

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ALÜMİNA-SÜLFÜRİK ASİT (ASA) KATALİZÖRÜ
KULLANILARAK 1,4-DİHİDROPIRİDİN
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Cüneyt FAYDALI

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa ARSLAN

Temmuz 2008

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

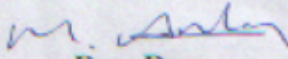
ALÜMİNA-SÜLFÜRİK ASİT (ASA) KATALİZÖRÜ
KULLANILARAK 1,4-DİHİDROPİRİDİN
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

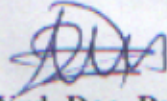
YÜKSEK LİSANS TEZİ

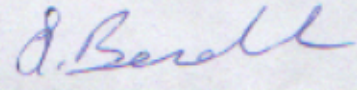
Kimyager Cüneyt FAYDALI

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Bu tez 28 / 07 /2008 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.


Doç. Dr.
Mustafa ARSLAN
Jüri Başkanı


Yrd. Doç. Dr.
Mustafa ZENGİN
Üye


Yrd. Doç. Dr.
Şenol BEŞOLUK
Üye

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmanın deneysel kısmı Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmayı büyük bir titizlikle yöneten, çalışma süresince yüksek bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa ARSLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana sürekli destek olan Sayın Doç. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Zengin'e, Yrd. Doç. Dr. Mehmet NEBİOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Şenol BEŞOLUK ve Araştırma Görevlileri Hülya DUYMUŞ ile Fatih SÖNMEZ'e teşekkür ederim.

Ayrıca başta bölüm başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Osman AYDIN başta olmak üzere, Sayın Doç. Dr. Salih Zeki Yıldız ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa İMAMOĞLU'na, teşvik ve tavsiyelerini esirgemeyen tüm Kimya Bölümü öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Araştırma laboratuvarında beraber çalıştığım arkadaşlarım İlknur AYKAÇ, Eda KAYA, Candan HAMAMCI, Hayriye GENÇ, Nurcan DALKA ve Pelin ÇEBİ'ye verdikleri destekten dolayı teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen çok kıymetli aileme ve her daim arkadaşlarım Oğuz ERKAN, Muammer KUZGUN ve Gökhan BİLSEL ile sevgili kuzenim Yeşim ERDOĞDU'ya teşekkür ederim.

Temmuz 2008
Cüneyt FAYDALI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEMALAR LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
SUMMARY.....	xiii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Dihidropiridinlerin Biyolojik Önemi.....	4
2.1.1. Kardiyovasküler hastalıkların etiyolojisi.....	5
2.1.1.1. Hipertansiyon.....	5
2.1.1.2. Kardiyak aritmi.....	5
2.1.1.3. Kalp-damar tıkanıklığı.....	6
2.1.1.4. Koroner arter hastalıkları.....	7
2.1.2. Kalp hastalıklarında kullanılan ilaçlar.....	7
2.1.2.1. Kalsiyum kanal modülatörü.....	7
2.1.2.2. Dihidropiridin kalsiyum kanal modülatörü.....	7
2.1.2.3. Dihidropiridinlerin etki modu.....	11
2.1.2.4. Kalsiyumun hücreler ve dolaşım sistemindeki rolü.....	11

2.2. Dihidropiridinlerin Kimyası.....	12
2.2.1. Dihidropiridinlerin sentezi.....	12
2.2.1.1. Hantzsch 1,4-Dihidropiridin sentezi.....	13
2.2.1.2. Son yıllarda DHP sentezindeki gelişmeler.....	15
2.2.1.3. Son yıllardaki DHP reaksiyonlarındaki gelişmeler.....	21
2.2.1.4. Katı destekli katalizörler ile DHP sentezi ve reaksiyonları.....	23
2.3. Katı Destekli Katalizörler.....	25
2.3.1. Endüstride kullanılan katı asit katalizörleri.....	26
2.3.2. Alümina-sülfirik asit (ASA) katalizörü.....	32
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOT.....	33
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar.....	33
3.2. Deneysel Çalışmalar.....	33
3.2.1. Alumina sülfirik asit ($Al_2O_3-OSO_3H$) katalizörünün hazırlanması.....	33
3.2.2. Dihidropiridin türevlerinin ASA katalizörü ile sentezi.....	34
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR.....	35
4.1. Etilasetoasetat, Amonyum Asetat ve Aldehitler ile Dihidropiridinlerin Sentezi.....	35
4.2. Asetilaseton, Amonyum Asetat ve Aldehitler ile Dihidropiridinlerin Sentezi.....	36
4.3. Etilasetoasetat, Dimedon, Amonyum Asetat ve Aldehitler ile Dihidropiridin Sentezi.....	37
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR.....	41
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	44

KAYNAKLAR.....	46
EKLER.....	58
ÖZGEÇMİŞ.....	75

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ASA	: Alümina-sülfürik asit
Ar	: Aromatik halka (fenil)
CAN	: Seryum amonyum nitrat
TMGT	: 1,1,3,3-N,N,N',N'-Tetrametilguanidyum trifloroasetat
TMSI	: Trimetilsilyliyodür
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
IP-3	: Inesitoltrifosfat
Ac	: Asetil
DMF	: Dimetil formamid
DCM	: Diklor metan
MeOH	: Metanol
Py	: Piridin
°C	: Santigrat derece
kat.	: Katalizör
Ph	: Fenil
TEBAC	: Trietil benzil amonyum klorür
rt	: Oda sıcaklığı
EtOH	: Etanol
TBAB	: Tetrabutil amonyum bromür
MW	: Mikrodalga ışıma
Et	: Etil
Me	: Metil
eq	: Ekvivalent gram
MeCN	: Asetonitril
TBAHS	: Tetrabutil amonyum hidrojen sülfat

pTSA	: p-toluen sulfonik asit
iPr	: İzopropil
TMSCl	: Trimetilsililklorür
NBS	: N-bromo süksinimid
NHPI	: N-hidroksiftalimid
TPCD	: Tetrakis-piridin cobalt (II) dikromat
mmol	: Milimol
gr	: Gram
EAA	: Etilasetoasetat
CDCl ₃	: Döterokloroform
DMSO	: Dimetilsülfoksit
MHz	: Megahertz
s	: Singlet
d	: Dublet
m	: Multiplet

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Dietil 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat (1a) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3).....	59
Şekil 2.	Dietil 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat (1a) $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3).....	60
Şekil 3.	Dietil 2,6 – dimetil – 4 - (4-bromofenil) - 1,4 - dihidropiridin - 3,5 -dikarboksilat (1b) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3).....	61
Şekil 4.	Dietil 2,6 – dimetil – 4 - (4-bromofenil) -1,4 – dihidropiridin - 3,5-dikarboksilat (1b) $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3).....	62
Şekil 5.	1,1 - (2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil) - 1,4- dihidropiridin - 3,5 - diil)- dietanon (2a) $^1\text{H-NMR}$ spekturumu (300 Mhz, CDCl_3).....	63
Şekil 6.	1,1 - (2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil) - 1,4 – dihidropiridin - 3,5 - diil)- dietanon (2a) $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (75 Mhz, CDCl_3).....	64
Şekil 7.	Etil 2,7,7 – trimetil –5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin- 3-karboksilat (3a) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3).....	65
Şekil 8.	Etil 2,7,7 – trimetil –5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin- 3-karboksilat (3a) $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3).....	66
Şekil 9.	Etil 2,7,7 – trimetil – 5 – okso – 4 - (4-nitrofenil) - 1,4,5,6,7,8- hegzahidrokinolin – 3 - karboksilat (3b) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3).....	67
Şekil 10.	Etil 2,7,7 – trimetil – 5 – okso – 4 - (4-nitrofenil) - 1,4,5,6,7,8- hegzahidrokinolin – 3 - karboksilat (3b) $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 -DMSO).....	68
Şekil 11.	Etil 2,7,7 – trimetil – 5 – okso – 4 - (4-bromofenil) - 1,4,5,6,7,8- hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3c) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3).	69
Şekil 12.	Etil 2,7,7 – trimetil – 5 – okso – 4 - (4-bromofenil) - 1,4,5,6,7,8- hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3c) $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)..	70

Şekil 13.	Etil 2,7,7 – trimetil – 5 – okso – 4 - p – toluil - 1,4,5,6,7,8 - hegzahidrokinolin – 3 - karboksilat (3d) ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ -DMSO).....	71
Şekil 14.	Etil 2,7,7 – trimetil – 5 – okso – 4 – p – toluil - 1,4,5,6,7,8 - hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3d) ¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃).	72
Şekil 15.	Etil 2,7,7 – trimetil – 5 – okso – 4-(2,4-dimetoksifenil)-1,4,5,6,7,8- hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3e) ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃).	73
Şekil 16.	Etil 2,7,7 – trimetil – 5 – okso – 4-(2,4-dimetoksifenil)-1,4,5,6,7,8- hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3e) ¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃)..	74

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	DHP sentezinde son yıllardaki gelişmeler.....	15
Tablo 2.2.	Son yıllarda DHP ile yapılan reaksiyonlar.....	21
Tablo 2.3.	Katı destekli katalizörler ile DHP sentezi ve reaksiyonları.....	24
Tablo 2.4.	Endüstriyel proseslerde kullanılan katı asit-baz katalizörleri.....	26
Tablo 2.5.	Endüstride kullanılan katı asit-baz katalizör tipleri.....	27
Tablo 2.6.	Alkilasyon proseslerinde kullanılan katı asit katalizörleri.....	28
Tablo 2.7.	Dehidrasyon ve kondenzasyon proseslerinde kullanılan asit katalizörleri.....	28
Tablo 2.8.	Aminasyon proseslerinde kullanılan asit katalizörleri.....	29
Tablo 2.9.	Eterifikasyon proseslerinde kullanılan asit katalizörleri.....	29
Tablo 2.10.	Aromatizasyon proseslerinde kullanılan katı asit katalizörleri.....	30
Tablo 2.11.	Hidrasyon proseslerinde kullanılan katı asit katalizörleri.....	30
Tablo 2.12.	Esterifikasyon proseslerinde kullanılan bazı katı asit katalizörleri	31
Tablo 2.13.	Oligamerizasyon ve polarimerizasyon proseslerinde kullanılan katı asit katalizörleri.....	31
Tablo 2.14.	Disproportinasyon ve hidrojenasyon proseslerinde kullanılan katı asit katalizörleri.....	32
Tablo 5.1.	Konvansiyonel ısıtma ile 1,4-Dihidropiridin bileşiklerinin eldesi.	42

ŞEMA LİSTESİ

Şema 2.1. İlaç aktif maddesi olarak kullanılan bazı dihidropiridin türevleri.....	9
Şema 2.2. İlaç aktif maddesi olarak kullanılan Bay-K-8644'ün yapısı.....	10
Şema 2.3. Hantzsch sentezi.....	13
Şema 2.4. Hantzsch reaksiyon mekanizması.....	13
Şema 2.5. Hantzsch reaksiyon mekanizması (alternatif).....	14
Şema 2.6. ASA katalizörü ile dihidropirimidon eldesi.....	32
Şema 3.1. ASA eldesi.....	34
Şema 3.2. DHP eldesi.....	34
Şema 4.1. Dietil 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat (1a)...	35
Şema 4.2. Dietil 2,6 - dimetil – 4 - (4-bromofenil) - 1,4 – dihidropiridin - 3,5 - dikarboksilat(1b).....	36
Şema 4.3. 1,1- (2,6 – dimetil – 4 - (4-nitrofenil) - 1,4 – dihidropiridin-3,5-diil)- dietanon(2a).....	36
Şema 4.4. Etil 2,7,7 – trimetil –5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3- karboksilat(3a).....	37
Şema 4.5. Etil 2,7,7 – trimetil – 5 – okso – 4 - (4- nitrofenil) - 1,4,5,6,7,8 - hegzahidrokinolin-3-karboksilat(3b).....	38
Şema 4.6. Etil 2,7,7 – trimetil – 5 – okso – 4 - (4- bromofenil) - 1,4,5,6,7,8 - hegzahidrokinolin-3-karboksilat(3c).....	38
Şema 4.7. Etil 2,7,7 –trimetil -5-okso-4-p-toluil-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin- 3-karboksilat(3d).....	39
Şema 4.8. Etil 2,7,7 – trimetil – 5 – okso – 4 - (2,4-dimetoksifenil) -1,4,5,6,7,8- hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3e).....	40
Şema 5.1. Genel DHP molekül formülü.....	42

ÖZET

Anahtar kelimeler: 1,4-Dihidropiridin, ASA, Hantzsch reaksiyonu, kalsiyum kanalı blokeri

1,4-Dihidropiridin türevleri biyolojik aktivitelerinden dolayı ilaç aktif maddesi olarak kullanılmaktadır. En önemli kalsiyum kanalı blokerleri olarak bilinir. Bu çalışmada bazı 1,4-Dihidropiridin türevlerinin yeni bir katı asit katalizörü olan ASA yardımıyla sentezi için yeni bir yöntem geliştirildi. Reaksiyon sonucu hedeflenen ürünlere ulaşmada başarı sağlandı. Bu bileşiklerin yapıları, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları alınarak doğrulandı.

SYNTHESIS OF 1,4-DIHYDROPYRIDINE BY USING ALUMINA-SULPHONIC ACID (ASA) CATALYSIS

SUMMARY

Keywords: 1,4-Dihydropyridine, ASA, Hantzsch reaction, Calcium channel bloker

1,4-Dihydropyridine derivates are used as drug because of their biological activities. They are known the most important calcium channel blockers. In this study, a new method was improved for the synthesis of some 1,4-Dihydropyridine derivates by using ASA catalysis which is a new solid acid catalyst. Moleculer structures of the products were identified by using $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$ spectrometers.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

1,4-Dihidropiridin bileşikleri antitümör, antihipertansif, bronş açıcı, damar açıcı, damar genişletici, antidiyabetik, karaciğeri koruyucu, kan akımı düzenleyici, beyin hücrelerini koruyucu aktivitelerinden dolayı farmakolojik öneme sahiptirler. Bu bileşiklerin canlı metabolizmasındaki sitokrom P-450'nin redox tepkimelerini katalizlediği bilinmektedir. Bu bileşikler en önemli kalsiyum kanal blokeri olarak bilinirler. Bunlara ek olarak Alzheimer hastalığının tedavisinde pıhtılaşmayı sağlayan kan hücrelerinin normal damar duvarına yapışmasına önleyici olarak kullanılırlar [1-3].

İlk defa 1881 yılında Hantzsch tarafından bir aldehit, β -ketoester ve sulu amonyağın ethanolde ısıtılarak karıştırılmasıyla dialkil 1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridin-3,5-dikarboksilat sentezlenmiştir [4].

Hantzsch reaksiyonunda en çok kullanılan etilasetoasetat bir β -dikarbonil bileşiğidir. İki karbonil arasında doymuş bir karbon atomu olan bileşiklere β -dikarbonil bileşikler denir. Bu bileşikler organik sentezlerde son derece yaygın kullanılan reaktiflerdir. β -dikarbonil bileşikler kimyasında iki karbonil grubu arasındaki karbona bağlı protonların asitliği önemli rol oynar. Bu protonların pKa değeri 9-12 arasındadır. Aldehit olarak alifatik yada aromatik aldehitlerde kullanılabilir. Aromatik aldehitlerde benzaldehit yerine elektron salan yada elektron çeken gruplara sahip çeşitli aromatik aldehitler kullanılarak reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Azot kaynağı olarak en çok amonyum asetat, sulu amonyak kullanılır. Bunların haricinde etanol amin, krotonitril gibi amin grubu içeren bileşiklerde kullanılmaktadır.

Hantzsch reaksiyonunun yürütülmesinde çok çeşitli katalizörler kullanılmaktadır. CAN [1], I₂ [2], asetik asit [5], TMGT (ses dalgaları)[6], TMSI [7] bunlardan bazılarıdır. Bu metotların bir kısmı verimlilik, katalizör yükleme, yüksek sıcaklık, uzun reaksiyon zamanı, çevre kirliliği gibi çeşitli sınırlılıklara sahiptir.

İlaç geliştirme süreçlerinde one-pot multikomponent (tek kapta çok bileşenli) reaksiyonları oldukça önem kazanmıştır. Çünkü konvansiyonel lineer tipteki reaksiyonlara göre daha az çözücü kullanma, ürün saflaştırma kolaylığı, çevre kirliliğine yol açmama, zamandan tasarruf ve düşük maliyet gibi avantajlar sağlamaktadır [8].

Katı destekli katalizörlerin reaksiyon ortamından kolaylıkla çekilebilmesi ve tekrar kullanılabilmesi onların organik sentezlerdeki kullanımını önemli hale getirmiştir. Ayrıca bu yöntem ile çok daha seçici reaksiyonlar daha kısa sürede gerçekleştirilebilmektedir. Sürekli akışkan reaktörlerde kullanılabildiklerinden ve çevresel zararları en aza indirdiklerinden dolayı laboratuvar uygulamalarının yanı sıra endüstride de kullanım alanları bulmaktadır. Bu katalizörler çözücüsüz ortam reaksiyonlarında kullanıldıklarında çevreyi korumaya sağladıkları katkı artmaktadır. Çünkü organik çözücülerin bir çoğu çevreye oldukça fazla zarar vermektedir [9].

Son zamanlarda 1,4-Dihidropiridin bileşiklerine biyolojik aktivitelerinden ötürü çok fazla yönelme olmuştur. Bu bileşiklerin birçoğu, Hantzsch reaksiyonu temel alınıp reaktantlar ve katalizörler değiştirilerek sentezlenmiştir. Ancak bu yöntemlerin bir çoğu çeşitli sorunlara sahip olması bu konuda yeni araştırmaların yapılması ihtiyacını ortaya koymuştur. [1]

Bu çalışmada β-dikarbonil bileşikleri, benzaldehit ve türevleri ile amonyum asetatın yeni heterojen asit katalizörü kullanılarak 1,4-dihidropiridin bileşikleri sentezlenmesi planlanmış olup yüksek verim sağlayabilecek kolaylıkla geri kazanılarak tekrar kullanılabilen , çevre kirliliğine yol açmayan, yüksek sıcaklık ve uzun reaksiyon zamanına ihtiyaç duymayan, düşük maliyetli yeni heterojen asit katalizörü sentezleyerek yeni metot geliştirmek amaçlanmıştır. Bu şekilde gerçekleştirilecek sentezlerin ilaç sanayisi için önemli olacağı düşünülmektedir. Bu amaca yönelik

olarak yapılan çalışmada ASA katalizörü kullanılarak 80 °C'de çeşitli 1,4-Dihidropiridin bileşikleri sentezlendi. Elde edilen ürünlerin yapıları $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ile aydınlatıldı.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dihidropiridinlerin Biyolojik Önemi

Günümüzde ölümlerin başlıca nedenlerinden biri kardiyovasküler hastalıklardır[10]. Kardiyovasküler sistem yada dolaşım sistemi kalp ve kan damarlarından oluşur. Vücutta iki çeşit dolaşım sistemi vardır. Bunlardan biri akciğer dolaşım sistemi diğeri ise sistemik dolaşım sistemidir. Akciğer dolaşım sisteminde kirli kan akciğerlere gelir. Burada kandaki karbondioksit ile oksijen yer değiştirilerek kanın temizlenmesi sağlanır. Temiz kan kalbe gönderilir. Daha sonra kalpten sistemik dolaşım sistemi yardımıyla vücuda pompalanan temiz kan hücrelere oksijen ve besin sağlar.

Bu döngü kalp içinde özellikle sinoatriyal düğümde bulunan sinir impulsları tarafından başlatılır. Bu impulslar kulakçık yada kalpteki üst oda yoluyla karıncığa gelirler.

Vücutta sırasıyla kulakçık-karıncık-atardamar-arteriyol-kılcal damar-küçük damar-toplardamar yolu ile kalp tarafından kan pompalanır ve geri toplanılıp kirli kan akciğerlere temizlenmeye gönderilir.

Kalbin hızı birincil olarak otonom sinir sistemi ile kontrol edilir. Kalbin dolaylı aktiviteleri ise sinir taşıyıcı maddelerin serbest bırakılması tarafından kontrol edilir. Parasempatik aktivasyonlarda kasılma hızı yavaşken, sempatik aktivasyonlarda kalp atışı çoğalır ve güçlü kasılmalar meydana gelir. Kardiyak ürün (kalp tarafından dakikada pompalanan kan miktarı) kalbin hızına, vuruş sayısına (her kalp atışında pompalanan kan miktarı) ve arteriyoldaki çevresel basınca bağlıdır[11].

2.1.1. Kardiyovasküler hastalıkların etiolojisi

Genellikle kardiyovasküler hastalıklar kalp kası kasılması, kalp atışı büyüklüğü, kalp atışı hızı ve çevresel kan basıncının bozulması gibi etkilerle kendini gösterir[11].

2.1.1.1. Hipertansiyon

Her kalp kasılmasında atardamar basıncı düzensiz hareket eder. Sistolik basınç; kalp atışı yada karıncık kasılması sonucu oluşan maksimum basınç, diastolik basınç; karıncığın gevşemesi sonucu oluşan en düşük basınç olarak tanımlanır. Kan basıncı genellikle sistolik basıncın diastolik basınca bölünmesiyle bulunur. Ortalama 120/80'dir. Kan basıncı 145/90 sınırını geçen kişi için kan basıncı yüksek yada hipertansiyon hastası terimleri kullanılır. Akut yada şiddetli kan basıncı yükselmesinde hasta hemen hastaneye götürülüp kan basıncı düşürülmelidir. Eğer kan basıncı düşürülmezse hasta ölebilir yada hayati organlarında kalıcı hasarlar meydana gelebilir[12]. Kan basıncındaki yükseklik sadece şiddetli hipertansiyon yaratmaz, önemli organlara (beyin, akciğer, böbrek gibi) zarar verir ve baygınlığa yada şuur kaybına neden olabilir[13]. Etiyoloji hipertansiyonun nedenlerini tam olarak anlayamamıştır. Fakat şu gerçeği de kabul etmek gerekir. Hipertansiyon ciddi sonuçlar doğurabilen ve kesinlikle tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Şiddetli kontrolsüz hipertansiyon ilerlemeyi hızlandırır yada kötü niyetli safhaya neden olabilir[14]. İlaçsız, tedavi edilmemiş hipertansiyon hastalarında 1 yıl içinde bu hastalık kaynaklı ölüm oranı %80-90 civarındadır[15]. Agresif tedavi, etkili güçlü antihipertansif ajanlarla birlikte ve diyaliz yada renal transplantasyon (organ nakli) kullanıldığında ise sonuç hastaların % 60-75 daha uzun yaşaması ise sonuçlanmıştır[16].

2.1.1.2. Kardiyak aritmi

Kalpdeki kapakçık ve karıncığın ayrı ayrı kasılmaları ve çeşitli hızlara sahip olmaları sonucu kalpte ritim bozukluğu meydana gelir. Bu hastalığa da kardiyak aritmi adı verilir. Kalbi normal ritimde atmayan hastalarda kalp atışı düzenlemek için kalp pili kullanılır. Kalp pili sinoatriyal düğüm aktivitelerini veya kalbin başka kısımlarını

kontrol eder. Örneğin, normal yürüyüş yapan bir kişi yürüyüş hızını biraz artırdığında atriyoventiküler düğümde yada Purkinje liflerinde başlayan impulslar sinoatriyal düğüme oda kalbe yeni yürüyüş hızına ayarlanmaları emrini verir.

Bazı aritmi hastalarında diğer düzensizlikler oluşmadan direk ölüme gerçekleşebilir. Atriyal fibrinasyon ve atriyal çarpıntıları düzenlemek için ilaçlara, atriyal iletimi ve atriyal refraktör içinde aritmik ajanlara ihtiyaç duyulur[11].

2.1.1.3. Kalp-damar tıkanıklığı

Kalpten eksik kan boşaltma sonucu karıncık büzülür. Bunun sonucunda kalp büyür ve venous basıncının artmasına neden olur. Kan akışının bozulması böbreklerde idrar veriminin azalmasına neden olur, böylece ödem ve şişliğe neden olur.

Kalp-damar tıkanıklığının etkilediği 4 milyon Amerikalıdan 2 yıl içinde bu hastalık nedeniyle ölenlerin sayısı % 70'in üzerindedir. Geriye kalan % 30'luk kısımda ise hastalar güçsüz fakat hızlı kalp atışına, normalin altında randımana ve bozulmuş sistemik dolaşıma sahiptirler[17].

Kalp-damar tıkanıklığı hastalığının tedavisinde son 20 yılda önemli gelişmeler olmuştur. Bunların en önemlilerinden biri kalpteki büyümenin patofizyolojik kalp-damar tıkanıklığının özellikle hormonal faktörlerden ve çevresel nedenlerden oluşmasıdır. Sistolik fonksiyon azalmasının birkaç önemli refleks mekanizmasını aktive etmesi, serumdaki katekolamin, arjinin, vasopressin ve renin anjiyotensin sistemin aktivasyonunu sağlar[18]. Bu değişiklikler sonucunda kalp kasılma hızının artması, kasılma yeteneğinin ve kan basıncının artmasına neden olur. Bunun yanında kronik kalp hastalıklarındaki bir sürü probleme hala çözüm bulunamamıştır.

İlerlemiş kalp-damar tıkanıklığı hastalıklarında 1 yılda ölüm oranı %34-48'dir[19]. Kalp-damar tıkanıklığına en çok neden olan şeyler koroner arter hastalıklarıdır.

