

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİDİYABETİK ETKİLİ YENİ BAZI KİMYASAL BİLEŞİKLER ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

80070

Uzm. Ecz. Oya BOZDAĞ DÜNDAR

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

80070

DANIŞMAN

Prof. Dr. Rahmiye ERTAN

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

1998-ANKARA

6 Adet

flor Saat . 2'ye teslim
Teşekkürler



Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Doktora Programı

çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından,

Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23. 10. 1998



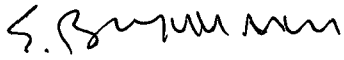
Prof.Dr.Seçkin ÖZDEN
Üniversitesi:Ankara Ü.Ecz.Fak.
Jüri Başkanı



Prof.Dr.Doğu NEBİOĞLU
Üniversitesi:Ankara Ü. Ecz.Fak.
Raportör



Prof.Dr. Rahmiye ERTAN
Üniversitesi:Ankara Ü.Ecz.Fak.



Prof.Dr. Erdem BÜYÜKBİNGÖL
Üniversitesi:Ankara Ü.Ecz.Fak.



Prof.Dr.Şeref DEMİRAYAK
Üniversitesi:Anadolu Ü.Ecz.Fak.

ÖNSÖZ

Doktora tez konumu seçerek çalışmalarına yön veren, bilgi ve yardımlarıyla beni destekleyen değerli hocam Prof. Dr. Sayın Rahmiye ERTAN'a saygılarımı sunar teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm H. Ü. Ecz. Fak. Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sayın Mevlüt ERTAN'a teşekkür ederim.

Her zaman manevi desteklerini gördüğüm, bana yardımcı olan A. Ü. Ecz. Fak. Farmasötik Kimya Öğretim Üyelerinden Yard. Doç. Dr. Gülgün AYHAN KILCIGİL ve Yard. Doç. Dr. Meral TUNÇBİLEK'e teşekkür ederim.

İlgi ve yardımlarını esirgemeyen, bana destek olan A. Ü. Ecz. Fak. Farmasötik Kimya Öğretim Üyelerine ve tüm Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
Önsöz.....	III
İçindekiler.....	IV
Kısaltmalar.....	V
Tablolar ve Şekiller.....	VI
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.2. GENEL BİLGİLER.....	7
1.2.1.Diabetes Mellitus Hakkında Genel Bilgiler.....	7
1.2.2. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması.....	9
1.2.3. Diabetes Mellitus'un Patojenezi.....	13
1.2.4. Diabetes Mellitus'un Klinik Belirtileri.....	15
1.2.5. Diabetes Mellitus'un Tedavi İlkeleri.....	15
1.2.6.Antidiyabetik Etkili Bileşik Grupları.....	17
1.2.7.Oral Antidiyabetik Bileşiklerin Sınıflandırılması.....	21
1.2.8.SÜLFONİLÜRELER.....	22
1.2.8.1.SÜ'lerin Yapı Aktivite İlişkileri.....	28
1.2.8.2.SÜ'lerin Metabolizması.....	33
1.2.8.3.SÜ'lerin Sentez Yöntemleri.....	35
1.2.9. 2,4-TİYAZOLİDİNDİONLAR (2,4-TZD).....	45
1.2.9.1. 2,4-TZD'ların Biyolojik Etkileri.....	47
1.2.9.2. 2,4-TZD'ların Yapı Aktivite İlişkileri.....	48
1.2.9.3. 2,4-TZD Türevlerinin Metabolizması.....	62
1.2.9.4. 2,4-TZD'ların Kimyasal Reaksiyonları.....	65
1.2.9.5. 2,4-TZD'ların Fotokimyasal Reaksiyonları.....	67
1.2.9.6. 2,4-TZD'ların Sentez Yöntemleri.....	68
1.2.10.FLAVONİDLER.....	81
1.2.10.1.Flavonoidlerin Biyolojik Etkileri.....	82
1.2.10.2.Flavonların Kimyasal Reaksiyonları.....	85
1.2.10.3.Flavonların Sentez Yöntemleri.....	88
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	95
2.1.Sentez Yöntemleri.....	95
2.2.Analiz Yöntemleri.....	102
2.2.1.Spektral Analizler.....	102
2.2.2.X-Işınları Kırınım Analizleri.....	139
3. PRATİK BÖLÜM VE BULGULAR.....	144
3.1.Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler.....	144
3.2.Spektral Analizler.....	145
3.3.Sentez İşlemleri Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	146
3.4. 3'-Flavonsülfonamid Sentezi.....	146
3.5. 3'-Flavon Sülfonilüre Türevlerinin Sentezi.....	149
3.6. 3' ve 4'-Flavon Karboksaldehit Sentezi.....	156
3.6.1. 3' -Flavon Karboksaldehit Sentezi.....	156
3.6.2. 4'-Flavon Karboksaldehit Sentezi.....	158
3.7. 2,4-TZD ve 2-Tiyohidantoin Halkalarının Sentezi.....	159
3.8. Flavon Molekülünün 3' veya 4'-Konumunda 2,4-TZD ve Analog Halkalar İçeren Türevlerin Sentezi.....	160
3.8.1. Flavon Molekülünün 3''-Konumunda 2,4-TZD ve Analog Halkalar İçeren Türevler.....	160
3.8.2.Flavon Molekülünün 4'-Konumunda 2,4-TZD ve Analog Halkalar İçeren Türevler.....	171
3.9.BİYOLOJİK DENEYLER.....	182
4. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	184
ÖZET.....	191
SUMMARY.....	193
KAYNAKLAR.....	195

