



**PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN
SAFİNAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Ahmet ÇAĞAN

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Akın AKINCIOĞLU

AĞRI-2021

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

AHMET ÇAĞAN

PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN

SAFİNAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Akın AKINCIOĞLU

AĞRI-2021

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN SAFINAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Akın Akıncioğlu

İkinci danışman: Prof. Dr. Süleyman Göksu

2021, 76 Sayfa

Jüri: Doç. Dr. Ufuk Atmaca

Jüri: Dr. Öğr. Üyesi Erdin Dalkılıç

Jüri: Dr. Öğr. Üyesi Sara Taşkesenlioğlu

Safinamit, MAO-B enzimini seçici ve geri dönüşümlü inhibe ederek Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaç etken maddesidir. Bu tez kapsamında, safinamit iskeletine sahip α -aminoamit türevlerinin ilk sentezleri amaçlandı. Bu amaçla benzil bromürün vanilin (**82**) veya 2-hidroksi-4-metoksi benzaldehit (**84**) ile reaksiyonundan benziloksibenzen türevleri 4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (**83**) ve 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehit (**85**) elde edildi. İlgili benzilkoksi benzaldehit türevlerinin metiyonin, fenilalanin ve tirozin metil esterleriyle reaksiyonu sonucu oluşan imin türevlerinin indirgenmesiyle aminoasit metil ester süstitüe benziloksibenzenler **90-95** sentezlendi. **90-95** bileşiklerin aşırı NH_3 ile reaksiyonu sonucunda safinamit ilacının yeni analogları **76-81** iyi verimlerle elde edilmiş oldu.

2021, 76 sayfa

Anahtar Kelimeler: Safinamit, Parkinson Hastalığı, MAO-B İnhibitör, α -aminoamit

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF SAFINAMIT DERIVATIVES USED IN THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Advisor: Dr. Instructor Member Akın Akıncioğlu

Co-Advisor: Prof. Dr. Süleyman Göksu

2021, 76 Pages

Jury: Associate Prof. Dr. Ufuk Atmaca

Jury: Dr. Instructor Member Erdin Dalkılıç

Jury: Dr. Instructor Member Sara Taşkesenlioğlu

Safinamide is a drug active substance used in the treatment of Parkinson's disease by selectively and reversibly inhibit the MAO-B enzyme. In this thesis, the first synthesis of α -aminoamide derivatives having safinamide skeleton was aimed. For this purpose, benzyloxy benzene derivatives 4-(benzyloxy)-3-methoxybenzaldehyde (**83**) and 2-(benzyloxy)-4-methoxybenzaldehyde (**85**) were obtained from the reaction of benzyl bromide with vanillin (**82**) or 2-hydroxy-4-methoxy benzaldehyde (**84**). Amino acid methyl ester substituted benzyloxy benzene derivatives **90-95** were synthesized by reducing the imine derivatives formed as a result of the reaction of the related benzyloxy benzaldehyde derivatives with methionine, phenylalanine and tyrosine methyl esters. As a result of the reaction of compounds **90-95** with excess NH_3 , new analogues of Safinamide drug **76-81** were obtained with good yields.

2021, 76 pages

Keywords: Safinamide, Parkinson's Disease, MAO-B Enzyme Inhibitor, α -aminoamide

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmaya olan katkılarından dolayı sabır ve erdem sahibi danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Akın AKINCIOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim. Kendisi yüksek disiplin anlayışı ve azmi ile bilim hayatımda bana her daim ışık tutacaktır.

Çalışmalarından dolayı kendisi ile tanışmayı bir ayrıcalık olarak kabul ettiğim ikinci danışmanım Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Süleyman GÖKSU hocama çalışmalarımda her zaman göstermiş olduğu eşsiz katkılar ve yardımlar için teşekkürü bir borç bilirim.

Özellikle ders döneminin her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi birikimleri ile beni olduğumdan çok ileriye taşıyan ve beni bu yola hazırlayan hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sara TAŞKESENLIOĞLU ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Çetin BAYRAK'a emeklerinden dolayı teşekkür etmek isterim.

Bu günlere gelmemde şüphesiz büyük emek ve katkıları olan başta annem Sıdika BİLGİÇ olmak üzere eşim Dr. Öğr. Üyesi Emine Serap ÇAĞAN'a, ablalarım Doç. Dr. Yeliz ÇAĞAN APPAK, Deniz ÇAĞAN ALTAY ve eniştem Dr. Özgür APPAK'a özveri ve çabaları için teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım esnasında benden yardımlarını esirgemeyen laboratuvar arkadaşlarıma teşekkür ederim.

08/06/2021

Ahmet ÇAĞAN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Dopaminin Biyolojik Olarak Üretimi ve Dönüşümü	1
1.2. Parkinson Hastalığı	4
1.3. Parkinson Hastalığı İnsidansı	5
1.4. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	6
1.4.1. Levopoda (L-DOPA)	7
1.4.2. COMT (Katekol-O-metil transferaz) Enzim İnhibitörleri	8
1.4.3. Dopamin Reseptör Agonistleri	8
1.4.4. Antikolinerjik İlaçlar	10
1.4.5. Amantadin	11
1.4.6. Monoamin Oksidaz (MAO) Enzimleri ve MAO İnhibitörleri	12
1.5. Safinamit Temel İskeletine Sahip MAO inhibitörleri	17
2. KAYNAK ÖZETİ	19
2.1. Benziloksibenzen Türevlerinin Literatür Sentezi	19
2.1.1. Alkoksidifenilfosfin Türevlerinin Fenoller ile Reaksiyonundan Benziloksibenzenlerin Sentezleri	19
2.1.2. Arilboronik Asitten Benziloksibenzen Türevlerinin Sentezi	20
2.1.3. Solventsiz Koşullarda Nano Yapılı Heterojen Katalizör Eşliğinde Benziloksibenzen Türevlerinin Literatür Sentezi	21
2.1.4. Faz Transfer Katalizörü Kullanımı ile Benziloksibenzen Türevlerinin Literatür Sentezi	22
2.2. Safinamit (39)'un Literatür Sentezleri	23
2.2.1. Benziloksimetiloksiran ile Sentezlenmiş (S)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-4- nitrobenzensulfonamitin Benziloksibenzen Türevine Katılımı Yoluyla Safinamit Sentezi	23
2.2.2. Safinamit Metasülfonat Sentezi	25

2.3. Çalışmanın Amacı	26
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	30
3.1. Benziloksibenzen Türevlerini Sentezi için Genel Yöntem: [4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (83)'ün Sentezi]	30
3.2. 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehit (85)'in Sentezi.....	30
3.3. Amino Asitlerden Metil Ester Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem	31
3.4. α -Aminoasit Metil Ester Sübstitüe Benziloksibenzen Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem: [Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) metiyoninat (90)'nın Sentezi]	31
3.5. Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) fenilalaninat (91)'in Sentezi	32
3.6. Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) tirozinat (92)'nin Sentezi.....	32
3.7. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) metiyoninat (93)'ün Sentezi	33
3.8. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) fenilalaninat (94)'ün Sentezi.....	33
3.9. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) tirozinat (95)'in Sentezi.....	34
3.10. α -Aminoasit Sübstitüe Benziloksibenzen Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem: [2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-4-(metiltiyo) bütanamit (76)'nin Sentezi].....	34
3.11. 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamit (77)'nin Sentezi	35
3.12. 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamit (78)'in Sentezi.....	35
3.13. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-4-(metiltiyo) bütanamit (79)'un Sentezi	36
3.14. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamit (80)'nin Sentezi	36
3.15. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamit (81)'in Sentezi.....	37
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	38
4.1. Saflaştırma	38
4.2. Kromatografik Ayırmalar	38
4.2.1. Kolon kromatografisi.....	38
4.3. Spektrumlar	38
4.3.1. ^1H -NMR Spektrumları.....	38
4.3.2. ^{13}C -NMR Spektrumları.....	38
4.3.3. IR Spektrumu	38
4.3.4. Kütle spektrumları	38

4.3.5 Erime Noktası Tayin Cihazı.....	38
4.4. Benziloksibenzen Türevlerini Sentezi için Genel Yöntem: [4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (83)'ün Sentezi]	38
4.5. 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehit (85)'i Sentezi.....	39
4.6. Amino Asitlerin Metil Ester Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem	40
4.7. α -Aminoasit Metil Ester Sübstitüe Benziloksibenzen Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem: [Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) metiyonat (90)'nın Sentezi]	41
4.8. Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) fenilalaninat (91)'in Sentezi	42
4.9. Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) tirozinat (92)'nin Sentezi	43
4.10. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) metoinat (93)'ün Sentezi	44
4.11. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) fenilalaninat (94)'ün Sentezi	45
4.12. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) tirozinat (95)'in Sentezi	46
4.13. α -Aminoamid Sübstitüe Benziloksibenzen Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem: [2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-4-(metiltio) bütanamit (76)'nın Sentezi]	47
4.14. 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamid (77)'nin Sentezi	48
4.15. 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamid (78)'in Sentezi	49
4.16. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-4-(metiltio) bütanamit (79)'un Sentezi	50
4.17. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamid (80)'in Sentezi	51
4.18. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamid (81)'in Sentezi.....	52
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	54
KAYNAKLAR.....	56
EKLER.....	62
ÖZGEÇMİŞ.....	77

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

α	Alfa
μM	Mikromolar
CDCl_3	Kloroform
CH_2Cl_2	Diklormetan
CH_3CN	Asetonitril
DMF	Dimetilformamit
EtOAc	Etil asetat
H_2O	Su
H_2O_2	Hidrojen peroksit
K_2CO_3	Potasyum karbonat
K_3PO_4	Potasyum fosfat
LiAlH_4	Lityum alüminyum hidrür
MeOH	Metanol
NaBH_4	Sodyum bor hidrür
NaClO	Sodyum hipoklorit
NaN_3	Sodyum azid
NaOH	Sodyum hidroksit
n-BuLi	n-bütil lityum
NEt_3	Trietilamin
NH_4OH	Amonyum hidroksit
nM	Nanomolar
$\text{Pd}(\text{OH})_2$	Paladyum hidroksit
Ph_3P	Trifenilfosfin
SOCl_2	Tiyonil klorür
THF	Tetrahidrofuran

Kısaltmalar

bs	Broad (geniş) singlet
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
dtd	Dubletin tripletinin dubleti
m	Multiplet
MAO-A	Mono amin oksidaz-A
MAO-B	Mono amin oksidaz-B
s	Singlet
t	Triplet
TLC	İnce tabaka kromatografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

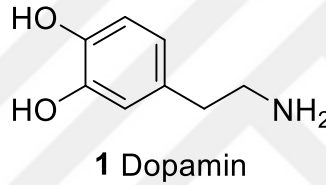
Şekil 1.1. Dopamin (1)	1
Şekil 1.2. Dopamin (1)'in birincil biyolojik sentezi	2
Şekil 1.3. Dopamin (1)'in ikincil biyolojik sentezi	3
Şekil 1.4. Dopamin (1)'in adrelinin (7)'e dönüşümü	3
Şekil 1.5. Dopamin (1)'in homovalinik asite (8)'e yıkımı	4
Şekil 1.6. COMT ve DDC enzim inhibitörleri	7
Şekil 1.7. COMT Enzim inhibitörleri	8
Şekil 1.8. Dopamin Reseptör Antagonistleri	9
Şekil 1.9. Antikolinerjik İlaçlar	11
Şekil 1.10. Amantadin (27).....	11
Şekil 1.11. Birinci kuşak MAO inhibitörleri	14
Şekil 1.12. İkinci kuşak MAO inhibitörleri.....	15
Şekil 1.13. Üçüncü kuşak MAO inhibitörleri.....	15
Şekil 1.14. Yapısında kumarin, kromon, kromanon ve indol halkaları barındıran benziloksibenzen türevleri	17
Şekil 1.15. Farklı fonksiyonel gruplar barındıran benziloksibenzen yapısındaki MAO inhibitörleri	18
Şekil 2.1. Alkoksidifenilfosfin Türevlerinin Fenoller ile Reaksiyonundan Benziloksibenzen (53)'ün Sentezi.....	19
Şekil 2.2. Arilboronik Asitten Benziloksibenzen Sentezi	20
Şekil 2.3. Benzil Bromür Türevleri ile Arilboronik Asit Türevlerinin Reaksiyonu Sonucu Oluşan Benziloksibenzen Türevleri.....	21
Şekil 2.4. Kobalt nano partikülleri katalize benziloksibenzen türevlerinin sentezi	22
Şekil 2.5. Faz transfer katalizörü kullanılarak benziloksibenzen türevleri 58a-m'in sentezleri	23
Şekil 2.6. Benziloksibenzen türevi (63)'ün sentezi	24
Şekil 2.7. Safinamit (39)'un sentezi.....	25
Şekil 2.8. Safinamit metansülfonat tuzu (75)'nın sentezi	26

Şekil 2.9. Safinamit temel iskeleti	26
Şekil 2.10. Sentezlenecek Safinamit Türevleri.....	28
Şekil 3.1. 4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (83)'ün Sentezi.....	30
Şekil 3.2. 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehit (85)'in Sentezi.....	30
Şekil 3.3. Amino Asitlerden Metil Ester Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem	31
Şekil 3.4. Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) metiyoninat (90)'nın Sentezi...31	
Şekil 3.5. Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) fenilalaninat (91)'in Sentezi ...32	
Şekil 3.6. Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) tirozinat (92)'nin Sentezi.....32	
Şekil 3.7. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) metiyoninat (93)'ün Sentezi ...33	
Şekil 3.8. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) fenilalaninat (94)'ün Sentezi ..33	
Şekil 3.9. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) tirozinat (95)'in Sentezi.....34	
Şekil 3.10. 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-4-(metiltio) bütanamit (76)'nın Sentezi.....34	
Şekil 3.11. 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamit (77)'nin Sentezi	35
Şekil 3.12. 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamit (78)'in Sentezi	35
Şekil 3.13. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-4-(metiltio) bütanamit (79)'un Sentezi.....36	
Şekil 3.14. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamit (80)'nin Sentezi	36
Şekil 3.15. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamit (81)'in Sentezi	37
Şekil 5.1. Sentezlenen Safinamit Analogları 76, 77, 78.....	54
Şekil 5.2. Sentezlenen Safinamit Analogları 79-81	55

1. GİRİŞ

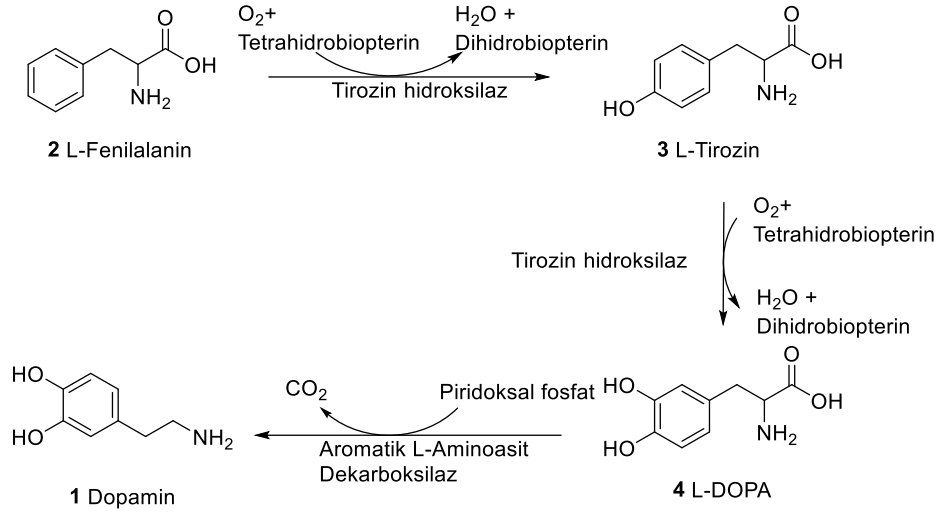
1.1. Dopaminin Biyolojik Olarak Üretimi ve Dönüşümü

Beyinde katekolaminlerin büyük bir kısmını oluşturan dopamin (1), substantia nigra'da dopamin sentezinden sorumlu hücreler tarafından doğal olarak üretilen bir nörotransmitterdir. Nöronlar veya nöronlar ile başka hücreler arasındaki iletişimi sağlayan dopamin (1) gibi nörotransmitterler çeşitli işlevlerin yerine getirilmesi için reseptörlerin aktive edilmesinden sorumludur (Şekil 1.1). Dopamin merkezi sinir sisteminde bulunan D1, D2, D3, D4 ve D5 reseptörlerini aktive ederek sempatik sinir sistemi üzerindeki etkileri ile kalp atışını hızlandırmak ve kan basıncını yükseltmek gibi birçok işlevi yerine getirir (Sayın, 2008).



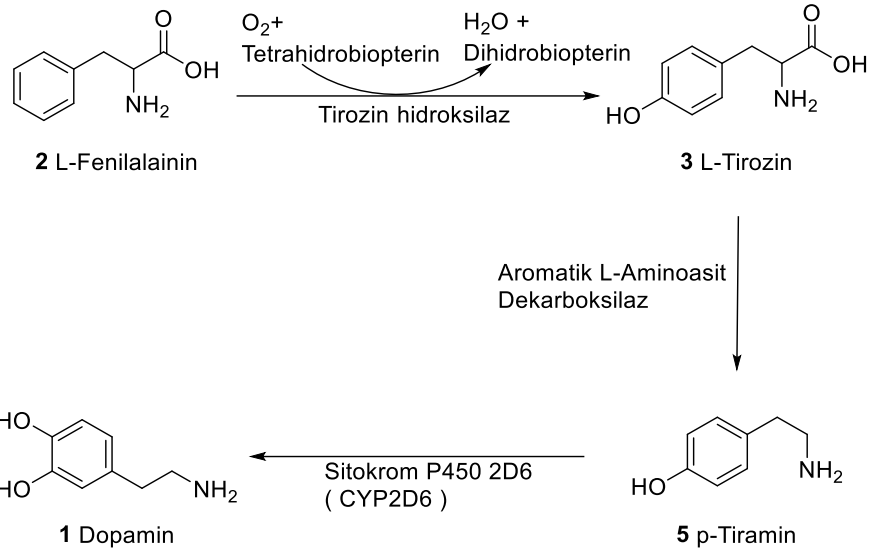
Şekil 1.1. Dopamin (1)

Dopamin kan-beyin bariyerini geçemez. Bu nedenle nöral aktivitenin gerçekleşmesi için beyin içerisinde sentezlenmesi gerekir (Nice, 2017). Dopamin vücutta birincil yol olarak L-fenialanin (2) amino asidinden sentezlenmektedir (Broadley, 2010). İlk adımda L-fenialanin (2) tirozin hidroksilaz enzimi ve kofaktörler tetrahidrobiopterin ile O₂ varlığında L-tirozin (3)'e dönüşür. Reaksiyonun ikinci aşamasında işlem tekrarlanır ve L-tirozin (3) tirozin hidroksilaz enzimi ve kofaktörler tetrahidrobiopterin ile O₂ varlığında L-DOPA (4)'e dönüşür. L-DOPA (4) dopa dekarboksilaz (non-spesifik aromatik L-amino asit dekarboksilaz) ve kofaktör piridoksal fosfat varlığında CO₂ ve Dopamin (1)'e dönüşür (Şekil 1.2).



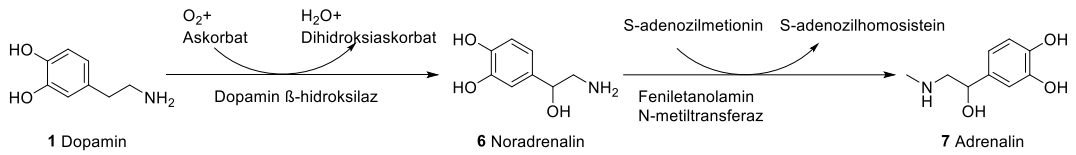
Şekil 1.2. Dopamin (1)'in birincil biyolojik sentezi

Dopamin (1)'in sentezinde yukarıda bahsedilen birincil yolak dışında başka yolaklarla da sentezi gerçekleşmektedir (Broadley, 2010). Diğer bir yol olarak, dopamin (1) sentezinde öncül molekül yine L-fenilalanin (2) olup ilk basamak tirozin hidroksilaz enzimi ve kofaktörler tetrahidrobioplerin ile O₂ varlığında L-tirozin (3)'e dönüşür. Sonraki aşamada aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi L-tirozin (3)'ü p-tiramin (5)'e dönüştürür. Son aşamada ise p-tiramin (5) sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) enzimi ile dopamin (1)'e dönüşür (Şekil 1.3). Aynı zamanda dopamin sentezinin adımlarını düzenleyen mekanizmalar da bulunmaktadır. Bunlardan en belirleyicisi tirozin hidroksilaz basamağı yani birinci basamaktır. Dopamin ve noradrenalin tirozin hidroksilaz enziminin allosterik inhibitörleridir.



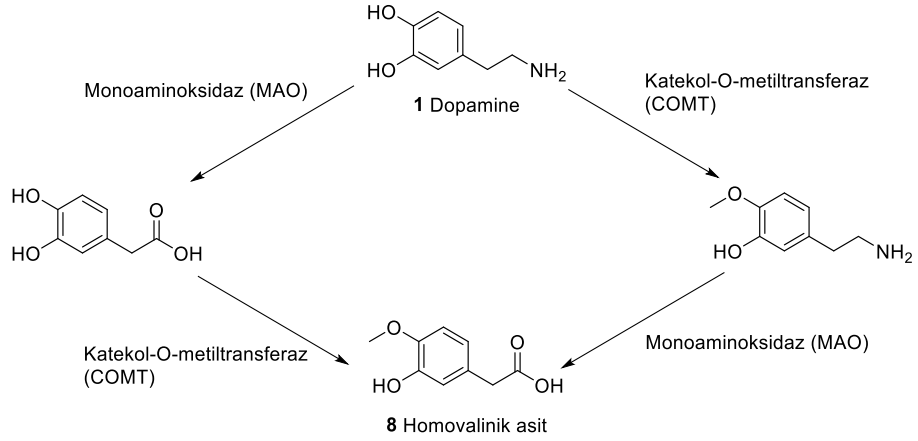
Şekil 1.3. Dopamin (1)'in ikincil biyolojik sentezi

Dopamin (1) bu iki yoldan major olarak L-DOPA (4) üzerinden sentezlenmektedir. Ayrıca L-DOPA (4) üzerinden gerçekleşen sentez ile diğer katekolamin trasmitörleri olan noradrenalin (6) ve adrenalin (7)'de oluşmaktadır. Reaksiyon dopamin (1)'in dopamin β-hidroksilaz ve kofaktör askorbat ile oksijen varlığında noradrenalin (6)'ya dönüşmesi ve noradrenalin (6)'nın feniletanolamin N-metiltransferaz (PNMT) enzimi ve kofaktör S-adenozilmetiyonin (SAM) varlığında adrenalin (7)'ye dönüşmesiyle gerçekleşir (Şekil 1.4) (Broadley, 2010).



Şekil 1.4. Dopamin (1)'in adrelanın (7)'e dönüşümü

Dopaminin yıkımında ise inaktivasyonu sağlayan iki enzim katekol-O-metil transferaz (COMT) ve monoaminoksidazdır (MAO). Her iki enzimin gerçekleştirdiği reaksiyonlarla biyolojik aktivitesi olmayan homovalinik asit (8) oluşur ve idrarla atılır (Broadley, 2010).



Şekil 1.5. Dopamin (1)'in homovalinik asite (8)'e yıkımı

Dopamin (1)'in eksikliğinin Parkinson hastalığı, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, tourette sendromu, şizofreni, bipolar bozukluk ve bağımlılık dahil olmak üzere bir çok hastalığın görülmesinde etkili olduğu literatürde bildirilmektedir (Çolakoğlu, 2020).

1.2. Parkinson Hastalığı

Beypinde dopamin (1) üretimden sorumlu hücrelerin bulunduğu substantia nigra 800.000 civarında hücre barındırır. Bu hücrelerin hasarı ve/veya dejenerasyonu nedeniyle dopamin (1) üretimi azalabilir. Dopamin (1) üretiminden sorumlu hücrelerin azalması ve dolayısıyla dopamin (1) üretiminin azalması ile merkezi sinir sistemiyle ilgili nörolojik bozukluklardan olan Parkinson hastalığı oluşabilir. Parkinson hastalığının belirtilerinin görülebilmesi için bu hücrelerin en az %60-80'inin kaybolması gerekir. Hastalığın başlangıcına bakıldığında, aslında bu hastalığın belirtilerinin ortaya çıkmasından çok önce başladığı anlaşılmaktadır. Sıklıkla 60 yaşlarında başlayan hastalık genelde 40-70 yaşları arasında belirti gösterir. 20-40 yaşları arasında başlayan belirtiler hastaların %5'inde rastlanmaktadır (Akbayır vd., 2017).

Parkinson vakalarının %70'inde dinlenme sırasında, otururken, yatarken veya ayakta dururken ortaya çıkan parmaklarda, ellerde veya kollarda görülen tremorlar ilk belirtileri arasındadır. Parkinson hastalarının %30'unda ise günlük yaşam hareketleri esnasında sadece yavaşlama (Bradikinezi ağır vakalarda akinezi) gözlemlenmektedir.

Ayrıca kaslarda sertlik, yürüme bozuklukları, konuşmada zorluk ve mental algının azalması görülebilen klinik bulgulardandır (Akbayır vd., 2017).

Substantia nigra dopamin üretimden sorumlu hücrelerin hasarı veya dejenerasyonu sonucunda dopamin ve diğer nörotransmitlerin seviyelerinin azalması Parkinson hastalığına sebep olduğu kadar hastaların yaklaşık %40'ında depresyon görülmesine neden olduğu bilinmektedir. Dopamin (1) eksikliğinde bilişsel davranışlarda bozulma, çok fazla uyuma ve zevk alamama gözlemlenebilir (Cummings, 1992; Bayülkem, 2007).

1.3. Parkinson Hastalığı İnsidansı

Parkinson ve Alzheimer hastalıkları dünyada en sık gözlenen, insanın yaşam kalitesinde büyük olumsuzluklara sebep olan nörodejeneratif rahatsızlıklardır. Ortalama yaşam süresinin artması bu hastalıkların görülme sıklığının artmasına sebep olmuştur. Nörodejeneratif hastalığı olan dünyada 46.8 milyon birey, Türkiye'de ise yaklaşık bir milyon vaka olduğu bilinmektedir (WHO, 2004). Nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için sağlık harcamalarındaki artış, en hızlı yükseliş gösteren hastalık-tedavi maliyeti harcamaları arasında ön sıralarda yer almaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler bu hastalıkları tedavi edebilmek ve maliyetleri azaltabilmek için temel ve klinik araştırmalara büyük önem vermektelerdir. Alzheimer ve Parkinson hastalıkları sıklıkla 60 yaş üzeri yaşlı bireylerde görülmekle beraber, 65 yaş üstü bireylerde bu hastalıkların görülme sıklığı %10 civarındadır. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2016 verilerinde; yaşlı nüfusta (≥ 65 yaş) 2012 yılına göre %17,1 artış bildirilmektedir. Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı ise 2012 yılında %7,5 iken, 2016 yılında %8,3'e yükseldiği ve 2023 yılında bu oranın %11'e (TÜİK, 2017) ulaşacağı düşünüldüğünde nörodejeneratif hastalıklara sahip hasta sayısının çok hızlı bir şekilde artacağı da öngörülebilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2004'deki raporuna göre demans hastalıklarından muzdarip dünyada 29.4 milyon Parkinson ve Alzheimer hastası varken, bu oranın 20 yılda bir yaklaşık ikiye katlanarak 2023 yılında 58.8 milyon ve 2045 yılında ise 118 milyon vaka olacağı öngörülmektedir (WHO, 2004.). Hasta sayısındaki çok hızlı artış ve hasta tedavisindeki maliyetlerin yüksek olması, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç etken maddeleri üzerine araştırmaların hızlı bir şekilde artmasına yol açmıştır.