2.1.1.4. Koroner arter hastalıkları

Koroner arter hastalıkları batı uygarlıklarındaki en çok görülen ölüm nedenlerindedir. Bu hastalığın nedeni kalp kasına yeterli kan gitmemesidir. Koroner arter hastalıklarına angina pectoris denir. Koroner arter hastalıklarından biri kalp kasılması sırasında oksijenin kalp kasına az gitmesinden dolayı gerçekleşir. Oksijenin kalp kasına az gitmesi sol kolda ve göğüste çok fazla acıya neden olur. İnsanda bu acıların hissedilmesinin temel nedeni bu olaydır. Bu acılar hastalıklı damarlardaki pıhtıların oluşturduğu türbülans ve kan akışının zorlanması koroner arterlerdeki trombozlar olarak bilinir. Hastalık yavaş yavaş gelişir ve sonuç olarak damar tıkanır. Koroner atardamarın bozulması miyokardiyal kasılmaların azalmasına bazı durumlarda ise ani ölümlere neden olur[11].

2.1.2. Kalp hastalıklarında kullanılan ilaçlar

Birçok ilaç kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına neden olur. Bazı ilaçların etkileri kalp atış hızında ve gücünde değişikliklere neden olur. Bazı ilaçlar ise dış kan basıncının iç kan basıncına olan etkisini değiştirir[11].

2.1.2.1. Kalsiyum kanal modülatörü

Bazı ilaçlar kalsiyum iyonlarının hücre içi membranlara olan kontrolünü yada modülasyonunu etkiler. Bu bileşikler kalsiyum kanal antagonisti yada kalsiyum giriş önleyicidirler. Kalsiyumun içeri girmesini sağlayanlara ise kalsiyum kanal agonisti denir. En önemli 3 sınıf kalsiyum kanal modülatörü vardır. Bunlar dihidropiridinler, fenilalkilaminler ve benzodiazepinlerdir[11].

2.1.2.2. Dihidropiridin kalsiyum kanal modülatörü

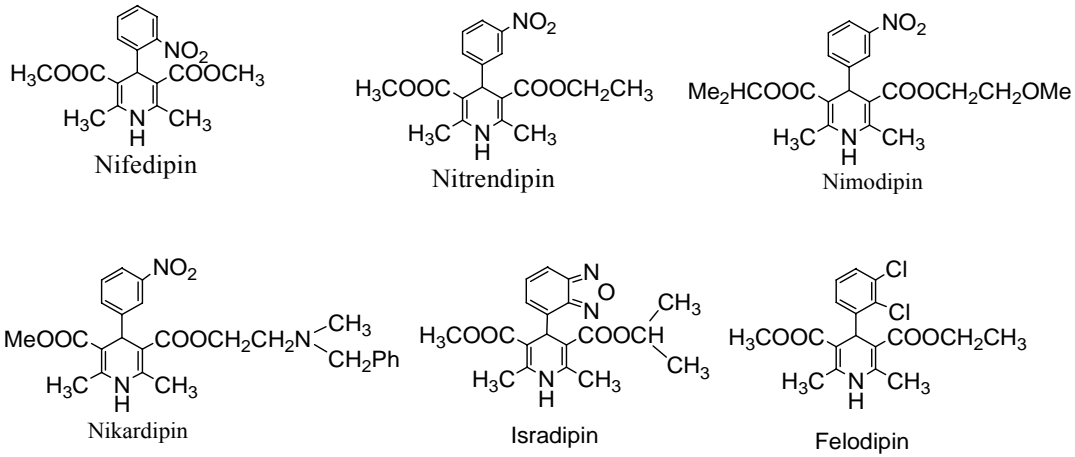
1,4-dihidropiridin bileşiği kardiyovasküler ajan olarak daha yeni araştırılmaya başlanmıştır[20]. Nifedipin dihidropiridin içeren ilk klinik ilaçtır. Nifedipin arterlerin genişlemesine neden olurken toplardamarın genişlemesine çok az etki eder. Nifedipin kalsiyum kanal antagonisti olarak çalışır[21]. Kalsiyum iyonlarının L tipi

potansiyel kalsiyum kanallarından geçmesini bloke eder. Nifedipin gibi kalsiyum blokeri ajanlar üzerindeki araştırmalarda bunların cansız ortamda kas kasılmalarının azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir[22]. Nifedipinin cansız ortamdaki düz kaslar üzerindeki rahatlatıcı etkisinin kalp kasında daha az etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir[23]. Nifedipin dozajına göre kan basıncının düşmesi, kalp kasılmasının azalması, toplardamar fonksiyonlarının azalması gibi etkilere neden olur. Ama kalp atış hızının artmasına ve daha çok kan pompalanmasına neden olur[24]. Nifedipinin ayrıca kanı sulandırıcı etkisi vardır. Bazen de yan etki olarak miyokardın kansız kalmasına neden olabilir. Dengesiz koroner damar hastalıkları üzerine nifedipinin etkisi ispat edilmiştir[25]. Nifedipin ayrıca damar tıkanıklığı hastalarına da önerilir[26]. Klinik kullanımlardaki başarısına rağmen birkaç yan etkisi bulunmaktadır. Genel olarak bu yan etkiler aşırı damar genişlemesidir[27]. Buda baş dönmesine, hipotansiyona (düşük tansiyon), halüsünasyon görmeye neden olur. Bilek ödemleri de genel olarak bu çarpıntılarının etkisinden kaynaklanır. Nifedipinin kullanıcılarda geçici kalp kası kansızlığına neden olduğu ve bunun da hipertansif olarak geri döndüğu rapor edilmiştir[28]. Kalp kasına kan gitmemesi, kalbin büyümesinden yada aşırı hipertansiyondan kaynaklanır.

Bir çok hasta grubunda nifedipin genel olarak iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Bazı araştırmalar ise kan basıncının düşmesine neden olduğunu ve ayrıca pulmoner ödem olduğunu göstermiştir[29].

Karşı etkiler sistemik hipotansiyon, kardiyal çok, pulmoner ödem ve ölüm olarak rapor edilmiştir[30].

Nifedipinin klinik başarısı bunun analoglarına göre daha yüksek potansiyel etkisi olması ve az yan etkisi olmasıdır. Diğer ikincil kalsiyum kanal antagonistleri ise nikardipin, nitrendipin, nimodipin, ısradipin ve felodipin içerir[31].



Şema 2.1. İlaç aktif maddesi olarak kullanılan bazı dihidropiridin türevleri

Nikardipin ilk olarak Japonya’da sentezlenmiştir[32]. 1976’da kafadaki kan basıncını düşürücü olarak tanıtılmıştır. Nikardipinde nifedipin gibi kardiyovasküler hastalıklar için kullanılabilir. Nikardipin sistemik hipertansiyon ve kalp kasına geçici kan gitmeyen hastalar için bulunmuştur. Nikardipin düz kasların maksimum gevşemesine neden olan dihidropiridin üzerine çalışılarak bulunmuştur. Nikardipin düz kaslar üzerinde nifedipine göre daha çok etki göstermekte ve yine nifedipine göre daha az yan etkisi bulunmaktadır[33].

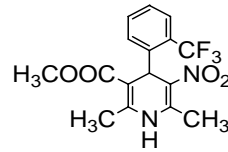
Nitrendipin, nifedipine göre daha uzun etkili, yüksek oranda dolaşım düz kasları ve kalp kası üzerine etki etmektedir. Ayrıca kaslar üzerinde negatif kasılmalara etkisi yoktur[34]. Nitrendipin ve β-bloker kombinasyonu yüksek tansiyon ve sol karıncık hastalıklarına sahip hastalara kolaylıkla verilebilir. Bu ilaç aktif maddesinin yan etkileri hafif ve geçicidir[11].

Nimodipin yağda çok iyi çözünebilmesinden dolayı kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmektedir. Bu bariyeri kolayca aşabilmesi onun beyin spazmında ve migren tedavisinde kullanılmasını sağlar[35].

Isradipine hipertansiyon, angina pectoris ve kalp damarları tıkanıklıklarında bile en uygun ilaç olarak görülmektedir. Uzun kullanımlarda isradipinin birkaç yan etkisi rapor edilmiştir. Örneğin azda olsa glikoz ve kolesterol miktarını artırır[36].

Felodipin çoğunlukla düz kasların gevşemesini sağlayarak antihipertansif etkiye sahiptir. Birçok kalsiyum kanal antagonistlerine göre felodipin eş zamanlı olarak kardiyak fonksiyonlara da etki eder. Felodipin lipofilik (yağseven) olduğundan hızlıca kan-beyin bariyerini geçer. Beyin dolaşımında birkaç yan etkisi rapor edilmiştir[37]. Felodipinle olan çalışmalarda negatif kas kasılmalarına felodipinin etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Kalp sorunları olan hastalarda, angina pectoris ve böbrek yetmezliği çeken hastalar üzerinde etkisi gayet iyidir. Bu başarılarının yanında felodipinin baş ağrısı, dikkatsizlik, halüsinasyon görme, yorgunluk ve kalp çarpıntılarına neden olduğu gözlenmiştir[38]. Fakat bu etkiler kullanılan dozaja göre değişmektedir.

Nifedipinin yapısal modifikasyonları onun kalsiyum kanalı antagonisti olarak çalışmasını sağlamıştır. Ayrıca bu bileşiklerin dolaşımdaki düz kasların gevşemesine neden olduğu keşfedilmiştir. Bu sınıf bileşiklerin protitipi Bay-K-8644 bulunmuştur. Bu bileşikte kalsiyum kanal agonisti yada kalsiyum kanal aktivatörü olarak adlandırılır. Bay-K-8644'ün rasemik asit tuzu kalsiyum kanal antagonisti özelliği gösterir. Bu rasemik karışım az konsantrasyonda agonist, çok konsantrasyonda ise antagonist etki göstermektedir[39]. Diğer kalsiyum kanal agonistlerinin aynı Bay-K-8644 özellikleri gösterdiği deneysel olarak bulunmuştur. Bunlarda PN-202-791, CGP-28392, YC-170 ve LC-249933'tür. Fakat bu kalsiyum kanal agonistleri klinik olarak düz kasların gevşemesi üzerine kullanışlı değildir[40].



Bay-K-8644

Şema 2.2. İlaç aktif maddesi olarak kullanılan Bay-K-8644'ün yapısı

Bu zamana kadar hiçbir kalsiyum kanal antagonisti kalp kası kasılmasını, damarların genişlemesini ve kalp basıncının artmasını aynı miktarda etkilememiştir. Karşıt olarak AK-2-38 hem düz kaslara hemde kalp dolaşım kaslarına etki eder[41].

2.1.2.3. Dihidropiridinlerin etki modü

Dihidropiridin sınıfı bileşikler damar dışı membranlardan kalsiyum iyonunun girişini ayarlar. Bu özellikleri kardiyovasküler hastalıkları tedavi edici etkenler meydana getirir[11].

2.1.2.4. Kalsiyumun hücreler ve dolaşım sistemindeki rolü

Kalsiyumun hücrelerde, kardiyovasküler sistemde ve kalsiyum hücre fizyolojisinde çok önemli rolü vardır. Kalsiyum düz kasların kasılmasında, kalp kasılmasında, kalp kası kasılması hızında, nöroendokrinlerin, endokrinlerin ve ekzokrinlerin salgılanmasında aracılık yapar[42].

Hücre içi kalsiyum konsantrasyonu birçok hücre tipinin aktivitesini belirler. Kalsiyum konsantrasyonu hücre zarı depolarizasyonuna, nörotransmitterlere ve hormonların hücre zarı üzerindeki reseptörlere bağlanmasını artırır. Bu ayarlama hücre zarı üzerindeki kalsiyum kanallarının açılmasını tetikler yada hücre içi mesajcı olan diasilgliserol ve inositoltrifosfatın(IP-3) üretilmesini uyarır. Bu etkiler kalsiyum kanallarının açılmasına yada hücre içi depolanmış kalsiyum iyonlarının serbest bırakılmasına neden olurlar. Bu açılan kanallar kalsiyum iyonunun hücre içine elektrokimyasal eğiminden dolayı geçmesini sağlar. Ayrıca kalsiyum iyonlarının ikincil mesajcı olarak etkisi sarkoplazmik retikulumlardaki IP-3'ün serbest bırakılmasını sağlar[43]. Kalsiyum iyonları konsantrasyonun yükselmesi birçok zincirleme reaksiyona neden olur (fosforilasyon-defosforilasyon). Kalsiyum konsantrasyonun ulaşabildiği en son noktada fizyolojik etkisi vardır. Kalsiyum konsantrasyonunun en yüksek noktasında oluşan sinyal ile kalsiyum konsantrasyonu tekrar normal seviyesine gelir. Bu mekanizmadaki değişiklik kalsiyumun sarkoplazmik retikulumdan koparak tekrar hücre dışına çıkması şeklinde çalışır.

Dinlenme halinde hücre içi serbest kalsiyum iyonlarının konsantrasyonu yaklaşık olarak 10^{-8} M'dir. Hücre dışı boşluklardaki konsantrasyonu ise yaklaşık olarak 10^{-5} - 10^{-4} M kadardır. Yani aradaki fark 1000-10000 civarındadır[43]. Dinlenme zamanında bu kararlılık Ca^{+2} iyonunun hücre içinde tutulma eğilimini sağlamaktadır.

Bu yüzden kalsiyum hücre içinde çeşitli sinyal mesajcısı olarak çalışır. Bu regülasyon işlemindeki hatalar kalsiyum dengesini bozar.

Kalp kasındaki Ca^{+2} iyonu konsantrasyonu kalbin bir atışından diğer atışına yükselip alçalır. Bu döngü kalp atış hızıyla ve canlı türleriyle değişiklik gösterir. Bu mekanizma tam olarak açıklanamamaktadır. Buna rağmen Ca^{+2} iyonu sarkoplazmik retikulumdan salınan Ca^{+2} iyonlarına bağlı olarak hücre zarının depolarizasyonuna ve kalsiyumun hücreler arası boşluktan hücre içine akmasına neden olur. Sarkoplazmik retikulumdan salınan Ca^{+2} iyonları büyük ihtimalle kasın kasılmasında arabuluculuk eder[11].

Patolojik olaylarda düz kaslardaki kalsiyum hücreler arası sıvıdan hücreye akacağına, hücreden hücreler arası sıvıya akar. Hücreler arası sıvıdaki kalsiyum iyonlarının artmasında spazmlara neden olur. Kalsiyum dengesindeki anormalite hipertansiyonun birincil patolojik etkisidir. Kalsiyum ayarlanmasındaki değişiklikler kardiyovasküler sorunların patopsikolojikal mekanizmalar altında oluştuğunu ilk olarak Herms Mayer ileri sürmüştür[44]. Kalsiyum kanal antagonistleri azaldığında damar çeperi dengelenir ve kan basıncı normale döner. Hücreler arası Na^{+} konsantrasyonunun artması Ca^{+2} konsantrasyonunun artmasından kaynaklanır. Buda hipertansiyona neden olan katyondur tezini önermiştir.

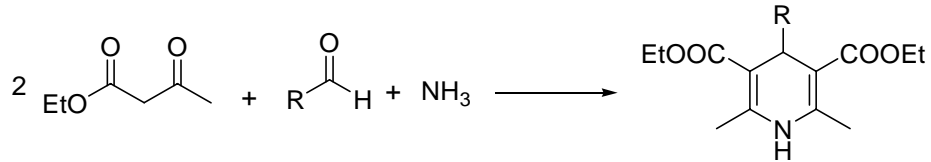
2.2. Dihidropiridinlerin Kimyası

2.2.1. Dihidropiridinlerin sentezi

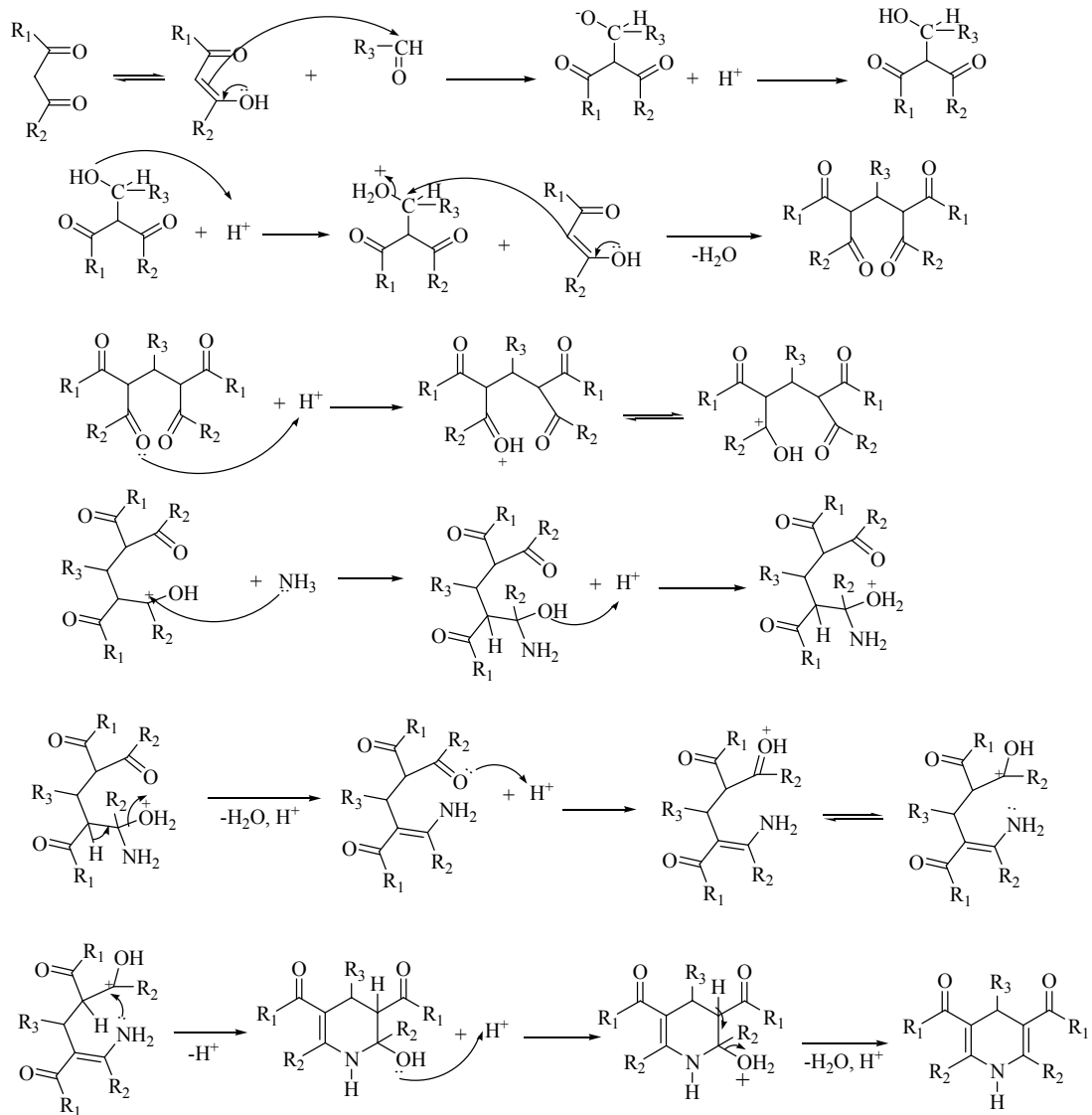
1,4- dihidropiridin bileşiklerinin çeşitli sağlık sorunlarında aktif bileşikler olması bu bileşiklerin sentezini daha önemli hale getirmiştir. Dihidropiridin bileşiklerinin sentezi için günümüzde birçok sentez yöntemi vardır. Bunların temelini Hantzsch sentezi oluşturmuştur.

2.2.1.1. Hantzsch 1,4-dihidropiridin sentezi

Hantzsch 1,4-dihidropiridin sentezi etilasetoasetat'ın amonyak ve aldehit ile reaksiyonundan oluşur [4].

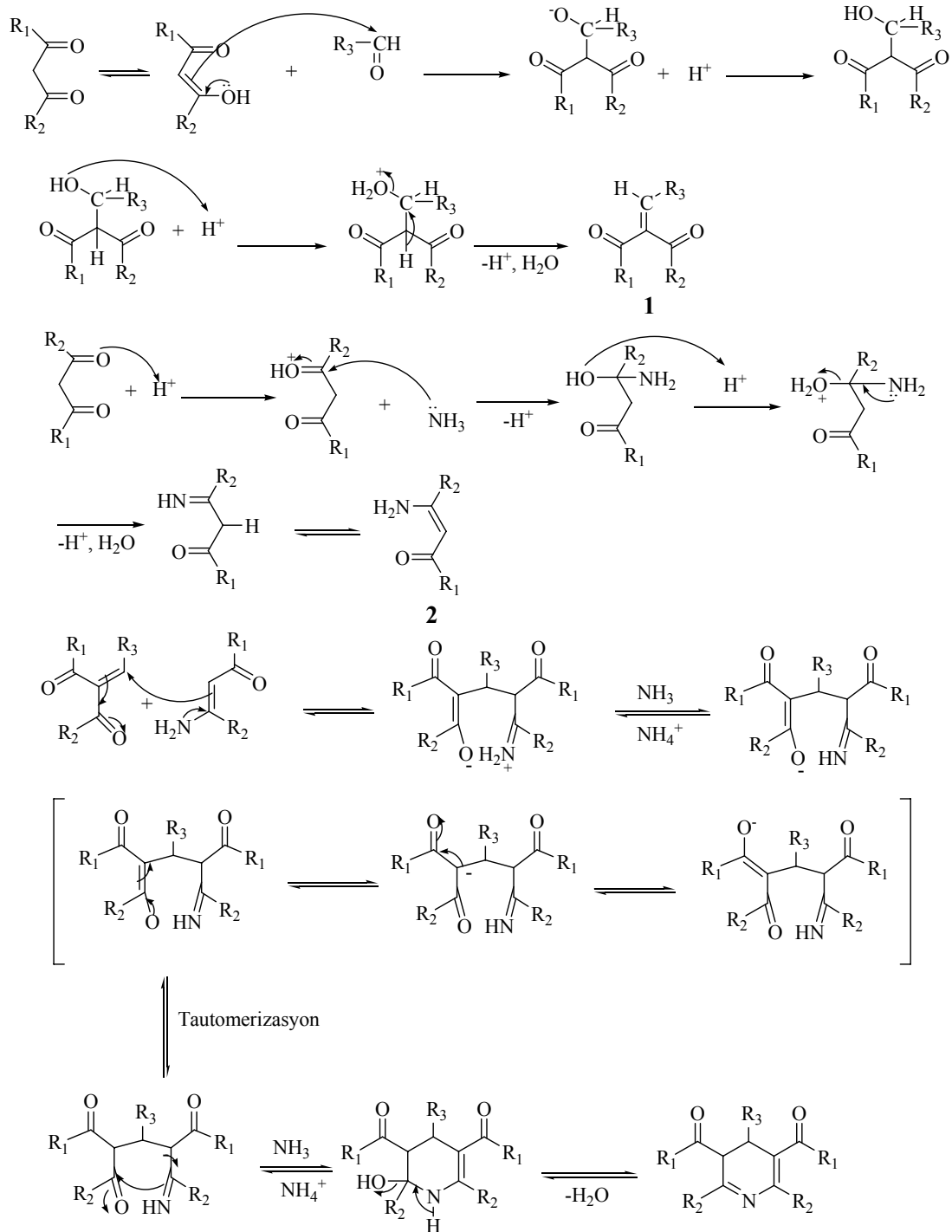


Şema 2.3. Hantzsch sentezi

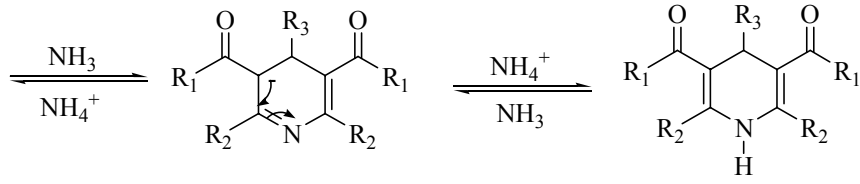


Şema 2.4. Hantzsch reaksiyon mekanizması[45]

Farklı kaynaklarda daha farklı reaksiyon mekanizması da önerilmiştir. Önerilen reaksiyon mekanizması ilk aşamada 1,3 diketon ile aldehitin Knoevenagel kondenzasyonu **1**, daha sonra amin grubu ile diğer 1,3 diketonun kondenzasyonu **2** ve son aşamada ise oluşan bu iki kondenzasyon ürününün kondenzasyonuna dayanır.



Şema 2.5. Hantzsch reaksiyon mekanizması (alternatif)[46]



Şema 2.5. Hantzsch reaksiyon mekanizması (alternatif)[46] (devam)

2.2.1.2. Son yıllarda dihidropiridinlerin sentezindeki gelişmeler

Son yıllarda yapılan dihidropiridin sentezi çalışmalarında genellikle reaktantlar değiştirilerek farklı dihidropiridin türevleri sentezlenmiştir. Bu arada farklı çözücüler de denenmiş hatta çözücüsüz ortamda da reaksiyonlar yapılmıştır. Yapılmış olan bu çalışmalar ile sentezlenen dihidropiridin türevleri ve ayrıca reaksiyon şartları tablo 2.1.'de verilmiştir.

