAMOIR, G.: Influence of (β -hydroxyethyl)-rutoside or venoruton on lactate dehydrogenase of human cultured varicose veins. *Biochem. Pharmacol.*, 24, 1491-1494, 1975.
- 298-LONATI-GALLIGANI, M., GALLIGANI, L., FULLER, G.C.: Effect of (+)-Catechin on purified prolyl hydroxylase and on collagen synthesis in skin fibroblasts in culture. *Biochem. Pharmacol.*, 28, 2573-2578, 1979.
- 299-NAGAI, T., MIYAICHI, Y., TOMIMORI, T., YAMADA, H.: Inhibition of mouse liver sialidase by plant flavonoids. *Biochem. and Biophys. res. Commun.*, 163, 25-31, 1989.
- 300-VARMA, S.D., MIKUNI, I., KNOSHITA, J.H.: Flavonoids as inhibitors of lens aldose reductase. *Science*, 188, 1215-1216, 1975.
- 301-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.
- 302-OKUDA, J., MIWA, I., INAGAKI, K., HORIE, T., NAKAYAMA, M.: Inhibition of aldose reductases from rat and bovine lenses by flavonoids. *Biochem. Pharmacol.*, 37(23), 3807-3822, 1982.
- 303-CHAUDHRY, P.S., CABRERA, J., JULIANI, H.R., VARMA, S.D.: Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids sulindac and indomethacin. *Biochem. Pharmacol.*, 32, 1995-1998, 1983.
- 304-ROSLER, K-H, A., GOODWIN, R.S.: Flavonoids with anti-cataract activity from *Brickellia Arguta*. *J. Nat. Product*, 47, 316-119, 1984.
- 305-OKUDA, J., MIWA, I., INAGAKI, K., HORIE, T., NAKAYAMA, M.: Inhibition of aldose reductase by 3',4'-dihydroxy-flavones. *Chem. Pharm. Bull.*, 32(2), 767-772, 1984.
- 306-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.

- 307-MORI, S., NOGUCHI, I.: Effects of flavonoid compounds on enzyme activities. *Arch. Biochem. and Biophys.*, 139, 444-446, 1970.
- 308-BERETZ, A., ANTON, R., STOCLET, J.C.: Flavonoid compounds are potent inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase. *Experientia*, 34/8, 1054-1055, 1978.
- 309-BERETZ, A., JOLY, M., STOCLET, J.C., ANTON, R.: Inhibition of 3',5'-AMP Phosphodiesterase by biflavonoids and xanthenes. *J. Med. Plant Res.*, 36, 193-195, 1979.
- 310-RUCKSTUHL, M., BERETZ, A., ANTON, R., LANDRY, Y.: Flavonoids are selective cyclic GMP phosphodiesterase inhibitors. *Biochem. Pharmacol.*, 28, 535-538, 1979.
- 311-PICQ, M., PRIGENT, A.F., NEMOZ, G., ANORE, A.C., PACHECO, H.: Pentasubstituted Quercetin analogues as selective inhibitors of particulate 3':5'-cyclic-AMP phosphodiesterase from rat brain. *J. Med. Chem.*, 25(10), 1192-1198, 1982.
- 312-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.
- 313-BOURDILLAT, B., DELAUTIER, D., LABAT, C., BENVENISTE, J., POTIER, P., BRINK, C.: Hispidulin, a natural flavone, inhibits human platelet aggregation by increasing cAMP levels. *Eur. J. Pharmacol.*, 147, 1-6, 1988.
- 314-PICQ, M., DUBOIS, M., SILEM, M.Y., PRIGENT, A-F., PACHECO, H.: Flavonoid modulation of protein kinase C activation. *Life Sci.*, 44, 1563-1571, 1989.
- 315-FERRIOLA, P.C., CODY, V., MIDDLETON, E.: Protein kinase C inhibition by plant flavonoids kinetic mechanisms and structure-activity relationships. *Biochem. Pharmacol.*, 36, 1617-1624, 1989.
- 316-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. *Biochem. Pharmacol.*, 37, 2987-2992, 1988.
- 317-GEAHLEN, R.L., KOONCHANOK, N.M., MCLAUGHLIN, J.L.: Inhibition of protein-tyrosine kinase activity by flavanoids and related compounds. *J. Nat. Product*, 52, 982-986, 1989.
- 318-CUSHMAN, M., NAGARATHNAM, D., BURG, D.L., GEAHLEN, R.L.: Synthesis and protein-tyrosine kinase inhibitory activities of flavonoid analogues. *J. Med. Chem.*, 34, 798-806, 1991.