Parkinson ve Alzhemier hastalıklarının günümüzde kesin bir tedavisi bulunmamaktadır fakat kullanılan çeşitli ilaçlarla insan yaşamını olumsuz etkileyen semptomlar baskılanarak yaşam kalitesi artırılmaya çalışılmaktadır. Bu hastalıkların tedavisinde farklı yaklaşımlar olsa da güncel olarak Parkinson hastalığının tedavisi için MAO-B enziminin seçici inhibitörleri ya da antikolinerjik ilaçlar kullanılırken, Alzhemier hastalığının tedavisi için asetilkolinesteraz (AChE), butirikolinesteraz (BuChE) ve MAO-B enzimlerinin inhibitörleri kullanılmaktadır.

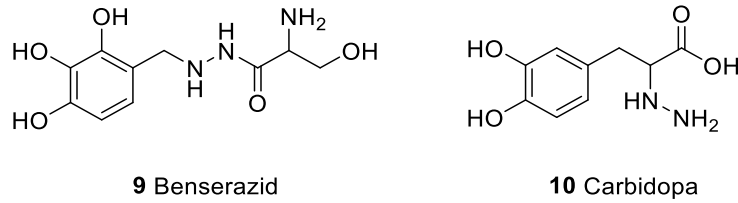
1.4. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Parkinson hastalığının temel sebebi olan dopamin (1) eksikliğinin giderilmesi amacıyla geliştirilen tüm ilaçlı tedavi yöntemlerinde dopamin (1)'in seviyesini artırmak amaçlanmıştır. Aynı zamanda semptomatik tedavilerde uygulanmaktadır. Bu sebeple beyinde üretilen dopamin (1)'in miktarının azalmaması ve metabolitlerine dönüşmemesi için inhibitörler kullanmak veya azalan miktarın artmasını sağlamak amacıyla dışarıdan vücudumuzun dopamin (1) üretiminde öncül olan L-DOPA (4) vermek şeklinde yöntemler oluşturulmuştur. Dopamin (1) eksikliğini ve bu eksikliğin neden olduğu semptomları gidermek için üretilmiş ilaçlar şu şekildedir;

- Levodopa (L-DOPA)
- Katekol-O-metiltransferaz (COMT) inhibitörleri
- Dopamin reseptör agonistleri
- Antikolinerjik ilaçlar
- Amantadin
- MAO inhibitörleri

1.4.1. Levopoda (L-DOPA)

Madopar®, Sinemet®, Stalevo®, Duodopa® ticari isimleriyle bilinen L-DOPA (4) günümüzde Parkinson hastalıkları üzerinde en fazla etki gösteren ve 40 yılı aşkın süredir en sık kullanılan psikoaktif bir ilaçtır (Nice, 2017). Parkinson hastalığının tedavisinde, dopamin (1) öncüsü olan L-DOPA (4) aynı zamanda L-3,4-dihidroksifenilalanin olarak bilinir ve memelilerin normal biyolojik bir parçasıdır. L-DOPA (4)'ü dopamin (1)'e metabolize eden katekol-O-metil transferaz (COMT) ve dopa-dekarboksilaz (DDC) enzimleri mide-bağırsak sisteminde bulunmaktadır. Bu nedenle L-DOPA (4) oral yol ile alındığında kan-beyin bariyerini geçemez ve büyük bir kısmı bağırsakta metabolize olur. Bu sebeple oral olarak alınan L-DOPA (4)'ün yalnızca %5-10'u kan-beyin bariyerini geçebilir. Geri kalan kısmı vücutta dopamin (1)'e metabolize olur ve mide bulantısı, kusma ve ortostatik hipotansiyon gibi çeşitli yan etkilere neden olur. (Howard *et al.*, 1995; Nord, 2019). L-DOPA (4)'ün oral yolla alımında kan-beyin bariyerini daha fazla miktarda geçebilmesini sağlamak amacıyla L-DOPA (4)'ün bağırsakta metabolize olmasını engelleyen katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve aromatik-L-aminoasit dekarboksilaz (DDC) enzim inhibitörleri eklenmiştir. Madopar® ticari isimli ilaca benserazid (9), Sinemet®, Stalevo® ve Duodopa® ticari isimli ilaçlara carbidopa (10) enzim inhibitörleri eklenmiştir (Şekil 1.6).

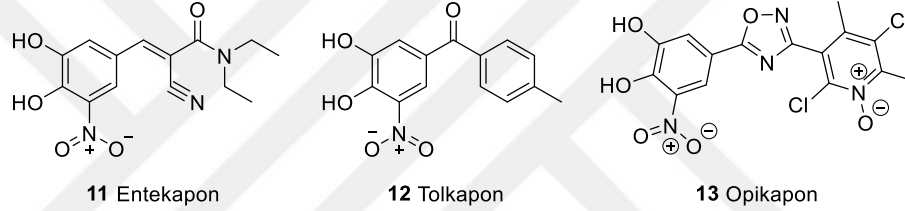


Şekil 1.6. COMT ve DDC enzim inhibitörleri

Ne yazık ki Levodopa kullanımında hastalık ilerledikçe ilacın etkisi azalmaktadır. Ayrıca Levodopa'nın uzun süre kullanımı diskinezilere ve ilacın etkisinin değişken olmasına yol açar. Bu sebeple de hasta hastalığın nispeten daha iyi seyrettiği veya hastalığın daha kötü seyrettiği durumlardan geçebilir (Nice, 2017).

1.4.2. COMT (Katekol-O-metil transferaz) Enzim İnhibitörleri

Parkinson hastası kullandığı ilacın iki dozu arasında "tükenme fenomi" olarak bilinen bir durum yaşayabilir. Bu durum disleksi ile birlikte görülürse Levodopa ile birlikte katekol-O-metiltransferaz (COMT) inhibitörlerinin kombinasyonları olan ilaçlar kullanılabilir (Armstrong *et al.*, 2020). COMT inhibitörleri mide-bağırsak sisteminde L-DOPA (4)'ün COMT enzimi tarafından yıkılmasını önleyerek böylece daha fazla miktarda L-DOPA (4)'ün kan-beyin bariyerini aşmasını sağlar (Akhtar *et al.*, 2020). İlaç olarak satılan birçok COMT inhibitörü bulunmasına rağmen en yaygın kullanılanları Ongentys®, Comtan® ve Stalevo® ticari isimleri ile bilinen entekapon (11) Tasmar® ticari ismi ile bilinen tolkapon (12) ve Ongentys® ticari ismiyle bilinen opikapon (13)'tür.



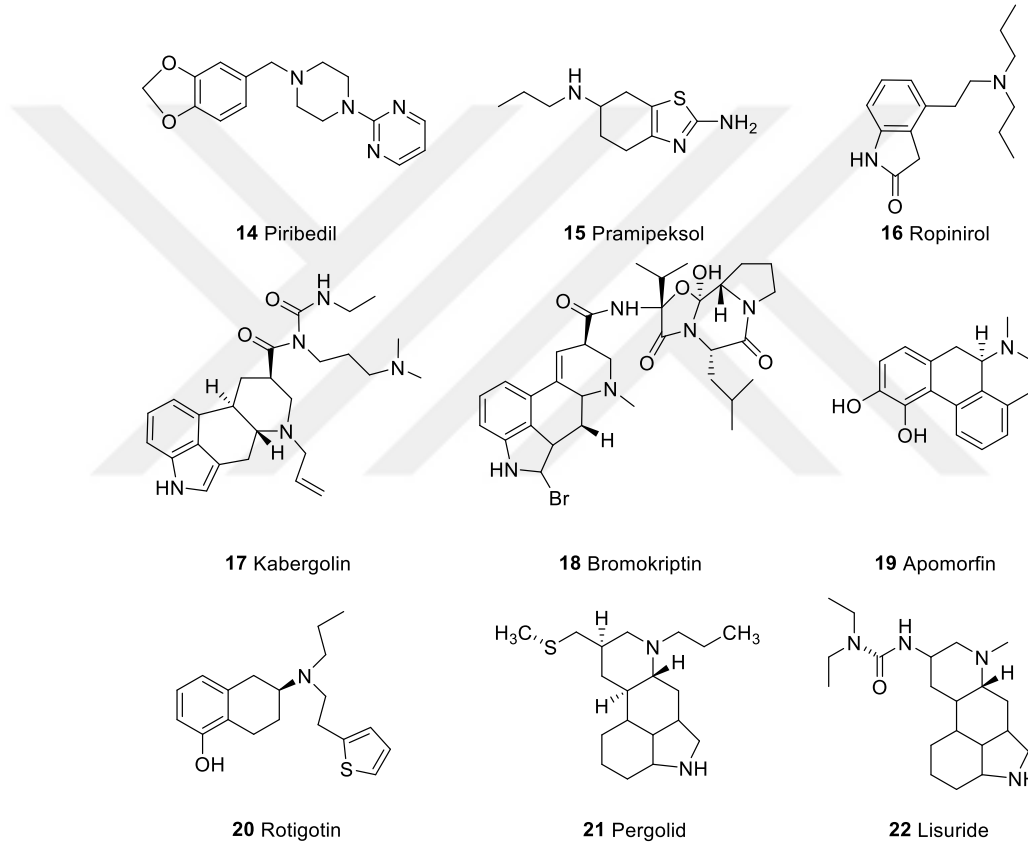
Şekil 1.7. COMT Enzim inhibitörleri

Yukarıda bahsedilen COMT inhibitörü ilaçlardan entekapon (11) diskinezi, mide bulantısı, hiperkinezi, kusma ve ağız kuruluğu gibi yan etkiler gösterir (Schrag, A. 2005). Tolkapon (12) olası karaciğer hasarı yapabildiğinden kullanımında karaciğer enzimleri kontrol altında olmalıdır (Armstrong *et al.*, 2020). Opikapon (13) için kollarda diskinezi, uykusuzluk, ağız kuruluğu ve baş dönmesi yan etkileri bildirilmiştir (Salamon, 2019).

1.4.3. Dopamin Reseptör Agonistleri

Dopamin reseptör agonistleri beynin striyatum bölgesindeki reseptörlerin dopamin (1)'in bağlanma yerlerini doğrudan uyararak Parkinson hastalığında eksilmiş olan dopamin (1)'e benzer etki göstererek vücut hareketlerinin kontrol edilmesine yardımcı olur. Her ne kadar dopamin reseptör agonistleri dalgalanma yaşayan bireyler için L-DOPA (4)'e tamamlayıcı tedavi olarak kullanılmış olsa da günümüzde

Parkinson hastalığı için ilk tedavi olarak kullanılmaktadır (NCC-CC, 2006) Pronoran®, Retard®, Trivastal®, Trastal®, Trivastan®, Clarium® ticari ismi ile piribedil (**14**), Pexola®, Parkyn®, Parkipex® ticari isimleri ile pramipeksol (**15**), Requip® ticari ismi ile ropinirol (**16**), Dostinex® ve Cabaser® ticari ismi ile kabergolin (**17**), Parlodel® ticari ismi ile bromokriptin (**18**), Apo-go® ticari ismi ile apomorfin (**19**), Neupro® ticari ismi ile rotigotin (**20**), Permax® ve Prascend® ticari ismi ile pergolid (**21**), Dobergin® ticari ismi ile lisuride (**22**) bu amaçla Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmaktadırlar (Şekil 1.8).



Şekil 1.8. Dopamin Reseptör Antagonistleri

Bu ilaçların sık karşılaşılan yan etkileri mevcuttur. Piribedil (**14**) mide bulantısı, kusma ve şişkinlik gibi gastrointestinal rahatsızlıkların yanında baş dönmesi sersemlik ve sarhoşluk hissi gibi yan etkiler göstermektedir (Gobert *et al.*, 2003) Pramipeksol (**15**) 2017 de 3 milyon sayıda reçete edilerek en sık reçete edilen 179. ilaç olmuştur. Bu kadar sık kullanımına rağmen mide bulantısı, iştah kaybı, ishal, baş

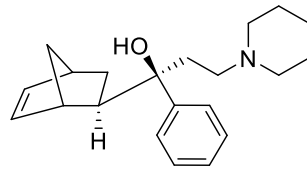
dönmesi gibi yan etkileri mevcuttur. Ropinirol (16) Parkinson hastalığının tedavisi ve huzursuz bacak sendromu tedavisinde kullanılan bir ilaç olup uyku, kusma, baş dönmesi baş ağrısı, ödem, gibi yaygın yan etkileri bulunur (Erişim: <https://www.drugs.com/monograph/ropinirole.html>, Drugs.com, 2021). Kabergolin (17) ve pergolid (21)'in yapılan çalışmalar sonucunda kalp kapakçığı hasarı yapabileceği belirlenmiş (Well, 1986), pergolid (21) piyasadan toplatılmış, kabergolin (17) ise FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından Amerika Birleşik Devletleri pazarından çıkarılmıştır. Bromokriptin (18)'in baş ağrısı, mide bulantısı, ortostatik hipotansiyon, kusma gibi yan etkileri olduğu bilinmektedir (Well, 1986; FDA, 2021). Apomorfin (19) ise tedavinin başlarında kusma gibi yan etkileri çok sık gösterirken daha ciddi yan etkiler arasında L-DOPA (4) ile kullanımında diskinezi, ödem, ani uykuya dalma, konfüzyon, halüsinasyon, taşikardi ve kalıcı ereksiyon görülebilmektedir (Erişim: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a604020.html>).

Rotigotin (20) kullanımı ile ilgili yapılan yan etki çalışmalarında mide bulantısı, baş ağrısı, aritmi ve halüsinasyon bildirilmiştir (Trenkwalder, 2008). Lisuridin (22) yan etkileri arasında mide bulantısı ve düşük kan basıncı sayılabilir (Goetz *et al.*, 2002).

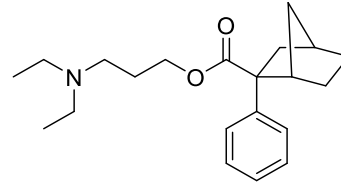
1.4.4. Antikolinerjik İlaçlar

Antikolinerjik ilaçlar Parkinson belirtilerinin başında gelen istirahat sırasında olan titreme ve kas sertliğinin giderilmesinde uygulanabilir. Antikolinerjik ilaçlar asetilkolinin parasempatik sinir sistemi reseptörleri üzerindeki düz kas hücreleri, bezler ve merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini azaltan veya bloke eden ajanlardır. Bu ilaçlar kolinerjik sistemin dopamin (1) üzerindeki baskısını kaldırmak amacıyla Parkinson hastalarının tedavisinde kısa süreli kullanımda güvenlidir.

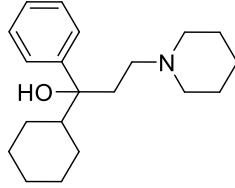
Kolinerjik sisteme bu yolla etki eden ilaçlar Akineton® ticari ismi ile bilinen biperiden (23), Sormodren® ticari ismi ile bornaprin (24) ve Artane® ticari ismi ile triheksifenildildir (25). Doğal ve yarı sentetik olan antikolinerjik ilaçlar arasında ticari ismi ile aynı olan atropin, Anaspaz® ticari ismi ile hiyosiyamin ve Scopace® ticari ismi ile skopolamin (26) bulunur.



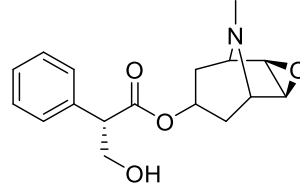
23 Biperiden



24 Bornaprin



25 Triheksifenildil



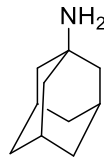
26 Skopolamin

Şekil 1.9. Antikolinerjik İlaçlar

Antikolinerjik ilaçların yaygın yan etkileri genellikle parasempatik uyarı ile ortaya çıkan ağız ve göz kuruluğu, terlemenin azalması, hipertermi, baş ağrısı, görsel bulanıklık, kabızlık, iktidarsızlık, taşikardi ve anksiyetedir (NIH, 2017).

1.4.5. Amantadin

Antiviral bir ajan olarak geliştirilen Gocovri® ve PK-Merz® ticari ismi ile bilinen amantadin (27)'nin kullanımının beyindeki dopamin sentezini artırdığı düşünülmesiyle birlikte etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır (Crosby *et al.*, 2003). Tesadüfen Parkinson hastalığındaki "off" dönemleri ve diskinezi gibi motor komplikasyonların sıklığını azalttığı bulunmuştur (Yalıman vd., 2011).



27 Amantadin

Şekil 1.10. Amantadin (27)

Genellikle hafif bir yan etki profiline sahiptir ve bunların arasında uyuşukluk, sersemlik, baş dönmesi ve kafa karışıklığı bulunmaktadır (Chang *et al.*, 2021).

1.4.6. Monoamin Oksidaz (MAO) Enzimleri ve MAO İnhibitörleri

Monoamin oksidaz enzimi oksidatif deaminasyondan sorumlu mitokondriyal dış membranda yer alan bir enzimdir (Binda, 2004). Monoamin oksidaz-A ve monoamin oksidaz-B olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Monoamin oksidaz-A nörotransmitter aminleri (Gupta *et al.*, 2015), monoamin oksidaz-B ise benzil amin ve fenil etil aminin deaminasyonundan sorumludur (Nolen *et al.*, 1993).

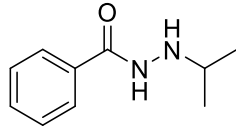
Vücutta noradrenerjik, dopaminerjik, serotonerjik sinir uçları, karaciğer, akciğer ve bağırsak çeperinde yoğun olarak bulunur. MAO dopamin, epinefrin, norepinefrin, serotonin ve yiyeceklerde bulunan tiramin (5)'i de metabolize eder (Berktaş vd., 2017).

Monoamin oksidaz inhibitörleri günümüze kadar geliştirilmesi devam etmiştir ve üç kuşakta farklı özelliklere sahip bileşikler olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaygın olarak kullanım alanı bulmuş MAO inhibitörleri Tablo 1'de görülebilir.

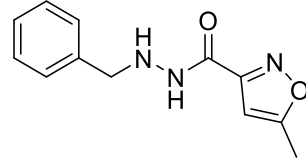
Tablo 1. MAO inhibitörleri (Well, C. 1986; Cruz, 2017)

Kuşak	Molekül	Seçici	Geri Dönüşüm
Birinci Kuşak	İproniazid (28)	Seçici değil	Geri dönüşümsüz
	İzokarboksazid (29)	Seçici değil	Geri dönüşümsüz
	Nialamid (30)	Seçici değil	Geri dönüşümsüz
	Fenelzin (31)	Seçici değil	Geri dönüşümsüz
	Tranilsipromin (32)	Seçici değil	Geri dönüşümsüz
İkinci Kuşak	Moklobemid (33)	MAO-A seçici	Geri dönüşümlü
	Klorgilin (34)	MAO-A seçici	Geri dönüşümsüz
	Pargilin (35)	MAO-B seçici	Geri dönüşümsüz
	Selegilin (36)	MAO-B seçici	Geri dönüşümsüz
	Rasagilin (37)	MAO-B seçici	Geri dönüşümsüz
Üçüncü Kuşak	Toloksaton (38)	MAO-A seçici	Geri dönüşümlü
	Safinamit (39)	MAO-B seçici	Geri dönüşümlü

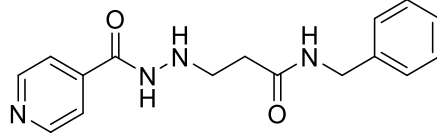
Birinci kuşak MAOi geri dönüşümsüzdür ve seçici değildir. Bunlara; Marsilid® ticari ismi ile bilinen iproniazid (28), Marplan® ticari ismi ile izokarboksazid (29), Niamid® ticari ismi ile bilinen Nialamid (30), Nardil® ticari ismi ile fenelzin (31) ve Parnete® ticari ismi ile bilinen tranilsipromin (32) örnek verilebilir (Şekil 1.11).



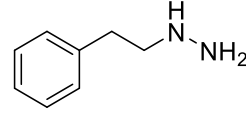
28 iproniazid



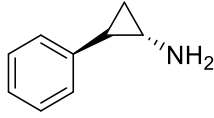
29 izokarboksazid



30 Nialamid



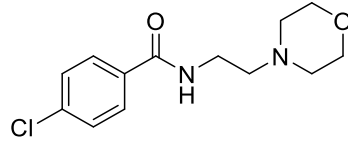
31 Fenelzin



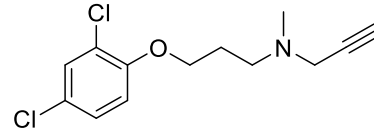
32 Tranilsipromin

Şekil 1.11. Birinci kuşak MAO inhibitörleri

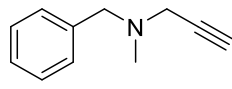
İkinci kuşak MAOi geri dönüşümsüz ancak seçici olabilmektedir. MAO-A için selektif ve geri dönüşümsüz olan bazı ilaçlar Manerix® ticari ismi ile bilinen moklobemid (33), markette jenerik bir isim altında hiç satılmamış sadece araştırmalarda kullanılmış klorgilindir (34). Parkinson hastalarında kullanılan geri dönüşümsüz seçici monoamin oksidaz-B inhibitörleri Eutonil® ticari ismi ile pargilin (35), Seldepar® ve Moverdin® ticari isimleri ile bilinen selegilin (36), Azilect® ve Rasalas® ticari isimleri ile bilinen rasagilindir (37) (Şekil 1.12) (Laux, 1995; Chandak, 2009).



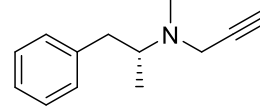
33 Moklobemid



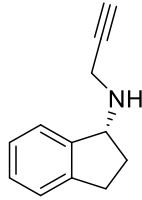
34 Klorgilin



35 Pargilin



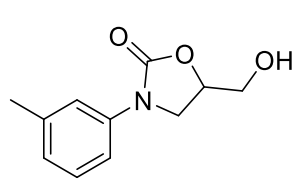
36 Selegilin



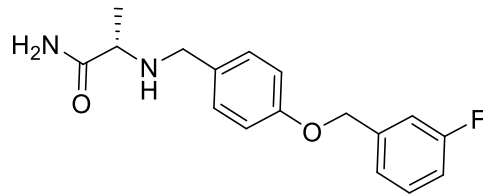
37 Rasagilin

Şekil 1.12. İkinci kuşak MAO inhibitörleri

Üçüncü kuşak ise hem geri dönüşümlü hem de değişik biyojenik aminleri seçici olarak inhibe edebilen, MAO-A seçici ve geri dönüşümlü toloksaton (**38**) ve MAO-B seçici ve geri dönüşümlü safinamit (**39**)'dur.



38 Toloksaton



39 Safinamit (Xadago)

Şekil 1.13. Üçüncü kuşak MAO inhibitörleri

Safinamit (**39**) geri dönüşümlü ve seçici olarak MAO-B enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederek Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılır (Deeks, 2015; Cattaneo *et al.*, 2015; Fabbri *et al.*, 2015). MAO-B inhibitörlerinin semptomatik etkisi

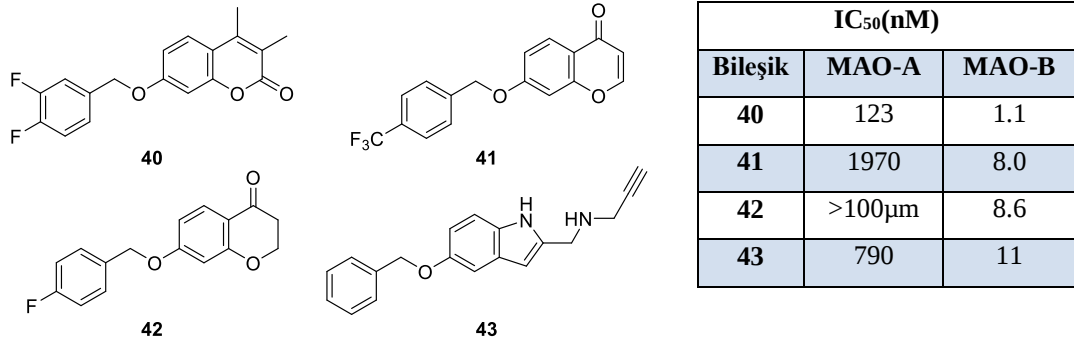
L-DOPA (4) ve dopamin (1) agonistlerine görece daha zayıftır. Bu nedenle monoterapi olarak Parkinsonizm bulguları hafif olan hastalarda tercih edilebilirler. Günde tek doz uygulanabilmeleri ve titrasyona gerek olmaması kullanım kolaylığı sağlamaktadır (Çolakoğlu, 2020). Safinamit (39) ticari olarak Xadago ismiyle 2015 yılından beri Avrupa Birliği ülkelerinde kullanılırken (EMA, 2015), 2017 yılının mart ayından itibaren FDA tarafından onay verilmiş ve Amerika'da da Parkinson hastalığının tedavisi için ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır (FDA, 2017). Safinamit (39)'un MAO-A'ya karşı MAO-B'ye olan inhibisyonu yaklaşık olarak 5000 kat seçicidir (Fariello, 2007).

Yani ilaç olarak hali hazırda kullanılan ve MAO-B'yi seçici olarak inhibe eden selegilin (36) ve rasagilin (37) 'den 50 kat daha seçici olarak MAO-B'yi inhibe ederek avantaj sağlamaktadır. Diğer bir avantajı da dönüşümlü olarak inhibisyon göstermesidir. (Di Stefano *et al.*, 2013).

Ayrıca bir diğer avantajı daha vardır ki bu da ölümcül sonuçların engellemesi açısından önemlidir. Monoamin oksidaz enzimi daha evvel de bahsedildiği üzere MAO-A ve MAO-B adı verilen iki formda bulunmaktadır. MAO-A enzimi temel olarak serotoninin ve norepinefrinin yıkımında görev alırken, MAO-B enzimi metilhistidin ve β -feniletilamin gibi substratların oksidasyonunu gerçekleştirmektedir. Tiramin (5) substratı ise hem MAO-A hem de MAO-B enzimleri tarafından metabolize edilmektedir. Tiramin (5), doğal olarak gıda maddelerinde (balık, fasulye, muz, yoğurt v.b) bulunan, (Hall- Flavin, 2018) hipertansif etkileri olan (Varlık, 2001), halüsinojenik etkiye sahip (Florida Legislature, 2020) bir amin türüdür. Tiramin (5) bileşiğini fazla miktarda içeren besinler tüketildiğinde ortaya çıkan "cheese effect" (peynir etkisi) denilen hipertansif krizler ve serotonin sendromu oluşabilir (Anderson *et al.*, 1993). Vucutta tiramin (5) genel olarak bağırsaklarda MAO-A ile parçalanır. Eğer bu yetersiz olursa MAO-B enzimi devreye girerek tiramin (5)'in deaminlemesine yardım eder. Yani MAO-B enzimi bir çeşit emniyet olarak MAO-A'nın yetersiz kaldığı durumlarda etki göstermektedir. Bu yüzden MAO enzimlerini seçici olmayan veya geri dönüşümsüz inhibe eden inhibitörler ölümcül olabilecek yan etkilere sahiptirler (Thase, 1995; Glue *et al.*, 1994). Bu nedenle MAO-B'yi dönüşümsüz olarak inhibe eden ve yaygın olarak Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan selegilin (36) ve rasagilin (37)'ye göre geri dönüşümlü olarak seçici MAO-B inhibitörü olan

safinamit (**39**) bu istenmeyen sonuçların engellenmesi açısından büyük avantaj sağlamaktadır.