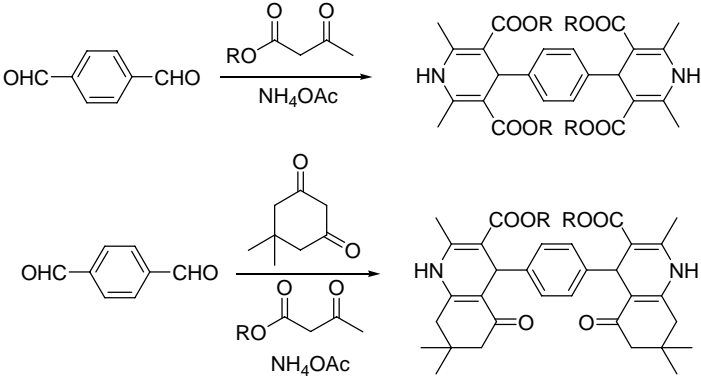
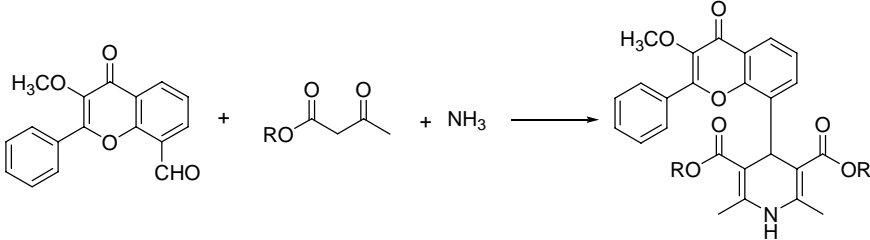
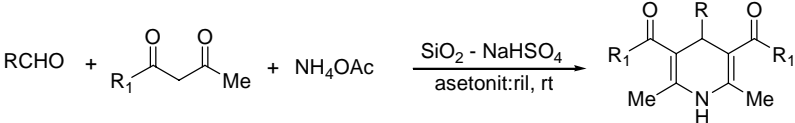
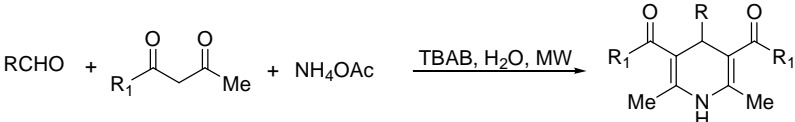
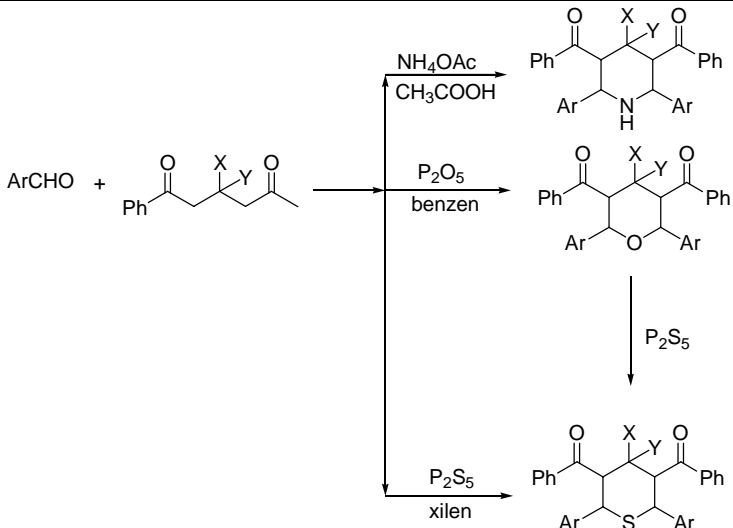
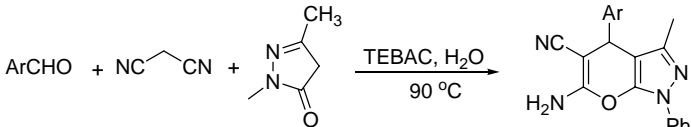
Tablo 2.1. DHP sentezinde son yıllardaki gelişmeler

	KAYNAK
<p style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{R}_1\text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{R}_1\text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{OCH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{N} \quad \text{O} \quad \text{CHO} \end{array} \xrightarrow{\text{NH}_4\text{OAc}} \begin{array}{c} \text{R}_1\text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{R}_1\text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{N} \quad \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{R}_1\text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{R}_1\text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{N} \quad \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \xrightarrow{\text{R}_2\text{OCOCH=CH-NH}_2} \begin{array}{c} \text{R}_1\text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{R}_1\text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{N} \quad \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ </p>	47
<p style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array} + \text{RCHO} + \text{OHNH}_2 \xrightarrow[40 \text{ }^\circ\text{C}]{\text{CH}_3\text{COOH}, \text{I}_2} \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \quad \parallel \\ \text{MeO} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{N} \quad \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ </p>	2
<p style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{RO} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{N} \quad \text{O} \quad \text{Ar} \end{array} \xrightarrow[\text{ultrasound, 2 saat, 70 }^\circ\text{C}]{\text{POCl}_3 / \text{DMF} / \text{DCM}} \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{RO} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{N} \quad \text{O} \quad \text{Ar} \end{array} \xrightarrow{\text{H}_2\text{N-C(=S)-NH}_2} \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{RO} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{N} \quad \text{O} \quad \text{Ar} \end{array} + \text{Cl}^-$ </p>	48

Tablo 2.1. DHP sentezinde son yıllardaki gelişmeler(devam)

	49
	50
	51
	52
	53
	54
	55
	1
	56
	57

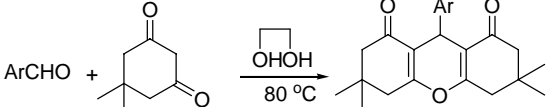
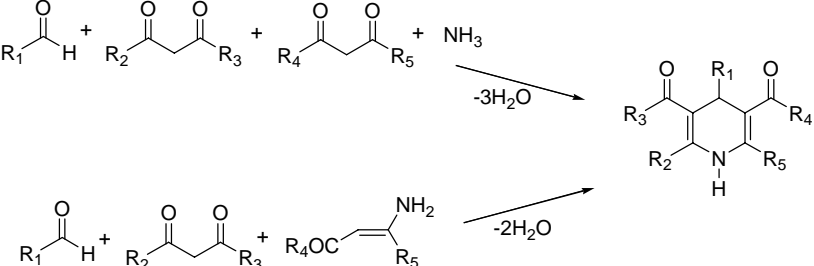
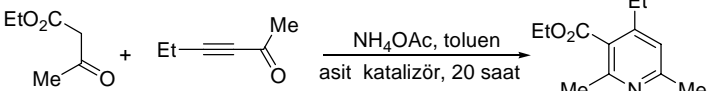
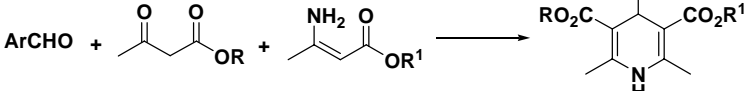
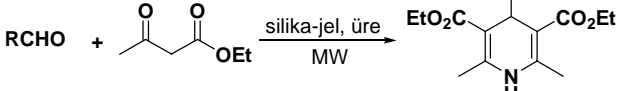
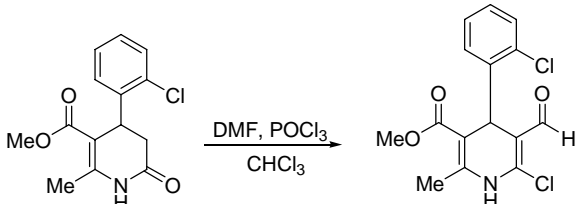
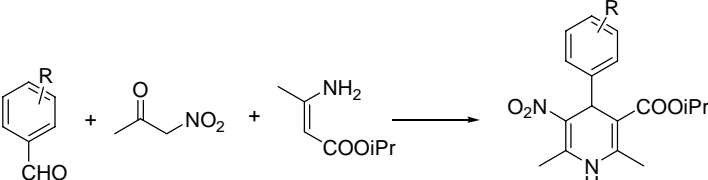
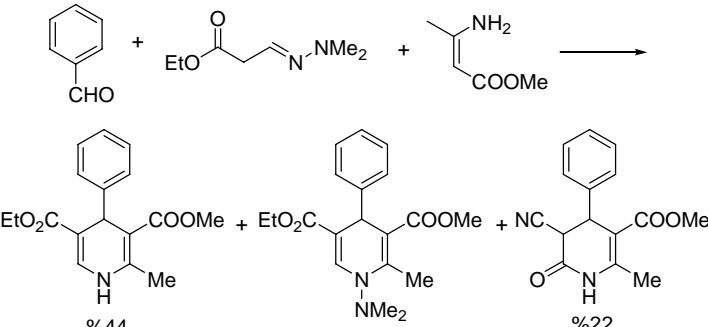
Tablo 2.1. DHP sentezinde son yıllardaki gelişmeler(devam)

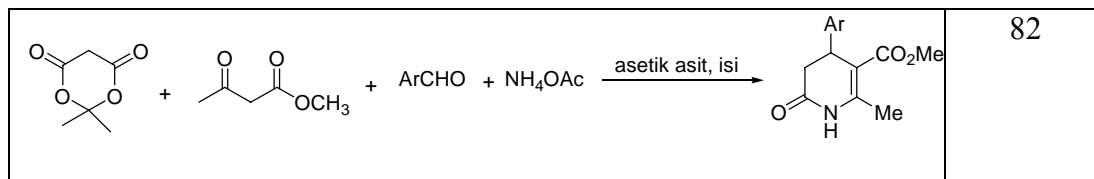
	58
	59
	60
	61
	62
	63

Tablo 2.1. DHP sentezinde son yıllardaki gelişmeler(devam)

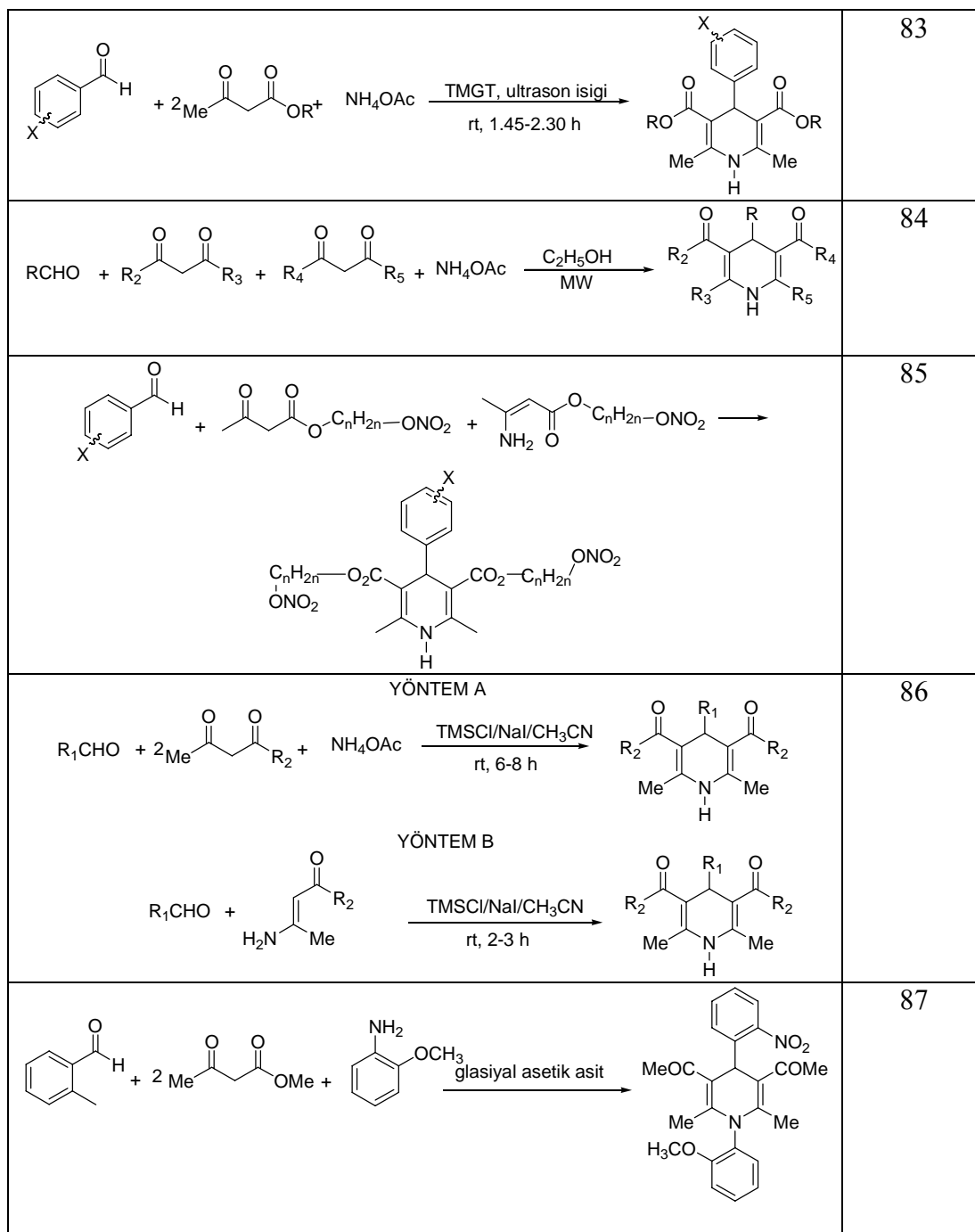
<p>asidik alumina silika-jel, MW</p> <p>NH_4OAc, CH_3COOH, isi</p>	64
<p>A-) $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2\text{O}$, TBAHS, 80 °C</p> <p>B-) $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2\text{O}$, 30-60 °C</p>	65
<p>$\text{OHC}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{NO}_2$, NH_4OH</p>	66
<p>isi, H_2</p>	67
<p>$[\text{bmim}]\text{BF}_4$ yada $[\text{bmim}]\text{PF}_6$</p>	68
<p>Etanol, isi</p>	69
<p>NH_4OH, metanol, reflux</p>	70
<p>1-) NH_4OAc, etanol, reflux 2-) pTSA, asetik asit, 100 °C 3-) (S)-a-metilbenzilamin, toluen/N-butanol 4-) N-metilpirolidin-2-one, isi</p>	71
<p>NH_4OAc, DMF</p>	72

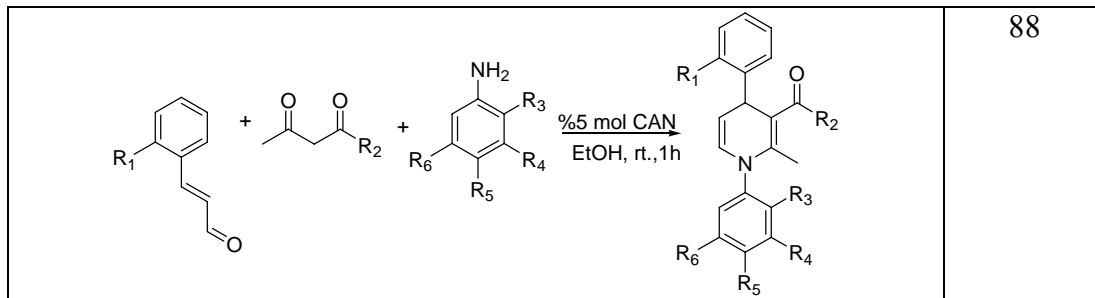
Tablo 2.1. DHP sentezinde son yıllardaki gelişmeler(devam)

	73
	74,75
	76
	77
	78
	79
	80
	81



Tablo 2.1. DHP sentezinde son yıllardaki gelişmeler(devam)





2.2.1.3. Son yıllardaki DHP reaksiyonlardaki gelişmeler

İlaç aktif maddesi olarak kullanılan 1,4-dihidropiridin türevi bileşiklerin vücutta önce piridinlere yükseltgendiği keşfedildikten sonra dihidropiridin bileşiklerini yükseltgime çalışmaları hızla arttı. Dihidropiridinlere sadece yükseltgime çalışmaları yapılmakla bırakılmayıp aynı zamanda var olan dihidropiridin bileşiklerine farklı gruplar takılarak bu tip bileşiklerin türevleri artırıldı. Bu çalışmalardan bazıları tablo 2.2.'de verilmiştir.

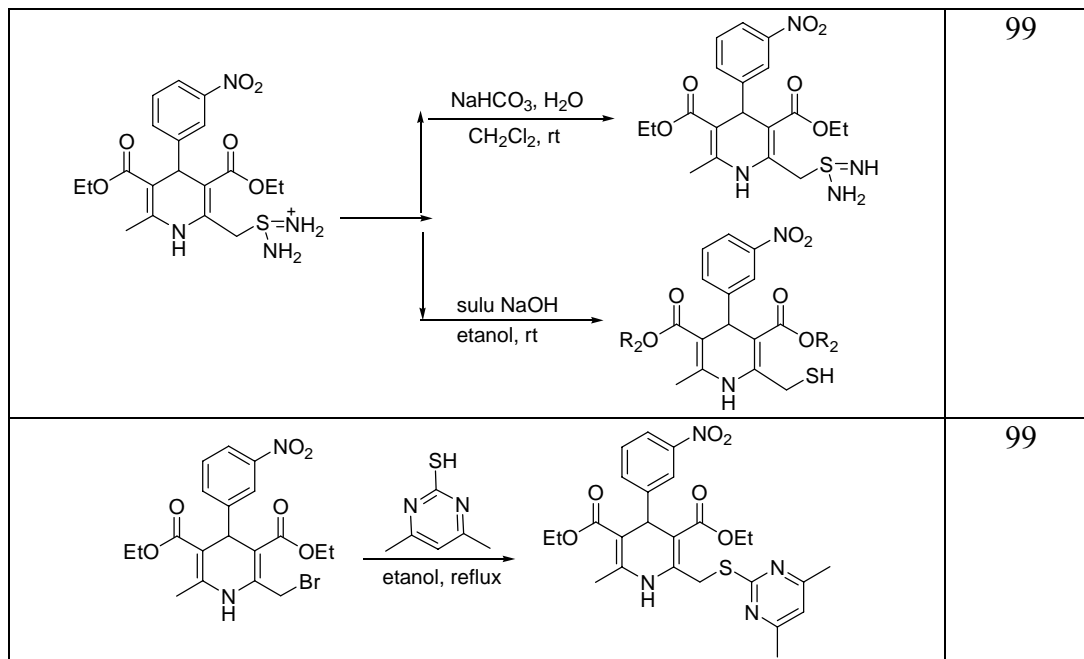
Tablo 2.2. Son yıllarda DHP ile yapılan reaksiyonlar

	KAYNAK
	89
	90
	91
	92
	93

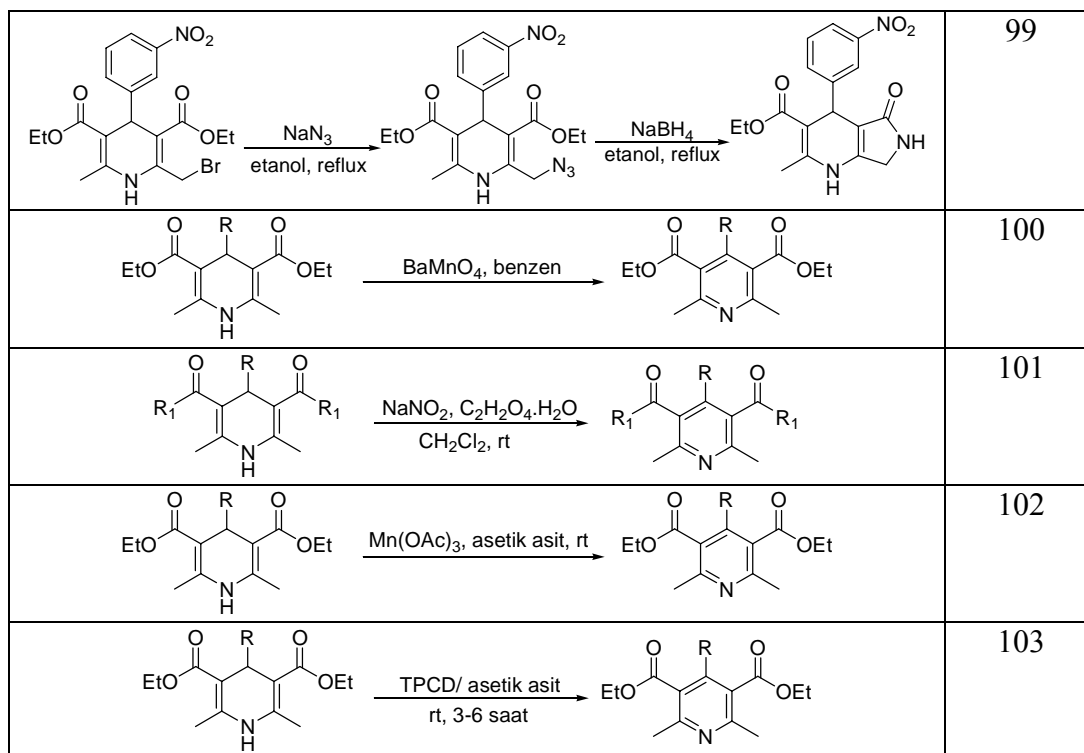
	94
	95
	96

Tablo 2.2. Son yıllarda DHP ile yapılan reaksiyonlar(devam)

	97
	98
	99



Tablo 2.2. Son yıllarda DHP ile yapılan reaksiyonlar(devam)



2.2.1.4. Katı destekli katalizörler ile DHP sentezi ve reaksiyonları

Katı destekli katalizörlerin büyük avantajlara sahip olması onların bu tip reaksiyonlarda da denenmesini sağlamıştır. Bu konu üzerine yapılan çalışmaların bir kısmı tablo 2.3.'te verilmiştir.

Tablo 2.3. Katı destekli katalizörler ile DHP sentezi ve reaksiyonları

	KAYNAK
	104
	105
	105
	106
	107
	108

	109
	110
	111
	112

2.3. Katı Destekli Katalizörler

Organik reaksiyonlarda kullanılan homojen katalizörlerin reaksiyon ortamından uzaklaştırılması, tekrar kullanımının mümkün olmayışı ve oluşturduğu atığın yok edilmesi ciddi ekonomik ve çevresel sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, heterojen katalizörlerin kullanımına olan ilgi giderek artmaktadır. Heterojen katalizörlerde katı destek materyal olarak çoğunlukla alümina, silika, kil ve sentetik polimer malzemeler kullanılmaktadır.

Organik reaksiyonlarda kullanılan katı destekli katalizörlerin en önemli avantaj ve dezavantajları aşağıda özetle verilmiştir [113].

Avantajlar:

- Katalizör reaksiyon ortamından süzülerek kolaylıkla uzaklaştırılabilir.
- Tekrar tekrar kullanılabilir. Bu özelliği ile atık oluşturmadıklarından çevre dostudurlar.
- Katalizörün geri kazanımı oldukça düşük maliyetli, çevre açısından duyarlı ve yüksek verimlidir.
- Kolay ve ucuz elde edilebilirler.

- Pahalı ve hazırlanması zaman alan katalizörler dikkate alındığında otomasyon ve sürekli akışkan reaktörlerde etkin olarak kullanılabilirlerdir.
- Zehirli, zararlı ve patlayıcı reaktiflerin katı destek materyal üzerinde sabitlenmesiyle bu etkilerinin en aza indirilmesi mümkündür.
- Katı destek üzerinde tutulan reaktifler farklı reaksiyon verirler, bu yüzden gerçekleşen reaksiyonlar oldukça seçicidir ve reaksiyonları kontrol edebilme olanağı sağlar.

Dezavantajlar:

- Bazı reaktiflerin katı destek materyal ile etkileşimi iyi olmayabilir.
- Katalizörün katı destekten geri sökülmesi garantisi yoktur.
- Bazı durumlarda polimerik destek materyalin hazırlanması çok pahalı olabilir.
- Sert reaksiyon şartlarında destek materyalin dayanıklılığı zayıf olabilir.
- Polimer desteğin kendisinin neden olduğu yan reaksiyonlar meydana gelebilir.

2.3.1. Endüstride kullanılan katı asit katalizörleri

Yukarıda da belirtilmiş olduğu gibi son 50 yılda yüzlerce katı asit-baz katalizörleri geliştirilmiş ve endüstriye uygulanmıştır. Bu asit-baz katalizörlerinin yeni tekniklerle ve yeni yöntemlerle yapılarının aydınlatılması, yüzey özelliklerinin aydınlatılması mümkün olabilmektedir. Karakterize edilmiş katı asitler ve bazlar birçok reaksiyonda katalizör olarak uygulanmışlardır. Şimdilerde katı asit-baz katalizörlerinin ekolojik ve ekonomik önemleri daha da artmıştır. Katı asit ve baz katalizörleri likit bronsted asitlerine ve lewis asitlerine göre birçok avantaja sahiptirler. Koroziv değildirler ve çevresel olarak problem yaratan atıkları yoktur. Defalarca kullanılabilir olmaları ve sıvı reaksiyon ürünlerinden kolay ayrılmaları endüstri açısından en büyük avantajlarıdır. Bundan dolayı yüksek seçicilik ve aktiviteye sahip uzun ömürlü katalizörlerin kullanımı endüstri açısından çok önemlidir. Bu nedenle homojen katalizörlerin heterojen katalizörlerle yer değiştirmesi tıp ve kimya endüstrisi açısından giderek önem kazanmaktadır. Ancak ne kadar ve ne çeşit katı asit-baz katalizörlerinin geliştirilmiş olduğu sorusunun tam bir cevabı yoktur. Katı asit ve

bazlar metal oksitlerin oluşturduğu kafes yapılı destek sistemlerinde de kullanılabilirler. Bu tür katalizörlerin kullanımı çok yaygındır. Böyle bir tarama yapıldığında karşılaşılan katalizör tipleri ve kullanım alanları tablo 2.4-2.14'te verilmiştir[114].