KISALTMALAR

AFFECT	Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique
DEAD	Dietilazodikarboksilat
DDQ	2,3-Dikloro-5,6-disiyano-2,4-benzokinon
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsülfoksit
DCC	1,3-Disikloheksilkarbodiimid
FDE	Fosfodiesteraz
HMPA	Hegzametilfosforamid
m-CPBA	m-Kloroperbenzoikasit
LDA	Lityumdiizopropilamid
PPAR- γ	Peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör- γ
SÜ	Sülfonilüre
TTN	Talyum(III)nitrat
2,4-TZD	2,4-Tiyazolidindion
PPh ₃	Trifenilfosfin



TABLOLAR VE ŞEKİLLER

Denklem 1.1. Sübstitüe benzen sülfoniklorürün sentezi.....	36
Denklem 1.2. Sübstitüe benzen sülfoniklorürden hareketle SÜ sentezi.....	37
Denklem 1.3. Sübstitüe benzen sülfonilizosiyanattan hareketle SÜ sentezi.....	38
Denklem 1.4. Sübstitüe benzen sülfonilizosiyanattan hareketle SÜ sentezi.....	38
Denklem 1.5. Sübstitüe benzen sülfonamid sentezi.....	38
Denklem 1.6. Sübstitüe benzen sülfonamidden hareketle SÜ sentezi.....	40
Denklem 1.7. Sübstitüe benzen sülfonamidden hareketle SÜ sentezi.....	41
Denklem 1.8. Sübstitüe benzen sülfonamidden hareketle SÜ sentezi.....	41
Denklem 1.9. Sübstitüe benzen sülfonamidin sodyum tuzundan hareketle SÜ sentezi....	42
Denklem 1.10. Sübstitüe benzen sülfonamidden hareketle SÜ sentezi.....	42
Denklem 1.11. Sübstitüe benzen sülfonamidden hareketle SÜ sentezi.....	42
Denklem 1.12. Sübstitüe benzen sülfonamidden hareketle SÜ sentezi.....	43
Denklem 1.13. Sübstitüe benzen sülfonamidden hareketle SÜ sentezi.....	43
Denklem 1.14. Sübstitüe benzen sülfonamidden hareketle SÜ sentezi.....	44
Denklem 1.15. 2,4-TZD'nun nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu.....	67
Denklem 1.16. Tiyoüreden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	68
Denklem 1.17. Rodaninden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	69
Denklem 1.18. Psödotiyohidantoiden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	69
Denklem 1.19. Diazometan ile 2,4-TZD'nun reaksiyonu.....	70
Denklem 1.20. 2,4-TZD'nun 3. konumdan sübstitüsyon reaksiyonu.....	70
Denklem 1.21. 3,4-Dimetoksifenetilalkolden hareketle 3. konumdan sübstitüe 2,4-TZD sentezi.....	71
Denklem 1.22. Knoevenagel kondensasyon reaksiyonu ile 5. konumdan sübstitüe 2,4-TZD sentezi.....	71