- 319-VISWANATHAN, S., SAMBANTHAM, P.T., REDDY, K., KAMESWARAN, L.: Gossypin-induced analgesia in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 98, 289-291, 1984.
- 320- THIRUGNANASAMBANTHAM, P., VISWANATHAN, S., MXTHIRAYEE, C., KRISHNAMURTY, V., RAMACHANDRAN, S., KAMESWARAN, L.: Analgesic activity of certain flavone derivatives: A Structure-activity study. *J. Ethnopharmacol.*, 28, 207-214, 1990.

- 321-SETNIKAR, I., MURMANN, W., MAGISTRETTI, M.J., DA RE, P.: Aminomethylchromones, brain stem stimulants and pentobarbital antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 128, 176-181, 1960.
- 322-DA RE, P., PRIMOFIORE, G.P., BERTELLI, A.: β -Adrenergic blocking agents of the chromone and xanthone groups. II. Propranolol type derivatives. *J. Med. Chem.*, 15, 868-869, 1972.
- 323-DA RE, P., ROVERI, P., FERDENZI, A., MURMANN, W.: β -Rezepteron-blockierende substanzen der flavon-gruppe. *Arch. pharmaz.*, 308/75, 114-118, 1974.
- 324-WU, E.S.C., COLE, DAVIDSON, T.A., DAILEY, M.A., DORING, K.G., FEDORCHUK, M., LOCH, J.T., THOMAS, T.L., BLOSSER, J.C., BORRELLI, A.R., KINSOLVING, C.R., PARKER, R.B., STRAND, J.C., WATKINS, B.E.: Flavones. 2. Synthesis and structure-activity relationship of flavodilol and its analogues, a novel class of antihypertensive agents with catecholamine depleting properties. *J. Med. Chem.*, 32, 183-192, 1989.
- 325-SETNIKAR, I., RAVASI, M.T., DA RE, P.: Pharmacological properties of piperidinoethyl-3-methylflavone-8-carboxylate hydrochloride, a smooth-muscle relaxant. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 130, 356-363, 1960.
- 326-BLAISE, R.: Spasmolytic N-(7-flavonyloxy)acetyl]tetrahydropapaverine and derivatives. *Ger. Offen. Pat.* 2,251,872, 1973. Ref: C.A. 79, 18593m, 1973.
- 327-ERTAN, R., GÖKER, H.: Studies on some new flavone derivatives possessing spasmolytic activity IV. *FABAD Farm. Bil. Der.*, 12, 152-157, 1987.
- 328-ERTAN, R., GÖKER, H.: Spazmolitik etkili yeni bazı flavonoid türevlerinin sentezleri üzerinde çalışmalar VI. *DOĞA Tıp ve Ecz. D.*, 11, 230-238, 1987.
- 329-ERTAN, M., ERTAN, R., GÖKER, H., PINDUR, U.: Studies on the synthesis of some flavonoid derivatives possessing spasmolytic activity. *Arch. Pharm.*, 320, 1132-1138, 1987.
- 330-ERTAN, R., GÖKER, H., ERTAN, M., PINDUR, U.: Synthesis of new annellated flavonoid derivatives possessing spasmolytic activity-VII. *Arch. Pharm.*, 322, 237-239, 1989.
- 331-GABOR, M.: The effect of O-(β -hydroxyethyl)-rutosides (HR) on the skin capillary resistance of rats. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 31(I), 442-445, 1981.
- 332-BOURDILLAT, B., DELAUTIER, D., LABAT, C., BENVENISTE, J., POTIER, P., BRINK, C.: Hispidulin, a natural flavone, inhibits human platelet aggregation by increasing cAMP levels. *Eur. J. Pharmacol.*, 147, 1-6, 1988.
- 333-BERETZ, A., BRIANCON-SCHIED, F., STIERLE, A., CORRE, G., ANTON, R., CAZENAVE, J-P.: Inhibition of human platelet cyclic AMP phosphodiesterase and of platelet aggregation by a hemisynthetic flavonoid, amentoflavone hexaacetate. *Biochem. Pharmacol.*, 35, 257-262, 1986.

- 334-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. *Chimie*, 26, 735-738, 1991.