Tablo 2.4. Endüstriyel proseslerde kullanılan katı asit-baz katalizörleri

Kullanılan alan	Kullanılma oranı
Dehidrasyon ve kondenzasyon	18
İzomerizasyon	15
Alkilasyon	13
Eterifikasyon	10
Aminasyon	9

Tablo 2.4. Endüstriyel proseslerde kullanılan katı asit-baz katalizörleri (devam)

Aromatizasyon	7
Hidrasyon	7
Oligamerizasyon ve polarizasyon	6
MTG/MTO prosesi	5
Hidrokraking	4
Hidrojenasyon	4
Esterifikasyon	3
Disproportinasyon	2
MTBE- i-C ₄	1
Diğer prosesler	15

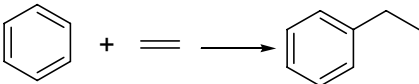
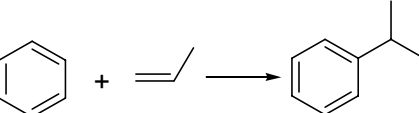
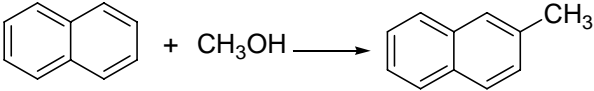
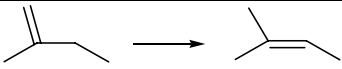
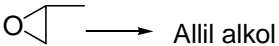
Tablo 2.5. Endüstride kullanılan katı asit-baz katalizör tipleri

Katalizör tipi	Kullanılma oranı
Zeolit	74
Oksitler ve oksit kompleksleri	54

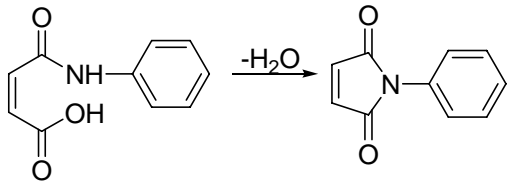
İyon değiştirici reğineler	16
Fosfatlar	16
Katı asitler (spesifik olmayan)	7
Kil	4
Hareketsiz enzimler	3
Sülfatlar karbonatlar	3
Polisiloksan sülfat	3

Endüstride kullanılan spesifik reaksiyonlara ait kataliz prosesleri için tablo 2.6-2.14'teki örnekler verilebilir [114].

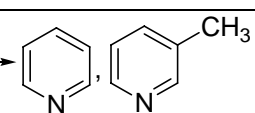
Tablo 2.6. Alkilasyon proseslerinde kullanılan katı asit katalizörleri

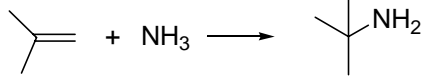
proses	Kullanılan katalizör	Kullanan firma
	H-ZSM-5	Mobil - Badger
	Katı Fosforik Asit	Birçok kümen üretim prosesi
	Zeolit	Exxon
	Asidik iyon değiştirici reçine	ARCO
	Li ₃ PO ₄	

Tablo 2.7. Dehidrasyon ve kondenzasyon proseslerinde kullanılan asit katalizörleri

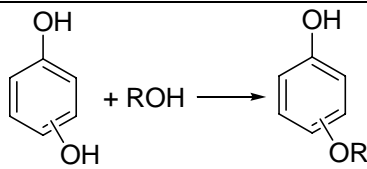
proses	Kullanılan katalizör	Kullanan firma
$\text{EtOH} \xrightarrow{-\text{H}_2\text{O}} =$	Al_2O_3	Petrobrass
$\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow{-\text{H}_2\text{O}} \text{C}_4\text{H}_8\text{O}$	İyon değiştirici reçine	Davy – McKee
	H_3PO_4 -Anilin tuzu/ SiO_2	Nippon Shokubai
$\text{C}_2\text{H}_5\text{CHO} + \text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ Alkol} \xrightarrow{-\text{H}_2\text{O}} 1,1,3 - \text{Trialkoksiopropan}$	Asidik iyon değiştirici reçine	Degussa AG
$\text{H}_2\text{CO}_{(\text{sulu})} \longrightarrow \text{Trioksan}$	Pentasil Zeolit	Asahi Chemical

Tablo 2.8. Aminasyon proseslerinde kullanılan asit katalizörleri

Proses	Kullanılan katalizör	Kullanan firma
$2\text{MeOH} + \text{NH}_3 \longrightarrow \text{Me}_2\text{NH}, \text{MeNH}_2$	RHO-ZK5 Zeolit	DuPont
$\text{ROH} + \text{HN}(\text{CH}_3)_2 \longrightarrow \text{R-N}(\text{CH}_3)_2$	Cu, Ni/ SiO_2 - Al_2O_3	Kao
Etilendiamin, Monoetanolamin $\xrightarrow{\text{amonyak}}$ Polialkilenamin	SrHPO_4 , LaHPO_4 , H_3PO_4 - SiO_2	Air Product
$\text{CH}_3\text{CHO} + \text{HCHO} + \text{NH}_3 \longrightarrow$ 	Modifiye SiO_2 - Al_2O_3 + Modifiye ZSM-5	Koei-Chem.

	Pentasil Zeolit	BASF AG
---	--------------------	---------

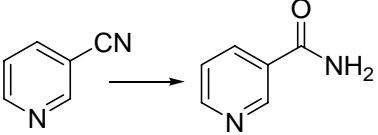
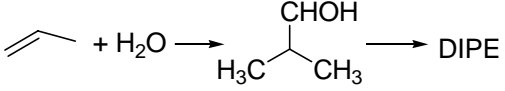
Tablo 2.9. Eterifikasyon proseslerinde kullanılan asit katalizörleri

proses	Kullanılan katalizör	Kullanan firma
$2\text{MeOH} \longrightarrow \text{MeOMe} + \text{H}_2\text{O}$	Al_2O_3	Mobil
Olefinler + MeOH \longrightarrow Metil t-Butil eter/t-amil Butileter	İyon değiştirici reçine	Erdoelche mie/Lurgi
	Al-B-P-O	Ube
$\triangle\text{O} + \text{n-BuOH} \longrightarrow$ Etileter, Etilenglikol	Kil kolonu	BP
$\triangle\text{O} + \text{C}_{10}\text{OH} \longrightarrow \text{C}_{10}\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$	LaPO_4	Shell

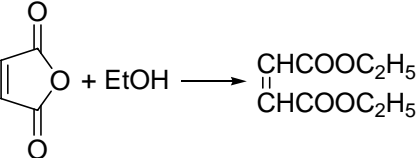
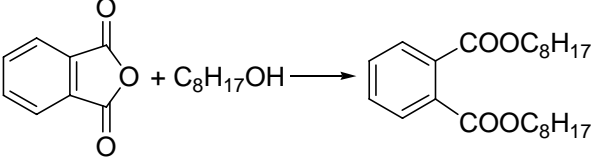
Tablo 2.10. Aromatizasyon proseslerinde kullanılan katı asit katalizörleri

proses	Kullanılan katalizör	Kullanan firma
$\text{C}_3, \text{C}_4 \longrightarrow$ alkil aromatik parafinler	ZSM-5	Mobil
LPG (çoğunlukla C_3, C_4) \longrightarrow BTX	Zeolit + Prometer	UOP
FCC'den C_4, C_5 rafinati yada C_4, C_5 fraksiyonu \longrightarrow aromatikler	Metal oksit modifiye ZSM-5	Asahi Chem.
$\text{C}_6, \text{C}_7 \longrightarrow$ Benzen	Pt-Zeolit- Al_2O_3 - SiO_2	UOP
Nafta \longrightarrow Aromatikler	R-132 katalizörü Pt L-Zeolit	UOP Chevron Chem

Tablo 2.11. Hidrasyon proseslerinde kullanılan katı asit katalizörleri

proses	Kullanılan katalizör	Kullanan firma
$\text{= + H}_2\text{O} \rightarrow \text{EtOH}$	Katı fosforik asit	Shell, BP
$2\text{-alkenal + H}_2\text{O} \rightarrow 3\text{-hidroksialkanal}$	$\text{TiO}_2/\text{H}_3\text{PO}_4$	Degussa AG
	MnO_2	Reynolds Tobacco
$i\text{-C}_4 \rightarrow t\text{-BuOH}$	İyon değiştirici reçine	Mitsui Petrochem
	H-ZSM-5	Mobil

Tablo 2.12. Esterifikasyon proseslerinde kullanılan bazı katı asit katalizörleri

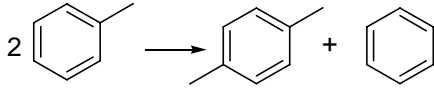
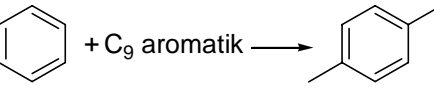
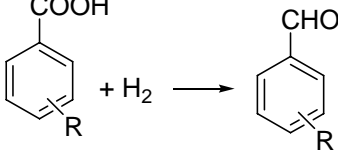
proses	Kullanılan katalizör	Kullanan firma
	İyon değiştirici reçine	Davy-McKee
	Mercapto-fonksiyonel sülfonat polisiloksan	Degussa AG
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{---})\text{-COOH} + \text{MeOH} \rightarrow \text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{---})\text{-COOMe}$	İyon değiştirici reçine	Japon metakril monomer ve diğerleri
MTO olefinleri \rightarrow Jet yakiti, mazot	Zeolite	Mobil

		MOGD prosesi
MTO olefinleri \longrightarrow Benzin	Zeolit	Mobil MOG prosesi

Tablo 2.13. Oligamerizasyon ve polarimerizasyon proseslerinde kullanılan katı asit katalizörleri

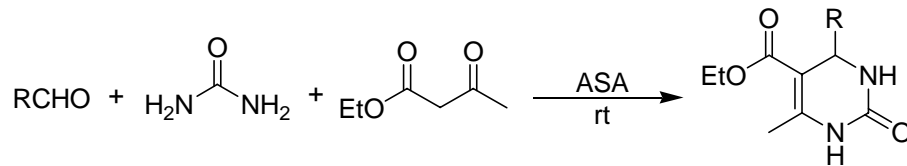
proses	Kullanılan katalizör	Kullanan firma
$i\text{-C}_4 + \text{Büten} \longrightarrow \text{kodimer}$	Yüksek silika mordenite	Tonen
$\text{C}_3 \longrightarrow \text{Polipropilen}$	$\text{TiO}_2\text{-MgO}$	China Petro
$\text{C}_3 \longrightarrow \text{C}_9 - \text{C}_{12} \text{ mazot}$	Pentasil Zeolit	Mossgas refinery/Süd chemie

Tablo 2.14. Disproportinasyon ve hidrojenasyon proseslerinde kullanılan katı asit katalizörleri

proses	Kullanılan katalizör	Kullanan firma
$2 \text{ (m-toluen)} \longrightarrow \text{(p-toluen)} + \text{(benzen)}$ 	$\text{SiO}_2\text{-modifiye}$ ZSM-5	Taiwan stiren
$\text{(benzen)} + \text{C}_9 \text{ aromatik} \longrightarrow \text{(m-toluen)}$ 	Zeolit	UOP
$\text{CO} + \text{H}_2 \longrightarrow \text{Benzin}$	Zeolit	BP
$\text{(m-toluen-COOH)} + \text{H}_2 \longrightarrow \text{(m-toluen-CHO)}$ 	Zeolit	Crossfield- Unilever

2.3.2. Alumina-Sülfürik Asit (ASA) Katalizörü

Alümina sülfürik asit katalizörü sülfürik asit gibi kuvvetli asitlerin etkinliğine sahip ancak onların neden olabileceği olumsuzluklara (korozyon, yan reaksiyonlara yol açma, asit duyarlı bileşikler bozma gibi) yol açmayan etkili, kolay hazırlanabilen, oldukça düşük maliyetli iyi bir heterojen asit katalizörüdür. Bu katalizör karboksilik asitler ile alkollerin esterleşme reaksiyonlarında[115], dihidropirimidon bileşiklerinin sentezinde[116] başarılı sonuçlar vermiştir. Ucuzluğu, kolay elde edilebilir olması organik çözücülerde çözünmemesi ve reaksiyon sonrası basit işlemlerle ayrılabilmesi bu katalizörü ilgi çekici kılmıştır.



Şema 2.6. ASA katalizörü ile dihidropirimidon eldesi[156]

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik ve ISOPAD marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı.

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları ELECTROTHERMAL IA 9100 marka dijital erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edildi.

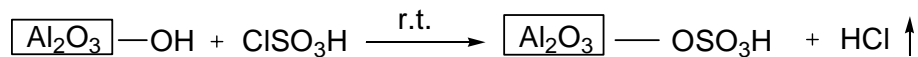
¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları VARIAN Mercury Plus model, 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, Alfa Easer, Lancaster, Riedel-de Haen, J.B. Baker ve Sigma firmalarından temin edildi.

3.2. Deneysel Çalışmalar

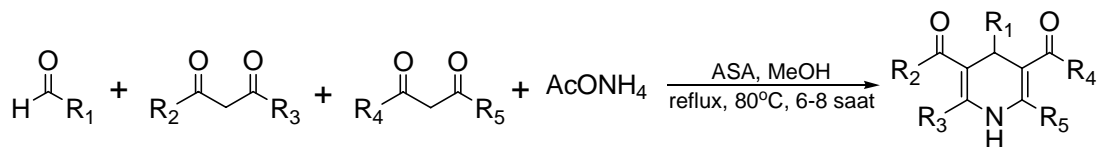
3.2.1. Alumina sülfürik asit (Al₂O₃-OSO₃H) katalizörünün hazırlanması

500 mililitrelik iki boyunlu bir balonun içine 51g (510 mmol) alumina konulup üzerine 14 ml (210mmol) klorosülfonik asit içeren damlatma hunisi konulur. HCl gazı çıkışı için bir ucu balona takılan hortumun diğer ucu su dolu bir beherin içine bırakılır. Klorosülfonik asit 30 dakikalık bir zaman diliminde, oda sıcaklığında damla damla ilave edilir. Reaksiyonda açığa çıkan HCl gazı kapdan ayrılır. Asit ilavesinin tamamlanmasından sonra karışım 1 saat süreyle çalkalanır ve 67 g alumina sülfürik asit (ASA) katalizörü beyaz bir katı olarak elde edilir [113].



Şema 3.1. ASA eldesi

3.2.2. Dihidropiridin türevlerinin ASA katalizörü ile sentezi

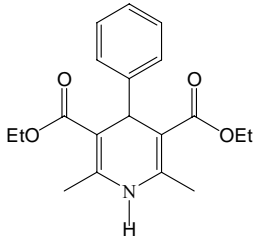


Şema 3.2. DHP eldesi

Aldehit (3mmol), etil asetoasetat veya asetilaseton (6mmol), yada etil asetoasetat:dimedon (3:3 mmol), amonyum asetat (4.5mmol) ile katalizör (0.2 g; 0.6 mmol), 2-3 ml metanol 50 ml'lik armodi balona konularak yağ banyosunda 80 °C'de 6-8 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon bitirilip karışımın oda sıcaklığına kadar soğuması beklenildi. Oda sıcaklığına soğuyan karışım 50 gr dövülmüş buz içerisine döküldü. Biraz karıştırıldığında oluşan katı kısım süzülerek ayrıldı. Daha sonra bu katı kısım üzerine diklormetan ilave edilip çözüldü. Tekrar süzülerek katalizörden ayrıldı. Daha sonra su ile birkaç kez ekstrakte edip sodyum sülfat ile kurutulup çözücü uçuruldu. Elde edilen bileşikler kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Elde edilen bileşiklerin yapıları ¹H ve ¹³C NMR spektrumları ile doğrulandı ve erime noktaları belirlendi.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. Etilasetoasetat, Amonyum Asetat ve Aldehitler ile Dihidropiridinlerin Sentezi

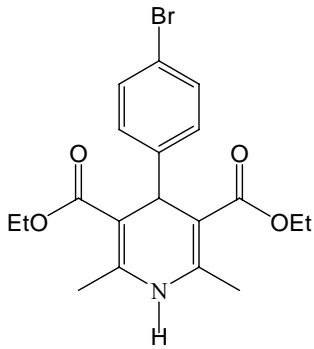


Şema 4.1. dietil 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat (1a)

0,318 gr (3 mmol) benzaldehit, 0,78 gr (6 mmol) etilasetoasetat, 0,462 gr (6 mmol) amonyum asetat kullanılarak sentezlenen dihidropiridin 1a %87 verimle 0,859 gr elde edildi. Etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Erime noktası 156-158 °C olarak belirlendi. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek Şekil 1. ve Ek Şekil 2.'de verilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 1.22 (6H, t), 2.31 (6H, s), 4.04 – 4.13 (4H, m), 4.99 (1H, s), 5.81 (1H, s), 7.13 (1H, d), 7.20 (2H, t), 7.22 (2H, d)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 14.5, 19.7, 39.8, 60.0, 104.1, 126.3, 128.0, 128.2, 144.4, 148.0, 168.0



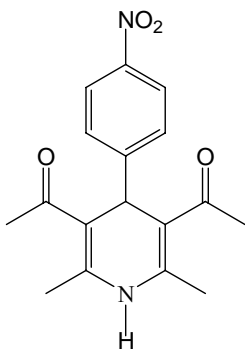
Şema 4.2. dietil 2,6-dimetil-4-(4-bromofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat(1b)

0,555 gr (3 mmol) 4-bromo benzaldehit, 0,78 gr (6 mmol) etilasetoasetat, 0,462 gr (6 mmol) amonyum asetat kullanılarak sentezlenen dihidropiridin 1b %84 verimle 1,027 gr elde edildi. Metanolde kristallendirildi. Erime noktası 144-145 °C olarak belirlendi. ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil 3. ve Ek Şekil 4.'de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =1.22 (6H, t), 2.33 (6H, s), 4.04 – 4.08 (4H, m), 4.94 (1H, s), 5.61 (1H,s), 7.16 (2H, d), 7.26 (2H, d)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.5, 19.9, 39.5, 60.0, 104.0, 120.11, 130.0, 131.1, 144.1, 147.0, 167.6

4.2. Asetilaseton, Amonyum Asetat ve Aldehit ile Dihidropiridin Sentezi



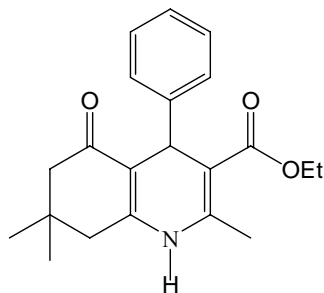
Şema 4.3. 1,1-(2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-diil)-diacetan(2a)

0,453 gr (38 mmol) 4-nitro benzaldehit, 0,6 gr (6 mmol) asetilaseton, 0,462 gr (6 mmol) amonyum asetat kullanılarak sentezlenen dihidropiridin 2a %86 verimle 0,81 gr elde edildi. Metanolde kristallendirildi. Erime noktası 200-202 °C olarak belirlendi. ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil 5. ve Ek Şekil 6'da verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.27 (6H, s), 2.37 (6H, s), 5.31 (1h, s), 6.05 (1H, s), 7.43 (2H, d), 8.09 (2H, d)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.8, 30.7, 39.8, 113.4, 124.0, 128.7, 144.1, 146.8, 153.3, 197.2

4.3. Etilasetoasetat, Dimedon, Amonyum Asetat ve Aldehitler Kullanılarak Dihidropiridinlerin Sentezi

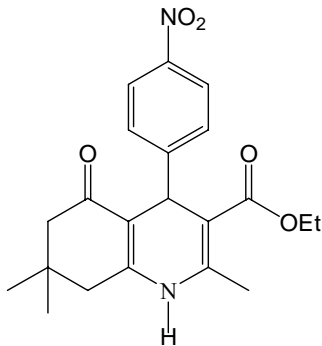


Şema 4.4. etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-karboksilat(3a)

0,318 gr (3 mmol) benzaldehit, 0,39 gr (3 mmol) etilasetoasetat, 0,420 gr (3 mmol) dimedon, 0,462 gr (6 mmol) amonyum asetat kullanılarak sentezlenen dihidropiridin 3a %92 verimle 0,936 gr elde edildi. Eter maddeyi çözmeyip oluşan yan ürünleri çözdüğü için eterle yıkandı. Erime noktası 214-216 °C olarak belirlendi. $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ spektrumları Ek Şekil 7. ve Ek Şekil 8.' verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.92 (3h, s), 1.04 (3H, s), 1.21 (3H, t), 2.10 – 2.26 (4H, m), 2.30 (3H, s), 4.03 – 4.10 (2H, m), 5.05 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.21 (2H, t), 7.30 (2H, d)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ =14.4, 19.5, 27.3, 29.7, 32.9, 36.8, 41.0, 51.0, 60.0, 106.1, 112.1, 126.2, 128.1, 128.2, 144.0, 147.3, 149.2, 167.7, 196.0

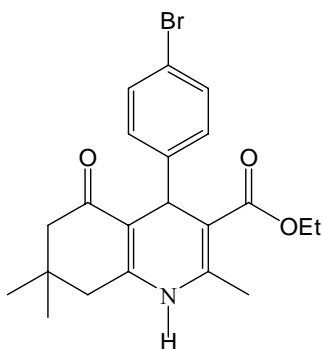


Şema 4.5. etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-karboksilat(3b)

0,453 gr (3 mmol) 4-nitro benzaldehit, 0,39 gr (3 mmol) etilasetoasetat, 0,420 gr (3 mmol) dimedon, 0,462 gr (6 mmol) amonyum asetat kullanılarak sentezlenen dihidropiridin 3b %95 verimle 1,094 gr elde edildi. Eter maddeyi çözmeyip oluşan yan ürünleri çözdüğü için eterle yıkandı. Erime noktası 241-243 °C olarak belirlendi. ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil 9. ve Ek Şekil 10.'da verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.82 (3H, t), 2.16 – 2.36 (4H, m), 2.40 (3H, s), 4.01 – 4.06 (2H, m), 5.15 (1H, s), 6.31 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.09 (2H, d)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 -DMSO): δ =14.3, 18.9, 27.0, 29.5, 32.5, 37.2, 50.7, 59.7, 103.7, 110.2, 123.1, 129.0, 145.9, 146.0, 150.2, 155.2, 167.1, 195.4



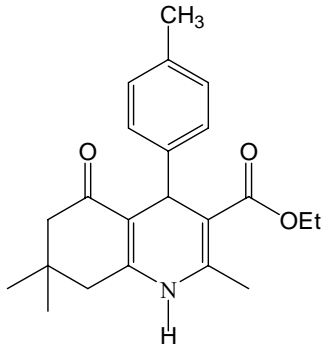
Şema 4.6. etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-bromofenil)-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-karboksilat(3c)

0,555 gr (3 mmol) 4-bromo benzaldehit, 0,39 gr (3 mmol) etil asetoasetat, 0,420 gr (3 mmol) dimedon, 0,462 gr (6 mmol) amonyum asetat kullanılarak sentezlenen dihidropiridin 3c %90 verimle 1,229 gr elde edildi. Eter maddeyi çözmeyip oluşan

yan ürünleri çözdüğü için eterle yıkandı. Erime noktası: 252-254 °C olarak belirlendi. ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil 11. ve Ek Şekil 12.'de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.19 (3H, t), 2.14 – 2.32 (4h, m), 2.35 (3H, s), 4.02 – 4.09 (2H, q), 5.00 (1H, s), 6.59 (1H, s), 7.19 (2H, d), 7.30 (2H, d)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =14.4, 19.6, 27.3, 29.7, 32.9, 36.5, 41.1, 50.9, 60.1, 105.8, 111.8, 120.0, 130.0, 131.1, 144.1, 146.4, 149.0, 167.5, 195.9

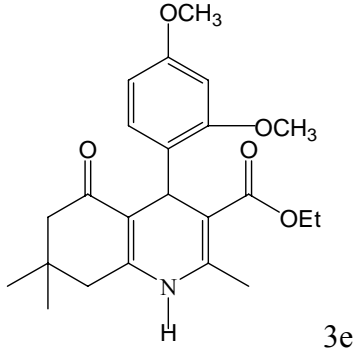


Şema 4.7. etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-p-toluil-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-Karboksilat(3d)

0,36 gr (3 mmol) p-toluil aldehit, 0,39 gr (3 mmol) etilaseto asetat, 0,420 gr (3 mmol) dimedon, 0,462 gr (6 mmol) amonyum asetat kullanılarak sentezlenen dihidropiridin 3d %91 verimle 0,964 gr elde edildi. Eter maddeyi çözmeyip oluşan yan ürünleri çözdüğü için eterle yıkandı. Erime noktası: 261-263 °C olarak belirlendi. ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil 13. ve Ek Şekil 14.'de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 -DMSO): δ = 0.94 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.22 (3H, t), 2.11 – 2.21 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.33 (3H, s), 4.02 – 4.09 (2H, q), 5.00 (1H, s), 6.49 (1H, s), 7.00 (2H, d), 7.19 (2H, d)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.5, 19.5, 21.3, 27.4, 29.7, 32.9, 36.3, 41.1, 51.0, 60.0, 106.3, 112.3, 128.1, 128.8, 135.6, 143.8, 144.5, 148.9, 167.8, 195.9



Şema 4.8. etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(2,4-dimetoksifenil)-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-karboksilat(3e)

0,499 gr (3 mmol) 2,4-dimetoksi benzaldehit, 0,39 gr (3 mmol) etilasetoasetat, 0,420 gr (3 mmol) dimedon, 0,462 gr (6 mmol) amonyum asetat kullanılarak sentezlenen dihidropiridin 3e %94 verimle 1,124 gr elde edildi. Eter maddeyi çözmeyip oluşan yan ürünleri çözdüğü için eterle yıkandı. Erime noktası: 233-234 °C olarak belirlendi. ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil 15. ve Ek Şekil 16.'da verilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0.91 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.20 (3H, t), 2.06 – 2.22 (4H, m), 2.27 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.99 – 4.06 (2H, q), 5.16 (1H, s), 6.33 – 6.37 (2H, m), 6.52 (1H, s), 7.19 (1H, t)

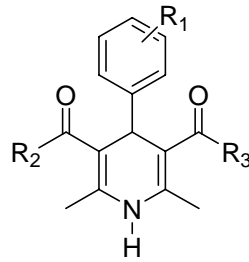
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 14.4, 19.4, 26.9, 29.8, 32.7, 33.2, 41.1, 51.0, 55.4, 55.5, 59.8, 98.5, 104, 105.2, 110.9, 127.7, 131.8, 143.4, 149.3, 158.6, 159.2, 168.3, 195.8

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

Farklı benzaldehitler ve farklı diketonlar kullanılarak $Al_2O_3-HSO_4$ katalizörlüğünde konvansiyonel ısıtma ile çeşitli 1,4-Dihidropiridin bileşikleri sentezlenmiştir. Çözücü olarak etanol, metanol, THF, su, asetonitril gibi değişik çözücüler denenmiş ve metanolün en iyi çözücü olduğuna karar verilmiştir. Ayrıca reaksiyon çözücüsüz ortamda da denenmiş fakat verimin düşük olması ve başlangıç maddelerinin reaksiyon ortamında kalması sebebiyle reaksiyon çözücülü ortamda yapılmıştır. Reaksiyon sıcaklığına karar verebilmek için farklı sıcaklıklar denenmiş fakat düşük sıcaklıklarda verim problemi sebebiyle reaksiyonun reflüks sıcaklığında yapılmasına karar verilmiştir.