1.5. Safinamit Temel İskeletine Sahip MAO inhibitörleri



Şekil 1.14. Yapısında kumarin, kromon, kromanon ve indol halkaları barındıran benziloksibenzen türevleri

Yapısında doğal ürün türevleri olan kumarin, kromon, kromanon ve indol halkaları barındıran benziloksibenzen türevleri etkili birer MAO inhibitörüdürler (Şekil 1.13). Bunlardan kumarin türevi **40** bileşiği hem MAO-A'yı hem de MAO-B'yi nanomolar düzeyde inhibe etmektedir. Fakat seçiciliği çok düşüktür (Gnerre *et al.*, 2000). Benziloksibenzen yapısındaki kromon türevi **41** için IC₅₀ (Enzimin aktivitesini yarıya düşüren inhibitor konsantrasyonu) değerlerine bakıldığında MAO-A için 1970 nM iken MAO-B enzimi için bu değer 8.0 nM'dir. **41**'in seçiciliğine bakıldığında MAO-B için düşük seçicilikte olduğu söylenebilir (Legoabe *et al.*, 2012). Aynı şekilde indol türevi **43** bileşiğinde her iki izoenzim için nanomolar seviyede inhibisyon gösterirken, seçiciliği düşüktür (Perez ve Unzeta, 2003). Fakat kromanon türevi **42** bileşiğinin IC₅₀ değerlerine bakıldığında MAO-A için mikromolar seviyede inhibisyon gösterirken MAO-B için sub-nanomolar seviyede inhibisyon göstermesinden dolayı MAO-B enzimi için yüksek seçicilikte bir inhibitördür (Lan *et al.*, 2015).

IC ₅₀ (μM)		
Bileşik	MAO A	MAO B
44	2.61	0.041
45	6.26	0.011
46	43.5	12.9 nm
47a	64.2	1.21
47b	28.2	0.53
47c	51.6	2.91
48a	22	15.6
48b	25	8.63
48c	26	14.6

Şekil 1.15. Farklı fonksiyonel gruplar barındıran benziloksibenzen yapısındaki MAO inhibitörleri

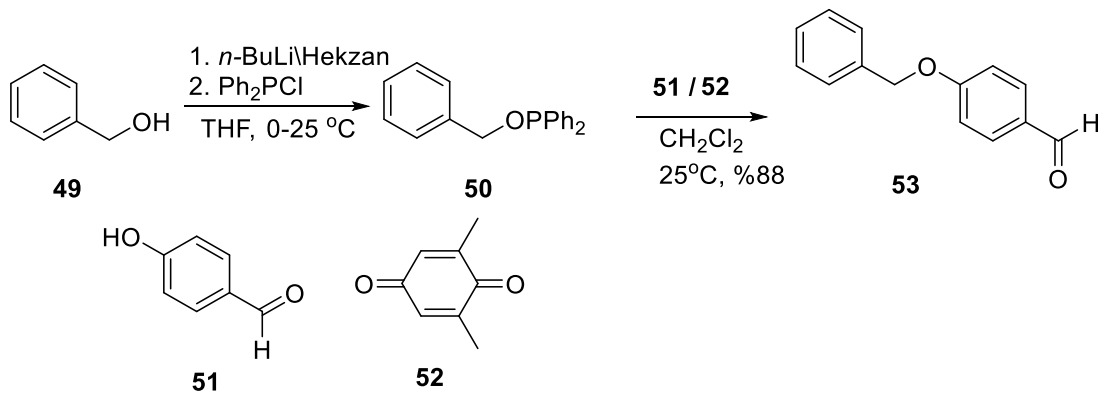
Yine benziloksibenzen türevi farklı fonksiyonel gruplar barındıran **44-46** bileşiklerinin de MAO inhibitörü oldukları rapor edilmiştir. Bunlardan aril eter kısmının 3 pozisyonuna bağlı –CN grubu bulunan **44** bileşiğinin MAO izoenzimlerinin her ikisini de düşük μM seviyede inhibe ettiği fakat önemli sayılabilecek bir seçiciliğinin olmadığı anlaşılmaktadır (Manley-King *et al.*, 2012). Asetofenon türevi **45** ve **46** bileşiklerine bakıldığında **45** bileşiğinin MAO izoenzimlerinin her ikisi için μM seviyede inhibisyona sahip olduğu fakat kayda değer bir seçiciliğinin olmadığı, **46** nolu flor sübtitüe asetofenon türevi için MAO-A'nin IC₅₀ değeri 43.5 μM iken MAO-B için ise bu değerin 12.9 nM olduğunu ve yüksek bir seçiciliğe sahip olduğunu söylemek mümkündür (Legoabe *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2015). Yapılan bir diğer çalışmada ise benziloksibenzen türevi 3 pozisyonundan aldehit ve eter fonksiyonel gruplar barındıran **47 a-c** ve **48 a-c** bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirilmiş ve MAOi özellikleri incelenmiştir. Buna göre benziloksi kısmındaki fenil halkasının 3 pozisyonuna farklı elektron çekici halojen atomlar ve elektron sağlayıcı metil grupları ile sübtitüe edilmiş **47 a-c** ve **48 a-c**'nin MAO-A ve MAO-B enzimleri için düşük μM seviyede inhibitor etkisine sahip oldukları ve seçiciliklerinin yok denecek kadar az olduğu tespit edilmiştir (Lan *et al.*, 2017) (Şekil 1.15).

2. KAYNAK ÖZETİ

2.1. Benziloksibenzen Türevlerinin Literatür Sentezi

2.1.1. Alkoksidifenilfosfin Türevlerinin Fenoller ile Reaksiyonundan Benziloksibenzenlerin Sentezleri

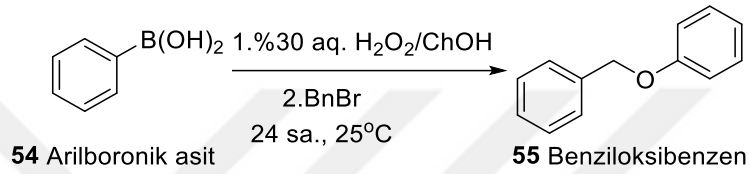
Alkoksidifenilfosfin türevlerinin hazırlanması için birçok yöntem literatürde rapor edilmiştir. Örneğin lewis asidi varlığında Arbuzov reaksiyonu ile (Rajeshwaran *et al.*, 2011), primer, sekonder alkollerin aminodifenilfosfin ile olan reaksiyonundan ya da NEt_3 veya piridin gibi bir baz varlığında klordifenilfosfinler ile primer, sekonder veya tersiyer alkollerin reaksiyonundan sentezlenebilirler (Denis *et al.*, 1990). Ayrıca *in-sitü* olarak $n\text{-BuLi}$ ve klordifenilfosfinler ile alkoller arasında gerçekleşen tepkimeden oluşturulabilirler (Shintou ve Mukaiyama 2004). Bu yöntemlerden herhangi biriyle elde edilen alkoksidifenilfosfin türevlerinin fenoller ile olan reaksiyonundan ilgili benziloksibenzen türevleri sentezlenebilir. Buna göre Shintou ve Mukaiyama yaptıkları çalışmada benzil alkol (49)'un $n\text{-BuLi}$ bazı varlığında klordifenilfosfin (PH_2PCl) ile olan reaksiyonundan ilgili alkoksidifenilfosfin (50)'nin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Alkoksidifenilfosfin (50) ve 4-hidroksi benzaldehit (51)'in metilenklorür içerisinde oda sıcaklığında benzokinon türevi 52 katalize oksidasyon-redüksiyon kondenzasyonu sonucu ilgili benziloksibenzen türevi 53 %88 gibi yüksek bir verimle sentezlenmiştir (Shintou ve Mukaiyama 2004) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Alkoksidifenilfosfin Türevlerinin Fenoller ile Reaksiyonundan Benziloksibenzen (53)'ün Sentezi

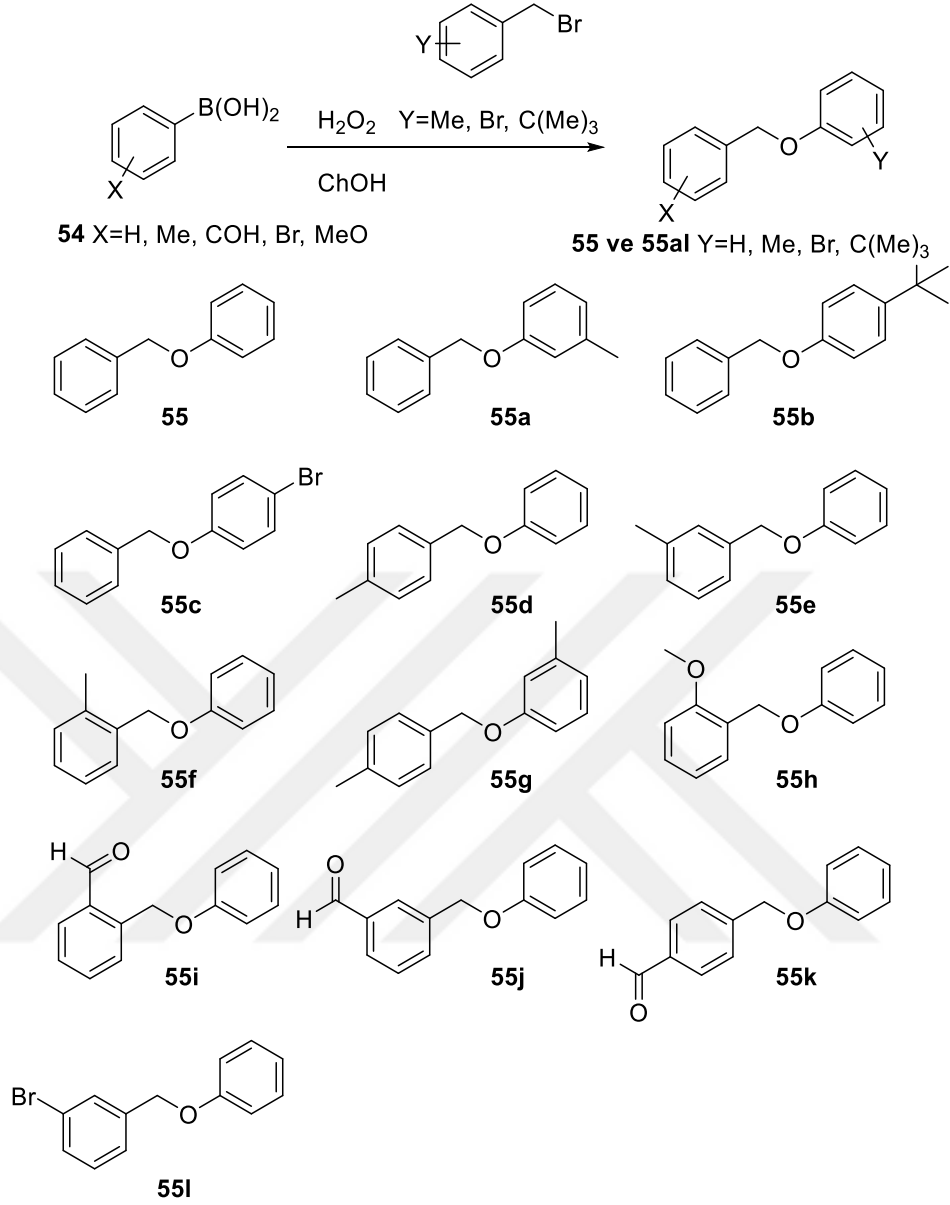
2.1.2. Arilboronik Asitten Benziloksibenzen Türevlerinin Sentezi

Literatürde benziloksibenzen türevlerinin sentezi için önerilen bir başka yöntem ise arilboronik asitin benzil bromür ile reaksiyonudur. Bu reaksiyona göre arilboronik asit (54)'ün H_2O_2 varlığında kolin hidroksit (ChOH) içerisindeki reaksiyonu sonucu oluşan bor fenoksitin benzilbromüre nükleofilik atağı sonucu benzil fenil eter (55) %99 verimle sentezlenmiştir. Bu reaksiyonda öne çıkan unsurlarından biri de metal kullanılmadan gerçekleştirilmesi sebebiyle çevreci bir reaksiyon oluşudur (Joo, 2020).



Şekil 2.2. Arilboronik Asitten Benziloksibenzen Sentezi

Ayrıca bu reaksiyon yöntemi kullanılarak Şekil 2.3’de moleküler formülleri verilmiş birçok benziloksibenzen analogları da benzil bromür türevleri ve aril boronik asit türevlerinden çıkılarak %58 ile %99 verimlerle sentezlenmişlerdir. (Joo, 2020).

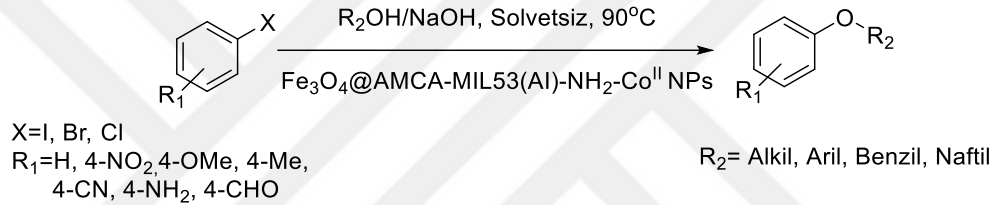


Şekil 2.3. Benzil Bromür Türevleri ile Arilboronik Asit Türevlerinin Reaksiyonu Sonucu Oluşan Benzilkoksibenzen Türevleri

2.1.3. Solventsiz Koşullarda Nano Yapılı Heterojen Katalizör Eşliğinde Benziloksibenzen Türevlerinin Literatür Sentezi

Literatür incelendiği zaman anlaşılacağı üzere karbon-oksijen bağlarının organik sentezlerdeki yerinin önemi aşıkardır. Bununla birlikte şu an kullanılan yöntemler için maliyetli oluşları, uzun süren reaksiyonlar olmaları ve reaksiyon şartları

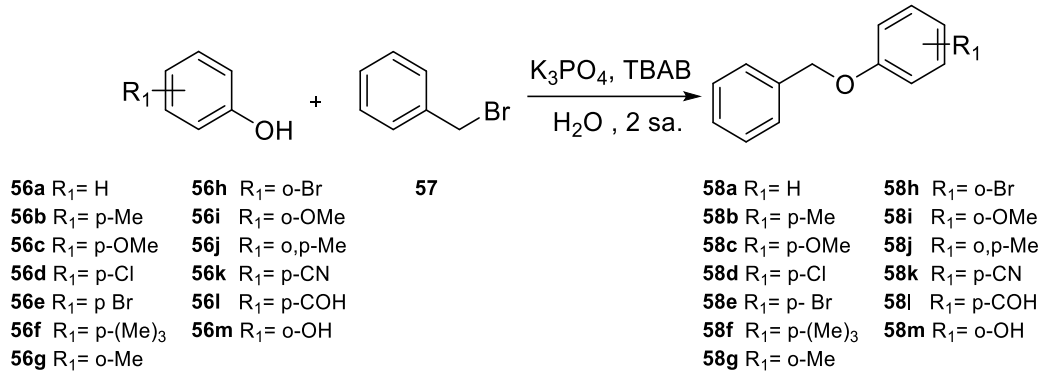
için yüksek sıcaklık gereksinimleri gibi birçok dezavantajlar içerdikleri görülebilir. Bu açıdan Mohammadinezhad ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu dezavantajları giderecek daha çevre dostu yöntemler geliştirme ihtiyacından dolayı metal tutturulmuş nano yapıları manyetik heterojen katalizör kullanarak C-O bağları oluşturmaya çalışmışlardır. Çalışmalarında amin tabanlı manyetik heterojen katalizör olarak $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{AMCA-MIL53}(\text{Al})\text{-NH}_2\text{-Co}^{\text{II}}$ nano partiküllerini sentezlemişlerdir. Bu nano partikülleri kullanılarak Co (II) katalize bir seri C-O çapraz bağlanma reaksiyonları gerçekleştirmişlerdir. Ayrıca kullandıkları yöntemde çözücü kullanmamaları ve kullanılan katalizörün manyetik özelliğinden dolayı reaksiyon karışımından kolaylıkla geri kazanılabilmesi gibi büyük avantajlara sahip olduklarını belirtmişlerdir. (Mohammadinezhad, 2020) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Kobalt nano partikülleri katalize benziloksibenzen türevlerinin sentezi

2.1.4. Faz Transfer Katalizörü Kullanımı ile Benziloksibenzen Türevlerinin Literatür Sentezi

Benziloksibenzen sentezi için literatürde önerilen bir başka yöntem ise faz transfer katalizörü kullanımıdır. Bu yöntemde bahsedilen metotla yüksek verimli benziloksibenzen türevleri elde etmek mümkündür. Aynı zamanda reaksiyon herhangi bir organik çözücü gerektirmediğinden ekonomi ve yeşil kimya açısından önemlidir. Wang ve grubunun yaptıkları bu çalışmada sübstitüe fenol türevleri **56 a-m** ile benzil bromür (**57**)'nin faz transfer katalizörü olarak tetrabütülamonyum bromür (TBAB) kullanarak K_3PO_4 bazı varlığında H_2O içerisinde gerçekleştirdikleri reaksiyondan %74- %99 verimlerle benziloksibenzen türevleri **58 a-m** bileşiklerini elde etmişlerdir (Wang, 2014) (Şekil 2.5).

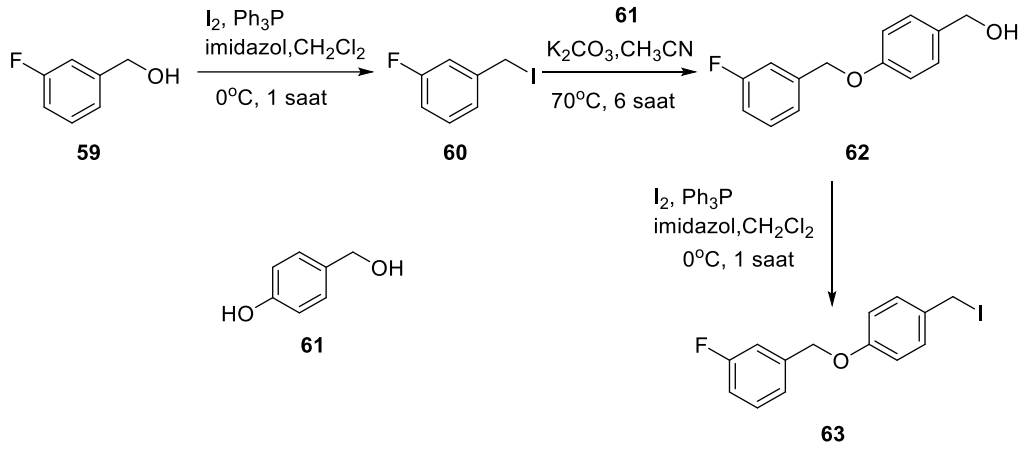


Şekil 2.5. Faz transfer katalizörü kullanılarak benziloksibenzen türevleri 58 a-m'in sentezleri

2.2. Safinamit (39)'un Literatür Sentezleri

2.2.1. Benziloksimetiloksiran ile Sentezlenmiş (S)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-4-nitrobenzensulfonamitin Benziloksibenzen Türevine Katılımı Yoluyla Safinamit Sentezi

Safinamit (39)'un Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaç olması sebebiyle literatürde patentler altına alınmış sentezleri mevcuttur. Muthukrishan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada safinamit (39)'un sentezi iki kısımda gerçekleştirilmiştir. Birinci kısımda benziloksibenzen türevi **63** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu kısımda 3-florbenzil alkol (59)'dan çıkılarak imidazol varlığında moleküler iyot ve Ph_3P ile olan halojenasyon reaksiyonu sonucu benzilik halojenür (**60**)'ı elde etmişlerdir. Daha sonra sentezi gerçekleştirilen **60** ile 4-(hidroksimetil) fenol (**61**)'in Williamson eter sentezi şartlarında SN_2 mekanizması üzerinden ilgili benziloksibenzen türevi benzil alkol **62**'nin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Birinci kısmın son aşaması olarak **63** bileşiğinin benzil alkol kısmı yine imidazol varlığında Ph_3P ve I_2 ile olan reaksiyon sonucu benzilik iyot türevi **63**'e dönüştürülmüştür (Muthukrishan, 2014) (Şekil 2.6).

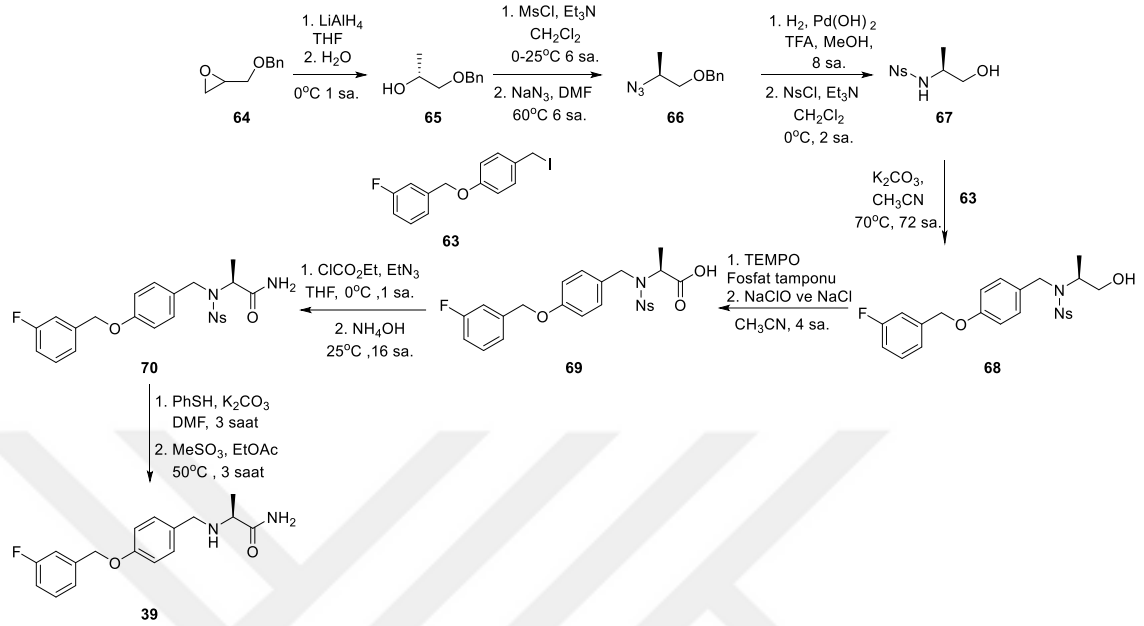


Şekil 2.6. Benziloksibenzen türevi (**63**)'ün sentezi

Safinamit sentezi için bu yapıya eklenecek olan (S)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-4-nitrobenzensulfonamit (**67**) şu şekilde sentezlenmiştir; 2-benziloksimetiloksiran (**64**) $LiAlH_4$ ile THF içerisinde indirgenerek (R)-1-(benziloksi) propan-2-ol (**65**) elde edilmiştir. **65** bileşiği ilk aşamada diklormetan içerisinde trietilamin varlığında $MsCl$ (metansülfonil klorür) ile reaksiyonu sonucu mesil klorür türevine dönüştürülmüştür. Daha sonra elde edilen mesil klorür türevi bileşik DMF içerisinde NaN_3 ile tepkimesi sonucunda SN_2 mekanizması üzerinden konfigürasyon inversiyonuyla (S)-((2-azidopropoksi)metil) benzen (**66**) elde edilmiştir. (S)-((2-azidopropoksi)metil) benzen (**66**) önce MeOH içerisinde H_2 varlığında $Pd(OH)_2$ katalizörlüğünde hidrojenoliz reaksiyonu sonucu indirgenerek ilgili amin türevine dönüştürülmüştür. Hemen akabinde amin türevinin $NsCl$ (nosil klorür/4-nitrobenzene sülfonil klorür) ile reaksiyonu sonucu (S)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-4-nitrobenzensulfonamit (**67**) sentezlenmiştir.