- 335-GÖKER, H., TUNÇBİLEK, M., LEONCINI, G., BUZZI, E., MAZZEI, M., ROLLAND, Y., ERTAN, R.: Synthesis and inhibitory activities on platelet aggregation of some flavonoid analogues. *Arzneim.-Forsch./Drug Res. (Baskıda)*
- 336-VOGIN, E.E., ROSSI, G.V.: Bioflavonoids in Experimental ulceration. *J. Pharm. Sci.*, 50, 14-17, 1961.
- 337-PARMAR, N.S., GHOSH, M.N.: Gastric anti-ulcer activity of (+)-cyanidanol-3, a histidine decarboxylase inhibitor. *Eur. J. Pharmacol.*, 69, 25-32, 1981.
- 338-CRISTONI, A., MALANDRINO, S., MAGISTRETTI, M.J.: Effect of a natural flavonoid on gastric mucosal barrier. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 39(I), 590-592, 1989.
- 339-HAHN, G., LEHMANN, H.D., KÜRTEIN, M., UEBEL, H., VOGEL, G., BAUMANN, M.I., DOBBERSTEIN, I., EISEN, E., ERSFELD, A., KRÜGER, S., MEIER, E., WALTHER, H.: Zur pharmakologie und toxikologie von silymarin des antihepatotoxischen wirkprinzipes aus *silybum marianum* (L.) gaertn. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 18, 698-703, 1968.
- 340-VOGEL, G.: Silymarin, das antihepatotoxische wirkprinzip aus *silybum marianum* (L.) gaertn., als antagonist der phalloidinwirkung. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 18, 1063-1064, 1968.
- 341-GARRIDO, A., GUERRA, R., VALENZUELA, A.: The flavonoid silymarin increases the permeability of rat bone marrow cells to (³H)-uridine. *Res. Commun. In Chem. Pathol. " and Pharmacol.*, 61, 273-276, 1988.
- 342-YOSHIMOTO, T., FURUKAWA, K., YAMAMOTO, S., HORIE, T., WATANABE-KOHNO, S.: Flavonoids: Potent inhibitors of arachidonate 5-lipoxygenase. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 116, 612-618, 1983.
- 343-LANDOLFI, R., MOWER, R.L., STEINER, M.: Modification of platelet fuction and archidonic acid metabolism by bioflavonoids. *Biochem. Pharmacol.*, 33, 1525-1530, 1984.
- 344-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.
- 345-HORIE, T., TSUKAYAMA, M., KAURAI, H., YOKOYAMA, C., FURUKAWA, M., YOSHIMOTO, T., YAMAMOTO, S., WATANABE-KOHNO, S., OHATA, K.: 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.
- 346-ALCARAZ, M.J., FERRANDIZ, M.L.: Modification of arachidonic metabolism by flavonoids. *J. Ethnopharmacol.*, 243, 209-229, 1987.

- 347-VILLAR, A., GASCO, M.A., ALCARAZ, M.J.: Anti-inflammatory and anti-ulcer properties of hypolaetin-8-glucoside, a novel plant flavonoid. *J. Pharm. Pharmacol.*, 36, 820-823, 1984.
- 348-TUBARO, A., NEGRO, P.D., BIANCHI, P., ROMUSSI, G., LOGGIA, R.D.: Topical anti-inflammatory activity of a new acylated flavonoid. *Agents and action*, 26, 229-230, 1989.
- 349-FAWZY, A.A., VISHWANATH, B.S., FRANSON, A.C.: Inhibition of human non-pancreatic phospholipases A₂ by retinoids and flavonoids. Mechanism action. *Agent and Actions*, 25, 394-400, 1988.
- 350-RATTY, A.K., SUNAMOTO, J., DAS, N.P.: Interaction of flavonoids with 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl free radical. *Pharmacol.*, 37, 989-995, 1988.
- 351-MASCOLO, N., PINTO, A., CAPASSO, F.: Flavonoids, leucocyte migration and eicosanoids. *J. Pharm. Pharmacol.*, 40, 293-295, 1988.
- 252-MIURA, K., NAKATANI, N.: Antioxidative activity of flavonoids from Thyme (*Thymus vulgaris* L.). *Agric. Biol. Chem.*, 53, 3043-3045, 1989.
- 353-FAURE, M., LISSI, E., TORRES, R., VIDE, L.A.: Antioxidant activities of lignans and flavonoids. *Phytochemistry*, 29, 3773-3775, 1990.
- 354-LARSON, R.A.: The antioxidant of higher plants. *Phytochemistry*, 27, 969-978, 1988.
- 355-MORI, A., NISHINO, C., ENOKI, N., TAWATA, S.: Antibacterial activity and mode of action of plant flavonoids against *proteus vulgaris* and *staphylococcus aureus*.