ASA katalizörü reaksiyon ortamından ayrıldıktan sonra aseton ile yıkanıp 3 saat 55 °C sıcaklıkta vakum etüvde bekletilerek tekrar kayıpsız olarak geri kazanılmıştır. Katalizörün tekrar kullanılabilirliği 1a sentezinde denenmiştir. İlk kullanımda %87 verimle elde edilen 1a bileşiği, ardışık üç deneme sonucunda %87, %86, %86 verimle elde edilmiştir.

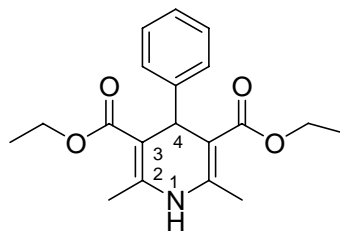
Bu yöntem ile çoğunlukla 7 saatte hedeflenen ürünler yüksek verimle elde edilmiştir. Fakat dimedon ile sentezlenen ürünlerde reaksiyon sonunda yok denecek kadar az yan ürün oluştuğu elde edilen maddenin eterde hemen kristallenmesi ile yüksek saflıkta ürünlerin elde edildiği, etilasetoasetat ve asetilasetonla elde edilen ürünlerin turuncu renkli yapışkan safsızlık ürünleriyle birlikte dimedon ile yapılan ürünlere nazaran daha düşük verimle elde edildiği gözlemlendi. Ayrıca elektron çeken gruplar barındıran aldehitler ile yapılan reaksiyonların elektron salan gruplar barındıran aldehitlerle yapılan reaksiyonlara göre daha kısa sürede gerçekleştiği gözlemlendi.



Şema 5.1. Genel 1,4-Dhp molekül formülü

Tablo 5.1. Konvansiyonel ısıtma ile 1,4-Dihidropiridin bileşiklerinin eldesi

Ürün	R ₁	R ₂	R ₃	Süre (sa)	Verim (%)	Erime noktası (°C)	
						Bulunan	Literatür
1a	H	OEt	OEt	7	87	156-158	156-157 ⁷⁸
1b	4-Br	OEt	OEt	8	84	141-142	143-144 ⁷⁸
2a	4-NO ₂	CH ₃	CH ₃	6	86	200-202	202-203 ¹¹⁷
3a	H	Dimedon	OEt	7	92	214-216	209-210 ⁵⁷
3b	4-NO ₂	Dimedon	OEt	6	95	241-243	-
3c	4-Br	Dimedon	OEt	7.30	90	252-254	-
3d	4-CH ₃	Dimedon	OEt	7	91	261-263	-
3f	2,4-OCH ₃	Dimedon	OEt	7	94	233-234	-



1a'nın H-NMR spektrumunda (Ek Şekil:1) esterin oksijenine bağlı olan etilen grubunun metil protonları (O-CH₂-CH₃) komşu karbondaki -CH₂ protonlarının etkisiyle triplet olarak 1.22 ppm'de görülmektedir. C-2 atomuna bağlı metil grubunun 3 protonu ise kimyasal çevresinde onu etkileyecek proton bulunmadığından 2.31 ppm'de singlet olarak görülmektedir. Esterin oksijenine bağlı metilenik 2 proton ise komşu -CH₃ protonlarının etkisi nedeniyle kvartet ve elektronegatif atom olan O atomuna bağlı karbon atomunun protonları olduğu için komşu -CH₃ protonlarına göre daha aşağı alan olan 4.04-4.31 ppm'de rezonans

olmaktadır. C-4 karbonuna bağlı 1 proton ise çevresinde onu etkileyecek proton olmadığından ve hem alilik hemde benzilik karbon atomunda bulunduğundan singlet olarak 4.99 ppm'de görülmektedir. Elektronegatif azot atomuna bağlı 1 proton ise 5.81 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. 7.13, 7.20 ve 7.22 ppm'de ise aromatik halkadaki sırasıyla -para, -meta ve -orto karbonlarına bağlı protonlar görülmektedir.

1a'nın karbon NMR'ın da (Ek Şekil:2) 14.5 ppm'de ester grubunun oksijenine bağlı etilen grubunun metil karbonu (O-CH₂-CH₃), 19.7 ppm'de C-2 karbonuna bağlı metil grubunun karbonu, 39.8 ppm'de C-4 karbonu rezonans olmaktadır. 60 ppm'de oksijen atomuna komşu olan metilen grubunun karbonu görülmektedir. 104.1 ppm'de karbonil karbonuna komşu olan C-3 karbonu görülmektedir. 126.3, 128.0, 128.2 ve 144.4 ppm'de sırasıyla aromatik halkadaki -para, -meta, -orto ve -okso karbonları rezonans olmaktadır. 148 ppm'de ise C-2 karbonu piki gözlenmektedir. 168 ppm'de ester grubunda bulunan karbonil karbonu rezonans olmaktadır.

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu çalışmada yeni bir katı asit katalizörü olan ASA ile 1,4-Dihidropiridin bileşiklerinin sentezi yapılmıştır. Katalizörün hazırlanışı, reaksiyon ortamına eklenmesi ve reaksiyon sonucu oluşan ürünlerden ayrılması son derece kolaydır. Katalizör yüksek aktiviteye sahiptir. Katalizörün oldukça ince toz halinde olması reaksiyon yüzeyinin artırılması ve iyi karışabilmesi açısından avantaj sağlamaktadır. Katalizörle birlikte çok az miktarda çözücü kullanılıyor olması hem maliyet hem de çevre kirliliği açısından önemlidir.

Dimedon ile yapılan reaksiyonlarda ürün veriminin %90 ve üstü olması dimedonun etilasetoasetata göre daha reaktif olduğunu göstermektedir. Bu da dimedonun metilenik protonlarının(pKa: 11,2) etilasetoasetatın metilenik protonlarından(pKa: 14,2) daha asidik olmasından kaynaklanır[118]. Dimedonun keto-enol tautomerleşmesi %90 civarında iken etilasetoasetatın keto-enol tautomerleşmesi %15 civarındadır. Şema 2.4. ve Şema 2.5.'da verilen dihidropiridin sentezi reaksiyon mekanizmalarında reaksiyonun enol formu üzerinden gerçekleştiğini doğrulamaktadır. Ayrıca reaksiyon sonucu oluşan ürünlerin sadece eterle yıkanarak saflaştırılması bu ürünlerin saf olarak elde edilebilmesi için oldukça önemlidir.

Katalizörsüz ortamda yapılan bu tip reaksiyonlarda % 50-60 civarında olan verim[54], katalizör kullanıldığında yüksek verimle (% 90 civarında) elde edilmiştir. Bu da katalizörün bu tip reaksiyonlarda kullanılabileceğini göstermektedir.

Burada yapılan işlemlerde ekstraksiyon ile ham ürünü yıkama işleminde bazı problemler ve ürün kayıpları söz konusu olmuştur. Reaksiyon bitiminde çöktürülen ham ürünün direk kristallendirilmesi ile daha yüksek verimlerde ürünler elde edilebilir. Ayrıca bu katalizör ile mikrodalga ışımaya altında bu reaksiyonlar denenebilir.

Bu tip bileşiklerin vücutta piridinlere yükseltgenerek aktive olduğu tespit edilmiştir[119]. Bu tip bileşiklerin yükseltgenme reaksiyonları da çalışılabilir.

Ayrıca, ilaç aktif maddelerinin çeşitli elektron akseptörlerle etkileşmesi olan (kovalent olmayan etkileşme) yük transfer çalışmaları mevcuttur[120]. Bu tür maddelerin yük transfer çalışmaları da gerçekleştirilebilir.

KAYNAKLAR

- [1] KO, S., YAO, C., Ceric Ammonium Nitrate (CAN) Catalyzes the One-pot Synthesis Polyhydroquinoline Via the Hantzsch Reaction, *Tetrahedron*, 62, 7293-7299, 2006
- [2] ZOLFİGOL, M. A., SALEHİ, P., KHORRAMABADİ-ZAD, A., SHAYEGH, M., Iodine-Catalyzed Synthesis of Novel Hantzsch N-Hidroxyethyl 1,4-Dihydropyridines Under Mild Conditions, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 261, 88-92, 2007
- [3] SABİTHA, G., REDDY, G. S. K. K., REDDY, Ch. S., YADAV, J. S., "A Novel TMSI-Mediated Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines at Ambient Temperature", *Tetrahedron Lett.*, 44, 4129-4131, 2003
- [4] HANTZSCH, A. "Condensation produkte aus Aldehydammoniak und ketoniartigen Verbindungen", *Chem. Ber.*, 14, 1637-1638., 1881
- [5] BODE, M., GÖRLİTZER, K., FROHBERG, P., DRUTKOWSKI, G., "Benzo [C] [2,7] Naphthyridines From 2,6-Dinor-Nifedipine", *ÖPhG-Congress Graz 2003*
- [6] SHABAANI, A., REZAYAN, A. H., RAHMATI, A., SHARIFI, M., "Ultrasound-accelerated Synthesis of 1,4-Dihydropyridines in an Ionic Liquid", *Monatshefte für Chemie*, 137, 77-81, 2006
- [7] SABİTHA, G., REDDY, G. S. K. K., REDDY, Ch. S., YADAV, J. S., "A novel TMSI-mediated synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature", *Tetrahedron Letters*, 44, 4129-4131, 2003
- [8] RAFİEE, E., JAFARI, H., "A Practical and Green Approach Towards Synthesis of Dihydropyrimidinones : Using Heteropoly Acids as Efficient Catalysts", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 2463-2466, 2006
- [9] DE MIGUEL, Y.R., "Supported Catalysts and Their Applications in Synthetic Organic Chemistry", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 4213-4221, 2000

- [10] FRANCIOSA, J., WILEN, M., ZIESCHE, S., Left Ventricular Failure Due to Either Coronary Heart Disease or Idiopathic Dilated Cardiomyopathy, *Am. J. Cardiol.*, 51, 831-836, 1983
- [11] ANANA, R.D., 1,4-Dihidropyridine Calcium Channel Modulators as Cardiovascular Agents, Graduate Studies, University of Alberta, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 1996, National Library of Canada, 29.01.1996.
- [12] FERGUSON, R.K., VLASSES, P.H., Hypertensive Emergencies and Urgencies, *J. Am. Med. Assoc.*, 255, 1607-1613, 1986
- [13] KAPLAN, N.M., Hypertensive Crisis, *Clinical Hypertension*, 2nd. Ed., 160-177, Baltimore, Williams and Wilkins, 1978
- [14] SEGAL, J.L., Hypertensive Emergencies-Practical Approach to Treatment, *Postgrad. Med.*, 68, 107-125, 1980
- [15] HARRINGTON, M., KINCAID-SMITH, P., McMICHAEL, J., Results of Treatment in Malignant Hypertension-A Seven-Year Experience in 94 Cases, *Brit. Med. J.*, 1, 969-970, 1979
- [16] LAWTON, W.J., The Short-Term Course of Renal Function in Malignant Hypertensives with Renal Insufficiency, *Clin. Nephrol.*, 12, 277-283, 1982
- [17] KLAMERUS, K., Current Concepts in Clinical Therapeutics: Congestive Heart Failure, *Clinical Pharm.*, 5, 481-498, 1986
- [18] WELLENS, H.J., BRUGADA, P., STEVENSON, W.G., Programmed electrical Stimulation: Its Role in the Management of Ventricular Arrhythmias in Coronary Heart Disease, *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 29, 165-180, 1986
- [19] PACKER, M., Prolonging Life in Patients with Congestive Heart Failure: The Next Frontier, *Circulation*, 75 (Suppl. 4), 1-3, 1987
- [20] SIRCA, I., GREGOR, E.K., ANDERSON, K.R., HALEEN, S.J., SHIH, Y., 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-2-[(Phenylsulfonyl)methyl]-4-Aryl-3-Pyridine-Carboxylate and Analogues Synthesis and Structure-Activity Relationships, *J. Med. Chem.*, 34, 2248-2260, 1991
- [21] ROBINSON, B.F., DOBBS, R. cJ., KELSEY, C.R., Effects of Nifedipine on Resistant Vessels, Arteries and Veins in Man, *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 10, 433-438, 1980

- [22] HENRY, P.D., Comparative Pharmacology of Calcium Antagonists: Nifedipine, Verapamil and Diltiazem, *Am. J. Cardiol.*, 46, 1047-1058, 1980
- [23] ANTMAN, E.M., STONE, P.H., MULLER, J.E., BRAUNWALD, E., Calcium Channel Blocking Agents in the Treatment of Cardiovascular Disorders Part 1: Basic and Clinical Elektrophysiologic Effects, *Ann. Intern. Med.*, 93, 875-885, 1980
- [24] SERRUYS, P.W., BROWER, K.W., TEN HATEN, H.J., BOM, A.H., HUGENHOLTZ, P.G., Regional Wall Motion from Radiopaque Markers after Intravenous and Intracoronary Injections of Nifedipine, *Circulation*, 63, 584-591, 1981
- [25] HUGENHOLTZ, P.G., MICHELS, H.R., SERRUYS, P.W., BROWER, R.W., Nifedipine in the Treatment of Unstable Angina, Coronary Spasm and Myocardial Ischemia, *Am. J. Cardiol.*, 47, 163-173, 1981
- [26] GUAZZI, M.D., CIPPOLLA, C., BELLA, P.D., Disparate Unloading Efficacy of the Calcium Channel Blockers Verapamil and Nifedipine on the Failing Left Ventricle, *Am. Heart J.*, 108, 116-123, 1984
- [27] STONE, P.H., ANTMAN, E.M., MULLER, J.E., BRAUNWALD, E., Calcium Channel Blocking Agents in the Treatment of Cardiovascular Disorders Part II: Hemodynamic Effects and Various and Clinical Applications, *Ann. Intern. Med.*, 93, 886-904, 1980
- [28] O'MAILIA, J.J., SANDLER, G.E., GILES, T.D., Nifedipine Associated Myocardial Ischemia or Infarction in the Treatment of Hypertensive Urgencies, *Ann. Intern. Med.*, 107, 185-186, 1987
- [29] BROOKS, N., CATTEL, M., PIDGEON, J., BALCON, R., Unpredictable Response to Nifedipine in Severe Cardiac Failure, *Br. Med. J.*, 281, 1324, 1980
- [30] PACKER, M., MELLER, J., MEDINE, N., YUSHAK, M., SMITH, H., HOLTZ, J., GUERERRO, J., TODD, G.D., McALLISTER, R.G. Jr., GORLIN, R., Hemodynamic Consequences of Combined Beta-Adrenergic and Slow Calcium Channel Blockade in Man, *Circulation*, 65, 660-668, 1982
- [31] MEYER, H., BOSSERT, F., WEHINGER, E., TOWART, R., BELLEMAN, P., Chemistry of Calcium Antagonists, *Hypertension*, 5(suppl. 2), 2-7, 1983

- [32] TAKENAKA, T., USUDA, S., NOMURA, T., MAENO, H., SADO, T., Vasodilator Profile of New 1,4-Dihydropyridine Derivative, 2,6-Dimethyl-4-(3-Nitrophenyl)-1,4-Dihydropyridine-3,5-Dicarboxylic Acid 3-[2-(N-Benzyl-N-Methyl Amino)] Ethyl Ester 5-Methyl Ester Hydrochloride (YC-93), *Arzneimittelforschung*, 26, 2172-2178, 1976
- [33] CLARK, B., GRANT, D., PATMORE, L., Comparative Calcium Entry Blocking Properties of Nicardipine, Nifedipine and PY-108068 on Cardiac and Vascular Smooth Muscle, *Br. J. Pharmacol.*, 790, 333p-437p, 1983
- [34] COHN, J.N., Calcium Antagonists and Left Ventricular Function: Effects of Nitrendipine in Congestive Heart Failure, *Am. J. Cardiol.*, 58, 27-30, 1986
- [35] MEYER, J.S., HARDENBERG, J., Clinical Effectiveness of Calcium Entry Blockers in Prophylactic Treatment of Migraine and Cluster Headaches, *Headache*, 23, 266-277, 1983
- [36] GREENBERG, B., SIEMIENCZUK, D., BROUDY, D., Hemodynamic Effects of PN-200-110 (Isradipine) in Congestive Heart Failure, *Am. J. Cardiol.*, 59, 70-74, 1987
- [37] THOREN, P., HARDING, H., Effect of Calcium Antagonists, Felodipine and Nimodipine on Cortical Blood Flow in Spontaneously Hypertensive Rats., Presented at the 25th. Anniversary Symposium on Calcium Antagonists in Hypertension (Abstract No:185), Basel, Switzerland, February 11-12, 1988.
- [38] GUSTAFSSON, D., Microvascular Mechanics Involved in Calcium Antagonist Edema Formation, *J. Cardivasc. Pharmacol.*, 10 (Suppl. 1), 121-131, 1987
- [39] SU, C.M., SWAMY, V.C., TRIGGLE, D.J., Calcium Channel Activation in Vascular Smooth Muscle by Bay-K-8644, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 62, 1401-1410, 1984
- [40] VAGHY, P., WILLIAMS, J.S., SCHWARTZ, A., Receptor Pharmacology of Calcium Entry Blocking Agents, *Am. J. Cardiol.*, 59, 9A-17A, 1987
- [41] BECHEIN, M., HEBISCH, S., SCHRAMM, M., Ca⁺² Agonist: New Sensitive Probes for Ca⁺² Channels, *Trends Pharmacol. Sci.*, 9, 257-261, 1988
- [42] RAMUSSEN, H., BARRET, P.W., Calcium Messenger System: An Integrated View, *Physiol. Rev.*, 64, 939-984, 1984

- [43] BERRIDGE, M.J., Inositol Triphosphate and Diacylglycerol: Two Interacting Second Messengers, *Ann. Rev. Biochem.*, 56, 158-193, 1987
- [44] HERMSMEYER, K., Vascular Muscle Membrane Cation Mechanism and Total Peripheral Resistance, *Hypertension*, 10, 120-122, 1987
- [45] JOULE, J. A., SMITH, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, second edition, ELBS, 75-76, England, 1978
- [46] LITVIC, M. F., LITVIC, M., CEPANEC, I., VINKOVIC, V., Hantzsch Synthesis of 2,6-Dimethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-4-(*o*-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridine; a Novel Cyclisation Leading to an Unusual Formation of 1-Amino-2-methoxycarbonyl-3,5-bis(*o*-methoxyphenyl)-4-oxa-cyclohexan-1-ene, *Molecules*, 12, 2546-2558, 2007
- [47] DARBAYARI, N., AKBARZADEH, T., AMINI, T., MIRI, R., MIRKHANI, H., SHAFIEE, A., Synthesis and Calcium Channel Antagonist Activities of New Derivatives of Dialkyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(5-phenylisoxazol-3-yl)pyridine-3,5-dicarboxylates, *J. Iran. Chem. Soc.*, 4, 30-36, 2007
- [48] SUAREZ, M., NOVOA, H., VERDECIA, Y., OCHOA, E., ALVAREZ, A., MARTÍNEZ-ALVAREZ, R., MOLERO, D., SEOANE, C., BLATON, N.M., PEETERS, O.M., MARTIN, N., A Straightforward Synthesis and Structure of Unprecedented Iminium Salts of Dihydro [3,2-*e*] [1,3] Thiazines, *Tetrahedron*, 62, 1365-1371, 2006
- [49] AYDIN, F., SAFAK, C., SIMSEK, R., EROL, K., UELGEN, M., LINDEN, A., Studies on Condensed 1,4-Dihydropyridine Derivatives and Their Calcium Modulatory Activities, *Pharmazie*, 61, 655-659, 2006
- [50] SIVAMURUGAN, V., VINU, A., PALANICHAMY, M., MURUGESAN, V., Rapid and Cleaner Synthesis of 1,4-Dihydropyridines in Aqueous Medium, *Heteroat. Chem.*, 17, 267-271, 2006
- [51] WANG, G.W., XIA, J.J., MIAO, C.B., WU, X.L., Environmentally Friendly and Efficient Synthesis of Various 1,4-Dihydropyridines in Pure Water, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 454-459, 2006
- [52] EVDOKIMOV, N.M., MAGEDOV, I.V., KIREEV, A.S., KORNIENKO, A., One-Step, Three-Component Synthesis of Pyridines and 1,4-Dihydropyridines with Manifold Medicinal Utility, *Org. Lett.*, 8, 899-902, 2006

- [53] RONG, L., LI, X., WANG, H., SHI, D., TU, S., ZHUANG, Q., Efficient Synthesis of Tetrahydrobenzo[b]pyrans under Solvent-Free Conditions at Room Temperature, *Synthetic Communications*, 36, 2363-2369, 2006
- [54] SAFAK, C., DOGAN, E., EROL, K., Studies on 2-Ethyl-3-carbomethoxy-4-aryl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline Derivatives and Calcium Modulatory Activities, *Turk J. Chem*, 30, 109-117, 2006
- [55] MIRI, R., JAVIDNIA, K., SARKARZADEH, H., HEMMATEENEJAD, B., Synthesis, Study of 3D Structure and Pharmacological Activities of Lipophilic Nitroimidazolyl-1,4-Dihydropyridines as Calcium Channel Antagonist, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 4842-4849, 2006
- [56] LEE, J.H., Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Fermenting bakers' yeast, *Tetrahedron Lett.*, 46, 7329-7330, 2005
- [57] KO, S., SASTRY, M.N.V., LI, C., YAO, C.F., Molecular Iodine-Catalyzed One-Pot Synthesis of 4-Substituted-1,4-Dihydropyridine Derivatives via the Hantzsch Reaction, *Tetrahedron Lett.*, 46, 5771-5774, 2005
- [58] ZHU, S., TU, S., GAO, Y., MIAO, C., LI, T., ZHANG, X., FANG, F., SHI, D., Synthesis of Bis-1,4-Dihydropyridine Derivatives, *Synthetic Communication*, 35:8, 1011-1015, 2005
- [59] BUDRIESI, R., BISI, A., IOAN, P., RAMPA, A., GOBBI, S., BELLUTI, F., PIAZZI, L., VALENTI, P., CHIARINI, A., 1,4-Dihydropyridine Derivatives as Calcium Channel Modulators: the role of 3-methoxy-flavone Moiety, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13, 3423-3430, 2005
- [60] CHARI, M.A., SYAMASUNDAR, K., Silica gel /NaHSO₄ Catalyzed One-Pot Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines at Ambient Temperature, *Catalysis Communications*, 6, 624-626, 2005
- [61] SALEHI, H., GUO, Q.X., Synthesis of Substituted 1,4-Dihydropyridines in Water Using Phase-Transfer Catalyst Under Microwave Irradiation, *Synthetic Communications*, 34, 4349-4357, 2004
- [62] PADMAVATHI, V., REDDY, B.J.M., SARMA, M.R., PADMAJA, A., Synthesis of Novel Substituted Tetrahydropyridines, Pyrans and Thiopyrans, *Indian J. of Chem.*, 43B, 2459-2463, 2004