Daha önceden oluşturulan benziloksibenzen türevi (**63**) ile (S)-N-(1-hidroksipropan-2-il)-4-nitrobenzensulfonamit (**67**)'nin CH_3CN içerisinde K_2CO_3 ile reaksiyonu sonucu **68**'in sentezi gerçekleştirilmiştir. İlgili amino alkol türevi **68** bileşiğinin fosfat tamponu varlığında önce TEMPO (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin 1-oksil, 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloksi) ile olan reaksiyonu takiben $NaCl$ varlığında $NaClO$ ile reaksiyonu sonucu **68** bileşiği karboksilik asit türevi **69**'a yükseltgenmiştir. Karboksilik asit **69**'un NEt_3 varlığında etilklor format ve NH_4OH ile reaksiyonu sonucu N-nosil süstitüe **70** bileşiğini elde etmişlerdir. **70**'in nosil

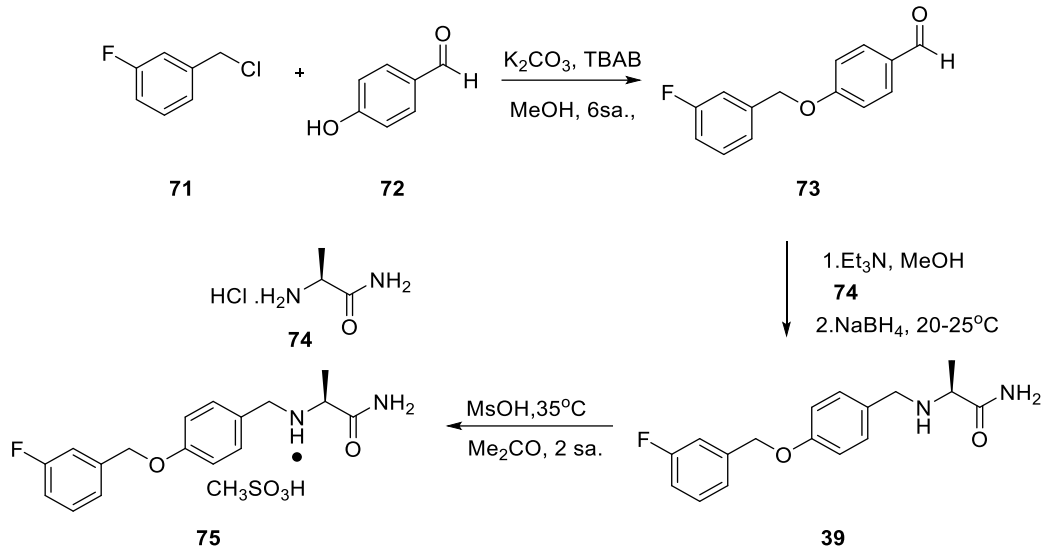
grubunun tiyofenol varlığında K_2CO_3 ile olan reaksiyonu sonucu uzaklaştırılmasıyla safinamit (**39**)'un sentezini gerçekleştirmişlerdir (Muthukrishan, M. 2014) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Safinamit (**39**)'un sentezi

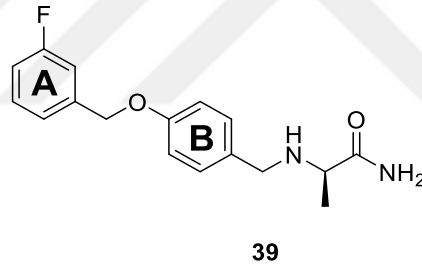
2.2.2. Safinamit Metasülfonat Sentezi

Safinamit metasülfonat (**75**)'in sentezi 1-(klormetil)-3-florbenzen (**71**) ve 4-hidroksibenzaldehit (**72**)'den çıkılarak gerçekleştirilmiştir. Buna göre 1-(klormetil)-3-florbenzen (**71**) ve 4-hidroksibenzaldehit (**72**)'nin TBAB varlığında K_2CO_3 ile olan reaksiyonu sonucu benziloksi benzaldehit **73** elde edilmiştir. Elde edilen benziloksi benzaldehit **73** ve (S)-2-aminopropanamit hidrojen klorür tuzu (**74**)'ün reaksiyonu sonucu ara ürün olarak oluşan iminin $NaBH_4$ ile *in-situ* olarak indirgenmesi sonucu (R)-2-((4-((3-florobezil)oksi)fenil)amino)propanamit (**39**)'un sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra (R)-2-((4-((3-florobezil)oksi)fenil)amino)propanamit (**39**)'un metan sülfonat tuzunun eldesi için safinamit (**39**) aseton içerisinde çözülerek metansülfonik asit ile reaksiyonu sonucu safinamit metasülfonat tuzu **75**'e dönüştürülmüştür (Wen, 2021) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Safinamit metansülfonat tuzu (75)'nin sentezi

2.3. Çalışmanın Amacı



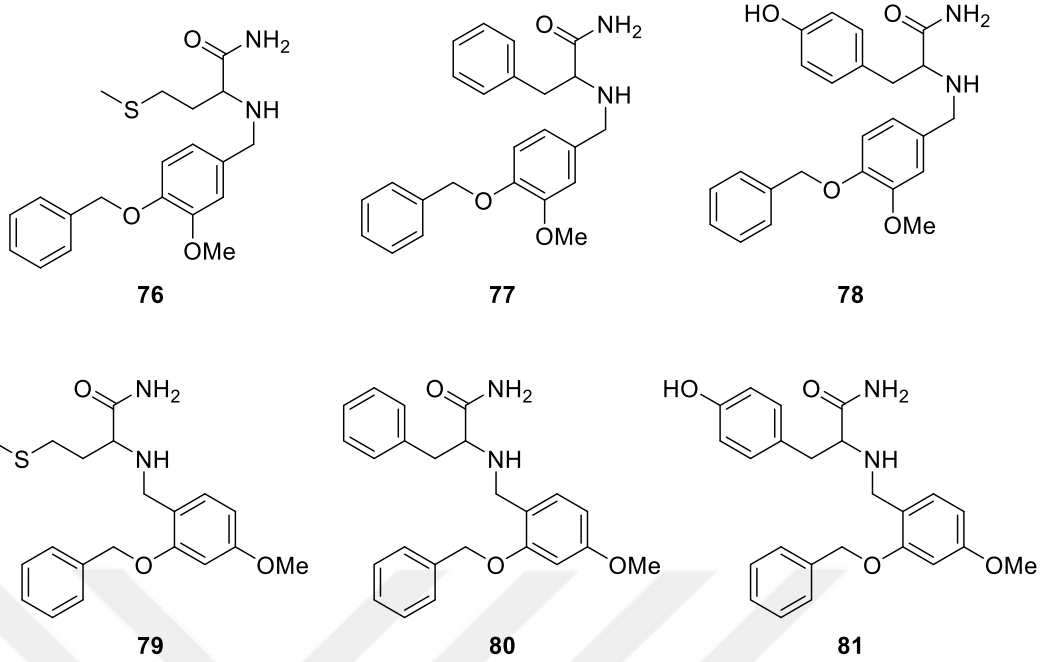
Şekil 2.9. Safinamit temel iskeleti

Safinamit (39) bileşiğinin yapısını incelediğimizde, Şekil 2.9'da verilmiş olan safinamit (39)'un A halkasının meta konumunda elektron çekici flor atomu bulundurduğu ve B halkasında ise fenoksit grubunun para pozisyonunda süstitüe olmuş (S)-2-aminopropanamit yani L-valin amino asitinin α -aminoamit yapısını barındırdığı görülmektedir. Safinamit (39) bileşiği giriş kısmında da detaylı bir şekilde anlatıldığı üzere MAO-A'ya göre MAO-B'yi selektif ve geri dönüşümlü olarak inhibe etmek suretiyle Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan yeni nesil ilaçlar arasında yer almaktadır.

Yeni ilaç keşfi sırasında moleküler formülü bilinen bir etken madde örneklenerek yola başlamak etkin kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntemin esası, biyolojik etkisi iyi bilinen bir bileşiği veya ilaç etken maddesini örnek molekül olarak seçip, bu bileşik veya bu etken madde üzerinden yeni analog ve homologlarının sentezi esasına dayanır. Bu yöntemle sentezlenebilecek yeni analog ve homolog türleriyle biyolojik aktivitesi örneklendirdiğimiz molekül ile aynı veya farklı olabilecek yeni etken maddelerin elde edilmesi söz konusu olabilmektedir. Moleküler modifikasyon dediğimiz bu yöntemle etken maddelerin biyolojik etkinliklerinde, etki sürelerinde, uygulama şekillerinde, stabilitelerinde ve toksisitelerinde değişimler veya iyileştirmelerden söz edilebilir.

Aktivitesi bilinen fonksiyonel gruplar veya kimyasal yapılar üzerinden hareketle elde edilen bileşikler üzerinden ilaç olabilecek etken maddelere ulaşılmasa bile, bu tecrübe ile elde edilen bilgiler, biyolojik açıdan etkin olabilecek yeni moleküllerin sentezine yol açabilecek ve yapı-aktivite ilişkisi açısından yeni bilgiler sunacaktır. Kısaca bu yolla sentezlenen bileşikler yeni etken maddelerin sentezi için yol gösterici olarak rol alacaklardır.

Yukarıda bahsi geçen hususları göz önünde bulundurarak bu tez kapsamında MAO-B inhibisyonuna sahip olacağı muhtemel safinamit (**39**) iskeletine sahip bir seri yeni α -aminoamit süstitüe benziloksibenzen türevlerinin ilk sentezlerinin gerçekleştirilmesi hedeflendi. Bunlar Şekil 2.10'da görüldüğü üzere safinamit temel iskeletine sahip **76- 81** bileşikleridir.



Şekil 2.10. Sentezlenecek Safinamid Türevleri

Şekil 2.10’da görülen ve sentezi hedeflenen safinamid türevlerinin A halkasında flor grubu gibi elektron çekici bir grup bulunmamaktadır. Aynı zamanda sentezlenecek safinamid türevleri **76-78**’in, safinamid (**39**)’dan farklı olarak B halkasında elektron sağlayıcı -OMe grupları ihtiva ettiği görülmektedir. Ayrıca bu çalışmada B halkasına bağlı α -aminoamid yapısında yeni süstitüentler içeren grupların bağlanması hedeflenmiştir. Dolayısıyla safinamid (**39**)’da para pozisyonunda bulunan L-valin amino asitinin α -aminoamid yapısının yerine fenoksit grubuna göre orto pozisyonda süstitüe olmuş DL-metiyonin, DL-fenilalanin, DL-tirozin amino asitlerinin α -aminoamid türevlerinin sentezleri hedeflenmiştir. Bu durumlar dikkate alınarak safinamid iskeletinin hem B halkasının orto pozisyonunda elektron sağlayıcı -OMe grubunun varlığı hem de sentezlenecek **79-81** bileşiklerinin para pozisyonunda DL-metiyonin, DL-fenilalanin, DL-tirozin amino asitlerinin α -aminoamid türevlerinin varlığıyla safinamid türevlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir.

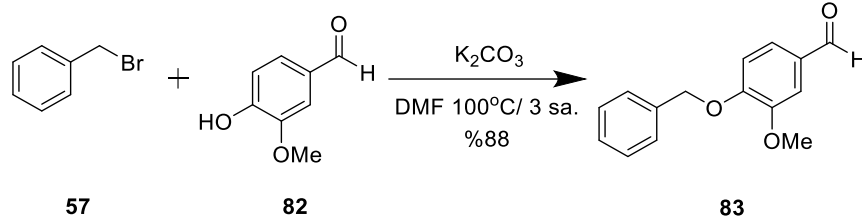
Ayrıca sentezi hedeflenen **79-81** bileşikler ile safinamid (**39**) molekülündeki fonksiyonel grupların farklılıkları, α -aminoamid gruplarının bağlanmalarındaki farklılıklar ve farklı α -aminoamid türevlerinin kullanılmasının MAO enzimleri üzerine yapı-aktivite ilişkileri açısından ne gibi değişimler göstereceklerinin incelenmesi

biyokimya anabilim dalı ile yapacağımız ortak çalışmalar sonucunda, bu çalışmanın ileri aşamalarını içeren, ayrı bir çalışma olarak ortaya konulması planlanmaktadır.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

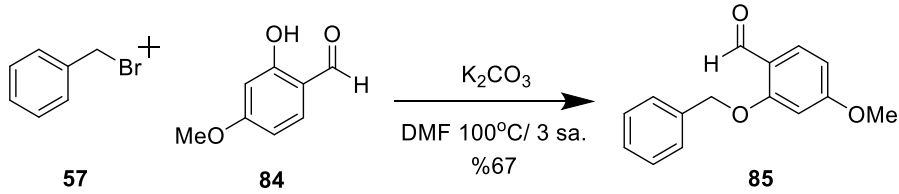
3.1. Benziloksibenzen Türevlerini Sentezi için Genel Yöntem: [4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (83)'ün Sentezi]



Şekil 3.1. 4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (83)'ün Sentezi

Benzil bromür (57)'nin DMF içerisinde K_2CO_3 bazı varlığında 4-hidroksi-3-metoksi benzaldehit (82) ile yer değiştirme tepkimesi sonucu elde edilen reaksiyon kalıntısı silikajel kolon kromatografisi ile %20 EtOAc-Hekzan çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda 4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (83) %88 verimle elde edildi (Xi *et al.*, 2016) (Şekil 3.1).

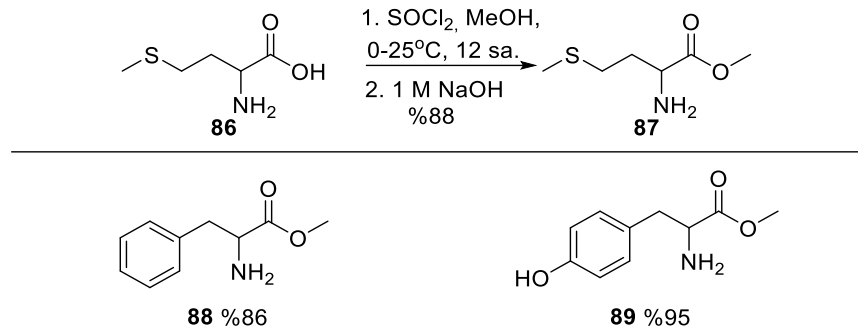
3.2. 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehit (85)'in Sentezi



Şekil 3.2. 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehit (85)'in Sentezi

3.1'deki genel yöntem benzil bromür (57) ve 2-hidroksi-4-metoksi benzaldehit (84)'e uygulandı. Reaksiyon sonucu elde edilen kalıntı %20 EtOAc-Hekzan çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehit (85) %67 verimle elde edildi (Şekil 3.2).

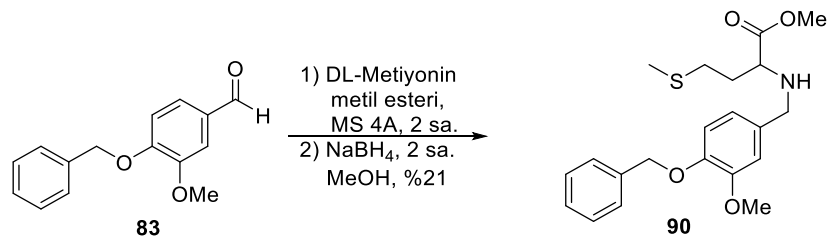
3.3. Amino Asitlerden Metil Ester Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem



Şekil 3.3. Amino Asitlerden Metil Ester Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem

Amino asitlerden metil ester türevlerinin sentezi için Wang ve grubu tarafından yapılan çalışmada verilen yöntem kullanıldı (Wang *et al.*, 2011). Bu yönteme göre metanol içerisinde tiyonil klorür (SOCl₂) varlığında DL-amino asitlerin esterleştirilmesi sonucu oluşan DL-amino asit metil ester hidrojen klorür tuzlarının pH'ları 1M NaOH ile pH=8'e ayarlandı ve ekstraksiyon işlemleri sonucunda ilgili DL-amino asit metil ester türevleri **87-89** elde edildi (Şekil 3.3). Sentezi gerçekleştirilen DL-amino asit metil ester türevleri **87-89'a** herhangi ileri saflaştırma tekniği uygulanmadan α-aminoasit metil esteri türevi benziloksibenzenlerin sentezinde kullanıldı.

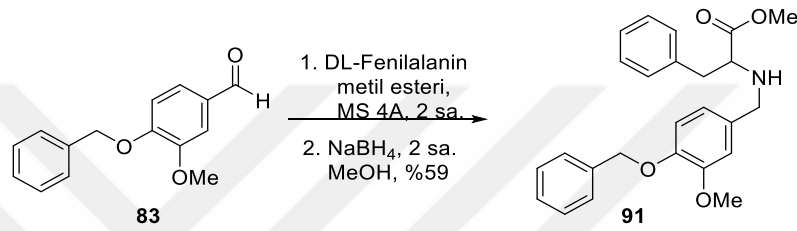
3.4. α-Aminoasit Metil Ester Sübstitüe Benziloksibenzen Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem: [Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) metiyoninat (90)'nın Sentezi]



Şekil 3.4. Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) metiyoninat (90)'nın Sentezi

4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (**83**)'ün MeOH içerisinde 4A moleküler sieve varlığında DL-metiyonin metil ester (**87**) ile redüktif aminasyon reaksiyonu sonucu oluşan imin türevi *in-situ* olarak NaBH₄ ile indirgendi. Reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırılarak CH₂Cl₂ ile ekstraksiyon yapıldı. Ekstraksiyon sonrasında elde edilen kalıntı silikajel kolonda saflaştırıldı. Saflaştırılma işlemi sonucunda metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) metiyoninat (**90**) %21 verimle sentezlendi (Şekil 3.4).

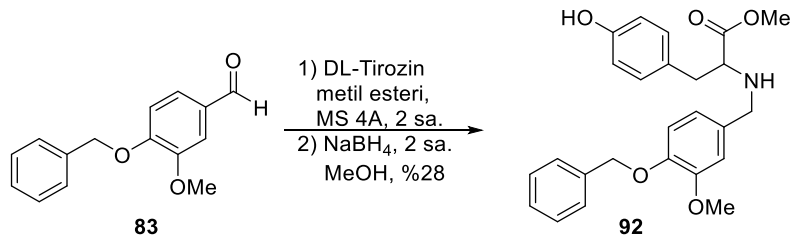
3.5. Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) fenilalaninat (**91**)'in Sentezi



Şekil 3.5. Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) fenilalaninat (**91**)'in Sentezi

3.4'deki genel yöntem 4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (**83**)'e ve DL-fenilalanin metil ester (**88**)'e uygulandı. Elde edilen reaksiyon karışımının ekstraksiyonu ve akabinde silikajel kolondan saflaştırılması sonucunda metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) fenilalaninat (**91**) %59 verimle elde edildi (Şekil 3.5).

3.6. Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) tirozinat (**92**)'nin Sentezi

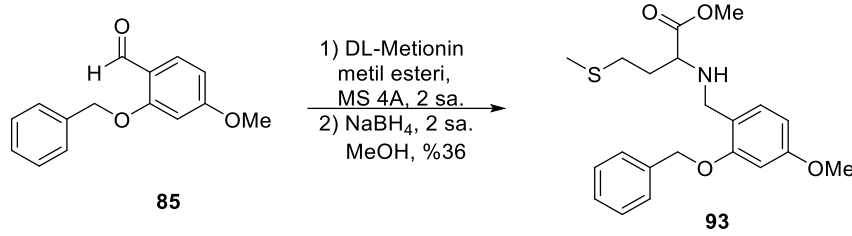


Şekil 3.6. Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) tirozinat (**92**)'nin Sentezi

3.4'deki genel yöntem 4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (**83**) ve DL-tirozin metil ester (**89**)'a uygulandı. Elde edilen reaksiyon karışımının ekstraksiyonu ve

sonrasında silikajel kolondan saflaştırılması sonucunda metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) tirozinat (**92**) %28 verimle elde edildi (Şekil 3.6).

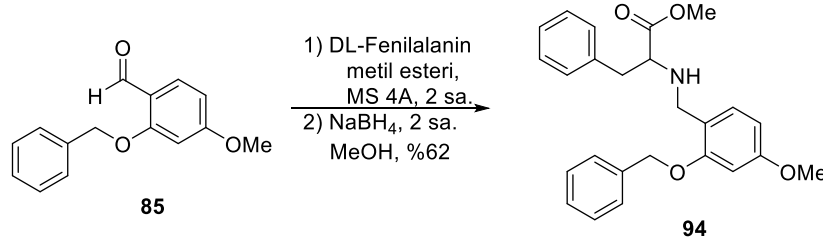
3.7. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) metiyoninat (**93**)'ün Sentezi



Şekil 3.7. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) metiyoninat (**93**)'ün Sentezi

3.4'deki genel yöntem 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehit (**85**) ve DL-metiyonin metil ester (**87**)'ye uygulandı. Elde edilen reaksiyon karışımının ekstraksiyonu ve sonrasında silikajel kolondan saflaştırılması sonucunda metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) metiyoninat (**93**) %36 verimle elde edildi (Şekil 3.7).

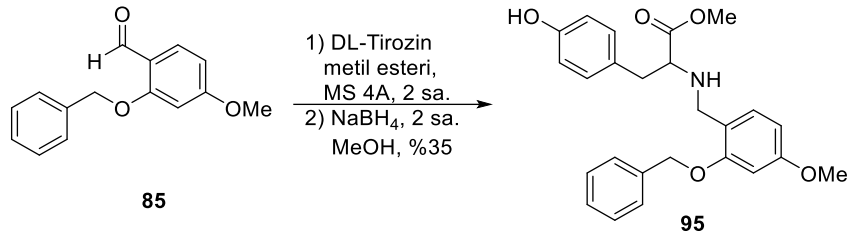
3.8. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) fenilalaninat (**94**)'ün Sentezi



Şekil 3.8. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) fenilalaninat (**94**)'ün Sentezi

3.4'deki genel yöntem 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehit (**85**) ve DL-fenilalanin metil ester (**88**)'e uygulandı. Elde edilen reaksiyon karışımının ekstraksiyonu ve sonrasında silikajel kolondan saflaştırılması sonucunda metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) fenilalaninat (**94**) %62 verimle sentezlenmiş oldu (Şekil 3.8).

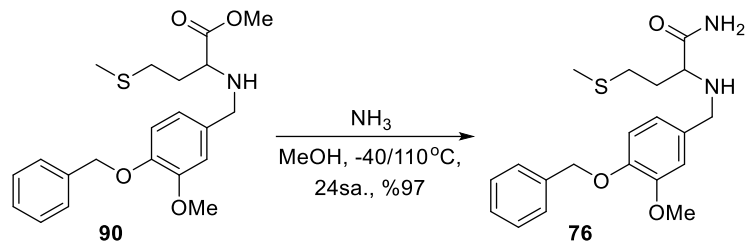
3.9. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) tirozinat (95)'in Sentezi



Şekil 3.9. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) tirozinat (95)'in Sentezi

3.4'deki genel yöntem 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehit (85)'e uygulandı ve 85'in DL-tirozin metil ester (89) ile reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon karışımının ekstraksiyonu ve kolon kromatografisiyle saflaştırılması sonucunda metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) tirozinat (95) %35 verimle elde edilmiş oldu (Şekil 3.9).

3.10. α -Aminoamit Sübstitüe Benziloksibenzen Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem: [2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-4-(metiltio) bütanamit (76)'nın Sentezi]

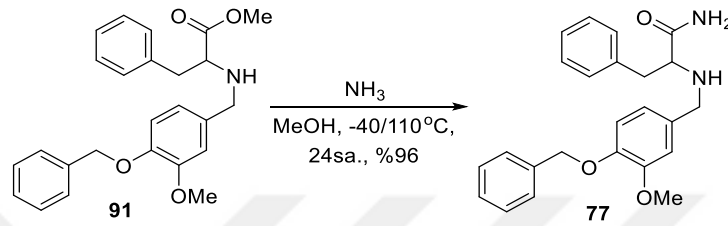


Şekil 3.10. 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-4-(metiltio) bütanamit (76)'nın Sentezi

Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) metiyonat (90) termoliz tüpünde MeOH içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımının sıcaklığı -40°C'ye sıvı azot ile ayarlandı. Balon içerisine alınmış NH₃ (g) çözücü karışımından geçirilerek termoliz tüpünün ağzı

kapatıldı ve reaksiyon karışımı 110°C'ye ısıtılarak 24 saat süreyle karışması sağlandı. Reaksiyon sonucunda reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı ve kristallendirme işlemleri sonucunda α -aminoamit türevi **76** %97 verimle beyaz katı halde sentezlendi (Şekil 3.10).

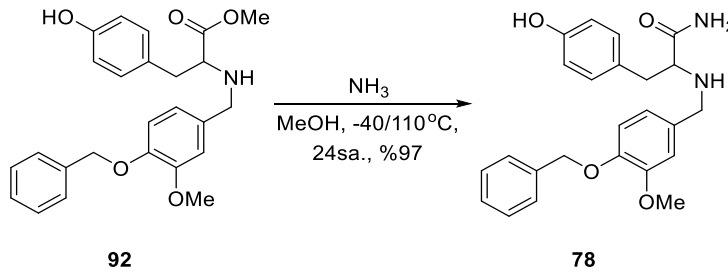
3.11. 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamit (**77**)'nin Sentezi



Şekil 3.11. 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamit (**77**)'nin Sentezi

α -Aminoamit sentezi için 3.10'da verilen genel yöntem metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) fenilalainat (**91**)'e uygulandı. Reaksiyon karışımının çözücüsünün uzaklaştırılması ve kristallendirme işlemlerinin sonucunda 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamit (**77**)'nin sentezi %96 verimle gerçekleştirildi (Şekil 3.11).

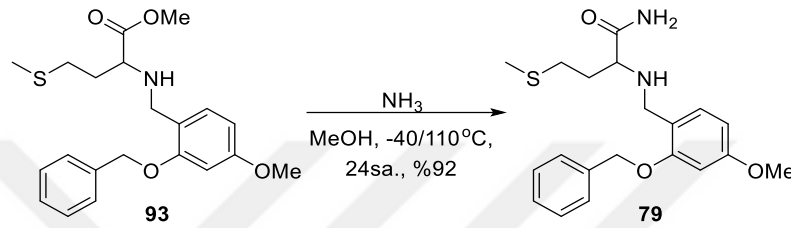
3.12. 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamit (**78**)'in Sentezi



Şekil 3.12. 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamit (**78**)'in Sentezi

α -Aminoamid sentezi için 3.10’da verilen genel yöntem metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) tirozinat (**92**)’ye uygulandı. Reaksiyon karışımının çözücüsünün uzaklaştırılmasının sonrasında kristallendirme işleminin yapılması sonucunda 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamid (**78**) %97 verimle elde edilmiş oldu (Şekil 3.12).

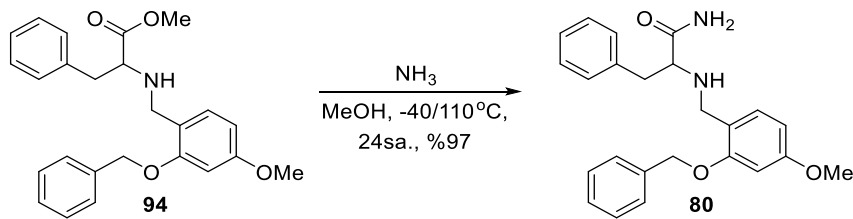
3.13. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-4-(metiltiyo) bütanamid (**79**)’un Sentezi



Şekil 3.13. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-4-(metiltiyo) bütanamid (**79**)’un Sentezi

3.10’da verilen genel yöntem metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) metiyoinat (**93**)’e uygulandı. Reaksiyon karışımının çözücüsünün uzaklaştırılmasıyla ve kristallendirme ile saflaştırma işleminin yapılması sonucunda 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-4-(metiltiyo) bütanamid (**79**) %92 verimle sentezlendi (Şekil 3.13).

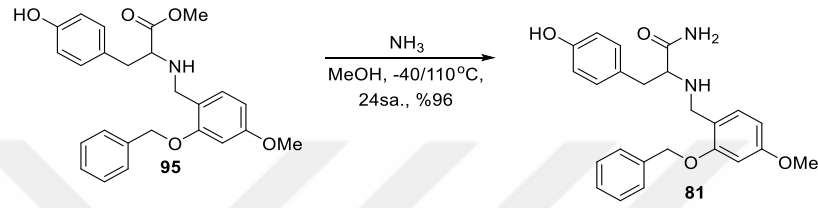
3.14. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamid (**80**)’nin Sentezi



Şekil 3.14. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamid (**80**)’nin Sentezi

Alt başlık 3.10’da verilen genel yöntem metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) fenilalainat (**94**)’e uygulandı. Reaksiyon karışımın çözücüsünün düşük basınçta uçurularak uzaklaştırılması ve kristallendirmeye saflaştırma işleminin yapılması neticesinde 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamit (**80**) %97 verimle elde edildi (Şekil 3.14).

3.15. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamit (**81**)’in Sentezi



Şekil 3.15. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamit (**81**)’in Sentezi

α -Aminoamit sentezi için 3.10’da verilen genel yöntem metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) tirozinat (**95**)’e uygulandı. Reaksiyon karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı ve kristallendirme yapıldı. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamit (**81**)’in sentezi %96 verimle gerçekleştirildi Şekil 3.15).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Perin 1966).

4.2. Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

Silika jel 60 (70-230 mesh ASTM) (Fluka)

4.3. Spektrumlar

4.3.1. ¹H-NMR Spektrumları

Bruker 400 MHz spektrometre

4.3.2. ¹³C-NMR Spektrumları

Bruker 100 MHz Spektrometre

4.3.3. IR Spektrumu

Thermo Fisher Scientific Nicolet iS-10 FTIR Spektrometre

4.3.4. Kütle spektrumları

AB Sciex API 4000 Qtrap

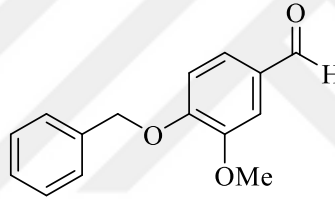
4.3.5 Erime Noktası Tayin Cihazı

Thermo Fisher Scientific IA9200

4.4. Benziloksibenzen Türevlerini Sentezi için Genel Yöntem: [4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (83)'ün Sentezi]

4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (**83**)'ün sentezi literatürde bilinmektedir (Xi *et al.*, 2016). Buna göre benzil bromür (**57**) (7.0 g, 40.93 mmol) alınarak DMF (20 ml) içerisinde çözüldü. Oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına sırasıyla K₂CO₃ (6.16 g, 44.56 mmol) ve 4-benziloksi-3-

metoksibenzaldehyt (**82**) (5.67 g, 37.29 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 100°C'ye ısıtılarak 3 saat karıştırıldı. TLC ile yapılan kontroller sonucunda reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Reaksiyon karışımının üzerine EtOAc (50 ml) eklendi ve ayırma hunisine alınarak üzerine H₂O (400 ml) ve sitrik asit (10 g) eklenerek ekstraksiyon yapıldı. Ayrılan organik faz H₂O (2x400 ml) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve adi süzgeç kâğıdından süzüldü. Ekstraksiyon işlemi sonrasında elde edilen organik fazın çözücüsü düşük basınçta evaporatör yardımıyla uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı %20 EtOAc-Hekzan çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucu 4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehyt (**83**) %88 verimle (8.01 g, 33.06 mmol) şeffaf kristal halde elde edildi. **83** bileşiğinin spektroskopik verileri literatür ile uyum içerisindedir (Cruz, 2005).

