

T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MUSKARİNİK RESEPTÖRLERİN PİRİDİNYUM TÜREVİ ALLOSTERİK MODÜLATÖRLERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Farmasötik Kimya Programı
DOKTORA TEZİ

Uzm. Ecz. Vildan ALPTÜZÜN (DOYURAN)

111 389

111389

Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. ERÇİN ERCİYAS

İZMİR-2001

Bu çalışmayı, çok değerli bilgi ve yardımlarıyla yöneten E.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Erçin ERCİYES' a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Ayrıca, bu güne kadar, her konuda desteklerini gördüğüm, değerli hocalarım E.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Belkıs GÖZLER'e ve Prof. Dr. Varol PABUÇCUOĞLU' na sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Spektral analizlerimin yapılmasındaki maddi katkılarından dolayı Tübitak'a ve NMR Spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe' ye çok teşekkür ederim.

Çalışmalarında beni her türlü yardımlarıyla destekleyen çalışma arkadaşlarıma ve aileme sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
TEORİK BÖLÜM.....	3
1. Otonom Sinir Sistemi.....	3
1.1. Kolinerjik Reseptörler.....	5
1.1.1. Nikotinic Reseptörler.....	5
1.1.2. Muskarinic Reseptörler.....	5
2. Allosterik Modülasyon.....	8
2.1. Muskarinic Reseptörlerde Allosterik Modülasyon ve Tarihsel Gelişimi.....	9
2.2. Allosterik Bağlanma Yöresinin Yeri.....	15
2.3. Ligandın Disosiasyonu ve Asosiasyonu Üzerine Etkileri.....	16
2.4. Reseptörler Arasındaki Farklılıklar.....	17
2.5. Endojen Allosterik Ligandlar.....	17
2.6. Deneysel Koşulların Etkisi.....	17
2.7. Terapötik Yaklaşım.....	17
2.7.1. Antagonist Olarak Kullanımı.....	17
2.7.2. Asetilkolin Etkisinin Alt-tip Selektif Arttırıcısı Olarak Kullanımı.....	18
2.8. W84 ve DUO Bileşikleri ile Onların Türevleri Üzerine Yapılan Çalışmalar.....	18
3. İlaç Tasarlama Fizikokimyasal Özelliklerin Önemi.....	26
3.1. Hansch Analizi.....	27
3.1.1. Partisyon Katsayısı.....	28
3.1.2. İyonlaşma Değişmezi.....	29
4. Sentez Tepkimeleri.....	30
4.1. Williamson Eter Sentezi.....	30
4.2. Menachutkin Tepkimesi.....	31
5. Planlanan Çalışmanın Amacı ve Önemi.....	33
5.1. Giriş.....	33
5.2. Bu Çalışmada Planlanan Yapısal Değişiklikler.....	34

DENEYSEL BÖLÜM	37
1. Kimyasal Tepkimeler ve Spektral Bulgular.....	37
1.1. Materyal.....	37
1.2. Yöntemler.....	37
1.2.1. Kromatografik Analizler.....	37
1.2.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.).....	37
1.2.1.2. Sütun Kromatografisi.....	38
1.2.2. Spektral Analizler.....	38
1.2.3. Erime Noktası Tayinleri.....	39
1.3 Sentezler ve Spektral Bulgular.....	40
1.3.1. 4-[[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridin Sentezi (1).....	40
1 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	41
1.3.2. 1-(Metil)-4-[[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum İyodür Sentezi (2).....	44
2 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	44
1.3.3. 1-(Etil)-4-[[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum Bromür Sentezi (3).....	49
3 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	49
1.3.4. 1-(Propil)-4-[[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum Bromür Sentezi(4).....	54
4 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	54
1.3.5. 1-(3-Hidroksipropil)-4-[[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum Bromür Sentezi (5).....	59
5 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	59
1.3.6. 1-(Karboksimetil)-4-[[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum Bromür Sentezi (6).....	64
6 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	64
1.3.6 1-(3-Fenilpropil)-4-[[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum Bromür Sentezi (7).....	69
7No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	69
1.3.8. 3-(<i>p</i> -Metoksifenil)propil Bromür Sentezi (8a).....	74
8a Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	74
1.3.9. 3-(<i>p</i> -Metoksifenil)propil-4-[[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum Bromür Sentezi (8).....	78
8 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları.....	78
1. 3.10.1-(3-Bromopropil)piridinyum Bromür Sentezi (9a).....	83
9a Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	83
1.3.11. 1-[3-(Piridinyum-1-il)propil]-4-[[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum Bromür Sentezi (9).....	86
9 No lu Bileşiğinin Spektral Bulguları.....	86

1.3.1.12. 1-(Etiloksikarbonil)propil-4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum Bromür	
Sentezi (10)	91
10 No lu Bileşiminin Spektral Bulguları.....	91
1.3.1.13. 1-(N,N,N-trietilpropilamonyum-3-İl)-4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum	
Bromür Sentezi (11)	96
11 No lu Bileşiminin Spektral Bulguları	96
2. Piridinyum Türevi Bileşiklerin Dağılım Katsayılarının (log P) Saptanması.....	101
2.1. Materyal.....	101
2.2. Yöntem	101
2.2.1. Fosfat Tampon Çözeltilisinin Hazırlanması	101
2.2.2. Dağılım Katsayılarının Deneysel Olarak Saptanması	102
TARTIŞMA SONUÇ	103
1. 1 No lu Bileşiminin Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi	105
2. 2, 3, 4 No lu Bileşiklerin Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi	108
3. 5 No lu Bileşiminin Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi	110
4. 6 No lu Bileşiminin Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi	111
5. 8a ve 9a Ara ürünlerin Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi.....	113
6. 7 ve 8 No lu Bileşiklerin Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi.....	114
7. 9 No lu Bileşiminin Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi	116
8. 10 No lu Bileşiminin Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi	118
9. 11 No lu Bileşiminin Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi	119
ÖZET	120
SUMMARY	121
KAYNAKLAR	122
ÖZGEÇMİŞ	123

ŞEKİL, ŞEMA, TABLO VE SPEKTRUMLAR**ŞEKİLLER**

Şekil 1. Somamotor ve Otonomik Sinir Sistemi ile İlgili Birinci ve İkinci Sıra Nöronların Konumları, Sinir Uçlarından Salınan Nörotransmitterle ve Etkiledikleri Reseptör Tipleri.....	4
Şekil 2. Nikotinik ve Muskarinik Reseptör Şekli.....	7
Şekil 3. Allosterik Moleküller Tarafından Proteinlerin İnaktivasyonu.....	9
Şekil 4. Gallamin ve Alkuronyumun NMS Bağlanım Konsantrasyon Eğrisi.....	11
Şekil 5. Reseptör-Antagonist ve Alkuronyum Arasındaki Etkileşme Modeli.....	13
Şekil 6. Bazı Allosterik Modülatörlerin Yapısal Formülleri.....	14
Şekil 7. W 84 Bileşiği Üzerinde Yapılan Değişiklikler.....	20-21
Şekil 8. DUO 3, W DUO, DUO W Bileşikleri.....	22
Şekil 9. DUO 3 Bileşiği Üzerinde Yapılan Değişiklikler.....	23
Şekil 10. TMB4 Bileşiği ve Bu Bileşik Üzerinde Yapılan Değişiklikler.....	24
Şekil 11. Eter Sentezinin Tepkime Mekanizması.....	31
Şekil 12. Sonuç Bileşiklerinin Molekül Yapısı.....	120

ŞEMALAR

Şema 1. Genel Sentez Yöntemi.....	32
Şema 2. 1 No lu Bileşiğin Kütle Parçalanma Şeması.....	107

TABLolar

Tablo 1. Son Ürünlerin Deneysel Olarak Tespit Edilen Partisyon Katsayıları.....	102
Tablo 2. Sentez Maddelerinin Kristallendirme Çözücüsü, Reaksiyon Süresi, Verimi ve Erime Derecesi.....	100
Tablo 3. İzomerlerin Birbirlerine Göre Oranları.....	104

SPEKTRUMLAR

Spektrum No 1. 1 No lu Bileşiğin UV Spektrumu.....	42
Spektrum No 2. 1 No lu Bileşiğin IR Spektrumu.....	42
Spektrum No 3. 1 No lu Bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu.....	43
Spektrum No 4. 1 No lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.....	43
Spektrum No 5. 2 No lu Bileşiğin UV Spektrumu.....	46
Spektrum No 6. 2 No lu Bileşiğin IR Spektrumu.....	46
Spektrum No 7. 2 No lu Bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu.....	47
Spektrum No 8. 3 No lu Bileşiğin ¹³ C NMR Spektrumu.....	47

Spektrum No 9. 2 No lu Bileşimin Kütle Spektrumu	48
Spektrum No 10. 3 No lu Bileşimin UV Spektrumu.....	51
Spektrum No 11. 3 No lu Bileşimin IR Spektrumu	51
Spektrum No 12. 3 No lu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu.....	52
Spektrum No 13. 3 No lu Bileşimin ^{13}C NMR Spektrumu	52
Spektrum No 14. 4 No lu Bileşimin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu.....	53
Spektrum No 15. 4 No lu Bileşimin Kütle Spektrumu	53
Spektrum No 16. 4 No lu Bileşimin UV Spektrumu.....	56
Spektrum No 17. 4 No lu Bileşimin IR Spektrumu	56
Spektrum No 18. 4 No lu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu.....	57
Spektrum No 19. 4 No lu Bileşimin ^{13}C NMR Spektrumu	57
Spektrum No 20. 4 No lu Bileşimin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu.....	58
Spektrum No 21. 4 No lu Bileşimin Kütle Spektrumu	58
Spektrum No 22. 5 No lu Bileşimin UV Spektrumu.....	61
Spektrum No 23. 5 No lu Bileşimin IR Spektrumu	61
Spektrum No 24. 5 No lu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu.....	62
Spektrum No 25. 5 No lu Bileşimin ^{13}C NMR Spektrumu	62
Spektrum No 26. 5 No lu Bileşimin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu.....	63
Spektrum No 27. 5 No lu Bileşimin Kütle Spektrumu	63
Spektrum No 28. 6 No lu Bileşimin UV Spektrumu.....	66
Spektrum No 29. 6 No lu Bileşimin IR Spektrumu	66
Spektrum No 30. 6 No lu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu.....	67
Spektrum No 31. 6 No lu Bileşimin ^{13}C NMR Spektrumu	67
Spektrum No 32. 6 No lu Bileşimin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu.....	68
Spektrum No 33. 6 No lu Bileşimin Kütle Spektrumu	68
Spektrum No 34. 7 No lu Bileşimin UV Spektrumu.....	71
Spektrum No 35. 7 No lu Bileşimin IR Spektrumu	71
Spektrum No 36. 7 No lu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu.....	72
Spektrum No 37. 7 No lu Bileşimin ^{13}C NMR Spektrumu	72
Spektrum No 38. 6 No lu Bileşimin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu.....	73
Spektrum No 39. 7 No lu Bileşimin Kütle Spektrumu	73
Spektrum No 40. 8a No lu Bileşimin UV Spektrumu.....	76
Spektrum No 41. 8a No lu Bileşimin IR Spektrumu	76
Spektrum No 42. 8a No lu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu.....	77
Spektrum No 43. 8 No lu Bileşimin UV Spektrumu.....	80
Spektrum No 44. 8 No lu Bileşimin IR Spektrumu	80
Spektrum No 45. 8 No lu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu.....	81
Spektrum No 46. 8 No lu Bileşimin ^{13}C NMR Spektrumu	81

Spektrum No 47. 8 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu	82
Spektrum No 48. 9a No lu Bileşğin UV Spektrumu.....	84
Spektrum No 49. 9a No lu Bileşğin IR Spektrumu	84
Spektrum No 50. 9a No lu Bileşğin ¹ H NMR Spektrumu.....	85
Spektrum No 51. 9 No lu Bileşğin UV Spektrumu.....	88
Spektrum No 52. 9 No lu Bileşğin IR Spektrumu	88
Spektrum No 53. 9 No lu Bileşğin ¹ H NMR Spektrumu.....	89
Spektrum No 54. 9 No lu Bileşğin ¹³ C NMR Spektrumu.....	89
Spektrum No 55. 9 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu	90
Spektrum No 56. 10 No lu Bileşğin UV Spektrumu.....	93
Spektrum No 57. 10 No lu Bileşğin IR Spektrumu	93
Spektrum No 58. 10 No lu Bileşğin ¹ H NMR Spektrumu.....	94
Spektrum No 59. 10 No lu Bileşğin ¹³ C NMR Spektrumu	94
Spektrum No 60. 10 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu	95
Spektrum No 61. 11 No lu Bileşğin UV Spektrumu.....	98
Spektrum No 62. 11 No lu Bileşğin IR Spektrumu	98
Spektrum No 63. 11 No lu Bileşğin ¹ H NMR Spektrumu.....	99
Spektrum No 64. 11 No lu Bileşğin ¹³ C NMR Spektrumu	99
Spektrum No 65. 11 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu.....	100

GİRİŞ

Her hücre, doku, organ veya bütün vücudun süregelen yaşamı, önceden belirlenmiş hızda oluşan biyokimyasal tepkimelere bağlıdır. Bu tepkimeler sinir sistemi, çeşitli hormonlar ve enzimler tarafından yönlendirilir.

Hastalık, genelde bu tepkimelerin oranındaki veya bu ürünlerin konsantrasyonlarındaki bozulmalarla ortaya çıkar ve tanımlanır. Böylece birçok ilaç, sağlık için gerekli olan biyokimyasal tepkimeleri düzenleyerek etki oluştururlar.

Bazı ilaçlar substrat veya biyokimyasal reaksiyonları katalizlemesinden sorumlu enzim inhibitörleri olarak işlev görürler. Diğer medisinal ajanlar; hormonları, tepkimelerin sinir sistemi tarafından kontrolünü veya biyolojik tepkileri etkilemektedir (12).

İlaçların rasyonel olarak dizayn edilmesi için ilaçların etkilediği kimyasal mekanizmaları ve düzenleyici yöntemlerin uygulandığı mekanizmaları anlamak gerekir.

Biyolojik bir tepki oluşturabilmek için, bir kimyasal, öncelikle bir makromolekülle etkileşmeli veya tepkimeye girmelidir. Bu makromolekül bir enzim olabilir ya da bir reseptör içerebilir. İlaç-reseptör etkileşmeleri reseptörde iki tip değişikliğe neden olur (41):

- Hücrede mevcut oluşumlarda kimyasal değişikliklere yol açar
- Reseptör konformasyonlarında değişiklik meydana getirir.

Reseptör konformasyonunda değişiklik meydana getirerek ilacın reseptörde bağlı kalma süresini arttırarak ya da azaltarak ilacın etkinliğinin artmasını sağlayan maddeler allosterik modülatörlerdir. Bir grup allosterik modülatör muskarinik asetilkolin reseptörlerinde etki göstermektedir (41).

Günümüzde tarım ilaçlarından kaynaklanan milyonlarca zehirlenme vakası görülmektedir. Özellikle ülkemizde önemli bir sağlık sorunudur. Tarımsal ilaçlamada kullanılan organofosfatlı maddeler olarak bilinen bu maddelerin toksisitesi çok yüksektir. Toksisitesi en yüksek olan ve sinir gazı adı verilen tabun, sarin ve soman bileşikleri savaşlarda kimyasal silah olarak kullanılmıştır. Bu bileşiklerin meydana getirdiği zehirlenme, asetilkolinesterazın irreversibl blokajı sonucunda ortamda biriken aşırı miktardaki asetilkolinden kaynaklanmaktadır. Tedavi amacıyla hastaya atropin ve piralidoksim gibi esteraz reaktivatörleri verilmektedir. Asetilkolinin etkilerinin ortadan kaldırılması amacıyla verilen atropinden kaynaklanan birçok ciddi yan etki ortaya çıkabilmektedir. Allosterik madde, atropinin reseptörden disosiasyonunu geciktirmesinden dolayı, beraber kullanıldığında, atropinin etkinliğini arttırmaktadır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda muskarinik reseptörlerin yapısı tam olarak saptanamamıştır ve reseptör proteini yapısından yararlanarak güçlü allosterik modülatörleri dizayn etmek mümkün olamamıştır. Bu yüzden çalışmamızda organofosfat zehirlenmelerinde daha önceden allosterik etkisi saptanan bir kimyasal yapı lider bileşik olarak seçilmiş ve moleküler modifikasyonla bir grup bileşiğin tasarımı yapılarak sentezlenmeleri ve bir fizikokimyasal parametre ile ilişkileri amaçlanmıştır.

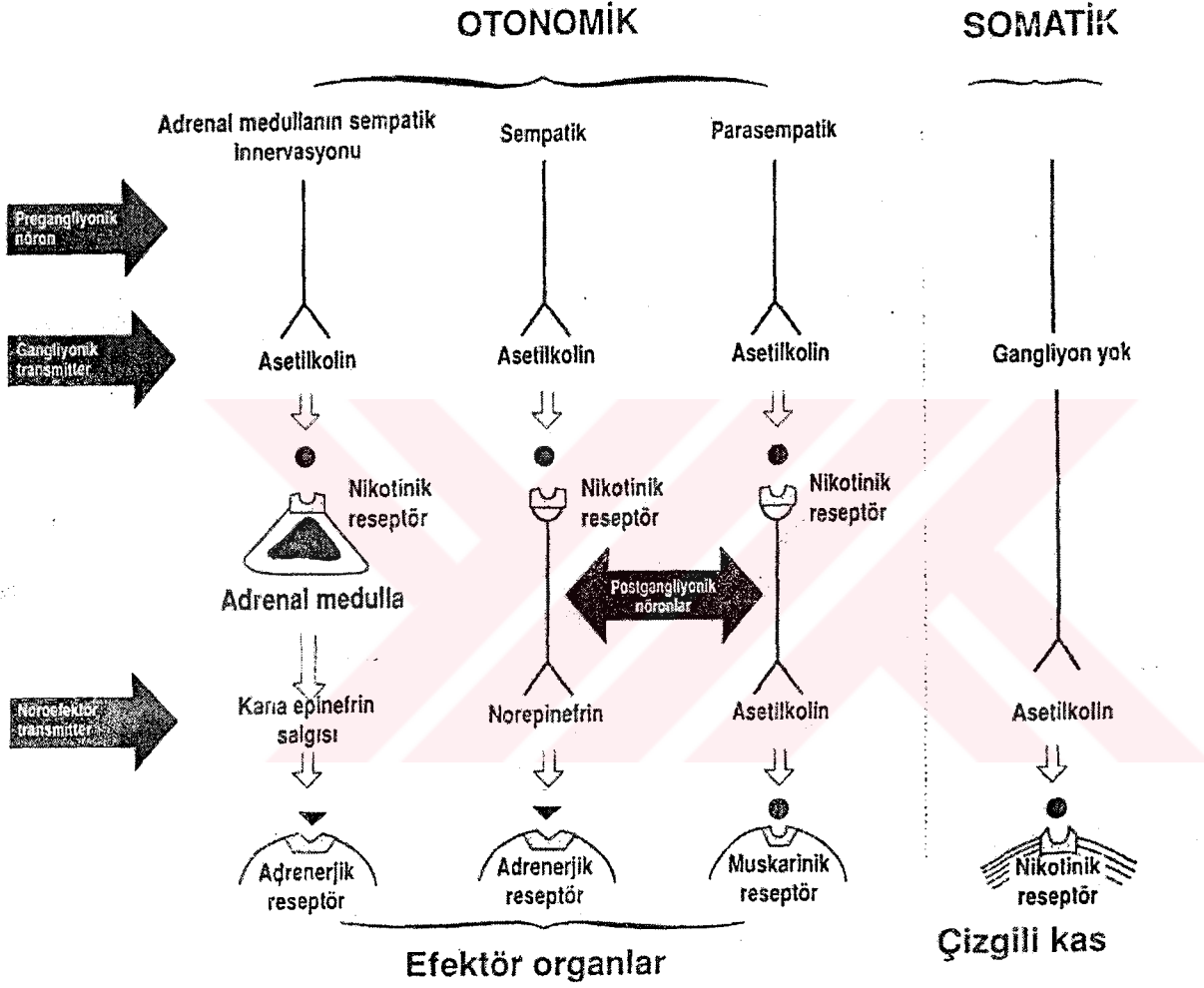
TEORİK BÖLÜM

1. OTONOM SINİR SİSTEMİ

Sinir sistemi, anatomik olarak iki bölüme ayrılmıştır. Beyin ve omuriliğin oluşturduğu santral sinir sistemi ile santral sinir sistemine giren ve çıkan tüm nöronlardan oluşan periferik sinir sistemidir. Periferik sinir sisteminin eferent bölümü somatik ve otonomik sinir sistemi olarak iki ana fonksiyonel alt bölüme ayrılır. Burada, somamotor sinir sistemi sadece çizgili kasları inerve ettiği halde, otonom sinir sistemi çizgili kasların damar yatakları dahil tüm damar yataklarını, kalbin ve düz kas, salgı bezi hücreleri vb. gibi diğer fizyolojik sistemlerin efektör hücrelerini inerve eder (31).

Asetilkolin, sempatik ve parasempatik gangliyonlardaki sinapslarda, adrenal medulla pregangliyonik sempatik sinir lifleri ile kromafin hücre arasındaki sinapslarda ve parasempatik postgangliyonik sinir lifleri ile efektör hücreleri arasındaki kavşaklarda impuls aşırımından sorumlu nöromedyatördür. Asetilkolin, nöronun sitozolünde kolinasetiltransferaz tarafından kolinin asetil koenzim A ile birleşmesinden oluşur. Oluşan asetilkolin aktif transport mekanizması ile depolanır. Presinaptik hücre zarında aksiyon potansiyeli ile oluşan voltaj değişimi sonucunda, asetilkolin sinaptik aralığa verilir. Sinaptik veziküllerden salıverilen asetilkolin sinaptik aralıkta hızla yayılarak ya hedef hücre üzerindeki postsinaptik reseptörlere ya da asetilkolinin salıverildiği nöronun üzerindeki presinaptik

reseptörlere bağlanır. Salınan asetilkolinin bu uyarı iletiminde hedef organa ulaşması parasempatik sistemde muskarinik reseptöre bağlanması ile, motor sinir sisteminde de nikotinik reseptöre bağlanması ile olmaktadır (14) (Şekil 1).



Şekil 1. Somamotor ve Otonomik Sinir Sistemi ile İlgili Birinci ve İkinci Sıra Nöronların Konumları, Sinir Uçlarından Salınan Nörotransmitterler ve Etkiledikleri Reseptör tipleri.

1.1. Kolinergik Reseptörler

Asetilkolin reseptörleri membrana bağlıdır. Nikotinin ve muskarinin selektif olarak etkilediği asetilkolin reseptörlerine nikotinic ve muskarinic reseptörler adı verilmiştir.

1.1.1. Nikotinic Reseptörler

İyon kanallarını açıp-kapayan reseptörler superfamilyasındandır. 1985 yılında N. Unwin tarafından Torpil balığından (elektrik üreten balık) izole edilmiştir ve yapısı 3 boyutlu elektrokristallografi analizi ile açıklanmıştır. Nikotinic reseptör proteini pek çok yerde beş alt-birimden oluşan pentamerik bir yapıya sahiptir. Bu alt-birime α , β , γ , δ , ϵ adı verilmiştir ve her bir alt-birim proteini 4 transmembranal segmentten oluşur (35) (Şekil 2).

Nikotinic reseptörler, müsküler ve nöronal olmak üzere iki alt tipe incelenmektedir. Müsküler tip nikotinic reseptörler, çizgili kasların nöromüsküler kavşaklarında, nöronal tip nikotinic reseptörler de otonomik gangliyonlarla adrenal medullanın kromafin hücrelerinde görülmektedir (22).

1.1.2. Muskarinic Reseptörler

Muskarinic reseptörler helikal bölgelerden oluşan bir proteindir. Burada sinyal taşınım intraselüler transmitterler ile olmaktadır. Bu reseptörler periferik sinir sistemi gangliyonlarında ve kalp, düz kaslar, beyin ve dış salgı bezleri gibi otonomik efektör organlarda bulunur. Muskarinic reseptörlere agonistlerin çoğu nonselektiftir. Buna karşın antagonistlerin çoğu selektiftir. Selektif antagonistlerin yardımıyla yapılan çalışmalar m-reseptörlerin ayrımını sağlamıştır. In vivo olarak 4 tane muskarinic asetilkolin alt reseptörü (m_1 - m_4) saptanmıştır. Klonlanmış genlerle doku kültürlerinde beş tane m- Ach reseptörlerinin (m_1 - m_5) varlığı kanıtlanmıştır (35). Bu reseptörler :

- m_1 reseptörleri ; beyinde postsinaptik kısımda,
- m_2 reseptörleri; kalpteki yapılarda, bazı düz kas hücrelerinde ve beyinde,
- m_3 reseptörleri; ekzokrin salgı bezlerinde, mide-barsak kanalı, düz kaslarda,

- m_4 reseptörleri; otonomik gangliyonda ve ön beyinde,
- m_5 reseptörleri; beyin ve hipotalamusta bulunur.

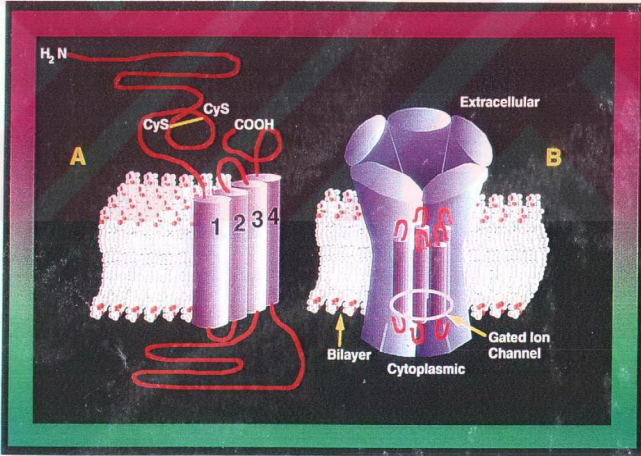
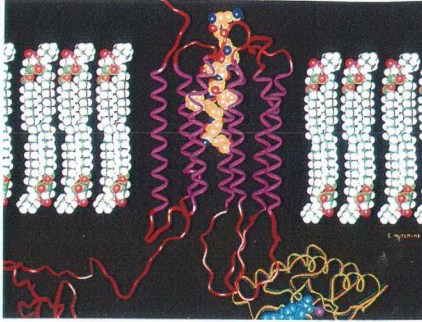
m_2 - m_4 reseptörünün adenilat siklazın azalışını etkileyen inhibitör reseptör olarak rol oynadığı, fosfolipaz A_2 'yi arttırdığı ve intraselüler CAMP'yi azalttığı gözlenmiştir. m_1 , m_3 , m_5 reseptörü de fosfolipaz A_2 , C, D'yi içeren çoklu sinyal efektörlerini aktive edebilmektedir (35).

Muskarinik reseptörler kalp hızı, motor ve sensör kontrolü yanısıra uyanıklık, hafıza ve öğrenme gibi birçok kompleks davranışı içeren önemli temel fizyolojik fonksiyonları düzenler. Alzheimer hastalığı, Down sendromu ve Parkinson hastalığı gibi ciddi nörolojik hastalıkların ortaya çıkış sebebinin muskarinik reseptör fonksiyonlarının kaybı ile ilişkisi olduğu bulunmuştur (11).

1.1.2.1. Muskarinik Asetilkolin Reseptörlerinin Moleküler Yapısı

X-ray analizi için gerekli kristaller zor elde edildiğinden dolayı, şu ana kadar bu konu ile ilgili kesin bir sonuca varılamamıştır. Ayrıca elde edilen kristallerdeki bilgiler sadece yorum niteliğindedir. Muskarinik reseptörler diğer birçok reseptör türü gibi protein yapısındadır. Elektron mikroskopisi, X-ray analizleri ve benzer proteinlerin yapıları dikkate alınarak muskarinik reseptörlerin yapısı aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu reseptörler birbirinden ayrı, uzun, intra ve ekstraselüler loplara ile bağlı 7 transmembranal segmentten oluşmaktadır ve α heliks biçiminde kıvrılmıştır. 400 den fazla amino asit kalıntısından oluşan peptid zincirinin amino ucu dışarıda, karboksil grubu içeride kalacak şekilde 7 kat geçer. (35) (Şekil 2).

Muskarinik reseptörler esas olarak G proteini ile kenetli reseptörler ailesine aittir. Kolinerjik reseptörlerin agonistlerle aktivasyonu sonucu membrandaki efektör makromolekülleri etkilemeleri G proteini aracılığı ile olmaktadır. G proteinin α altbirimi, GTP bağlanmasından ve reseptör ve makromoleküllerle etkileşmeden sorumlu kısımdır (49). Asetilkolinin reseptör proteinine bağlanma yerini oluşturan aminoasit kısmı transmembranal segment içindedir. G proteini ile geçici olarak kenetlenen kısım üçüncü intraselüler lop içindeki belirli aminoasitlerdir (47).



Şekil 2. Nikotinik ve Muskarinik Reseptör Şekli

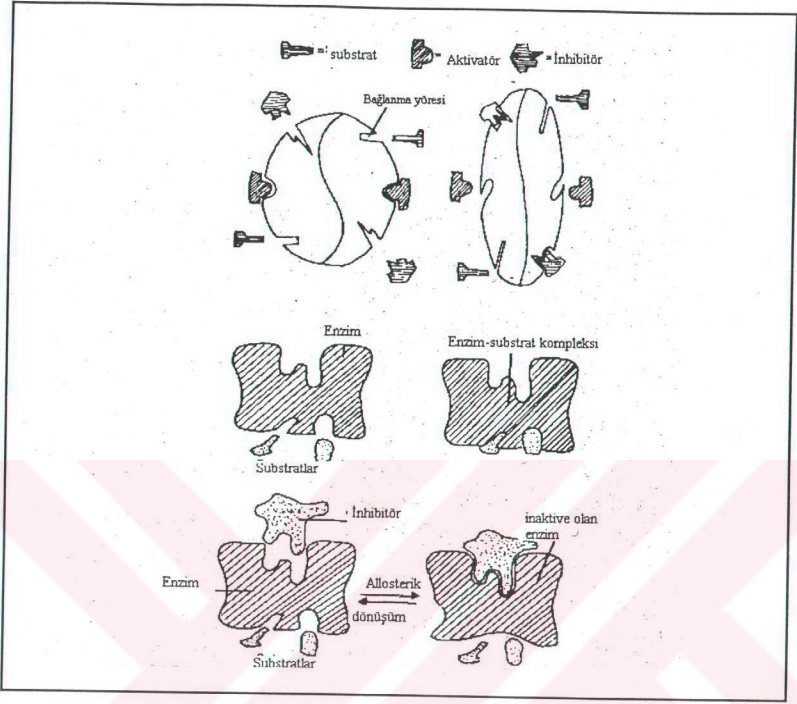
Hibert, bakteriorodopsin ve muskarinik reseptörler arasındaki homolog sebebiyle 3 boyutlu bir yapı önermiştir. Burada tahmin edilen agonist bağlanma şekli 15 Å⁰ derinlikte ve Asp, Trp ve Tyr ile çevrelenmiş durumdadır. Wess, asetilkolinin m₃ reseptöründeki bağlantı noktasının çok derinde olmadığını ve pozitif yüklü asetilkolin azotunun negatif yüklü aminoasit ile etkileştiğini düşünmektedir (48).

Hibert'e göre antagonistlerin daha büyük hacimli olmaları nedeniyle daha dış kısma bağlanmaları olanaklı olduğu için, ilaç-reseptör etkileşmesinde bağlantı noktasının daha dış kısımda bulunma olasılığı daha yüksektir. Antagonistler, reseptör kanalının üst tarafında bulunan aromatik aminoasitlerle etkileşen aril artığı taşırlar. Bu nedenle antagonistler daha derinde bulunan agonist bağlanma yerine ulaşamamaktadır (48).

2. ALLOSTERİK MODÜLASYON

Allosterik modülatörler, reseptör proteinin genel ligand bağlanma alanından farklı bir kısma etki etmektedir. Bu bileşikler, ligand asosiasyon ve disosiasyon denge düzeyini belirleyen moleküler olayın her ikisinde de rol almaktadır. Ligand bağlanım oranı; allosterik bileşiğin, ligandın ve reseptörün alt tipine bağlı olarak yükseltilebilmekte, azaltılabilmekte ya da değişmeden kalabilmektedir (19).

Allosterik modülasyon, biyokimya ve özellikle enzimolojide çok iyi bilinen bir olgudur. Enzimatik tepkimenin normal şartlar altında düzenlenmesinde, düzenleyici enzimler olarak rol oynayan enzimlerin bir kısmı allosterik özellik taşımaktadır. Modülatör ya da efektor denen özel bir madde enzime bağlanarak enzimin etkisini olumlu ya da olumsuz yönde değiştirir (Şekil 3). Bilinen bütün allosterik enzimlerin tersiyer ya da katerner yapıya sahip olduğu saptanmıştır. Bu enzimlere, aspartat transkarbamilaz, glikojen fosforilaz, pürivat karboksilaz, asetilCo-A karboksilaz örnek verilebilir (41, 49).



Şekil 3. Allosterik Moleküller Tarafından Proteinlerin İnaktivasyonu

2.1. Muskarinik Reseptörlerde Allosterik Modülasyon ve

Tarihsel Gelişimi

Ligand girişli iyon kanallarının allosterik modülasyona duyarlı olduğu bilinmektedir ve bu olay GABA_A reseptörlerinin benzodiazepinlerle etkileşmesinde görülmektedir. Benzodiazepinler hücre zarında spesifik ve yüksek afiniteye sahip benzodiazepin reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma bölgesi GABA reseptörlerinden farklıdır ancak yakınında bulunur. Benzodiazepinlerin bağlanması GABA_A reseptörlerinin bu nörotransmittere afinitesini arttırmakta, klor kanallarının daha sık açılmasını sağlamakta ve böylece etkiyi arttırmaktadır. Bu yüzden G

protein çifti taşıyan reseptörlerin benzer şekilde ligand bağlanımındaki allosterik modülasyonun önemini araştırmak ilginç bir konudur. Allosterik etkilerle ilgili raporlar, adenozin A₁ reseptörü, α 2-adenoreseptörler ve dopamin D₂ reseptörleri, histamin H₁ reseptörleri, kardiyak β -reseptörler için yayınlanmıştır (19). Muskarinik asetilkolin reseptörlerinin allosterik modülasyonunu aydınlatmak için araştırmalar yapılmıştır.

Muskarinik reseptörlerle allosterik etkileşmeye ilişkin ilk bulgu hayvan ve organ banyosu deneylerinden elde edilmiştir. Lüllman ve arkadaşları, organofosfat grubundan bir bileşik olan DPF(diizopropilflorofosfat) ile zehirlenmiş farelerde, W 84 gibi alkan-bis amonyum bileşikleri ile atropinin kombinasyonunun DPF nin toksisitesini güçlü bir şekilde düşürdüğünü önemli bir sonuç olarak saptamıştır. Üstelik atropin ve W 84 ün kombinasyonları, aditif antimuskarinik etkiden de fazla etki ortaya çıkarmıştır. Bu sonuç, W 84 ün allosterik bir antagonist olduğunu düşündürmüştür (19).

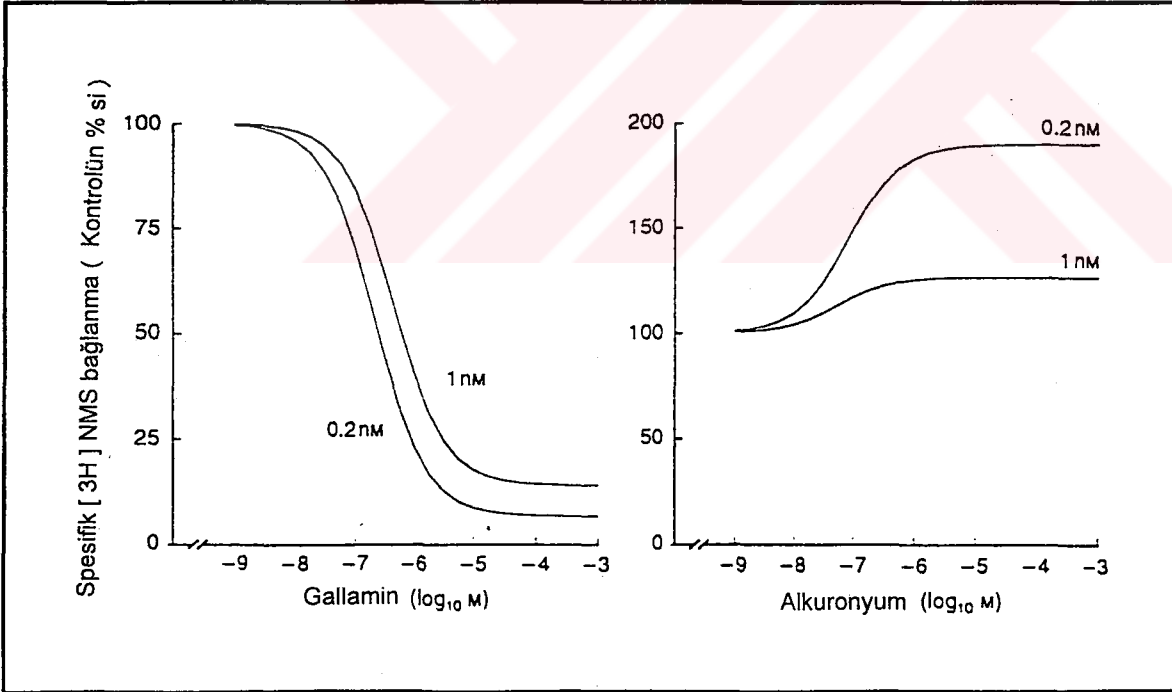
1976'da Clark ve Mitchelson, kobay atrium kasında nöromüsküler bloke edici ajan gallaminin, asetilkolin ve karbakolün etkilerini inhibe ettiğini bulmuştur. Gallamin, konsantrasyon-yanıt eğrisini sağa kaydırmıştır, fakat kaymanın büyüklüğü gallaminin artan konsantrasyonu ile azalmıştır. Asetilkolinin kalp üzerindeki etkileri, gallamin ve atropin tek tek ve kombine halde verilerek değerlendirilmiştir. Bu ilaçların bir arada verildiğinde oluşan inhibitör etki, tek tek verildiklerinde oluşan inhibitör etkiden daha az olduğu saptanmıştır. Bu gözlemler, gallaminin etkisinin allosterik olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır (8).

Muskarinik reseptörde işaretli radyoligandlarla çalışılarak, allosterik etkiye ilişkin hipotezler reseptör düzeyinde test edilmiştir. Stockton ve arkadaşları, denge bağlanma ve disosiasyon deneylerinde [³H]NMS (N-metilskopolamin) ile gallamin arasındaki allosterik etkileşmeyi göstermiştir (19). Gallamin, [³H]NMS in ve diğer spesifik ligandların muskarinik reseptöre bağlanmasını inhibe etmiştir. Ancak gallaminin inhibitör etkisi, gallaminin konsantrasyonu arttırıldığında, konsantrasyona bağımlı olarak azalmıştır. Gallaminin, radyoligand işaretli muskarinik reseptör antagonistlerinin bağlanma bölgelerinden disosiasyonunu

yavaşlatması, onun kompetisyon özelliği ile çelişmektedir. Bu durum, gallaminin radyoışaretili antagonist ile simültane olarak reseptöre bağlandığını ve reseptör-antagonist kompleksiyle birleştiğini göstermektedir. Ancak negatif allosterik etkiye sahip bir efektörün disosiasyon hızını yavaşlatması başlangıçta beklenenin tersi bir durumdur. Eğer gallamin ligandın reseptöre afinitesini azaltıyorsa, beklenen etki disosiasyonun artması yönündedir (43).

Güçlü bir allosterik inhibisyonu kompetisyondan ayırmak güçtür. Bu durum gallaminden elde edilen verilerle kanıtlanmıştır ve gallaminin kompetitif etkili olması ya da saf bir allosterik etki göstermesinden ziyade, hem allosterik hem de kompetitif olması ile açıklanabilmiştir (43).

Negatif bir allosterik efektör tarafından NMS bağlanmasının inhibe edilmesi kompetitif etkileşmeye benzemektedir. Bu örnekte efektörün yüksek konsantrasyonda NMS in inhibitör etkisi % 100 dür. Burada, gallamin-atropin-reseptör kompleksi oluşmuş ve atropinin disosiasyonu gecikmiştir (43) (Şekil 4).



Şekil 4. Gallamin ve Alkuronyumun NMS Bağlanım Konsantrasyon Eğrisi

Buna ilaveten gallaminin düşük konsantrasyonda ligandın muskarinik reseptörlerle etkileşmesi, bu ligandların reseptörden disosiyasyonundan daha

çok etkilemektedir. Bu durum gallaminin bağlanmayı inhibe etme gücünün serbest reseptöre bağlanma afinitesi ile açıklanabilmektedir. Oysa onun radyoligand disosiasyonunu yavaşlatması, gallaminin reseptör radyoligand kompleksine afinitesinin fazla olduğunun kanıtıdır.

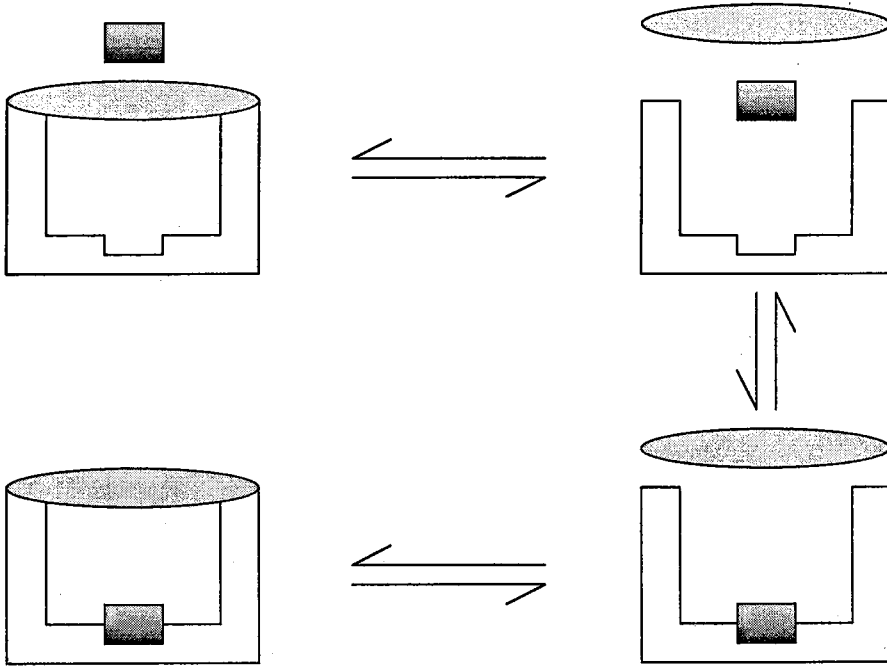
Sonuç olarak gallaminin, düşük konsantrasyonlarda NMS-bağlı reseptörlerden ziyade, serbest reseptörlere bağlandığı ve ligandın reseptörle etkileşmesini zorlaştırdığı, yüksek konsantrasyonda ise ligand +reseptör+gallamin kompleksi oluşturarak atropinin disosiasyonunu geciktirdiği görülmüştür (43).

Bir ligand-reseptör kompleksinin disosiasyon özelliklerinin değişimi, ligand bağlanma yöresinden farklı bir yere bağlanmayı gerektirir ve bu etki bir allosterik etkinin belirtisidir. Jepsen ve arkadaşları, W 84 için allosterik aktiviteyi açıklamıştır. Kobay kalp homojenatında W 84 ün, NMS in disosiasyonunu yavaşlattığını saptamıştır. Ayrıca allosterik etkinin organ-banyo koşulları altında da bulunduğunu kobay atrium kasında doğrulamıştır. Bu çalışmada, W 84 ün reseptör proteinlerinin yan bağlanma yerine bağlanarak reseptör proteinin konformasyonunu değiştirdiği ve bu değişimle bağlı olan NMS in reseptörden ayrılamadığı kanıtlanmıştır (19).

Yapılan çalışmalardan tübokürrarin, kinidin, klomifen, verapamil tetrahidroaminoakridin, metokramin gibi yapısal olarak benzemeyen maddelerin allosterik özellikler sergiledikleri düşünülmüştür (27).

Proska ve Tucek çalışmalarında, muskarinik asetilkolin reseptöründe 3[NMS] bağlanması üzerine alkronyumun hem disosiasyon hem de asosiasyon bakımından etkilerini incelemişlerdir (43) (Şekil 5). Bu araştırmada;

- Alkronyumun reseptöre bağlanması ile bağlanmış $^3\text{[H]NMS}$, reseptörden ayrılamamaktadır. Alkronyum reseptör proteininden $^3\text{[H]NMS}$ in çıkışını engellemiştir yani disosiasyon engellenmiştir.
- Reseptöre alkronyumun bağlanması, $^3\text{[H]NMS}$ in reseptöre girişini engellemiştir yani asosiasyon engellenmiştir.



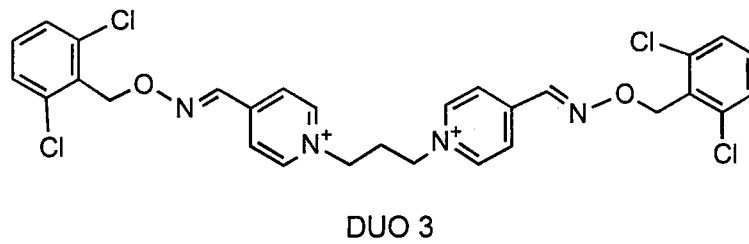
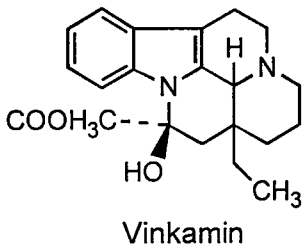
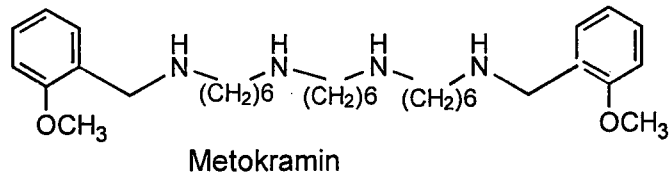
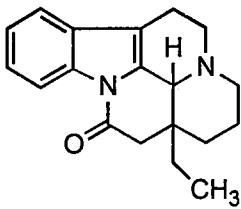
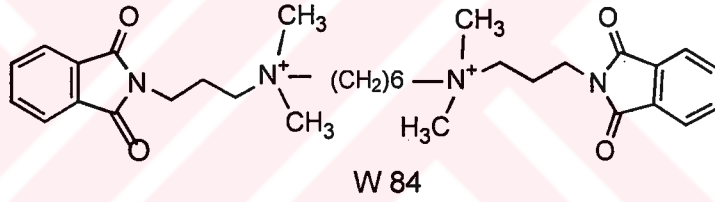
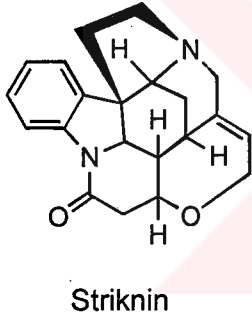
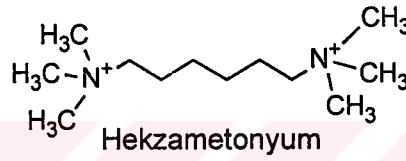
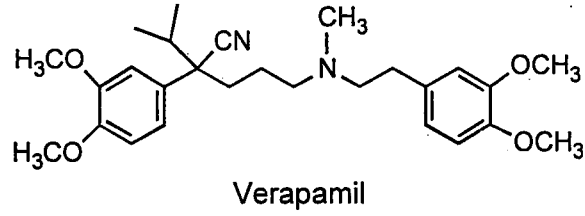
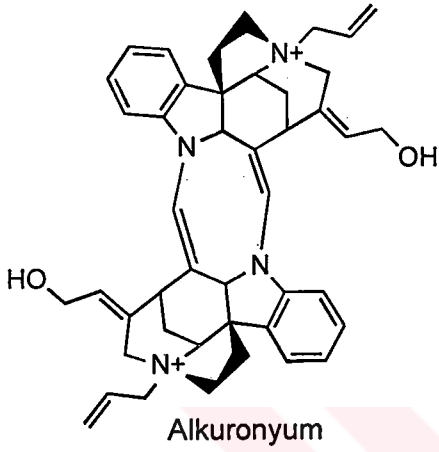
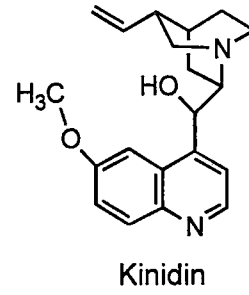
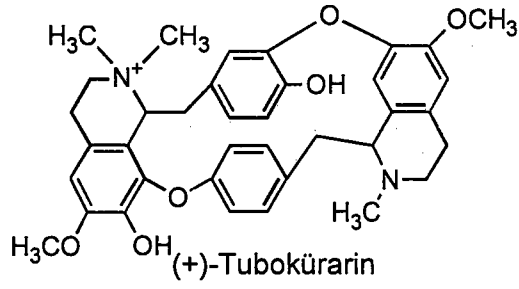
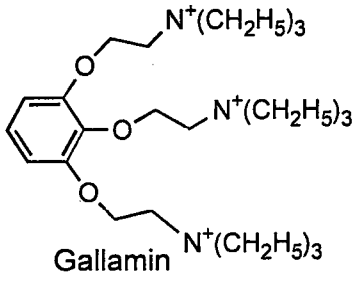
Şekil 5. Reseptör, Antagonist ve Alkuronyum Arasındaki Etkileşme Modeli

Ellis ve arkadaşları; katerner amonyum bileşiklerindeki azotun aminoasitle etkileşmesiyle allosterik modülasyonu açıklamıştır. Reseptörün iki şekilde etkilenebildiğini düşünmüştür (10) :

- W 84 gibi lineer yapıdaki bileşikler antagonistlerin disosiasyonunu sterik engelleme ile geciktirmektedir.
- Moleküllerin yan bağlanma yerleri ile etkileşimi sonucunda bileşik reseptör konformasyonunu değiştirmekte ve antagonist artık disosiyolamamaktadır.