- [63] SHI, D., MOU, J., ZHUANG, Q., NIU, L, WU, N., WANG, X., "Three-Component One-Pot Synthesis of 1,4-Dihydropyrano[2,3-c]pyrazole Derivatives in Aqueous Media, *Synthetic Comm.*, 34, 4557-4563, 2004
- [64] KIDWAI, M., RASTOGI, S., MOHAN, R., A Novel Route to New Bis(benzopyrano) Fused Dihydropyridines Using Dry Media, *Bull. Korean, Chem. Soc.*, 25, 119-121, 2004
- [65] TEWARI, N., DWIWEDI, N., TRIPATHI, R.P., Tetrabutylammonium Hydrogen Sulfate Catalyzed Eco-Friendly and Efficient Synthesis of Glycosyl 1,4-Dihydropyridines, *Tetrahedron Lett.*, 45, 9011-9014, 2004
- [66] MIRI, R., JAVIDNIA, K., KEBRIAIE-ZADEH, A., NIKNAHAD, H., SHAYGANI, N., SEMNANIAN, S., SHAFIEE, A., Synthesis and Evolution of Pharmacological Activities of 3,5-dialkyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-nitroimidazole-3,5-pyridine dicarboxylates, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 336, 422-428, 2003
- [67] DONDONI, A., MASSI, A., Decoration of Dihydropyrimidine and Dihydropyridine Scaffolds with Sugars via Biginelli and Hantzsch Multicomponent Reactions: An Efficient Entry to a Collection of Artificial Nucleosides, *Molecular Diversity*, 6, 261-270, 2003
- [68] YADAV, J.S., REDDY, B.V.S., BASAK, A.K., NARSAIAH, A.V., Three-Component Coupling Reactions Ionic Liquids: an Improved Protocol for the Synthesis of 1,4-Dihydropyridines, *Green Chemistry*, 5, 60-63, 2003
- [69] DONDONI, A., MASSI, A., MINGHINI, E., Dihydropyridine C-Glycoconjugates by Hantzsch Cyclocondensation. Synthesis of a C(6)-Glycosylated Nifedipine Analogue, *Helvetica Chimica Acta*, 85, 3331-3348, 2002,
- [70] KAWASE, M., SHAH, A., GAV ERIYA, H., MOTOHASHI, N., SAKAGAMI, H., VARGA, A., MOLNAR, J., 3,5-Dibenzoyl-1,4-Dihydropyridines: Synthesis and MDR Reversal in Tumor Cells, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 1051-1055, 2002
- [71] ASHWORTH, I., HOPES, P., LEVIN, D., PATEL, I., SALLOO, R., An Asymmetric Synthesis of a 4-Substituted-1,4-Dihydropyridine, *Tetrahedron Lett.*, 4931-4933, 2002
- [72] WANG, X.S., SHI, D.Q., TU, S.J., A Convenient Synthesis of 2,4-Diarylpolyhydroquinoline Derivations in the Presence of Ammonium Acetate, *Synthetic Comm.*, 32, 3449-3454, 2002

- [73] TU, S., ZHOU, J., LU, Z., SHI, Z., SHI, D., WANG, S., Condensation of Aromatic Aldehydes with 5,5-Dimethyl-1,3-Cyclohexanedione Without Catalyst, *Synthetic Comm.*, 32, 3063-3067, 2002
- [74] TORCHY, S., CORDONNIER, G., BARBRY, D., EYNDE, J.J.V., Hydrogen Transfer from Hantzsch 1,4-Dihydropyridines to Carbon-Carbon Double Bonds under Microwave Irradiation, *Molecules*, 7, 528-533, 2002
- [75] ZENOUEZ, A. M., OSKUIE, RAISOSSADAT, M., MOLLAZADEH, S., Synthesis of Novel Asymmetrical 1,4-Dihydropyridine Derivatives, *Synthetic Communications*, 35:22, 2895 – 2903, 2005
- [76] BAGLEY, M.C., DALE, J.M., BOWER, J., A New One-Pot Three-Component Condensation Reaction for the Synthesis of 2,3,4,6-tetrasubstituted Pyridines, *Chem. Comm.*, 1682-1683, 2002
- [77] CORREA, W.H., SCOTT, J.L., Solvent Free, Two-Step Synthesis of some Unsymmetrical 4-aryl-1,4-dihydropyridines, *Green Chemistry*, 3, 296-301, 2001
- [78] YADAV, J.S., REDDY, B.V.S., REDDY, P.T., Unprecedented Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines under Biginelli Reaction Conditions, *Synthetic Communications*, 31, 425-430, 2001
- [79] ARMAS, H.N., BLATON, N.M., PEETERS, O.M., RANTER, C.J., SUAREZ, M., OCHOA, E., VERDECIA, Y., SALFRAN, E., Synthesis Crystal Structure, and Molecular Modelling (AM1) of Methyl 6-chloro-4-(2-chlorophenyl)-5-formyl-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate, *J. Chem. Crystallography*, 30, 237-243, 2000
- [80] IGBAL, N., McEWEN, C.A., KNAUS, E.E., Synthesis and Calcium Channel Modulation Effects of Isopropyl 1,4-Dihydro-2,6-Dimethyl-3-Nitro-4-Phenylpyridine-5-Carboxylates Possessing Ortho-, Meta-, and Para-CH₂S(O)_nMe and -S(O)_nMe (n=0-2) Phenyl Substituents, *Drug Developments Research*, 51, 177-186, 2000
- [81] PENDLETON, M.D., BEDDOES, R.L., ANDREW, N.J., BUTTERS, M., JOULE, J.A., Synthesis of some 1,2- and 1,4-Dihydropyridines and X-Ray Crystal Structures of 1-Dimethylamino-5-Ethoxycarbonyl-1,4-Dihydro-3-Methoxycarbonyl-2-Methyl-4-phenylpyridine, 3-Cyano-3,4-Dihydro-5-Methoxycarbonyl-6-Methyl-4-Phenylpyridine-2(1H)-one and 5-Ethoxycarbonyl-1,4-Dihydro-3-Methoxycarbonyl-1,2-Dimethyl-4-Phenylpyridine, *J. Chem. Research (S)*, 86-87, 1997

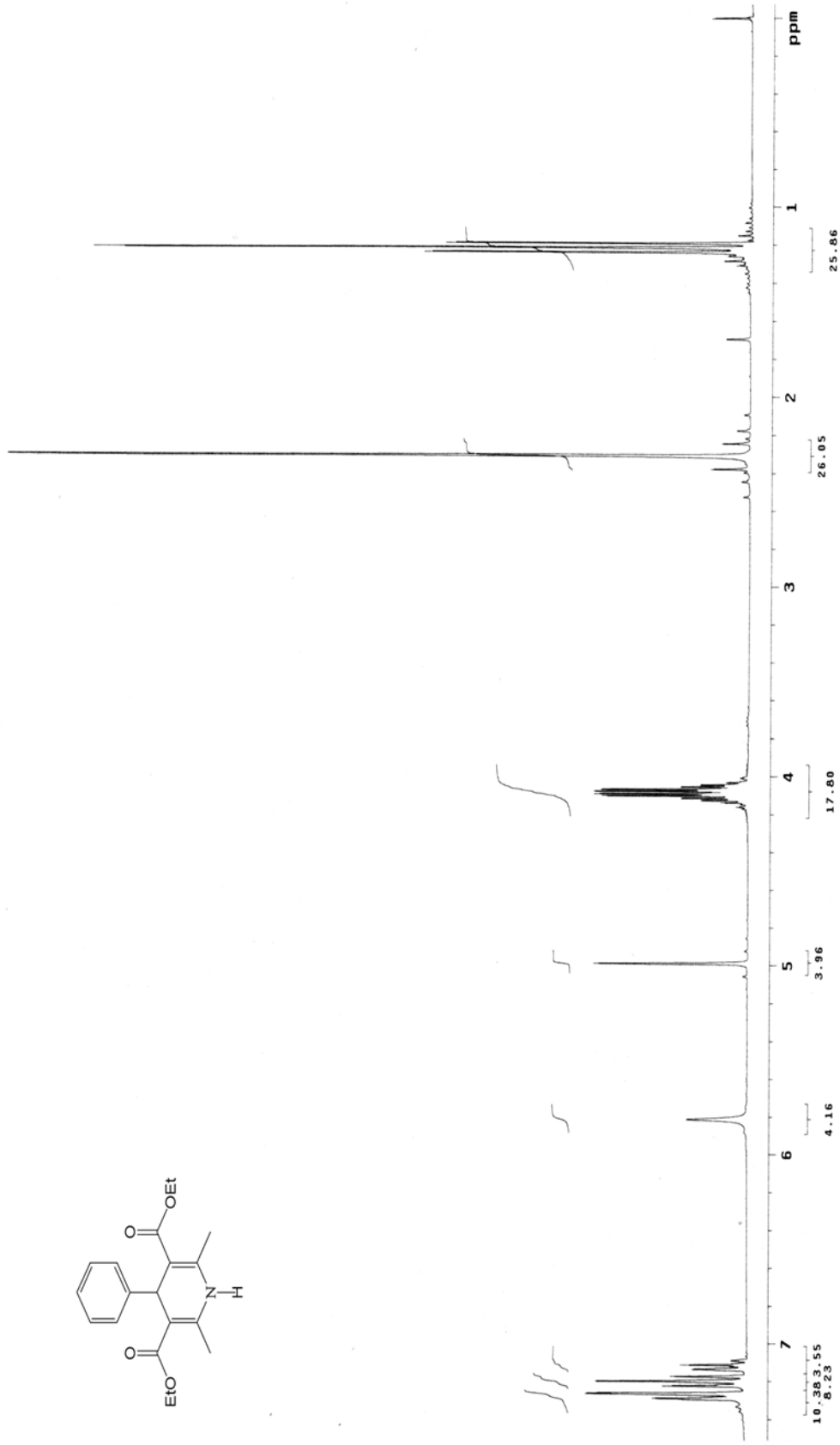
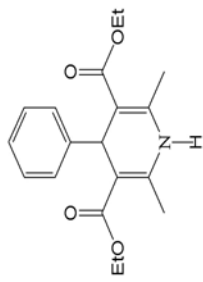
- [82] VERDECIA, Y., SUAREZ, M., MORALES, A., RODRIGUES, E., OCHOA, E., GONZALES, L., MARTIN, N., QUINTEIRO, M., SEOANE, C., SOTO, J.L., Synthesis of Methyl 4-aryl-6-methyl-4,7-dihydro-1H-pyrazolo-[3,4-b]pyridine-5-carboxylates from Methyl 4-aryl-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxylates, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 947-951, 1996
- [83] SHABAANI, A., REZAYAN, A. H., RAHMATI, A., SHARIFI, M., Ultrasound-accelerated Synthesis of 1,4-Dihydropyridines in an Ionic Liquid, Monatshefte für Chemie, 137, 77-81, 2006
- [84] ANNIYAPPAN, M., MURALIDHARAN, D., PERUMAL, P. T., Synthesis Of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Under Microwave Irradiation, Synthetic Communications, 32:4, 659-663, 2002
- [85] OGAWA, T, NAKAZATO, A., TSUCHIDA, K., HATAYAMA, K., Synthesis and Antihypertensive Activities of New 1,4-Dihydropyridine Derivatives Containing Nitrooxyalkylester Moieties at the 3- and 5- position, Chem. Pharm. Bull., 41(6), 1049-1054, 1993
- [86] SABITHA, G., REDDY, G. S. K. K., REDDY, CH. S., YADAV, J. S., A novel TMSI-mediated synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature, Tetrahedron Letters, 44, 4129-4131, 2003
- [87] NAVEEN, S., ANANDALVAR, S. M., PRASAD, J. S., KAKADIYA, R., BARIWAL, J., VIRSODIA, V., SHAH, A., Synthesis and Crystal Structure of a novel substituted 1,4-dihydropyridine, Molecular Crystals and Liquid Crystals, 474:1, 55-65, 2007
- [88] SRIDHARAN, V., PERUMAL, P.T., AVENDANO, C., MENENDEZ, C., A new three-component domino synthesis 1,4-dihydropyridines Tetrahedron Letters. 63, 4407-4413, 2007
- [89] ADIBI, H., HAJIPOUR, A.R., A Convenient and Efficient Protocol for Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Using Benzyltriphenylphosphonium peroxymonosulfate under almost Neutral Reaction Conditions, Bioorganic & Medicinal Chem. Lett., 17, 1008-1012, 2007
- [90] SAINI, A., KUMAR, S., SANDHU, J.S., New Strategy for the Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and Dihydropyrido[2,3-d] pyrimidines Catalyzed by DMSO under Aerobic Conditions, Synthetic Comm., 37, 2317-2324, 2007
- [91] CHEN, Z.Y., ZHANG, W., Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Aqueous Hydrogen Peroxide–Acetic Acid, Chinese Chem. Lett., 18, 1443-1446, 2007

- [92] LIU, Z., YU, W., YANG, L., LIU, Z.L., A Novel Oxidation–Ring-Contraction of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines to Polysubstituted Furans, *Tetrahedron Lett.*, 48, 5321-5324, 2007
- [93] NAGARAJAN, R., ANTHONYRAJ, J.C.A., MURALIDHARAN, D., SAIKUMAR, C., PERUMAL, P.T., A Convenient Method for the Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines with N-Bromo Succinimide, *Indian J. Chem., Sect B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, 45, 826-828, 2006
- [94] BAGLEY, M.C., LUBINU, M.C., Microwave-Assisted Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Using Manganese Dioxide, *Synthesis*, 8, 1283-1288, 2006
- [95] HAN, B., LIU, Z., LIU, Q., YANG, L., LIU, Z.L., YU, W., An Efficient Aerobic Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines, *Tetrahedron Lett.*, 62, 2492-2496, 2006
- [96] ESFAHANI, M.N., MOGHADAM, M., TANGESTANINEJAD, S., MIRKHANI, V., MOMENI, A.R., Rapid and efficient oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with sodium periodate catalyzed by manganese (III) Schiff base complexes, *Bioorganic & Medicinal Chem.*, 14, 2720-2724, 2006
- [97] CAI, X.H., YANG, H.J., ZHANG, G.L., Aromatization of 1,4-Dihydropyridines with Selenium Dioxide, *Canadian J. Chem.*, 83, 273-275, 2005
- [98] HADIZADEH, F., FATEHI-HASSANABAD, Z., BAMSHAD, M., POORSOGHAT, H., FATEHI-HASSANABAD, M., Synthesis and Antihypertensive Activity of New 1,4-Dihydropyridines, *Indian J. Chem. B*, 44B, 2343-2347, 2005
- [99] ZENOUS, A.M., OSKUIE, M.R., MOLLAZADEH, S., Synthesis of Novel Asymmetrical 1,4-Dihydropyridine Derivatives, *Synthetic Comm.*, 35, 2895-2903, 2005
- [100] MEMERIAN, H.R., SADEGHI, M.M., MONEMI, A.R., Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridine Using Barium Manganate, *Synthetic Comm.*, 31, 2241-2244, 2001
- [101] ZOLFIGOL, M.A., KIANY-BORAZJANI, M., SADEGHI, M.M., MOHAMMADPOOR-BALTORK, I., MEMERIAN, H.R., An Efficient Method for the Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines to Their Corresponding Pyridine Derivatives Under Mild and Heterogeneous Conditions, *Synthetic Comm.*, 30, 551-558, 2000

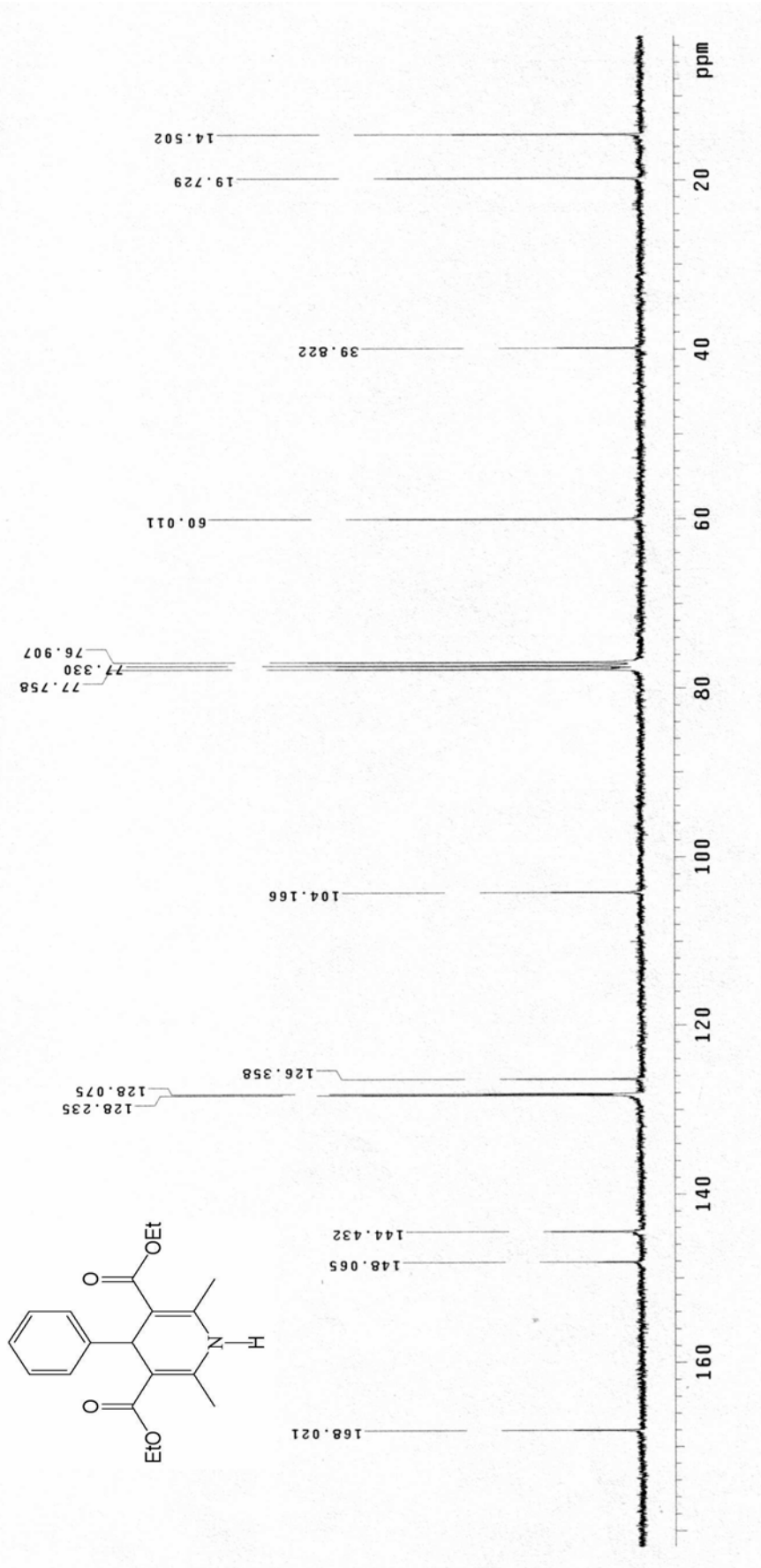
- [102] VARMA, R.S., KUMAR, D., Manganese Triacetate Mediated Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines to Pyridines, *Tetrahedron Lett.*, 40, 21-24, 1999
- [103] WANG, B., HU, Y., HU, H., The Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Tetrakis-Pyridine Cobalt (II) Dichromate(TPCD), *Synthetic Comm.*, 29, 4193-4199, 1999
- [104] SHARMA, S.D., HAZARIKA, P., KONWAR, D., A simple green and one-pot four-component synthesis of 1,4-dihydropyridines and their aromatization, *Catalysis Communications.*, 9, 709-714, 2008
- [105] MUCHCHINTALA, M., SIDDARAH, V., RAO, Y.K., TZENGY, Y.M., SRIDHAR, C., A simple and efficient one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridine using heterogeneous catalyst under solvent-free conditions, *Journal of Molecular Catalysis*, 260, 179-180, 2006
- [106] CHARİ, M.A., SYAMASUNDAR, K., Silica gel /NaHSO₄ catalyzed one-pot synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature, *Catalysis Communications*, 6, 624-626, 2005
- [107] ZOLFİGOL, M.A., SALEHİ, P., CHOĞHAMARANİ, A.G., SAFAİEE, M., SHAHAMİRİAN, M., Silica cromate as a novel oxidizing agent for the oxidation of 1,4-dihydropyridines, *Synthetic Communications*, 37, 1817-1823, 2007
- [108] HASHEMİ, M., GHAFURİ, H., JABERİ, Z., Room temperature catalytic aromatization of Hantzsch 1,4-dihidropyridines by sodium nitrite in the presence of asidic silica gel, *Monatshefte für chemie.*, 137, 197-200.
- [109] ZEYNIZADEH, B., DILMAGHANI, K.A., ROOZIJOY, A., KBrO₃/FeCl₃ as an Efficient Oxidizing System for Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines in Wet Acetonitrile, *J. Chem. Res.*, 10, 657-658, 2005
- [110] TAJBAKSH, M., LAKOURAJ, M.M., KHOJASTEH, V., Caro's acid supported on silica gel. Part 7: A versatile reagent for the aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines under non-aqueous condition and microwave irradiation, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon, the Related Elements*, 179, 463-468, 2004
- [111] LU, J., BAI, Y., WANG, Z., YANG, B., LI, W., Ferric Chloride Hexahydrate: a Convenient Reagent for the Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines, *Synthetic Comm.*, 31, 2625-2630, 2001

- [112] CHAVAN, S.P., DANTALE, S.W., KALKOTE, U.R., JYOTHIRMAI, V.S., KHARUL, R.K., An efficient oxidation of 1,4-dihydropyridines using aqueous tert-butylhydroperoxide, *Synthetic Communications*, 28, 2789-2792, 1998
- [113] BEŞOLUK, Ş., Çözücüsüz Ortamda Dihidropirimidion Bileşiklerinin Zirkonyum Fosfat Katalizörü ile Sentezi, Doktora Tezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya
- [114] TANABE, K., HOLDERICH, W.F., Industrial Application of Solid Acid-Based Catalysts, *Applied Catalysis A*, 181, 399-434, 1999
- [115] SHARGI, H., SARVARI, M.H., ESKANDARI, R., Alumina sulfuric acid as a novel heterogeneous system for esterification of carboxylic acids in solvent free conditions, *Journal of Chemical Research*, 482-485, 2005
- [116] BESOLUK, S., KUCUKISLAMOGLU, M., NEBIOGLU, M., ZENGIN, M., ARSLAN, M., Solvent-Free Synthesis of Dihydropyrimidinones Catalyzed by Alumina Sulfuric Acid at Room Temperature, *J. Iranian Chem. Soc.*, 5, 62-66, 2008
- [117] BERSON, J.A., BROWN, E., Studies on Dihydropyridines The Preparation of Unsymmetrical 4-Aryl-1,4-dihydropyridines by the Hantzsch-Beyer Synthesis, Review, University of Southern California, vol. 77, 444-447, 1955
- [118] www.wikipedia.org, Temmuz, 2008
- [119] HERAVI, M.M., BEHBAHANI, F.K., OSKOOIE, H.A., SOHOAR, R.H., Catalytic Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Ferric Perchlorate in Acetic Acid, *Tetrahedron Lett.*, 46, 2775-2777, 2005
- [120] DUYMUS, H., ARSLAN, M., KUCUKISLAMOGLU, M., ZENGIN, M., Charge transfer complex studies between some non-steroidal anti-inflammatory drugs and π elektron acceptors, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 65, Issue 5, 1120-1124, 2006