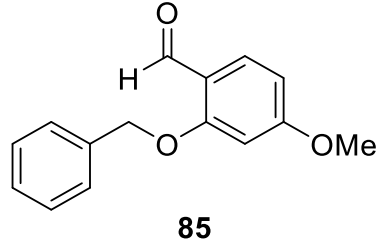


83

Erime Noktası: 73-75°C, **lit:** 74-75°C (Cruz, 2005).

4.5. 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehyt (**85**)'in Sentezi

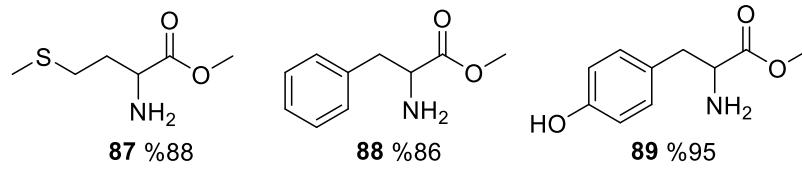
4.4'deki genel yöntem benzil bromür (**57**) (7.0 g, 40.93 mmol) ve 2-hidroksi-4-metoksi benzaldehyt (**84**)'e (5.67 g, 37,29 mol) uygulandı. Reaksiyon sonucu elde edilen kalıntı %20 EtOAc-Hekzan çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucu 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehyt (**85**) %67 verimle (6.10 g, 25.18 mmol) beyaz katı halde elde edildi. Spektroskopik verileri literatürle uyum içerisindedir (Mahanga, 2005)



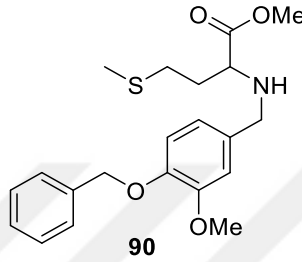
Erime Noktası: 55-57°C, **lit:** 54-56°C (Mahanga, 2005).

4.6. Amino Asitlerin Metil Ester Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem

DL-amino asit (1 eşd.), 100 ml'lik balon içine alınarak metanol (40 ml) içerisinde çözüldü ve üzerine SOCl_2 (4 eşd.) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 25°C'de 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon sonucu çözücü, düşük basınçta uzaklaştırılarak oluşan DL-amino asit metil ester hidrojen klorür tuzlarının pH'ları 1M NaOH ile pH=8'e ayarlandı ve EtOAc (3x25ml) ile ekstraksiyon işlemleri yapıldı. Toplanan organik fazların Na_2SO_4 üzerinden kurutulup çözücülerinin düşük basınçta uzaklaştırılması neticesinde ilgili DL-amino asit metil ester türevleri **87-89** %86-%95 gibi yüksek verimlerle elde edildi. Sentezi gerçekleştirilen DL-amino asit metil ester türevleri **87-89**'a herhangi ileri saflaştırma tekniği uygulanmadan aminoasit metil ester süstitüe benziloksibenzentürevlerinin sentezi için kullanıldı. Elde edilen DL-amino asit metil ester türevleri **87** (Vatèle, 2004), **88** (Omata *et al.*, 2004), **89** (Mandal *et al.*, 2007) literatürde de bilinmektedir. Sentezlenen bileşiklerin spektroskopik verileri literatür ile uyum içerisinde.



4.7. α -Aminoasit Metil Ester Sübstitüe Benziloksibenzen Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem: [Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) metiyonat (90)'ın Sentezi]



4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehyt (**83**) (1.42 g, 5.86 mmol) MeOH (50 ml) içerisinde çözüldü. Üzerine 4A moleküler sieve (1.0 g), DL-metiyonin metil esteri hidrojenklorür tuzu (**87**) (1.25 g, 5.86 mmol) ve NEt_3 (0.593 g, 5.86 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında manyetik olarak 2 saat karıştırıldı. TLC ile yapılan kontrol sonucunda reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldıktan sonra oluşan iminin indirgenmesi için reaksiyon karışımı buz banyosunda 0°C 'ye soğutuldu. Soğutulan reaksiyon karışımı üzerine NaBH_4 (0.295 g, 7.82 mmol) eklendi ve 25°C 'de 2 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Kalıntı CH_2Cl_2 (50 ml) içerisinde çözülerek karışımın pH'si 5'e ayarlandı ve CH_2Cl_2 (2x50 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Ekstraksiyon sonrasında elde edilen kalıntı silikajel kolonda %20 EtOAc/*n*-Hekzan çözücü sisteminde saflaştırıldı. Toplanan elüentler birleştirildi ve düşük basınçta evaporatör yardımıyla uzaklaştırıldı. Saflaştırılma işlemi sonucunda metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) metiyonat (**90**) %21 verimle (0.5 g, 1.28 mmol) kahverengi renkte jelimsi olarak elde edildi (Ek 1.1). **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm):** δ 7.47 – 7.24 (m, 5H, 5ArH), 6.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H, ArH), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 6.76 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H, ArH), 5.14 (s, 2H, OCH_2), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (AB sisteminin A kısmı, d, J = 12.8 Hz, 1H, NCH-Ha), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.56 (AB sisteminin B kısmı d, J = 12.9 Hz, 1H, NCH-

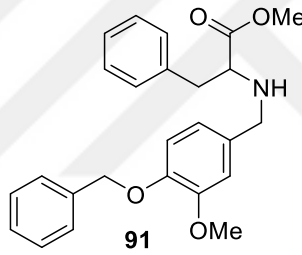
Hb), 3.39 (dd, $J = 8.0, 5.4$ Hz, 1H, CH), 2.69 – 2.60 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, CH-Ha'), 2.61 – 2.51 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH-Hb'), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.00 – 1.89 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, CH-Ha''), 1.83 (AB sisteminin B kısmı dtd, $J = 13.9$ ve 8.1 ve 5.9 Hz, 1H, CH-Hb''), 1.75 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 175.8 (CO), 149.8 (C), 147.4 (C), 137.4 (C), 133.2 (C), 128.6 (2CH), 127.89 (CH), 127.4 (2CH), 120.4 (CH), 114.0 (CH), 112.1 (CH), 71.2 (OCH₂), 59.5 (CH), 56.1 (OCH₃), 52.0 (OCH₃), 52.0 (NCH₂), 33.1 (CH₂), 30.7 (CH₂), 15.5 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3325, 3031, 2949, 2914, 2837, 1731, 1591, 1510, 1417, 1453, 1433, 1379, 1262, 1221, 1136, 1158, 1024.

LC-MS/MS (TIS) hesaplanan C₂₁H₂₇NO₄S: 389.5; bulunan: 390.3 (M+H)⁺, 391.4 (M+2H)⁺⁺.

4.8. Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) fenilalaninat (91)'in Sentezi



4.7'de α -aminoasit metil ester süstitüe benziloksibenzen türevlerinin sentezi için verilen genel yöntem 4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (**83**) (3 g, 4,95 mmol) ve DL-fenialanin metil ester tuzu (**88**)'e (1,07 g, 4,95 mmol) uygulandı. Kalıntı %40 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel kolonda saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonunda metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) fenilalaninat (**91**) %59 verimle (1,2 g, 2,96 mmol) beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.2).

Erime Noktası: 67-69°C

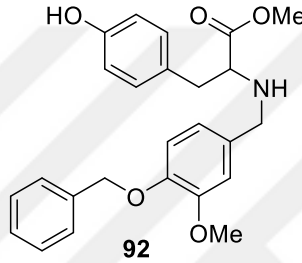
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.43 – 7.24 (m, 10H, 10ArH), 6.78-6.76 (m, 2H, 2ArH), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 5.13 (s, 2H, OCH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (AB sisteminin A kısmı, d, $J = 13.1$ Hz, 1H, NCH-Ha), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.57-3.50 (m, 2H, NCH-Hb ve CH), 2.99 – 2.89 (m, 2H, CH₂), 1.77 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 175.2 (CO), 149.8 (C), 147.3 (C), 137.6 (C), 137.4 (C), 132.9 (C), 129.3 (2CH), 128.6 (2CH), 128.5 (2CH), 127.9 (CH), 127.4 (2CH), 126.8 (CH), 120.3 (CH), 114.0 (CH), 111.9 (CH), 71.2 (OCH₂), 62.0 (CH), 56.0 (OCH₃), 51.9 (NCH₂), 51.8 (OCH₃), 39.9 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3333, 3061, 3028, 3002, 2948, 2840, 1731, 1604, 1591, 1558, 1510, 1496, 1462, 1453, 1417, 1379, 1333, 1262, 1222, 1197, 1158, 1136, 1080, 1024.

LC-MS/MS (TIS) hesaplanan C₂₅H₂₇NO₄: 405.19; bulunan: 406.5 (M+H)⁺, 407.1 (M+2H)⁺⁺, 408.6 (M+3H)⁺⁺⁺, 428.4 (M+Na)⁺, 444.4 (M+K)⁺.

4.9. Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) tirozinat (92)'nin Sentezi



4.7'de α-aminoasit metil ester süstitüe benziloksibenzen türevlerinin sentezi için verilen genel yöntem 4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (**83**) (1,2 g, 4,95 mmol) ve DL-tirozin metil ester tuzu (**89**)'a (2.16 g, 9.91 mmol) uygulandı. Kalıntı %50 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel kolonda saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonunda metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) tirozinat (**92**) %28 verimle (0.6 g, 1.42 mmol) beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.3).

Erime Noktası: 114-116°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2ArH), 7.36-7.33 (m, 2H, 2ArH), 7.30 -7.25 (m, 1H, ArH), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2ArH), 6.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, ArH), 6.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 6.68-6.65 (m, 3H, 3ArH), 5.12 (s, 2H, OCH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (AB sisteminin A kısmı, d, *J* = 13.0 Hz, 1H, NCH-Ha), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (AB sisteminin B kısmı, d, *J* = 13.0 Hz, 1H, NCH-Hb), 3.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 2.90 (AB sisteminin A kısmı, dd, *J* = 12.3 ve 5.0 Hz, 1H, CH-Ha'), 2.86 (AB sisteminin B kısmı, dd, *J* = 12.3 ve 5.7 Hz, 1H, CH-Hb'), eksik

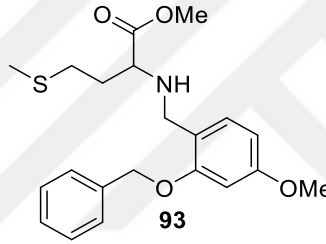
1.77 (bs, 1H, NH). OH piki H-D yer değiştirmesine uğramıştır. DMSO d6'da alınan NMR'da Ek1.3 içerisinde OH piki görülmektedir.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 175.3 (CO), 154.9 (C), 149.7 (C), 147.4 (C), 137.3 (C), 132.6 (C), 130.4 (2CH), 128.77 (C), 128.6 (2CH), 127.9 (CH), 127.4 (2CH), 120.6 (CH), 115.5 (2CH), 114.0 (CH), 112.1 (CH), 71.21 (OCH₂), 62.06 (CH), 56.0 (OCH₃), 51.9 (OCH₃), 51.87 (NCH₂), 38.80 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3285, 3061, 3036, 3006, 2948, 2864, 2809, 2749, 2684, 2608, 2516, 2304, 1721, 1614, 1591, 1558, 1517, 1463, 1454, 1420, 1387, 1361, 1337, 1311, 1296, 1263, 1227, 1203, 1162, 1138, 1103, 1076, 1004, 1025.

LC-MS/MS (TIS) hesaplanan C₂₅H₂₇NO₅: 421.4; bulunan: 422.4 (M+H)⁺, 444.4 (M+Na)⁺.

4.10. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) metoinat (93)'n Sentezi



4.7'de α-aminoasit metil ester sübstitüe benziloksibenzen türevlerinin sentezi için verilen genel yöntem 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehit (**85**) (0,95 g, 3,92 mmol) ve DL-metiyonin metil ester tuzu (**87**)'ye (0,78 g, 3,92 mmol) uygulandı. Kalıntı %20 etilasetat-hekzan czc sisteminde silikajel kolonda saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonunda metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) metiyonat (**93**) %36 verimle (0,6 g, 1,42 mmol) şeffaf jelimsi halde elde edildi (Ek 1.4).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.46 – 7.32 (m, 5H, 5ArH), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 6.50 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, ArH), 6.44 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H, ArH), 5.06 (s, 2H, OCH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (d, *J* = 2.5 Hz, NCH₂), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (dd, *J* = 7.2, 5.7 Hz, 1H, CH), 2.54 – 2.50 (m, 2H, CH₂), 2.04 (s, 3H, CH₃), 1.95-1.77 (m, 3H, CH₂ ve NH).

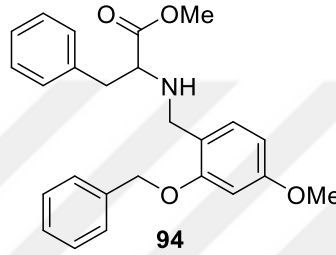
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 175.4 (CO), 160.1 (C), 157.8 (C), 136.9 (C), 130.6 (C), 128.6 (2CH), 127.9 (CH), 127.3 (2CH), 120.7 (CH), 104.2 (CH), 99.8 (CH),

70.0 (OCH₂), 59.7 (CH), 55.4 (OCH₃), 51.7 (OCH₃), 47.2 (NCH₂), 32.8 (CH₂), 30.5 (CH₂), 15.4 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3335, 3063, 3031, 2997, 2948, 2916, 2835, 1731, 1683, 1611, 1588, 1558, 1540, 1505, 1455, 1431, 1379, 1332, 1287, 1258, 1194, 1159, 1038, 1126, 1025.

LC-MS/MS (TIS) hesaplanan C₂₁H₂₇NO₄S: 389,2; bulunan: 390.0 (M+H)⁺, 412.1 (M+Na)⁺, 428.1 (M+K)⁺.

4.11. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) fenilalaninat (**94**)'ün Sentezi



4.7'de α -aminoasit metil ester süstitüe benziloksibenzen türevlerinin sentezi için verilen genel yöntem 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehit (**85**) (1,2 g, 4,95 mmol) ve DL-fenilalanin metil ester tuzu (**88**)'a (1,78 g, 8,26 mmol) uygulandı. Kalıntı %40 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel kolonda saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonunda metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) fenilalaninat (**94**) %62 verimle (1,25 g, 3,08 mmol) sarı jelimsi halde elde edildi (Ek 1.5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.36-7.11 (m, 11H, 11ArH), 6.49 (s, 1H, ArH), 6.43, (dd, J = 8.3 ve 1.5 Hz, ArH), 4.89 (AB Sistemi A kısmı, d, J = 11.8, 1H, CH-Ha), 4.84 (AB Sistemi B kısmı, d, J = 11.8, 1H, CH-Hb), 3.89 (AB Sistemi A kısmı, d, J = 13.4, 1H, CH-Ha'), 3.75 (AB Sistemi B kısmı, d, J = 13.4, 1H, CH-Hb'), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (t, J = 6.9, 1H, CH), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 2.99 (AB Sistemi A kısmı, dd, J = 14.4 ve 7.3 Hz 1H, CH-Ha''), 2.93 (AB Sistemi B kısmı, dd, J = 13.7 ve 7.8 Hz 1H, CH-Hb''), 2.22 (bs, 1H, NH).

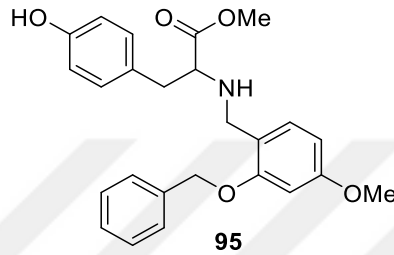
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 174.9 (CO), 160.1 (C), 157.7 (C), 137.4 (C), 137.0 (C), 130.6 (CH), 129.1 (2CH), 128.5 (2CH), 128.4 (2CH), 127.8 (CH), 127.2

(2CH), 126.6 (CH), 120.5 (C), 104.1 (CH), 99.8 (CH), 69.8 (OCH₂), 61.9 (CH), 55.4 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 47.3 (NCH₂), 39.7 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3342, 3062, 3028, 3001, 2948, 2864, 2835, 1732, 1611, 1587, 1505, 1454, 1441, 1379, 1332, 1287, 1258, 1194, 1160, 1128, 1037, 1025.

LC-MS/MS (TIS) hesaplanan C₂₅H₂₇NO₄: 405.2; bulunan: 406.2 (M+H)⁺, 428.2 (M+Na)⁺, 444.2 (M+K)⁺.

4.12. Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) tirozinat (95)'in Sentezi



4.7'de α -aminoasit metil ester süstitüe benziloksibenzen türevlerinin sentezi için verilen genel yöntem 2-hidroksi-4-metoksi benzaldehit (**85**) (0.9 g, 3.71 mmol) ve DL- tirozin metil ester tuzuna (0.86 g, 3.71 mmol) uygulandı. Kalıntı %50 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel kolonda saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonunda metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) tirozinat (**95**) %35 verimle (0.56 g, 1.33 mmol) açık sarı renkte jelimsi halde elde edildi (Ek 1.6).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.35-7.27 (m, 5H, 5ArH), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2ArH), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2ArH), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H, ArH), 6.38 (dd, J = 8.2 ve 2.3 Hz, 1H, ArH), 4.91 (d, 1H, J = 4.9 Hz, OCH-Ha), 4.89 (d, 1H, J = 4.9 Hz, OCH-Hb), 3.81 (AB sisteminin A kısmı, d, J = 13.3 Hz, 1H, NCH-Ha'), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (AB sisteminin B kısmı, d, J = 13.3 Hz, 1H, NCH-Hb'), 3.49-3.43 (m, 4H, CH ve OCH₃), 2.88-2.78 (m, 2H, CH₂). OH ve NH piki H-D yer değiştirmesine uğramıştır. DMSO d₆'da alınan NMR'da **Ek 1.6** içerisinde OH piki görülmektedir.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 174.8 (CO), 160.2 (C), 157.8 (C), 155.2 (C), 136.8 (C), 130.9(CH), 130.1 (2CH), 128.6 (2CH), 128.0 (C), 127.9 (CH), 127.2 (2CH),

119.7 (C), 115.6 (2CH), 104.1 (CH), 99.8 (CH), 69.8 (OCH₂), 61.9 (CH), 55.4 (OCH₃), 51.7 (OCH₃), 47.3 (NCH₂), 38.5 (CH₂).

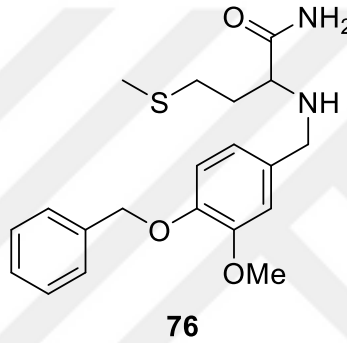
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3308, 3055, 3032, 3004, 2950, 2837, 1732, 1611, 1588, 1506, 1454, 1443, 1374, 1338, 1288, 1263, 1215, 1195, 1161, 1039, 1129, 1024.

LC-MS/MS (TIS) hesaplanan C₂₅H₂₇NO₅: 421.2; bulunan: 422.2 (M+H)⁺, 444.2 (M+Na)⁺.

4.13. α -Aminoamit Sübstitüe Benziloksibenzen Türevlerinin Sentezi için Genel

Yöntem: [2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-4-(metiltio) bütanamit

(76)'nın Sentezi]



Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) metiyoninat (**90**) (0.189 g, 0.485 mmol) MeOH (3 ml) içerisinde termoliz tüpün içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımının sıcaklığı -40 °C'ye sıvı azot ile ayarlandı. Balon içerisine alınmış NH₃ (g) (2L) çözücü karışımından geçirilerek termoliz tüpünün ağzı kapatıldı ve reaksiyon karışımı 110°C'ye ısıtılarak 24 sa. süreyle manyetik olarak karışması sağlandı. Reaksiyon sonucunda reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Sonrasında EtOAc-Hekzan çözücü sisteminde kristallendirildi. Bileşik **76**'nın %97 verimle (0.177 g, 0.473 mmol) kahve renkli katı halde sentezlendiği belirlendi (Ek 1.7).

Erime Noktası: 196-198°C.

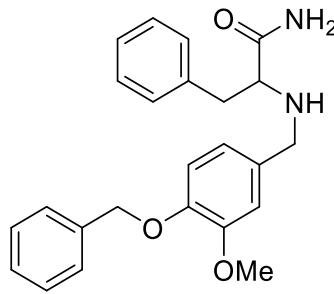
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.44 – 7.30 (m, 5H, ArH), 6.94 (bs, 1H, NH-Ha), 6.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H, ArH), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 6.77 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H, ArH), 5.55 (bs, 1H, NH-Hb), 5.14 (s, 2H, OCH₂), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (AB sisteminin A kısmı, d, J = 13.0 Hz, 1H, NCH-Ha), 3.56 (AB sisteminin B kısmı d, J = 13.0 Hz, 1H, NCH-Hb), 3.29 (dd, J = 7.0, 5.7 Hz, 1H, CH), 2.64 – 2.58 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, CH-Ha'), 2.57 – 2.52 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH-Hb'), 2.09 – 1.84 (m, 6H, CH₃, CH₂ ve NH).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD, ppm): δ 178,9 (CO), 151.3 (C), 148.9 (C), 138.8 (C), 133.66 (C), 129.5 (2CH), 128.9 (CH), 128.7 (2CH), 122.1 (CH), 115.7 (CH), 113.9 (CH), 72.28 (OCH₂), 61.43 (CH), 56.52 (OCH₃), 52.54 (CH₂), 34.02 (CH₂), 31.27 (SCH₂), 15.23 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3421, 3308, 3187, 3062, 3032, 2914, 2832, 1662, 1606, 1590, 1510, 1453, 1418, 1382, 1330, 1260, 1223, 1137, 1008.

LC-MS/MS (TIS) hesaplanan C₂₀H₂₆N₂O₃S: 374,2; bulunan: 375.4 (M+H)⁺, 413.3 (M+K)⁺.

4.14. 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamit (77)'nin Sentezi



77

4.13'de verilen genel yöntem metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) fenilalaninat (91)'e (0.25 g, 0.61 mmol) uygulandı. Reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Sonrasında EtOAc-Hekzan çözücü sisteminde kristallendirildi ve 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamit (77) %96 verimle (0.23 g, 0.592 mmol) beyaz renkli katı halde elde edildi (Ek 1.8).

Erime Noktası: 124-126°C

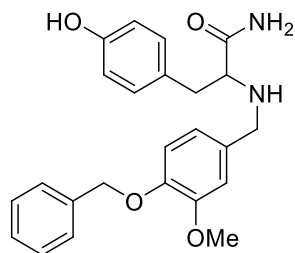
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.43 – 7.24 (m, 8H, ArH), 7.16 – 7.14 (m, 2H, 2ArH), 7.09 (bs, 1H, NH-Ha), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 6.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H, ArH), 6.53 (dd, J = 8.1 ve 1.8 Hz, 1H, ArH), 5.43 (bs, 1H, NH-Hb), 5.13 (s, 2H, OCH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (AB sisteminin A kısmı, d, J = 13.3 Hz, 1H, NCH-Ha), 3.47 (AB sisteminin B kısmı, d, J = 13.3 Hz, 1H, NCH-Hb), 3.36 (dd, J = 9.7 ve 4.2 Hz, 1H, CH), 3.21 (AB sisteminin A kısmı, dd, J = 13.9 ve 4.2 Hz, 1H, CH-Ha), 2.75 (AB sisteminin B kısmı, d, J = 13.9 ve 9.7 Hz, 1H, CH-Hb), 1.66 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, Acetone-d₆): δ 176.5 (CO), 150.8 (C), 148.3 (C), 139.5 (C), 138.8 (C), 134.4 (C), 130.2 (2CH), 129.2 (2CH), 129.1 (2CH), 128.5 (CH), 128.5 (2CH), 127.2 (CH), 120.9 (CH), 115.0 (CH), 113.1 (CH), 71.5 (OCH₂), 63.6 (CH), 56.1 (OCH₃), 52.4 (NCH₂), 40.2 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3361, 3189, 3061, 3029, 2923, 2851, 1651, 1604, 1591, 1512, 1495, 1464, 1453, 1418, 1380, 1334, 1259, 1223, 1156, 1137, 1028, 1007.

LC-MS/MS (TIS) hesaplanan C₂₄H₂₆N₂O₃: 390.2; bulunan: 391.4 (M+H)⁺, 392.3 (M+2H)⁺⁺, 413.4 (M+Na)⁺, 429.4 (M+K)⁺.

4.15. 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamit (78)'in Sentezi



78

4.13'de verilen genel yöntem metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) fenilalainat (91)'e (0.25 g, 0.61 mmol) uygulandı. Reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Sonrasında EtOAc-Hekzan çözücü sisteminde kristallendirildi ve 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil)

propanamit (**78**) %97 verimle (0,177 g, 0,436 mmol) katı ve kahverenkli halde elde edildi (Ek 1.9).

Erimme Noktası: 213-215°C

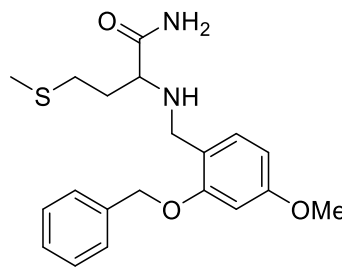
¹H-NMR (400 MHz, MeOD, ppm): 7.46-7.29 (m, 5H, ArH), 7.15-7.07 (m, 3H, 3ArH), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 6.97 (dd, *J* = 8.3 ve 1.9 Hz, 1H, ArH), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2ArH) 5.15 (s, 2H, OCH₂), 4.89 (s, MeOD'den gelen H₂O, NH, NH₂ ve OH), 4.10 (s, 2H, NCH₂), 3.99 (dd, *J* = 8.3 ve 6.3 Hz, 1H, NCH), 3.90(s, 3H, OCH₃), 3.16 (AB sisteminin A kısmı, dd, *J* = 13.8 ve 6.2 Hz, 1H, CH-Ha), 3.06 (AB sisteminin B kısmı, dd, *J* = 13.8 Hz ve 6.2, 1H, CH-Hb).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD, ppm): δ 168.7 (CO), 156.2 (C), 149.4 (C), 148.5 (C), 136.3 (C), 129.6 (2CH), 127.4 (2CH), 126.9 (CH), 126.6 (2CH), 123.7 (C), 122.56 (C), 122.1 (CH), 114.6 (2CH), 113.4 (CH), 112.9 (CH), 69.8 (NCH₂), 60.0 (NCH), 49,5 (CH₂) 54.5 (OCH₃), 34.9 (CH₂).

IR (MeOH, cm⁻¹): 3273, 3177, 3031, 2938, 2785, 2359, 1716, 1683, 1653, 1646, 1635, 1613, 1593, 1576, 1569, 1558, 1539, 1515, 1489, 1456, 1424, 1386, 1339, 1317, 1266, 1235, 1169, 1142, 1027, 1003.