Strikninin allosterik etkisi m_2 ve m_4 reseptörlerinde kanıtlanmıştır. Bu allosterik etki sürpriz değildir. Çünkü alkuronyumla striknin yapısı oldukça benzerdir. Bunun üzerine, vinkamin ve eburnomoninin yapısı da striknine benzediği için allosterik etkileşimlerine bakılmış ve vinkaminin negatif, eburnomoninin pozitif allosterik etkileştiği saptanmıştır. İki yapı arasında sadece karbon atomu üzerinde bağlı olan grupta farklılık bulunmaktadır. Moleküllerden birinde hidroksil diğesinde karbonil grupları vardır. Ancak bileşiklerin farklı etkileştiklerinin nedeni henüz açıklanmamıştır (34).

Bazı allosterik modülatörlerin yapısal formülleri şekil 6 da gösterilmiştir.



Şekil 6. Bazı Allosterik Modülatörlerin Yapısal Formülleri

2.2. Allosterik Bağlanma Yöresi

Ortosterik bağlanma alanı, membranı yedi kat geçen muskarinik reseptör alanı ile oluşturulan dar bir çukurda lokalize olur. Kinetik çalışmalar alkuronyum ve daha birçok allosterik ligand için bağlanma bölgesinin ortosterik bağlanma yöresine yakın, fakat daha ekstraselüler bölgede yer aldığını göstermektedir. Alkuronyum ve gallamin hacimli ve yüklü moleküllerdir. Bu bileşiklerin bağlanma yörelerinin ekstraselüler pozisyonda olduğu bulgusu, zarar görmemiş dokular üzerinde tespit edilmiştir. Burada nöromüsküler blokörlerin aynı alana bağlandığı görülmektedir(43).

Allosterik modülatörlerin benzer stratejik alana, hatta reseptör üzerindeki aynı alana bağlanması olasıdır. Çünkü bu modülatörlerin çoğu ligandların bu alana bağlanmasına engel olarak ve benzer kinetik etkilerle ortosterik ligandın asosiasyonunu ve disosiasyonunu azaltırlar. Bu nedenle modülatörler arasında kompetisyon olmalıdır. Bu kompetisyon gallamin-obidoksim ve gallamin-d-tübokürarin arasında saptanmıştır (43).

Takrin'in bağlanması özel bir durum olarak sunulmaktadır. Hem ortosterik ligandlarla yarışan ortosterik alana, hem de ortosterik ligandların bağlanmasını engellediği allosterik yöreye bağlanabilmesi olasıdır. Metokraminde de aynı olayın gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu durumda bir ligand molekülünün reseptörün her iki alanıyla etkileşmesi olanaklı gözükmemektedir (43).

Allosterik modülatörler ortosterik bağlanma alanının bağlanma özelliklerini modifiye etmesinin dışında, onların G proteinli reseptörlerin etkileşimlerinde de etkili olduğu bulunmuştur (21). NMS in m_2 reseptörlerine bağlanmasında heparin ve dekstranın pozitif allosterik etkisi nöromüskülerden tamamen farklı bir bağlanma yöresine bağlanarak oluşur. Bu makromoleküller, muskarinik reseptör ile G proteinleri arasındaki birleşmeye engel olurlar ve muhtemelen reseptördeki G proteinlerine bağlanma alanları yoluyla etki ederler. Polianyonik heparin gibi moleküllerin G proteinleri ile etkileştiği rapor edilmesine karşın, katyonik modülatörlerin G protein çifti üzerinde etkileştiğine dair bir bilgi yoktur (46).

2.3. Ligandın Disosiasyonu ve Asosiasyonu Üzerine Etkiler

Genellikle allosterik modölatörler sterik ya da konformasyonel değişiklikler yaparak radyoligandın disosiasyon olasılığını azaltırlar. Ayrıca bağı bir ligand allosterik ajanın bağlanmasına engel olabilmektedir. Örneğin, antagonist AF-DX384 bileşiğinin m_2 reseptörlerinin allosterik alanına kısmen atak yaptığı ve böylece modölatör W 84 ün bağlanmasına engel olduğu görülmektedir. Buna karşın bağı ligand molekölü, allosterik bir ajan saldırısı için hedef haline gelebilir. Bu durum, bazı modölatörlerin serbest reseptör yerine ligand bağı reseptöre yüksek afinite duyduğu anlamına gelmektedir (19).

Tüm allosterik modölatörler ligand asosiasyonu, inhibe etmektedir (25). Ligand asosiasyonunun azalma olasılığı, allosterik modölatörler ile konvensiyonel kompetitif ajanlar arasında paylaşılan bir etkidir. Allosterik modölatörlerin ligand asosiasyonundaki inhibitör etkisinin, ligandın tipine bağı olmadığı bilinmektedir (serbest reseptörde). Buna karşın radyoligand bağı reseptörde ligandın disosiasyonu üzerindeki inhibitör etkisinin, ligandın tipine bağı olduğu saptanmıştır(19).

M_2 reseptörlerine antagonist NMS bağlandığında, alloster alkronyum için reseptör afinitesi çoğu kez daha yüksek, buna karşın gallaminin daha düşüktür. Eğer m_2 reseptörlerine antagonist kuniklidinbenzilat (QNB) bağlanıyorsa hem alkronyum hem de gallaminin reseptöre afinitesini azaltmaktadır (19). Aynı şekilde reseptöre NMS bağlandığında alkronyumun afinitesi artmakta, aynı reseptöre oksotremorin bağlandığında ise alkronyumun afinitesi azalmaktadır (28). Benzer olaylar diğer klasik antagonistlerle allosterik modölatörler arasında gözlemlenmiştir. Örneğin eğer asetilkolin m_2 reseptörlerine bağlanıyorsa modölatör eburnamonin ve brusinin reseptör afinitesi artmakta fakat aynı reseptöre oksotremorin bağlanıyorsa eburnominin afinitesi azalmakta, brusinin ise artmaktadır (9). Aynı allosterik ligand için farklı afiniteler, en iyi farklı reseptör konformasyonları ile açıklanmaktadır. NMS in bağlanması ile indüklenen m_2 reseptöründeki konformasyon QNB bağlanması ile indüklenenden farklıdır (45).

2.4. Reseptörler Arasındaki Farklılıklar

Muskarinik reseptörde allosterik modölatörlerin etkisi reseptörün alt tipine bağlıdır. Allosterik modölatörlerin çoğu m_2 reseptörlerinde en yüksek afiniteye sahiptir. Fakat m_2 reseptörlerinin birçok allosterik modölatör için neden en yüksek afiniteye sahip olduğu bilinmemektedir (19, 43).

2.5. Endojen Allosterik Ligandlar

Bir allosterik bağlanma yoresinin varlığı, endojen bir ligandın varlığını da akla getirmektedir ve birçok endojen maddenin muskarinik reseptörlerle allosterik olarak etkileştiği saptanmıştır. Bu ligandların etki mekanizması ve biyokimyasının özellikleri ve sinyalleme fonksiyonlarının olup olmadığı bilinmemektedir. Endojen ligandlara dinorfin, protamin, miyelin, ileumda nonkompetitif protein inhibitörü örnek verilebilir (43).

2.6. Deneysel Koşulların Etkisi

Deneysel koşullar altında ligand bağlanmasında allosterik modölatörlerin potansiyeli, inkübasyon ortamının iyonik bileşimden etkilenmektedir. Son yıllarda Mg^{+2} gibi divalan katyonun allosterik ajanlara kompetitif olarak engel olduğu ve allosterik alanla etkileştiği saptanmıştır. Fakat diklorobenzilsüstitüe bispiridinyum DUO 3 gibi bazı bileşiklerin ortamın iyonik bileşimine oldukça zayıf duyarlılık gösterdiği bulunmuştur. Ortamın iyonik bileşimine duyarlılık katyonik modölatörler arasında farklılık göstermesi sebebiyle standart hale getirilememiştir (24).

2.7. Terapötik Yaklaşım

2.7.1. Antagonist Olarak Kullanımı

Konvensiyonel antagonistle kombinasyonda, antagonistin disosiasyonunu geciktirerek reseptörde daha uzun süre etkileşimini sağladığından dolayı, allosterik modölatörlerin organofosfat zehirlenmelerinde etkili olduğu saptanmıştır (19).

2.7.2. Asetilkolin Etkisinin Alt-tip Selektif Arttırıcısı Olarak Kullanımı

Allosterin, agonistle (+) şekilde etkileşmesiyle hedef reseptör asetilkolinin bağlanımını arttırmaktadır. Arttırıcı etki, asetilkolinin nöronal salınımı ile ilgili olabilmektedir (4). Yapılan araştırmalarda, m_1 reseptörlerinde brusin türevlerinin asetilkolin bağlanımını arttırdığı gözlenmiştir ve Alzheimer hastalığının erken döneminde etkili olabileceği düşünülmektedir (15, 36).

2.8. W 84, DUO Bileşikleri ve Türevleri Üzerine Yapılan Çalışmalar

Insektisit ve sinir gazları gibi organofosfat bileşikleri ile meydana gelen zehirlenmeler, asetilkolin esterazların irreversibl blokajı sonucunda parasempatik ve sempatik sinirlerin sinaptik boşluğunda asetilkolinin aşırı miktarda birikimine neden olur. Asetilkolin konsantrasyonunu azaltmak için kompetitif antagonist atropininin aşırı dozunun yanısıra esteraz reaktivatörleri de kullanılmaktadır. Allosterik modölatörler kantitatif olarak reseptörden bir antagonistin disosiasyonunu geciktirdiğinden dolayı zehirin tedavisinde allosterik modölatörün kullanılması avantaj olmaktadır (19).

Bugüne kadar çalışılan benzer yapıdaki bileşikler muskarinik reseptörlerin X-ray analizi yapılmadığından dolayı, allosterik bağlanma alanının yapısı bilinmemektedir. Bu yüzden reseptör proteinin yapısı kullanılarak güçlü ve selektif allosterik modölatör dizayn etmek mümkün değildir. Ayrıca bileşikler arasındaki heterojenite, allosterik etkinin spesifikliğı hakkındaki ilgiyi arttırmaktadır. Yapısal temel komponentlerin teşhisi konusunda şimdiye kadar bilinen ve yapısal olarak bu bileşiklere benzerlik gösteren yeni bileşikler sentezleyip yapı-aktivite ilişkisinin sistematik araştırılması çok önemli bir strateji olmaktadır. Bu amaçla ftalimidopropil sübstitüe heksametonyum bileşiğı (W 84) dikkat çekmiştir (19). Bu bileşik lider bileşik olarak ele alınarak birçok türev hazırlanmıştır. W 84 bileşiğı üzerinde yapılan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir ve bu bileşik üzerinde yapılan yapısal değışiklikler şekil 7 de gösterilmiştir.

W 84 bileşiğinin yarısı kısaltılıp propil zinciri üzerinden değişik sübstitüentler takılarak elde edilen bileşiklerin, m_2 reseptörlerindeki allosterik etkisi incelenmiştir. Unilateral kısılma allosterik aktivitenin azalması ile sonuçlanmıştır(23).

Daha sonra W 84 deki ftalimido grubu 2-fenil kinazolinon halkası ile yer değiştirilmiştir. W 84 e kıyasla biraz daha güçlü olduğu görülmüştür. Bileşiğin moleküler yapısında elektron yoğunluğundaki farklılık ortaya çıkmıştır. Bu sonuçtan hareketle reseptörün genel bağlanma alanından kısmen farklı bir alana bağlandığı tahmin edilmektedir (2).

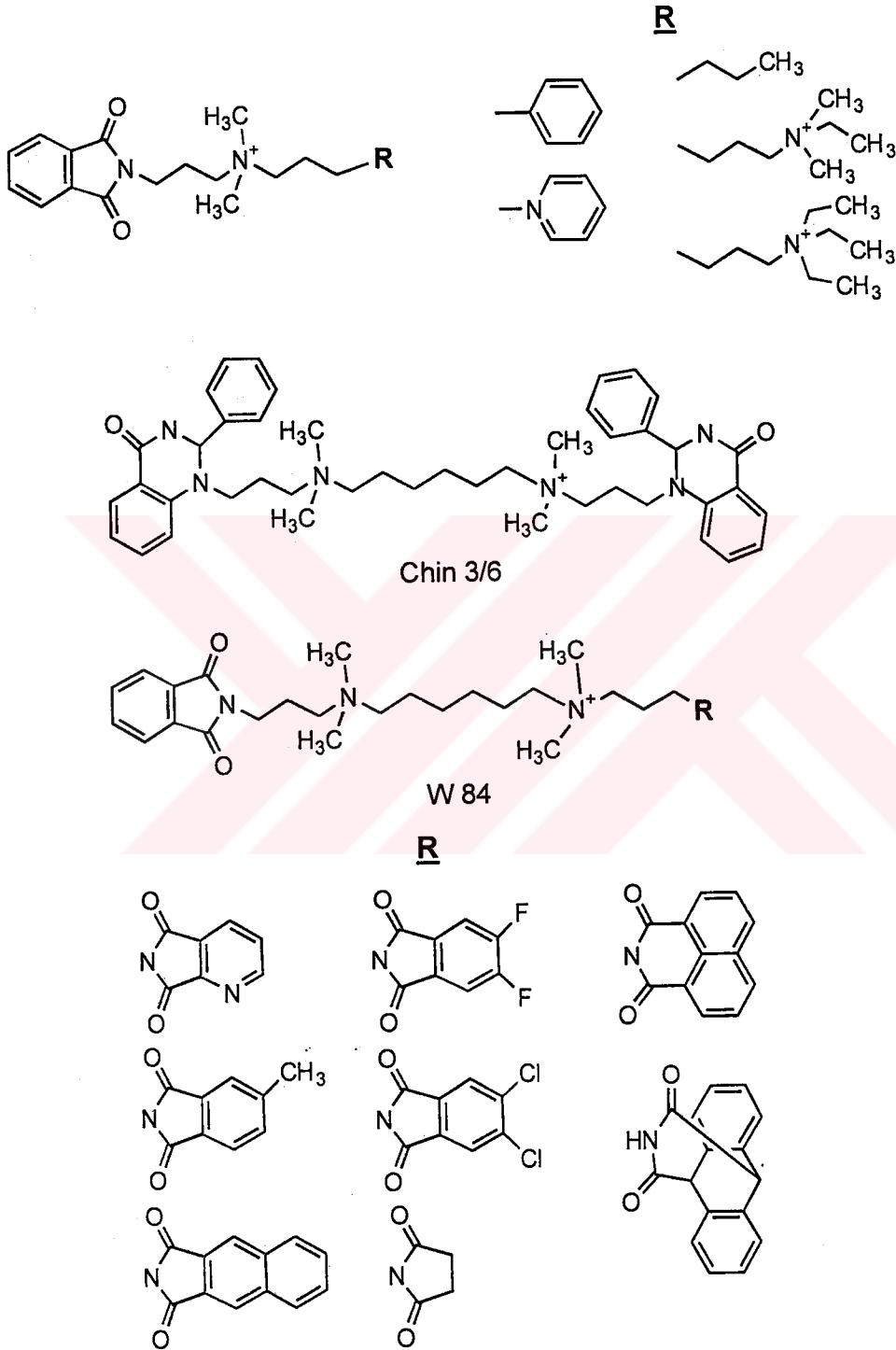
W 84 bileşiğinin ara karbon zinciri 7 karbona çıkarılarak heptanbisamonyum türevi ($C_3/7'$) hazırlanmış ve muskarinik asetilkolin reseptörünün alt tip selektivitesi araştırılmıştır. Sonuçlara göre bu bileşikler W 84 den daha güçlü bulunmuş ve m_2 reseptörlerine daha fazla afinite gösterdiği saptanmıştır (7).

Bir başka çalışmada $C_3/7'$ bileşiğinin ftalimido grubunda aromatik benzen halkasının doyrulması ve aromatik halkanın uzaklaştırılması ile elde edilen türevlerde potansiyelin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Hekzahidroftalimit türevlerinde cis stereoizomerin, trans stereoizomerden daha fazla potansiyele sahip olduğu saptanmıştır. Burada düz hidrofobil lateral parçanın yüksek allosterik potansiyel için önemli olduğu görülmektedir (40).

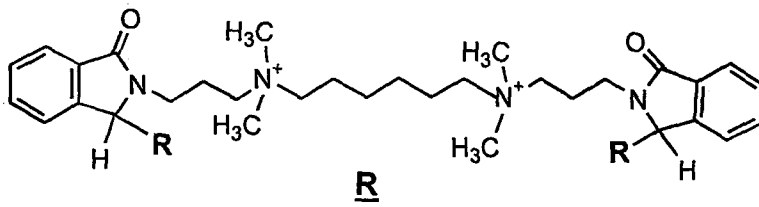
W 84 bileşiğinde bulunan karbonillerden birisi simetrik olarak her iki taraftan hidroksi, alkoksi, fenil, benzil ve benziliden grupları ile yer değiştirmiştir. Alkoksi grubuna sahip olan bileşik W 84 den daha az etkin; fenil, benzil sübstitüentleri taşıyanlar biraz etkin; benziliden yapılı olan daha etkin bulunmuştur. Sübstitüent hacmi arttıkça etki artmaktadır. Benzil ile benzilidenin hacimlerinin aynı olmasına karşın, benzilidenin daha etkin olma sebebi reseptöre bağlanmada daha az entropi kaybı ile açıklanmaktadır. Benzen halkaları reseptöre bağlanmasına yardımcı olmaktadır (6, 18).

W 84 üzerinde yapılan değişikliğe ilişkin bir başka çalışmada, W 84 deki sadece bir ftalimido grubu yerine daha hacimli grupları içeren simetrik olmayan

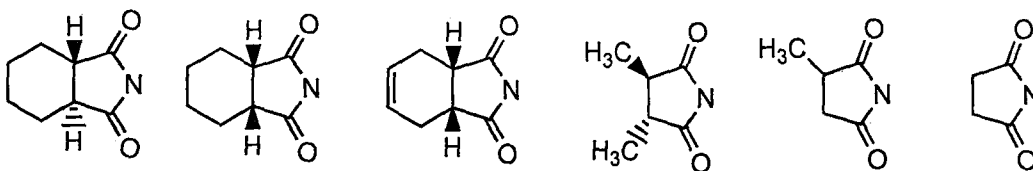
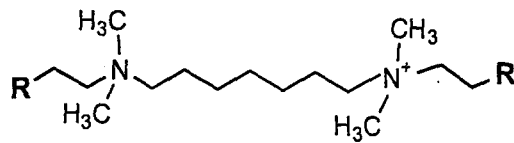
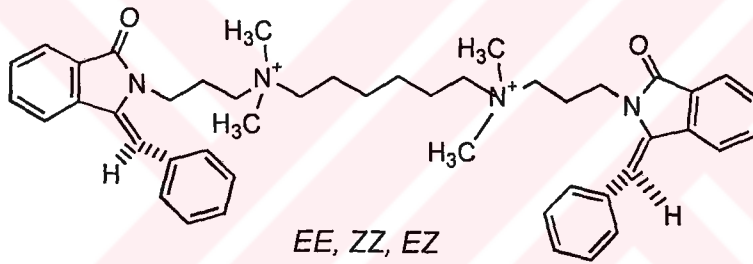
bileşikler sentezlenmiştir. Bileşikte aromatik halka sayısının artması ile etkinin arttığı görülmüştür. Ayrıca ftalimido grubunun süksinimit haline dönüştürülmesi ile aktivite azalmaktadır ve her iki tarafta da süksinimit içeren yapı inaktiftir (3).



Şekil 7 . W 84 Bileşiği Üzerinde Yapılan Değişiklikler

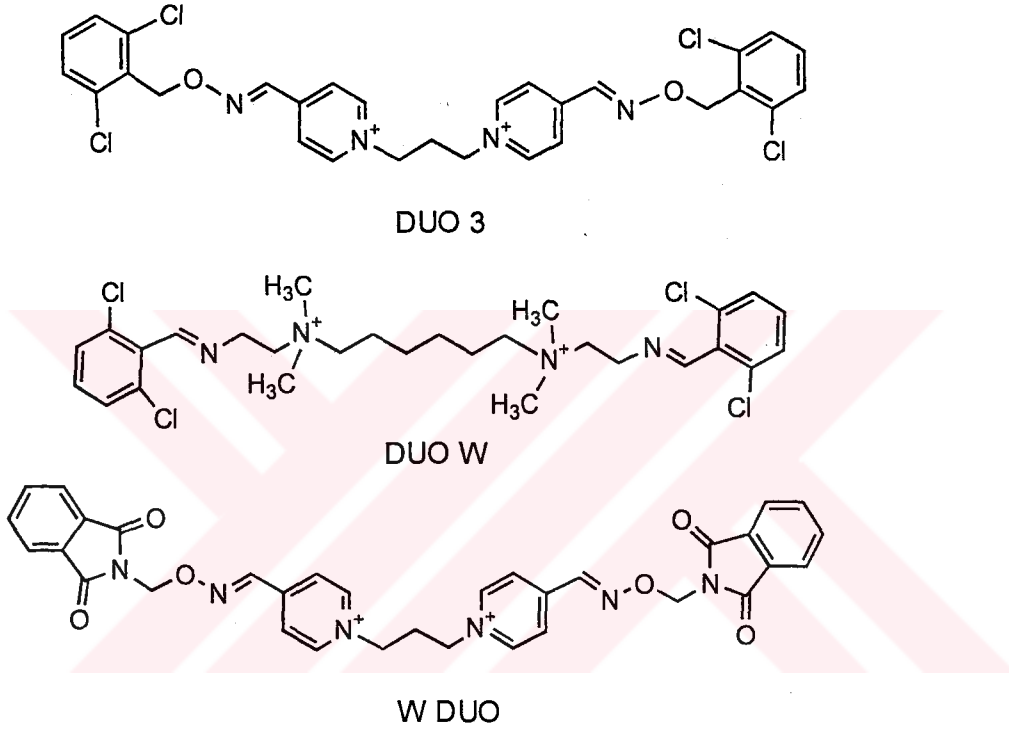


H, OH

OCH₃OC₂H₅O-*i*-C₃H₇S-*i*-C₃H₇C₆H₅CH₂-C₆H₅

Şekil 7 . W 84 Bileşiği Üzerinde Yapılan Değişiklikler

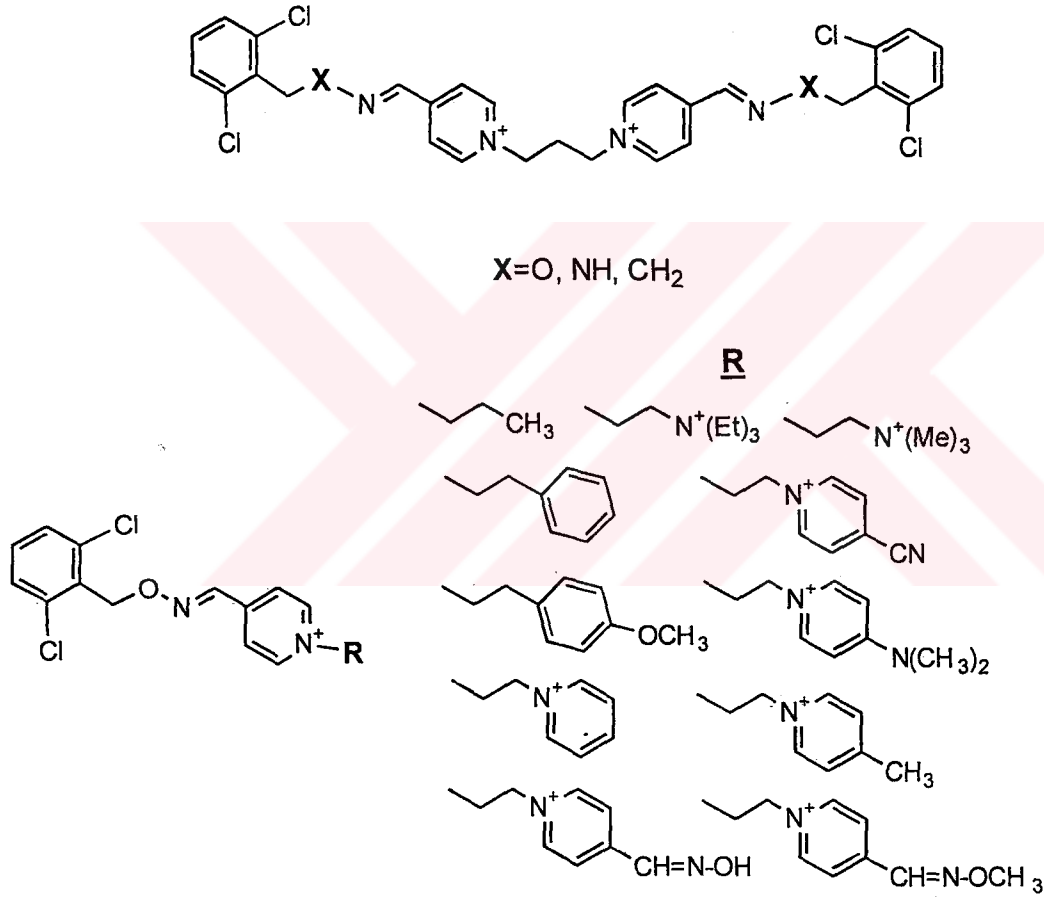
DUO 3 adı verilen bis piridinyum türevi bileşiklerin oldukça allosterik etki gösterdikleri saptandıktan sonra W 84 bileşiğinin her iki tarafında bulunan ftalimido kısmı ile DUO 3 bileşiğinin her iki tarafında bulunan 1,3-diklorobenzil kısmı yer değiştirilerek yeni bileşikler sentezlenmiştir. W 84 değişimi ile elde edilen DUO W ile DUO 3 değişimi ile elde edilen W DUO bileşiklerinin daha etkin olduğu bulunmuştur (1) (Şekil 8).



Şekil 8. DUO 3, W DUO, DUO W Bileşikleri

DUO 3 bileşiğindeki O atomu yerine N ve C atomu yerleştirilerek elde edilen bileşiklerde N atomu içeren hidrazon türevi en aktif bulunmuştur. Oksim fonksiyon grubundaki oksijenin hidrojen bağı yaparak reseptör proteini ile etkileşebilmesi, hidrazon kısmının reseptörle hidrojen bağı yaparak etkileşmesinden daha yüksek bir olasılıktır. Bu hipoteze, farmakolojik sonuçlar ters düşmektedir. Yapılan hesaplamalar sonunda terminal halka sistemi ile pozitif yük arasındaki uzaklığın allosterik etkileşme için önemli olduğu bulunmuştur (13) (Şekil 9).

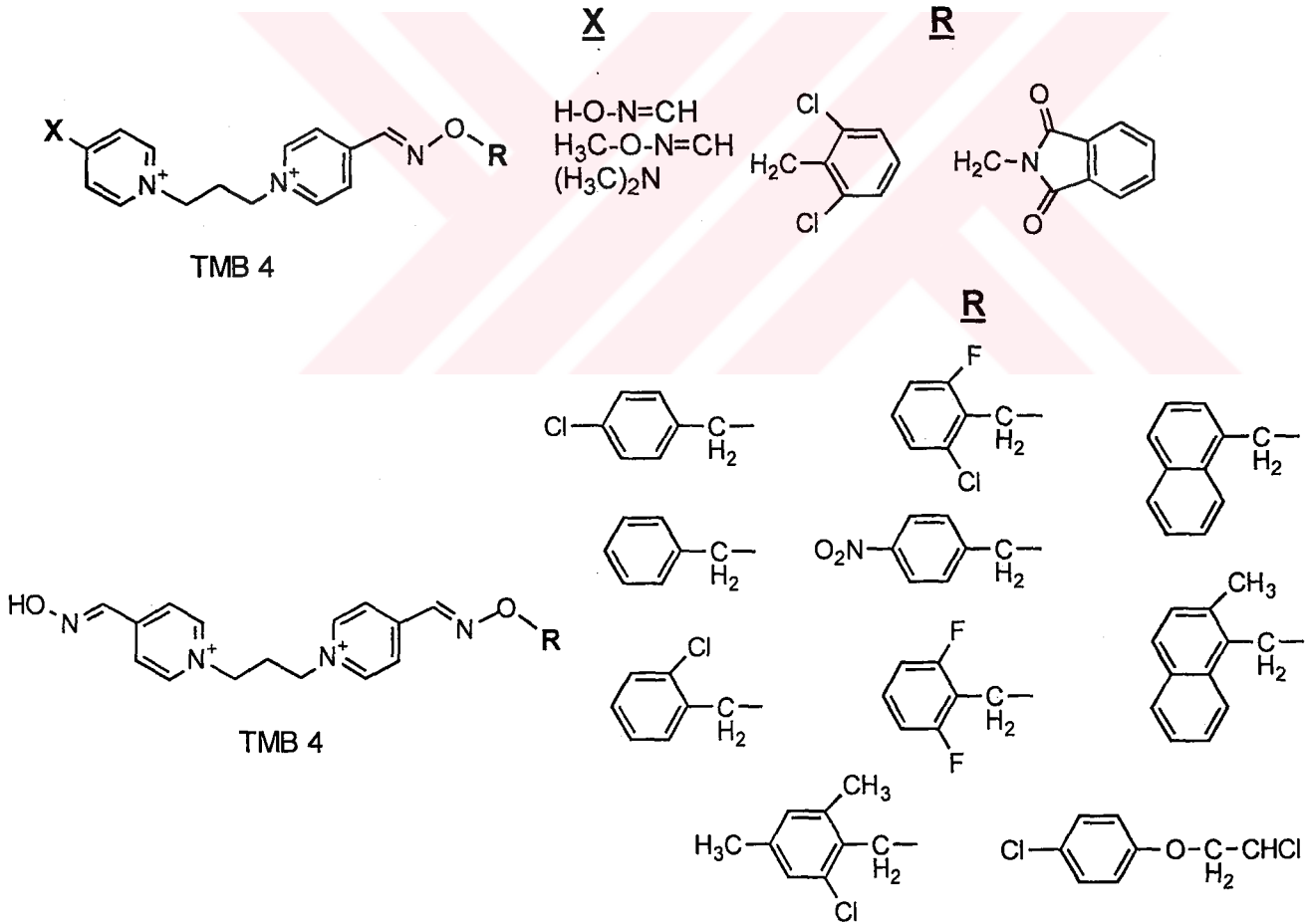
Bispiridinyum türevi olan DUO 3 bileşiğinden hareketle molekülün bir yarısı, bir pozitif yükün kaybı dahil sistematik olarak kısaltılarak bir dizi bileşik sentezlenmiştir. Yapılan radyoligand bağlanma çalışmaları sonucunda dikloro benzil artığı yerine metil gelmesi aktivitede bir kayıp oluşturmamıştır. Oksim artığının kısılması aktivitede az miktarda azalmaya neden olmuştur. İkinci bir pozitif yükün tamamen ortadan kalkmasına karşın, belirgin bir şekilde aktivite görülmektedir (5) (şekil 9).



Şekil 9. DUO 3 Bileşiği Üzerinde Yapılan Değişiklikler

TMB 4 bileşiğinin bir ucuna ftalimido grubu, diğer ucundaki piridinyumun para pozisyonuna karbaldoksim, metilkarbaldoksim ve trimetilamin grupları bağlanmış, ayrıca ftalimido grubu yerine diklorobenzil grubu taşıyan türevler, bir de ikisinin hibrit türevi hazırlanmıştır. Bu çalışmada ftalimido grubu taşıyan türevler diklorobenzil grubu taşıyan türevlere göre daha etkin bulunmuştur. Hem ftalimido hem de diklorobenzil grubu taşıyan hibrit molekülünde, etkinin ftalimido grubu içeren seriye benzer olduğu görülmüştür (24) (Şekil 10).

TMB 4 bileşiğinin tek tarafındaki aldoksim hidrojenin yerine farklı şekilde sübtitüe olmuş benzen ve naftalen aromatik halkaları içeren UNO bileşikleri sentezlenmiştir. Benzil sübtitüsyonunun allosterik etkiyi arttırdığı; ayrıca sterik engel oluşturarak aromatik halkadaki rotasyonun engellendiği türevlerde, allosterik alana bağlanma afinitesinin yükseldiği görülmüştür (42) (Şekil 10).



Şekil 10. TMB 4 Bileşiği ve Bu bileşik Üzerinde Yapılan Değişiklikler

Alkronyum, gallamin, tubokürarin, W 84 ve DUO bileşikleri ele alınarak bu bileşiklerin bilgisayar destekli Corina programı ile 3 boyutlu modelleri yapılmış ve konformasyonlar semiampirik hesaplama ile optimize edilmiştir. Bileşiklere PET (pozitron emisyon tomografi) kullanılarak hayali reseptör çizilmiştir. Gasteiger ve arkadaşları tarafından geliştirilen Kohonen haritasını kullanarak oluşturulan Neutral Networkle, bileşiklerin moleküler yapılarının lipofilik potansiyelleri (MLP) ve elektrostatik potansiyelleri (MEP) hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. Alkronyum, rijit ve etki gücü yüksek olduğu için kalıp olarak alınmış ve bileşikler bunun üzerine dizilmiştir. MEP konusunda, W 84 ile alkronyumda benzerlikler bulunmuş buna karşın galamin ve tubokürarin de önemli farklar saptanmıştır. Bu bulgular allosterik potansiyelle paralellik göstermiştir (Alkronyum>W 84>galamin>tubokürarin). Bu uzaysal düzenlemede farmakofor grup; 2 lateral aromatik halka ve pozitif yüklü iki merkezden ibarettir (17, 19).

W DUO, DUO, W 84, DUO W bileşikleri alkronyum üzerinde dizilmiştir. Geometrik optimizasyon için moleküler hesaplamalar yapılmıştır. Molekülde yapılan kimyasal modifikasyonlar ile hekzametonyum serisinde merkez zincirdeki optimum uzaklığın 6-7 metilen gruplarına ($\sim 10\text{\AA}$) ekivalan olduğu bulunmuştur.

W 84 ve DUO bileşiklerinde her iki aromatik halkanın teorik olarak kaldırılması obidoksim analogları olan hekzametonyum ve TMB 4 ile sonuçlanmaktadır. Her iki bileşik zayıf stabilizördür. Böylece lateral sübstitüentlerin allosterik alana bağlanmada kritik olduğu tespit edilmiştir.

Farmakoforun reseptör proteini üzerinde bağlanma alanına tamamlayıcı olduğundan dolayı, farmakoforun reseptörle ne şekilde etkileştiği düşünülmüş ve yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar şöyle özetlenmiştir (19) :

- Lateral sübstitüentler; aromatik ve ilgili doymuş kısma sahip türevlerin karşılaştırılması, reseptörle bu kısmın etkileşiminin hidrofobik olduğunu göstermektedir. Reseptör proteinin aromatik amino asidinin ve allosterik ligandın aromatik halkasının yüz-yüze oryantasyonu olası gözükmemektedir. Bu kısımların reseptöre bağlanma çukurunun oldukça büyük olduğu

düşünülmektedir. Çünkü bu bölgeye büyük hacimli sübstituentler bile bağlanabilmektedir (Chin3/6 gibi).

- Pozitif yük; allosterik modölatörlerin iki pozitif yükü, iyon-iyon etkileşimi ya da π -yük etkileşimlerinde rol almaktadır. İlginç olarak, Mg-üçlü Cl-P_i ortamda (3mM MgHPO₄, 50mM üçlü-HCl, pH7.3 37°) protonlanmış tersiyer W 84 ün katerner W 84 den 5 kez daha fazla güçlü olduğu görülmüştür. Tersiyer W 84 ün N⁺ hidrojeninin bir asidik aminoasitle güçlü bir hidrojen bağı oluşturabildiğine ilişkin bulgu, tirozin ya da triptofanın bir aromatik halka ile π -yüklü etkileşiminden ziyade bir asidik aminoasid için tartışılmıştır. Ek olarak unilateral olarak kısalmış W 84 serisinde , bir lateral alkollü bir mono katyonik bileşik beklenmeyen bir yüksek potansiyel göstermektedir. Bu durum, ilgili aminoasit ile bir H bağıının oluşumu ile açıklanabilmektedir. Asidik bir aminoasit , yüksek afiniteye yol açan iyon-iyon etkileşimlerini ve H bağıını oluşturmak için uygundur. m₂ reseptör alt tipinin ikinci ekstraselüler lopta tayin edilen 1 glutamat ve 2 aspartat artığı, asidik bir aminoasidi içeren hipotezi desteklemektedir ve düşünülen allosterik modölatörlerin m₂ selektivitesini açıklamaktadır. Jakubik ve Tucek 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid muamelesiyle glutamik ve aspartik asitlerin karboksil gruplarını maskeleymiştir. Karboksil grubunun kaybı hem NMS hem de alkuronyumun bağlanmasını önlemiştir. Bu sonuç hipotezi desteklemektedir.

3. İLAÇ TASARLAMADA FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİN ÖNEMİ

Genel olarak, biyolojik aktivite ilaçların fizikokimyasal (yapısal, fiziksel ve kimyasal) özelliklerinin bir fonksiyonu şeklinde düşünülür. Bu nedenle bir ilaç molekülünde bu özelliklerin herhangi birinin değişmesi biyoaktivitede değişikliklere neden olur. Nicel yapı-etki ilişkisi (QSAR) bileşiklerin biyolojik aktivitelerini nicel ve sistematik kalıplar içerisinde kendi fizikokimyasal özellikleri ile açıklar .

İlaç tasarlamada QSAR kapsamında muhtelif yaklaşımlardan yararlanılır. Bunlardan biri Hansch analizidir.

3.1. Hansch Analizi

İlk kez 1964 yılında Hansch korelasyonu in vivo biyolojik sistemlere uygulandı. Hansch kavramına göre ilaç etkisi iki etkene bağlıdır.

Biyolojik bakımdan aktif bileşiklerin uygulandığı yerden etkili oldukları yere taşınımı bileşiğin dağılım (partisyon) katsayısı ile ilgilidir.

Etkili oldukları yöredeki ilaç ve reseptör etkileşmesi molekülde bulunan aktif işlevsel grupların tepkinliklerine bağlıdır.

Hansch modeline göre; bileşiklerin hidrofobik, elektronik ve sterik özellikleri nicel biyolojik yanıtı belirler.

Herhangi bir bileşiğin X sübstitüentinin çözünürlük üzerine etkisini araştırmak için

$$\pi = \log P_X / P_H$$

eşitliğinden yararlanılır. Bu eşitlikte P_H nonsubstitüe bileşiğin, P_X sübstitüe bileşiğin partisyon katsayısını, π ise Hansch hidrofobik sübstitüent değişmezini gösterir. π değerinin negatif bulunması ise bunun aksini ifade eder. Hansch hidrofobik substituent değişmezinde gözlenen farklılıkların σ ile ifade edilen elektronik etkileşmeden kaynaklandığı kanıtlanmıştır. Optimum log P li bir bileşik, bu değerden daha büyük ya da daha küçük log P ye sahip bileşiklerden daha yüksek kontrasyonda etki yöresine ulaşır. Bileşiklerin hem π değeri, hem de log P değeri ile biyolojik aktivite arasında bir korelasyon kurulabildiği için π değerinin literatür bigileri arasında bulunmadığı durumlarda log P değeri ve bundan yararlanarak π değeri deneysel olarak saptanabilir (26, 39).

3.1.1. Partisyon Katsayısı

Kantitatif ilaç dizaynı kavramı; bileşiklerin biyolojik özelliklerinin onun fizikokimyasal parametrelerinin (çözünürlük, lipofiliklik, elektronik etkiler, iyonizasyon ve stereokimya) bir fonksiyonu olduğu ve bileşiklerin kimyası üzerinde bir etkiye sahip olduğu düşüncesini kapsamaktadır (37). Partisyon katsayısı aktiviteye etki eden faktörlerden birisidir ve ilacın yağda çözünme eğiliminin bir ölçüsüdür (26).

Partisyon katsayısı biyokimyasal sistemlerin yapı-etki çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir parametre türüdür. Belirli bir ısıda birbirleri ile çok az karışan veya hiç karışmayan iki çözücü sistemi arasında, bir bileşiğin çözünmüş konsantrasyonlarının oranı olarak genel tanımı yapılır ve P ile gösterilir. Burada çözücü sistemi olarak bir yağ, bir de su fazı kullanılır. Bileşiğin yağ fazı içindeki konsantrasyonunun, su fazındaki konsantrasyonuna oranı, biyolojik etki ile grafiğe geçirildiğinde bir parabol elde edilir. Partisyon katsayısının logaritması alındığında bu ilişki doğrusal hale gelir (33).

Richet, Meyer ve Overton birbirlerinden bağımsız olarak, çözünürlük yada yağ-su partisyon katsayısı olarak ifade edilen lipofilite ile toksisite yada biyolojik etki (örn: narkotik aktivite) arasında bulunan doğrusal ilişkiyi tespit etmişlerdir (26, 37). Overton ve Meyer'in yaptıkları çalışmalardaki amaç, organik bileşiklerin yağlı sinir hücrelerini etkileyen karakteristikleri geliştirmektir. Bunun için model sistem olarak yağ/su sistemini seçmişlerdir. *n*-Oktanol, Hansch'ın partisyon katsayıları ve bu katsayılardan türettiği lipofilite parametreleri üzerine olan öncü çalışmalarından beri, tercih edilen organik çözücüdür. *n*-Oktanol, uzun alkil zinciri ve polar hidroksi grubundan ötürü biyolojik membranların lipit karakterini taklit edecek iyi bir modeldir. *n*-Oktanolün hidroksi grubu hem proton vericisi, hemde proton alıcısı olması nedeniyle, bir çok maddenin çeşitli polar gruplarıyla etkileşebilir. *n*-Oktanol UV de geniş bir alanda saydamdır ve bu da bir çok bileşiğin kantitatif tayininde büyük avantaj sağlar. Şu ana kadar bir çok bileşiğin partisyon katsayıları *n*-oktanol/su sisteminde tayin edilmiştir (26).

Pratikte uygulanan partiyon katsayısı tayini çalışmalarında su fazı olarak pH sı 7.4 olan tampon çözeltiler, yağ fazı olarak da biyolojik ortama en uygun sistem kabul edilen n-oktanol kullanılmaktadır (39).

3.1.2. İyonlaşma Değişmezi

Her asit ya da baz sulu ortama alındığında, yapısına bağlı olarak değişik iyonizasyon oranlarında dissosiyasyon olur. Asitlerin ya da bazların dissosiyasyonunu etkileyen nedenlerden birisi de içinde buldukları ortamın pH'sıdır. Eğer ortam asidik ise bazik ilaçlar katyonik durumda, ortam bazik ise asidik ilaçlar anyonik durumda olmayı tercih ederler. Her iki pH derecesinde de söz konusu bileşikler iyonize durumdadır.

Zayıf asit ya da zayıf baz niteliğinde olan ilaçların lipoid nitelikteki zarlardan geçişleri ne kadar iyonize olduklarına bağlıdır. Bu nedenle; bu tip ilaçların yüzde kaçının iyonize yüzde kaçının noniyonize olduğunun hesaplanması gerekir. Noniyonize durumda olanlar, lipoid nitelikteki zarlardan kolay geçerler. Böylece oluşan konsantrasyonun biyolojik etki üzerindeki rolü büyüktür.

İlaçlar bilindiği gibi iyonize, noniyonize, kısmen iyonize ve kısmen noniyonize olmak üzere üç şekilde bulunabilirler. Belirli pH'da bir ilacın iyonize ya da noniyonize şekillerinin bağıl konsantrasyonu Henderson-Hasselbach denklemi ile hesaplanabilir.

$$\text{Asitler için : } \log \left[\frac{\text{iyonize olmamış ilaç}}{\text{iyonize ilaç}} \right] = \text{pK}_a - \text{pH}$$

$$\text{Bazlar için : } \log \left[\frac{\text{iyonize olmamış ilaç}}{\text{iyonize ilaç}} \right] = \text{pH} - \text{pK}_a$$

Bu denklemlerden çıkarak her zaman zayıf asit ya da zayıf bazik özellikteki bir ilacın iyonize ya da noniyonize kısımlarının konsantrasyonunu hesaplamak mümkündür.

$$\text{PH} = \log \left[\frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}\right] + \text{pKa}$$

Zayıf asit içeren çözeltinin pH sı yükseldikçe, asidin iyonik şeklinin konsantrasyonu da yükselir. Zayıf bir baz içeren çözeltinin pH ı yükseldikçe bazın moleküler şeklinin konsantrasyonu yükselir.

Hendersen-Hasselbach denkleminde zayıf asit molekülünün iyonizasyon yüzdesi ya da fraksiyonu hesaplanabilir. Yüzde iyonize şekil aşağıdaki denklem ile bulunur.

$$\% \text{ iyonize şekil} = \frac{i}{i + N} \times 100$$

i, ilacın iyonik şeklinin , N ise moleküler şeklinin konsantrasyonudur.

Asitler, düşük pH değerinde yani asit pH da daha güçlü biyolojik etki gösterir. pH arttıkça etki düşmeye başlar. Çünkü bu sahada iyonizasyon artmaktadır. Bunun tam tersi zayıf bazlar için geçerlidir.