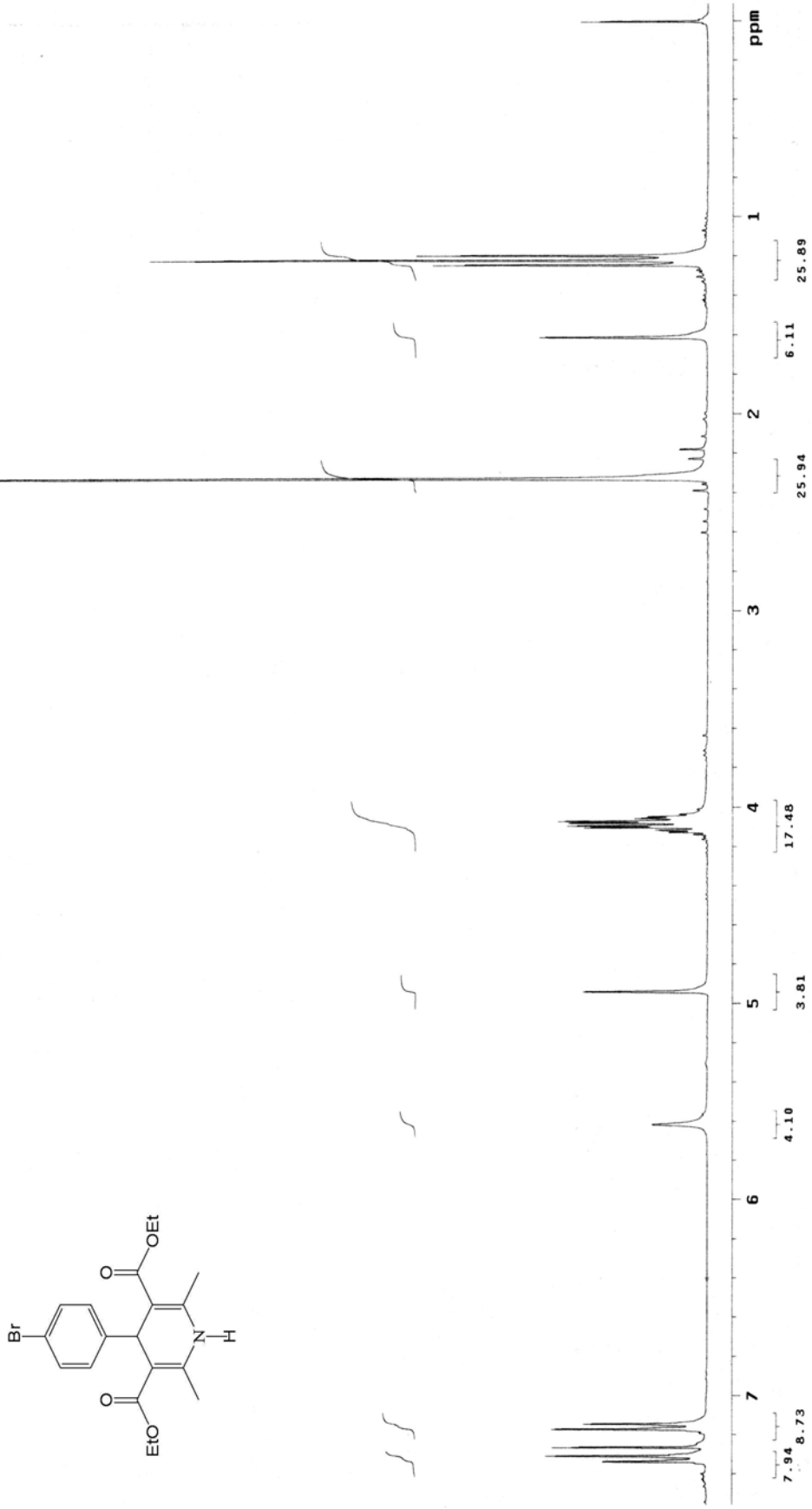
EKLER



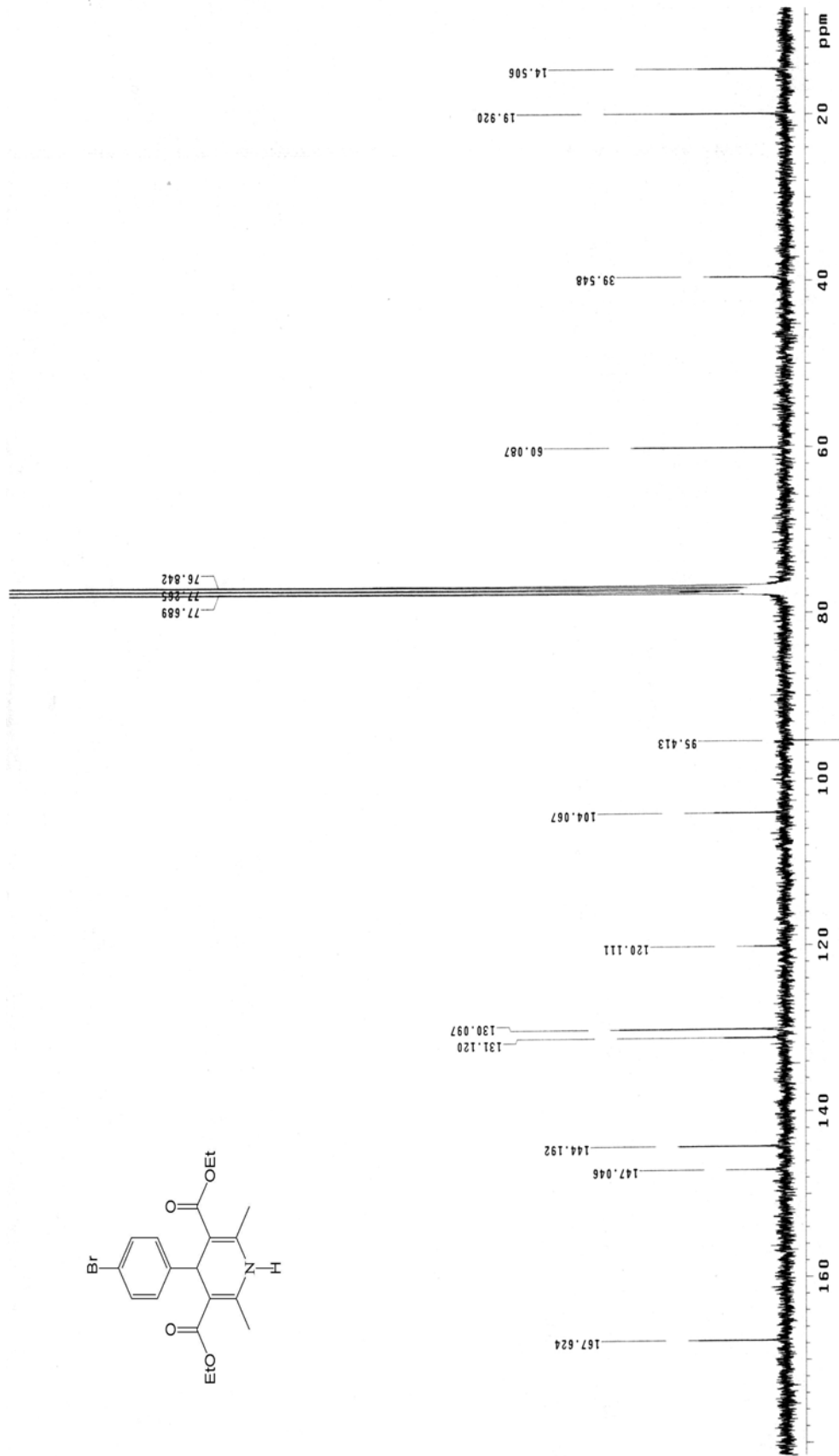
Şekil 1. Diethyl 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat (1a) ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)



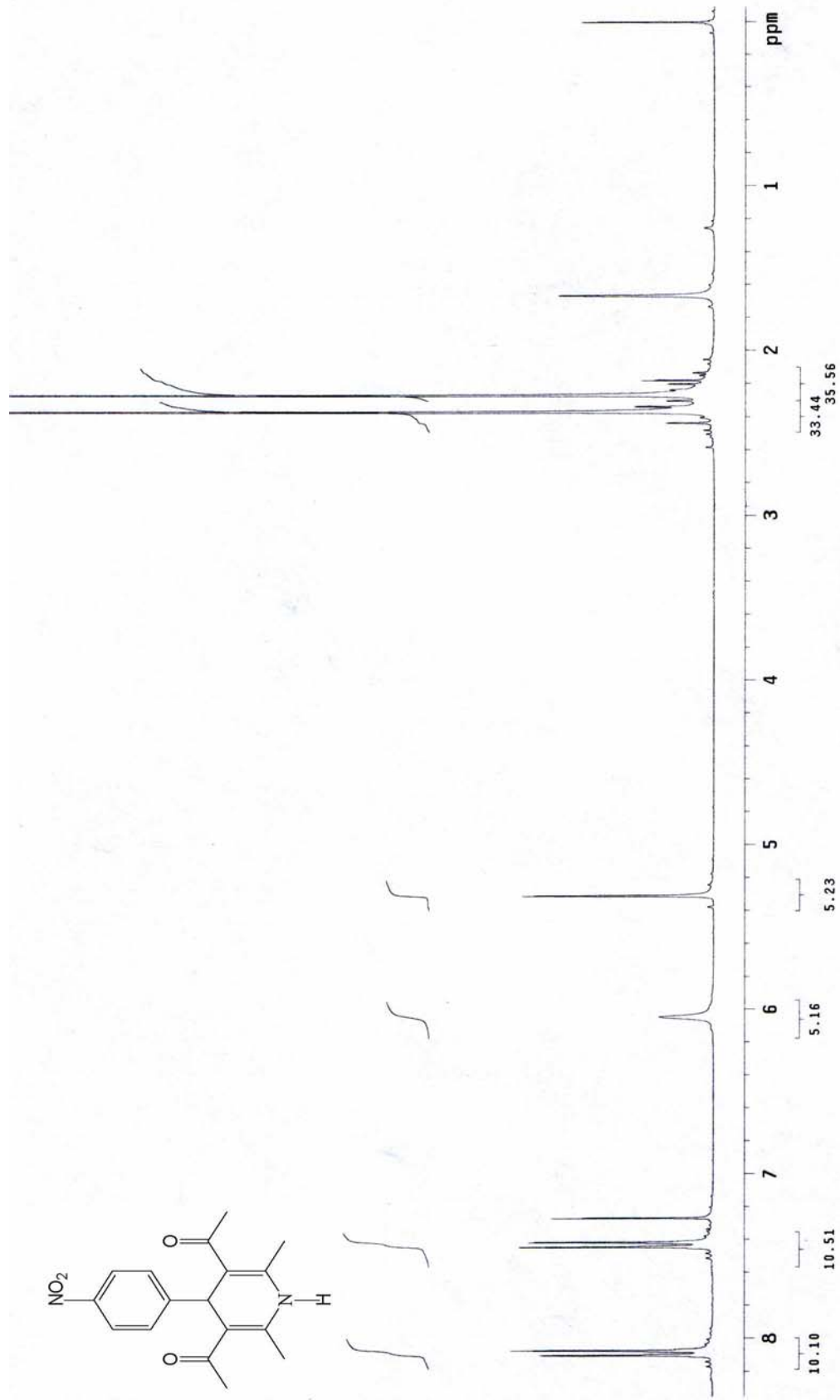
Şekil 2. Dietil-2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat (1a) ¹³C-NMR (75 Mhz, CDCl₃)



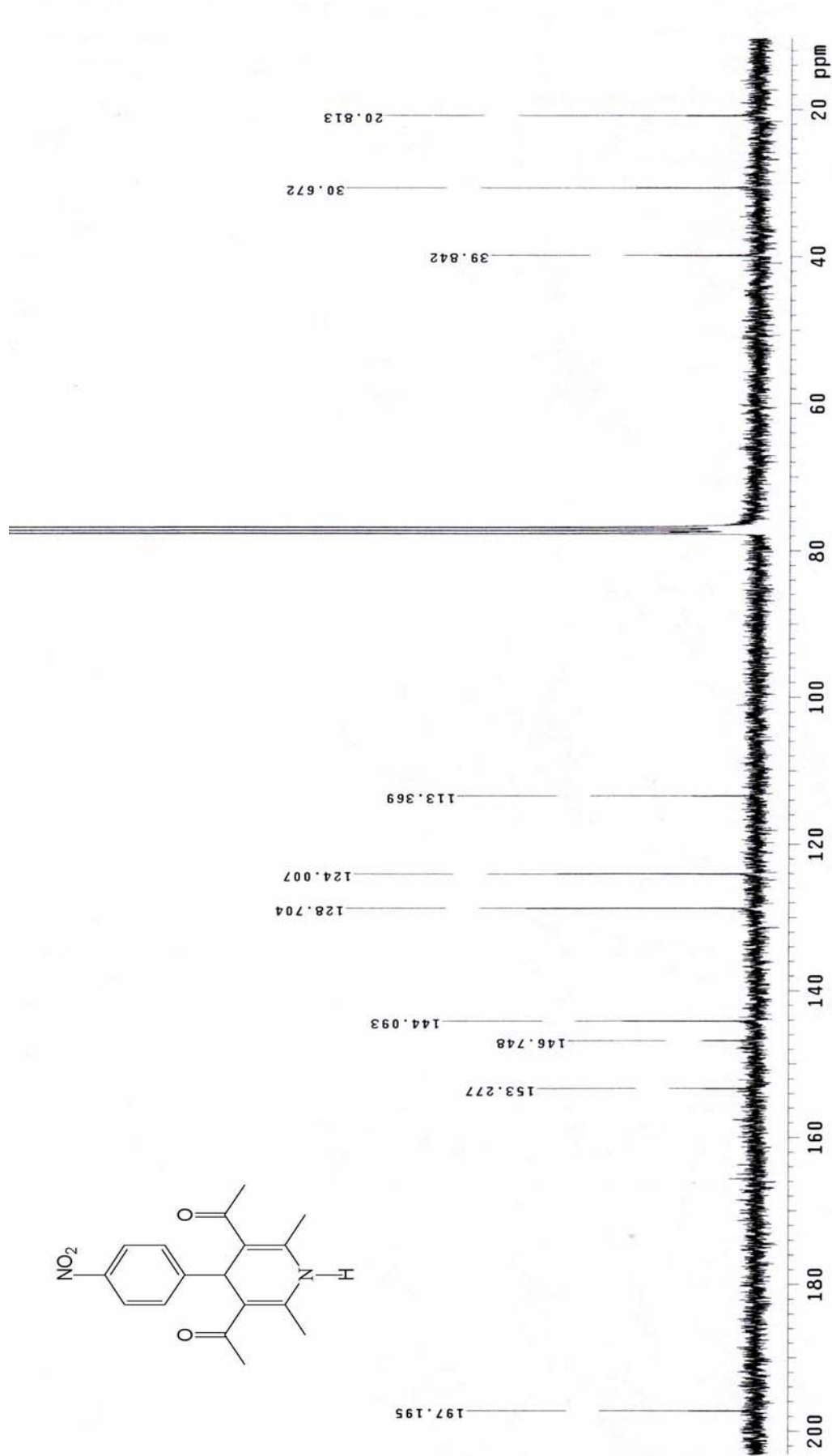
Şekil 3. Dietil 2,6-dimetil-4-(4-bromofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat (1b) ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)



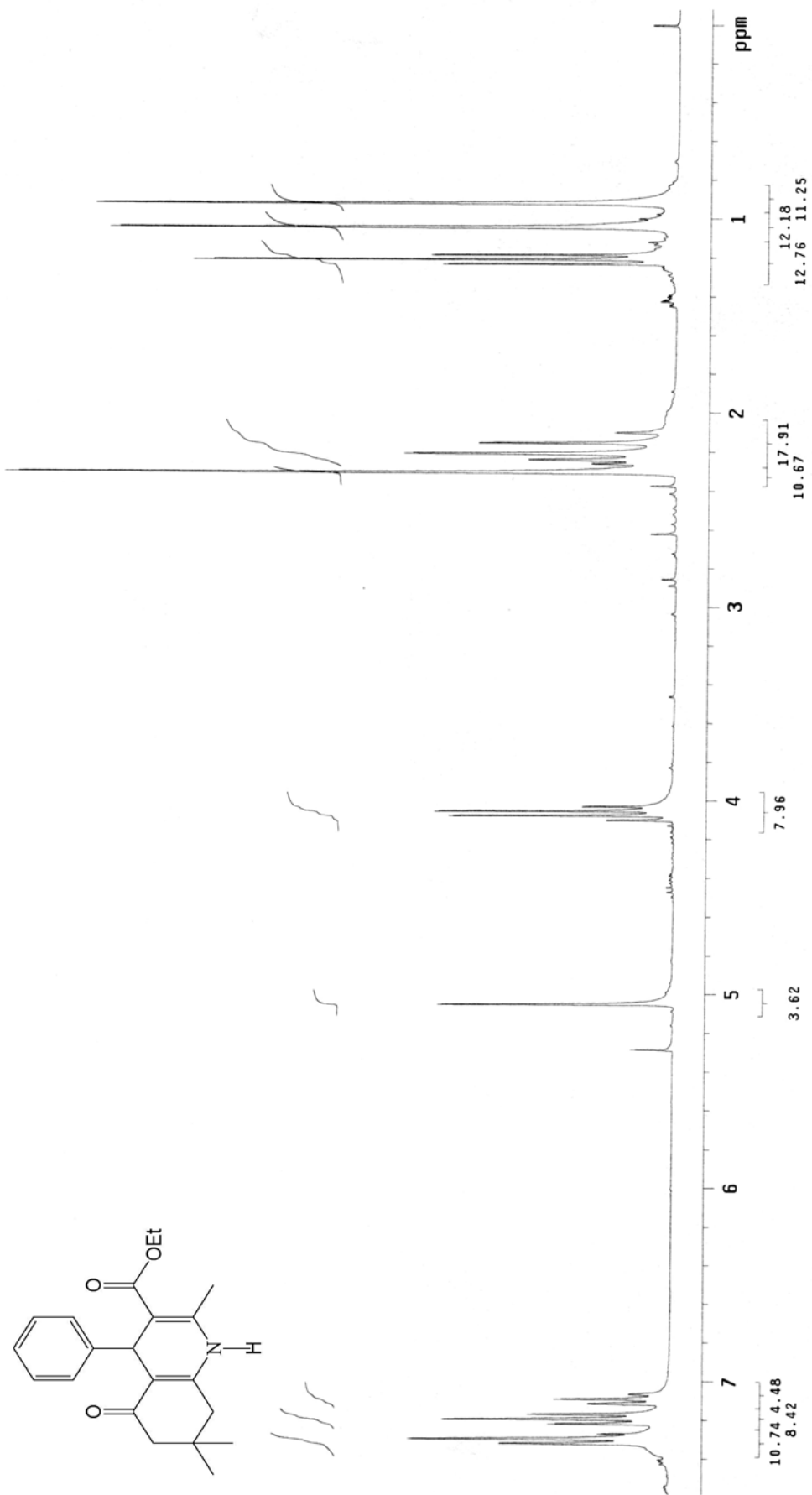
Şekil 4. Dietil-2,6-dimetil-4-(4-bromofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat (1b) ¹³C-NMR spektrumu (75 Mhz, CDCl₃)



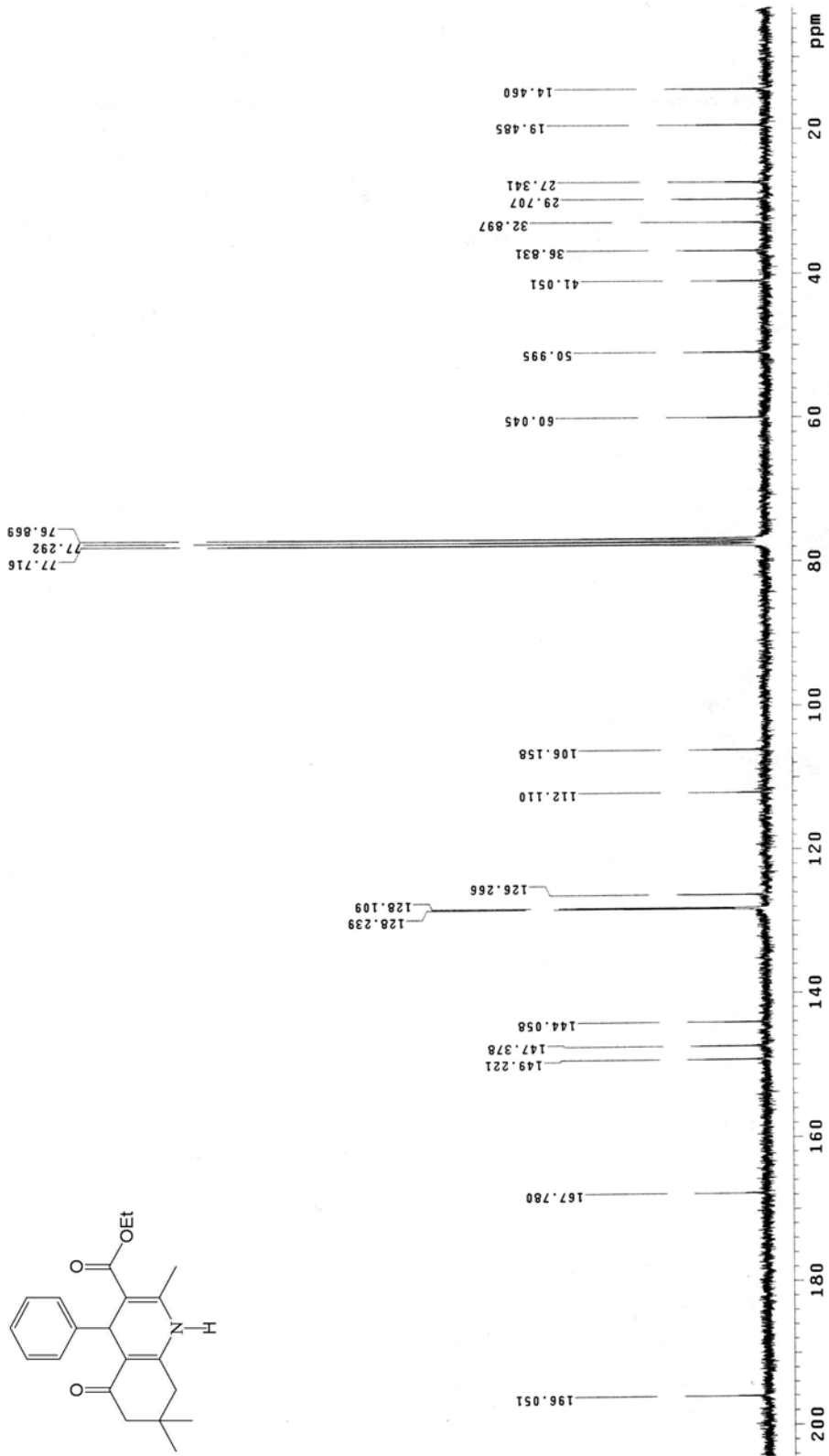
Şekil 5. 1,1-(2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-diil)-diatanon (2a) ¹H-NMR spekturumu (300 Mhz, CDCl₃)



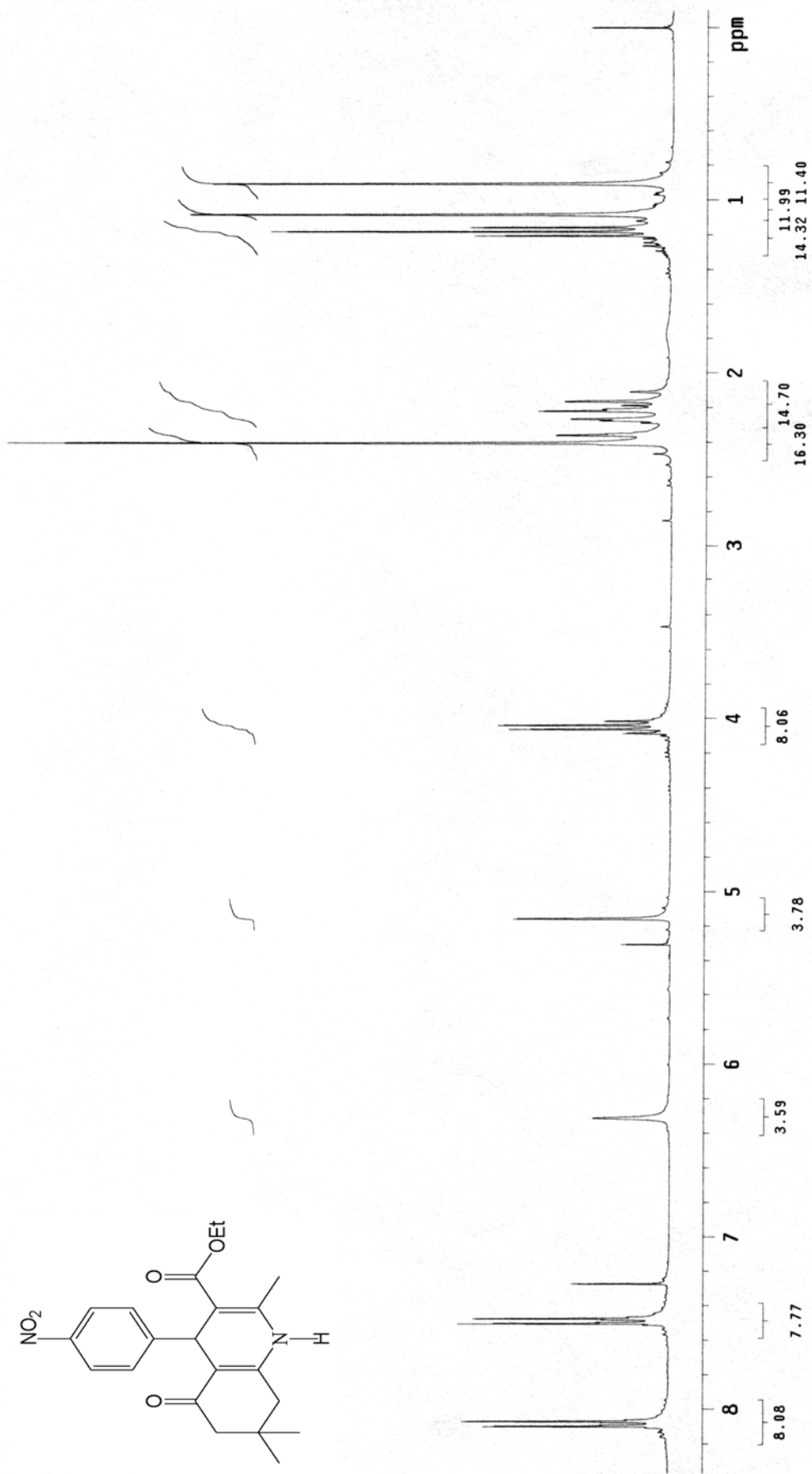
Şekil 6. 1,1-(2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dii)-dietanon (2a) ^{13}C -NMR spektrumu (75 Mhz, CDCl_3)



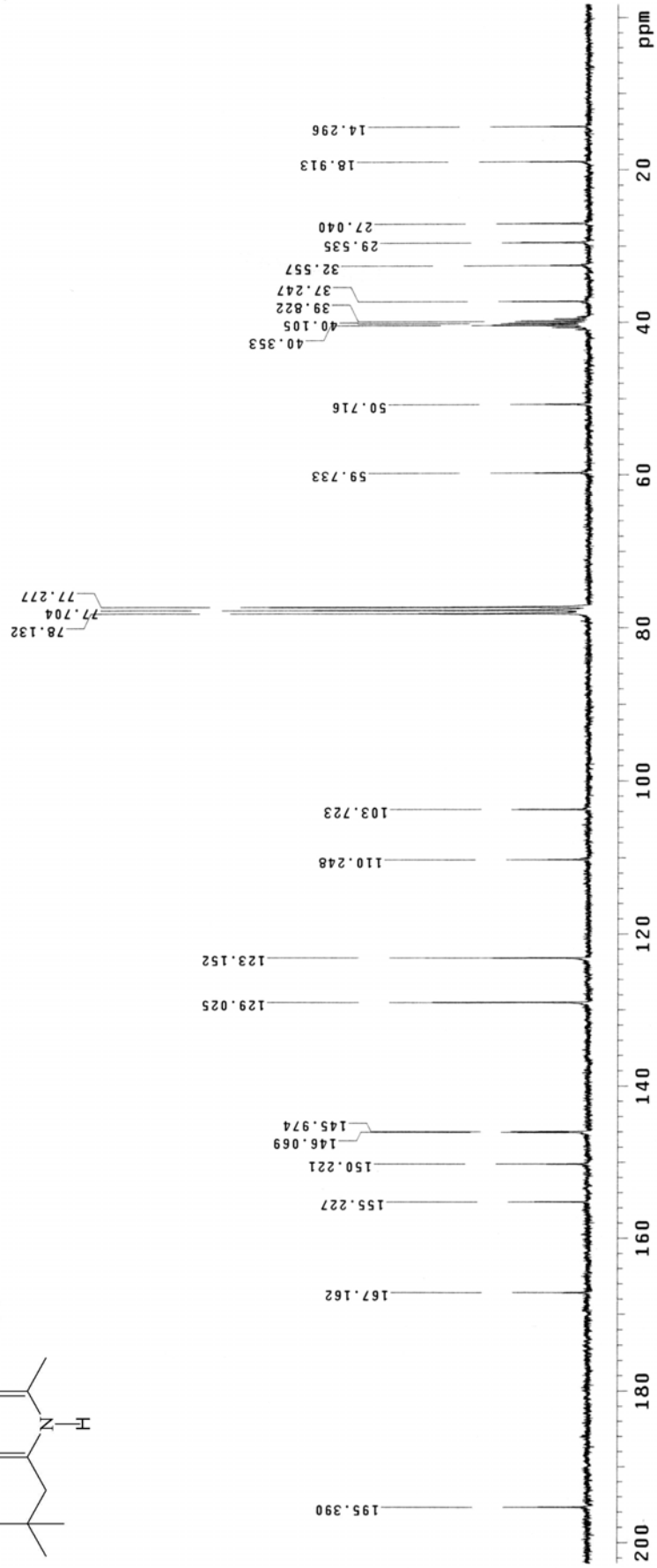
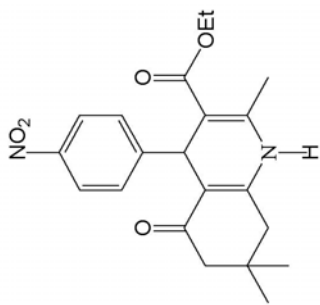
Şekil 7. Etil 2,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3a) ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)