LC-MS/MS (TIS) hesaplanan C₂₄H₂₆N₂O₄: 406.2; bulunan: 407.4 (M+H)⁺, 429.2 (M+Na)⁺, 445.3 (M+K)⁺.

4.16. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-4-(metiltio) bütanamit (**79**)'un Sentezi



79

4.13'de verilen genel yöntem metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) metiyoninat (**93**)'e (0.152 g, 0.39 mmol) uygulandı. Reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Sonrasında EtOAc-Hekzan çözücü sisteminde

bütanamit (**80**) %97 verimle (0.15 g, 0.38 mmol) beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.11).

Erime Noktası: 109-111°C.

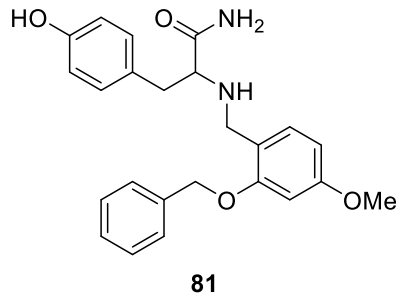
¹H-NMR (400 MHz, MeOD, ppm): 7.30-6.97 (m, 11H, 10ArH ve NH-Ha), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 6.34 (s, 1H, ArH), 6.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 5.41 (bs, 1H, NH-Hb), 4.76 (AB Sistemi A kısmı d, $J = 11.1$ Hz, 1H, OCH-Ha), 4.70 (AB sistemi B kısmı, d, $J = 11.1$ Hz, 1H, OCH-Hb), 3.74 (AB sistemi A kısmı, d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH-Ha'), 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.28-3.25 (m, 2H, CH-Hb' ve CH), 3.09 (AB sistemi A kısmı, dd, $J = 13.6$ ve 11.2 Hz, 1H, CH-Ha''), 2.53 (AB sistemi A kısmı, dd, $J = 13.6$ ve 10.8 Hz, 1H, CH-Hb''), 1.91 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD, ppm): δ 179.5 (CO), 162.0 (C), 159.2 (C), 138.8 (C), 138.6 (C), 132.0 (CH), 130.2 (2CH), 129.7 (2CH), 129.67 (2CH), 129.0 (CH), 128.6 (2CH), 127.9 (CH), 120.8 (C), 105.5 (CH), 100.9 (CH), 70.9 (OCH₂), 63.4 (CH), 55.9 (OCH₃), 48.00 (NCH₂), 40.7 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3396, 3253, 3198, 3061, 3087, 3028, 2934, 2913, 2861, 2835, 2501, 2403, 1662, 1611, 1587, 1559, 1540, 1505, 1454, 1422, 1440, 1384, 1335, 1289, 1261, 1212, 1194, 1161, 1128, 1083, 1039, 1027.

LC-MS/MS (TIS) hesaplanan C₂₄H₂₆N₂O₃: 390.2; bulunan: 391.1 (M+H)⁺, 413.1 (M+Na)⁺, 429.1 (M+K)⁺.

4.18. 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamit (**81**)'in Sentezi



81

Yukarıda **4.13**'de verilen genel yöntem metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) tirozinat (**95**)'e (0.14 g, 0.33 mmol) uygulandı. Reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Sonrasında EtOAc-Hekzan çözücü sisteminde kristallendirildi.

2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) porpanamit (**81**) %96 verimle (0.13 g, 0.31 mmol) sarı jelimsi halde elde edildi (Ek 1.12).

¹H-NMR (400 MHz, MeOD, ppm): 7.27-7.19 (m, 7H, 5ArH, NH-Ha ve OH), 6.84(d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 6.78 (d, $J = 8.3$, 2H, 2ArH), 6.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 6.37(d, $J = 2.2$ Hz, 1H, ArH), 6.29 (dd, $J = 8.2$, 2.2 Hz, 1H, ArH), 5.03 (s, 1H, NH-Hb), 4.79 (AB sistemi A kısmı, d, $J = 11.1$ Hz, OCH-Ha), 4.75 (AB sistemi B kısmı, d, $J = 11.1$ Hz, OCH-Hb), 3.72 (AB sistemi A kısmı, d, $J = 12.8$, 1H, CH-Ha'), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.24 (AB sistemi B kısmı, d, $J = 12.7$ Hz, CH-Hb'), 3.20 (dd, $J = 10.2$ ve 3.9 Hz, 1H, CH), 2.97 (AB sistemi A kısmı, dd, $J = 14.0$, 3.7 Hz, 1H, CH-Ha''), 2.67 (bs, 1H, NH), 2.44 (AB sistemi B kısmı, dd, $J = 14.0$, 10.2 Hz, 1H, CH-Hb''').

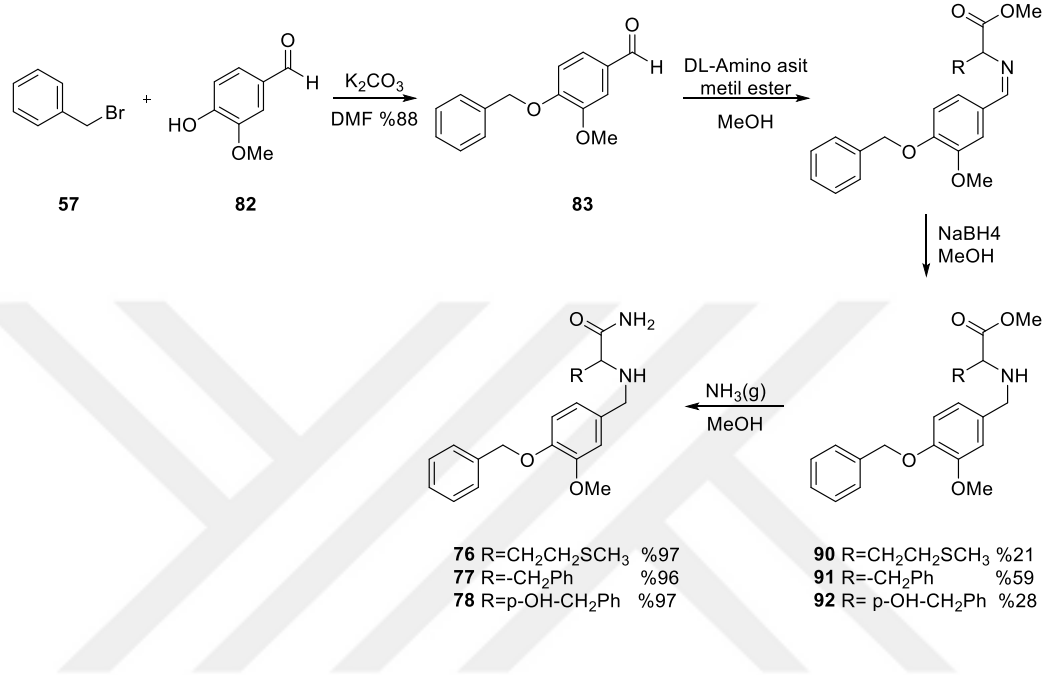
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 177.9 (CO), 160.4 (C), 157.7 (C), 155.3 (C), 136.4 (C), 130.9 (CH), 130.0 (2CH), 128.7 (2CH), 128.4 (C), 128.3 (CH), 127.9 (2CH), 119.8 (C), 115.7 (2CH), 104.00 (CH), 99.8 (CH), 70.0 (OCH₂), 62.8 (CH), 55.40 (OCH₃), 48.2 (NCH₂), 38.5 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3335, 3062, 3031, 2931, 2836, 1663, 1610, 1588, 1558, 1506, 1453, 1377, 1330, 1287, 1241, 1194, 1160, 1127, 1113, 1039, 1024.

LC-MS/MS (TIS) hesaplanan C₂₄H₂₆N₂O₄: 406.2; bulunan: 407.2 (M+H)⁺, 408.2 (M+2H)⁺⁺, 429.3 (M+Na)⁺.

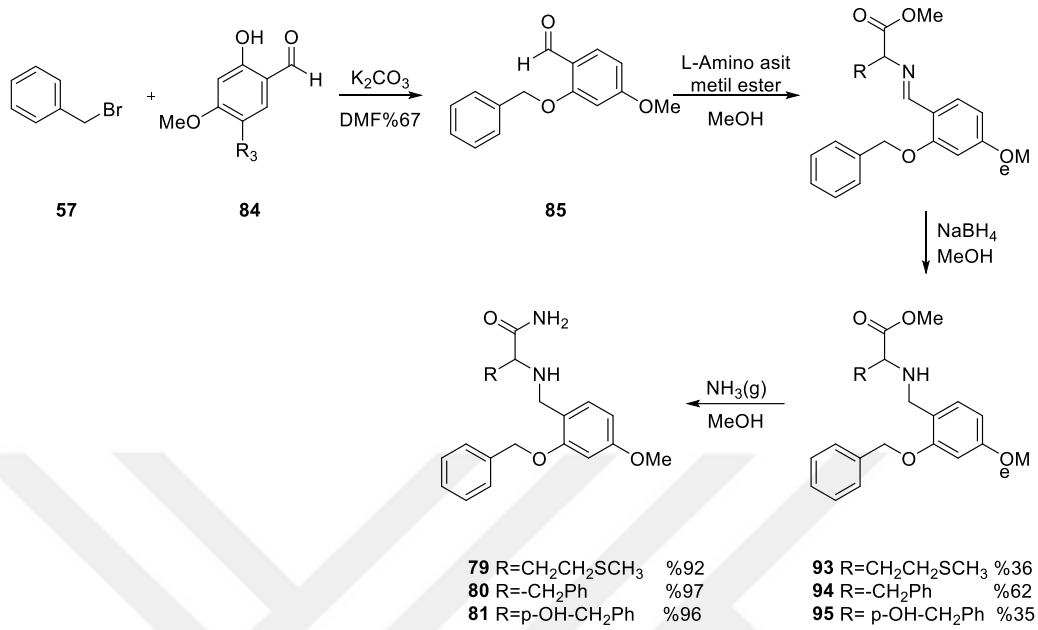
5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez kapsamında safinamit (39) analogu altı yeni α -aminoamit türevinin sentezleri gerçekleştirildi.



Şekil 5.1. Sentezlenen Safinamit Analogları 76, 77, 78

Benzil bromür (57) ile 4-hidroksi-3-metoksi benzaldehit (82)'nin reaksiyonundan 4-(benziloksi)-3-metoksibenzaldehit (83) %88 verim ile elde edildi. Benziloksi benzaldehit (83)'ün DL-metiyonin metil esteri (87), DL-fenilalanin metil esteri (88) ve DL-tirozin metil esteri (89) ile ayrı ayrı reaksiyonlarından amino asit metil ester süstitüe benziloksibenzen türevleri 90, 91 ve 92 %21-%59 arasında değişen verimlerle sentezlendi. Metil ester türevleri 90-92'nin amonyak ile olan reaksiyonundan α -aminoamit türevleri olan 76, 77 ve 78 yüksek verimlerle elde edildi (Şekil 5.1).



Şekil 5.2. Sentezlenen Safinamid Analogları 79-81

Hedeflediğimiz diğer α -aminoamid türevlerinin sentezinde ise, benzil bromür (57) ile 2-hidroksi-4-metoksi benzaldehit (84)'ün reaksiyonundan 2-(benziloksi)-4-metoksibenzaldehit (85) %67 verimle sentezlendi. 85 ile DL-metiyonin metil esteri (87), DL-fenilalanin metil esteri (88) ve DL-tirozin metil esteri (89) ile ayrı ayrı reaksiyonlarından metil ester türevleri 93, 94 ve 95 bileşikleri sırasıyla %36, %62 ve %35 gibi verimlerde elde edildi. Amino asit metil ester türevleri olan 93-95'in amonyak ile reaksiyonundan α -aminoamid türevleri 79-81 %92-%97 arasında yüksek verimlerle elde edildi (Şekil 5.2).

Sonuç olarak bu tez kapsamında Parkinson hastalığında kullanılan safinamid (39) ilacının yeni türevleri yüksek verimlerle etkin bir yöntemle sentezlemiş oldu. Sentezlenen bu bileşiklerin de safinamid (39) gibi MAO inhibitörü olabileceği öngörülmektedir. Ayrıca bu sentetik yöntemler ileri sentetik ve biyolojik aktivite çalışmalarında yol gösterici olacaktır. Ayrıca sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin MAO-A ve MAO-B enzim inhibisyon çalışmaları da hedeflenmektedir. İyi bir inhibisyon etkisinin görülmesi ise ileri hayvan deneylerinin yapılması ile sağlanacaktır.

KAYNAKLAR

- Akbayır, E., Şen, M., Ay, U., Şenyer, S., Tüzün, E., Küçükali, C. İ. 2017. Parkinson hastalığının etyopatogenezi. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 7(13), 1-23.
- Akhtar, M. J., Yar, M. S., Grover, G., Nath, R. 2020. Neurological and psychiatric management using COMT inhibitors: A review. *Bioorganic chemistry*, 94, 103418.
- Anderson, M. C., Hasan, F., McCrodden, J. M., Tipton, K. F. 1993. Monoamine oxidase inhibitors and the cheese effect. *Neurochemical research*, 18 (11), 1145-1149.
- Armstrong, M. J., Okun, M. S. 2020. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*, 323(6), 548-560.
- Bayülkem, K., Torun, F. 2007. Parkinson Hastalığında Depresyonun Tedavisi. *Yeni Symposium Journal*, Cilt 45 | Sayı 1
- Berktaş, F., Kiroğlu, O., Aksu, F. 2017. Antidepresan İlaçların Öğrenme ve Bellek Mekanizmasına Etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26(2), 178-206.
- Binda, C., Hubálek, F., Li, M., Herzig, Y., Sterling, J., Edmondson, D. E., & Mattevi, A. 2004. Crystal structures of monoamine oxidase B in complex with four inhibitors of the N-propargylaminoindan class. *Journal of medicinal chemistry*, 47(7), 1767-1774.
- Broadley, K.J. 2010. The vascular effects of trace amines and amphetamines. *Pharmacology & therapeutics*, 125(3), 363-375.
- Chandak, C. 2009. Orally dissolving film of selegiline hydrochloride (Doctoral dissertation, Long Island University, The Brooklyn Center).
- Chang, C., Ramphul K. 2021. Amantadine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499953/> (25.05.2021)
- ClinCalc. 2021. The Top 300 of 2021. <https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>, (25.05.2021).
- Crosby, N. J., Deane, K., Clarke, C. E. 2003. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Cruz, M. P. 2017. Xadago (Safinamide): A Monoamine oxidase B inhibitor for the adjunct treatment of motor symptoms in Parkinson's disease. *Pharmacy and Therapeutics*, 42(10), 622.64.
- Cummings, J. L. 1992. Depression and Parkinson's disease: a review. *The American journal of psychiatry*. 149(4), 443-454.
- Çolakoğlu, Z. 2020. Hareket bozukluklarında laboratuvar incelemeleri ve algoritmik yaklaşım içinde Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi (Edt: Raif

Çakmur).[https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/parkinson_iki%20renk%20ayarl%C4%B1%20\(1\).pdf](https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/parkinson_iki%20renk%20ayarl%C4%B1%20(1).pdf), (26.05.2021).

- Del Carmen Cruz, M., Tamariz, J. 2005. An efficient synthesis of benzofurans and their application in the preparation of natural products of the genus *Calea*. *Tetrahedron*, 61(42), 10061-10072.
- Denis, P., Jean, A., Croizy, J. F., Mortreux, A., Petit, F. 1990. "Regiocontrolled and stereocontrolled carbon-carbon bond formation via linear dimerization of conjugated dienes catalyzed by nickel-aminophosphinite complexes" *Journal of the American Chemical Society*, 112(3), 1292-1294.
- Fariello, R. G. 2007. Safinamide. *Neurotherapeutics*, 4(1), 110-116.
- FDA. 2015. Permax, Pergolide Mesylate. <https://www.fda.gov/cder/drug/advisory/pergolide.html> (25.05.2021).
- Florida Legislature. 2020. Drug Abuse Prevention And Control. http://leg.state.fl.us/statutes/index.cfm?App_mode=Display_Statute&URL=0800-0899/0893/0893.html, (25.05.2021)
- Gnerre, C., Catto, M., Leonetti, F., Weber, P., Carrupt, P. A., Altomare, C., Testa, B. 2000. "Inhibition of monoamine oxidases by functionalized coumarin derivatives: biological activities, QSARs, and 3D-QSARs", *Journal of medicinal chemistry*, 43(25), 4747-4758
- Gobert, A., Di Cara, B., Cistarelli, L., Millan, M. J. 2003. Piribedil enhances frontocortical and hippocampal release of acetylcholine in freely moving rats by blockade of α 2A-adrenoceptors: a dialysis comparison to talipexole and quinelorane in the absence of acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305(1), 338-346.
- Goetz, C. G., Koller, W. C., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Brin, M. F., ... & Tolosa, E. 2002. DA agonists-Ergot derivatives: Lisuride. *Movement Disorders*, 17(SUPPL. 4).
- Guimarães, J., Matos, E., Rosas, M. J., Vieira-Coelho, A., Borges, N., Correia, F., ... & Garrett, C. 2009. Modulation of nutritional state in Parkinsonian patients with bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Journal of neurology*, 256(12), 2072-2078.
- Gupta, V., Khan, A. A., Sasi, B. K., & Mahapatra, N. R. 2015. Molecular mechanism of monoamine oxidase A gene regulation under inflammation and ischemia-like conditions: key roles of the transcription factors GATA 2, Sp1 and TBP. *Journal of neurochemistry*, 134(1), 21-38.
- Hall-Flavin D.K. 2018. MAOIs and diet: Is it necessary to restrict tyramine? <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/expert-answers/maois/faq-20058035> (25.05.2021)

- Howard, S. T., Hursthouse, M. B., Lehmann, C. W., & Poyner, E. A. 1995. Experimental and theoretical determination of electronic properties in L-dopa. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 51(3), 328-337.
- Joo, S. R., Lim, I. K., Kim, S. H. 2020. An alternative route for boron phenoxide preparation from arylboronic acid and its application for CO bond formation. *Tetrahedron Letters*, 61(34), 152197.
- Kulma, A., Szopa, J. 2007. Catecholamines are active compounds in plants. *Plant Science*, 172(3), 433-440.
- Lan, J. S., Xie, S. S., Huang, M., Hu, Y. J., Kong, L. Y., Wang, X. B. 2015. "Chromanones: selective and reversible monoamine oxidase B inhibitors with nanomolar potency", *MedChemComm*, 6(7), 1293-1302.
- Lan, J. S., Zhang, T., Liu, Y., Zhang, Y., Hou, J. W., Xie, S. S., Cai, Z. Z. 2017. "Synthesis and evaluation of small molecules bearing a benzyloxy substituent as novel and potent monoamine oxidase inhibitors" *MedChemComm*, 8(2), 471-478.
- Laux, G., Volz, H. P., Möller, H. J. 1995. Newer and older monoamine oxidase inhibitors. *CNS drugs*, 3(2), 145-158.
- Legoabe, L. J., Petzer, A., Petzer, J. P. 2012. "Selected C7-substituted chromone derivatives as monoamine oxidase inhibitors", *Bioorganic chemistry*, 45, 1-11.
- Legoabe, L. J., Petzer, A., Petzer, J. P. 2012. "Selected chromone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase", *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22(17), 5480-5484.
- Mahanga, G. M., Akenga, T. O., Lwande, W., & Ndiege, I. O. 2005. 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyde: larvicidal structure-activity studies. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 19(1), 61-68.
- Mandal, P. K., McMurray, J. S. 2007. Pd–C-induced catalytic transfer hydrogenation with triethylsilane. *The Journal of organic chemistry*, 72(17), 6599-6601.
- Medlineplus.2021. Apomorphine Injection.
<https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a604020.html> (25.05.2021)
- Mohammadinezhad, A., Akhlaghinia, B. 2020. Co II Immobilized on Aminated Magnetic-Based Metal–Organic Framework: An Efficient Heterogeneous Nanostructured Catalyst for the C–O Cross-Coupling Reaction in Solvent-Free Conditions. *Catalysis Letters*, 150(2), 332-352.
- Mullard, A. 2017. FDA approves first deuterated drug. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(5), 305.
- Muthukrishnan, M. 2014. WO 2014 178083: An improved synthesis of anti-parkinson agent

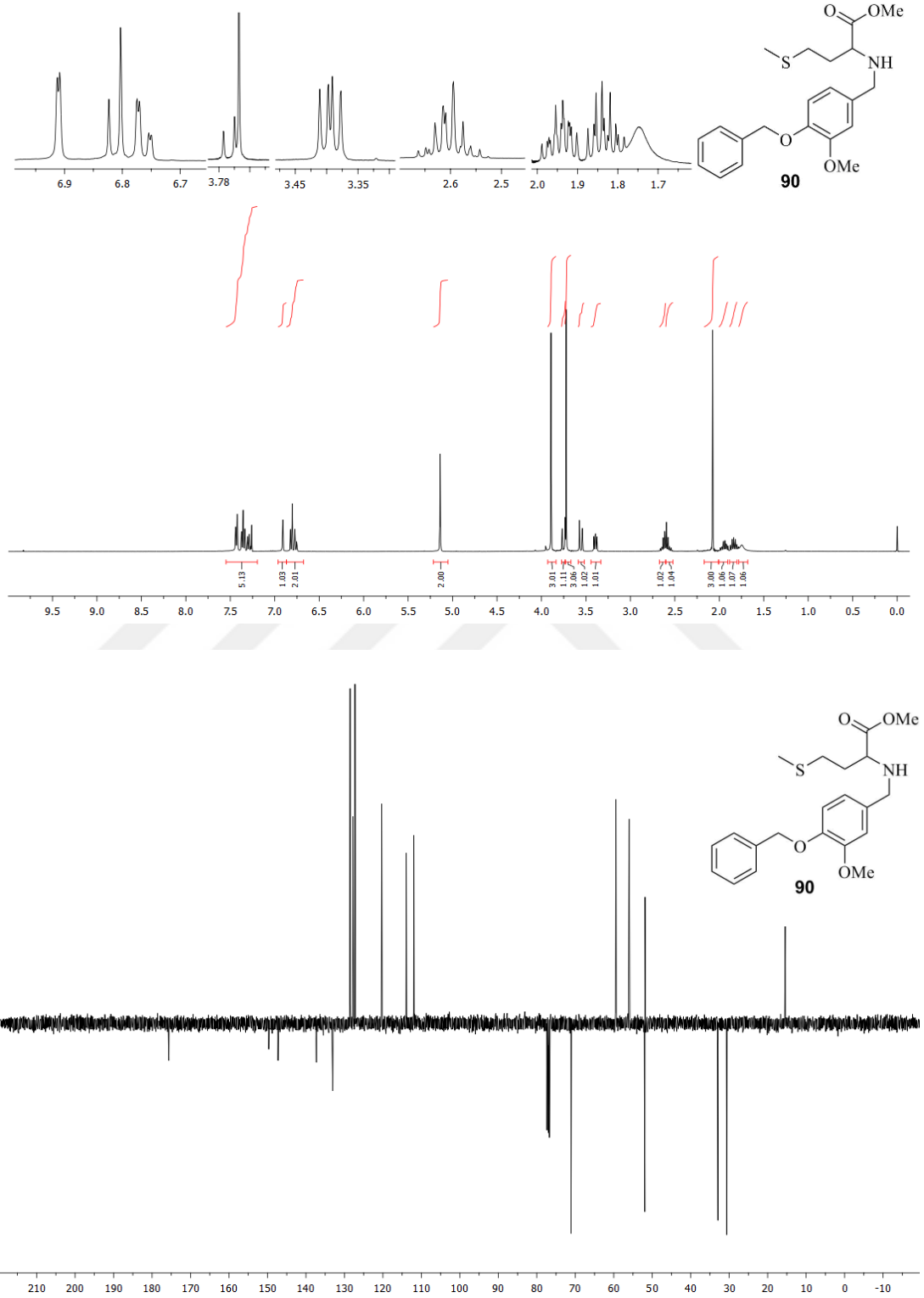
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. 2006. Symptomatic pharmacological therapy in Parkinson's disease. Parkinson's Disease. London: Royal College of Physicians, 59-100.
- NIH. 2017. Anticholinergic Agents. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548287/>, (25.05.2021)
- Nolen, W. A., Hoencamp, E., Bouvy, P. F., & Haffmans, P. M. 1993. Reversible monoamine oxidase-A inhibitors in resistant major depression. Clinical neuropharmacology.
- Nord, M. 2019. Levodopa pharmacokinetics-from stomach to brain: A study on patients with Parkinson's disease (Vol. 1567). Linköping University Electronic Press.
- Omata, K., Aoyagi, S., Kabuto, K. 2004. Observing the enantiomeric ^1H chemical shift non-equivalence of several α -amino ester signals using tris [3-(trifluoromethylhydroxymethylene)-(+)-camphorato] samarium (III): a chiral lanthanide shift reagent that causes minimal line broadening. Tetrahedron: Asymmetry, 15(15), 2351-2356.
- Pramipexole. 2021. Drugs.com içinde. <https://www.drugs.com/monograph/pramipexole.html> (25.05.2021).
- Rajeshwaran, G. G., Nandakumar, M., Sureshbabu, R., Mohanakrishnan, A. K. 2011. "Lewis acid-mediated michaelis- arbutov reaction at room temperature: a facile preparation of arylmethyl/heteroarylmethyl phosphonates" Organic letters, 13(6), 1270-1273.
- Ropinirole. 2021. Drugs.com içinde. <https://www.drugs.com/monograph/ropinirole.html> (25.05.2021).
- Salamon, A., Zádori, D., Szpisjak, L., Klivényi, P., & Vécsei, L. 2019. Opicapone for the treatment of Parkinson's disease: an update. Expert opinion on pharmacotherapy, 20(18), 2201-2207.
- Sayın, A. 2008. Dopamin Reseptörleri ve Sinyal İletim Özellikleri. Klinik Psikiyatri Dergisi, 11(3).
- Schrag, A. 2005. Entacapone in the treatment of Parkinson's disease. The Lancet Neurology, 4(6), 366-370.
- Shintou, T., Mukaiyama, T. 2004. Efficient Methods for the Preparation of Alkyl-Aryl and symmetrical or unsymmetrical dialkyl ethers between alcohols and phenols or two alcohols by oxidation- reduction condensation. Journal of the American Chemical Society, 126(23), 7359-7367.
- Thase, M. E. 1995. "Treatment-resistant depression; Psychopharmacology", The Fourth Generation of Progress, 1081-1097.