Moleküller genellikle hücre zarlarını parçalanmamış ve dissosiyeye olmamış şekilde geçerler. Zayıf asitler, düşük pH larda nondissosiyeye durumda bulunacakları için bu pH'larda hücre zarlarını kolay geçerler. Aynı bileşikler yüksek pH değerinde iyonize olmaya başlarlar. Bu ise hücre zarlarını en zor geçebilecekleri durumdur. Bu nedenle daha düşük etki gösterirler. Bunun tam tersi durumda zayıf bazik bileşikler için söz konusudur.

4. SENTEZ TEPKİMELERİ

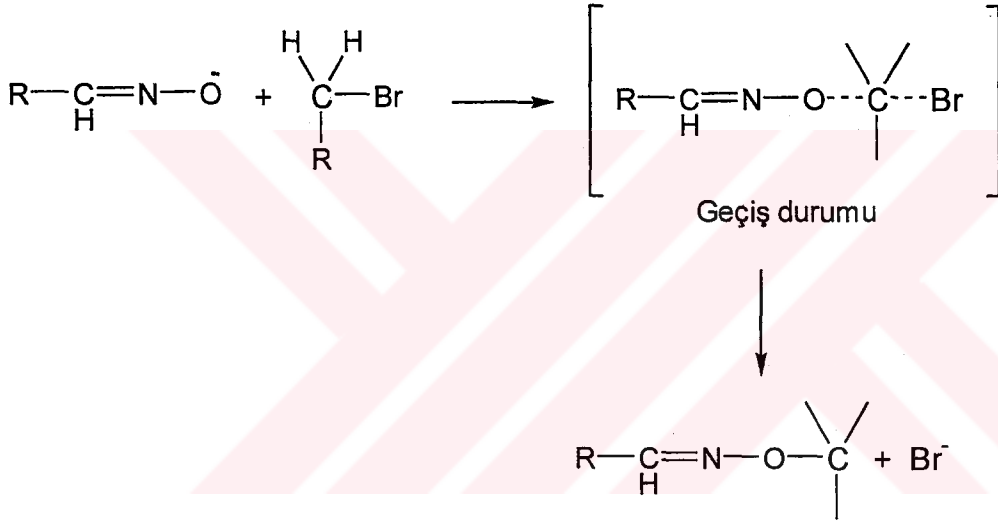
4.1. Williamson Eter Sentezi

Bu yöntemde metal alkoksitler, alkil halojenürlerle tepkimeye girerek eterleri oluştururlar. Yöntem hem simetrik hem de asimetrik eterlerin sentezinde kullanılabilir. Gerekli olan alkoksit iyonları; güçlü bir bazın alkolle tepkimeye girmesiyle hazırlanır. Tepkime sırasında alkoksit bileşiğinin kuvvetli bazikliğı nedeniyle gerçekleşmesi istenen süstitüsyon yerine bir eliminasyon gerçekleşebilir. Tersiyer alkil halojenürler alken oluşturmak için primer ya da

sekonder halojenürlere kıyasla daha büyük eğilim gösterirler. Bu yüzden halojenür ve alkol seçimine dikkat edilmelidir (29).

Williamson sentezinin diğer bir varyasyonu, gümüş oksit (Ag₂O) bir baz olarak kullanılmasını içerir. Bu koşullar altında serbest alkol direkt olarak alkil halojenürle reaksiyona girer (30).

Tepkime, alkil halojenürle alkoksitin nükleofilik süstitüsyonunu içermekte ve SN₂ mekanizması ile oluşmaktadır. Bimoleküler nükleofilik süstitüsyon olarak tanıdığımız bu mekanizmada, nükleofil substrata 180° lik bir pozisyonda yaklaşır. Tepkime ara ürünsüz tek basamaklı bir tepkimedir. Süstitüsyon kiral karbonda gerçekleşiyorsa tepkime sonunda inversiyon oluşur (29) (Şekil 11).



Şekil 10. Eter Sentezinin Tepkime Mekanizması

4.2. Menschutkin Reaksiyonu

Tersiyer aminlerin katerner tuzlara dönüşümü Menschutkin Reaksiyonu olarak adlandırılır (29). Tersiyer aminlerle alkil halojenürlerin tepkimeye girmesi sonucunda katerner bileşikler elde edilir. Tepkime SN₂ mekanizmasına göre yürümektedir (29).



5. PLANLANAN ÇALIŞMANIN AMACI VE ÖNEMİ

5.1. Giriş

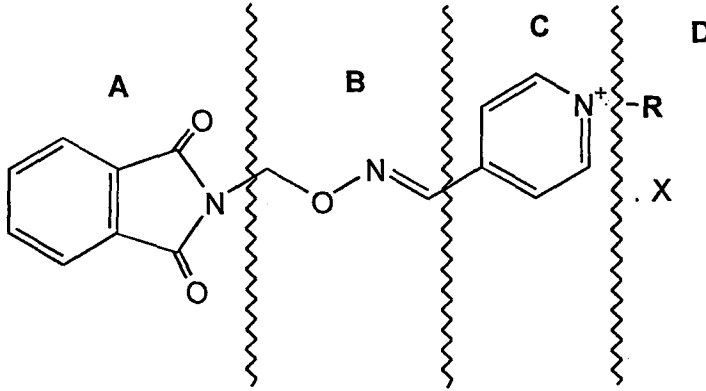
Daha önceki araştırmalardan elde edilen sonuçlar yapı-etki ilişkisi kuralları içerisinde değerlendirilerek lider bileşik belirlendikten sonra, bu bileşik üzerinde sistematik yapısal modifikasyon çalışmaları yürütülür. Amaç, lider bileşiğin biyoaktivitesini arttırmak, ayrıca bileşiklerin farmakolojik ve biyokimyasal etki mekanizmalarını aydınlatmaya yardımcı olmak şeklinde özetlenebilir.

Yapısal modifikasyon çalışmalarında genel olarak şu yaklaşımlardan yararlanılır.

1. Yapısal ardışık değişikliklerle homolog seriler hazırlanabilir.
2. İzosterik prensiplere uygun olarak aynı sterik özelliklere ve yağ/su dağılım katsayısına veya benzer elektronik yük dağılımına sahip süstitüentler yer değiştirebilir.
3. Çözünürlüğü tanımlayan dağılım katsayısı ve elektronik yük dağılımının nicel boyutu olan belirli fizikokimyasal parametreler kullanılabilir.

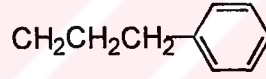
Bu çalışmada, organofosfat zehirlenmelerinde kullanılan atropinin disosiasyonunu geciktirerek etkinliğini arttıran allosterik modülatörlerin allosterik bağlanma alanının yapısı bilinmediğinden dolayı reseptör proteininin yapısı kullanılarak potent ve selektif allosterik modülatör tasarlamak mümkün olamamaktadır. Bu yüzden şimdiye kadar m_2 reseptörlerinde allosterik modülatör özelliği bilinen bileşiklerden yararlanarak ve bu bileşikler üzerinde yapısal modifikasyonlar yapılarak yeni bileşiklerin sentezi amaçlanmıştır.

5.2. Bu Çalışmada Planlanan Yapısal Değişiklikler

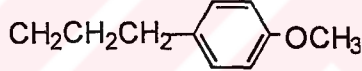


R

CH₃

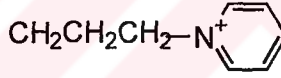


CH₂CH₃

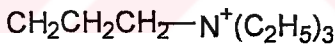


CH₂CH₂CH₃

CH₂CH₂CH₂OH



CH₂CH₂CH₂COOC₂H₅



Çalışmamızda ana yapı olarak 4-(ftalimidometoksiiminometil)piridinyum yapısı

alınmıştır.

A Bölümü

Ana yapıda bulunan ftalimido grubu hem hacimli gruptur hem de konjuge doymamışlık içermektedir. Daha önceki çalışmalardan, hacimli rijit moleküllerde ve doymamış yapı içeren bileşiklerde aktivitenin arttığı saptanmıştır (3, 6, 8, 40). Bu grubun bağlanma yeri ile Van der Waals ve hidrofobik etkileşim gösterdiği tahmin

edilmektedir. Ayrıca ftalimido grubunda bulunan karbonil gruplarının oksijeni üzerinden reseptördeki allosterik bağlanma yeri ile hidrojen bağı yaptığı düşünülmektedir.

B Bölümü

Uç halka sistemi ile pozitif yük arasındaki mesafenin önemli olduğu düşünülmektedir. Bu mesafe B bölümdeki alifatik zincir ile sağlanmaktadır (13).

C Bölümü

Yapılan çalışmalardan, allosterik bağlantı yerine modülatörün bağlanmasında pozitif yükün iyon-iyon etkileşimlerinde gerekli olduğu düşünülmektedir (19). Böyle pozitif yüklü yapıların reseptördeki bir aminoasitle karboksilat anyonu üzerinden etkileşmesi olanaklıdır.

Yapılan literatür çalışmalarından A+B+C yapısının allosterik yöreyle etkileşiminde gerekli olduğu düşünülmektedir.

D Bölümü

Ana yapıya piridin halkası üzerinden bağlanması düşünülen sübstitüentler ve bu sübstitüentlerin bağlanma nedeni şu şekilde özetlenebilir:

- (i) Piridin azotuna metil, etil, propil ve propanol sübstitüsüyle bu bölgedeki zincir uzunluğunun allosterik etkiye katkısı,
- (ii) Propanoldeki hidroksi grubunun hidrojen bağı yapabilme özelliği nedeniyle allosterik aktiviteye katkısının bu çalışma kapsamında incelenmesi planlanmıştır.
- (iii) Moleküle bir asit bir de ester grubu sübstitüsüyle reseptörün elektronik özelliği hakkında bilgi edinilmeye çalışılacaktır. Karbonil grubunun bulunduğu molekülde biyolojik etkinin daha iyi, ester türevinde daha zayıf olması reseptörde pozitif yüklü bir merkezin varlığını düşündürülebilir.

- (iv) Moleküldeki pozitif yüklü merkezin sayısı ile biyoaktivite arasındaki ilişki hakkında bilgi edinilebilmek amacıyla, piridinyum azotuna ek olarak D bölümünde ikinci bir pozitif azot bulunması düşünülmüştür. Ayrıca yan zincirdeki katerner azotun β -eliminasyonla in vivo ortamda doymamış yapılara dönüşerek biyolojik nükleofillerle etkileşmesi olanaklıdır.



DENEYSEL BÖLÜM

1. KİMYASAL TEPKİMELER ve SPEKTRAL BULGULAR

1.1. Materyal

Sentez çalışmalarında kullanılan başlangıç maddelerden; piridin karbaldoksim, bromoasetikasit, PBr_3 , 3-(4-metoksifenil)-1-propanol Aldrich firmasından, etil-4-bromobutirat, 1-bromopropan, bromoetan, 3-fenilpropilbromür, 1,3-dibromopropan, 4-bromometilftalimit, piridin, trietilamin, metiliyodür Merck firmasından ve sodyum metoksit Fluka firmasından temin edilmiştir. Çalışmalarda kullanılan çözücülerin hepsi analitik nitelikte olup Merk firmasından sağlanmıştır.

1.2. Yöntemler

1.2.1. Kromatografik Analizler

1.2.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.)

Bu yöntemden sentez çalışmalarında elde edilen bileşiklerin saflıklarının kontrolünde ve kimyasal tepkimelerin izlenmesinde faydalanılmıştır. Bu amaçla Slikagel 60F₂₅₄ ile kaplı 0.25 mm kalınlıkta hazır kromatografi plakları (Merck, Art: 5715) kullanılmıştır.

İnce tabaka kromatografisi çalışmaları oda temperaturünde yapılmış ve developman işlemi kromatografi tanklarının çözücü buharlarıyla doyurulmasından sonra gerçekleştirilmiştir. Bileşiklere ait lekelerin belirlenmesinde 254 nm UV ışığından ve ayrıca iyot tankından faydalanılmıştır.

İ.T.K. da kullanılan çözücü sistemleri 1 No lu bileşik için CH_2Cl_2 : etilasetat (5:3), ikinci basamak bileşikleri için CH_2Cl_2 : etilasetat (5:3) ve n-butanol : asetik asit : su (5:1:1) kullanıldı.

1.2.1.2. Sütun Kromatografisi

Bu yöntem, tepkimeler sonucunda elde edilen ham ürünlerin büyük miktarlarda saflaştırılmasında kullanılmıştır. Bu amaçla adsorban olarak kullanılan Kieselgel 60H (İ.T.K. sikası), ayırma tabi tutulacak karışımın beher 100 mg ı için 3g adsorban olacak şekilde alınmış ve 30 mm çaplı sütun kullanılmıştır.

1 No lu bileşiğin saflaştırılmasında kullanılan sütun kromatografisi yönteminde çözücü sistemi olarak kloroform : metanol (10 : 0,5), araürün olarak elde edilen 8a no lu bileşiğin saflaştırılmasında kullanılan sütun kromatografisi yönteminde çözücü sistemi olarak petroleteri : etilasetat : metanol (12:4:1) kullanılmıştır.

1.2.2. Spektral Analizler

Bileşiklerin UV spektrumları, Shimadzu 160-A Spektrofotometresinde 1 cm. lik kuartz küvetlerde, maddelerin metanoldeki çözeltileri kullanılarak alındı.

Bileşiklerin IR spektrumları, analitik saflıktaki KBr (Merck) içerisindeki pelletleri halinde Jasco FT/İr-400 Spektrofotometresinde kaydedildi.

Bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları Bruker DPX-400, 400 MHz High Performane Digital FT-NMR Spektrometre cihazında 1, 3, 4, 7, No lu bileşikler CDCl_3 , 2 No lu bileşik $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$, 5 No lu bileşik $\text{CDCl}_3+\text{MEOD}$, 8a, 8, 9a No lu bileşikleri $\text{DMSO}-d_6$, 6 ve 9 No lu bileşikler MEOD içerisinde alınmıştır.

Bileşiklerin kütle spektrumları ei tekniği ile ısı ayarlı 60ev luk düşük voltaj kullanılarak Mikromass VG Platform-II Kütle Spektrometresi cihazında alınmıştır.

1.2.3. Erime noktası Tayinleri

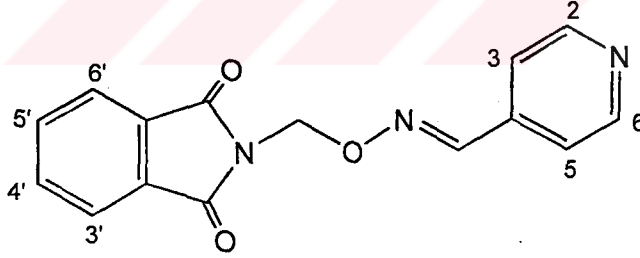
Bileşiklerin erime derecesi Buchi 510 marka erime derecesi tayin aleti ile yapılmıştır.



1.3. Bileşiklerin Sentezleri ve Spektral Bulguları

1.3.1. 4-[[Ftalimidometoksi]imino]metil]piridin Sentezi (1)

Piridin-4-karbaldoksim (2.44 g, 0.02 mol) dibi yuvarlak bir balon içerisinde (15 ml) susuz metanolde çözüldü. İçerisine sodyum metoksit (1.08 g, 0.02 mol) ilave edilerek oda temperaturunda bir saat manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Bu süre sonunda üzerine ftalimidin (4.8 g, 0.02 mol) metanoldeki (25 ml) çözeltisi ilave edildi ve yağ banyosunda geri çeviren soğutucu altında manyetik karıştırıcı ile kaynatıldı. Tepkimenin yürüyüşü İ.T.K. ile izlendi. Tepkimeye 4 saat sonra son verildi. Ortamdaki metanol alçak basınçta distillendi. Bakiye kloroform ile (30 ml) 2 kez ekstre edildi. Kloroformlu fazlar birleştirildi ve susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulup süzüldükten sonra alçak basınçta distillendi. Kalıntı üzerinde diklorometan : etilasetat (5:3) çözücü sistemi kullanılarak sütun kromatografisi yöntemi ile saflaştırma yapıldı. Toplanan ikinci fraksiyonların birleştirilerek alçak basınçta distillenmesi ile saf ürün kazanıldı ve bileşik metanolden kristallendirildi (1.762 g, % 31.4). Bileşiğin erime derecesi 146 °C'dir. [Lit. (1) erime derecesi 145°C'dir.]



1 No lu Bileşğin Spektral Bulguları

UV (Spektrum No 1)

MeOH

 λ_{maks} $\log \epsilon$ 218 (4.56), 238 (4.27), 254 (4.15) nm

IR (Spektrum No 2)

KBR

ν_{maks} 3035 (Aromatik halka C-H gerilme), 2965 (Metilen grubu C-H asimetric gerilme), 1775, 1725 (Ftalimit C=O gerilme), 1600, 1550, 1460, 1420 (Aromatik halka C=C gerilme, C=N gerilme), 1185 (C-O asimetric gerilme), 1030, 980 (Aromatik halka C-H düzlem içi eğilme), 710 (Aromatik halka düzlem dışı eğilme) cm^{-1}

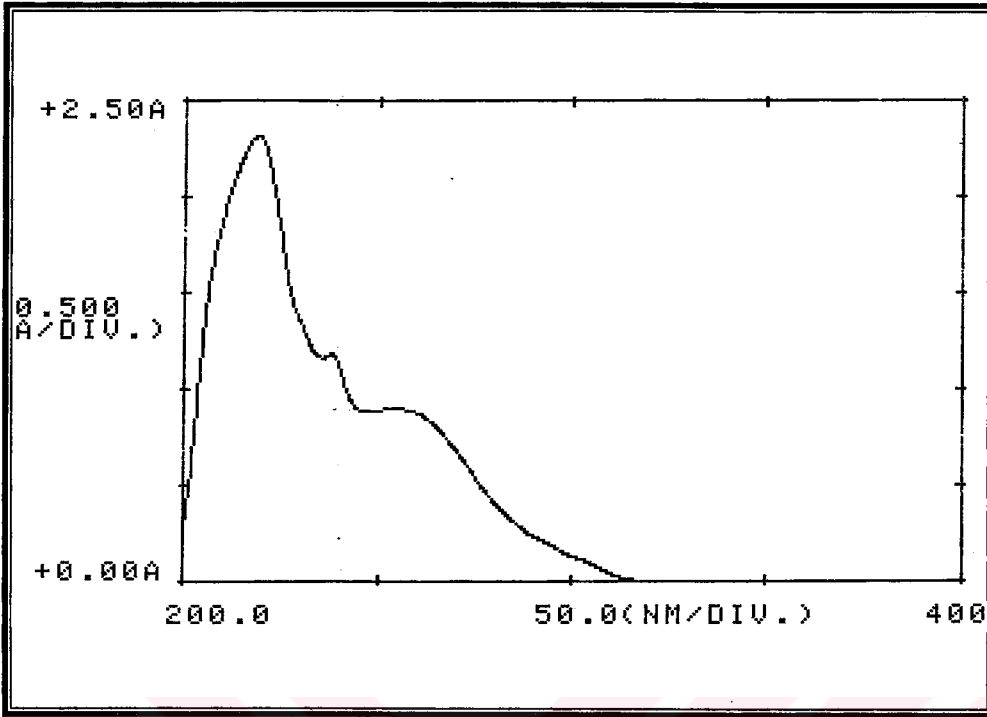
 ^1H NMR (Spektrum No 3) CDCl_3

δ 5.77(2H, s, OCH_2)
7.44 (2H, *dd*, $J=1.4/4.6$ Hz, H-3 ve H-5)
7.76-7.79 (2H, *m*, H-4' ve H-5')
7.93-7.95 (2H, *m*, H-3' ve H-6')
8.05 (1H, s, N=CH)
8.63 (2H, *dd*, $J=1.3/4.6$ Hz H-2 ve H-6)

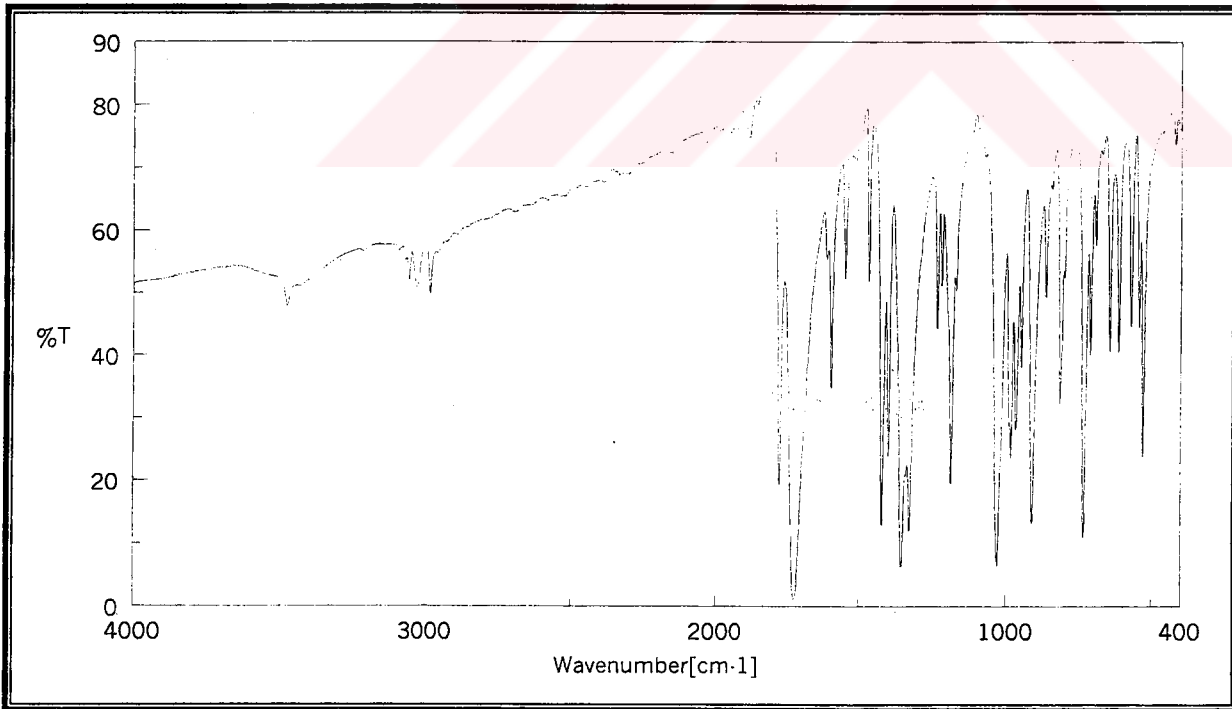
MS (EI) (Spektrum No 4)

 m/z (% bağıl bolluk)

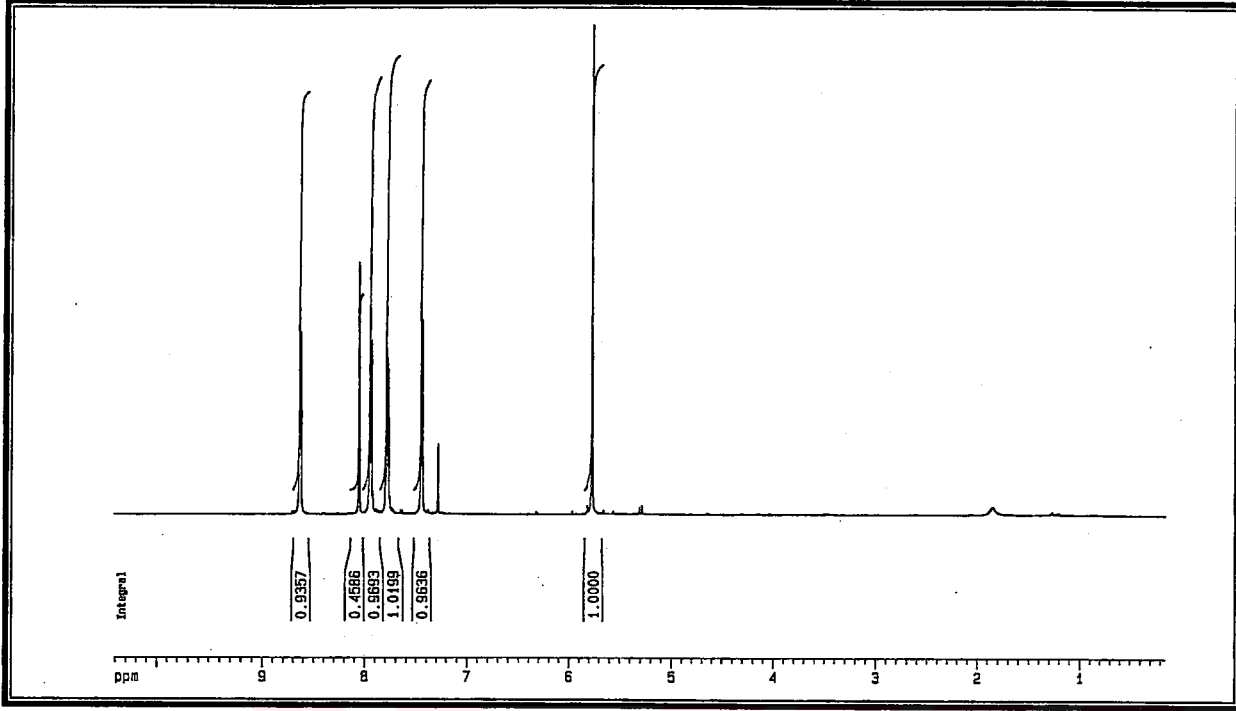
160 (91), 133 (13), 105 (16), 104 (40), 103 (12), 78 (17), 77 (45), 76 (66), 75 (22), 74(29), 66 (16), 64 (17), 63 (28), 61(17), 52 (11), 51 (68), 50 (100), 43 (16), 39 (35), 38 (24), 37 (18), 32 (53), 30 (11)



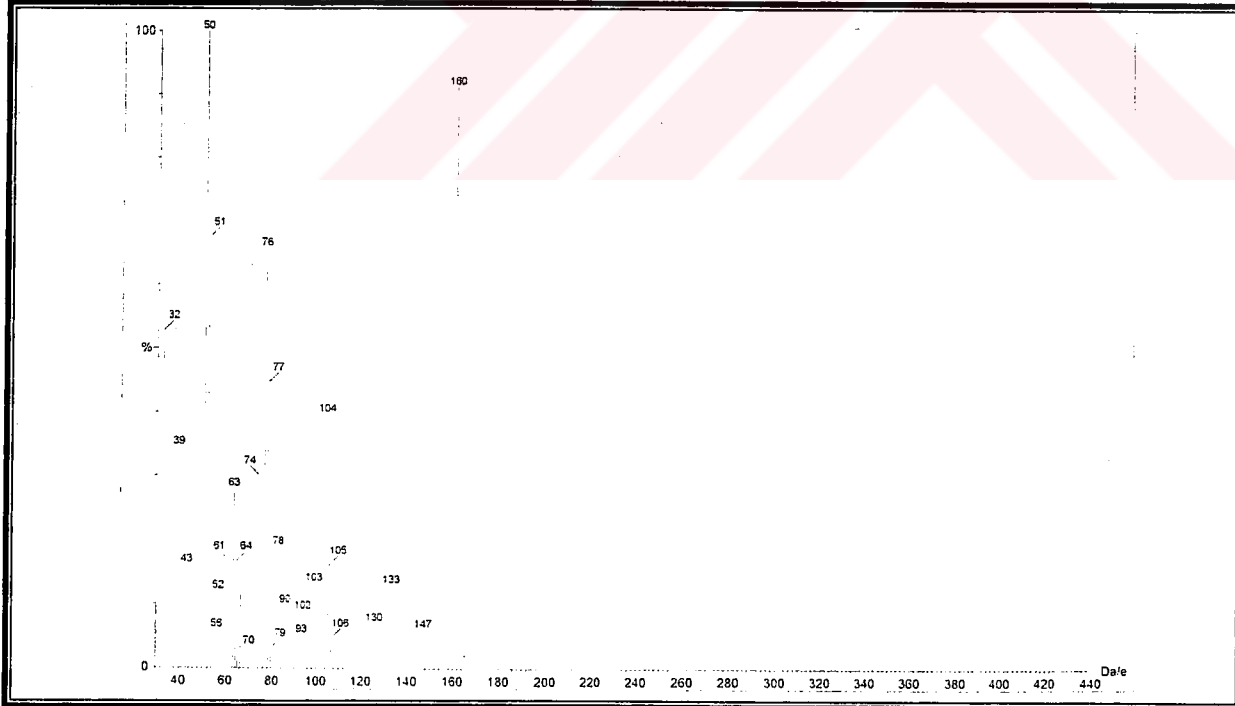
Spektrum No 1. 1 No lu Bileşigin UV Spektrumu



Spektrum No 2. 1 No lu Bileşigin IR Spektrumu



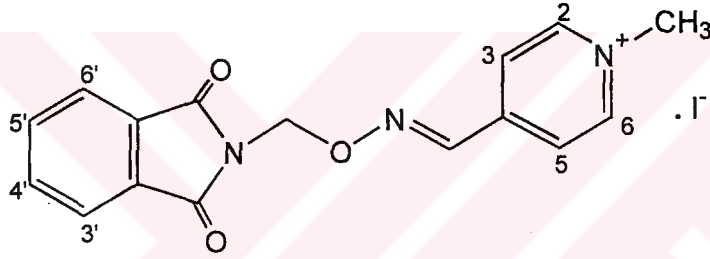
Spektrum No 3. 1 No lu Bileşğin ¹H NMR Spektrumu



Spektrum No 4. 1 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu

1.3.2. 1-(Metil)-4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum İyodür Sentezi (2)

4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridin (Ft) (0.1967 g, 0.7 mmol) dibi yuvarlak bir balon içerisinde (30 ml) asetonunda çözüldü ve içerisine iyodometan (0.13 ml, 2.1 mmol) ilave edilip oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Oluşan madde ortamda çökmeye başladı. 40 saat kaynatmanın sonunda yapılan İ.T.K. ile başlangıç maddesinin tamamen bittiği anlaşıldı ve reaksiyona son verildi. Sarı renkte çöken madde süzüldü ve kurutulduktan sonra metanol-eterden kristallendirildi (0.197g, % 66.6). Bileşiğin erime derecesi 198-199 (bozunma) °C'dir.



2 No lu Bileşiğin Spektrel Bulguları

UV (Spektrum No 5)

MeOH

λ_{maks} (log ϵ) 219 (4.81), 284 (4.33) nm

IR (Spektrum No 6)

KBr

ν_{maks} 3005 (Aromatik halka C-H gerilme), 2935 (Metilen grubu C-H asimetric gerilme), 1784, 1734 (Ftalimit C=O gerilme), 1645,1610, 1465, 1435 (Aromatik halka C=C gerilme, C=N gerilme), 1190 (C-O asimetric gerilme), 1005 (Aromatik halka C-H düzlem içi eğilme), 730, 710 (Aromatik halka düzlem dışı eğilme) cm^{-1}

¹H NMR (Spektrum No 7)CDCl₃+DMSO-d₆

- δ 4.17 (3H, s, CH₃)
4.20(3H, s, CH₃ *E* izomeri)
5.50 (2H, s, OCH₂)
5.51 (2H, s, OCH₂ *E* izomeri)
7.48-7.50 (2H, *m*, H-4' ve H-5')
7.51 (1H, s, N=CH *E* izomeri)
7.57-7.60 (2H, *m*, H-3' ve H-6')
7.87 (2H, *d*, *J*=6.6 Hz, H-3 ve H-5)
8.09 (1H, s, N=CH)
8.79 (2H, *d*, *J*=6.6 Hz, H-2 ve H-6)

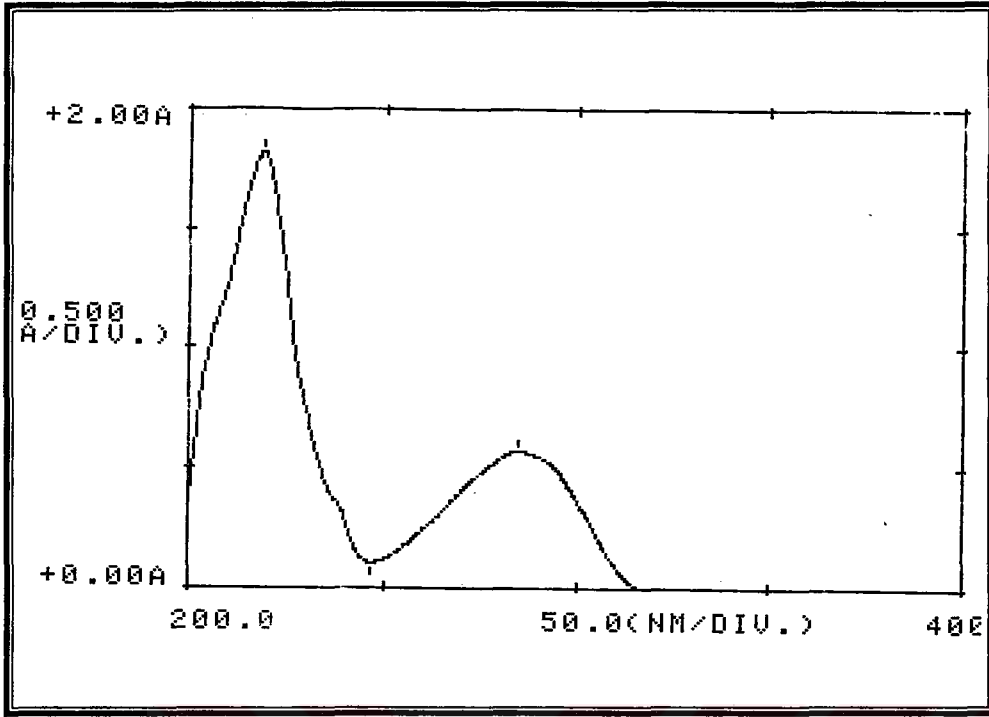
¹³C NMR (Spektrum No 8)CDCl₃+DMSO-d₆

- δ 48.66, 70.64, 124.04, 125.17, 131.69, 135.02, 146.16, 146.26, 147.55 ,
166.95

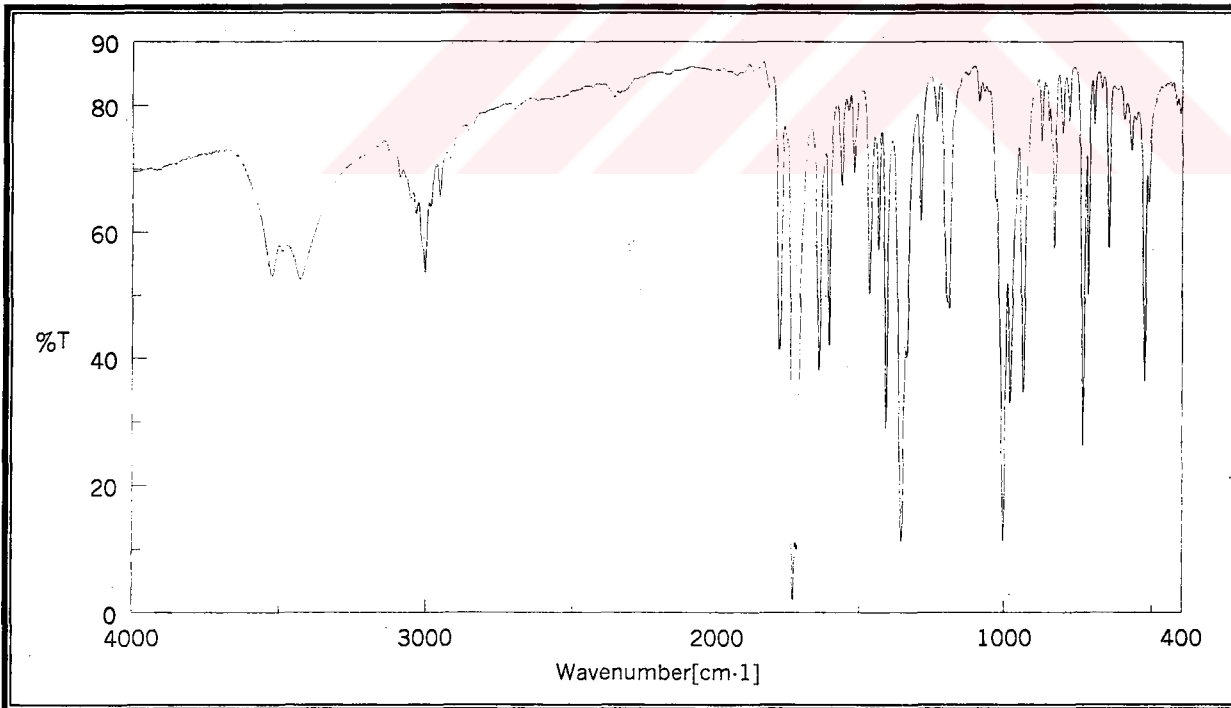
MS (EI) (Spektrum No 9)

m/z (% bağıl bolluk)

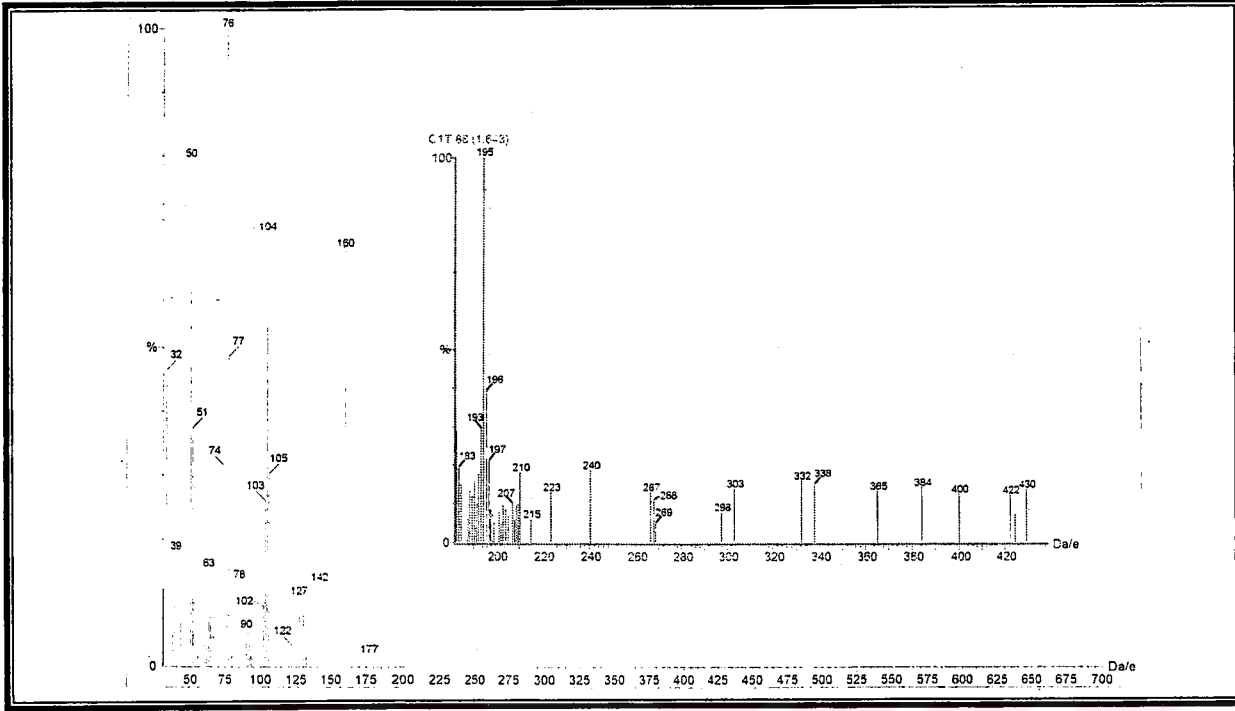
- 422(M⁺), 400, 384, 365, 338, 332, 303, 298, 268, 267, 240, 223, 210, 197, 196,
195, 193, 183, 160 (65), 147 (12), 142 (13), 130 (10), 127 (11), 105 (30), 104
(68), 103 (26), 102 (9), 78 (12), 77 (49), 76 (100), 74(31), 66 (10), 64 (12), 63 (15),
52 (10), 51 (37), 50 (80), 43 (17), 39 (18), 38 (14), 37 (14), 32 (46), 31 (20), 30
(12)



Spektrum No 5.2 No lu Bileşigin UV Spektrumu



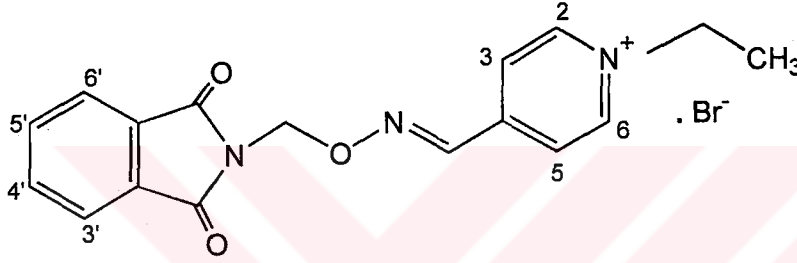
Spektrum No 6.2 No lu Bileşigin IR Spektrumu



Spektrum No 9.2 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

1.3.3. 1-(Etil)-4-[[ftalimidometoksi]imino)metil]piridinyum Bromür Sentezi (3)

4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridin (Ft) (0.1967 g, 0.7 mmol) dibi yuvarlak bir balon içerisinde (30 ml) asetonda çözüldü ve içerisine etilbromür (0.16 ml, 2.1 mmol) eklenerek oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Oluşan madde ortamda çökmeye başladı ve 64 saat sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Çöken madde süzüldü ve asetonla yıkandı. Kurutulduktan sonra etanol-eterden kristallendirildi (0.166 g, %60.82). Bileşiğin erime derecesi 185 °C'dir.