Denklem 1.23. Knoevenagel kondensasyon reaksiyonu ile elde edilen bileşiklerin redüksiyonu ile sübstitüe 2,4-TZD sentezi.....	72
Denklem 1.24. Knoevenagel kondensasyon reaksiyonu ile 3. ve 5. konumdan sübstitüe 2,4-TZD sentezi.....	74
Denklem 1.25. N-Sübstitüe 2,4-TZD'nun 5. konumdan sübstitüsyon reaksiyonu.....	74
Denklem 1.26. Mono-sübstitüe hidrazinlerden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	76
Denklem 1.27. Sübstitüe aminlerden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	76
Denklem 1.28. Disübstitüe hidrazinlerden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	78
Denklem 1.29. Sübstitüe tiyoürelerden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	79
Denklem 1.30. 3,4-Dimetoksifenetilaminden hareketle 3. konumdan sübstitüe 2,4-TZD sentezi.....	79
Denklem 1.31. Sübstitüe rodaninden hareketle 2,4-TZD sentezi.....	79
Denklem 1.32. 2'-Hidroksişalkon dibromürlerden hareketle flavon sentezi.....	89
Denklem 1.33. Şalkonlardan hareketle flavon sentezi.....	90
Denklem 1.34. Allan-Robinson kondensasyonu ile flavon sentezi.....	92
Denklem 1.35. o-Klorofenilbenzoilasetilenden hareketle flavon sentezi.....	93
Denklem 1.36. 2'-Hidroksişalkonlardan hareketle flavon sentezi.....	94
Denklem 2.1. 2,4-TZD sentezi.....	98
Denklem 2.2. Tiyohidantoin sentezi.....	98
Şekil 1.1. Tip 2 diyabetteki metabolik anomalilerin özeti.....	13
Şekil 1.2. Tip 2 diyabette uygun terapötik etki için potansiyel bölgeler.....	16
Şekil 1.3. Bazı bileşiklerin SÜ reseptör ağlanma yörelerine uyumu.....	29
Şekil 1.4. 5-(p-Alkoksibenzil)-2,4-TZD sınıfı antidiyabetik bileşiklerde moleküler modifikasyonlar.....	49
Şekil 1.5. 5-(p-Alkoksibenzil)-2,4-TZD sınıfı bileşiklerde moleküler modifikasyonlar	50
Şekil 1.6. Dihidrobenzopiran ve dihidrobenzofuran 2,4-TZD'lar.....	52
Şekil 1.7. Enflitazon'daki benzopiran yapısının açık zincirli analogları.....	53
Şekil 2.1. 5. Konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri.....	111
Şekil 2.2. 3'-Flavonsülfonamid bileşiğinin kristallografik olarak numaralandırılmış çizimi.	143
Şekil 4.1. 3'-Flavonil SÜ ve bazı SÜ bileşiklerinin reseptör bağlanma yörelerine hipotetik uyumu.....	189
Şema 1.1. Bazı sülfonilüre grubu oral antidiyabetik bileşikler.....	2
Şema 1.2. Biguanid türevi oral antidiyabetik bileşikler.....	3
Şema 1.3. 2,4-TZD grubu oral antidiyabetik bileşikler.....	4