- 356-WLEKLIK, M., LUCZAK, M., PANASLAK, W., KOBUS, M., LAMMER-ZARAWSKA, E.: Structural basis for antiviral activity of flavonoids-naturally occurring compounds. *Acta Virol.*, 32, 522-525, 1988.
- 357-VRIJSEN, R., EVERAERT, L., BOEYE, A.: Antiviral activity of flavones and potentiation by scorbate. *J. Gen. Virol.*, 69, 1749-1751, 1988.
- 358-ONO, K., NAKANE, H., FUKUSHIMA, M.: Inhibition of reverse transcriptase activity by flavonoid compounds, 5,6,7-trihydroxyflavone. *Biochem. and Biophys. res. Commun.*, 60, 982-987, 1989.
- 359-SPEDDING, G., RATTY, A., MIDDLETON, E.: Inhibition of reverse transcriptases by flavonoids. *Antiviral Res.*, 12, 99-110, 1989.
- 360-CONTI, C., GENOVESE, D., SANTORO, R., STEIN, M.L., ORSI, N., FIORE, L.: Activities and mechanisms of action of halogen-substituted flavonoids against poliovirus Type 2 infection In Vitro. *Antimicrob. Agents and Chemot.*, 34, 460-466, 1990.
- 361-ONO, K., NAKANE, H., FUKUSHIMA, M., CHERMANN, J-C., BARRE-SINOUSSE, F.: Differential inhibitory effect of various flavonoids on the activities of reverse transcriptase and cellular DNA and RNA polymerases. *Eur. J. Biochem.*, 180, 469-476, 1990.

- 362-FUJIKI, H., HORIUCHI, T., YAMASHITA, K., HAKII, H., SUGANUMA, M., NISHIO, H., WASHIMA, A., HIRATA, Y., SUGIMURA, T.: Inhibition of tumor promotion by flavonoids. *Plant flavonoids in biology and medicine: Biochemical, Pharmacological and Structure-activity Relationships*, 429-440, Alan R. Liss. Inc. 1986.
- 363-WALL, M.E., WANI, M.C., MANUMAR, G., ABRAHAM, P., TAYLOR, H., HUGNES, T.J., ARNER, J., MCGIVNEY, R.: Plant antimutagenic agents, 2. flavonoids. *J. Nat. Products*, 51, 084-1091, 1988.
- 364-UEOKA, R., MATSOMOTO, Y., OYAMA, H.: Effect of flavonoids in hybrid 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.
- 365-HAYASHI, T., UCHIDA, K., HAYASHI, K., NIWAYAMA, S., MORITA, N.: A Cytotoxic flavone from *scoparia dulcis* L. *Chem. Pharm. Bull.*, 36(2), 4849-4851, 1988.
- 366-HIRANO, T., OKA, K., AKIBA, M.: Antiproliferative effect of synthetic and naturally occurring flavonoids on tumor cells of the human breast carcinoma cell line, 2R-75-1. *Res. Immun. In Chem. Path. and Pharmacol.*, 64(1), 69-78, 1989.
- 367-HIRONO, T., OKA, K., KAWASHIMA, E., AKIBA, M.: Effects of synthetic and naturally occurring flavonoids on mitogen-induced proliferation of human peripheral-blood lymphocytes. *Life Sci.*, 45, 1407-1441, 1989.
- 368-LI, S.Y., THE, B.S., SEOW, W.K., LI, F., THONG, Y.H.: Effects of the plant flavonoid aohuoside-1 on cancer cells in vitro. *Cancer Letters*, 53, 175-181, 1990.
- 369-YAMASHITA, Y., KAWADA, S-Z., NAKANO, H.: Induction mammalian topoisomerase II dependent DNA cleavage by nonintercalative flavonoids, Genistein and urobol. *Biochem. Pharmacol.*, 39, 737-744, 1990.
- 370-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 Res.*, 50, 499-502, 1990.
- 371-LARROCCA, L.M., PIANTELLI, M., LEONI, G., SICA, S., TEOFILI, L., PANICI, P.B., SCAMBIA, G., MANCUSO, S., CAPELLI, A., RANELLETTI, O.: Type II oestrogen binding sites in acute lymphoid and myeloid leukaemias: growth inhibitory effect of oestrogen and flavonoids. *Brit. J. Haematology*, 75- 489-495, 1990.
- 372-HARVEY, R.G., HAHN, J-T., BKOWSKA, 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, 1970.