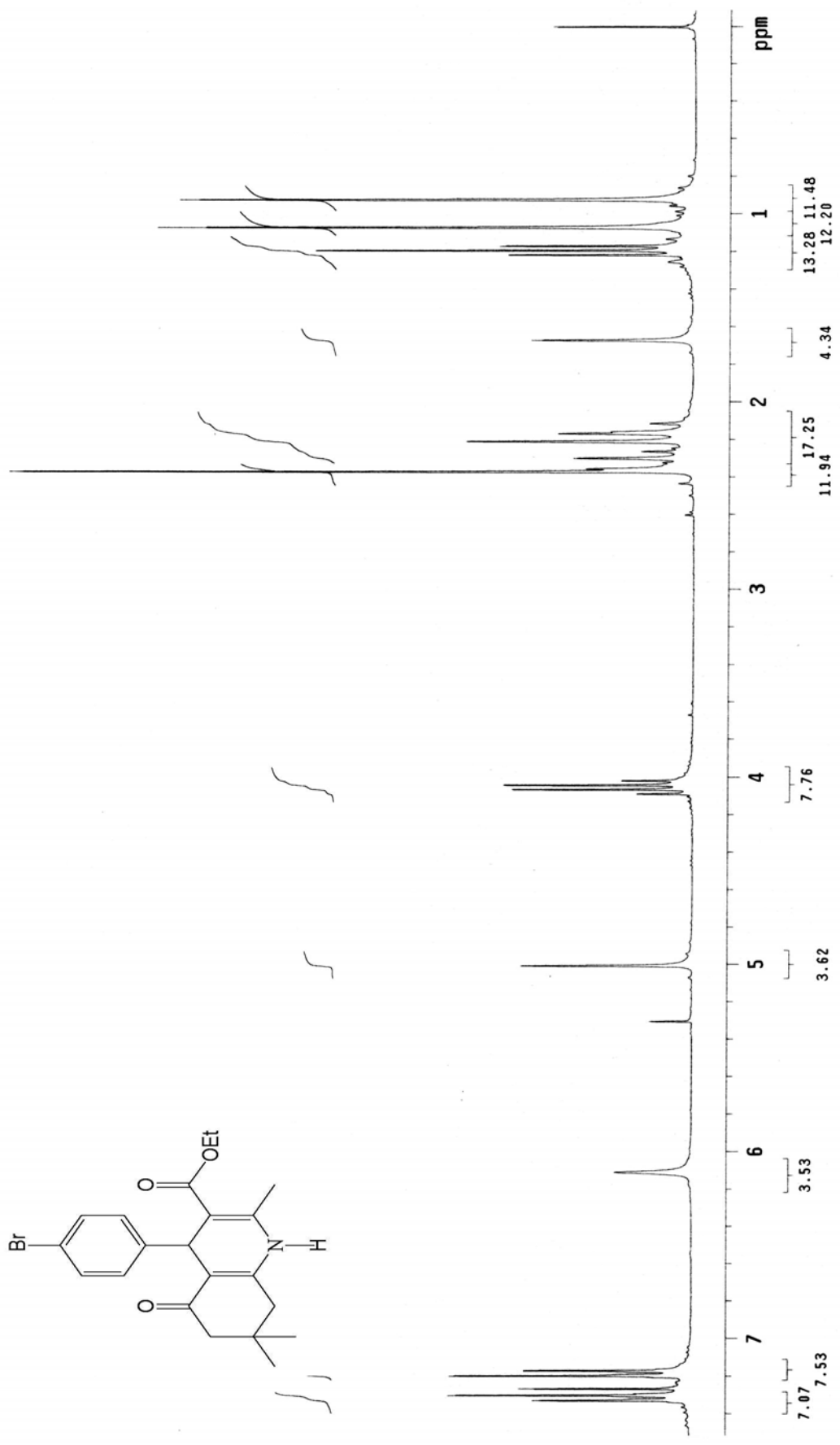
Şekil 8. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3a) ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)



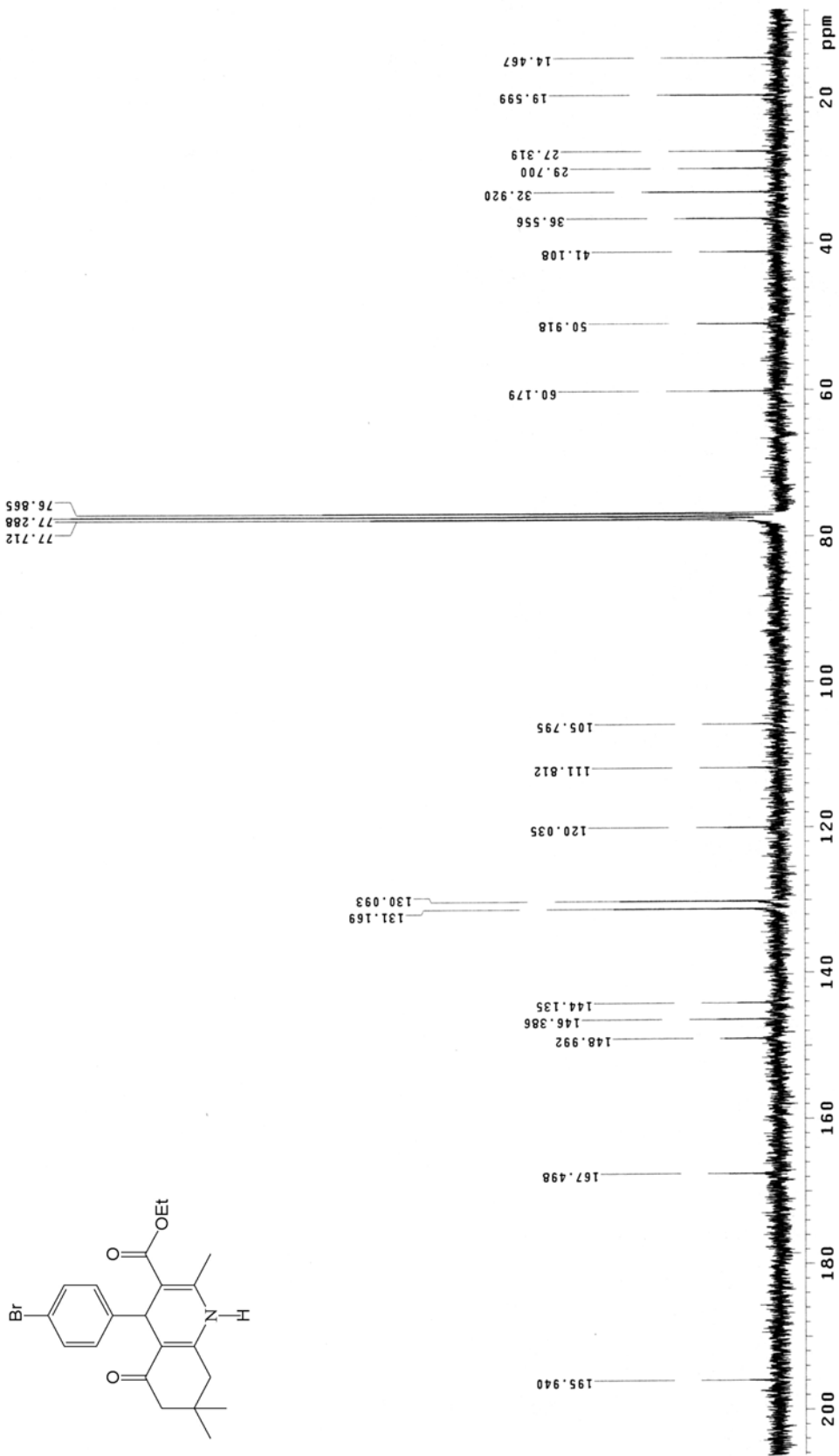
Şekil 9. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3b) ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)

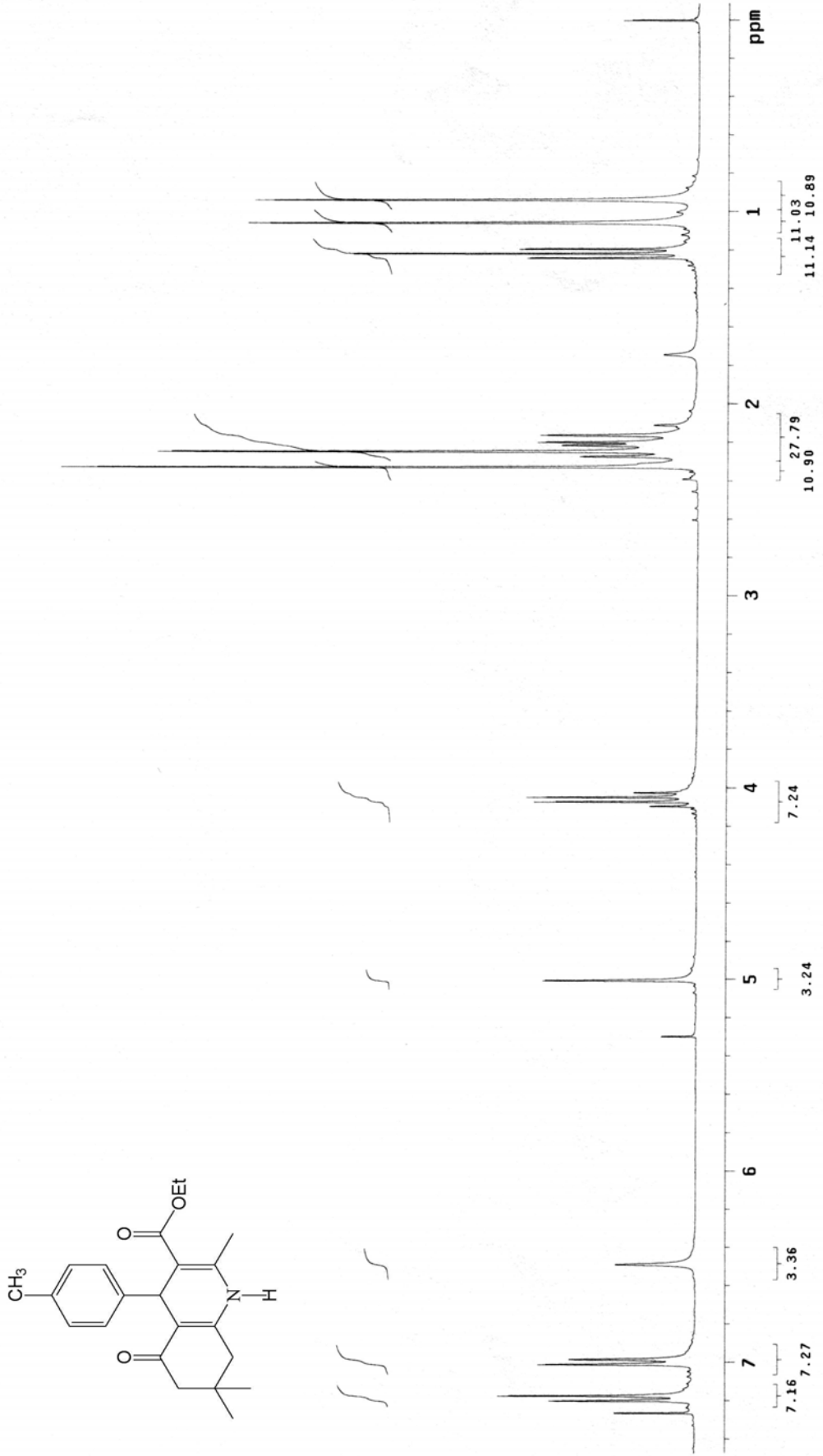


Şekil 10. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3b) ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 -DMSO)

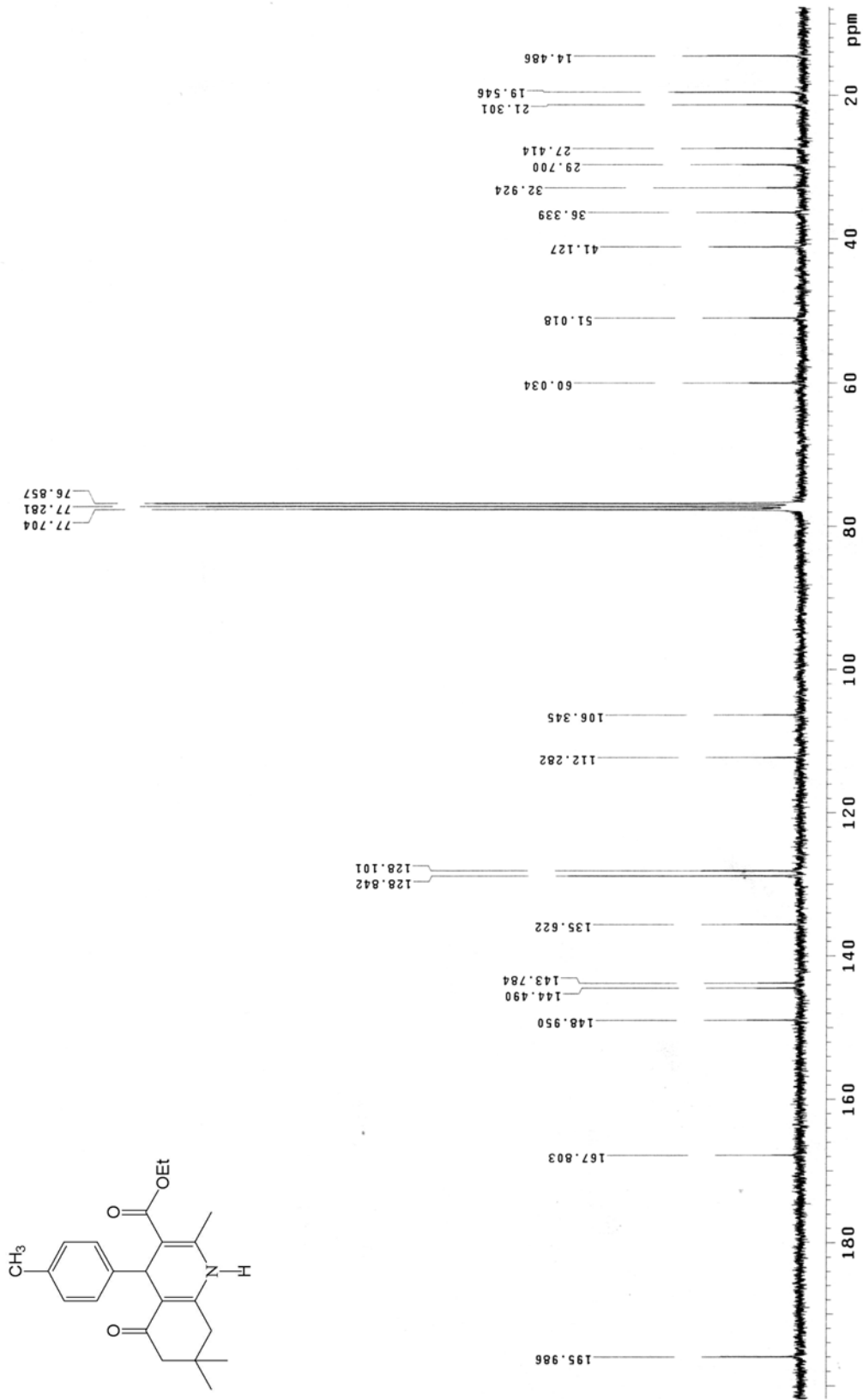


Şekil 11. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-bromofeni)-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3c) ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)

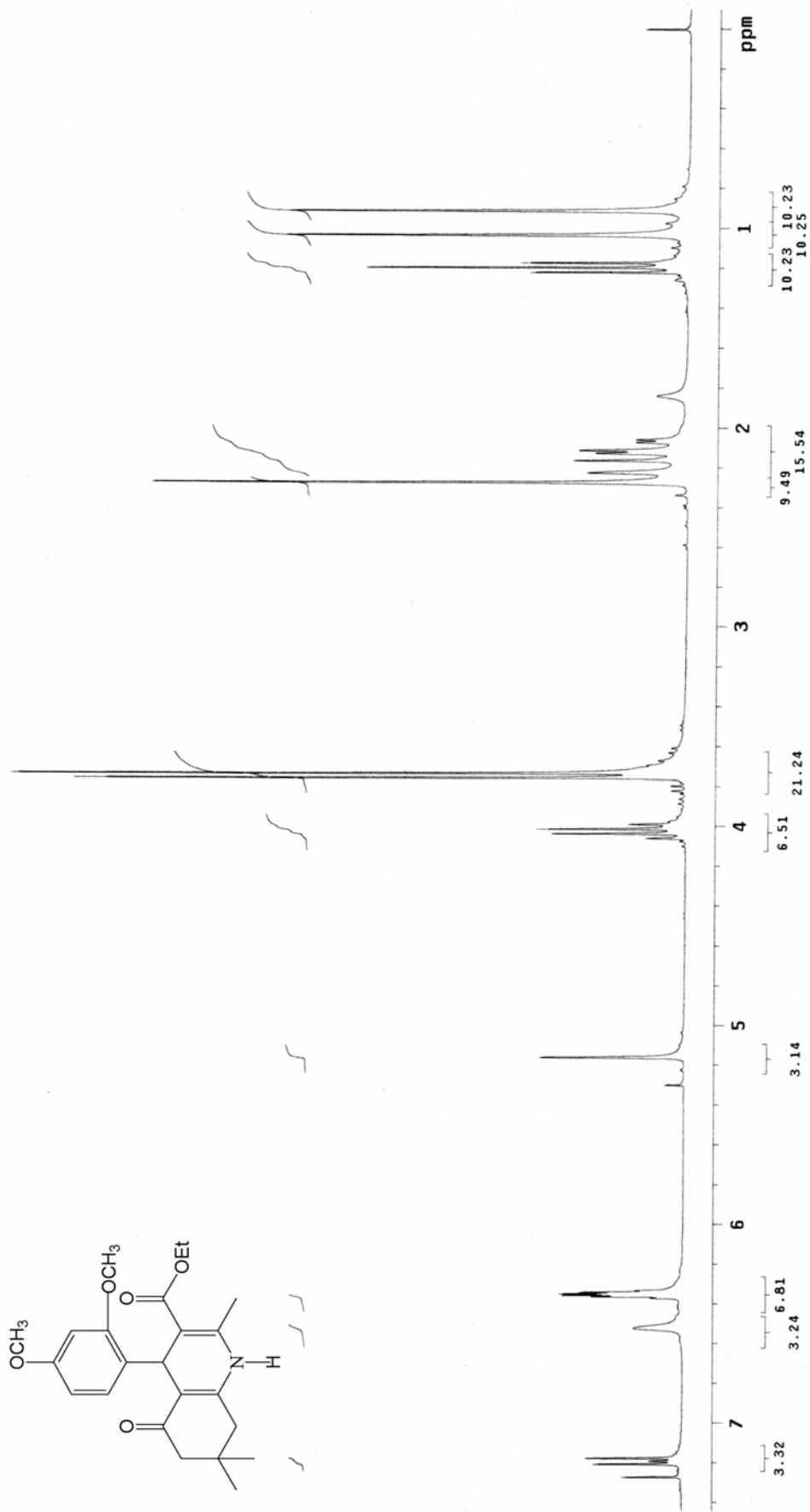
Şekil 12. Etül 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-bromofenil)-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3c) ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)



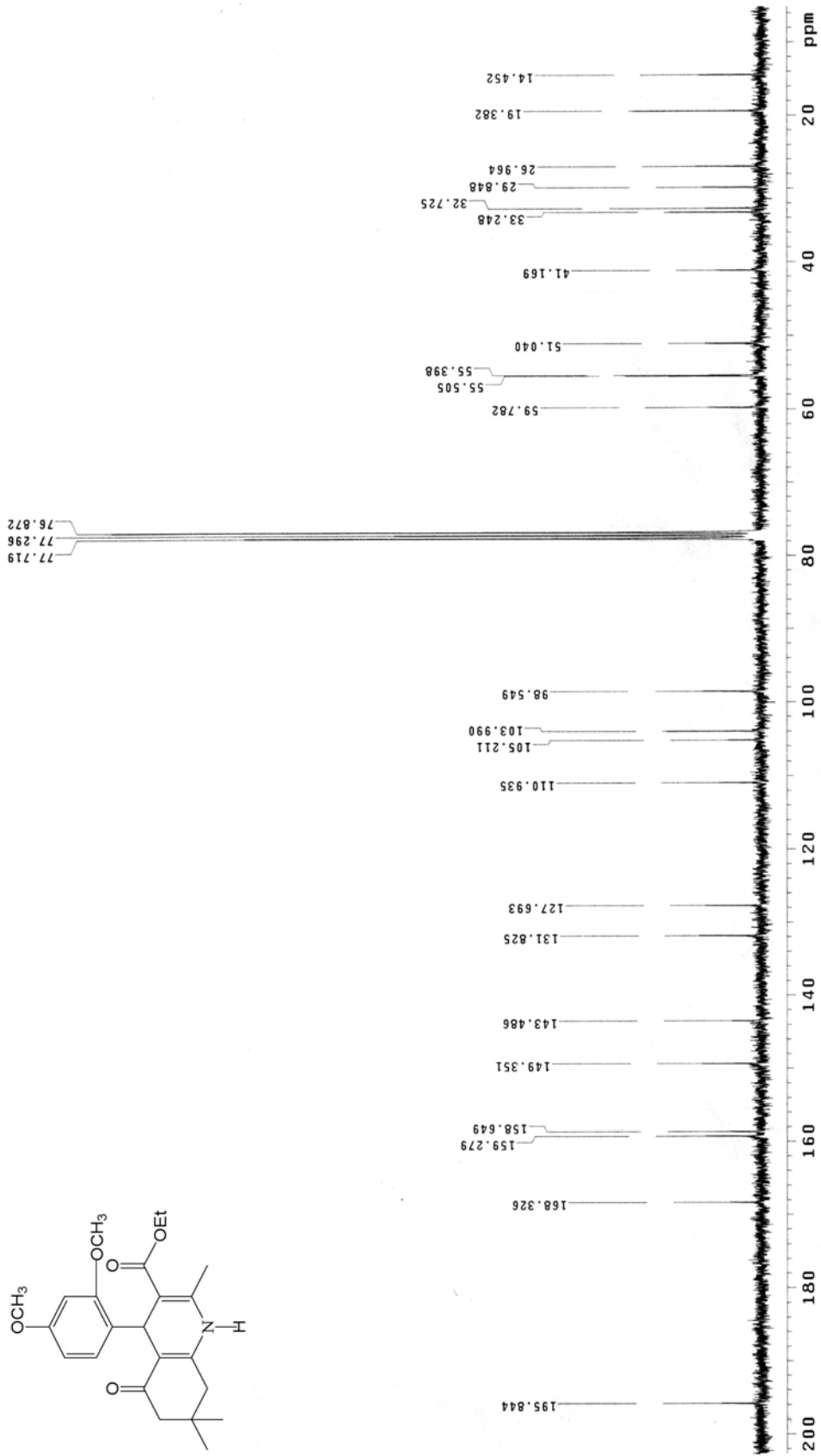
Şekil 13. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-p-toluil-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3d) ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃-DMSO)



Şekil 14. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-p-toluil-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3d) $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)



Şekil 15. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(2,4-dimetoksisfenil)-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-karboksilat (**3e**) ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)



Şekil 16. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(2,4-dimetoksifenil)-1,4,5,6,7,8-hegzahidrokinolin-3-karboksilat (3e) ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)

ÖZGEÇMİŞ

Cüneyt FAYDALI, 19.05.1982'de Sakarya'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Sabihahanım İlköğretim Okulu'nda tamamlayıp lise öğrenimine Mithatpaşa Lisesi'nde başladı. 1999 yılındaki deprem nedeniyle lise son sınıfını Bornova Hayrettin Duran Lisesinde tamamladı. 2000 yılında Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümünü kazanıp 2004 yılında mezun oldu. Askerliğini yapıp daha sonra 2006 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü'nde yüksek lisans yapmaya başladı. Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda hala öğrenimine devam etmektedir.