Şema 1.4. Sentezi amaçlanan kimyasal bileşikler.....	6
Şema 1.5. SÜ'lerin sentez yöntemleri.....	35
Şema 1.6. Sübstitüe benzen sülfoniklorür (1)'ün sentezi.....	36
Şema 1.7. Sübstitüe benzen sülfonilazosiyanatların (2) sentezi.....	37
Şema 1.8. Sübstitüe benzen sülfonamidlerden (3) hareketle SÜ sentez yöntemleri.....	39
Şema 1.9. Etilkarbamat ve karbamoiklorürden hareketle SÜ sentezi.....	44
Şema 1.10. 2,4-TZD'larda sağlanan moleküler değişiklikler.....	48
Şema 1.11. 2,4-TZD halkası yerine karboksilik asit taşıyan antidiyabetik bileşikler.....	60
Şema 1.12. BRL 48482 ye analog bileşikler.....	61
Şema 1.13. Pioglitazon'un metabolitleri.....	62
Şema 1.14. Troglitazon'un metabolitleri.....	64
Şema 1.15. 2,4-TZD'nun sikloaddisyon reaksiyonu.....	65
Şema 1.16. 2,4-TZD'nun nükleofilik addisyon reaksiyonu.....	66
Şema 1.17. Troglitazon'un fotokimyasal reaksiyonu.....	67
Şema 1.18. Organik lityum bileşiklerinin kullanımı ile 2,4-TZD türevlerinin sentezleri.....	73
Şema 1.19. Disübstitüe tiyörelerden hareketle 3.konumdan sübstitüe 2,4-TZD sentezi..	75
Şema 1.20. Meerwein arilasyonu ile 2,4-TZD bileşiklerinin sentezleri.....	77
Şema 1.21. Sübstitüe rodaninden hareketle 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi.....	80
Şema 1.22. Farklı flavonoid türevleri.....	81
Şema 1.23. Flavon tuzlarının rezonans hibritleri.....	85
Şema 1.24. 4-Tiyoflavonların reaksiyonları.....	86
Şema 1.25. Flavonların tiyoniklorür, sülfüriklorür ve sülfolan ile reaksiyonları.....	87
Şema 1.26. Şalkonlardan hareketle flavon sentezi.....	89
Şema 1.27. Flavanonlardan hareketle flavon sentezi.....	91
Şema 1.28. Baker-Venkataraman rearanjmanı ile flavon sentezi.....	91
Şema 1.29. TTN kullanımı ile flavon sentezi.....	94
Şema 2.1. 3'-Flavonil SÜ bileşiklerinin sentezi.....	96
Şema 2.2. 3' (veya 4')-Flavonil-2,4-TZD ve analoglarının sentezi.....	99
Şema 2.3. I6 Bileşiğinin mass analiz iyonları ve muhtemel yarılmalari.....	125
Şema 2.4. II1 Türevinin EI mass analiz iyonları ve muhtemel yarılmalari.....	135
Şema 2.5. II2 Türevinin EI mass analiz iyonları ve muhtemel yarılmalari.....	136
Şema 2.6. III6 Türevinin EI mass analiz iyonları ve muhtemel yarılmalari.....	137
Şema 2.7. III10 Türevinin EI mass analiz iyonları ve muhtemel yarılmalari.....	138
Tablo 1.1. Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflandırması.....	9
Tablo 1.2. 'Epidemik' diyabetli hasta sayısı.....	12
Tablo 1.3. Tip 1 ve tip 2 diyabetin karşılaştırmalı klinik belirtileri.....	15
Tablo 1.4. Başlıca SÜ türevleri.....	24
Tablo 1.5. Başlıca herbisit SÜ'ler	31
Tablo 1.6. Antitümöral etkili diaril SÜ'ler	32
Tablo 2.1. Kristallografik deneysel parametreler ve sonuçları.....	140
Tablo 2.2. Kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yer değiştirme parametreleri ($\text{\AA}^2$).....	141
Tablo 2.3. Geometrik parametreler ($\text{\AA}^0$).....	142
Tablo 3.1. INS-1 hücrelerinden glukozun neden olduğu insülin salınımında çeşitli bileşiklerin etkisi.....	183
Spektrum 2.1. I4 Türevinin IR spektrumu.....	103
Spektrum 2.2. II4 Türevinin IR spektrumu.....	104
Spektrum 2.3. III2 Türevinin IR spektrumu.....	104
Spektrum 2.4. I1 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	107
Spektrum 2.5. I2 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	108
Spektrum 2.6. I3 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	108
Spektrum 2.7. I5 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	109
Spektrum 2.8. I6 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	109
Spektrum 2.9. I7 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	110
Spektrum 2.10. II1 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	112
Spektrum 2.11. III5 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	113
Spektrum 2.12. III6 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	113
Spektrum 2.13. III7 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	114
Spektrum 2.14. III8 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	114
Spektrum 2.15. III9 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	115