- 373-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 Treat. Rep.*, 70, 631-635, 1986.

- 374-ZAHARCO, 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 Treat. Rep.*, 70, 1415-1421, 1986.
- 375-CHING, L-M., BAGULEY, B.C.: Induction of natural killer cell activity by the antitumour compound flavone acetic acid (NSC 347 512). *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 23, 1047-1050, 1987.
- 376-KERR, D.J., KAYE, S.B., CASSIDY, J., BRADLEY, C., RANKIN, E.M., ADAMS, L., SETANOIANS, A., YOUNG, T., FORREST, G., SOUKOP, M., CLAVEL, M.: Phase I and Pharmacokinetic study of flavone acetic acid. *Cancer Res.*, 47, 6776-6781, 1987.
- 377-GIAVAZZI, R., GAROFALO, A., DAMIA, G., GARATTINI, S., D'INCALCI, M.: Response flavone acetic acid (NSC 347512) of primary and metastatic human colorectal carcinoma xenografts. *Brit. J. Cancer*, 57, 277-280, 1988.
- 378-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 modulation of murine tumor physiology monitored by in vivo nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Cancer Res.*, 48, 4749-4755, 1988.
- 379-WILTROUT, R.H., BOYD, M.R., BACK, T.C., SALUP, R.R., ARTHUR, J.A., HORNUNG, R.L.: Flavone-8-acetic acid augments systemic natural killer cell activity and synergizes with IL-2 for treatment of murine renal cancer. *J. Immunol.*, 140, 3261-3265, 1988.
- 380-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. *J. Mmmunol.*, 141, 3671-3679, 1988.
- 381-BISSERY, M-C., VALERIOTE, F.A., CHABOT, G.G., CRISSMAN, J.D., YOST, C., CORBETT, T.H.: *Cancer Res.*, 48, 1279-1285, 1988.
- 382-WEISS, R.B., GREENE, R.F., KNIGHT, T.D., COLLINS, J.M., PELOSI, J.J., SULKES, A., CURT, G.A.: Phase I and clinical pharmacology study of intravenous flavone acetic acid (NSC 347512). *Cancer Res.*, 48, 5878-5882, 1988.
- 383-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, 1061-1065, 1989.
- 384-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 humours in mice. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 25, 263-269, 1989.
- 385-DESOIZE, B., CARPENTIER, Y., GUERRIER, D.: Response of primary tumour, spontaneous metastases and recurrence of lewis lung carcinoma (3LL) to flavone acetic acid (FAA, LM 975). *Anticancer. Res.*, 9, 1701-1706, 1989.

- 386-HILL, S., WILLIAMS, K.B., DENEKAMP, J.: Vascular collapse after flavone acetic acid: A possible mechanism of its anti-tumour action. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 25, 1419-1424, 1989.
- 387-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 Res.*, 50, 5537-5542, 1990.
- 388-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 Res.*, 50, 6966-6970, 1990.
- 389-THATCHER, N., DAZZI, H., MELLOR, M., GHOSH, A., CARRINGTON, B., JOHNSON, R.J., LORIAUX, E.M., CRAIG, R.P.: Recombinant interleukin-2 (IL-2) with flavone acetic acid (FAA) in advanced malignant melanoma: a phase II study. *Br. J. Cancer*, 61, 618-621, 1990.
- 390-DAMIA, G., FRESCHI, A., SORIO, R., BRAIDA, A., CARUSO, G., QUAIA, M., MONFARDINI, S., D'INCALCI, M.: Flavone acetic acid distribution in human malignant tumors. *Cancer Chemother. and Pharmacol.*, 26, 67-70, 1990.
- 391-TRIOZZI, P.L., RINEHART, J.J., MALSPEIS, L., YOUNG, D.C., GREVER, M.R.: Immunological effect of flavone acetic acid. *Cancer Res.*, 50, 6483-6485, 1990.
- 392-NEVE, W., EVELHOCH, J., EVERETT, C., SIMPSON, N., BISSERY, M-C., CORBETT, T., VALERIOTE, F.: Interaction between flavone acetic acid (LM-975, NSC 349512) and radiation in Glasgow's osteogenic sarcoma in vivo. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.*, 18, 1359-1365, 1990.
- 393-RYBACHENKO, A.I., TITOV, P., GEORGIEVSKII, V.P., GORDIENKO, V.G., RYBACHENKO, V.I.: Acid base properties and structure of natural flavonoid compounds. *Ukr. Khim.* 47(9), 944-948, 1981. Ref: C.A. 95, 203121z, 1981.