3 No lu Bileşiğin Spektrel Bulguları

UV (Spektrum No 10)

MeOH

λ_{maks} (log ϵ) 218 (4.86), 284 (4.45) nm

IR (Spektrum No11)

KBr

ν_{maks} 3045 (Aromatik halka C-H gerilme), 2950 (Metilen grubu C-H asimetrik gerilme), 1775, 1730 (Ftalimit C=O gerilme), 1640, 1465, 1435 (Aromatik halka C=C gerilme, C=N gerilme), 1190 (C-O asimetrik gerilme), 1030, 1000 (Aromatik halka C-H düzlem içi eğilme), 730, 710 (Aromatik halka düzlem dışı eğilme) cm^{-1}

¹H NMR (Spektrum No 12)CDCl₃

- δ 1.73 (3H, *t*, *J*=7.4 Hz, CH₃)
5.08 (2H, *q*, *J*=7.4 Hz, N⁺-CH₂)
5.83 (2H, *s*, OCH₂)
7.81-7.83 (2H, *m* , H-4' ve H-5')
7.95-7.96 (2H, *m*, H-3' ve H-6')
8.24 (2H, *d*, *J*=6.6 Hz, H-3 ve H-5)
8.36 (1H, *s*, N=CH)
9.48 (2H, *d*, *J*=6.6 Hz , H-2 ve H-6)

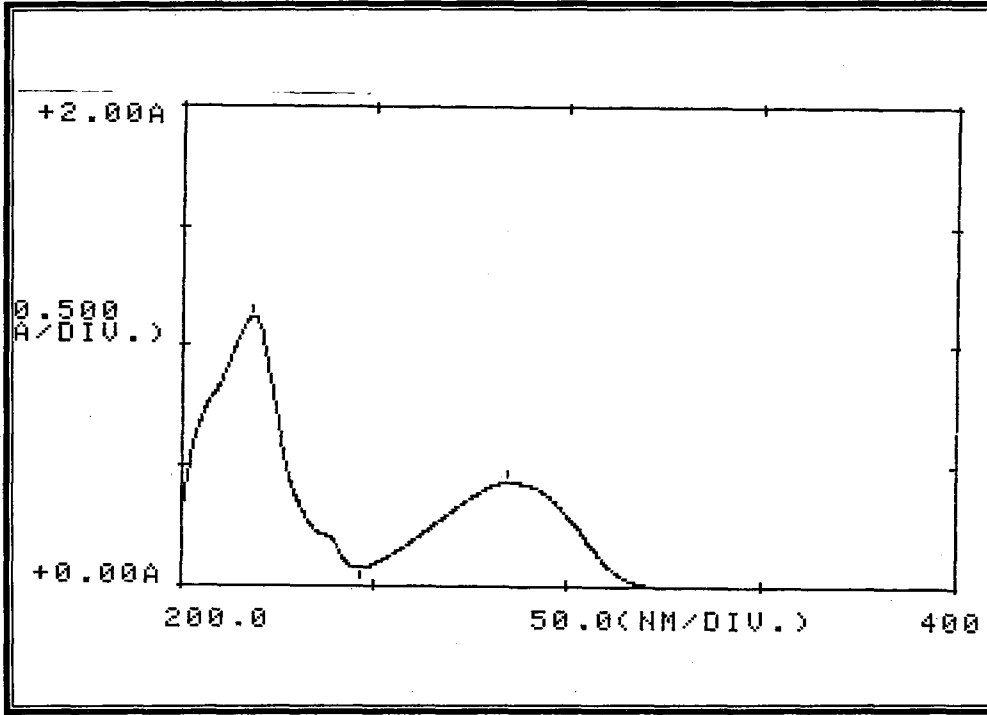
¹³C NMR-DEPT (Spektrum No 13-14)CDCl₃

- δ 17.12(CH₃), 57.30(N⁺CH₂), 70.43(OCH₂), 124.07(CH), 125.29(CH),
131.58(*q* H-1' ve H-2') 134.79(CH), 145.28(CH), 145.60(CH), 147.7(*q* H-4),
166.93(C=O)

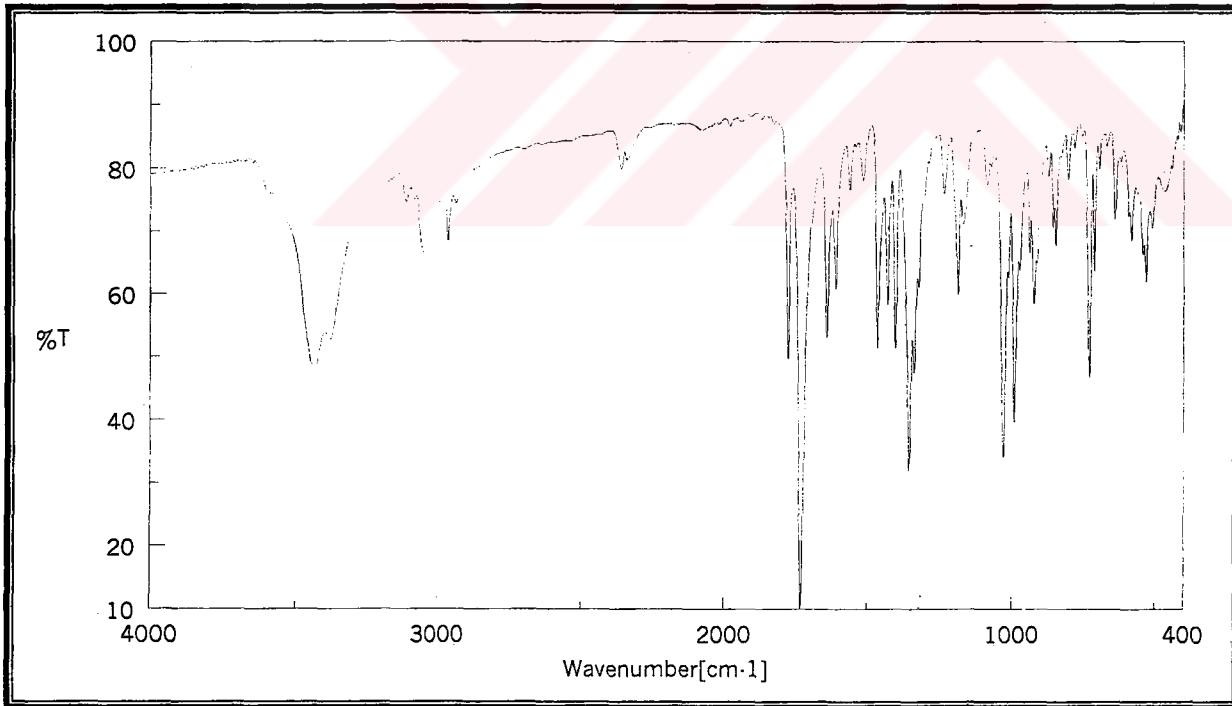
MS (EI) (Spektrum No 15)

m/z (% bağıl bolluk)

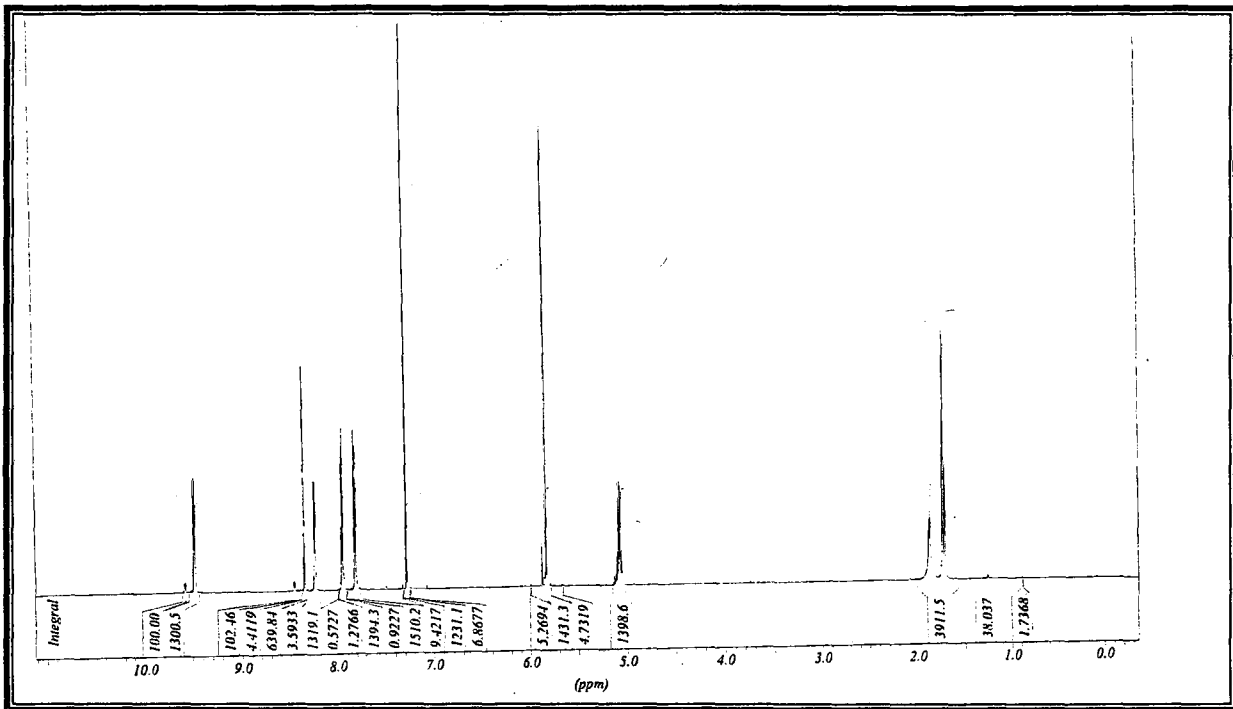
- 389(M⁺), 282, 266, 233, 224, 211, 195, 194, 181, 180, 179, 178, 177, 167,
160(16.27) ,147 (24), 142 (13), 130 (9), 105 (15), 104 (56), 103 (39), 77 (24), 76
(100), 74(43), 63 (9), 52 (8), 51 (14), 50 (78), 43 (23), 39 (9), 38 (14), 37 (15), 32
(21), 31 (15), 30 (15)



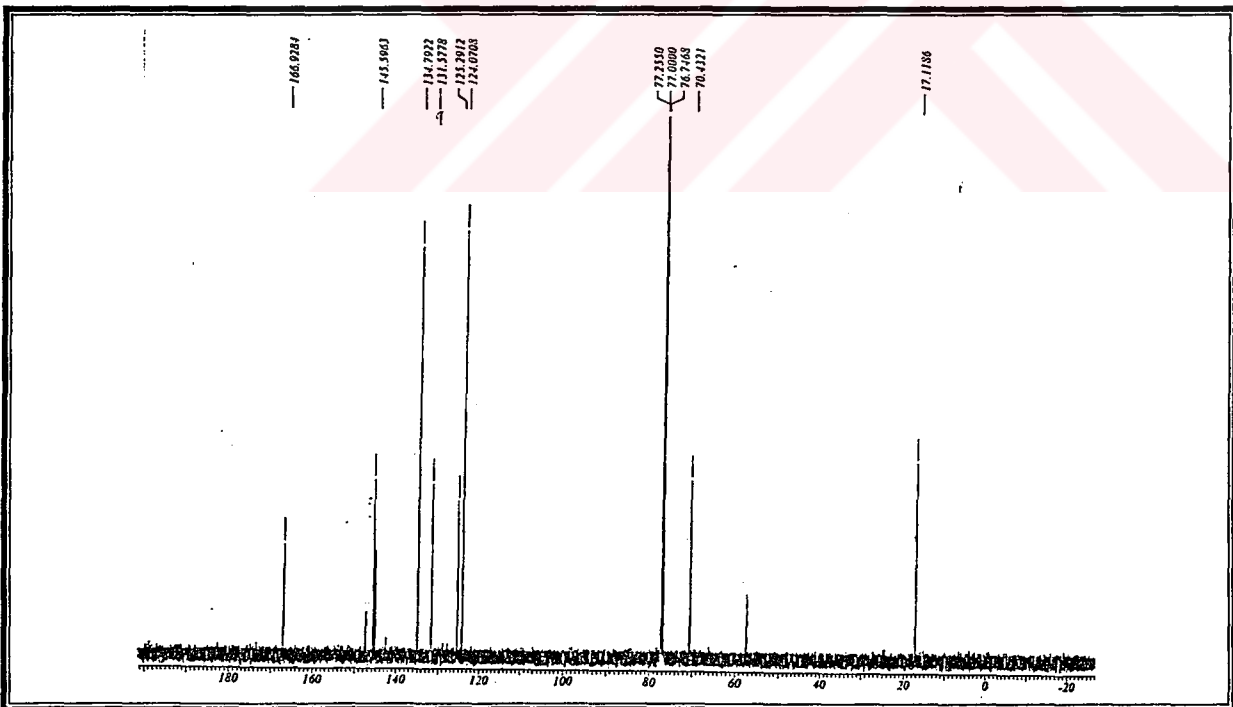
Spektrum No 10. 3 No lu Bileşğin UV Spektrumu



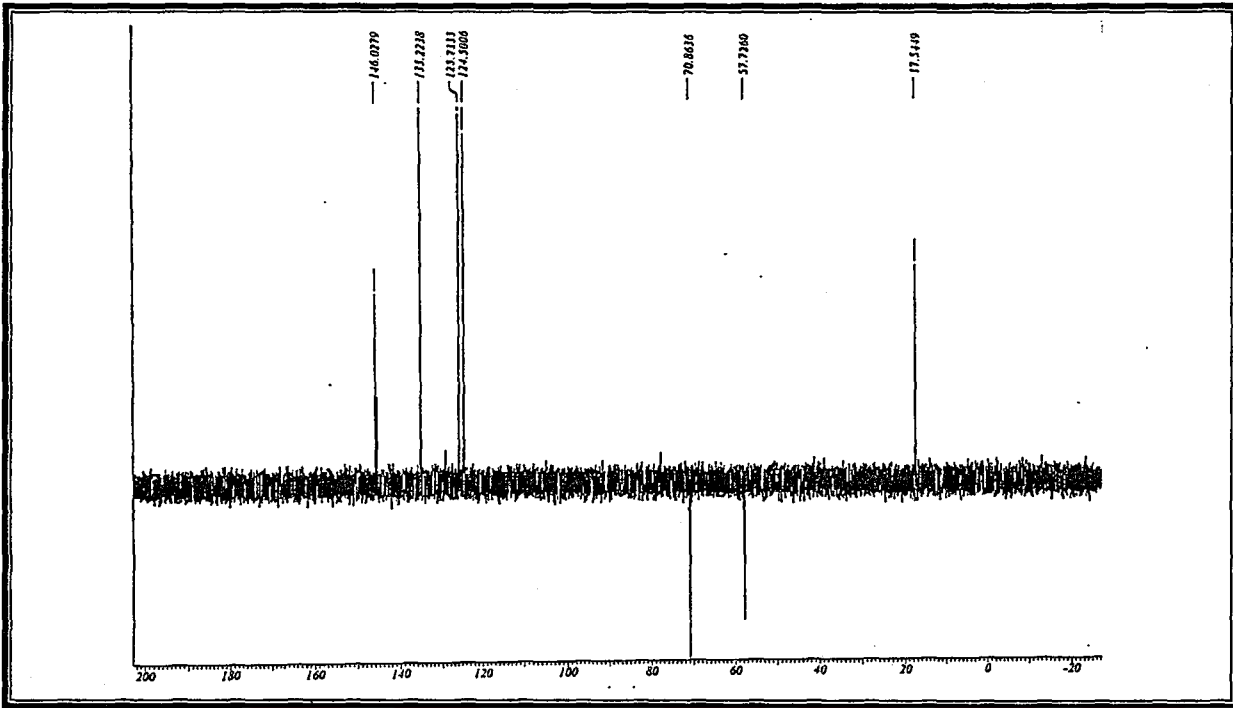
Spektrum No 11. 3 No lu Bileşğin IR Spektrumu



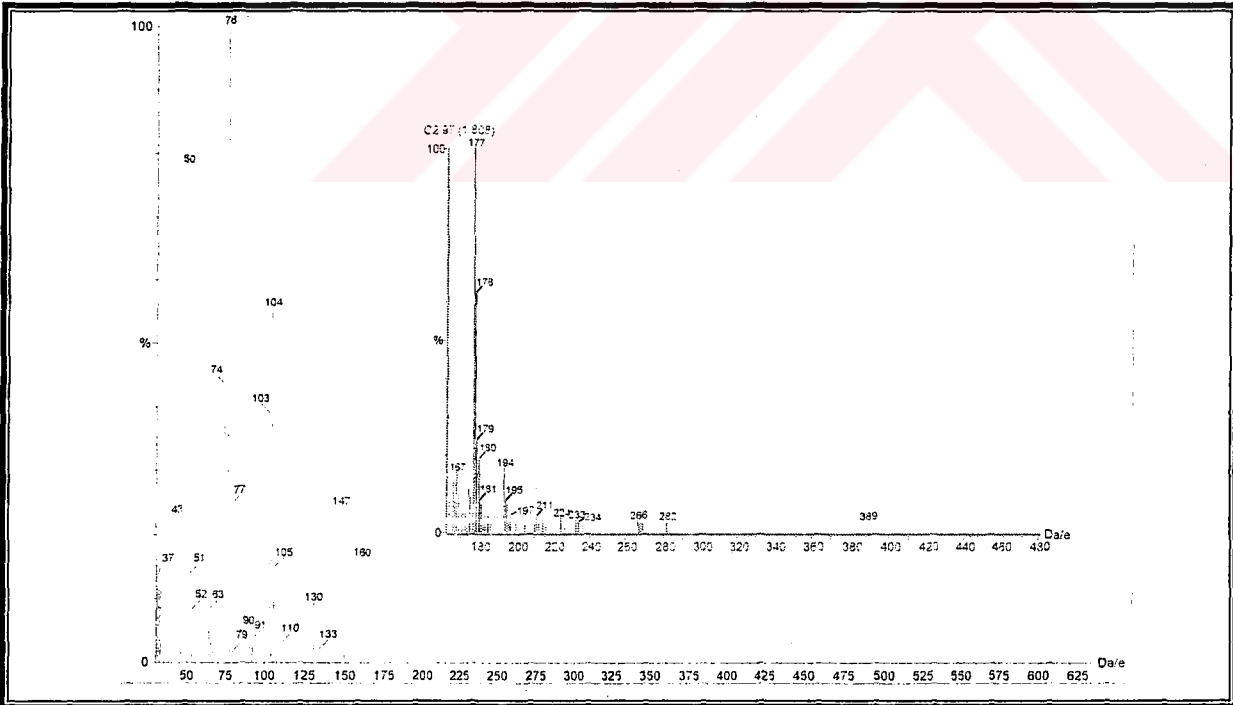
Spektrum No 12. 3 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 13. 3 No lu Bileşğin ^{13}C NMR Spektrumu



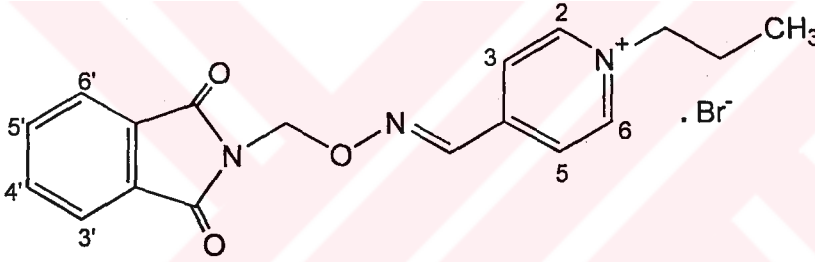
Spektrum No 14. 3 No lu Bileşğin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu



Spektrum No 15. 3 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

1.3.4. 1-(Propil)-4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum Bromür Sentezi (4)

4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridin (Ft) (0.1967 g, 0.7 mmol) dibi yuvarlak bir balon içerisine alındı ve asetonla çözüldükten sonra içerisine propilbromür (0.19 ml, 2.1 mmol) ilave edilip oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Oluşan madde bir süre sonra ortamda çökmeye başladı ve başlangıç maddesinin tamamının bitmesiyle 64 saat sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Çöken madde süzüldü ve asetonla yıkandı. Kurutulduktan sonra etanol-eterden kristallendirildi (0.163 g, %57.65). Bileşiğin erime derecesi 207-208 (bozunma) °C'dir.



4 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları

UV (Spektrum No16)

MeOH

λ_{maks} (log ϵ) 218 (4.72), 285 (4.32) nm

IR (Spektrum No 17)

KBR

ν_{maks} 3050 (Aromatik halka C-H gerilme), 2950 (Metilen grubu C-H asimetric gerilme), 1775, 1730 (Ftalimit C=O gerilme), 1640, 1465, 1435 (Aromatik halka C=C gerilme, C=N gerilme), 1190 (C-O asimetric gerilme), 1030, 990 (Aromatik halka C-H düzlem içi eğilme), 730 (Aromatik halka düzlem dışı eğilme) cm^{-1}

^1H NMR (Spektrum No 18) CDCl_3

- δ 1.03 (3H, *t*, $J=7.4$ Hz, CH_3)
2.08-2.12 (2H, *m*, $\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2$)
5.00 (2H, *t*, $J=7.4$ Hz, N^+-CH_2)
5.83 (2H, *s*, OCH_2)
5.87 (2H, *s*, OCH_2 *E* izomeri)
7.81-7.83 (2H, *m*, H-4' ve H-5')
7.94-7.96 (2H, *m*, H-3' ve H-6')
8.25 (2H, *d*, $J=6.6$ Hz, H-3 ve H-5)
8.37 (1H, *s*, $\text{N}=\text{CH}$)
9.50 (2H, *d*, $J=6.6$ Hz, H-2 ve H-6)

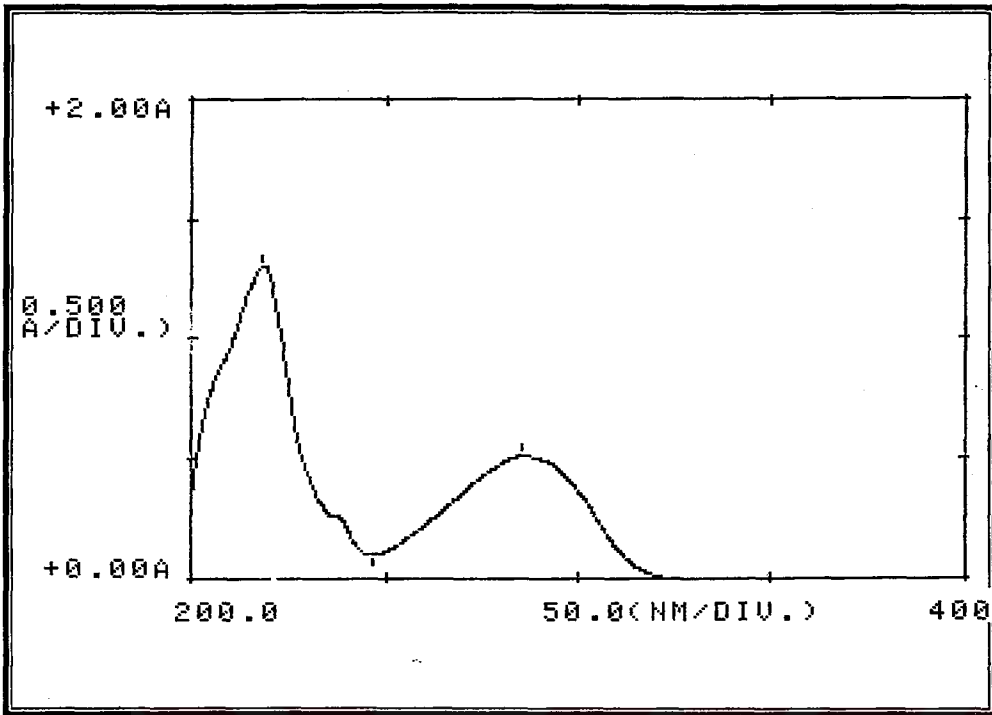
 ^{13}C NMR-DEPT (Spektrum No 19-20) CDCl_3

- δ 10.93(CH_3), 25.68(CH_2), 63.44(N^+CH_2), 70.86(OCH_2), 124.50(CH),
125.56(CH), 132.01(*q* H-1' ve H-2'), 135.22(CH), 145.85(CH), 146.05(CH),
147.78(*q* H-4), 167.35($\text{C}=\text{O}$)

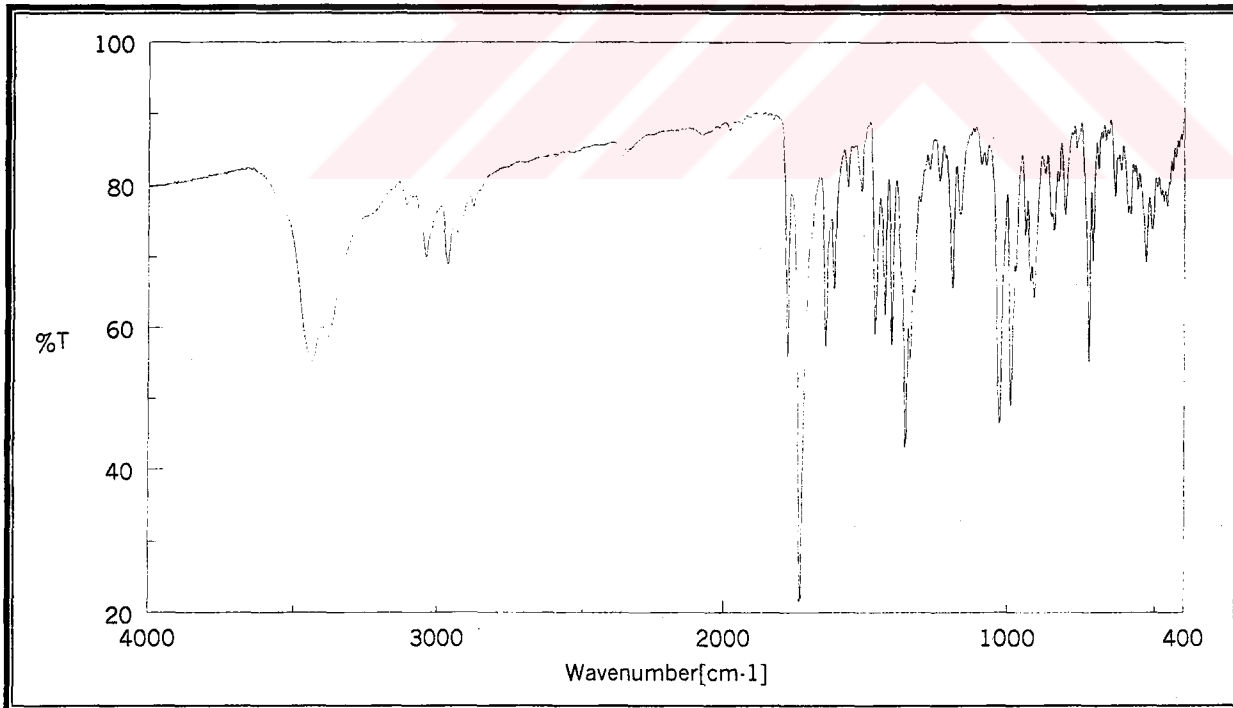
MS (EI) (Spektrum No 21)

 m/z (% bağıl bolluk)

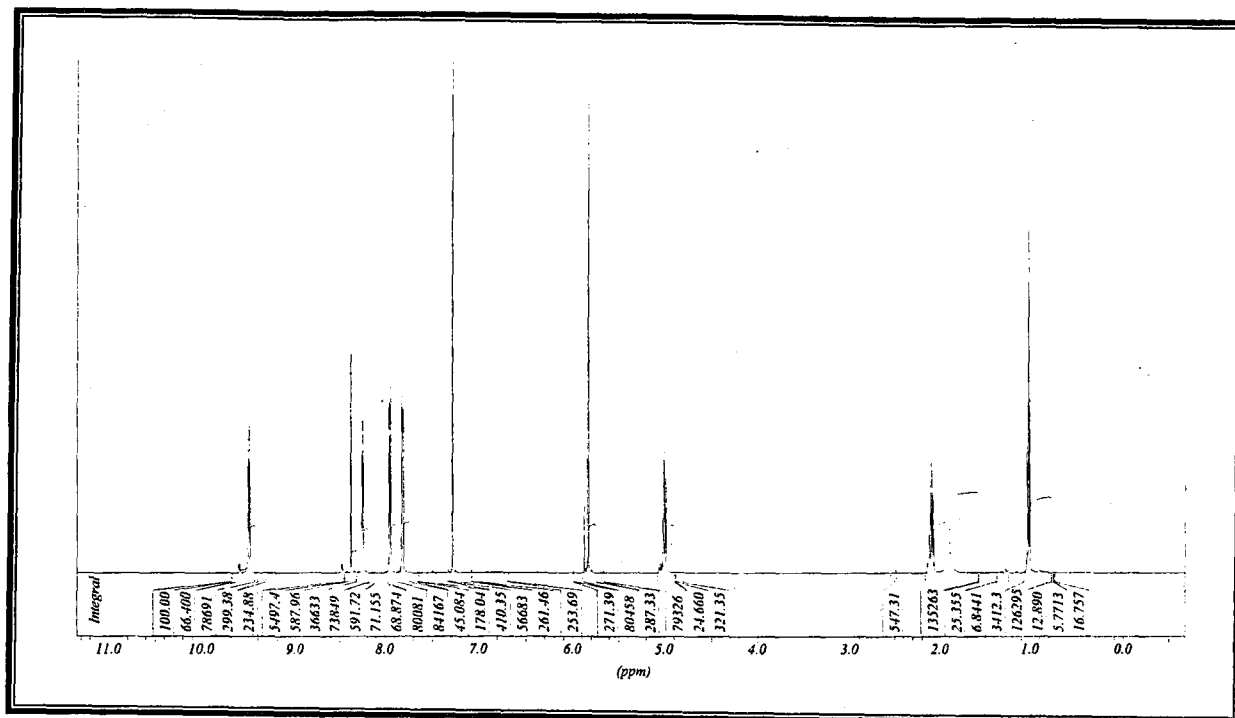
- 403(M^+), 390, 387, 382, 324, 226, 208, 203, 196, 179, 177, 176, 163, 162,
160(7.90), 147 (11), 105 (12), 104 (42), 103 (35), 77 (34), 76 (100), 74(47), 60
(11), 51 (21), 50 (73), 45 (11), 43 (55), 41(19),40(11), 39 (26), 38 (25), 37 (27), 32
(14), 31 (15)



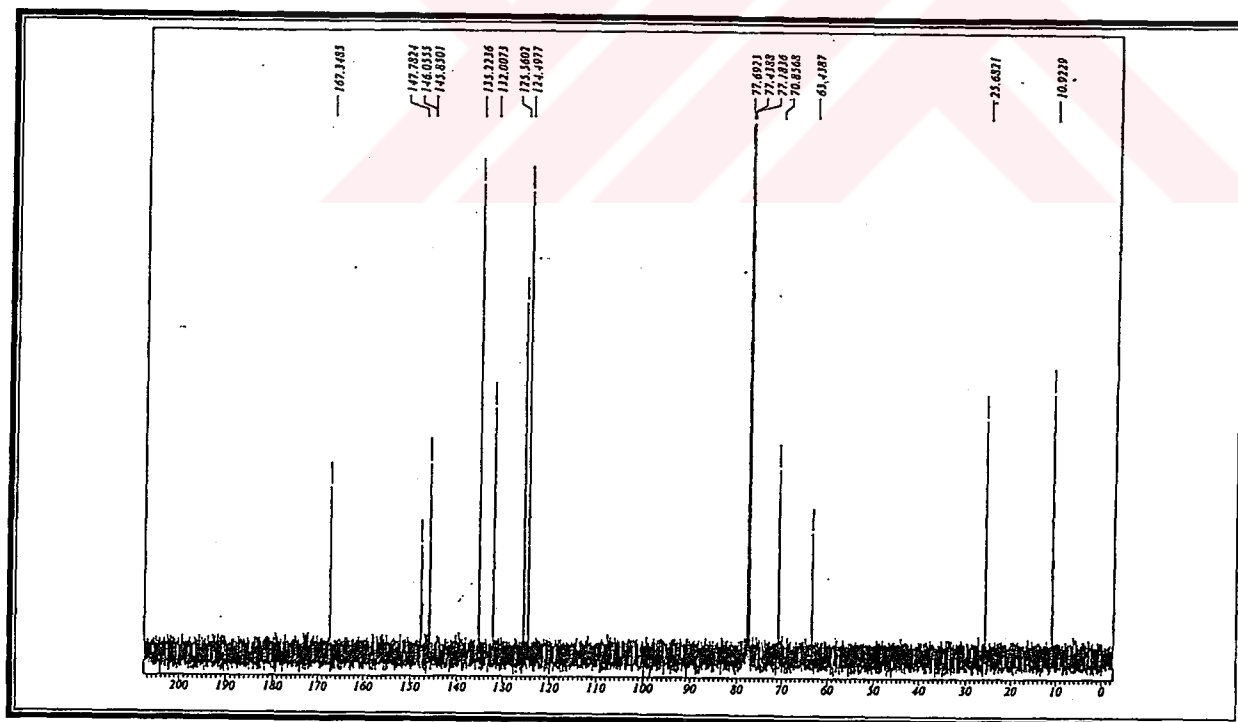
Spektrum No 16. 4 No lu Bileşğin UV Spektrumu



Spektrum No 17. 4 No lu Bileşğin IR Spektrumu



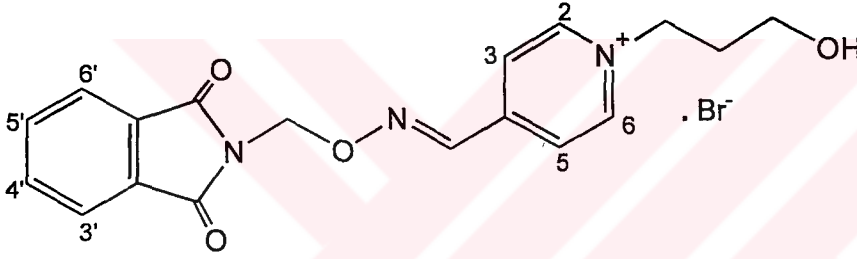
Spektrum No 18. 4 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 19. 4 No lu Bileşğin ^{13}C NMR Spektrumu

1.3.5. 1-(3-Hidroksipropil)- 4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum Bromür Sentezi (5)

4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridin (Ft) (0.1967 g, 0.7mmol) dibi yuvarlak balon içerisinde asetonditilde (30 ml) çözüldü ve içerisinde 3-bromopropanol (0.182 ml, 2.1mol) ilave edildi. Geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda 72 saat kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı yapılan İ.T.K sonucunda anlaşıldı. Reaksiyona son verildikten sonra asetonditil alçak basınçta uçuruldu. Kirlilikleri ortamdan uzaklaştırmak için iki kez (20 ml) CHCl₃ ile ekstre edildi. Sulu faz alındı ve alçak basınçta distillendi. Elde edilen yağimsı bileşik etanol-eterden kristallendirildi (0.144 g, % 48.99). Bileşiğin erime derecesi 172 °C'dir.



5 No lu Bileşiğin Spektrel Bulguları

UV (Spektrum No 22)

MeOH

λ_{maks} (log ϵ) 218 (4.48), 286 (4.04) nm

IR (Spektrum No 23)

KBr

ν_{maks} 3375(OH gerilme), 3035 (Aromatik halka C-H gerilme), 2965 (Metilen grubu C-H asimetrik gerilme), 1775, 1730 (Ftalimit C=O gerilme), 1640, 1610, 1465, 1430 (Aromatik halka C=C gerilme, C=N gerilme), 1190 (C-O asimetrik gerilme), 1030, 990 (Aromatik halka C-H düzlem içi eğilme), 730 (Aromatik halka düzlem dışı eğilme) cm⁻¹

¹H NMR (Spektrum No 24)CDCl₃+ MEOD

- δ 2.19-2.24 (4H, *m*, N⁺CH₂-CH₂ *E/Z* izomerleri)
 3.62 (2H, *t*, *J*=5.7 Hz, HO-CH₂ *Z* izomeri)
 3.63 (2H, *t*, *J*=5.7 Hz, HO-CH₂ *E* izomeri)
 4.79 (2H, *t*, *J*=7.1 Hz, N⁺-CH₂ *Z*)
 4.83 (2H, *t*, *J*=7.1 Hz, N⁺-CH₂ *E*)
 5.82(2H, *s*, OCH₂ *Z*)
 5.85(2H, *s*, OCH₂ *E*)
 7.77 (1H, *s*, N=CH *E*)
 7.79-7.82 (4H, *m*, H-4' ve H-5' *E/Z*)
 7.90-7.92 (4H, *m*, H-3' ve H-6' *E/Z*)
 8.18 (2H, *d*, *J*=6.7 Hz, H-3 ve H-5 *Z*)
 8.31 (1H, *s*, N=CH *Z*)
 8.39 (2H, *d*, *J*=6.7 Hz, H-3 ve H-5 *E*)
 9.05 (2H, *d*, *J*=6.8 Hz, H-2 ve H-6 *Z*)
 9.14 (2H, *d*, *J*=6.8 Hz, H-2 ve H-6 *E*)

¹³C NMR-DEPT (Spektrum No 25, 26)CDCl₃+ MEOD

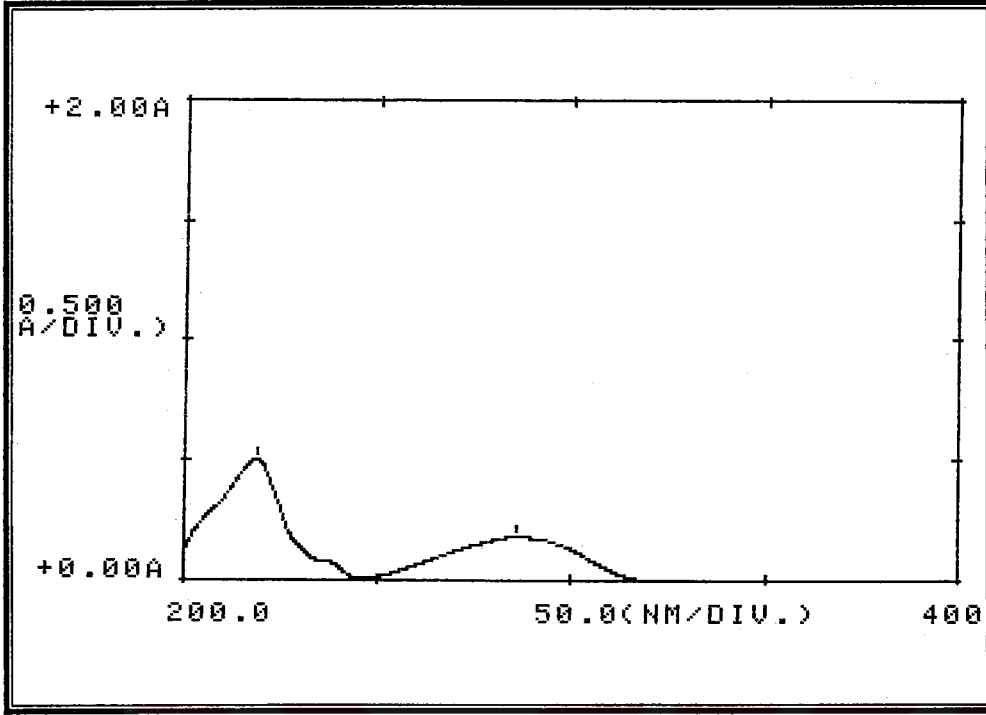
- δ 33.66(CH₂), 33.70(CH₂), 57.95(HO-CH₂), 59.72(N⁺-CH₂), 60.00(N⁺-CH₂),
 70.87(OCH₂), 71.10(OCH₂), 124.35(CH), 124.38(CH), 125.58(CH), 129.03(CH),
 131.90(CH), 135.30(*q** H-1' ve H-2'), 135.32(CH*), 142.94(CH), 145.68(CH),
 145.96(CH), 146.30(CH), 148.04(*q* H-4), 167.57(C=O)

*kendi içinde değişebilir

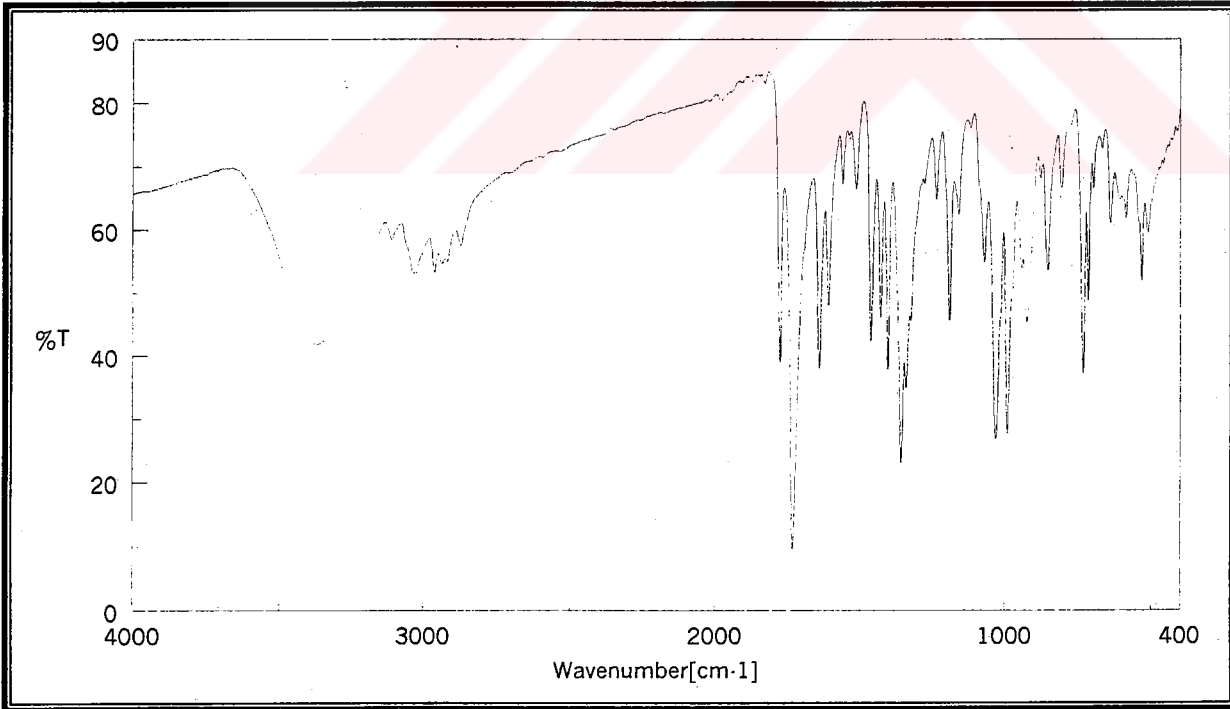
MS (EI) (Spektrum No 27)

m/z (% bağıl bolluk)

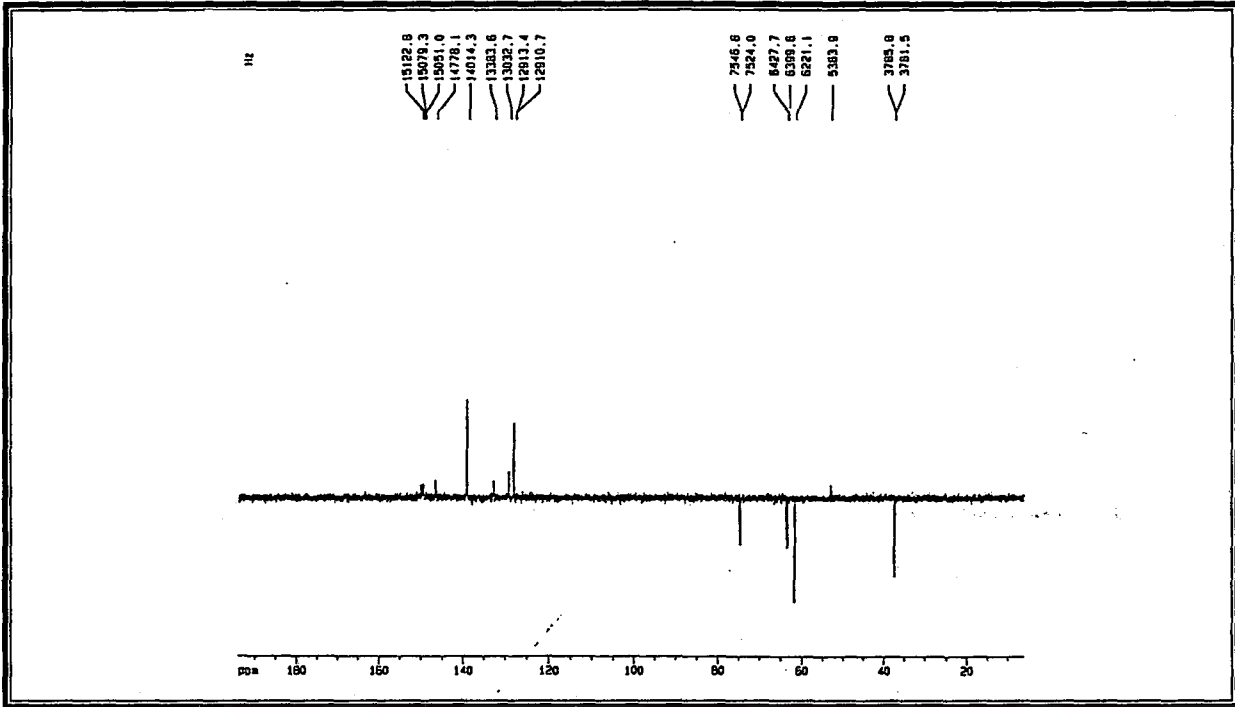
- 420(M⁺), 403, 375, 369, 355, 321, 177, 162, 161, 160(4.49), 105(15), 104(31),
 103 (25), 77(26), 76(61), 75(25), 74(52), 63(11), 61(11), 52(13), 50(100), 44(13),
 43(48), 41(12), 40(10), 39(22), 38(27), 37(32), 32(39), 31(26), 30(16)



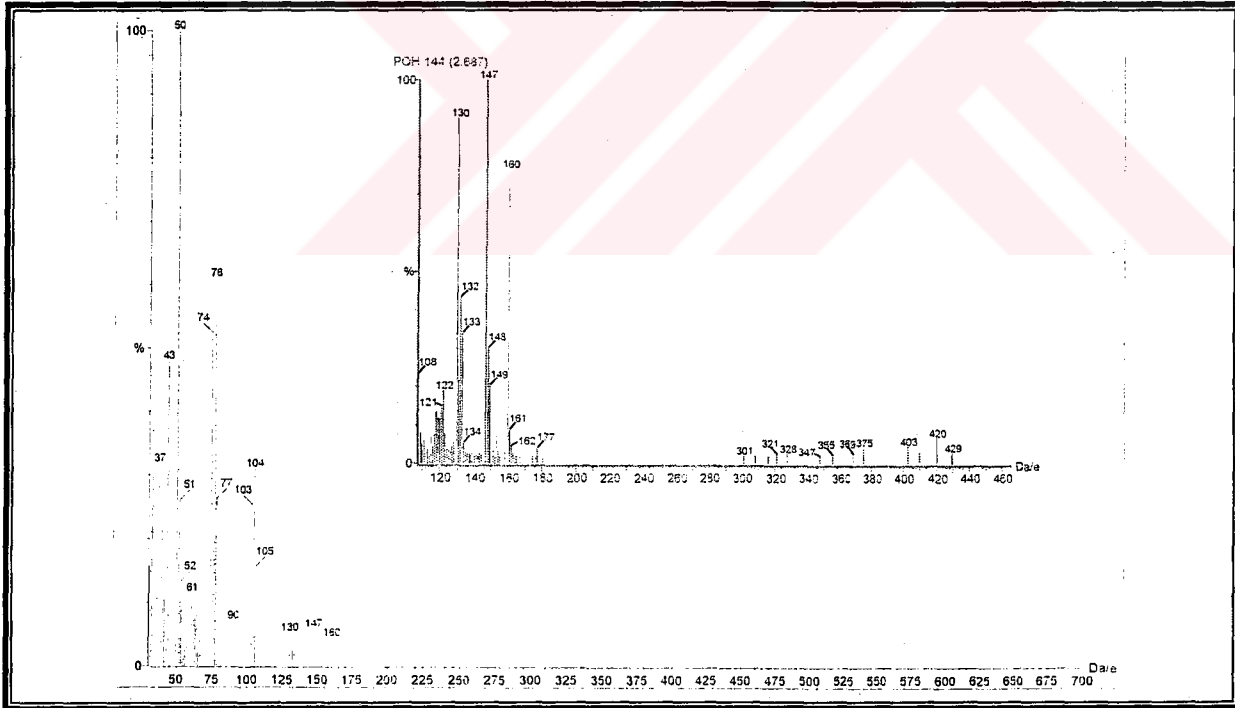
Spektrum No 22. 5 No lu Bileşğin UV Spektrumu



Spektrum No 23. 5 No lu Bileşğin IR Spektrumu



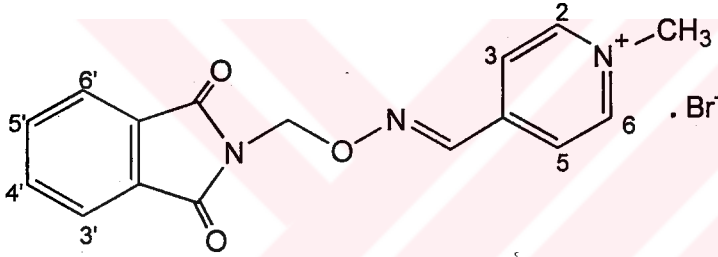
Spektrum No 26. 5 No lu Bileşğin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu



Spektrum No 27. 5 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

1.3.6. 1-(Karboksimetil)-4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum Bromür Sentez Girişimi (6)

4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridin (Ft) (0.1967 g, 0.7 mmol) dibi yuvarlak bir balon içerisinde (30 ml) asetonda çözüldü. İçerisine bromoasetik asit (0.292 g, 2.1 mmol) ilave edildi. 40 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Oluşan madde ortamda çöktü. Çöken kısım süzüldü. Başlangıç maddesi ortamda bulunduğu için reaksiyonu hızlandırmak amacıyla, süzüntü geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda 16 saat kaynatıldı. Daha sonra reaksiyona son verildi. Çöken madde süzüldü. Çöken kısım birleştirildi. Metanol-eterden kristallendirildi (0.132 g, % 31.43). Bileşiğin erime derecesi 152 °C'dir .