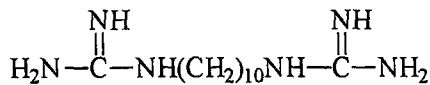
Spektrum 2.16. II4 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	116
Spektrum 2.17. II5 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	116
Spektrum 2.18. II6 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	117
Spektrum 2.19. II7 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	117
Spektrum 2.20. II8 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	118
Spektrum 2.21. II9 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	118
Spektrum 2.22. II10 Türevinin ^1H NMR spektrumu.....	119
Spektrum 2.23. I2 Türevinin mass spektrumu.....	121
Spektrum 2.24. I4 Türevinin mass spektrumu.....	121
Spektrum 2.25. I6 Türevinin mass spektrumu.....	122
Spektrum 2.26. I5 Türevinin mass spektrumu.....	123
Spektrum 2.27. I7 Türevinin mass spektrumu.....	123
Spektrum 2.28. I3 Türevinin mass spektrumu.....	124
Spektrum 2.29. II9 Türevinin mass spektrumu.....	126
Spektrum 2.30. III9 Türevinin mass spektrumu.....	126
Spektrum 2.31. III2 Türevinin mass spektrumu.....	127
Spektrum 2.32. III3 Türevinin mass spektrumu.....	128
Spektrum 2.33. III4 Türevinin mass spektrumu.....	128
Spektrum 2.34. II2 Türevinin mass spektrumu.....	129
Spektrum 2.35. II6 Türevinin mass spektrumu.....	129
Spektrum 2.36. III6 Türevinin mass spektrumu.....	130
Spektrum 2.37. II3 Türevinin mass spektrumu.....	131
Spektrum 2.38. II4 Türevinin mass spektrumu.....	131
Spektrum 2.39. II5 Türevinin mass spektrumu.....	132
Spektrum 2.40. II8 Türevinin mass spektrumu.....	132
Spektrum 2.41. III8 Türevinin mass spektrumu.....	133
Spektrum 2.42. III10 Türevinin mass spektrumu.....	133
Spektrum 2.43. II1 Türevinin mass spektrumu.....	134
Spektrum 2.44. III1 Türevinin mass spektrumu.....	134

1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

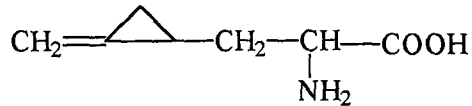
1.1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bilindiği gibi, kısaca 'Diyabet' olarak ifade edilen Diabetes Mellitus, mutlak veya nisbi insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize edilen karbohidrat yanı sıra, protein ve lipid metabolizma bozuklukları ve sonuçta bazı vasküler hastalıklar riski doğuran bir sendrom olarak tanımlanmakta ve klinik bulgulara göre "Tip 1 Diyabet" ve "Tip 2 Diyabet" olarak sınıflandırılmaktadır (Goodman ve ark., 1990; Kayaalp, 1997).