- The National Center for Biotechnology Information. 2021. Amantadine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68000547> (25.05.2021).
- The National Center for Biotechnology Information. 2021. Amantadine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499953/> (25.05.2021).
- The National Institute For Health and Care Excellence (NICE). 2017. Parkinson's disease in adults. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/resources/parkinsons-disease-in-adults-pdf-1837629189061> (25.05.2021).
- Torun, F., Bayulkem, K., & Torun, S. D. 2011. The Efficacy of Venlafaxine in Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 21(1), 18-23.
- Trenkwalder, C., Beneš, H., Poewe, W., Oertel, W. H., Garcia-Borreguero, D., de Weerd, A. W., ... & SP790 Study Group. 2008. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 7(7), 595-604.
- TÜİK, 2016. İstatistiklerle Yaşlılar, 2016. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronik-hastaliklar-engellidb/hastaliklar/Yasli_Sagligi/raporlar_istatistikler/TUIK_Yasli_Istatistik_2016.pdf (25.05.2021)
- Varlık, H. 2001. Gıda intoksikasyonlarında histamin ve tiraminin önemi. *J Fac Vet Med* 20 (2001) 97-102
- Vatèle, J. M. 2004. Prenyl carbamates: preparation and deprotection. *Tetrahedron*, 60(19), 4251-4260.
- Wang, F., He, W.B., Wang, J.H., Yan, X.S., Zhan, Y., Ma, Y.Y., Ye, L.C., Yang, R., Cai, F., Li, Z., Jiang, Y.B., 2011. Amino acid based chiral N-amidothiouras. Acetate anion binding induced chirality transfer. *Chem. Commun.*, 47, 11784-11786.
- Wang, H., Ma, Y., Tian, H., Yu, A., Chang, J., Wu, Y. 2014. Tetrabutyl ammonium bromide-mediated benzylation of phenols in water under mild condition. *Tetrahedron*, 70(16), 2669-2673.
- Well, C. 1986. The safety of bromocriptine in long-term use: a review of the literature. *Current medical research and opinion*, 10(1), 25-51.
- Wen, Y. 2021. EP 3 772 510 A1: Proses for preparing safinamide. <https://data.epo.org/publication-server/document?iDocId=6459841&iFormat=0> (25.05.2021)
- World Health Organization. (2006). *Neurological disorders: public health challenges*. World Health Organization.

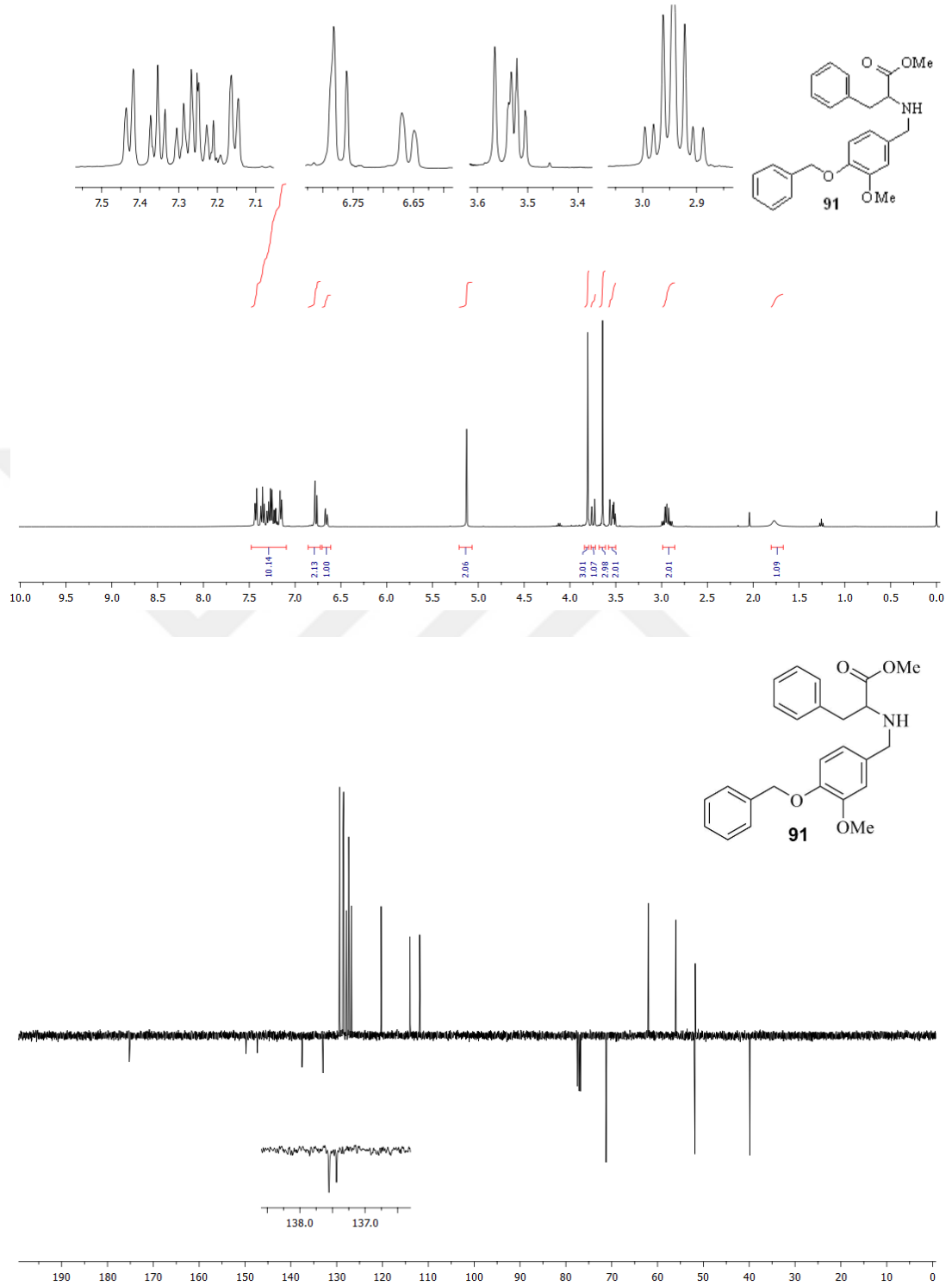
- Xi, M., Ge, J., Wang, X., Sun, C., Liu, T., Fang, L., Yin, D. 2016. Development of hydroxy-based sphingosine kinase inhibitors and anti-inflammation in dextran sodium sulfate induced. *Bioorganic & medicinal chemistry* 24.14 (2016): 3218-3230.
- Yaliman, A., & Şen, E. İ. 2011. Parkinson Hastalığı ve Rehabilitasyonu. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 57(1).
- Yeşilada, A., Gökhan, N. 1995. Monoamin oksidaz inhibitörlerinde yeni gelişmeler. *FABAD, J. Pharm. Sci.*, 20,157-172.



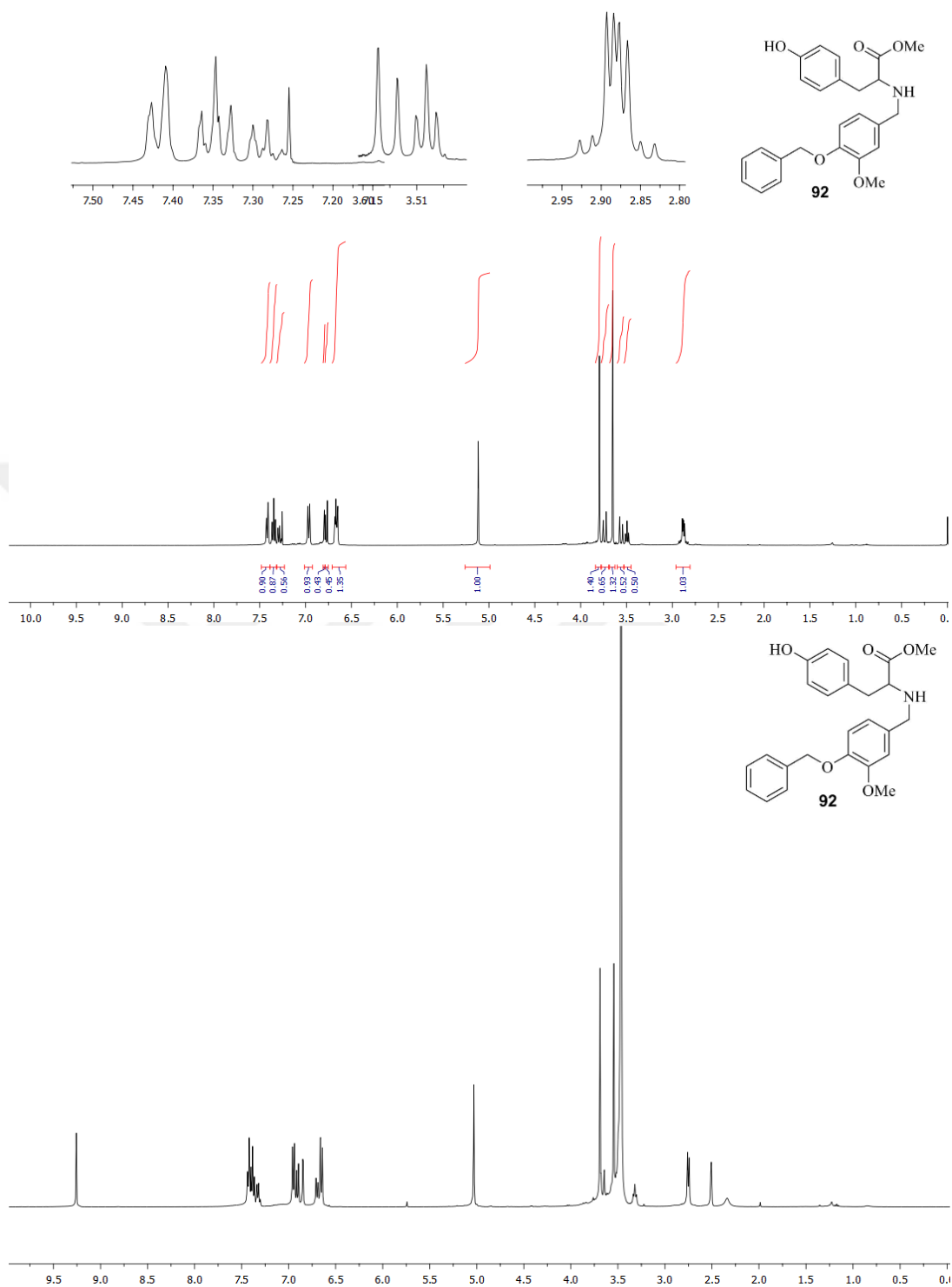
EKLER

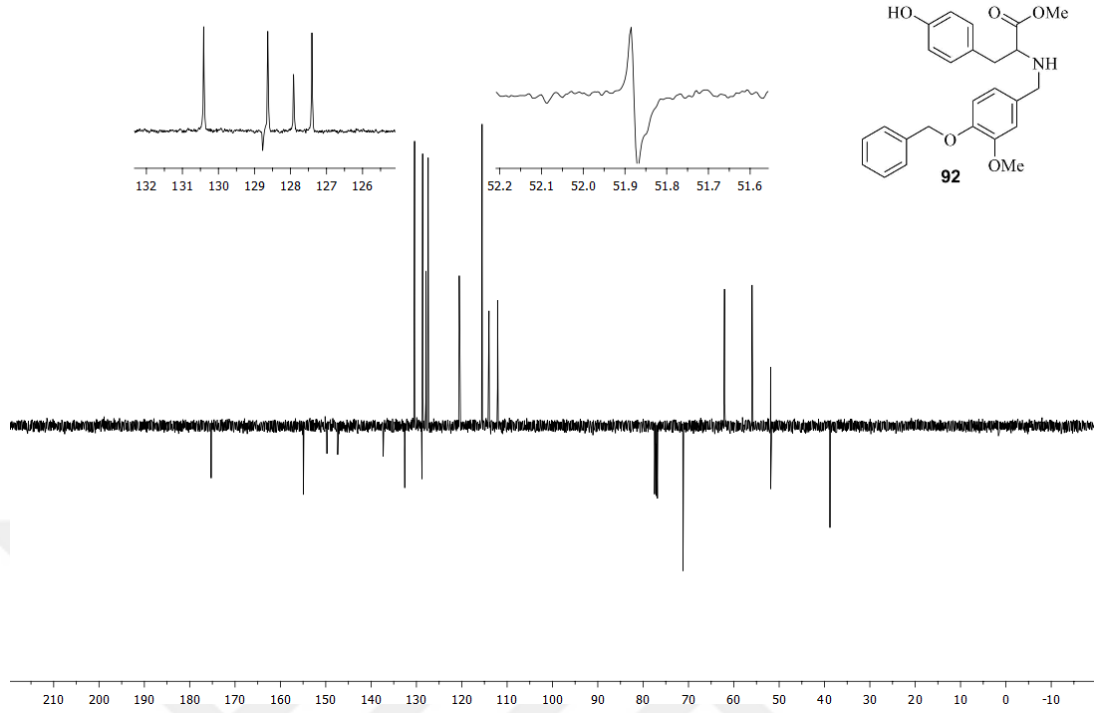


Ek 1.1 (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) metiyonat (**90**)'nın 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)

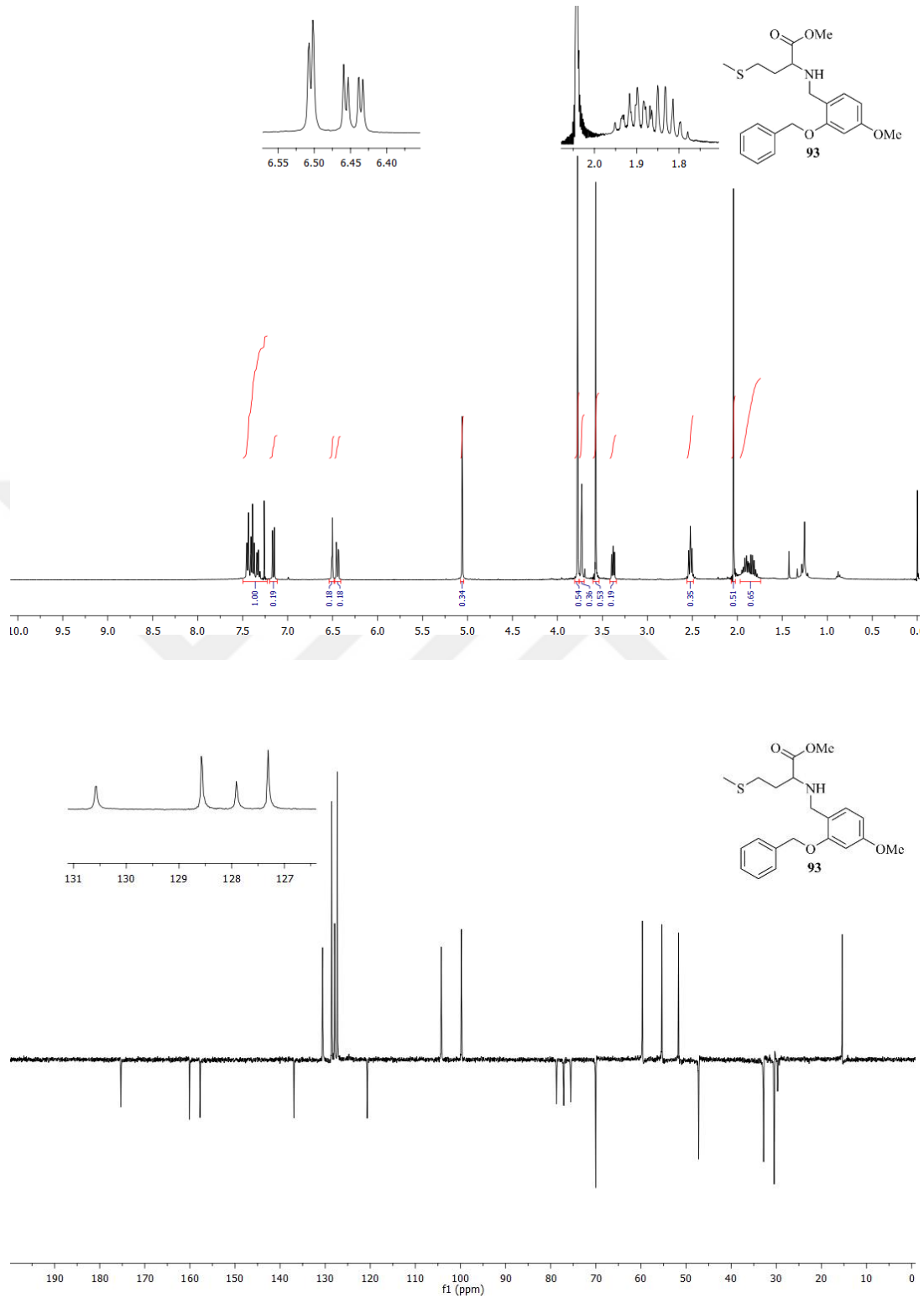


Ek 1.2 (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) fenilalanat (**91**)'inn 400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)

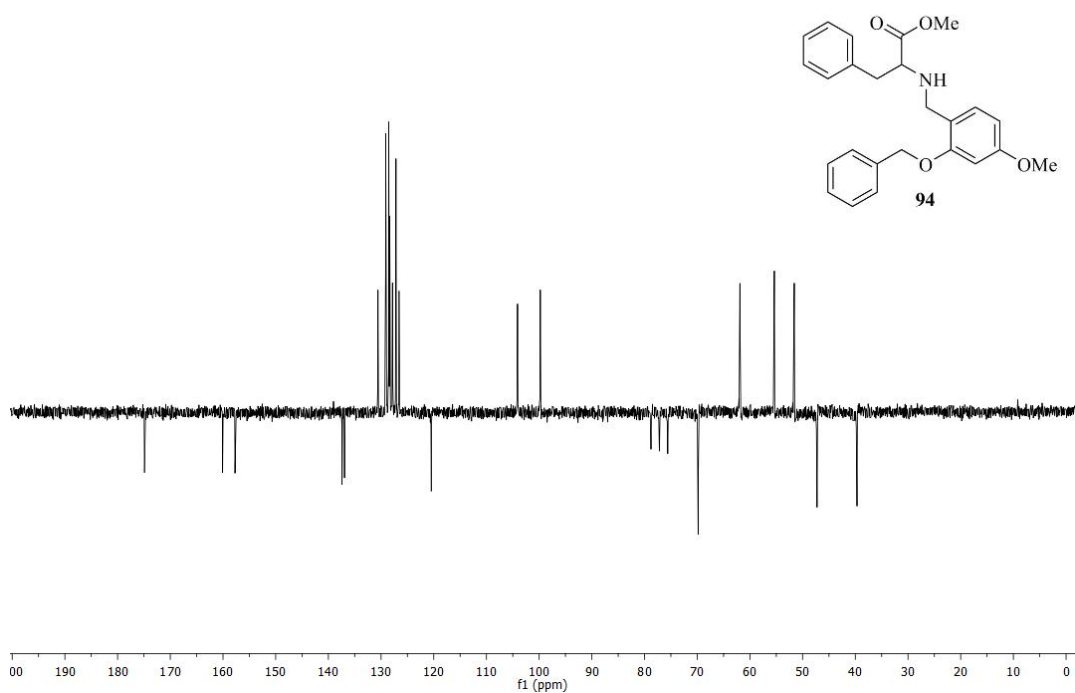
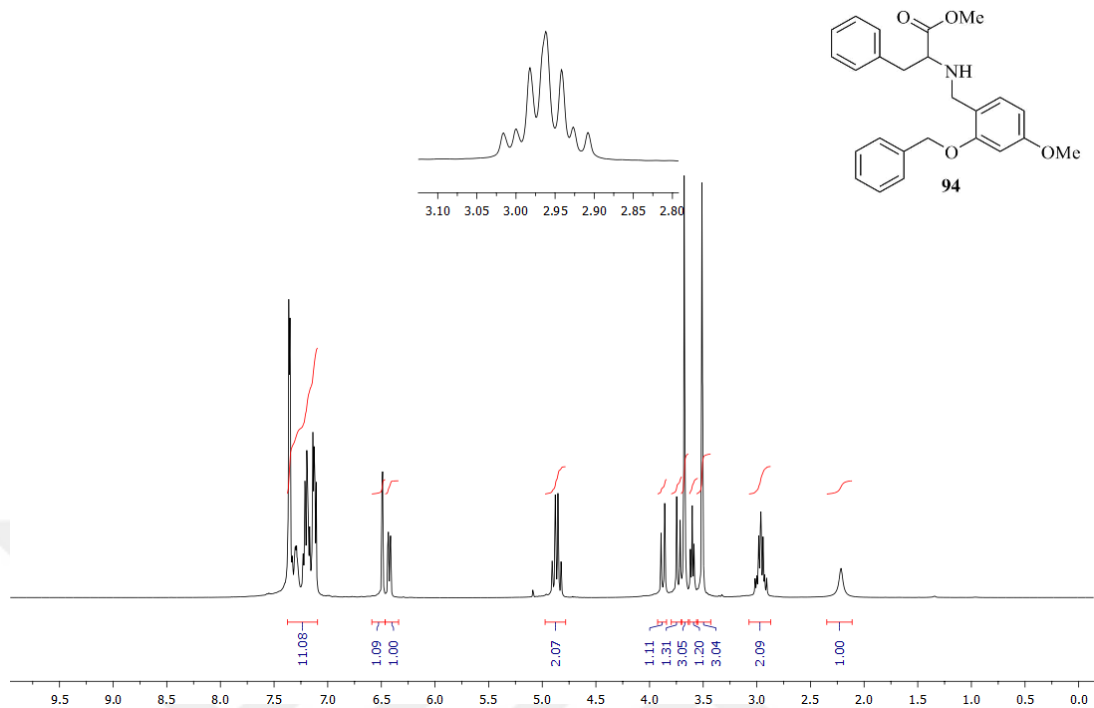




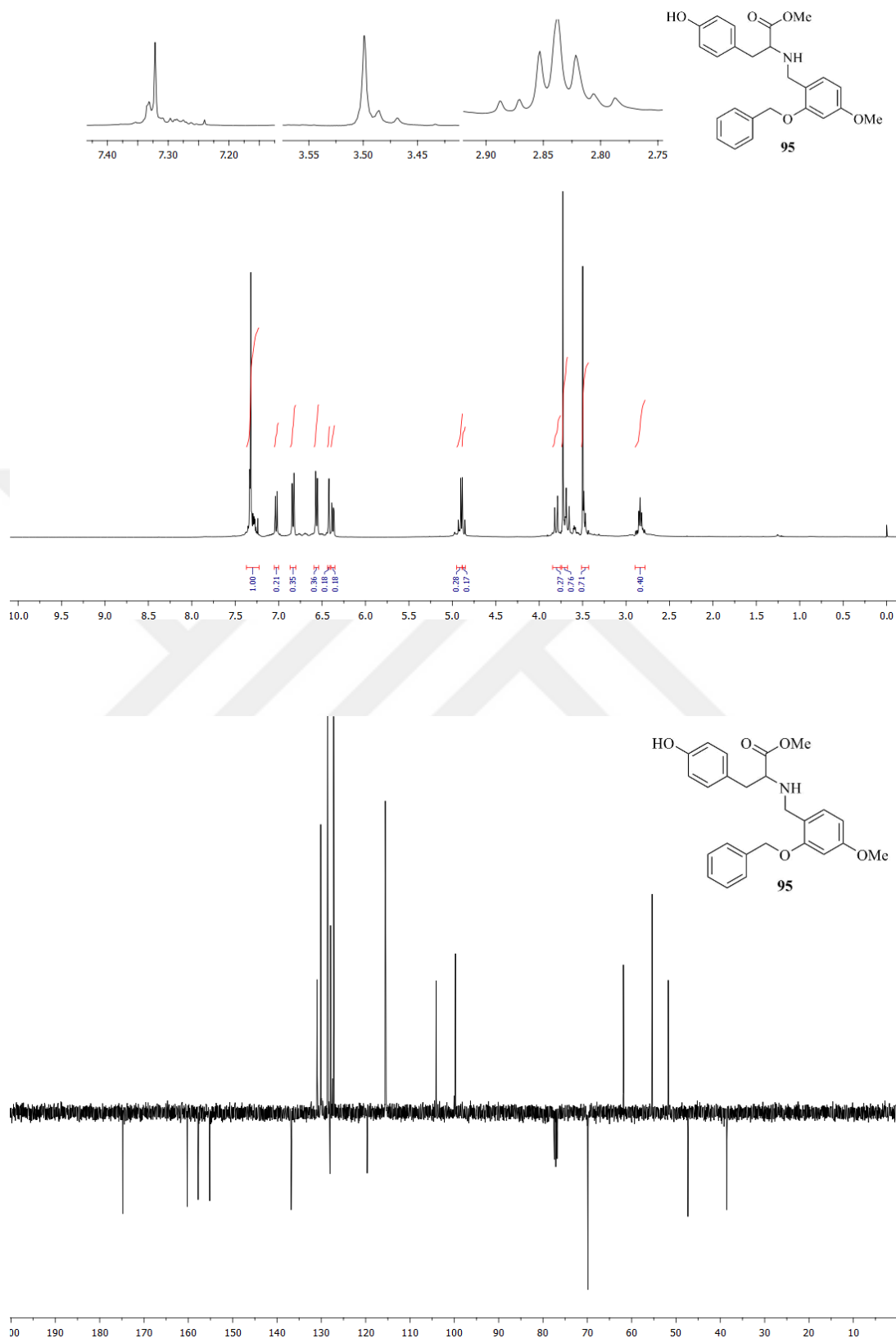
Ek 1.3 Metil (4-(benziloksi)-3-metoksibenzil) tirozinat (**92**) 'nin 400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3 ve DMSO-d_6) ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)

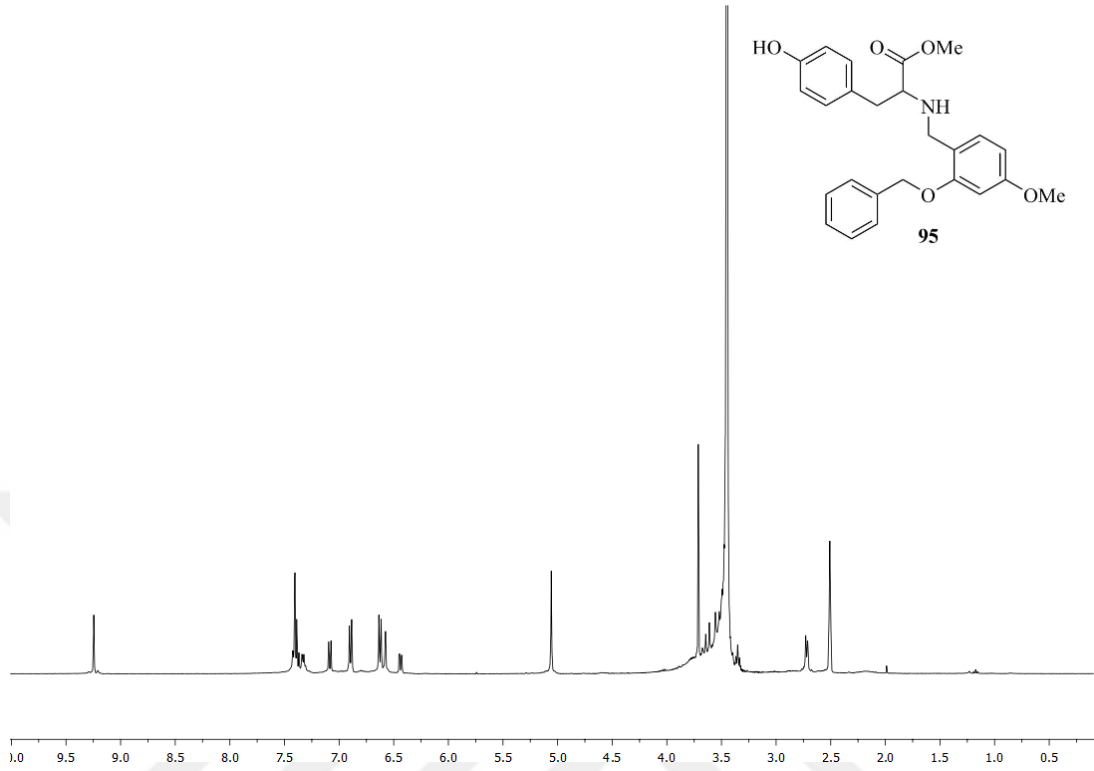


Ek 1.4 Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) metoinat (93)'ün 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)