6 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları

UV (Spektrum No 28)

MEOH

λ_{maks} (log ϵ) 218 (4.75), 284 (4.31) nm

IR (Spektrum No 29)

KBr

ν_{maks} 3012 (Aromatik halka C-H gerilme), 2965 (Metilen grubu C-H asimetric gerilme), 1780, 1730 (Ftalimit C=O gerilme), 1640, 1605, 1465, 1430 (Aromatik halka C=C gerilme, C=N gerilme), 1190 (C-O asimetric gerilme), 1020, 990 (Aromatik halka C-H düzlem içi eğilme), 730, 710 (Aromatik halka düzlem dışı eğilme) cm^{-1}

¹H NMR (Spektrum No30)

MEOD

δ	4.29 (3H, s, N ⁺ -CH ₃)
	5.73 (2H, s, OCH ₂)
	7.76-7.78 (2H, m, H-4' ve H-5')
	7.83-7.85 (2H, m, H-3' ve H-6')
	8.10 (2H, d, J=6.6 Hz, H-3 ve H-5)
	8.34 (1H, s, N=CH)
	8.79 (2H, d, J=6.6 Hz, H-2 ve H-6)

¹³C NMR-DEPT (Spektrum No 31,32)

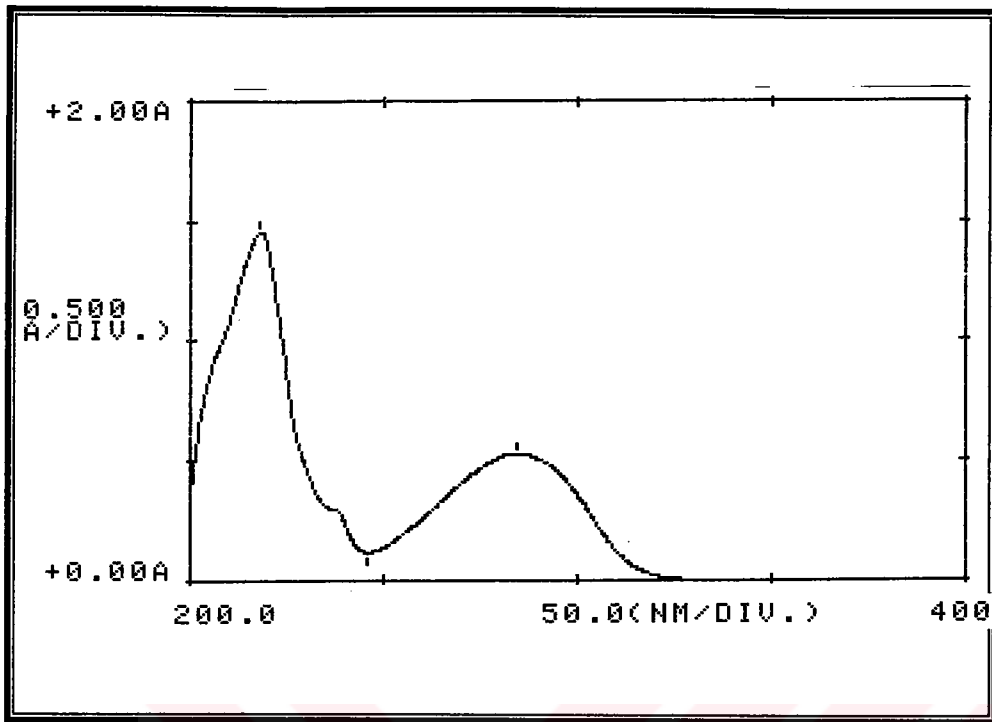
MEOD

δ	71.70(OCH ₂), 49.10(CH ₃), 124.74(CH), 125.94(CH), 133.04(q H-1' ve H-2'), 136.08(CH), 147.17(CH), 147.80(CH), 148.99(q H-4), 168.49(C=O)
---	--

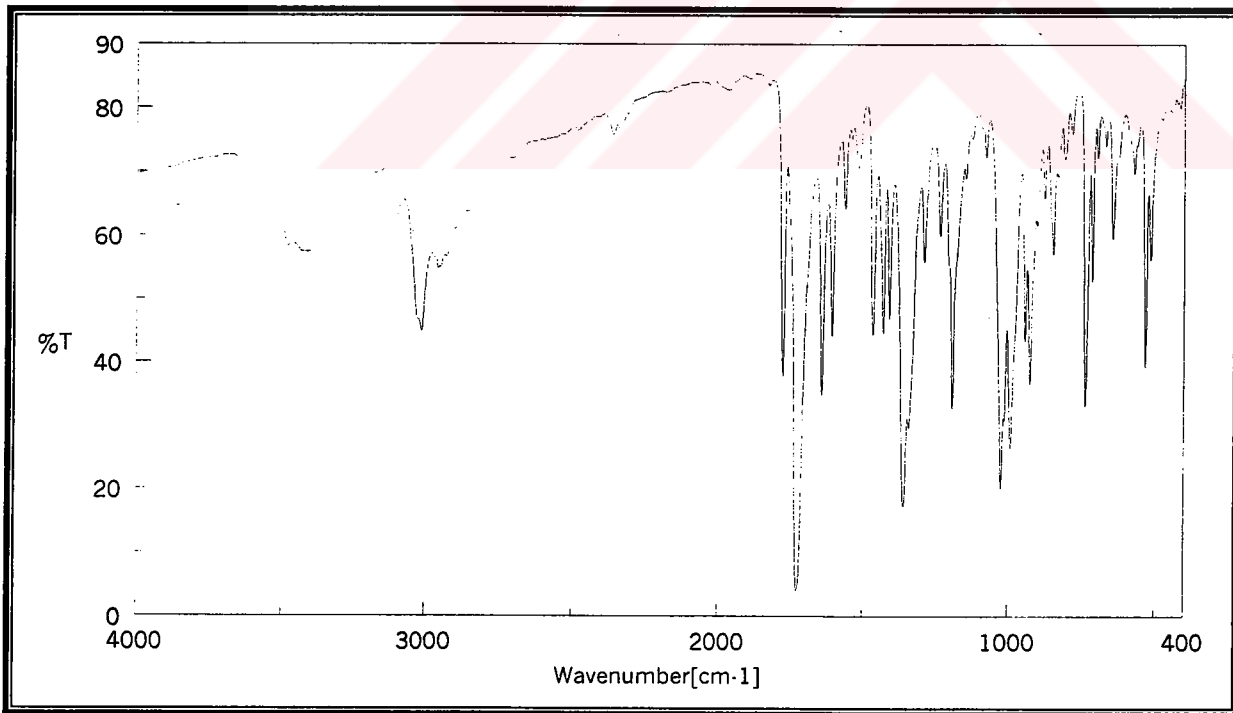
MS (EI) (Spektrum No 33)

m/z (% bağıl bolluk)

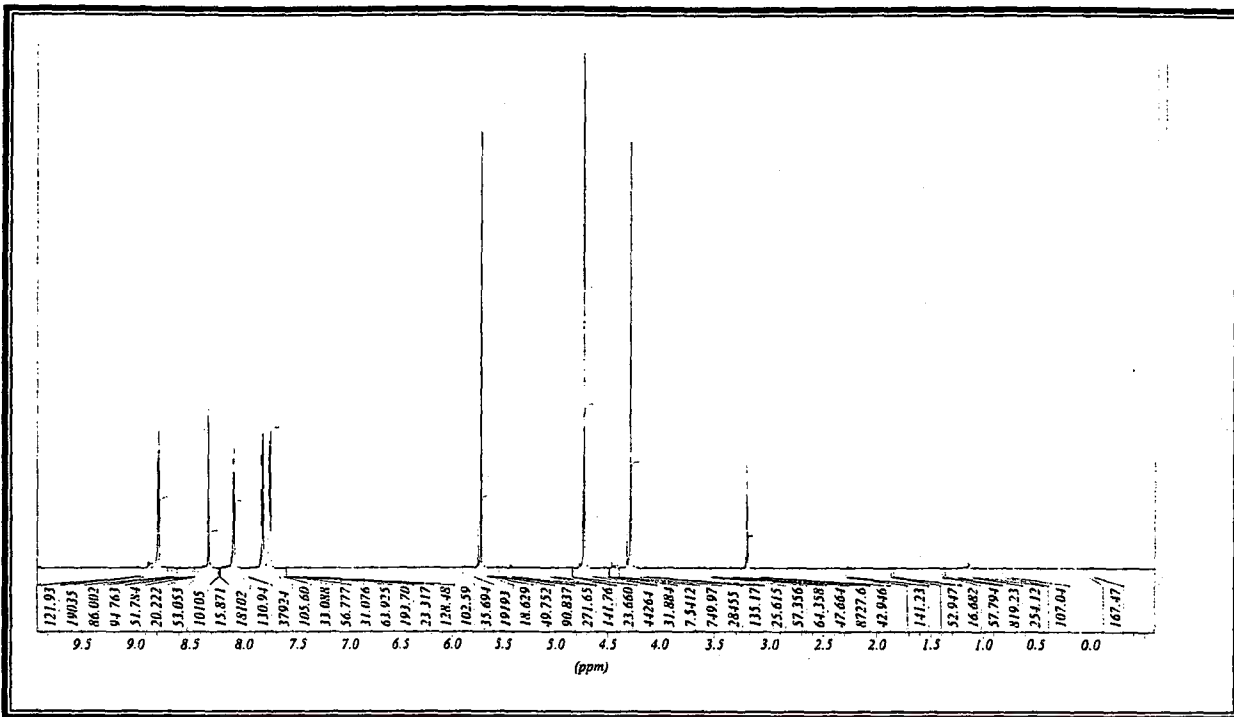
160 (44)	147 (15),	130 (12),	105 (24),	104 (48),	103 (33),	90 (12),	80 (10),	78 (14),
77 (42),	76 (100),	74(47),	64 (12),	63 (20),	60 (10),	52 (13),	51 (41),	50 (98),
44(27),	43 (44),	39 (24),	38 (26),	37 (25),	32 (30),	31 (29),	30 (13)	



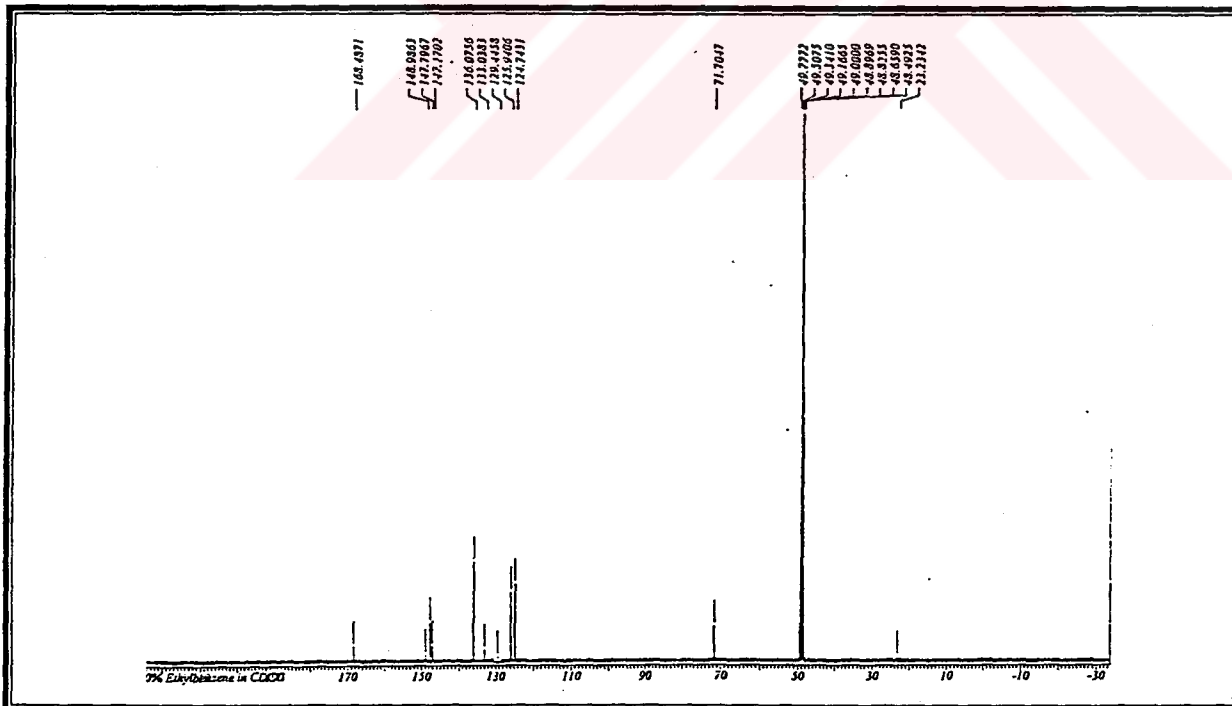
Spektrum No 28. 6 No lu Bileşigin UV Spektrumu



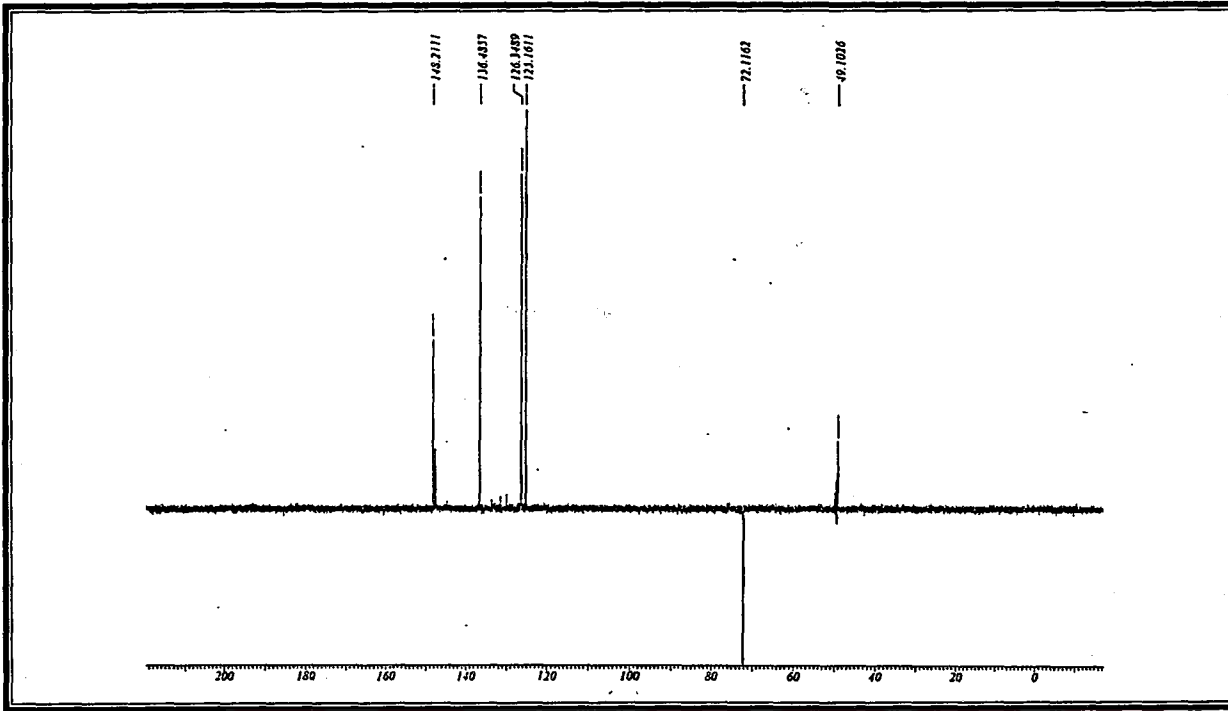
Spektrum No 29. 6 No lu Bileşigin IR Spektrumu



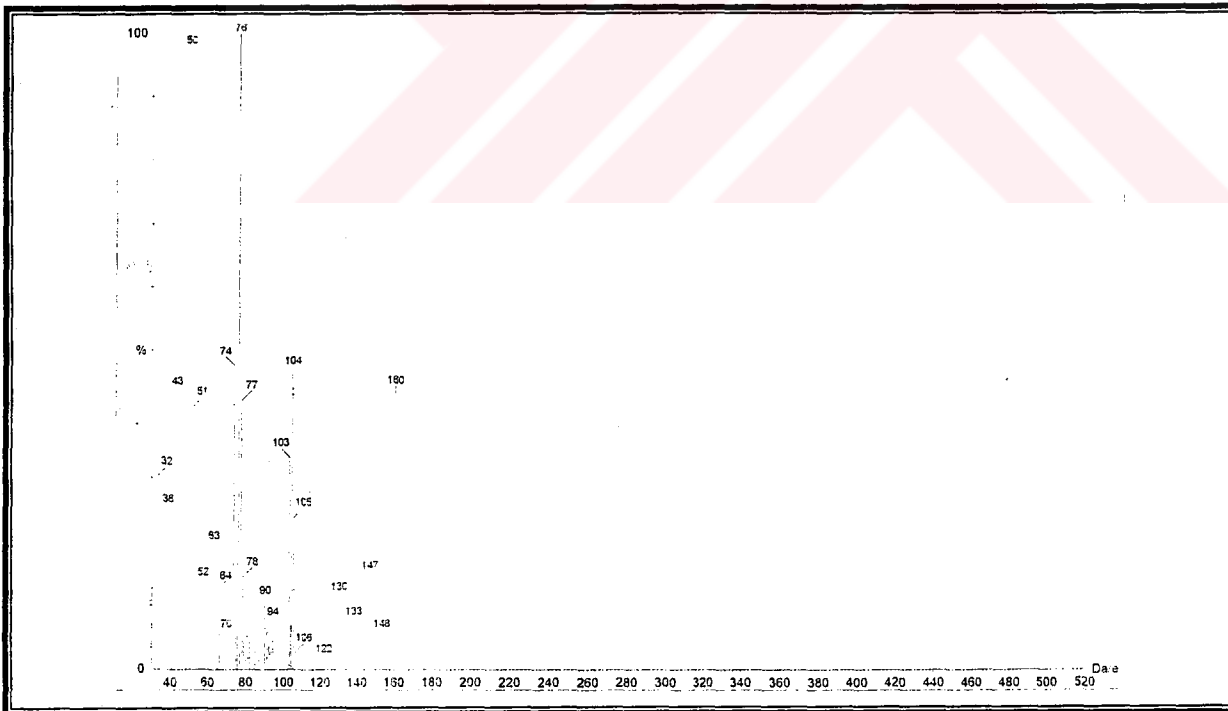
Spektrum No 30. 6 No lu Bileşigin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 31. 6 No lu Bileşigin ^{13}C NMR Spektrumu



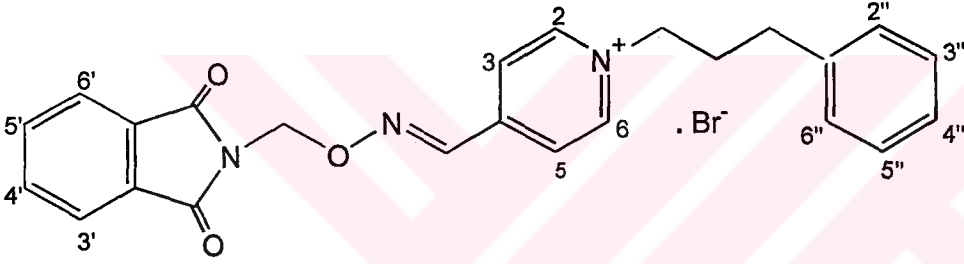
Spektrum No 32. 6 No lu Bileşğin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu



Spektrum No 33. 6 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

1.3.7. 1-(3-Fenilpropil)-4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridinyum Bromür Sentezi (7)

4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridin (Ft) (0.1967 g, 0.7 mmol) dibi yuvarlak balon içerisine alındı ve asetonitrilde (30 ml) çözüldü ve içerisine 3-bromopropilbenzen (0.32 ml, 2.1 mmol) ilave edildi. Geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda 52 saat kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı yapılan İ.T.K. sonucunda anlaşıldıktan sonra reaksiyona son verildi. Asetonitril alçak basınç altında distillendi. Elde edilen yağsı bileşik etanol-eter karışımından kristallendirildi (0.197 g, % 41.03). Bileşiğin erime derecesi 120 °C' dir.



7 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları

UV (Spektrum No 34)

MEOH

λ_{maks} (log ϵ) 217 (4.65), 288 (4.29) nm

IR (Spektrum No 35)

KBr

ν_{maks} 3036 (Aromatik halka C-H gerilme), 2950 (Metilen grubu C-H asimetric gerilme), 1780, 1730 (Ftalimit C=O gerilme), 1645, 1600, 1520, 1470, 1410 (Aromatik halka C=C gerilme, C=N gerilme), 1190 (C-O asimetric gerilme), 1030,

990 (Aromatik halka C-H düzlem içi eğilme), 760, 725 (Aromatik halka düzlem dışı eğilme) cm^{-1}

^1H NMR (Spektrum No 36)

CDCl_3

- δ 2.38 (2H, *quin*, $J=7.3$ Hz, $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$)
 2.77 (2H, *t*, $J=7.8$ Hz, Ar-CH_2)
 5.03 (2H, *t*, $J=7.3$ Hz, $\text{N}^+\text{-CH}_2$)
 5.78 (2H, *s*, OCH_2)
 7.10-7.19 (5H, *m*, Ar-H)
 7.77-7.78 (2H, *m*, H-4' ve H-5')
 7.90-7.92 (2H, *m*, H-3' ve H-6')
 8.13 (2H, *d*, $J=6.6$ Hz, H-3 ve H-5)
 8.31 (1H, *s*, N=CH)
 9.39 (2H, *d*, $J=6.6$ Hz, H-2 ve H-6)

^{13}C NMR-DEPT (Spektrum No 37,38)

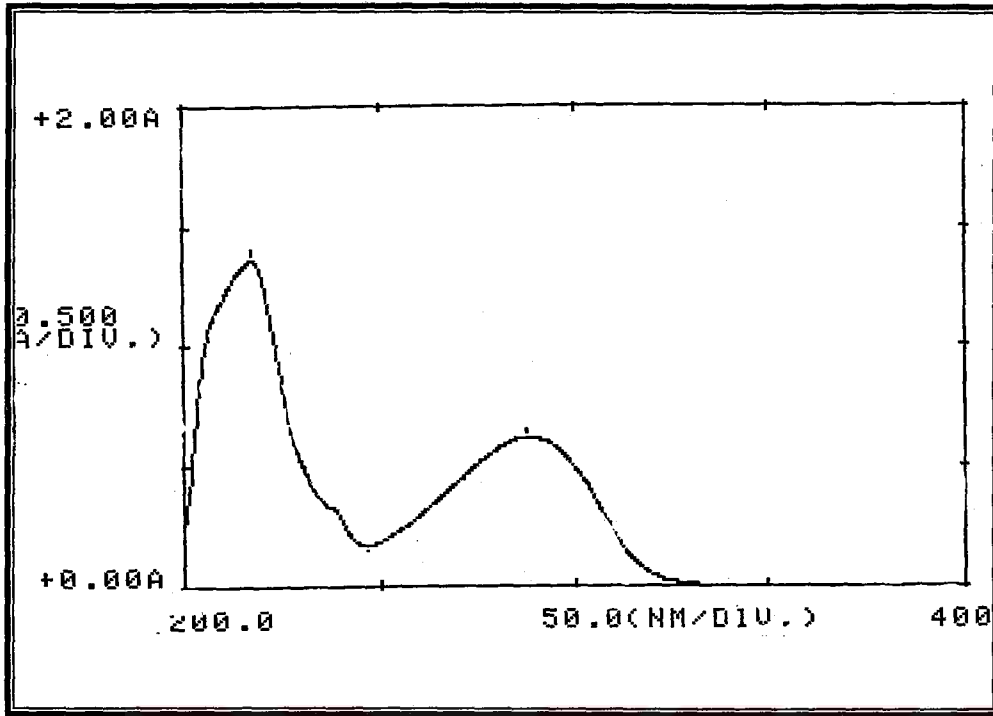
CDCl_3

- δ 32.50($\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2$), 33.41(Ar-CH_2), 61.61(N^+CH_2), 70.84(OCH_2), 124.48 (CH), 125.51(CH), 126.88(CH), 128.79(CH), 129.11(CH), 131.99(q H-1' ve H-2'), 135.23(CH), 139.88(q H-1'), 145.76, 146.06, 147.75(q H-4), 167.34(C=O)

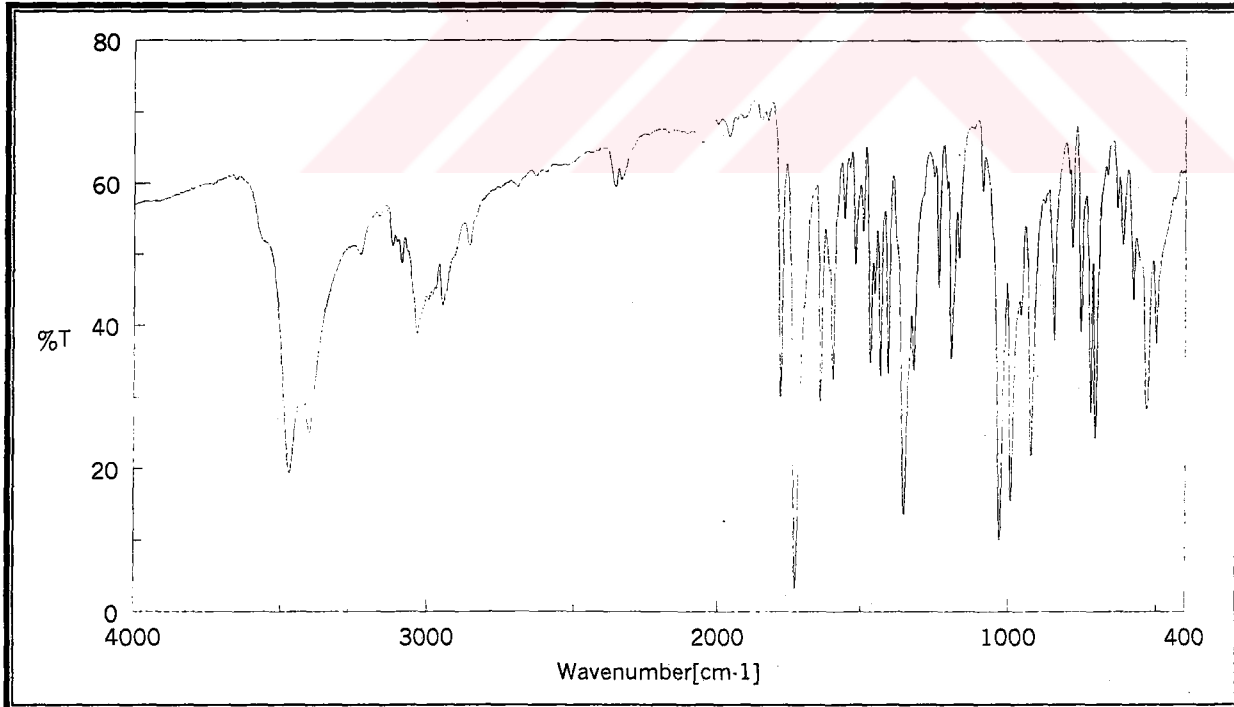
MS (EI) (Spektrum No 39)

m/z (% bağıl bolluk)

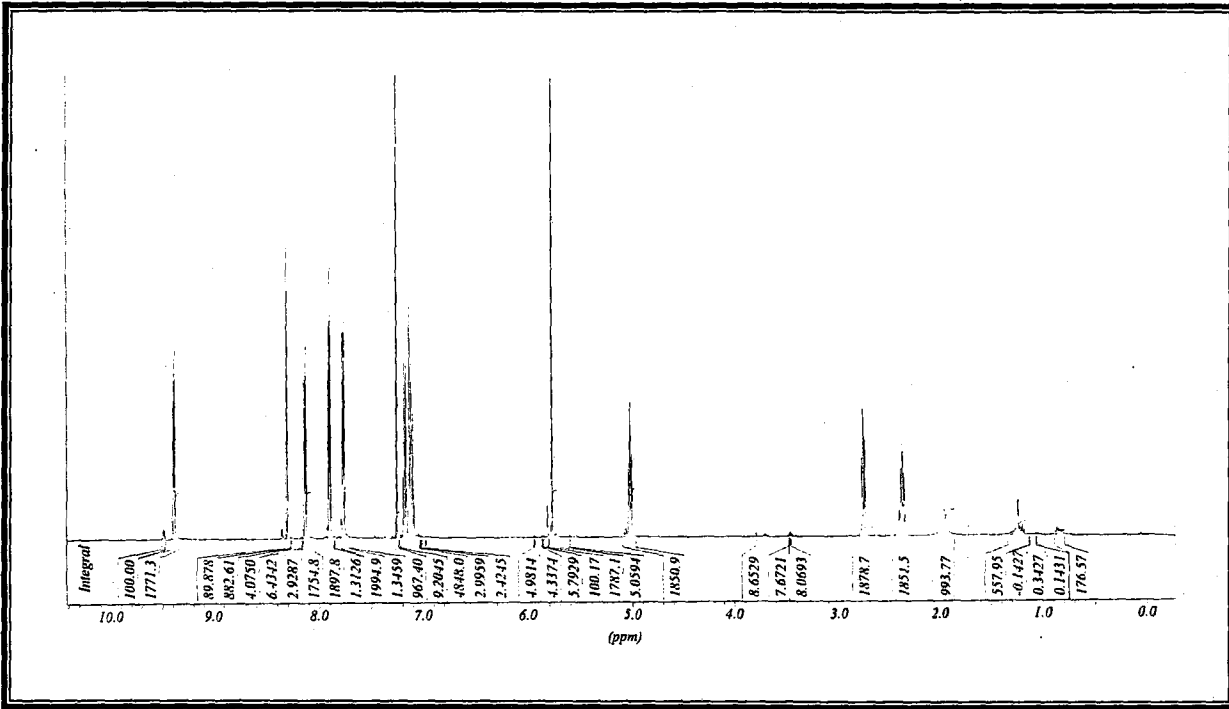
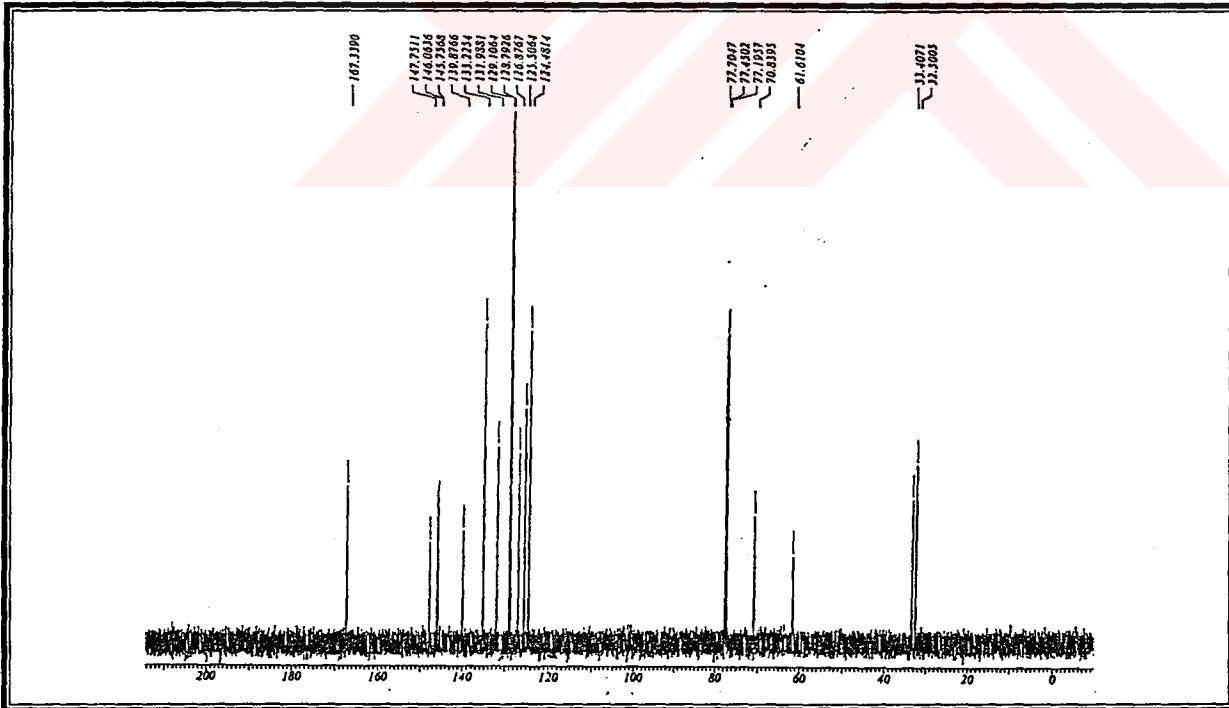
- 481 (M^+1), 480(M^+), 400, 391, 371, 351, 320, 267, 258, 249, 236, 234, 233, 232, 231, 216, 208, 206, 201, 199, 198, 197, 193, 192, 183, 179, 170, 169, 103(12), 91(100), 89 (17), 78(15), 77(16), 76(12), 74(11), 65(31), 64(10), 63(18), 62(15), 52(11), 51 (30), 50(35), 44(12), 43(13), 41(13), 39(36), 38(14), 32(13)

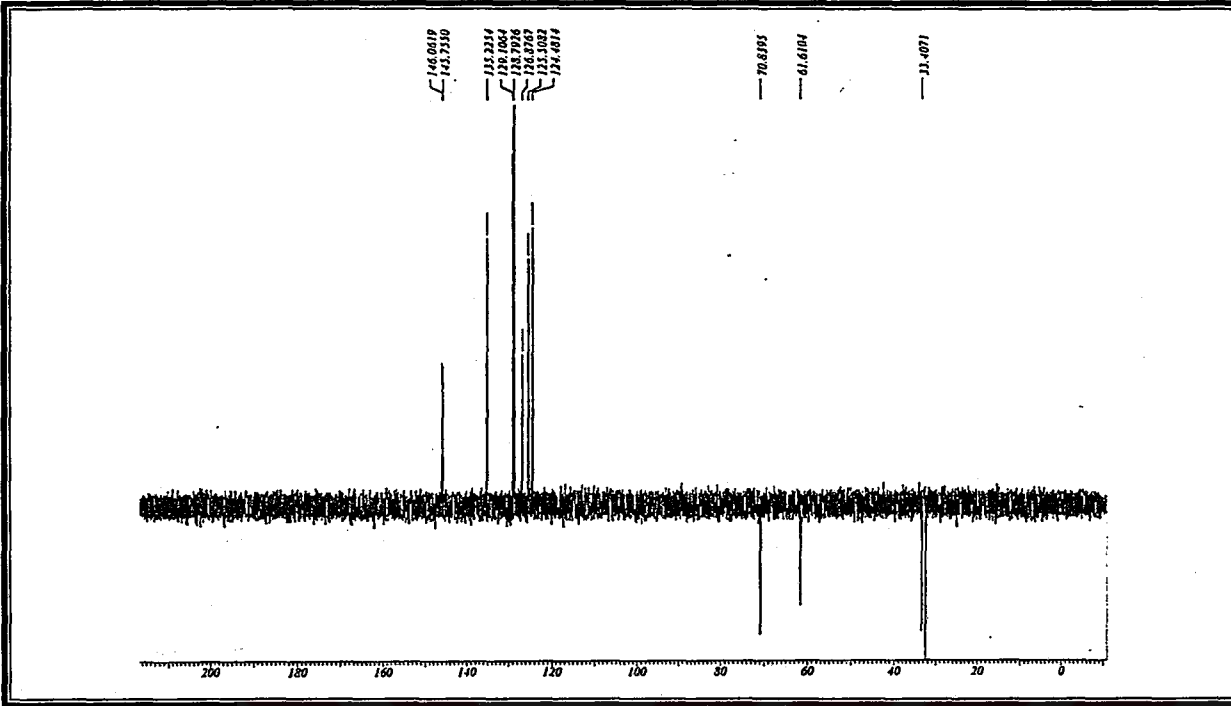


Spektrum No 34. 7 No lu Bileşigin UV Spektrumu

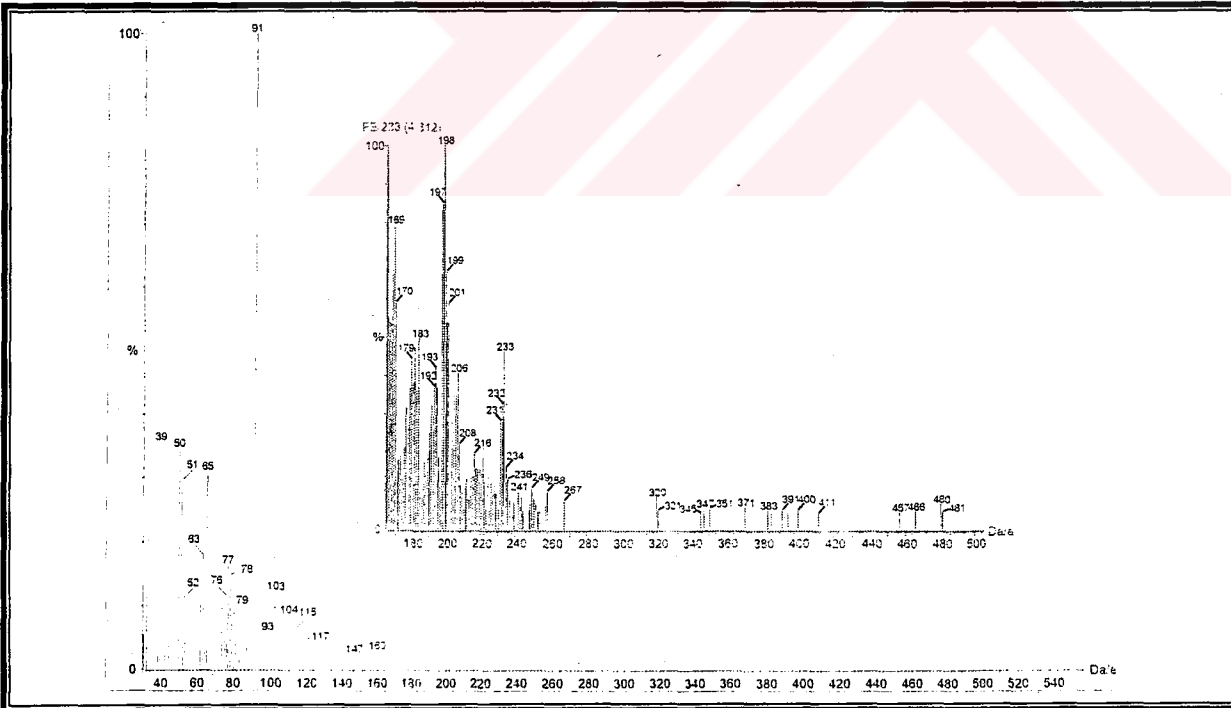


Spektrum No 35. 7 No lu Bileşigin IR Spektrumu

Spektrum No 36. 7 No lu Bileşğin ^1H NMR SpektrumuSpektrum No 37. 7 No lu Bileşğin ^{13}C NMR Spektrumu



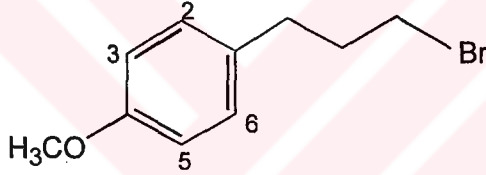
Spektrum No 38.7 No lu Bileşigin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu



Spektrum No 39.7 No lu Bileşigin Kütle Spektrumu

1.3.8. 3-(*p*-Metoksifenil)propilbromür Sentezi (8a)

3-(*p*-metoksifenil)-1-propanol (1.5 g, 9 mmol) dibi yuvarlak balon içerisinde diklorometanda (25 ml) çözüldü ve içerisine 0-5°C de yavaşça PBr₃ (0.82 g, 3 mmol) ilave edildi. 16 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı yapılan İ.T.K. sonucunda anlaşıldı. Reaksiyona son verildikten sonra karışımın içerisine su ilave edildi ve siklohekzanla (30 ml) 2 kez ekstre edildi. Siklohekzanlı fazlar birleştirildi ve susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulup süzöldükten sonra alçak basınçta distillendi. Kalıntı üzerinde çözücü sistemi petroleteri : etilasetat : metanol (12:4:1) kullanılarak sütun kromatografisi yöntemi ile saflaştırma yapıldı. Toplanan ikinci fraksiyonların birleştirilerek alçak basınçta distillenmesi ile saf ürün kazanıldı (1.4 g, % 68).



8a Bileşiğinin Spektral Bulguları

UV (Spektrum No 40)

MEOH

λ_{maks} (log ϵ) 204(3.82), 225 (4.02), 278 (3.29) nm

IR (Spektrum No 41)

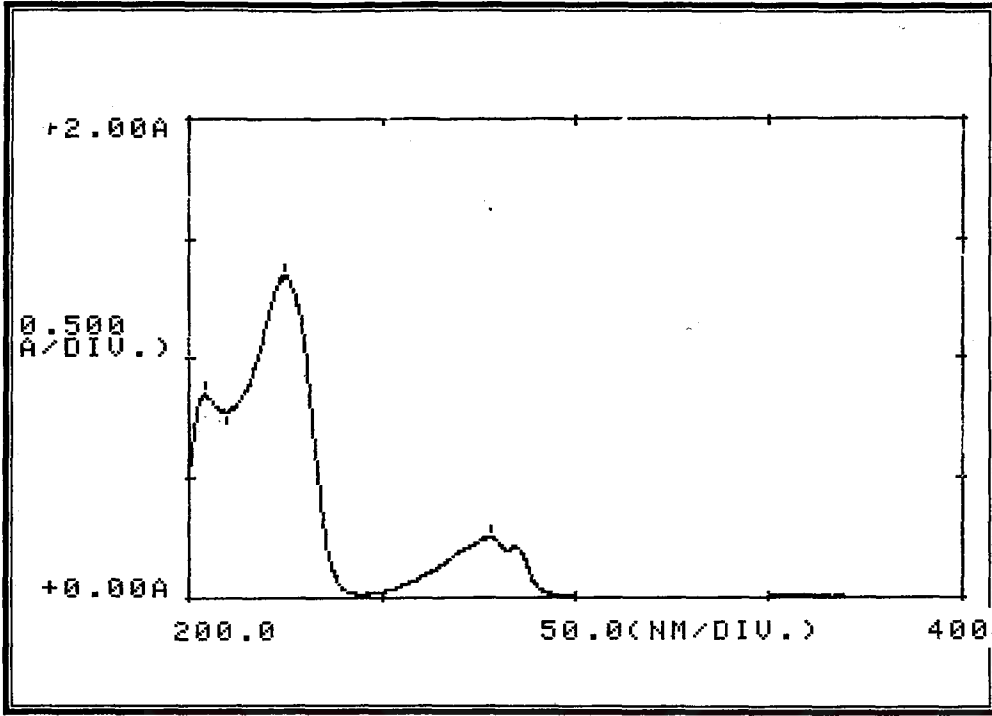
KBr

ν_{maks} 3030 (Aromatik halka C-H gerilme), 2933 (Metilen grubu C-H asimetric gerilme), 1612, 1511(Aromatik halka C=C gerilme), 1178 (C-O asimetric gerilme), 1035 (Aromatik halka C-H düzlem içi eğilme), 829 (Aromatik halka düzlem dışı eğilme) cm⁻¹

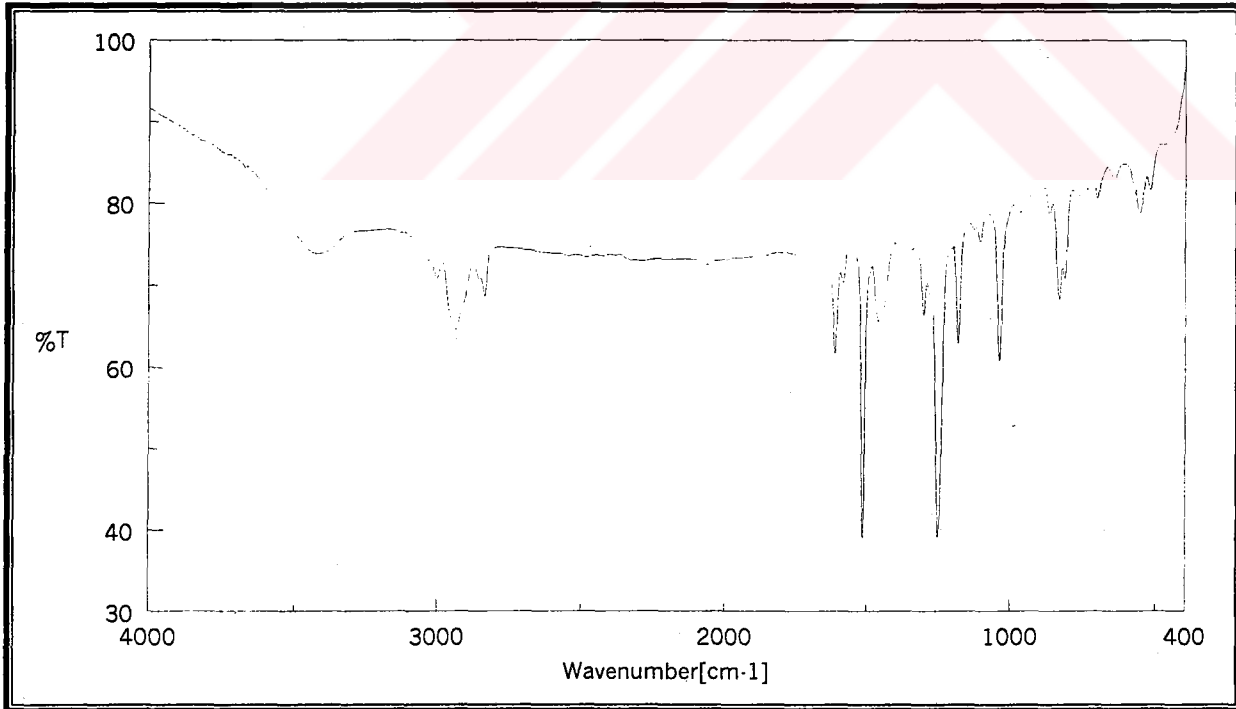
¹H NMR (Spektrum No 42)DMSO-d₆

- δ 2.06 (2H, *quin*, $J=7.5$ Hz, Ar-CH₂- CH₂)
2.64 (2H, *t*, $J=7.4$ Hz, Ar-CH₂)
3.48 (2H, *t*, $J=6.6$ Hz, Br-CH₂)
3.72 (3H, *s*, OCH₃)
6.85 (2H, *d*, $J=8.6$ Hz, H-3 ve H-5)
7.12 (2H, *d*, $J=8.6$ Hz, H-2 ve H-6)

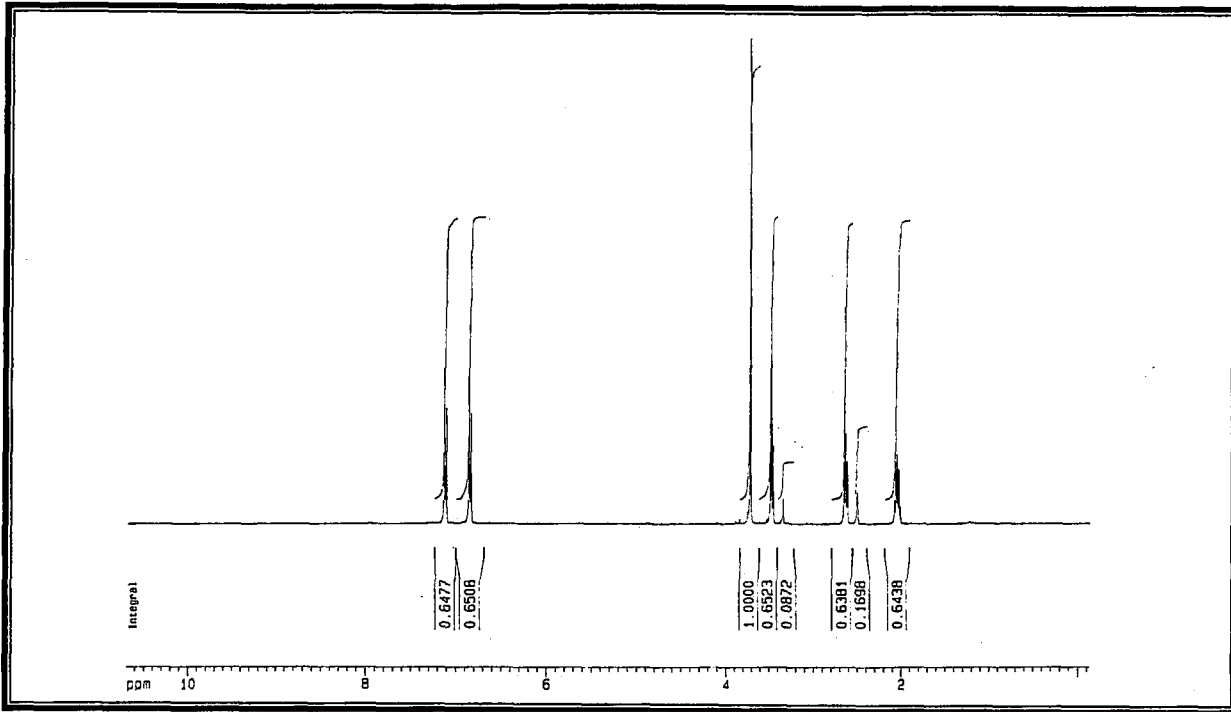




Spektrum No 40. 8a Bileşigin UV Spektrumu



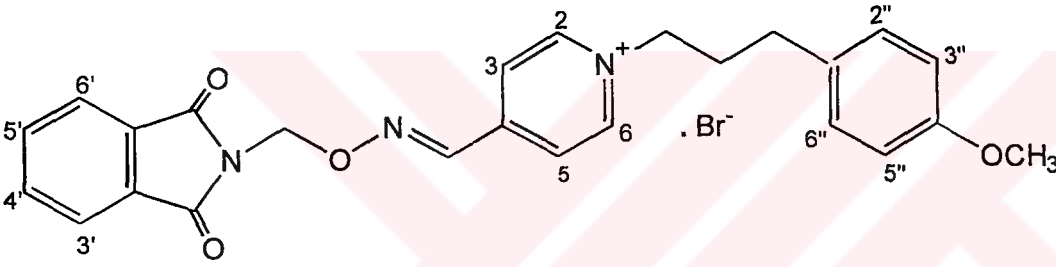
Spektrum No 41. 8a Bileşigin IR Spektrumu



Spektrum No 42. 8a Bileşigin 1H NMR Spektrumu

1.3.9. 3-(*p*-Metoksifenil)propil-4[[ftalimidometoksi]imino]metil] pirdinyum Bromür Sentezi (8)

4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]pirdin (Ft) (0.1967 g, 0.7 mmol) dibi yuvarlak balon içerisinde asetonitrilde (30 ml) çözüldü ve içerisine 3-(*p*-metoksifenil)propilbromür (0.479 g, 2.1 mmol) ilave edildi. Geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda 52 saat kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı yapılan İ.T.K. sonucunda anlaşıldı. Asetonitril alçak basınç altında distillendi. Elde edilen yağımsı bileşik etanol-eter karışımından kristallendirildi (0.188 g, % 36.86). Bileşiğin erime derecesi 65 °C'dir.