Diyabet tedavisinde hedef, hipergliseminin mümkün olduğu ölçüde normal sınırlara düşürülmesi ve bu sınırlarda tutulmasıdır. Bu amaçla yapılan sistemli araştırmalar 1920'li yıllarda insülinde yararlanılabileceğini ortaya koymuştur (Auterhoff ve ark., 1991). 1923 yılından beri klinik kullanımı olan insülinin polipeptidik bir yapıda olması hem oral kullanıma olanak vermemekte hem de doğal kaynaklardan saflaştırma ve saklama problemlerini birlikte getirmektedir (Wolff, 1996). Ayrıca zamanla insüline rezistans gelişimi ve ortaya çıkan allerjik advers etkilerinin (yan etkilerinin) olması insülin kullanımında belli başlı dezavantajları teşkil etmektedir. Bu nedenlerle de birçok araştırmacının, tip 2 diyabet tedavisinde özellikle oral olarak kullanılabilecek antidiyabetik geliştirme çabaları görülmektedir. İlk kez 1920'lerde bitkisel kaynaklı dekametilendiguanid (bir alkaloid) Sintalin A (Formül 1.1) adı verilen bileşiğin hipoglisemik etkisi gözlenmiş, ancak hepatotoksik olması tedavide kullanımını engellemiştir (Duhault ve Lavielle, 1991; Kayaalp, 1997). Arkasından Hipoglisin A (bir aminoasit) (Formül 1.2) hipoglisemik etkisi yanında fazla toksisite içermesi ile tedaviye girememiştir (Kayaalp, 1997).

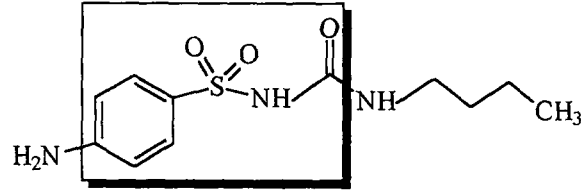


Formül 1.1. Sintalin A



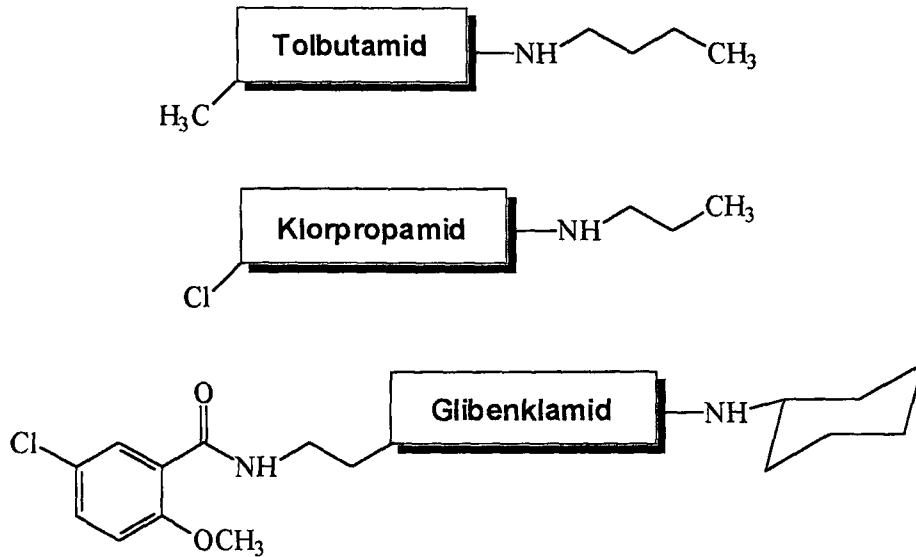
Formül 1.2. Hipoglisin A

1942 yılında tifo tedavisi amacıyla, bir sülfonamid olan 2-(4-aminobenzen-sülfonamido)-5-izopropil tiyadiazol bileşiğini yüksek dozda alan hastalarda hipogliseminin ortaya çıkması antidiyabetik geliştirmek üzere dikkatleri sülfonamid türevleri üzerine çekmiş ve yapılan araştırmalarla 1955 yılında sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerin ilk bileşiği olan karbutamid (Formül 1.3) tedaviye girmiştir (Levine, 1984; Gerich, 1989).