- 394-DIESBACH DE, H.: Sur quelques derives de la tetrahydro-quinoline. *Helv. Chim. Acta*, 28, 1399-1405, 1945.
- 395-BAKER, W., HARBORNE, J.B., OLLIS, W.D.: Some properties of 4-thionflavone and its methiodide, and of 4-thiochromones. *J. Chem. Soc.*, 1303, 1952.
- 396-MOZINGO, R., ADKINS, H.: Hydrogenation of pyrones. *J. Amer. Chem. Soc.*, 60, 669-675, 1938.
- 397-KALLAY, F., JANZSO, G., KOCZOR, I.: The reactions of flavone with substituted hydrazines. *Tetrahedron Lett.*, 35, 3853-3854, 1968.
- 398-LEE, H.H., TAN, C.H.: Syntheses of flavones from *Lindera lucida*. *J. Chem. Soc.*, 2743-2749, 1965.
- 399-MERCHANT, J.R., REGE, D.V.: Reaction of thionyl chloride with flavone. *Tetrahedron Lett.*, 41, 3589-3591, 1969.

- 400-MERCHANT, J.R., REGE, D.V.: Reaction of substituted flavones with thionyl and sulphuryl chlorides. *Tetrahedron*, 27, 4837-4842, 1971.
- 401-MERCHANT, J.R., SHIRALI, S.S.: Sulfonyl chloride-sulfolane, a powerful chlorinating agent. *Curr. Sci.*, 46(1), 12-13, 1977. Ref: C.A. 86, 171196y, 1977.
- 402-LINDSTEDT, G., MISIORNY, A.: Constituents of pine heartwood. *Acta Chem. Scand.*, 6, 1212-1216, 1952.
- 403-SHINODA, J.: Color reaction of flavonone and flavanonol derivative and the like. *J. Pharm. Soc. Japan*, 48, 214, 1928.
- 404-MAHAL, H.S., RAI, S.H., VENKATARAMAN, K.: Synthetical experiments in the chromone group. Part XVI. Chalkones and flavanones and their oxidation to flavones by means of selenium dioxide. *J. Chem. Soc.*, 866-868, 1935.
- 405-MAHAL, H.S., VENKATARAMAN, K.: Synthetical experiments in the chromone group. Part XIX. A synthesis of genkwanin. *J. Chem. Soc.*, 569-570, 1936.
- 406-STOUT, H.G., STOUT, F.V.: The structure and synthesis of xanthemicrol. *Tetrahedron*, 14, 296-330, 1961.
- 407-HORHAMMER, L., WAGNER, H., RÖSLER, H., KECKEISEN, M., FARKAS, J.: Eine neue methode zur para-oxydation von flavonoiden. *Tetrahedron*, 21, 969-975, 1965.
- 408-KOSTANECHI, S., LEVI, R., TAMBOR, J.: Synthese des 2-oxyflavons. *Ber.*, 32, 326, 1899.
- 409-ZEMPLEN, G., BOGNAR, R.: Umwandlung des hesperetins in diosmetin, des hesperidin in diosmin und des isosakuranetins in acacetin. *ber.*, 76, 452, 1943.
- 410-LORETTE, N.B., GAGE, T.B., WENDER, S.H.: The use of N-Bromo-succinimide and pyridinium bromide perbromide in the conversion of flavanones into flavones. *J. Org. Chem.*, 16, 930-933, 1951.
- 411-RODRIGUEZ, B.J., ORJALES, V.A.: Substituted 4H-pyran-4-ones. *Span. Pat.* 464, 809, 1978. Ref: C.A. 90, 103832k, 1979.
- 412-MAHESH, V.B., SESHADRI, T.R.: Iodine oxidation (dehydrogenation) of hydroxyflavanones to hydroxyflavones. *J. Sci. Ind. Res.*, 14B, 608-609, 1955. Ref: C.A. 50, 14731a, 1956.
- 413-WAGNER, H., AURNHAMMER, G., HORHAMMER, L.: Endgültige konstitutionsaufklärung und synthese von narirutin, didymin, rhoifollin, poncirin und fortunellin. *Tetrahedron Lett.*, 13, 1635-1639, 1968.
- 414-FARKAS, L., MAJOR, A., STRELISKY, J.: Umwandlung des 7-methyl-wogonins zu 7-methyl-oxylin A. *Ber.*, 96, 1684-1687, 1963.