8 No lu Bileşiğin Spektral Bulguları

UV (Spektrum No 43)

MEOH

λ_{maks} (log ϵ) 218 (4.29), 284 (3.78) nm

IR (Spektrum No 44)

KBR

ν_{maks} 3035(Aromatik halka C-H gerilme), 2955 (Metilen grubu C-H asimetric gerilme), 2855 (Aromatik OCH₃), 1780, 1720 (Ftalimit C=O gerilme), 1640, 1600,1560,1510 1460, 1430 (Aromatik halka C=C gerilme, C=N gerilme), 1295 (Aromatik C-O-C asimetric gerilme), 1190 (C-O asimetric gerilme), 1030, 990

(Aromatik halka C-H düzlem içi eğilme), 760, 725 (Aromatik halka düzlem dışı eğilme) cm^{-1}

^1H NMR (Spektrum No 45)

DMSO- d_6

δ	2.20-2.22 (2H, <i>m</i> , Ar-CH ₂ -CH ₂)
	2.57 (2H, <i>t</i> , <i>J</i> =7.1 Hz, Ar-CH ₂)
	3.69 (3H, <i>s</i> , OCH ₃)
	4.60 (2H, <i>t</i> , <i>J</i> =7.2 Hz, N ⁺ -CH ₂)
	5.75 (2H, <i>s</i> , OCH ₂)
	5.76 (2H, <i>s</i> , OCH ₂ , <i>E</i> izomeri)
	6.82 (2H, <i>d</i> , <i>J</i> =8.5 Hz, H-3'' ve H-5'')
	7.11 (2H, <i>d</i> , <i>J</i> =8.5 Hz, H-2'' ve H-6'')
	7.91-7.93 (2H, <i>m</i> , H-3' ve H-6')
	7.97-7.99 (2H, <i>m</i> , H-4' ve H-5')
	8.06 (1H, <i>s</i> , N=CH, <i>E</i> izomeri)
	8.14 (2H, <i>d</i> , <i>J</i> =6.6 Hz, H-3 ve H-5)
	8.61 (1H, <i>s</i> , N=CH)
	9.09 (2H, <i>d</i> , <i>J</i> =6.6 Hz, H-2 ve H-6)

^{13}C NMR (Spektrum No 46)

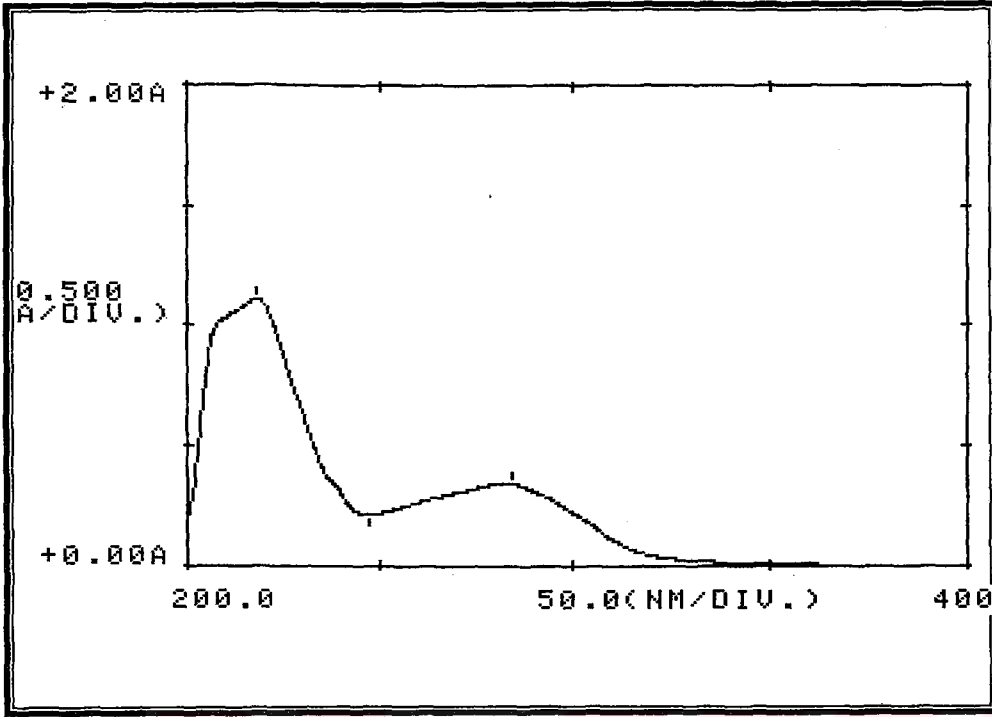
DMSO- d_6

δ	31.52, 32.94, 55.83, 61.33, 71.26, 114.69, 124.62, 125.56, 126.88, 128.95, 130.06, 132.08, 132.87, 136.04, 146.27, 147.32, 148.40, 158.50, 167.72
----------	---

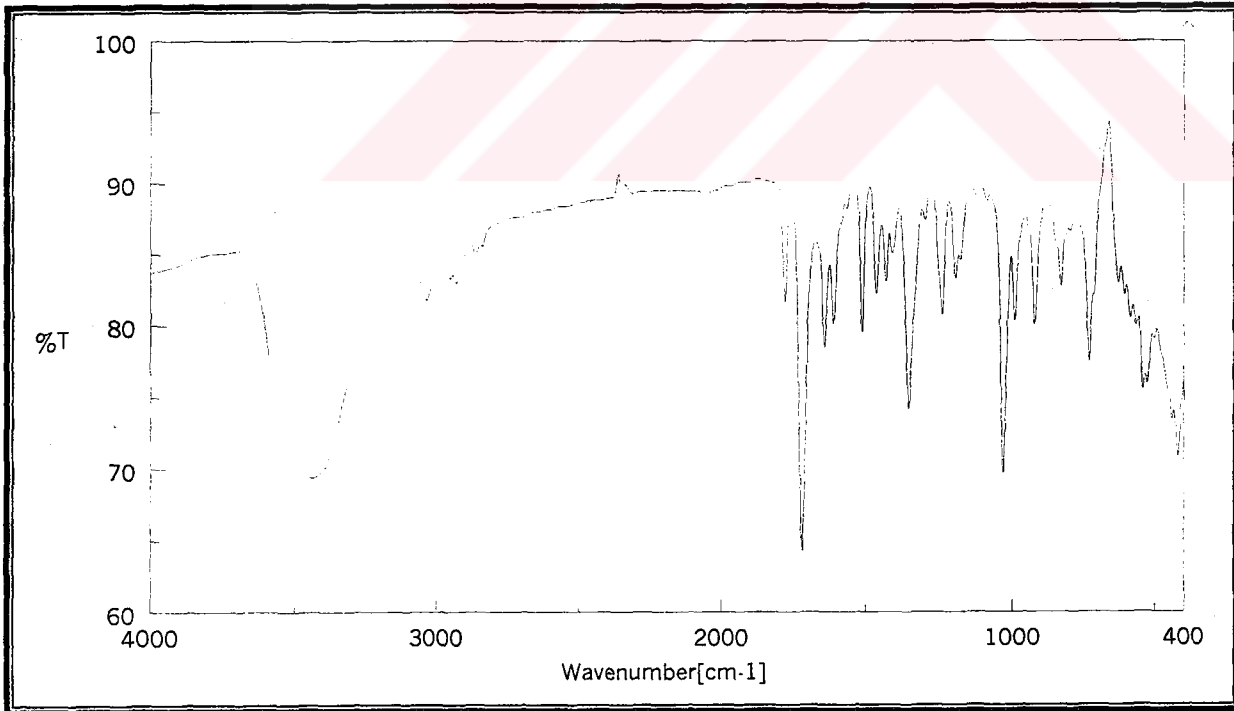
MS (EI) (Spektrum No 47)

m/z (% bağıl bolluk)

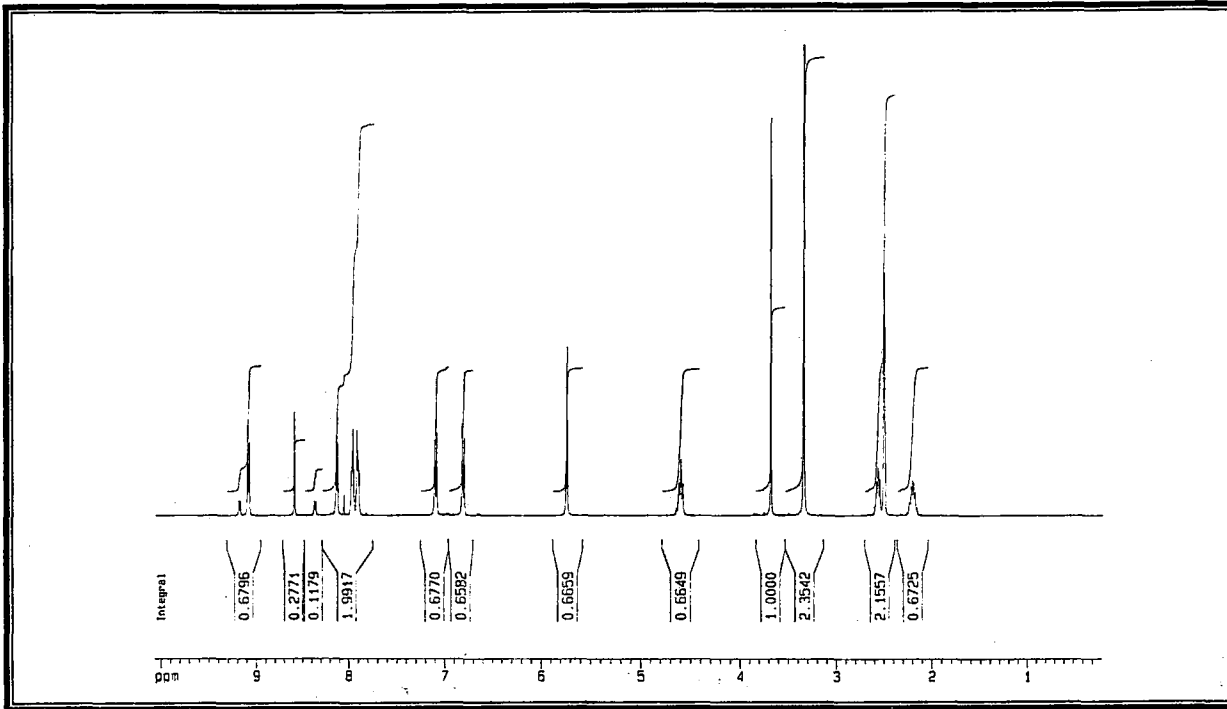
<i>m/z</i>	160, 127, 121, 105(23), 104(25), 103(17), 90(10), 82(58), 81(48), 80(61), 79(78), 77(50), 76(66), 75(25), 74(56), 65(27), 64(17), 63(20), 53(11), 52(17), 51(43), 50(100), 47(46), 44(26), 43(41), 42(18), 41(17), 40(21), 39(28), 38(27), 37(25), 32(67)
------------	---



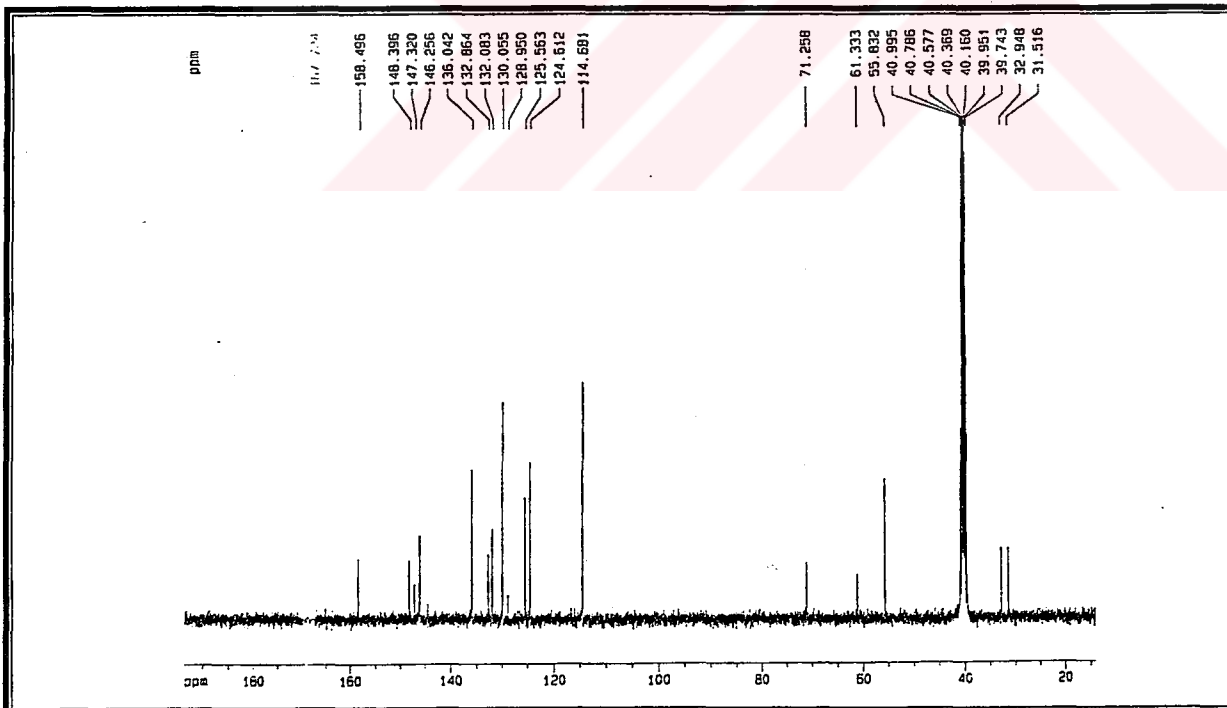
Spektrum No 43. 8 No lu Bileşigin UV Spektrumu



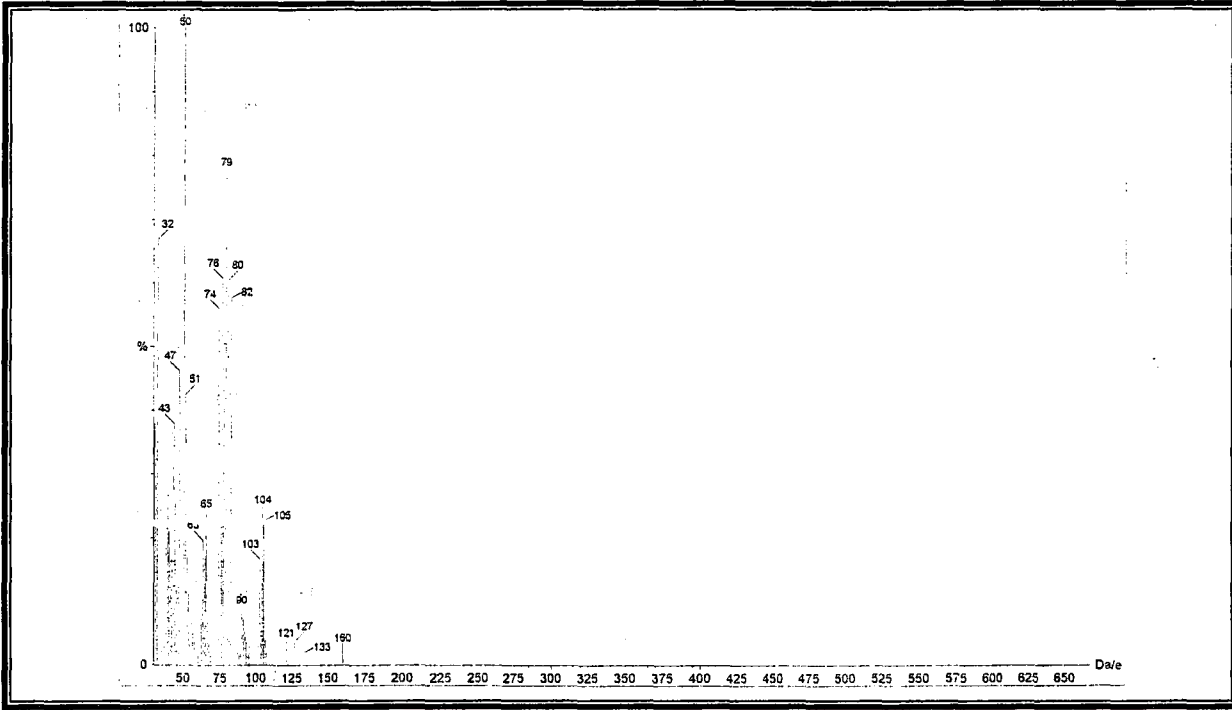
Spektrum No 44. 8 No lu Bileşigin IR Spektrumu



Spektrum No 45. 8 No lu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



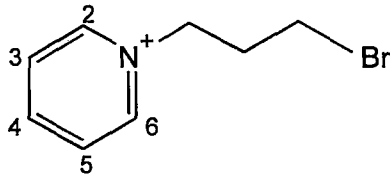
Spektrum No 46. 8 No lu Bileşğin ^{13}C NMR Spektrumu



Spektrum No 47. 8 No lu Bileşigin Kütle Spektrumu

1.3.10. 1-(3-Bromopropil)piridinyum Bromür Sentezi (9a)

Piridin (0.81 ml, 0.01 mol) dibi yuvarlak balon içerisinde tetrahidrofuranda (20 ml) çözüldü ve içerisine dibromopropan (2.04 ml, 0.02 mol) ilave edildi. Geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda 10 saat kaynatıldı. Ortamda çöken madde süzüldü ve metanol-eterden kristallendirildi (1.4 g, % 50). Bileşiğin erime derecesi 119⁰C'dir. [Lit. (5) erime derecesi 118⁰C'dir.]



9a Bileşiğinin Spektral Bulguları

UV (Spektrum No 48)

MEOH

$\lambda_{maks}(\log \epsilon)$ 207 (3.71), 260 (3.63) nm

IR (Spektrum No 49)

KBR

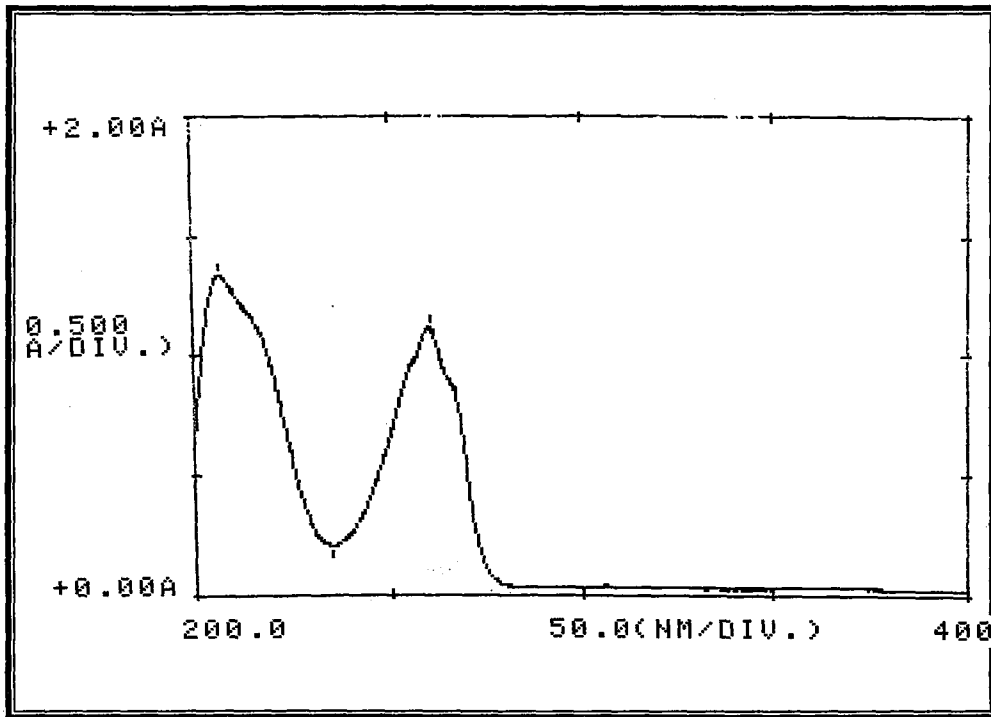
KBr

ν_{maks} 3050 (Aromatik halka C-H gerilme), 2965 (Metilen grubu C-H asimetric gerilme), 1633, 1581, 1488,1455 (Aromatik halka C=C gerilme, C=N gerilme) cm^{-1}

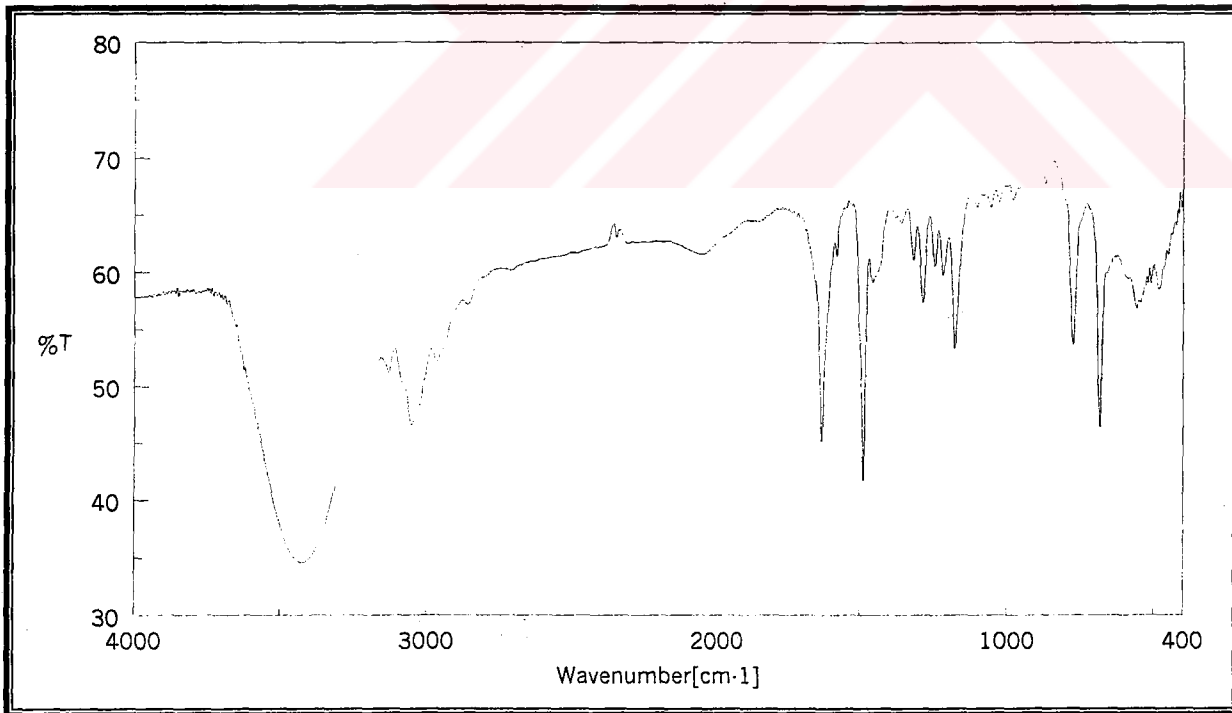
¹H NMR (Spektrum No 50)

DMSO-d₆

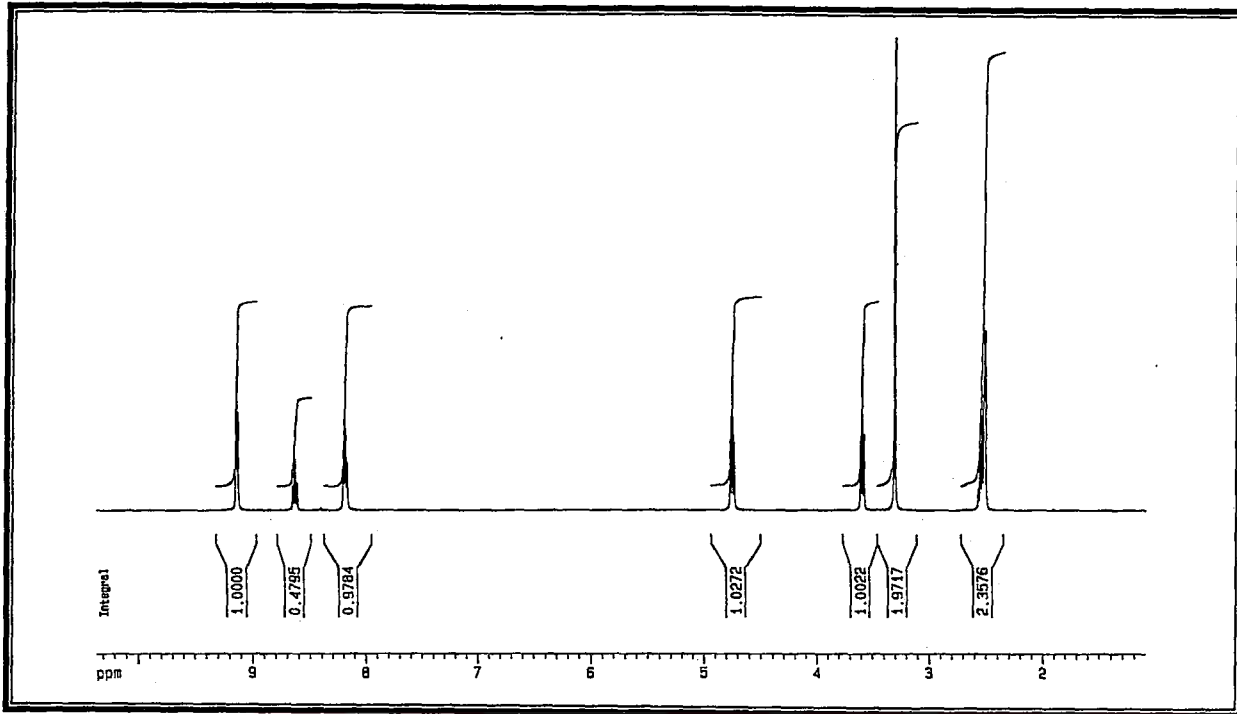
δ 2.51-2.55(2H, <i>m</i> , $J=7.3$ Hz, N ⁺ -CH ₂ -CH ₂)	8.18(2H, <i>t</i> , $J=6.9$ Hz, H-3 ve H-5)
3.59 (2H, <i>t</i> , $J=6.5$ Hz, CH ₂ -Br)	8.62 (1H, <i>t</i> , $J=7.8$ Hz, H-4)
4.74 (2H, <i>t</i> , $J=7.1$ Hz, N ⁺ -CH ₂)	9.13 (2H, <i>d</i> , $J=6.1$ Hz , H-2 ve H-6)



Spektrum No 48. 9a Bileşigin in UV Spektrumu



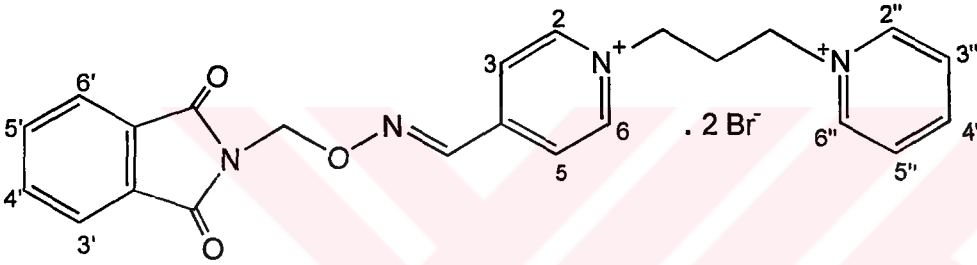
Spektrum No 49. 9a Bileşiginin IR Spektrumu



Spektrum No 50. 9a Bileşğinin ¹H NMR Spektrumu

1.3.11. 1-[3-(Piridinyum-1-il)propil]-4-[[ftalimidometoksi]imino)metil] piridinyum Bromür Sentezi (9)

4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridin (Ft) (0.1967 g, 0.7 mmol) dibi yuvarlak balon içerisinde asetonitrilde (30 ml) çözüldü ve içerisine 3-bromopropilpiridinyum bromür (0.590 g, 2.1 mmol) eklenerek geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda kaynatıldı. Bir süre sonra oluşan madde ortamda çökmeye başladı. 32 saat sonunda reaksiyona son verildi. Çöken madde süzüldü ve bileşik metanol-eter karışımından kristallendirildi (0.224 g, % 39.85). Bileşiğin erime derecesi 238-239 °C'dir.



9 No lu Bileşiğinin Spektral Bulguları

UV (Spektrum No 51)

MEOH

λ_{maks} (log ϵ) 218 (4.76), 268 (4.21), 287(4.28) nm

IR (Spektrum No 52)

KBr

ν_{maks} 3008 (Aromatik halka C-H gerilme), 2960 (Metilen grubu C-H asimetrik gerilme), 1775, 1720 (Ftalimit C=O gerilme), 1640, 1500, 14650, 1425 (Aromatik halka C=C gerilme, C=N gerilme), 1185 (C-O asimetrik gerilme), 1010, 990 (Aromatik halka C-H düzlem içi eğilme), 775, 715 (Aromatik halka düzlem dışı eğilme) cm^{-1}

¹H NMR (Spektrum No 53)

MEOD

- δ 2.71 (2H, *quin*, $J=7.9$ Hz, N-CH₂-CH₂)
 4.80-4.76 (4H, *m*, N⁺-CH₂, N⁺-CH₂)
 5.73(2H, *s*, OCH₂)
 5.76(2H, *s*, OCH₂ *E* izomeri)
 7.77-7.78 (2H, *m*, H-4' ve H-5')
 7.80 (1H, *s*, N=CH *E* izomeri)
 7.81-7.84 (2H, *m*, H-3' ve H-6')
 8.07(2H, *t*, $J=6.9$ Hz, H-3'' ve H-5'')
 8.17(2H, *d*, $J=6.7$ Hz, H-3 ve H-5)
 8.39(2H, *d*, $J=6.7$ Hz, H-3 ve H-5 *E* izomeri)
 8.36 (1H, *s*, N=CH) 8.54 (1H, *t*, $J=7.9$ Hz, H-4'')
 9.01 (2H, *d*, $J=6.9$ Hz, H-2'' ve H-6''*)
 9.04 (2H, *d*, $J=6.6$ Hz, H-2 ve H-6*)
 9.10 (2H, *d*, $J=6.6$ Hz, H-2 ve H-6 *E* izomeri)

* Kendi aralarında değişebilir

¹³C NMR (Spektrum No 54)

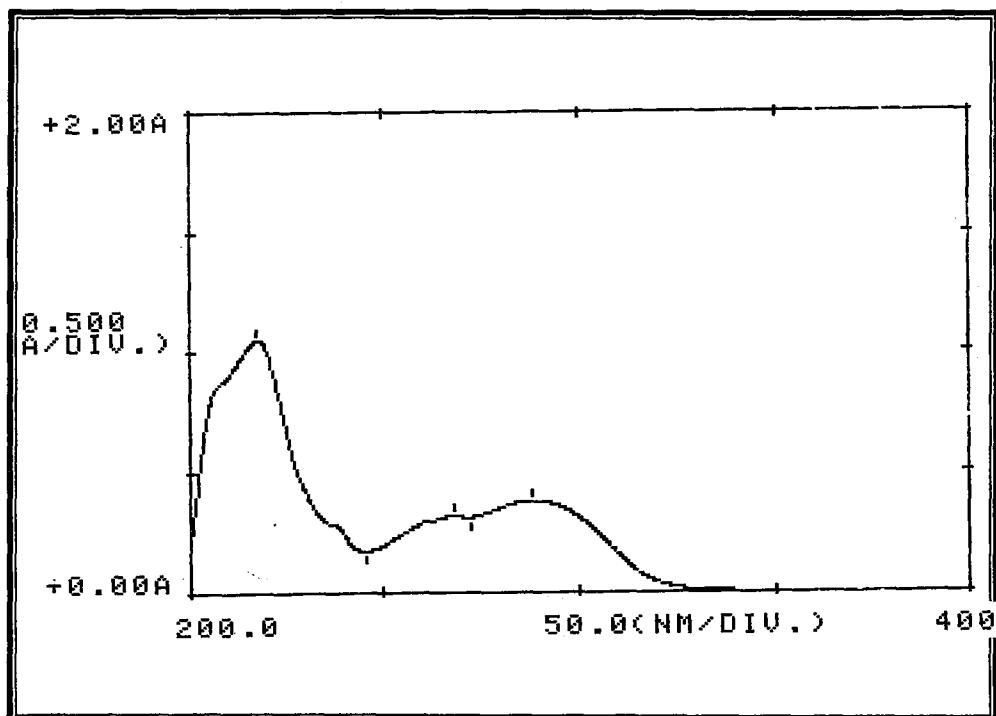
MEOD

- δ 33.97, 59.44, 59.69, 72.16, 125.17, 126.90, 130.18, 130.42, 133.44,
 136.50, 146.68, 147.01, 147.86, 148.24, 168.88

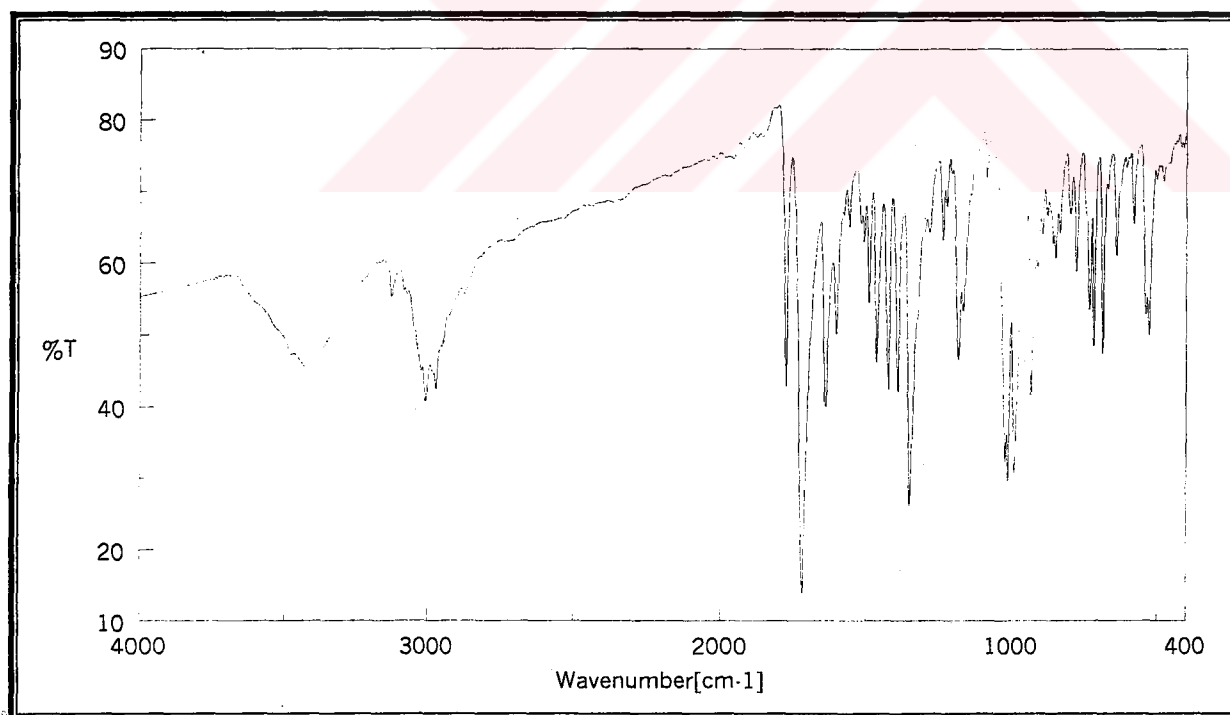
MS (EI) (Spektrum No 55)

m/z (% bağıl bolluk)

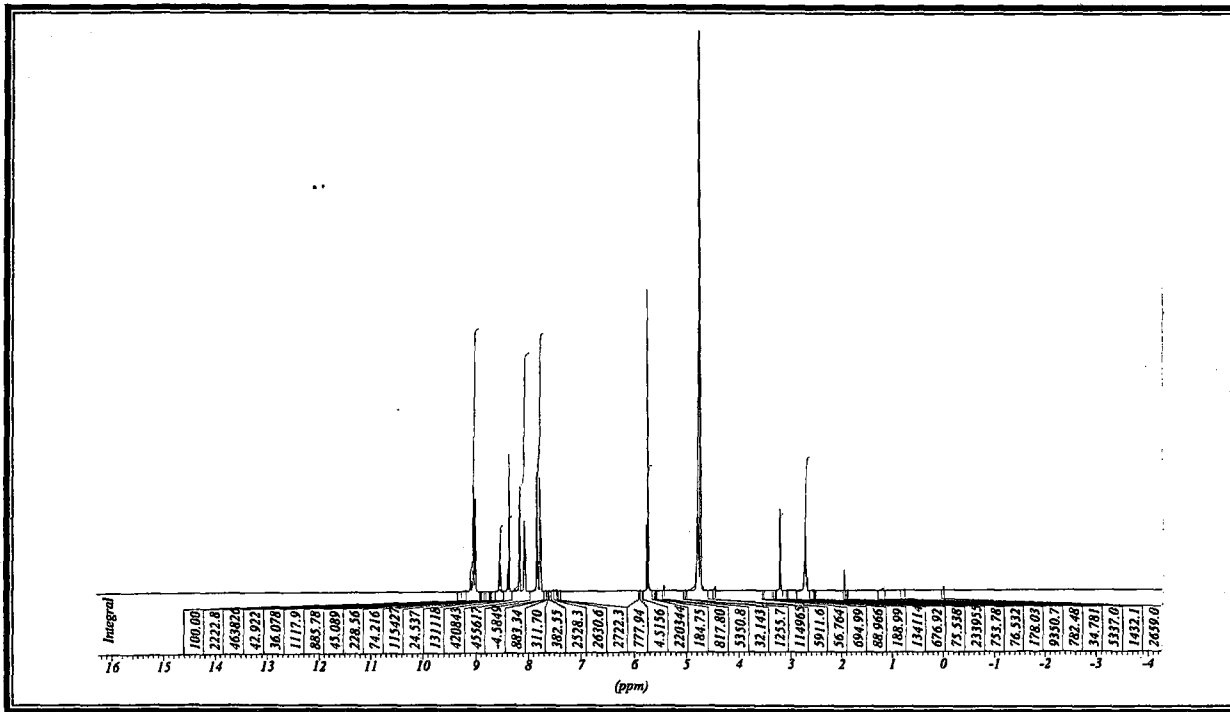
- 561(M⁺), 558, 499, 467, 354, 310, 281, 270, 269, 268, 218, 215, 194, 181, 180,
 165, 160(44), 147(15), 130(12), 105(24), 104(48), 103(33), 90(12), 80(10), 78(14),
 77(42), 76(100), 74(47), 64(12), 63(20), 60(10), 52(13), 51(41), 50(98), 44(27), 43
 (44), 39(24), 38(25), 37(24), 32(30), 31(29), 30(12)



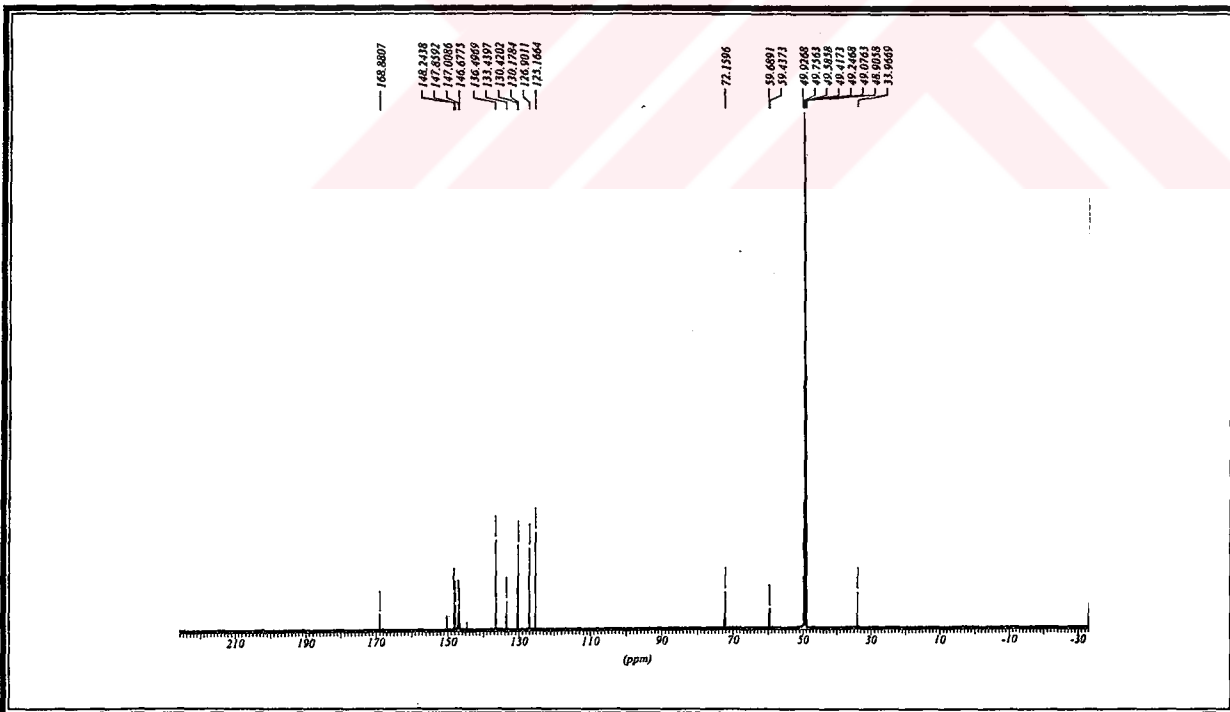
Spektrum No 51. 9 No lu Bileşigin UV Spektrumu



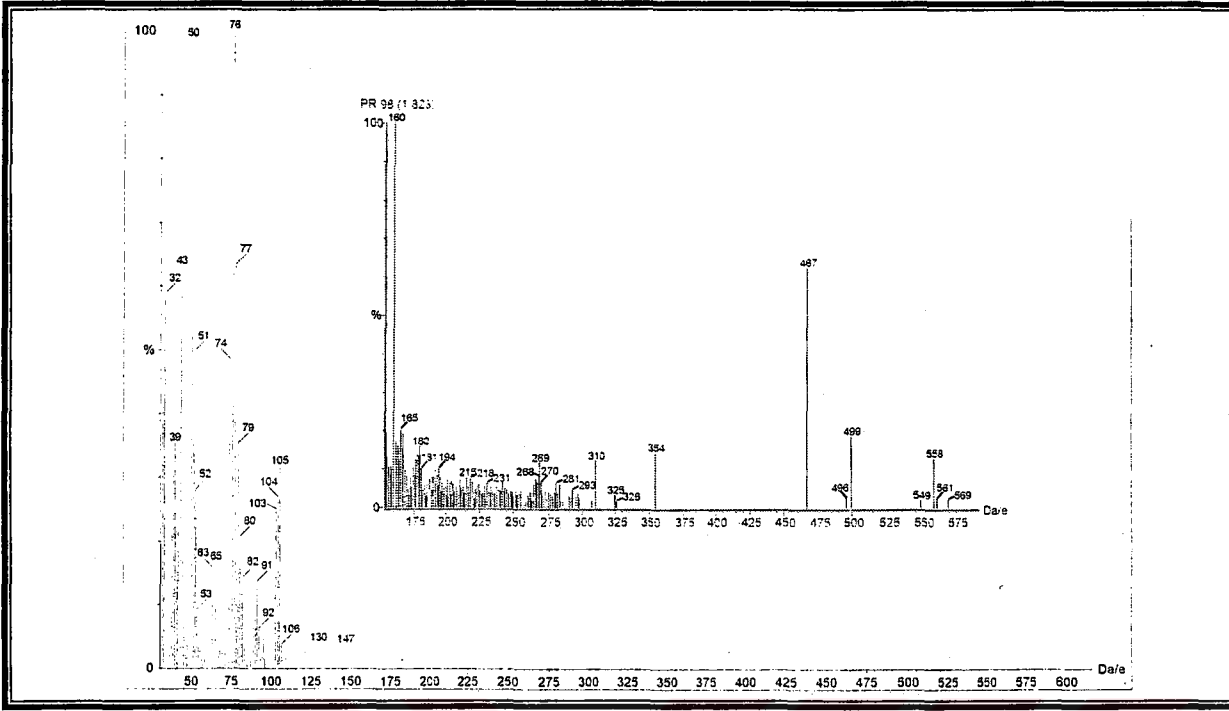
Spektrum No 52. 9 No lu Bileşigin IR Spektrumu



Spektrum No 53. 9 No lu Bileşigin ^1H NMR Spektrumu



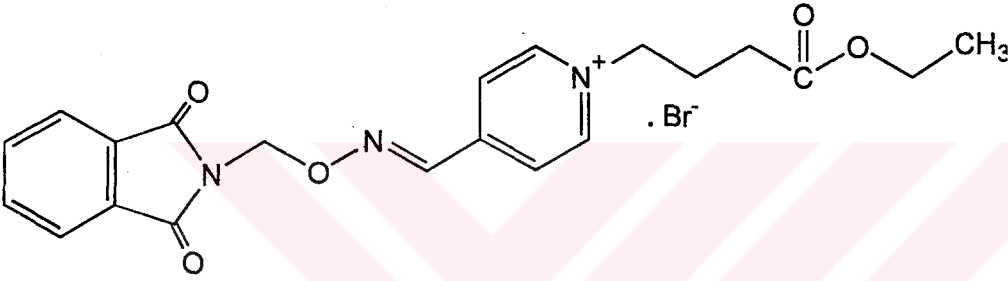
Spektrum No 54. 9 No lu Bileşigin ^{13}C NMR Spektrumu



Spektrum No 55. 9 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

1.3.12. 1-(Etiloksikarbonil)propil-4-[[ftalimidometoksi]imino]metil] pirdinyum Bromür Sentezi (10)

4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]pirdin (Ft) (0.1967 g, 0.7 mmol) dibi yuvarlak balon içerisinde asetonitrilde (30 ml) çözüldü ve içerisine etil 4-bromobutirat (0.3 ml, 2.1 mmol) ilave edildi. Geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda 72 saat ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlandığı yapılan İ.T.K. sonucunda anlaşıldı. Kirlilikleri ortamdaki uzaklaştırmak için iki kez 20 ml CHCl_3 ile ekstre edildi. Sulu fazın alınıp alçak basınçta distillenmesi ile yağimsı bileşik elde edildi (0.138 g, % 28.99).