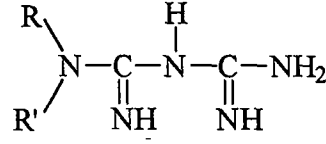
Formül 1.3. Karbutamid

Ancak daha sonra bu maddenin kemik iliği üzerindeki advers etkileri (yan etkileri) kullanımını sınırlamıştır (Goodman ve ark., 1990). Araştırmalar karbutamid yapısından hareketle yan etkileri daha az türevlere ulaşmak üzere yönlendirilmiş (Şema 1.1) ve istenmeyen etkilere neden olan p-amino grubu tolbutamid'de olduğu gibi $-CH_3$, klorpropamid'de olduğu gibi $-Cl$ ve glibenklamid ile de 1960'lı yıllardan itibaren 2. kuşak sülfonilüre türevlerinde olduğu gibi etkileri daha yüksek, daha düşük dozda kullanılan sülfonilüre türevleri geliştirilmiştir (Roth ve Fenner, 1988).



Şema 1.1. Bazı sülfonilüre grubu oral antidiyabetik bileşikler

Sülfonilüre grubunda yer alan ve organizmada insülin salgılanmasını artırıcı mekanizma ile etki gösteren bileşiklerin yanı sıra guanidin yapısı taşıyan ve henüz etki mekanizması bilinmeyen birtakım türevlerin de (Şema 1.2) tedavide yer aldığı görülmektedir.

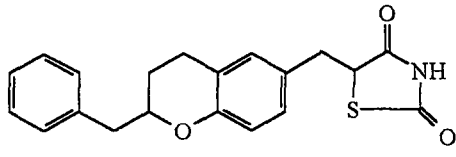


Bileşik	R	R'
Metformin	CH ₃	CH ₃
Buformin	C ₄ H ₉	H
Fenformin	CH ₂ CH ₂ - 	H

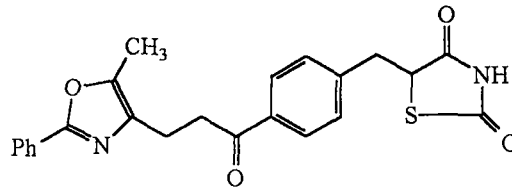
Şema 1.2. Biguanid türevi oral antidiyabetik bileşikler

Yapılan bazı araştırmalar, belli başlı yan etki olarak laktik asidoz oluşturmaları, ayrıca kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite oranını artırma risklerinin ortaya konması özellikle biguanid türevlerinin bazı ülkelerde tedaviden kaldırılmasına veya tek başlarına kullanımlarına sınır getirmeye neden olmuştur (Auterhoff ve ark., 1991; Kayaalp, 1997).

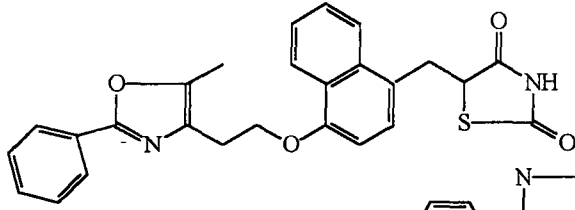
Sülfonilüre türevlerinin de uzun süre kullanıldıklarında potansiyel kardiyotoksik etkilerinin olması ve istenmeyen bazı yan etkilerinin giderilmesi çabaları oral antidiyabetik geliştirme çalışmalarının sürmesini gerektirmektedir. Nitekim 1980'li yıllardan beri 2,4-tiyazolidindion (2,4-TZD) halka sistemi içeren (Şema 1.3) güçlü hipoglisemik etki gösteren bazı bileşiklerin klinik deneme safhalarını aşarak tedavi alanına girdiklerini göstermektedir (Cantello ve ark., 1994; Lohray ve ark., 1998; Wrobel ve ark., 1998).