- 415-FARKAS, L., STRELISKY, J., VERMES, B.: Die synthese des eupatorins, eines flavons aus *eupatorium semiserratum* DC. *Ber.*, 102, 112-117, 1969.

- 416-IINUMA, M., TANAKA, T., MATSUURA, S.: Synthetic studies on the flavone derivatives. XII. Synthesis of 2',3',5'-and 3',4',5'-trioxygenated flavones. *Chem. Pharm. Bull.*, 32(6), 2296-2300, 1984.
- 417-IINUMA, M., TANAKA, T., MATSUURA, S.: Synthetic studies on the flavone derivatives. XIII. Synthesis of flavones with tetramethoxyl groups in ring B. *Chem. Pharm. Bull.*, 32(9), 3354-3360, 1984.
- 418-IINUMA, M., IWASHIMA, K., MATSUURA, S.: Synthetic studies on flavone derivatives. XIV. Synthesis of 2',4',5'-trioxygenated flavones. *Chem. Pharm. Bull.*, 32(12), 4935-4941, 1984.
- 419-BAKER, W.: Molecular rearrangement of someo-acyloxyacetophenones and the mechanism of the production of 3-acylchromones. *J. Chem.Soc.*, 1381, 1933.
- 420-MAHAL, S.H., 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.
- 421-GOWAN, J.E., WHEELER, T.S.: Further experiments on the mechanism of the Baker-Venkataraman transformation. *J. Che. Soc.*, 1925-1928, 1950.
- 422-SCHMID, H., BANHOLZER, K.: Nachweis der intramolekularen natur der Baker-Venkataraman-umlagerung. *Helv. Chim. Acta*, 37, 1706, 1954.
- 423-GAYDOU, M.E., BIANCHINI, P.J.: Etudes de composes flavoniques. I. Syntheses et proprietes (UV, RMN, du ¹³C) de quelques flavones. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, II-43-II-47, 1978.
- 424-ALLAN, J., ROBINSON, R.: An accessible derivative of chromanol. *J. Chem. Soc.*, 125, 2192-2195, 1924.
- 425-FARKAS, L., NOGRADI, M., STRELIKS, J.: Die endgültige konstitutionsaufklärung des diglicitrins durch synthese. *Ber.*, 99, 3218-3221, 1966.
- 426-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. Jpn.*, 50(12), 3293-3301, 1977.
- 427-MEYER-DAYAN, M., BODO, B., DESCHAMPS-VALLET, C., MOLHO, D.: Oxythallation des ses de flavylum par le trinitrate de thallium: Nouvelle synthese de flavones. *Tetrahedron Lett.*, 36, 3359-3360, 1978.
- 428-HATAM, N.A.R., NACY, W.G.: Oxythallation of flavones. I. Direct conversion flavenes to flavones with thallium (III) nitrate. *Tetrahedron Let.*, 24, 4455-4456, 1983.
- 429-MABRY, T.J., MARKHAM, K.R., THOMAS, M.B.: The systematic idetification of flavonoids. *Sprin.-Ver. Berlin Heidel. New York*, 1970.

- 430-INGLETT, G.E.: Infrared spectra of some naturally occurring flavonoids. *J. Org. Chem.*, 23, 93-94, 1958.
- 431-MASSICOT, J., MARTE, J.P., HEITZ, S.: Resonance magnetique nucleaire de produits naturels. VII. Nouvelles donne'es sur les derives flavonoques. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 12, 2712-2721, 1963.
- 432-GROUILLER, A.: Application de la resonance magnetique nucleaire a la determination de structures des composes flavoniques. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 7, 2405-2411, 1966.
- 433-BATTERHAM, T.J., HIGNET, R.J.: Nuclear magnetic resonance spectra of flavonoids. *Aus. J. Chem.*, 17, 429-439, 1964.
- 434-KINGSTON, D.G.I.: Mass spectrometry of organic compounds. VI. Electron-impact spektra of flavonoid compounds. *Tetrahedron*, 27, 2691-2700, 1971.
- 435-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.
- 436-AUDIER, H.: Etude des composes flavoniques par spectrometrie de masse. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 9, 2892, 1966.
- 437-REED, R.I., WILSON, J.M.: Electron impact and molecular dissociation. Part XII. The cracking patterns of some rotenoids and flavones. *J. Chem. Soc.*, 5949-5957, 1963.
- 438-PELTER, A., STANTON, P., BARBER, M.: The mass spectra of oxygen heterocycles. II. The mass spectra of some flavonoids. *J. Heterocycl.*, 2, 262, 1965.