10 No lu Bileşiğinin Spektral Bulguları

UV (Spektrum No 56)

MEOH

$\lambda_{\text{maks}}(\log \epsilon)$ 218 (4.67), 284 (4.25) nm

IR (Spektrum No 57)

KBR

ν_{maks} 3008 (Aromatik halka C-H gerilme), 1779, 1725 (Ftalimit C=O gerilme), 1644, 1402, (Aromatik halka C=C gerilme, C=N gerilme), 1190(C-O asimetrik gerilme), 1020 (Aromatik halka C-H düzlem içi eğilme), 730 (Aromatik halka düzlem dışı eğilme) cm^{-1}

¹H NMR (Spektrum No 58)DMSO-d₆

δ	1.08 (3H, <i>t</i> , <i>J</i> =7.3 Hz, CH ₃)
	2.19 (2H, <i>quin</i> , Ar-CH ₂ -CH ₂)
	2.39 (2H, <i>m</i> , -CH ₂ -CO)
	3.50 (2H, <i>q</i> , <i>J</i> =7.3 Hz, COOCH ₂)
	4.55 (2H, <i>m</i> , N ⁺ -CH ₂)
	5.74 (2H, <i>s</i> , OCH ₂)
	7.75-7.78 (2H, <i>m</i> , H-4' ve H-5')
	7.84-7.86 (2H, <i>m</i> , H-3' ve H-6')
	8.13 (2H, <i>d</i> , <i>J</i> =6.8 Hz, H-3 ve H-5)
	8.34 (1H, <i>s</i> , N=CH)
	8.86 (2H, <i>d</i> , <i>J</i> =6.8 Hz, H-2 ve H-6)

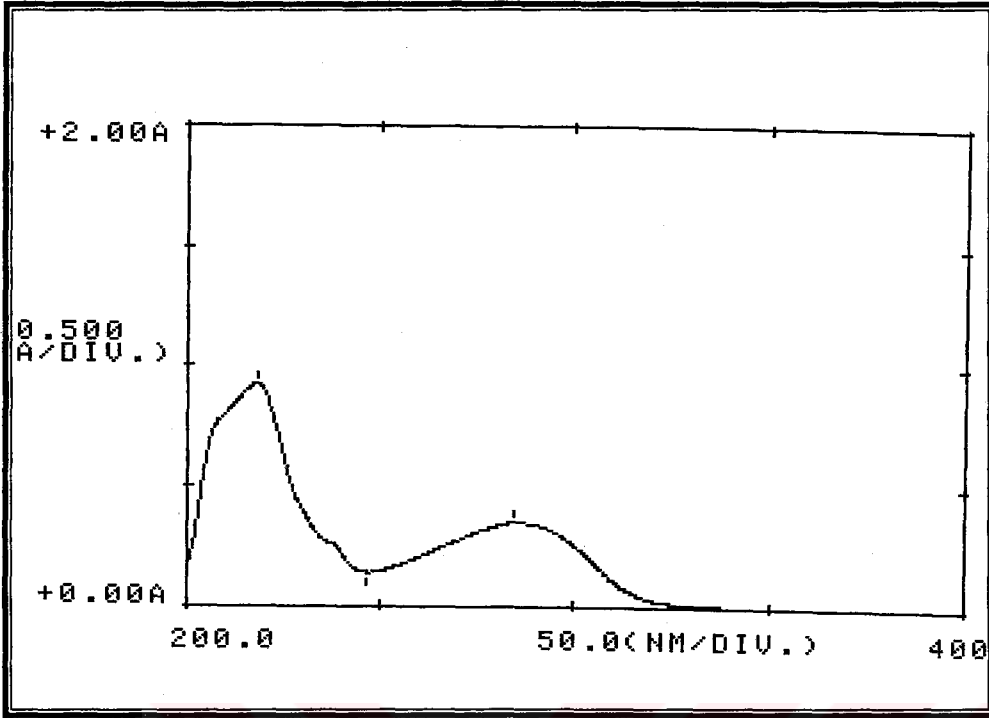
¹³C NMR (Spektrum No 59)DMSO-d₆

δ	23.28, 26.78, 30.94, 39.72, 39.93, 60.84, 71.26, 124.62, 125.63, 132.07, 136.04, 146.34, 147.41, 148.41, 167.72, 172.63
---	---

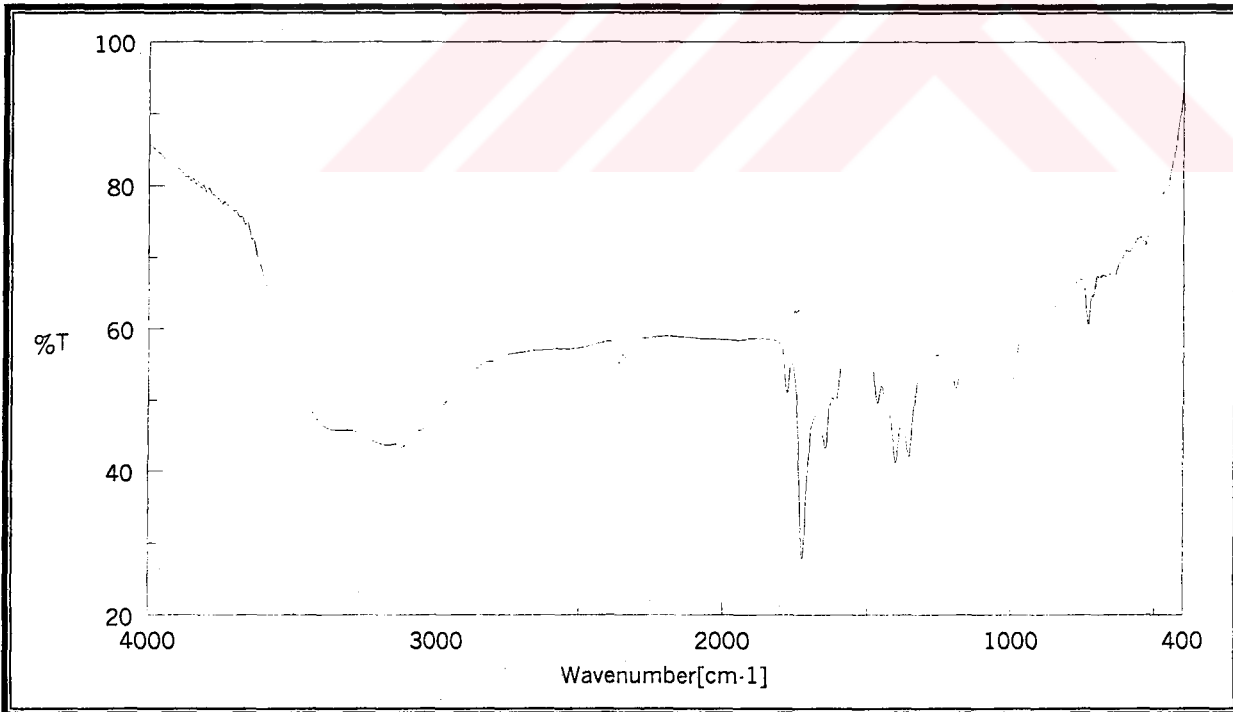
MS (EI) (Spektrum No 60)

m/z (% bağıl bolluk)

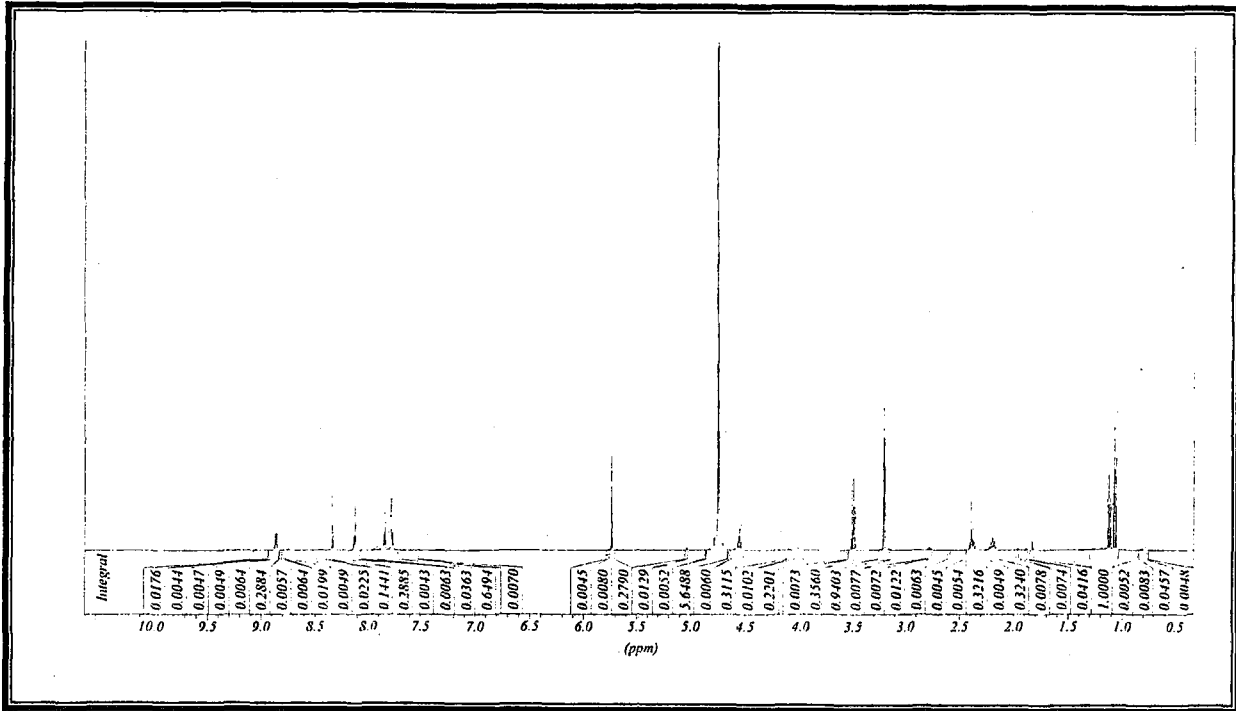
475(M ⁺), 468, 449, 439, 413, 399, 386, 303, 298, 287, 267, 215, 192, 189, 174, 105 (12), 104 (19), 103 (12), 82 (19), 81 (15), 80 (23), 79 (23), 78 (14), 77 (39), 76 (64), 75(27), 74(53), 63 (11), 53 (10), 52(18), 51 (36), 50 (100), 46(11), 44 (23), 43 (46), 42(44), 41 (31), 40 (28), 39 (35), 38 (35), 37 (40), 32 (48), 31 (34), 30 (61)
--



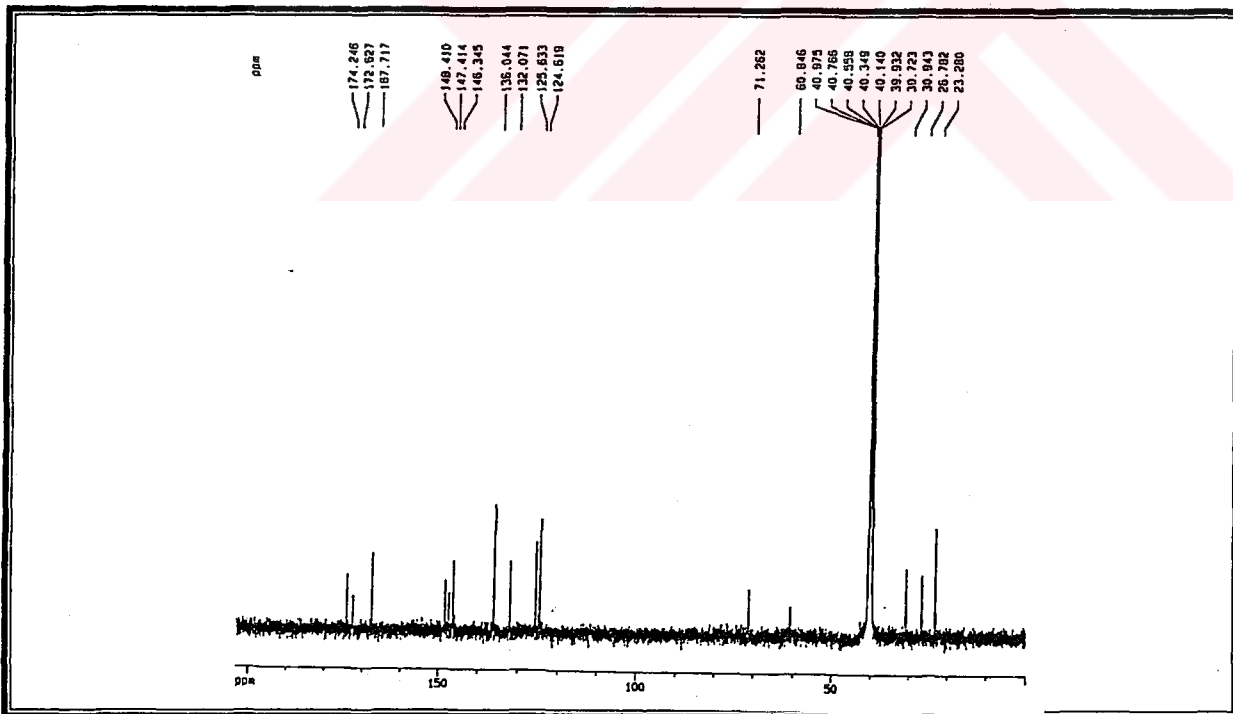
Spektrum No 56. 10 No lu Bileşigin UV Spektrumu



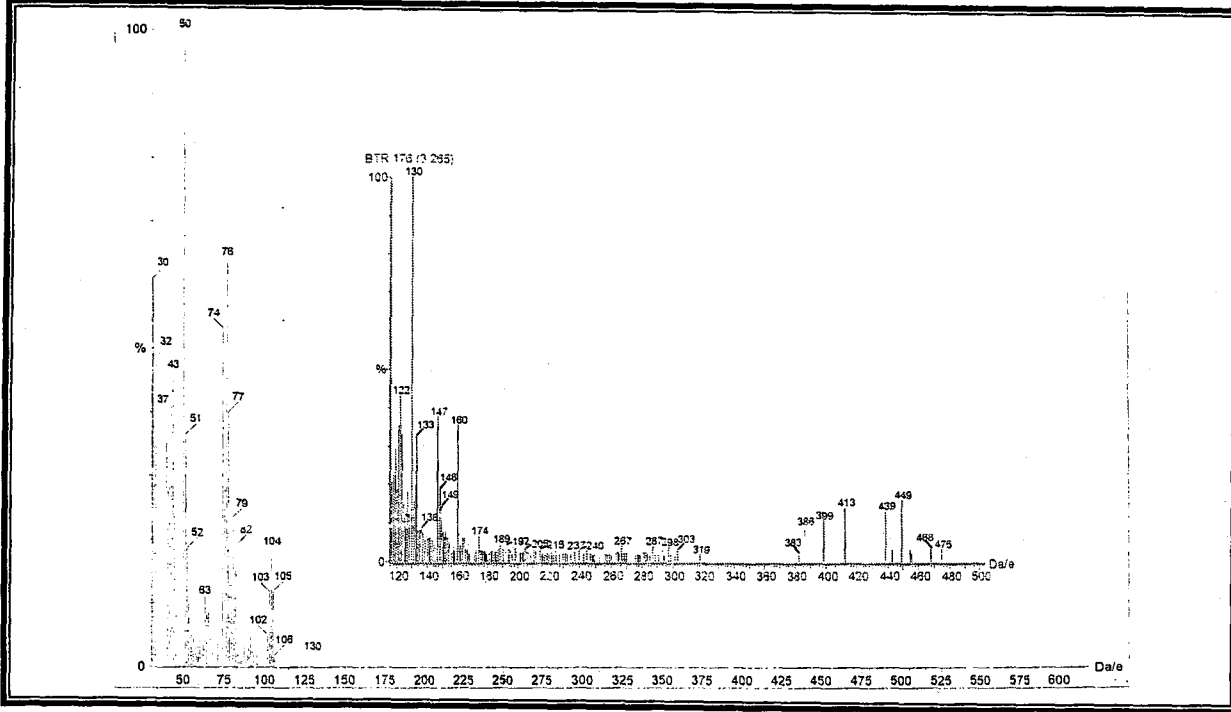
Spektrum No 57. 10 No lu Bileşigin IR Spektrumu



Spektrum No 58. 10 No lu Bileşğin ¹H NMR Spektrumu



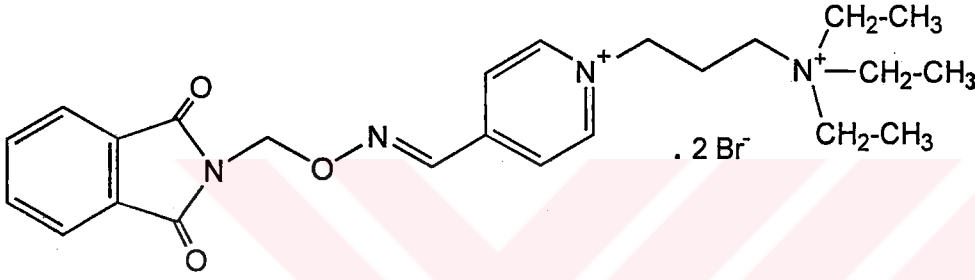
Spektrum No 59. 10 No lu Bileşğin ¹³C NMR Spektrumu



Spektrum No 60. 10 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

1.3.13. 1-(N,N,N-trietilpropilamonyum-3-İl)-4-[[ftalimidometoksi]imino) metil]piridinyum Bromür Sentezi (11)

4-[[ftalimidometoksi]imino]metil]piridin (Ft) (0.1967 g, 0.7 mmol) dibi yuvarlak balon içerisinde asetondirilde (30 ml) çözüldü ve içerisinde N,N,N-trietil-3-bromopropilamonyumbromür (0.363 g, 2.1 mol) ilave edildi. Geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda kaynatıldı. Bir süre sonra oluşan madde ortamda çökmeye başladı. 68 saat sonunda reaksiyona son verildi. Çöken madde süzöldü ve bileşik metanol-eter karışımından kristallendirildi. (0.171 g, % 42).



11 No lu Bileşiminin Spektral Bulguları

UV (Spektrum No 61)

MEOH

λ_{maks} (log ϵ) 218 (2.08), 288 (1.71) nm

IR (Spektrum No 62)

KBR

ν_{maks} 3008 (Aromatik halka C-H gerilme), 2960 (Metilen grubu C-H asimetric gerilme), 1779, 1725 (Ftalimit C=O gerilme), 1643, 1465 (Aromatik halka C=C gerilme, C=N gerilme), 1189 (C-O asimetric gerilme), 1024 (Aromatik halka C-H düzlem içi eğilme), 732 (Aromatik halka düzlem dışı eğilme) cm^{-1}

¹H NMR (Spektrum No 63)DMSO-d₆

δ	1.18 (9H, <i>t</i> , <i>J</i> =7.1 Hz, N ⁺ (CH ₂ CH ₃) ₃)
	2.50 (2H, <i>m</i> , N ⁺ -CH ₂ -CH ₂)
	3.24(8H, <i>t</i> , <i>J</i> =7.1 Hz, N ⁺ (CH ₂) ₄)
	3.16-3.18(8H, <i>m</i> , <i>J</i> =7.1 Hz, N ⁺ (CH ₂) ₄ <i>E</i> izomeri)
	4.69-4.70 (2H, <i>m</i> , N ⁺ -CH ₂)
	5.75 (2H, <i>s</i> , OCH ₂)
	7.91-7.94 (2H, <i>m</i> , H-4' ve H-5')
	7.97-8.11 (2H, <i>m</i> , H-3' ve H-6')
	8.11 (1H, <i>s</i> , N=CH <i>E</i> izomeri)
	8.23 (2H, <i>d</i> , <i>J</i> =6.7 Hz, H-3 ve H-5)
	8.46 (2H, <i>d</i> , <i>J</i> =6.7 Hz, H-3 ve H-5 <i>E</i> izomeri)
	8.63 (1H, <i>s</i> , N=CH)
	9.21 (2H, <i>m</i> , H-2 ve H-6)

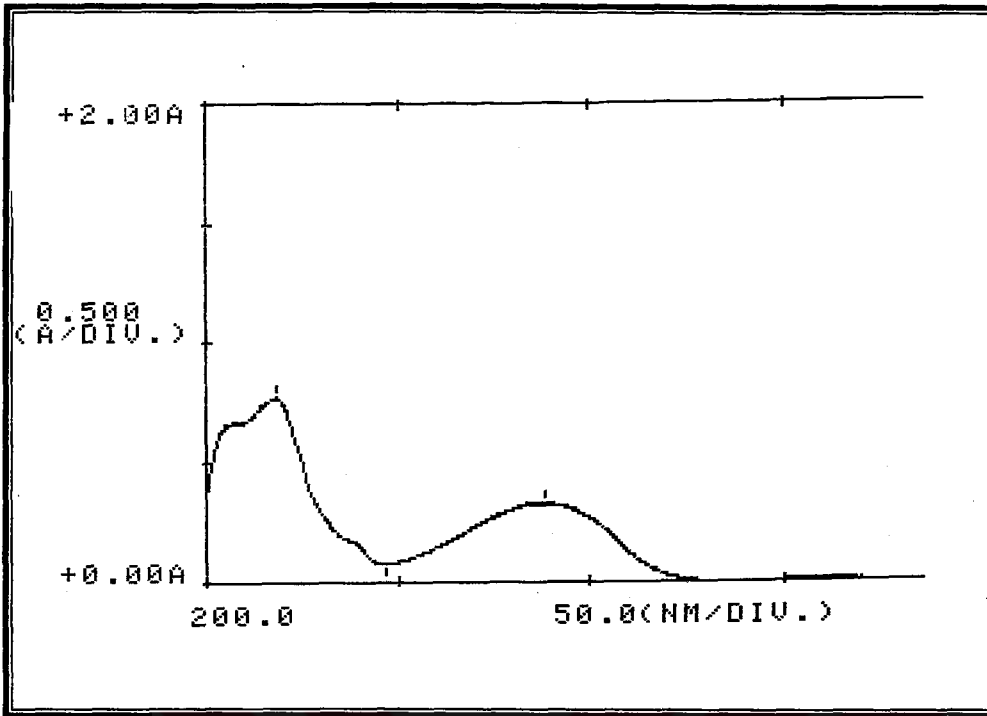
¹³C NMR (Spektrum No 64)DMSO-d₆

δ	8.11, 24.11, 39.74, 39.95, 49.45, 53.19, 53.34, 71.33, 124.63, 125.65, 128.96, 132.07, 132.13, 136.07, 146.49, 146.65, 147.68, 148.43, 167.72
---	---

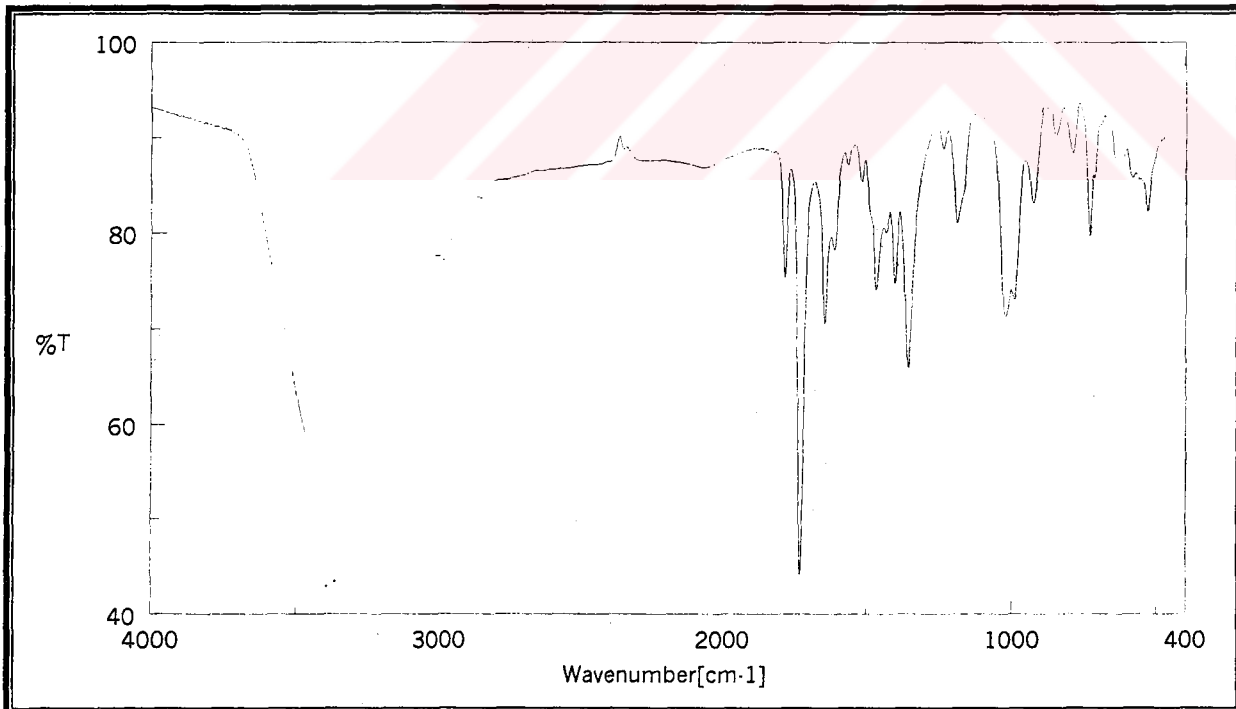
MS (EI) (Spektrum No 65)

m/z (% bağıl bolluk)

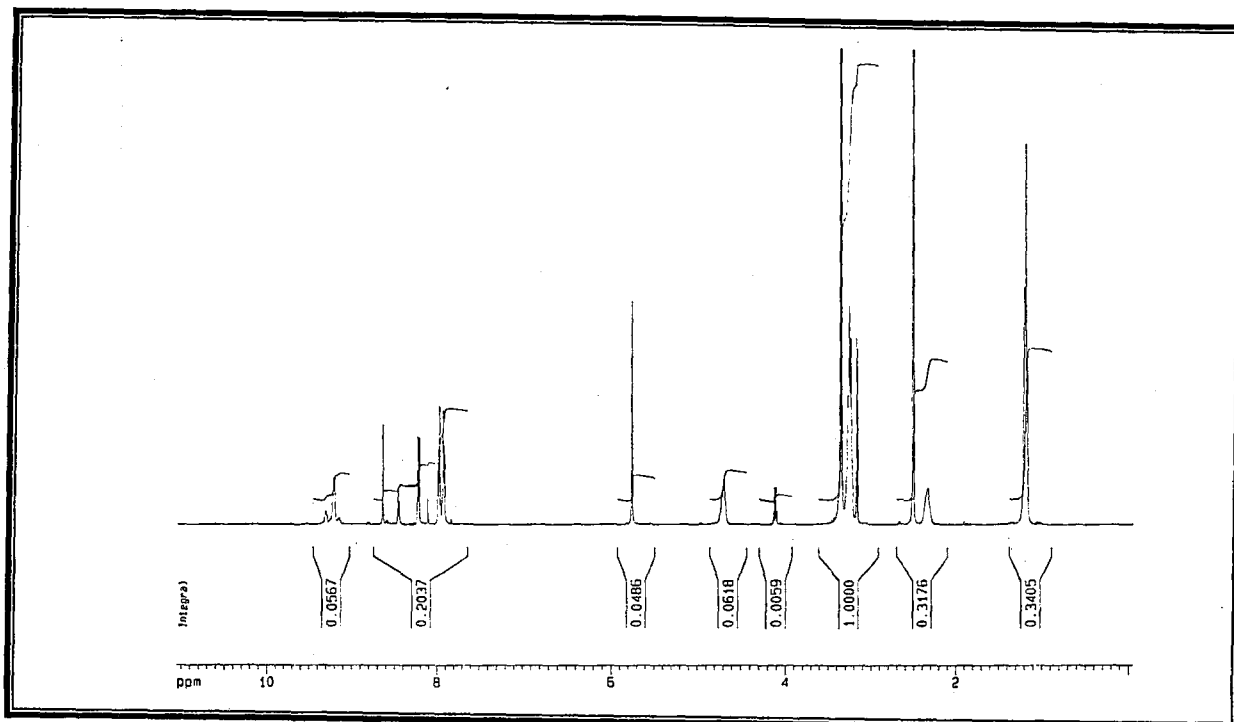
170(2), 168(4), 141(2), 130(2), 128(2), 117(4), 114(6), 108(5), 106(7), 105(7), 104(7), 93(8), 92(9), 91(24), 86(97), 84(14), 82(10), 81(26), 80(22), 79(30), 78(26), 77(13), 76(10), 74(9), 72(16), 70(14), 65(10), 63(14), 62(1014), 58(38), 56(44), 54(16), 53(9), 52 (14), 50(41), 44(33), 43(27), 42(48), 41(95), 39(100)
--



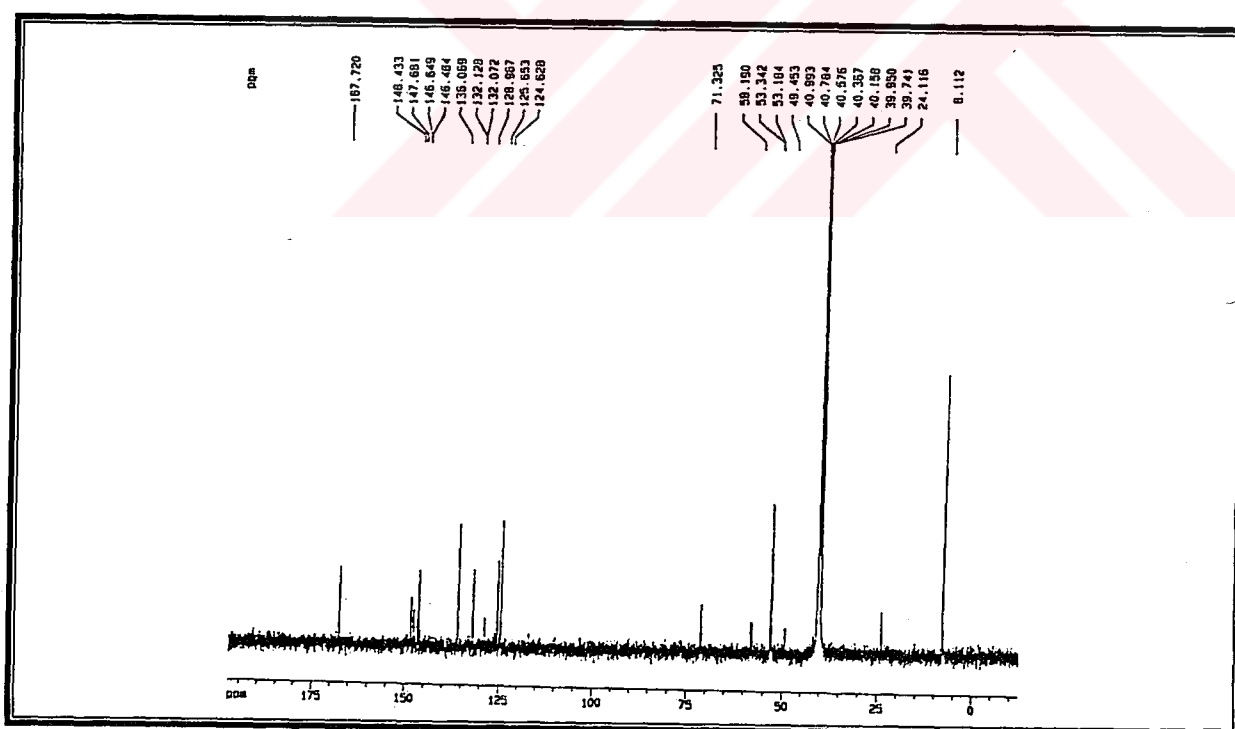
Spektrum No 61. 11 No lu Bileşğin UV Spektrumu



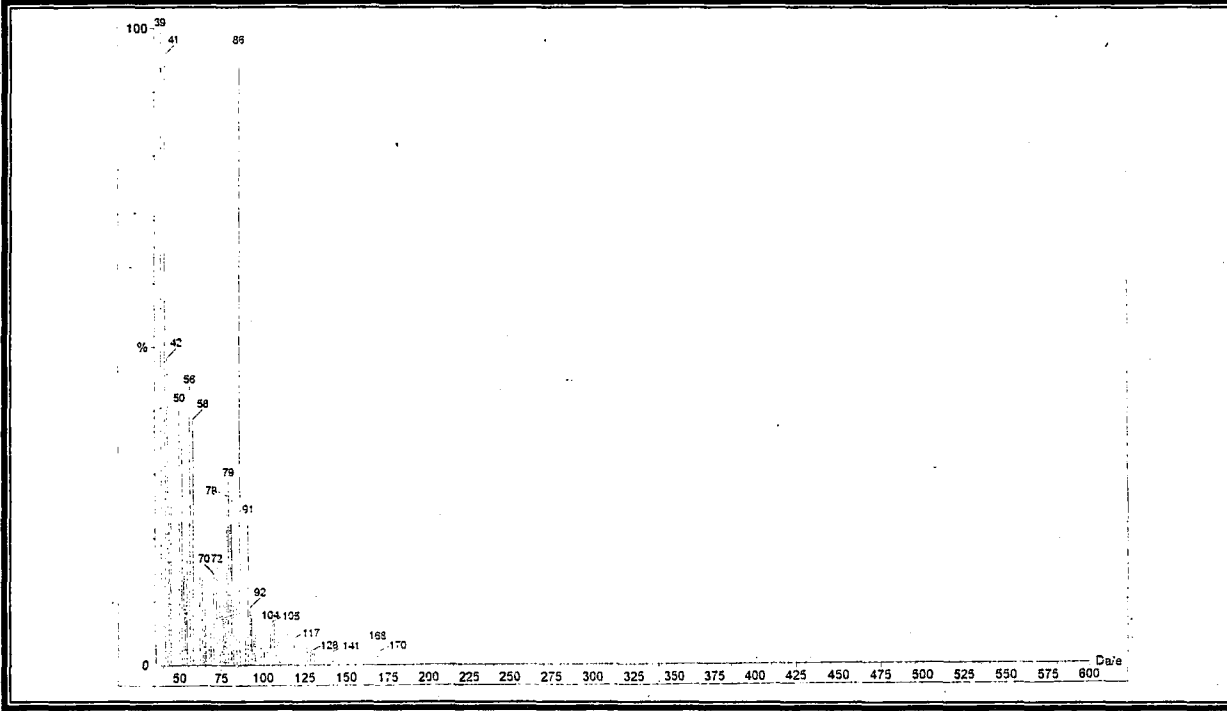
Spektrum No 62. 11 No lu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 63. 11 No lu Bileşigin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 64. 11 No lu Bileşigin ^{13}C NMR Spektrumu



Spektrum No 65. 11 No lu Bileşğin Kütle Spektrumu

Bileşik	Kristallendirme Çözücüsü	Reaksiyon Süresi (saat)	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)
1	metanol	4	31	146 (145)
2	metanol/eter	40	67	198-199
3	etanol/eter	64	61	185
4	etanol/eter	64	58	207-208
5	etanol/eter	72	49	172
6	metanol/eter	56	31	152
7	etanol/eter	52	41	120
8	etanol/eter	52	37	65
9	metanol/eter	32	40	238-239
10	yağımsı	72	29	
11	metanol/eter	68	42	Higroskopik

Tablo 1. Sentez Maddelerinin Kristallendirme Çözücüsü, Reaksiyon Süresi, Verimi ve Erime Derecesi

2. PİRİDİNYUM TÜREVİ BİLEŞİKLERİN DAĞILIM KATSAYILARININ (log P) SAPTANMASI

2.1. Materyal

Sentezini gerçekleştirdiğimiz pridinyum türevi bileşiklerin dağılım katsayıları saptandı. Fosfat tampon çözeltisinin hazırlanmasında kullanılan sodyum primer fosfat (NaH_2PO_4), sodyum sekonder fosfat (Na_2HPO_4) ve organik solvan olarak kullanılan *n*-oktanol Merck firmasına ait olup analitik niteliktedir.

2.2. Yöntemler

2.2.1. Fosfat Tampon Çözeltisinin Hazırlanması

Fosfat tampon çözeltisi, sodyum primer fosfatın sudaki çözeltisi (A çözeltisi) ile, sodyum sekonder fosfatın sudaki çözeltisinin (B çözeltisi) karıştırılmasıyla hazırlandı.

A çözeltisi: Sodyum primer fosfat (13.9 g) bir miktar suda çözülüp, 500 ml hacme tamamlandı.

B çözeltisi: Sodyum sekonder fosfat (35.85 g) bir miktar suda çözülüp, 500 ml hacme tamamlandı.

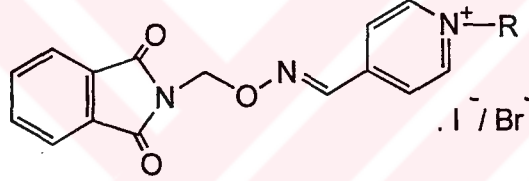
19 ml A çözeltisinden , 81 ml B çözeltisinden alınarak karıştırıldı ve toplam hacim su ile 200 ml ye tamamlandı.

Çözeltinin pH sı, NEL- mod 821 marka pH-metreden faydalanılarak 7.4 e ayarlandı.

2.2.2. Dağılım Katsayılarının Deneysel Olarak Saptanması

Log P değerleri *n*-oktanol/fosfat tampon çözeltisi sisteminde saptandı. Öncelikle fosfat tampon çözeltisi ve *n*-oktanol birbirine doyuruldu. Daha sonra sentezlenen son ürünlerin herbirinin 10^{-5} mol/lt konsantrasyonda fosfat tamponda (pH=7.4) çözeltileri hazırlandı. UV spektrofotometresinde konsantrasyonu belli çözeltilerin, maksimum dalga boylarına (284-288nm) karşılık gelen, dağılımı öncesi absorbans değerleri (A_1) okundu. Hazırlanan konsantrasyonu belli çözeltiler, *n*-oktanol ile 37 °C de su banyosunda 1 saat çalkalandı. Denge sonrası fazlar ayrıldı. Sulu fazın, uygun λ_{maks} daki absorbansı (A_2) ölçüldü. Aşağıda verilen eşitlik uygulanarak P değerleri hesaplandı ve logaritmaları alınarak log P değerleri bulundu. Sonuçlar Tablo 2 de belirtilmektedir.

$$P = A_1 - A_2 / A_2$$



Bileşik No	$\lambda_{(nm)}$	Log P
2	284	-1,26
3	284	-1,11
4	285	-1,12
5	286	-1,24
6	284	-1,10
7	288	-0,41
8	284	-0,48
9	287	-0,73
10	284	-0,88
11	288	-0,63

Tablo 2. Son Ürünlerin Deneysel Olarak Tespit Edilen Partisyon Katsayıları

Tartışma ve Sonuç

Allosterik modölatör olarak tasarlanan bileşiklerin sentezi iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Birinci basamakta eter yapısındaki bileşiğin (1) sentezi için literatürde iki ayrı sentez yolu verilmiştir. Bunlardan birincisi susuz metanolde sodyum metoksit varlığında ftalimit ve piridin-4-karbaldoksimin etkileşmesine dayanan geleneksel Williamson eter sentezidir. Alternatif yol olarak da sodyum hidroksit ve diklorometan içerisinde tetrabutilamonyum ile faz-transfer katalizi ile eter oluşturulması esasına dayanır (1,5).

Birinci basamakta Williamson eter sentezi ile elde edilen 4-(ftalimidometoksiiminometil)piridin bileşiğinin çeşitli bromoalkil zincirleri ile katernizasyonu gerçekleştirilerek hedef bileşikler elde edildi. Elde edilen tüm sonuç bileşiklere literatürde rastlanmamıştır.

Sonuç bileşiklerinin spektrumları incelendiğinde, bu bileşiklerin imin grubuna bağlı benzer grupların aynı ya da farklı tarafta bulunmasından kaynaklanan *E* ve *Z* izomerlerinin bir karışımı olduğu tespit edilmiştir. Molekülün stabilitesi ve molekül içi etkilenmelerden dolayı bu izomerler farklı oranlarda oluşmaktadır (Tablo 3).

düzenlendiğinde piridin 1,3-dibromopropanın her iki tarafından tepkimeye girerek bis-piridinyum tuzunu vermiştir. Buna göre, piridin ve dibromopropanın tepkimesinde reaktiflerin oranlarına ve çözücüye bağlı olarak mono ya da bis-piridinyum tuzları oluşmaktadır. Trietilaminin dibromopropanla verdiği tepkimede de aynı sonuçla karşılaşmıştır. Burada çözücünün polaritesinin önemli olduğu ve asetonitril gibi polar çözücülerle çalışıldığında katernizasyon tepkimesinin daha kolay gerçekleştiği sonucuna varılmıştır.

Bileşiklerin, kütle spektrumları çekimi sırasında çok kolay parçalanmaları ve moleküler iyon piklerinin görülememesi sebebiyle, kütle spektrumu düşük voltajlı ve ısı ayarlı teknikle alınmıştır.

1. 1 NO LU BİLEŞİĞİN SPEKTRAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

1 No lu bileşiğin sentezi yapılması istenen bileşik olduğuna dair ilk somut bilgiler bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H NMR spektrumundan sağlanmıştır. Spektrumda görülen tüm sinyaller oluşması beklenen bileşiğin formülü ile uyum içerisinde (16, 18). δ 5.77 de iki protonluk entegrasyona sahip keskin singlet metilen protonuna aittir. Bir taraftan ftalimit azotuna diğer taraftan konjuge oksime komşu olması nedeniyle bu sinyalin oldukça aşağı alanda çıkması beklenen bir durumdur. δ 7.44 ile δ 8.63 de görülen herbiri ikişer hidrojenlik dublet şeklindeki sinyaller piridin protonlarına aittir. Piridinyum azotuna komşu olan protonların, diğer piridinyum protonlarına göre daha aşağı alanda çıkması beklenmektedir. H-3 ve H-5 ile H-2 ve H-6 protonlarının kimyasal çevreleri aynı olduğu için aynı kimyasal kayma göstermesi beklenmektedir. Buna göre δ 7.44 deki sinyal H-3 ve H-5 protonlarına δ 8.63 de görülen sinyal de H-2 ve H-6 protonlarına aittir. Bu protonlar birbirleriyle 4.6 Hz lik bir etkileşme değişmezi ile bölünmüşlerdir. Ayrıca H-3 ve H-5 protonları birbirleriyle 1.4 Hz lik bir etkileşme değişmezi ile, H-2 ve H-6 protonları da birbirleriyle 1.3 Hz lik etkileşme değişmezi ile bölünmüşlerdir.

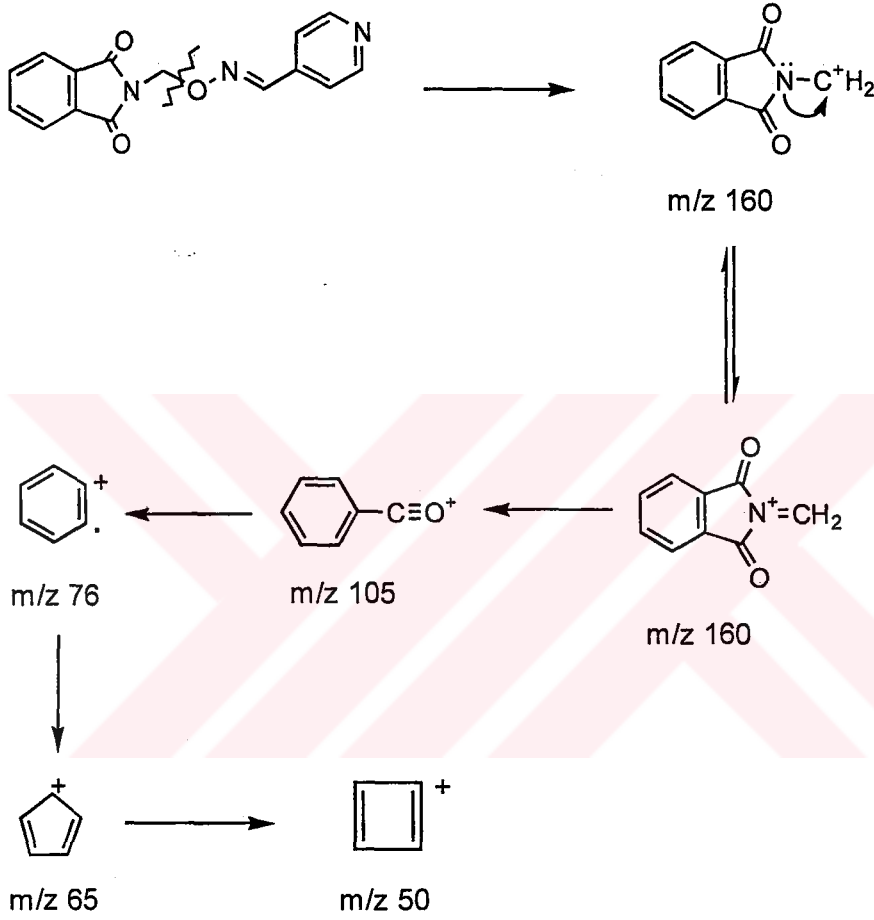
Ftalimit halkasındaki aromatik hidrojenler incelendiğinde, bu protonlara ait sinyaller δ 7.77-7.80 ve δ 7.93-7.95 de ikişer protonluk multipler şeklinde belirmiştir. Bu protonların kimyasal kaymalarının birbirine çok yakın olmasından dolayı oldukça dar bir alanda sinyal vermektedir. Ayrıca her bir protonun iki ya da daha fazla etkileşmeye maruz kalması sebebiyle meydana gelen bölünmelerin çakışması, bu protonlara ait sinyallerin kimyasal kayma değerlerinin ve etkileşme değişmezlerinin ayrı ayrı saptanmasına engel teşkil etmektedir. Yine de δ 7.93-7.95 de görülen iki hidrojenlik multiplerin karbonil grubunun gölgeleme etkisi nedeniyle daha aşağı alanda bulunması gereken karbonile komşu hidrojenler yani H-3' ve H-6' olduğu söylenebilir. Bu durumda δ 7.77-7.80 de görülen iki protonluk multipler de H-4' ve H-5' e aittir. δ 8.05 de görülen bir protonluk entegrasyona sahip keskin singlet N=CH protonuna aittir. Bu protonun hem piridinle hem konjuge durumda bulunması hem de birinci dereceden azota ve ikinci dereceden de oksijene komşu olması daha aşağı alanda görülmesine neden olmaktadır.

1 No lu bileşiğin KBr pellet içerisinde alınan IR spektrumunda 1775 ve 1725 cm^{-1} de görülen keskin iki pik ftalimidin karbonil gruplarının C=O gerilme titreşimlerine aittir. Bileşiğin oksim eter yapısındaki C-O bağının asimetrik gerilmesinden kaynaklanan 1185 cm^{-1} deki band 1 no lu maddenin oluştuğunu destekleyen bir diğer bulgudur. IR spektrumunda izlenen diğer bandların yorumu ile mevcut olan aromatik ve heterosiklik halkaların varlıkları doğrulanmaktadır.

Bileşiğimizin UV spektrumunda üç absorpsiyon maksimumu sırasıyla 218, 238 ve 254 nm lerde izlenmektedir. Bu değerler π - π^* geçişlerinden kaynaklanmaktadır.

Bileşiğimizin kütle spektrumu incelendiğinde M yada M+ piki görülmemesi molekülün parçalandığını göstermektedir. En son m/z 160 da görülen pik $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2\text{N}=\text{C}^+\text{H}_2$ pikine aittir. Bu pik, molekülde oksim ile metilen arasındaki bağın + yükün metilen üzerinde kalması ile oluşmuştur. Baz tepe olarak görülen ve m/z 50 de çıkan pik de C_4H_2^+ iyonuna aittir. m/z 79 da görülen pik ise Br^+ a aittir. Spektrumda m/z 160, 105, 76, 65, 50 de görülen piklerin şema 2 de gösterilen katyonlara ait olduğu düşünülmektedir.

Gerek yukarıda belirtilen spektral analiz sonuçlarının değerlendirilmesi, gerekse elde edilen bulguların literatürde (1) bu bileşik için rapor edilmiş olan değerlerle uygunluk göstermesi nedeniyle 1 no lu bileşiğin 4-(ftalimido metoksiiminometil)piridin yapısında olduğuna karar verilmiştir.