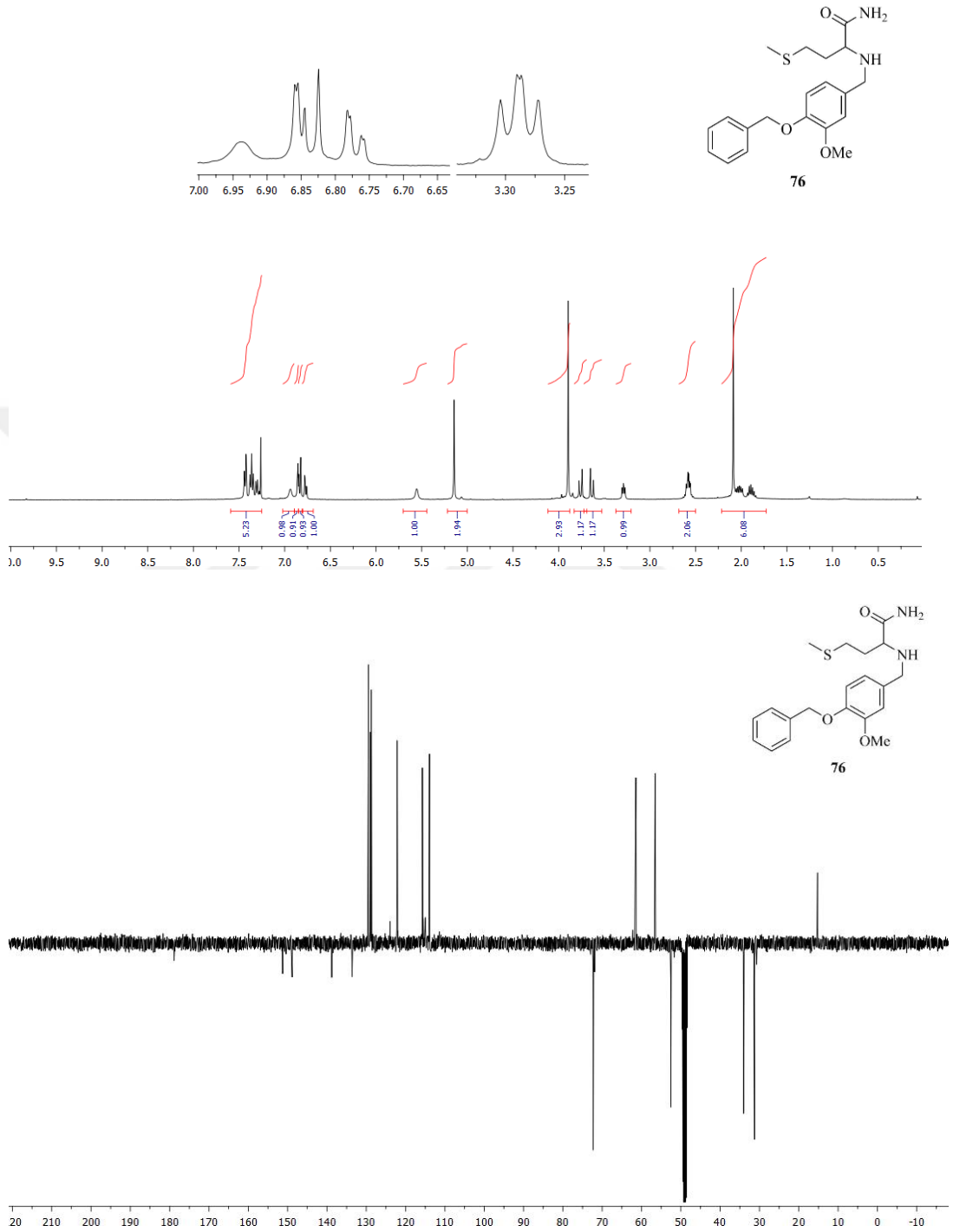


Ek 1.5 Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) fenilalainat (94)'ün 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)

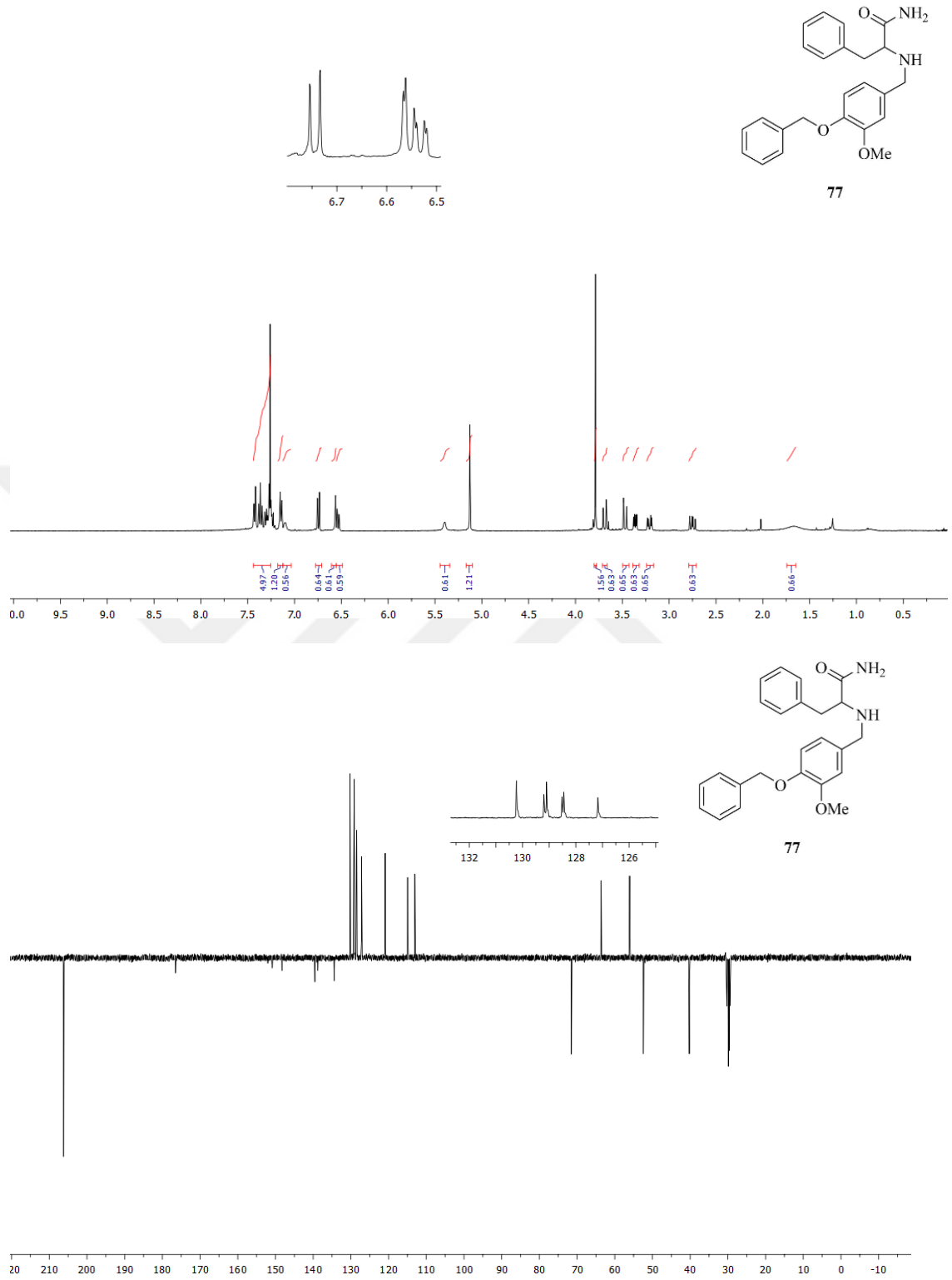




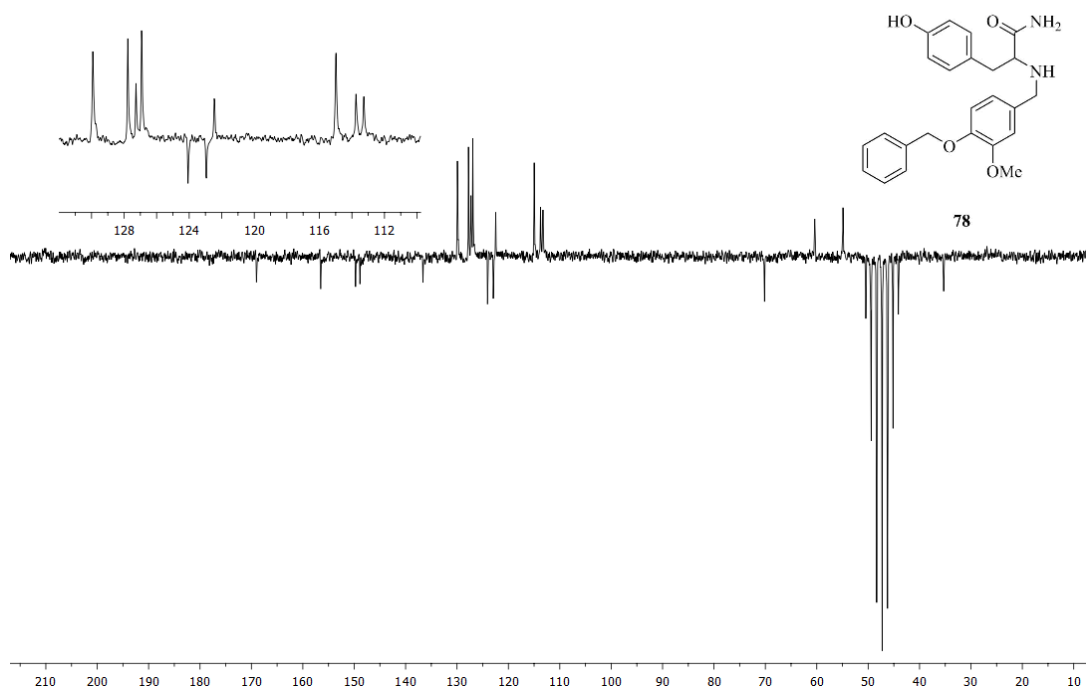
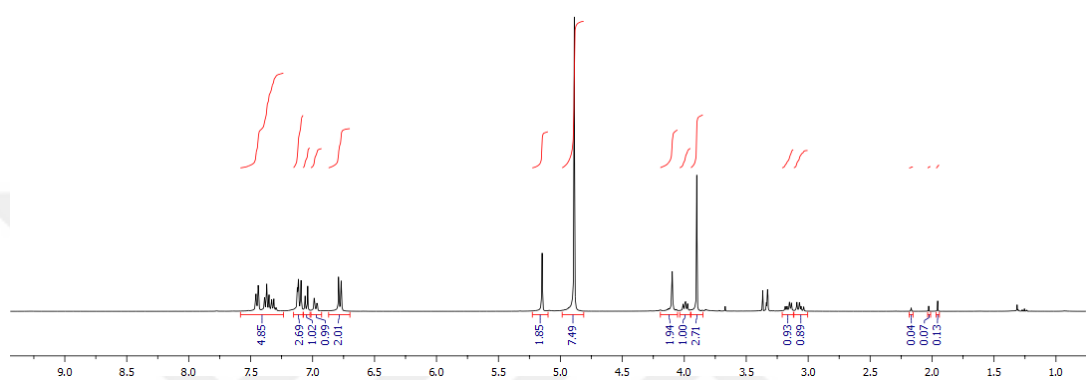
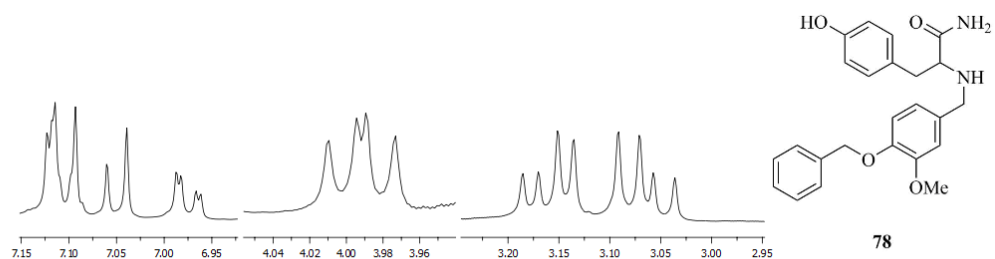
Ek 1.6 Metil (2-(benziloksi)-4-metoksibenzil) tirozinat (95)'in 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃ ve DMSO-d₆) ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)

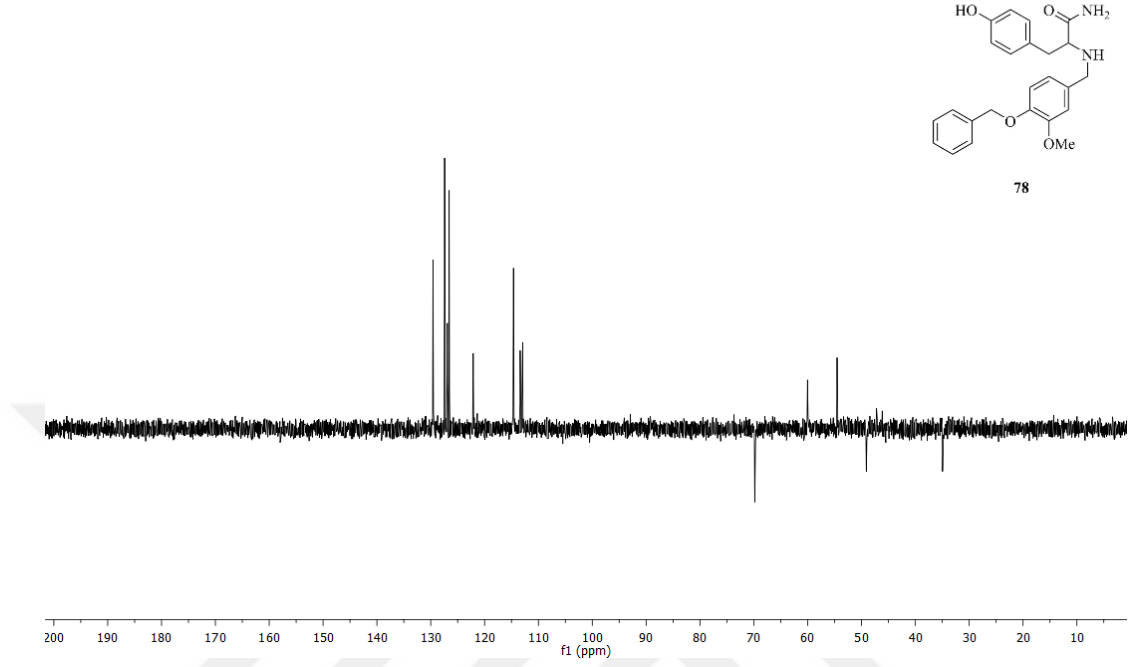


Ek 1.7 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-4-(metiltio) bütanamit (**76**) 'nın 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (MeOD)

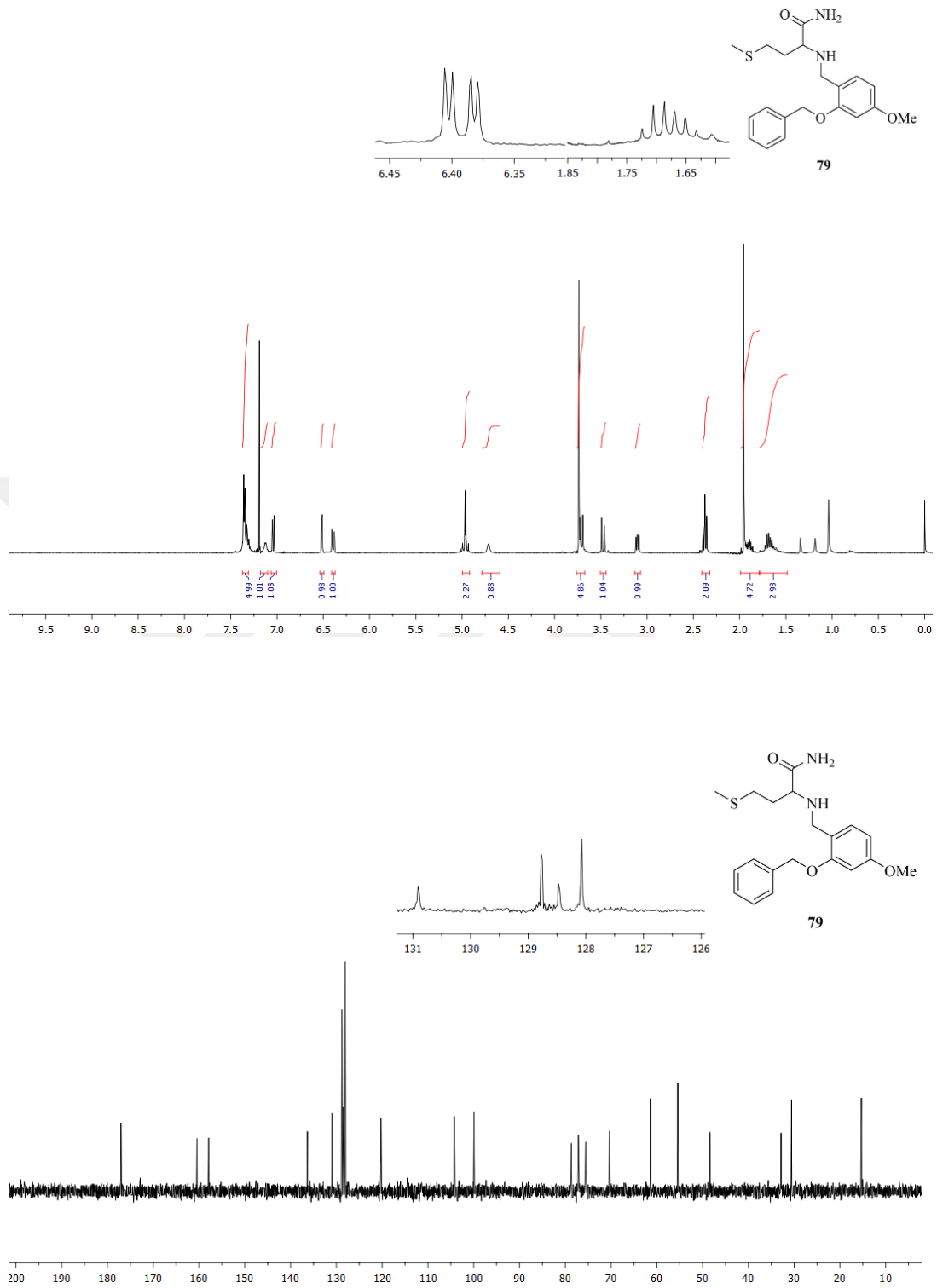


Ek 1.8 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamit (77) 'nin 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (Aseton-d₆)

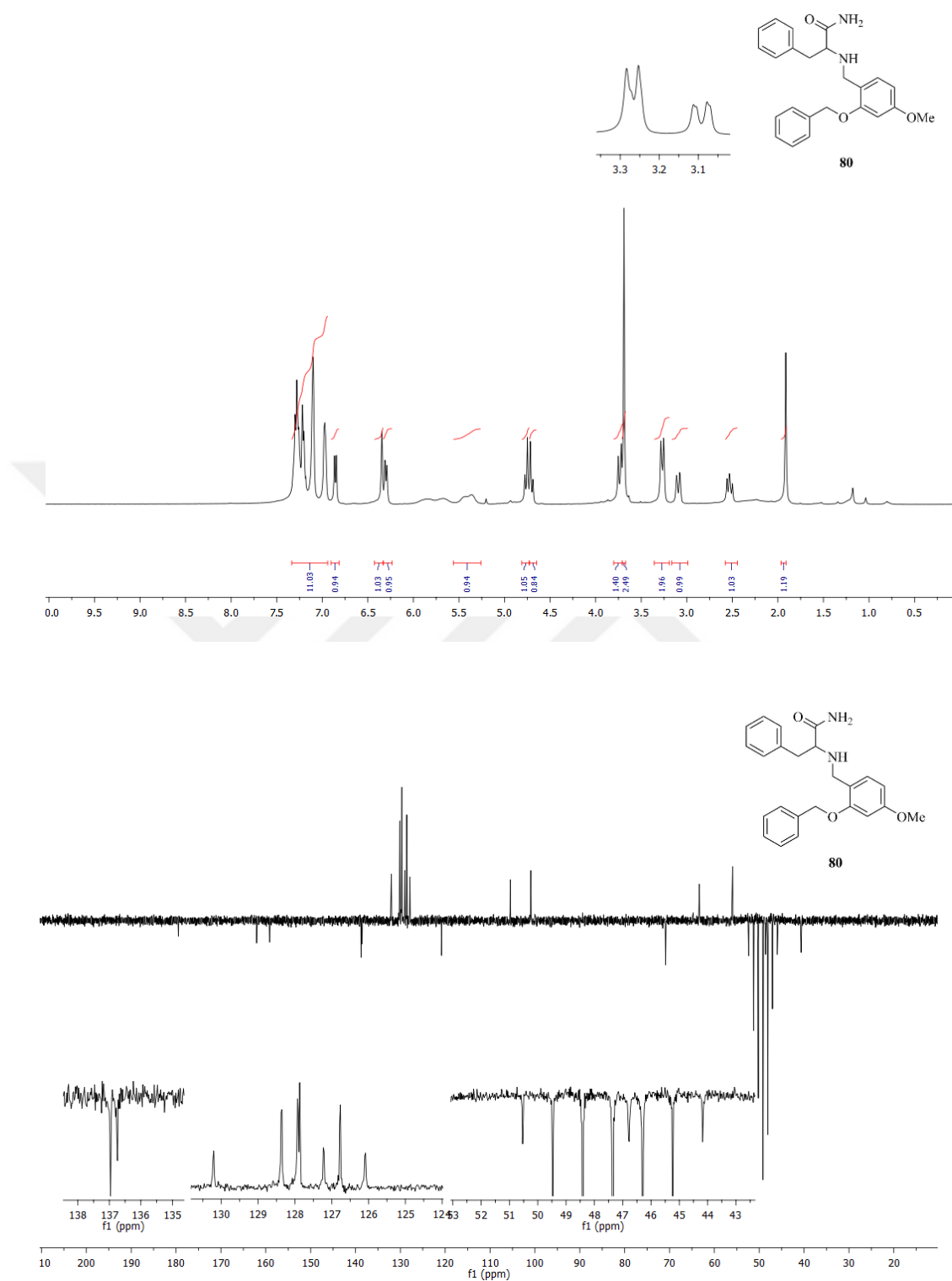




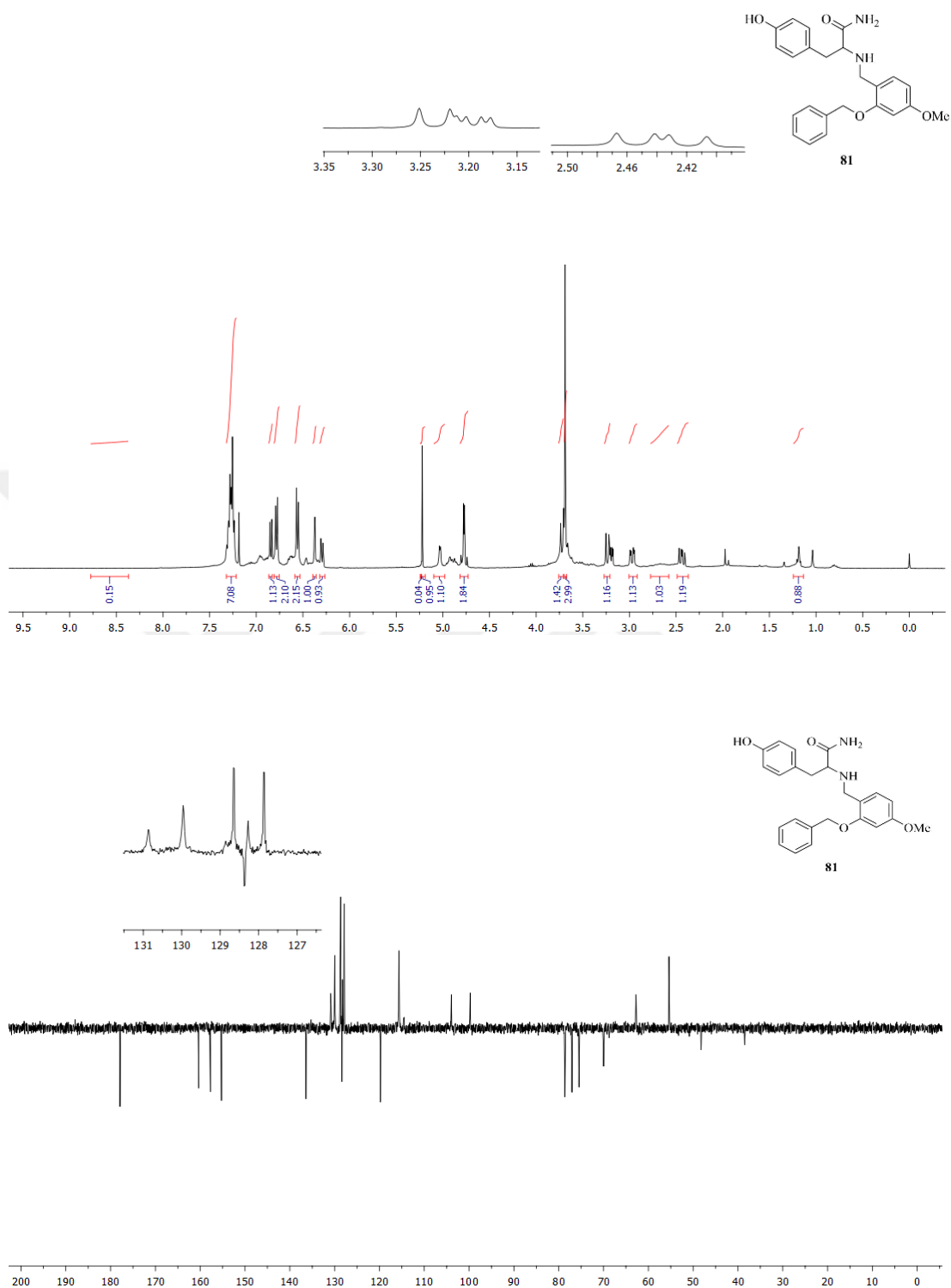
Ek 1.9 2-((4-(benziloksi)-3-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamit (78) 'in 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) ve 100 MHz ¹³C-NMR ve DEPT 135-NMR Spektrumları (MeOD)



Ek 1.10 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-4-(metiltio) bütanamit (79) 'un 400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)



Ek 1.11 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-fenilpropanamit (80) 'nin 400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (MeOD)



Ek 1.12 2-((2-(benziloksi)-4-metoksibenzil)amino)-3-(4-hidroksifenil) propanamit (81) 'in 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ve 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları (CDCl_3)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Ahmet ÇAĞAN
Doğum Yeri ve Tarihi	
Eğitim Durumu	
Lisans Öğrenimi	Osmanigazi Üniversitesi Mimarlık Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü
Yüksek Lisans Öğrenimi	İstanbul Esenyurt Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İş Sağlığı ve Güvenliği Yüksek Lisası (Tezsiz)
Bildiği Yabancı Diller	İngilizce
Bilimsel Faaliyetler	
İş Deneyimi	
Stajlar	Dalan A.Ş. Kimya Mühendisili Uygulama Stajı
Projeler	
Çalıştığı Kurumlar	FG Tekstil ve Konfeksiyon San.ve Tic A.Ş. Recordati İlaç San.ve Tic A.Ş.
İletişim	
E-posta Adresi	
Mezuniyet Tarihi	
29.06.2021	