- 439-ITAGAKI, Y., KUROKAWA, T., SASAKI, S., CHANG, C.T., CHEN, F.C.: The mass spectra of chalcon, flavones and isoflavones. *Bull. Chem. Soc. of Jap.*, 39, 538-543, 1966.
- 440-HARBORNE, J.B., MABRY, T.J., MABRY, H.: *The flavonoids*. Chapman and Hall, London, 1975.
- 441-ABBOUD, 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.
- 442-SHOJA, M.: 5-Hydroxyflavone. *Acta Cryst.*, C46, 517-519, 1990.
- 443-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.
- 444-CANTRELL, J.S., STALZER, R.A.: Structure of 3-bromo-2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (3-Bromo-flavone). *Acta Cryst.*, B38, 983-984, 1982.
- 445-VIJAYALAKSHMI, J., RAJAN, S.S., SRINIVASAN, R.: Structure of 5,4'-dihydroxy-3,6,7,8-tetramethoxyflavone, Calycopterin. *Acta Cryst.*, C42, 1752-1754, 1986.

- 446-WALLET, J.-C., GAYDOU, E.M.: Structure of 3-methoxy-2-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (3-methoxy-flavone). *Acta Cryst.*, C44, 357-359, 1988.
- 447-SHOJA, M.: 5-Hydroxy-7-methoxy-flavone. *Acta Cryst.*, C45, 828-829, 1989.
- 448-FRONCZEK, F.R., PARODI, F.J., FISCHER, N.H.: Structure of the flavone centaureidin. *Acta Cryst.*, C45, 1827-1829, 1989.
- 449-BRETON, M., PRECIGOUX, G., HOSPITAL, C.C.M.: Genisteine. *Acta Cryst.*, B31, 921-923, 1975.
- 450-ADOR, E., RILLIET, A.A.: Ueber einige Derivate der drei Toluylsauren. *Ber.*, 12, 2300.
- 451-KLAGES, A.: Ueber die Abspaltbarkeit von substituenten aus dem Benzolkern. *Ber.*, 32, 1560.
- 452- Funktionelle Derivate der m-Tolylsaure, Funktionelle Derivate der p-Toluylsaure. *Beil.*, 9, 477, 486.
- 453-CRAMER, F., ELSCHING, G.H.: Über Einsschluss-verbindungen, IX. Mitteil.: Die blauen Jodverb.ndungen der Flavone. *Chem. Ber.*, 89, 1-12, 1956.
- 454-BAUMGARTEN, H.E., ET. AL.: *Org. Synt.*, Coll. Vol.5, John Wiley and Sons. Inc., U.S.A., 1973.
- 455-VOGEL, A.I.: *Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis*. Third Edition, Longman Group Limited, London, 1970.
- 456-SILVERSTEIN, R.M., BASSLER, C.G., MORRILL, C.T.: *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, II. Edition, U.S.A., 1974.
- 457-ERGENÇ, N., GÜRSOY, A., ATEŞ, Ö.: *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini, Genişletilmiş IV Baskı, Gençlik Basımevi, İstanbul, 1989.*
- 458-LEONARDI, A., CAPPELLETTI, R., NARDI, D., GIORDANO, F.: Structural Characterization of Terflavoxate. *Arzneim. Forsch./Drug. Res.*, 43(1), 3, 356-362, 1993.
- 459-KENDİ, E., ÖZBEY, S., TUNÇBİLEK, M., ERTAN, R., FUN, H.K., YIP, B.C.: The Structure of ethyl allyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)phenyl]-3,5-pyridine dicarboxylate. *J. Chem. Crystallography*, 24(11), 747-751, 1994.
- 460-JOHNSON, C.K.: ORTEP II, A Fortran thermal-ellipsoid plot program for crystal structure illustration, Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory. Tennessee, U.S.A., 1976.

ÖZGEÇMİŞ

1964 Yılında Siirt'te doğdum. Bingöl Atatürk İlkokulu, Çanakkale Merkez Ortaokulu, Van Atatürk Lisesini bitirdikten sonra 1981 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne girdim. 1985 Yılında mezun oldum. Aynı yıl araştırma görevlisi olarak girdiğim Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda "Fluorokinolon Türevi İlaç Etken Maddeleri ve Miktar Tayin Yöntemleri Üzerinde Araştırmalar" konulu Yüksek Lisans tezimi 1988'de tamamladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.