Şema 2.1 No lu Bileşiğin Kütle Parçalanma Şeması

2. 2, 3, 4 NO LU BİLEŞİKLERİN SPEKTRAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

2, 3, 4 No lu bileşiklerin Z izomerine ait ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, katernizasyon ürünlerinin oluştuğuna dair somut bilgi olarak 1 no lu maddenin NMR spektrumuna benzerlikler yanında alifatik zincire ait pikler bulunmaktadır. Bu bileşiklerde herbiri üç protonluk entegrasyona sahip metil grubuna ait pikler sırasıyla δ 4.17, 1.73, 1.03 de görülmektedir. 2 No lu bileşikte metil grubuna ait pik azot atomuna komşu olduğundan dolayı aşağı alanda çıkmıştır ve diğer iki bileşikte azot atomundan uzaklaştıkça metil grubuna ait sinyaller yukarı alana kayma göstermiştir. 3 No lu bileşikteki metilen protonları visinal karbondaki üç protonla etkileşerek δ 5.08 de ve 7.4 Hz lik bir J değerine sahip olan bir kuartet halinde sinyal vermektedir. 4 No lu bileşikteki iki çift metilen protonlarından azota komşu olan δ 5.00 de ve 7.4 Hz lik bir etkileşme değişmezi ile triplet şeklinde sinyaller görülürken, bir taraftan iki, diğer taraftan üç hidrojenle etkileşmesinden ve bölünmelerin çakışmasından dolayı δ 2.08-2.12 de görülen sinyaller ayırt edilememiştir.

Bu bileşikler de OCH_2 , $\text{N}=\text{CH}$, ve ftalimit protonları 1 no lu bileşiğin ^1H NMR verileri ile uyum sağlamaktadır. Aromatik sahada δ 7.87-8.25 arasında ve δ 8.79-9.50 arasında ikişer protonluk dubletler halinde görülen pikler piridin halkasındaki protonlara aittir. 2, 3 ve 4 no lu bileşiklerin H-3 ve H-5 ile H-2 ve H-6 protonları kimyasal ve manyetik eşdeğer olarak düşünülebilir. H-3 ve H-5 protonları δ 7.87-8.25 arasında iki protonluk entegrasyona ve 6.6 Hz lik etkileşme değişmezine sahip bir dublet vermiştir. Aynı şekilde H-2 ve H-6 protonları da δ 8.79-9.50 arasında iki protonluk entegrasyon değerinde bir dublet vermiş ve bu dublet 6.6 Hz lik bir etkileşme değişmezi ile bölünmüştür. Aşağı alanda görülen sinyaller piridin azotuna yakın olan protonlardır.

Literatürde benzer izomer karışımları X-ray analizi ile ayırabilmiştir (20). Literatürde bu bileşiklere ait ^1H NMR spektrumlarında, E izomerinin Z izomerine kıyasla metin protonu haricindekilerin aşağı alanda sinyal verdiği tespit

edilmiştir(20). Bu verilerden yararlanarak H-3 ve H-5 ile H-2 ve H-6 ve OCH₂ protonlarına ait sinyaller *Z* izomerine kıyasla *E* izomerinde daha aşağı alanda, buna karşın imin grubundaki metin protonuna ait sinyal ise daha yukarı alanda çıktığı söylenebilir. Bu durum, molekülün geometrisinden dolayı metin protonunun korunduğunu, diğer protonların ise korunmadığını düşündürmüştür.

3 ve 4 no lu bileşiklerinin ¹³C NMR spektrumlarında, katerner azota bağlı alifatik zincirdeki primer karbonlar sırasıyla δ 17.11, 10.93 de, sekonder karbonlar da δ 57.30, 25.68, 63.44 de pik vermektedir. Beklenildiği gibi, azota yakın karbonlar daha aşağı alanda görülmektedir. Her iki bileşikte bir taraftan oksimin oksijenine diğer taraftan azota bağlı sekonder karbon piki δ 70.64-70.86 arasında sinyal vermektedir. 2 no lu bileşiğin DEPT spektrumu olmamasına karşın, 3 ve 4 no lu bileşiklerle katerner azota bağlı sübstitüent dışında, molekülün tamamen aynı olması sebebiyle bu karbonlara ait piklerin aynı yerde sinyal vermesi beklenir. Bu çerçevede düşünüldüğünde ve ayrıca kimyasal kayma yerleri dikkate alındığında, spektrumda alifatik sahada δ 48.66, 70.64 de görülen toplam iki sinyalden aşağı alanda görüleni bir taraftan oksimin oksijenine diğer taraftan azota bağlı sekonder karbona, diğeri de primer karbona aittir.

3 ve 4 no lu bileşiklerde δ 124-147 arasında görülen sinyaller ftalimit ve piridin halkasındaki tersiyer karbonlara aittir. δ 166.93-167.35 arasında katerner karbona ait pikler karbonil gurubunun varlığını göstermektedir. Alınan ¹³C NMR-DEPT spektrumuna göre δ 131.58-132.01 ve δ 147.78-147.70 de görülen pikler katerner karbona aittir ve literatür verileri de incelenerek δ 131.58-132.01 arasındaki piklerin ftalimidin, δ 147.55-147.70 arasındaki piklerin de piridinin katerner karbonuna ait olduğu söylenebilir (16). δ 166.95 de görülen sinyal 2 no lu bileşiğin karbonil karbonuna aittir.

Bileşiklerin UV spektrumunda, kromofor ve oksokrom gruplara ait bantlar bulunmaktadır (32).

Bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde 1775-1784 cm⁻¹ ile 1734-1730 cm⁻¹ aralığında ftalimit halkasındaki karbonil gruplarına ait bantlar görülür.

Spektrumda bulunan diğer bandlar Deneysel Bölümde ayrıntılı bir şekilde yorumlandığı gibi önerilen moleküllerin kimyasal yapıları ile uyumludur.

Bileşiklerin kütle spektrumlarında, m/z 422, 389, 403 de görülen sinyaller sırasıyla 2, 3, 4 no lu bileşiklere ait moleküler iyon pikleridir. Her üç bileşikte baz tepe m/z 76 da görülmüştür. Diğer görülen sinyallere ait kanyonlar 1 no lu bileşikteki şema de gösterilmiştir.

3. 5 NO LU BİLEŞİĞİN SPEKTRAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

5 no lu bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, bu bileşiğin *E* ve *Z* izomerler karışımı olduğu görülmektedir. Literatür (20) verilerine göre, bu tip tepkimelerde *Z* izomeri daha yüksek oranda oluşmaktadır. Bileşiğin kimyasal kayma ve entegrasyon değerleri incelenerek bu çalışmada da yüksek oranda oluşan izomerin *Z* izomeri olduğu anlaşılmıştır. *E/Z* izomerler oranı tablo 3 de verilmiştir. 5 No lu bileşiğin *Z* izomerine ait ^1H NMR spektrumunda, sonuç bileşiklerinde ortak yapı olan piridinyum, ftalimit, OCH_2 ve imin grubundaki metin protonuna ait sinyaller, daha önce anlatılan sonuç bileşiklerinin *Z* izomerleri ile benzer kimyasal kayma ve bölünme göstermektedir.

Alifatik sahada propanol grubuna ait sinyaller vardır. δ 3.62 ve 4.79 da ikişer protonluk entegrasyona sahip pikler metilen protonlarına aittir. Piridinyum azotuna bağlı metilen protonlarının, oksijene bağlı metilen protonlarına göre daha aşağı alanda çıkması beklenmektedir (16, 18). Bu nedenle, δ 4.79 daki sinyalin piridinyuma bağlı metilen protonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu protonlar, iki proton taşıyan visinal karbona komşu olduğu için triplet şeklinde bölünmüştür. δ 2.19-2.24 de en yukarı alanda görülen 4 hidrojenlik entegrasyona sahip sinyal, propil zincirindeki heteroatomlara bağlı iki uç metilen gruplarının arasında bulunan metilen protonlarına aittir. Bu protonlara ait bölünmelerin fazla olması ve *E* izomerindeki aynı protonlara ait ile kimyasal değerlerinin bu bölgede çıkması bölünmelerin ayırt edilmesini güçleştirmiştir.

Diğer bileşiklerde olduğu gibi bileşiğin *E* izomerine ait sinyaller, imin grubuna ait metin proton sinyalleri dışında *Z* izomerine göre daha aşağı alanda çıkmıştır. *E* izomerinde kimyasal kayma değerlerinin daha aşağı alanda çıkması bu protonların daha az korunması ile açıklanabilir. Bileşiğin izomerlerine ait kimyasal kaymalar literatür verileri ile uyumludur (20).

Bileşiğin UV spektrumunda, kromofor ve oksokrom grupları tanıtıcı bantlar bulunmaktadır.

Maddenin IR spektrumu incelendiğinde 1775 cm^{-1} ile 1730 cm^{-1} arasında ftalimit halkasındaki karbonil gruplarına ait bandlar görülmektedir. Spektrumda mevcut diğer bandlar da moleküllerin yapısını destekler niteliktedir (32).

Bileşiğe ait kütle spektrumu incelendiğinde m/z 420 de görülen pik $M+1$ pikidir. Bu bileşikte baz tepe m/z 50 de görülmektedir. Parçalanma sonucunda oluşan bazı katyonlara ait yapılar örneklenerek bileşikte şema 2 de verilmiştir.

4. 6 NO LU BİLEŞİĞİN SPEKTRAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Burada sentezlenmesi planlanan bileşik, pridin azotunun bromo asetik asit ile katernizasyonu sonucu elde edilmesi düşünülen bileşiktir. Bu bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, diğer bileşiklerde ortak olan OCH_2 , $\text{N}=\text{CH}$ ile piridin ve ftalimit halkalarındaki protonlara ait sinyaller beklenen şekilde kimyasal kayma ve bölünme göstermiştir. δ 4.29 da görülen pik metilen protonuna ait olduğu düşünüldüğünde, bu pik diğer piridinyum azotuna bağlı metilen gruplarına ait sinyale göre daha yukarı alanda çıkması anlamına gelir. Ayrıca bu sinyale ait entegrasyon 3 hidrojene karşı gelmektedir. Ayrıca ^1H NMR spektrumunda karboksilli asit protonuna ait sinyal saptanamamıştır. Maddenin D_2O ilave edilmiş çözeltisinin ^1H NMR spektrumunda da hiçbir sinyal kaybolmamıştır. Aynı şekilde ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, karboksilli asit karbonil karbonuna ait pik bulunmamaktadır. ^{13}C NMR-DEPT spektrumunda da δ 71.71 de görülen sinyal

ftalimit ile oksim arasındaki sekonder karbona aittir ve ikinci bir sekonder karbona ait pik saptanamamıştır.

Bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde ftalimit karbonillerinin dışında başka bir karbonil pikine rastlanmamıştır.

Tüm bu verilerden hareketle sentezini düşündüğümüz bileşikte katernizasyon işleminin gerçekleştiği, ancak reaksiyon ortamında karboksilli asidin dekarboksilasyona uğradığı düşünülmektedir. ^1H NMR spektrumunda δ 4.29 da görülen sinyal metil protonuna aittir. Hem entegrasyonu, hem de kimyasal kayması bu protona ait beklenen değerlere uygunluk göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda da metil karbonuna ait pik solvent pikinin altında kalmıştır. Bu durum ^{13}C NMR-DEPT spektrumu ile belirlenmiştir. Bu bileşik 2 no lu bileşikle aynı yapıya sahiptir. Buradaki tek farklılık brom anyonudur.

Bileşiğin *E* izomerine ait sinyallerden; OCH_2 , metil ve piridin halkasındaki azota komşu karbon üzerindeki protonlar farklı kimyasal kayma göstermişlerdir. *E* izomer oranının düşük olması sebebiyle kimyasal kayma değerleri ve etkileşme değişmezi saptanamamıştır. Bu protonlar da diğerlerinde olduğu gibi *Z* izomerine göre daha aşağı alanda sinyal vermiştir. *E/Z* izomerlerinin oranı tablo 3 dedir.

Bileşiğin kütle spektrumunda, moleküler iyon piki saptanamamış ve diğer bileşiklerde olduğu gibi molekül parçalanarak m/z 160 da sinyal vermiştir. Benzer şekilde m/z 76 daki pik bu spektrumda da baz tepedir. Bileşiğin kütle parçalanma şeması diğer bileşiklerin parçalanma şemasına büyük ölçüde benzemektedir.

5. 8A VE 9A ARA ÜRÜNLERİN SPEKTRAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Her iki bileşiğin alifatik sahada toplam 6 protonluk entegrasyona karşılık gelen sinyaller bulunmaktadır. 8a ve 9a bileşiklerinde ikişer protonluk entegrasyona sahip üç ayrı sinyal görülmektedir. Piridinyum azotuna bağlı propil zincirindeki metilen protonları hem aromatik pridin halkasından hem de azot üzerindeki pozitif yükten dolayı, fenil halkasına bağlı metilen protonlarına kıyasla daha aşağı alanda sinyal vermiştir. Bromo bağlı metilen protonu her iki bileşikte de δ 3.48-3.59 da aromatik ve heterosiklik halkalara bağlı metilen protonları sırasıyla δ 2.64-4.74 de triplet şeklinde sinyal vermektedir. Propil zincirinde ikinci karbon atomuna bağlı protonlar her iki visinal karbondaki hidrojenlerle etkileşerek kentet şeklinde bölünmüştür. 8a bileşiğinde bu durum net olarak gözlenirken, 9a bileşiğinde çözücü piki ile çakıştığı için saptanamamıştır.

Aromatik sahada 8a bileşiğinin 4, 9a bileşiğinin 5 protonluk entegrasyona sahip pikleri görülmektedir. 8a bileşiğinde metoksil sübstitüentinin orto ve para konumlarına göre, meta konumundaki hidrojenleri gölgelememe etkisi nedeniyle daha aşağı alana kaydıracağı için δ 7.12 de görülen ikişer protonluk dublet H-2 ve H-6 a δ 6.85 de görülen ikişer protonluk dublet de H-3 ve H-5 protonlarına aittir. 9a bileşiğine ait spektrumda, bir hidrojenlik δ 8.62 de triplet şeklinde görülen pik H-4 protonuna aittir. Bu protonun, H-3 ve H-5 ile 8 Hz lik bir bölünmesi beklenmektedir. Burada iki dubletin etkileşme değişiminin aynı olması sebebiyle H-4 protonuna ait pik orta bacakların çakışmasıyla triplet şeklinde görülmektedir. δ 9.13-8.62 deki sinyallerden aşağı alanda çıkan sinyal H-2 ve H-6, diğer sinyal de H-3 ve H-5 protonlarına aittir.

Bileşiklerin IR spektrumlarında $1633-1450\text{ cm}^{-1}$ arasında görülen sinyaller aromatik halkalardaki C=N, C=N gerilmelerine aittir (32).

6. 7 VE 8 NO LU BİLEŞİKLERİN SPEKTRAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

7 ve 8 no lu bileşiklerin, sentezi yapılması istenen ürünler olduğuna dair ilk somut bilgiler bileşiklerin ^1H NMR spektrumundan sağlanmıştır. Spektrumda görülen tüm sinyaller oluşması beklenen bileşiklerin formülü ile uyum içerisindedir. Spektrumda Z izomerlerine ait sinyaller incelendiğinde, alifatik sahada görülen 3 adet herbiri ikişer protonluk entegrasyona sahip metilen sinyalleri δ 2.21-2.38, 2.57-2.77, 4.60-5.03 de görülmüştür. δ 4.60-5.03 deki sinyal 7.3 Hz lik, δ 2.57-2.77deki sinyal ise 7.8 Hz lik bir etkileşme değişmezi ile triplet şeklinde bölünmüştür. δ 2.21-2.38 de görülen metilen hidrojenleri her iki visinal karbondaki ikişer adet protonla, yani toplam 4 protonla etkileştiği için, 7.3 Hz lik J değerine sahip olan bir kentet halinde sinyal vermiştir.

Alifatik sahada 8 no lu bileşikteki metoksil grubuna ait pik 3.69 da 3H değerinde bir entegrasyona sahip singlet şeklinde görünen piktir.

Aromatik sahanın entegrasyonu N=CH protonu haricinde 8 no lu bileşikte 13 tane, 9 no lu bileşikte ise 12 tane daha protonun varlığını ortaya koymaktadır. Bu protonlardan 8 no lu bileşikteki fenil halkasına ait 5 proton, kimyasal kaymalarının birbirlerine çok yakın olması nedeniyle oldukça dar bir alanda δ 7.10-7.19 arasında sinyal vermektedir. Bu protonların kimyasal kayma değerleri ve bölünmeleri her bir protonun birden fazla bölünmesi olduğundan ayrı ayrı saptanamamıştır. 9 no lu bileşikte ise, metoksil grubunun para pozisyonunda olması sebebiyle H-2'' ve H-6'' ile H-3'' ve H-5'' protonları kimyasal olarak eşdeğer oldukları için aynı yerde iki hidrojenlik entegrasyonlara sahip dubletler şeklinde bölünme göstermişlerdir. Metoksil grubunun meta pozisyonundaki sübstitüentleri daha aşağı alana kaydırması bekleneceğinden dolayı δ 6.82 de görülen sinyal H-3'' ve H-5''ne, δ 7.11 de görülen sinyal de H-2'' ve H-6'' ne aittir.

Bu bileşikdeki OCH_2 , N=CH, ftalimit protonları ve pridine ait protonların sinyalleri önceki bileşiklerle uyumludur.

Bu bileşiklerin *E* izomerlerinin ^1H NMR spektrumları değerlendirildiğinde, H-3 ve H-5 ile H-2 ve H-6, OCH_2 ve $\text{N}=\text{CH}$ protonlarına ait sinyaller *Z* izomerine kıyasla farklı kimyasal kayma değerinde olup, *E* izomerlerinde bu protonlara ait pikler, diğer bileşiklerdeki aynı izomerlere ait piklerle uyum göstermektedir. Burada 7 no lu bileşiğin *E* izomer oranı düşük olduğu için bu bileşiğe ait protonların kimyasal kayma değerleri ve etkileşme değişmezi saptanamamasına karşın, 8 no lu bileşikte oran biraz daha yüksek olduğu için saptanabilmiştir (Tablo 3) .

7 no lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, alifatik sahada bileşiğe fenilpropil sübstitüentinin bağlanması sonucunda alifatik zincirdeki sekonder karbonlara ait pikler görülmektedir. δ 32.50, 33.41, 61.61 de sekonder karbona ait piklerden en aşağı alanda çıkan piridinyum azotuna bağlı olmalıdır. Diğer iki pik değeri birbirine yakın olmasına karşın daha aşağı alanda çıkan sinyalin aromatik halkaya bağlı olan sekonder karbona ait olduğunu söyleyebiliriz. Bu verilerle 8 no lu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında alifatik sahada δ 31.52, 32.94, 61.33 de görülen pikler aynı şekilde yorumlanabilir. Yani en aşağı alanda görülen pik piridinyum azotuna bağlı olan, diğer iki pikten de daha aşağıda görüleni aromatik halkaya bağlı sekonder karbona ait olan yorumunu yapabiliriz. 8 no lu bileşikte aromatik halkaya bağlı metoksil karbonuna ait δ 55.63 görülen pikin bu karbona ait olduğu söylenebilir. Fenil, ftalimit, piridin halkasındaki tersiyer karbona ait pikler yakın değerler vermektedir. Bu yüzden kesin olarak bu piklerin hangi karbonlara ait olduklarını belirlemek güçtür. Bununla birlikte, literatür verileri (1, 16, 38) ve tez kapsamında sentezleri gerçekleştirilen benzer yapıdaki diğer bileşiklerden elde edilen spektral veriler değerlendirilmek suretiyle 7 no lu bileşikte δ 139.88 deki katerner karbon sinyalinin ftalimit dışındaki diğer fenil halkasına ait olduğu düşünülebilir.

Bu bileşiklerin UV ve IR spektrumları benzer yapıdaki diğer bileşiklerin spektrumları ile benzerlik göstermektedir.

Bu bileşiklerin kütle spektrumları incelendiğinde, 7 no lu bileşik için $M+1$ piki görülürken 8 no lu bileşikte bu pik görülememiştir. 7 no lu bileşikte m/z 91 de görülen sinyal benzil katyonuna aittir ve baz tepedir. M/z 241 de görülen sinyal de

m/z 160 da görülen sinyalin (+) yükün diğer tarafta kalacak şekilde paraçalanması sonucunda elde edilmiştir. 8 no lu bileşikte m/z 50 de görülen pik baz tepedir. Kütle parçalanması diğer bileşiklerinkine benzemektedir.

7. 9 NO LU BİLEŞİĞİN SPEKTRAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

9 no lu bileşiğin, Z izomerine ait ^1H NMR spektrumunda görülen tüm sinyaller oluşması beklenen bileşiğin formülü ile uyum içerisindedir. N-(3-bromopropil)piridinyum bromür yapısının ana molekülün piridin azotuna bağlanması ile elde edilen sonuç bileşiğindeki propil zincirine ait sinyaller δ 2.71 de ve 4.80-4.76 arasında görülmektedir. δ 2.71 de görülen metilen hidrojenleri her iki visinal karbondaki ikişer adet protondan toplam 4 protonla etkileştiği için, 7.9 Hz lik J değerine sahip olan bir kentet halinde sinyal vermektedir. 4 hidrojenlik entegrasyona sahip δ 4.80-4.76 de görülen sinyal, propil zincirinin piridinyum azotlarına bağlı metilen protonlarına aittir. Bu metilen gruplarının her ikisinin de piridin azotlarına bağlı olmaları nedeniyle kimyasal çevrelerinin birbirlerine çok benzer oldukları düşünülmektedir. Bu yüzden 4 protona ait sinyaller dar bir alanda sıkışmıştır. Bölünmelerin çakışmasından dolayı sinyaller ayırlanamamaktadır.

Propil zinciri ile sübstitüe olmuş ikinci bir piridin halkasına ait sinyaller δ 8.07, 8.54 ve 9.01 de sinyal vermiştir. 8.07 de triplet şeklindeki 6.9 Hz lik J değerine sahip sinyal H-3'' ve H-5'' protonlarına aittir. Bu proton aslında H-4'' protonuyla bir dublet ve H-2'' ve H-6'' protonuyla da bir dublet şeklinde bölünüp kimyasal kaymalarının yakın olması sebebiyle iki dublet birleşmesinden oluşmuş bir triplettir. δ 8.54 deki bir hidrojenlik entegrasyona sahip triplet şeklindeki sinyal H-4'' protonuna aittir. δ 9.01 ve 9.04 deki ikişer protonluk dublet şeklinde görülen, H-2 ve H-6 yada H-2'' ve H-6'' protonlarına ait sinyallerin kimyasal çevreleri birbirine yakın olması sebebiyle kesin olarak ayırt edilememekle birlikte, kendisi ile etkileşen protonların J değerleri dikkate alındığında, δ 8.07 deki protonun δ 9.01 deki protonla, aynı şekilde δ 8.17 deki protonun δ 9.04 deki protonla etkileşme

değişmezleri çok yakın olduğu için birbirleriyle eşleşebildikleri , ayrıca ana halkadaki piridin H-2 ve H-6 protonlarının aldoksim yapısı ile konjuge olması nedeniyle daha aşağı alanda çıkması bekleneneğinden δ 9.01 de görülen sinyallerin H-2" ve H-6", δ 9.04 de görülen sinyallerin ise H-2 ve H-6 protonlarına ait olabileceği düşünülebilir.

Bu bileşikteki OCH₂, N=CH, ftalimit ve piridin protonlarına ait sinyaller daha önceki bileşiklerle benzer kimyasal kayma ve bölünme göstermektedir.

Bu bileşiğin *E* izomerinde H-3 ve H-5 ile H-2 ve H-6, N=CH ve OCH₂ protonlarına ait sinyaller diğer bileşiklerde olduğu gibi imin grubuna ait metin grubu dışındakiler aşağı alanda pik vermişlerdir. Bu protonlara ait sinyaller sırasıyla δ 9.10, 8.39, 6.9 ve 5.76 da görülmektedir. Piridin halkasındaki H-3 ve H-5 ile H-2 ve H-6 protonları, 6.9 Hz lik etkileşme değişmezi ile dublet şeklinde sinyal vermiştir. Yine aynı şekilde azota komşu olan protonlar en aşağı alanda görülen protonlardır (16, 38).

9 no lu bileşiğin ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, ¹³C NMR-DEPT spektrumu bulunmadığından dolayı primer, sekonder, tersiyer ve katerner karbona ait bilgiler bulunmamaktadır. Ancak kimyasal kayma değerlerinden ve diğer ¹³C NMR-DEPT spektrumlu bileşiklerin bulgularından yararlanarak kısmen yorumlanabilmektedir. Alifatik kısımda sadece sekonder karbon bulunduğundan dolayı bu alanda görülen pikler δ 33.37, 59.44, 59.69 da sekonder karbona ait pikler olduğu söylenebilir. Bunlardan en aşağı alanda çıkan iki pik, azota bağlı olan karbonlara ait olmalıdır. Piridin karbonuna ait pikler, ftalimitteki fenil ve ana yapıdaki piridin halkasındaki karbona ait piklerle yakın değerler vermektedir. Bu yüzden kesin olarak bu piklerin hangi karbona ait olduğu saptanamamaktadır.

9 no lu bileşik ile daha önceki bileşikler arasında yapısal olarak çok belirgin bir fark bulunmadığı için, bileşiğin UV ve IR spektrumları da daha önce incelenen bu bileşiklerin spektrumlarına benzemektedir.

Bu bileşimin kütle spektrumunda m/z 561 de moleküler iyon piki görülmektedir. Bileşikte m/z 76 daki sinyal baz tepedir. Kütle parçalanması diğer bileşiklerinkine benzemektedir.

8. 10 NO LU BİLEŞİMİN SPEKTRAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu bileşik 1 no lu bileşiğe etil 3-bromobütirat grubunun bağlanması ile oluştuğundan dolayı bu molekülün ¹H NMR spektrumunda sadece alifatik sahada farklılık görülmektedir.

δ 1.08 de görülen ve 3 hidrojenlik entegrasyona sahip sinyal metil protonlarına aittir. Metil protonları etil grubuna komşu olması sebebiyle triplet şeklinde sinyal vermiştir. Bileşikte metilen protonlarına ait sinyaller δ 2.19, 2.39, 3.50, 4.55 de görülmektedir. Burada piridinyum azotuna bağlı olan metilen grubunun en aşağı alanda çıkması beklendiği için δ 4.55 de görülen sinyal bu protona aittir ve visinal karbondaki iki hidrojenin bulunması nedeniyle triplet şeklinde sinyal beklenmektedir, fakat sinyalin şiddeti az olması sebebiyle bölünmenin görünümünün triplet olmasına karşın sadece tek bacağı okunabilmiştir. Ester grubuna bağlı metilen protonu hem birinci dereceden oksijene hem de ikinci dereceden karbonile komşu olduğu için δ 3.50 de, diğer metilen grubu da karbonile birinci dereceden komşu olduğu için δ 2.39 da sinyal vermiştir. Bu protonların sinyalleri beklenen şekildedir (16, 38).

Bileşiminizin UV ve IR spektrumları daha önceki bileşiklerle yapısal olarak çok belirgin bir farklılık içermediğinden benzerlik göstermektedir.

Bileşimin kütle spektrumunda m/z 475 de moleküler iyon piki görülmektedir. Baz tepe m/z 50 deki piktir. Kütle parçalanması diğer bileşiklerinkine benzemektedir.

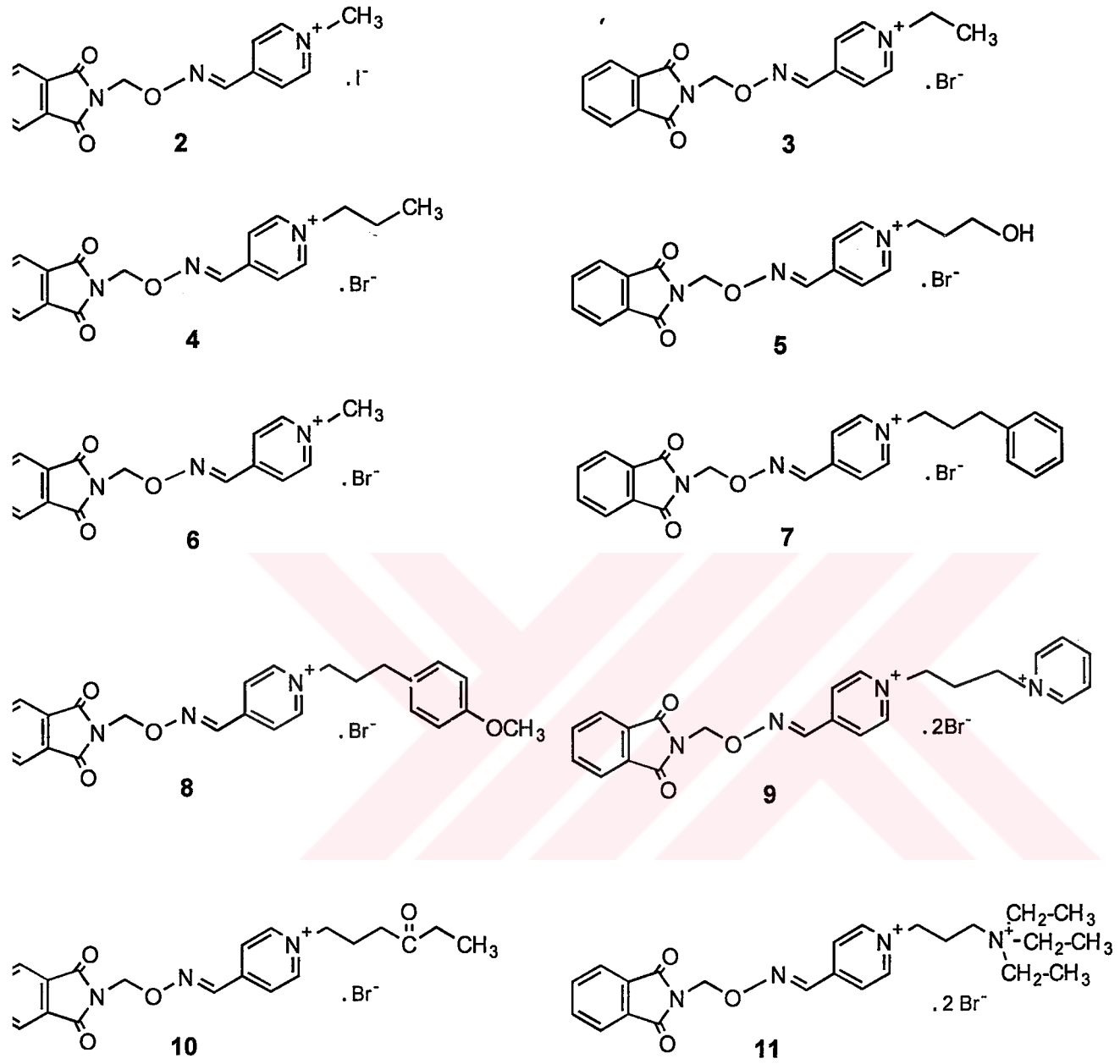
9. 11 NO LU BİLEŞİĞİN SPEKTRAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

11 no lu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda katernizasyon işleminin yapıldığı grup dışındaki kısım daha önceden anlattığımız bileşiklerden farklı olmadığından dolayı, benzer kimyasal kaymalar ve bölünmeler sergilemiştir. Pridin azotundan gerçekleştirilen katernizasyonla bağlanan grup alifatik protonlara sahiptir ve bu yüzden alifatik sahada değişiklik görülmektedir. Spektrumda alifatik sahada 1.18 de görülen 9 hidrojenlik entegrasyona sahip pik metil protonlarına aittir. Herbirinin kimyasal çevresi aynı olduğundan dolayı aynı yerde ve triplet şeklinde sinyal vermiştir. Metilen grubuna ait sinyaller δ 2.50, 3.24, 4.70 de görülmektedir. Katerner azot atomuna bağlı protonlara ait sinyaller daha aşağı alanda görüleceğinden δ 3.24 ve 4.70 deki sinyaller bu protonlara aittir. Piridinyuma bağlı metilen protonlarına ait sinyaller de amonyum azotuna bağlı metilen protonlarına ait sinyallere kıyasla daha aşağı alanda çıkması beklendiğinden dolayı δ 4.70 de 2 hidrojenlik entegrasyona karşılık gelen sinyal piridinyuma, δ 3.24 de 8 hidrojenlik sinyal de amonyuma bağlı metilen gruplarına aittir. En yukarı alanda çıkan metilen protonları her iki taraftan metilen protonları ile komşudur ve her iki taraftaki ikişer protonla etkileştiğinden ve kimyasal çevrelerinin yakın olması sebebiyle meydana gelen bölünmeler çakışmış ve etkileşme değişmezi saptanamamıştır.

Bu bileşiğin *E* izomerine ait sinyallerden piridinyum protonları ve $\text{N}=\text{CH}$ protonu *Z* izomerine göre farklı kimyasal kayma göstermiştir. İmin grubundaki metin protonu dışındakiler daha aşağı alanda görülmektedir. Piridinyum protonlarına ait piklerin bölünmeleri beklenen şekildedir (16, 38).

Bileşiğimizin UV ve IR spektrumları daha önceki bileşiklerle yapısal olarak çok belirgin bir fark olmadığından daha önceki bileşiklerle benzer spektrum vermektedir.

Bileşiğin kütle spektrumunda, m/z 39 da görülen sinyal baz tepedir. Kütle parçalanması diğer bileşiklerle önemli ölçüde benzerlik göstermektedir.



Şekil 12. Sonuç Bileşiklerinin Açık Kimyasal Formülleri

ÖZET

Bu çalışmada, organofosfat zehirlenmelerinde kullanılan atropinin etkinliğini arttıran ve allosterik modülatör özelliği olduğu düşünülen bileşikler sentezlenmiştir. M_2 reseptörlerinde allosterik modülasyon gösteren bileşiklerin genel yapılarında aromatik halka ve katerner azot bulunması gerektiği gözönüne alınarak bu tür yapıya uygun piridinyum bileşikleri tasarlanmış ve sentezleri gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla ilk basamakta, piridin-4-aldoksim ile bromometilfitalimid Williamson eter sentezi şartlarında etkileştirilmişlerdir. Daha sonra piridin azotu üzerinden değişik alkil halojenürlerle katernizasyon işlemi gerçekleştirilmiş ve istenilen hedef bileşikler elde edilmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları spektral analizlerle aydınlatılmıştır. Spektral veriler tepkime ortamına bağlı olarak sonuç bileşiklerin değişen oranlarda *E* ve *Z* izomerler karışımı halinde olduğunu göstermiştir.

İkinci basamakta alkilleme amacıyla kullanılan bromopropilpiridinyum bromür (9a) ve bromopropiltriethylamonyum bromür maddelerinin sentezi, literatürdeki yöntemlere göre yapıldığında 1,3-dibromopropan her iki uçtan da tepkimeye girerek bis katerner türevleri elde edilmiştir. Bu çalışmada tepkime koşulları düzenlenerek istenilen mono katerner bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bir başka alkilleyici madde olarak kullanılan *p*-metoksi fenilpropil bromür (8a) literatürdeki yöntemlere göre *p*-metoksifenilpropanolün PBr_3 ile tepkimesinden elde edilmiştir.

Bileşiklerin partiyon katsayıları *n*-oktanol / fosfat tampon (pH 7.4) sisteminde belirlenmiştir.

Tez kapsamında sentezleri yapılan 10 adet sonuç bileşik literatürde kayıtlı olmayan bileşiklerdir ve bu çalışma ile ilk kez rapor edilmektedir.

SUMMARY

In this study, the compounds that induced the effect of the atropin in organophosphate poisoning and considered to have allosteric modulation property were synthesized. As it was shown that the general structure of the compounds must include an aromatic ring and a quaternary nitrogen to have allosteric modulation on m_2 receptor sites, we designed and synthesized the appropriate pyridinium compounds. In the first step pyridine-4-aldoxime and bromo methylphthalimide were reacted in the proper conditions of the Williamson ether synthesis. Then the target compounds were synthesized by the quaternization of the pyridine nitrogen with various alkyl halogenids. The chemical structures of the compounds were identified with the spectral data. These spectral data shown that these final compounds were the mixture of *E* and *Z* isomers in varying ratios due to the reaction medium. When followed literature procedure to make bromopropylpyridinium bromide (9a) and bromopropyltriethyl ammonium bromide to be used in the second step of the reaction chain in each case bis-quaternary derivatives were obtained by the reaction both ends of 1,3-dibromopropane. In this study synthesis of the appropriate mono-quaternary compounds were accomplished with arrangement of reaction conditions. The other intermediate alkylating agent compound *p*-methoxyphenylpropyl bromide (8a) was obtained by the reaction between PBr_3 and *p*-methoxypropanol according to the literature procedure.

The partition coefficient of the compounds were determined by n-octanol / phosphate buffer (pH=7.4) system.

The ten final compounds obtained in this thesis have been reported in the literature for the first time.

KAYNAKLAR

1. Bejeuhr, G., Holzgrabe, U., Mohr, K., Sürig, U., Petersana, A., " Molecular Modelling and Synthesis of Potent Stabilizers of Antagonist Binding to M-Cholinoceptors", *Pharm. Pharmacol. Lett.*, 2, (1992),100-103
 2. Bejeuhr, G., Blaschke, G., Holzgrabe, U., Mohr, K., Sürig, U., Terfloth, G., "A Stable and Highly Potent Hexamethonium Derivative Which Modulates Muscarinic Receptors Allosterically in Gunea-pig Hearts", *J. Pharm. Pharmacol.*, 46,(1994), 108-112
 3. Bender W., Staudt, M., Trankle, C., Mohr, K., Holzgrabe, U., "Probing the Size of A Hydrophobic Pocket Within yhe Allosteric Site of Muscarinic Acetylcholine M₂-Receptors", *Life Sci.*, 66, (2000), 1675-1682
 4. Birdsall, N., Fariies, T., Gharagozloo, P., Kobayashi, S., Kuonen, D., Lazareno, S., Popham, A., Sugimoto, M., " Selective Allosteric Enhancement of the Binding and Actions of Acetylcholine at Muscarinic Receptors Subtypes", *Life Sci.*, 60, (1997), 1047-1052
-

5. Botero Cid, M. H., Holzgrabe, U., Kostenis, E., Mohr, K., Trankle, C., "Search for the Pharmacophore of Bispyridinium-Type Allosteric Modulators of Muscarinic Receptors", *J. Med. Chem.*, 37, (1994), 1439-1445
 6. Botero Cid, H.M., Trankle, C., Baumann, K., Pick, R., Mies-Klomfab, Kostenis, E., Mohr, K., "Structure-Activity Relationships in Series of Bisquaternary Phtalimidine Derivatives Modulating the Muscarinic m₂-Receptors Allosterically" ,*J. Med. Chem.*, 43, (2000), 2155-2164
 7. Christopoulos, A., Sorman, J. L., Mitchelson, F., Fakahany, E., "Characterization of the Modulator Heotane-1,7-bis-(dimethyl-3'-phthalimidopropyl) Ammonium Bromid (C₇/3-phth) at Cloned Muscarinic Acetylcholine Receptors", *Biochem. Pharmacol.*, 57, (1999), 171-179
 8. Clark, A. L., Mitchelson, F., " The Inhibitory Effect of Gallamin on Muscarinic Receptors", *Br. J. Pharmacol.*, 58, (1976), 323-331
 9. Dolezal, V., Tucek, S., " The Effects of Brucine and Alcuronium on The Inhibition of 3H Acetylcholine Release from Rat Striatum by Muscarinic Receptor Agonists", *Br. J. Pharmacol*, 124, (1998), 1213-1218
 10. Ellis, J., Seidenberg, M., Brann, R., "Use of Chimeric Muscarinic Receptors to Investigate Epitopes Involved in Allosteric Interactions", *Mol. Pharmacol*, 44, (1993), 583-588
 11. Felder, C.C., " Muscarinic Acetylcholine receptors: Signal Transduction Through Multiple Effectors ", *Faseb J*, 9, (1995), 619-925
 12. Foye W.O., Principles of Medicinal Chemistry, Philadelphia, 1989
 13. Gasteiger, J., Holzgrabe, U., Kostenis, E., Mohr, K., Sürig, U., Wagener, M., "Variation of the Oxime Function of Bispyridinium-Type Allosteric Modulators of M₂-Cholinoceptors", *Pharmazie*, 50,(1995), 99-105
 14. Gringauz, A., "Introduction to Medicinal Chemistry", Wiley-Vch, New York, 1997, s.337-339
-

15. Growdon, J.H., " Muscarinic Agonist in Alzhiemer's Disease", *Life Sci.*, 60, (1997), 993-998
16. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., Spectroscopic Methods in Organic Chemistry, George Thieme Verlag, Stuttgart, 1997
17. Holzgrabe, U., Wagener, M., Gasteiger, J., "Comparison of Structurally Differnt Allosteric Modulators of Muscarinic Receptors by Self-Organizing Neural Networks", *Journal of Molecular Graphics*, 14, (1996), 185-193
18. Holzgrabe, U., Bender W., Botero Cid, M., Staudt, M., Pick, R., Pfletschinger, C., Balatkova, E., Trankle, C., Mohr, K., " Ligands for the Common Allosteric Site of Acetylcholine M2-Receptors: Development and Application," *Pharm. Acta. Helv.*, 74, (2000), 149-155
19. Holzgrabe, U., Mohr, K., "Allosteric Modulators of Ligand Binding to Muscarinic Receptors", *DDT*, 3, (1998), 214-222
20. Inkmann, E., Holzgrabe, U., Hesse, K.F., "Stability of Mono-and Bisbenzyloxime Ethers of the Acetylcholineesterase Reactivator TMB-4", *Pharmazie*, 52, (1997), 764-774
21. Jakubik, J., Haga, T., Tucek, S., "Allosteric Ligand-Receptor-G Protein Interactions in Lipid Vesicles", *Life Sci.*, 60, Nos13/14, (1997), 1170
22. Kayaalp, O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji-2, 9. Basım, Hacettepe-Taş, Ankara, 2000, s.1102-1176
23. Kostenis, E., Holzgrabe, U., Mohr, K., "Allosteric Effect on Muscarinic M2-Receptors of Derivatives of the Alkane-Bis-Ammonium Compound W84. Comparison with Bispyridinium- Type Allosteric Modulators", *Eur. J. Med. Chem.*, 29, (1994), 947-953
24. Kostenis, E., Botero Cid, M. H., Holzgrabe, U., Mohr, K., " Evidence a Multiple inding Mode of Bispyridinium-Type Allosteric Modulators of Muscarinic Reseptors", *Eur. J. Med. Chem.*, 314, (1996), 385-392

25. Kostenis, E., Mohr, K., "Composite Action of Allosteric Modulators on Ligand Binding ", *TIPS*, 17, (1996), 443-444
26. Kubinyi H., " The Quantitative Analysis of Structure-Activity Relationship" Burger, A., *Medisinal Chemistry and Drug Discovery-1*, edit. Wolff, M.E., John Wiley and Sons, New York, 1995,s. 505-526
27. Lee, N.H., El-Fakahayn, E., "Allosteric Antagonist of the Muscarinic Acetylcholine Receptor", *Biochem. Pharmacol.*, 42, (1991)199-205
28. Maab, A., Mohr, K., " Opposite effects of Alcronium on Agonist and on Antagonist Binding to Muscarinic Receptors", *Eur. J. Med. Chem.*,305, (1996), 231-234
29. March, J., *Advanced Organic Chemistry 3rd*. Ed., John Wiley and Sons, New York, 1985, 342-343
30. McMurry, J., *Organic Chemistry, 2nd*., Brooks/Cole Publishing Company, California,1988
31. Mycek, M.J., Harvey, R.A., Chample, P.C., *Lippincott's Illustrated Review, 2nd*, Lippincott-Raven, 1997
32. Nakanishi, K., Solomon, P.H., *Infrared Absorbption Spectroscopy, 2nd*., Holden-Day Inc., San Fransisco, 1977
33. Noyanalpan, N., *Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı*, A.Ü. Basımevi, Ankara, 1978
34. Proska, J., Tucek, S., " Positife Allosteric Action of Eburnamonine on Cardiac Muscarinic Acetylcholine Receptors", *Eur. J. Med. Chem*, 305, (1996), 201-205
35. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., *Pharmacology, 4th*,Churchull, Livingstone, 1999

36. Shannon, H.E., Worner, D.E., Bymaster, F.P., Calligaro, D.O., DeLaoo, N.C., Mitch, C.H., Ward, J.S., Whitesitt, A., Sheardown, M., Swedberg, M., Jensen, A.F., Olesen, P.H., Rimwall, K., Saurberg, P., "In- vivo Pharmacology of Butylthio[2,2,2] an Orally Acting Antinociceptive Muscarinic Agonist", *Life Sci.*, 60, (1997), 969-976
37. Silverman, R.B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* Academic Press, London 1992, s.23-34
38. Silverstein, M., R., Bassler, C. G., Morill, C. T., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley and Sons, Toronto, 1981
39. Smith, J., Williams, H., *Introduction to the Principles of Drug Design*, John Wright and Sons, Bristol, 1983, s.224-225
40. Staudt, M., Trankle, C., Mohr, K., Holzgrabe, U., "Contribution of Lateral Substituents in Heptane-Bisammonium Derivatives to the Allosteric Stabilization of Antagonist Binding to M₂-Receptors" *Life Sci.*, 62, (1998), 423-429
41. Taylor, J.B., Kennewell, P.D., *Introductory Medicinal Chemistry*, John Wiley and Sons, New York, 1981
42. Trankle, C., Ellis, K., Wiese, M., Mohr, K., "Molecular Rigidity and Potency of Bispyridinium Type Allosteric Modulators at Muscarinic M₂- Receptors", *Life Sci.*, 60, (1997), 1995-2003
43. Tucek, S., Proska, J., "Allosteric Modulation of Muscarinic Acetylcholine Receptors", *TIPS*, 16, (1995), 205-212
44. Tucek, S., Proska, J., Hejenova, L., El-Fakahayn, E., "Allosteric Interactions between alcuronium and Ligands Binding to the Classical Binding Site on Cardiac Muscarinic Receptors", *Life Sci.*, 56, (1995), 1009
45. Tucek, S., "Is the R and R* Dichotomy Real", *TIPS*, 18, (1997), 14

46. Wang, S.Z., Edmundson, R., Zhu, S.Z., El-Efakahany, E., " Selective Enhancement of Antagonist Ligand Binding at Muscarinic M₂ Receptors by Heparin Due to Receptor Uncoupling", *Eur. J. Med. Chem.*,296, (1996), 113-118
47. Wess, J., "Molecular Biology of Muscarinic Acetylcholine Receptors", *Crit. Rev. Neurobiol.*, 10,(1996), 69-99
48. Wess, J., " Molecular Biology of Muscarinic Acetylcholine Receptors", *TIPS*, 14, (1993), 308-313
49. Williams, M., " Drug Receptors" Burger, A., *Medisinal Chemistry and Drug Discovery- 1*, edit. Wolff, M.E., John Wiley and Sons, New York, 1995, 359-363



ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında İzmir'de doğdum. İlk öğrenimimi 26 Ağustos İlkokulu'nda, orta öğrenimimi 27 Mayıs Ortaokulu'nda ve lise öğrenimimi ise İzmir Kız Lisesi'nde tamamladım. 1987 yılında kaydolduğum Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden 1991 yılında mezun oldum. 1992 şubat ayında Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açtığı Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans sınavını kazandım. 1993 yılında Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda açılan Araştırma Görevlisi sınavını kazandım. 1995 yılında Yüksek Lisansımı tamamladım ve aynı yıl Anabilim Dalı'nda Doktora eğitimime başladım.

T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MUSKARİNİK RESEPTÖRLERİN PİRİDİNYUM TÜREVİ ALLOSTERİK MODÜLATÖRLERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

Farmasötik Kimya Programı
DOKTORA TEZİ

Uzm. Ecz. Vildan ALPTÜZÜN (DOYURAN)

İZMİR-2001

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