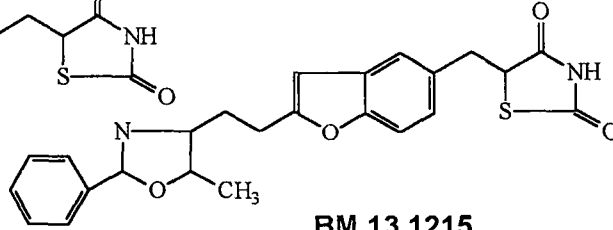
***Englitazon



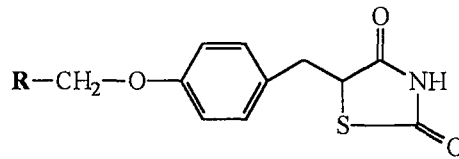
Darglitazon



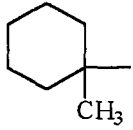
BM 50.1050



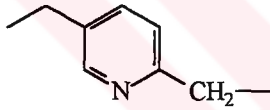
BM 13.1215



R



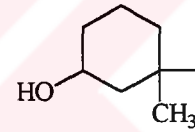
Siglitazon



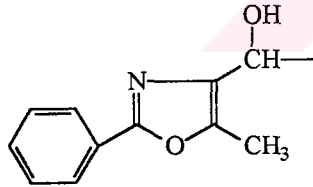
*Pioglitazon



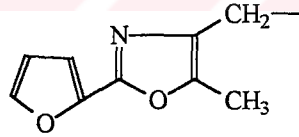
**Troglitazon



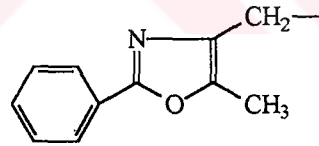
AD-4743



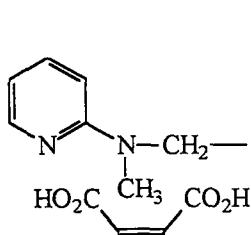
AD-5075



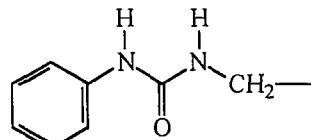
AD-5080



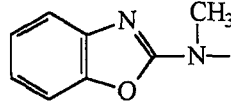
BM 13.1246



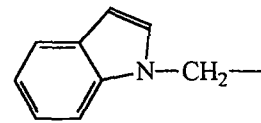
****BRL-49653



BRL-46950



BRL-48482



DRF-2189

Şema 1.3. 2.4-TZD türevi oral antidiyabetik bileşikler

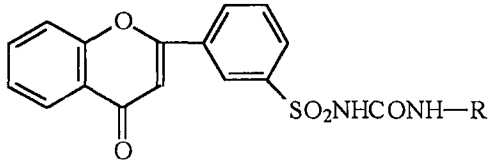
*1997'de Japonya'da; **1997'de Avrupa, Amerika ve Japonya'da tedaviye girmiştir.

FazII, *FazIII deneyleri devam etmektedir.

İnsüline bağımlı olmayan tip 2 diyabete, obezite eşlik ediyorsa insülin rezistansı önemli bir karakteristiği oluşturmaktadır. Siglitazon ve benzeri türevlerin insüline rezistan hayvan modellerinde insülin hassasiyetini artırarak etki gösterdikleri tespit edilmiştir (Sohda ve ark., 1992; Cantello ve ark., 1994). Siglitazon bu grup maddeler için prototip teşkil etmekte olup bu tür bileşikler üzerinde birçok araştırmanın sürdüğü görülmektedir (Yoshioka ve ark., 1989; Aizawa ve ark., 1991; Clarck ve ark., 1991; Momose ve ark., 1991; Hulin ve ark., 1992; Goldstein ve ark., 1993; DeLima ve ark., 1993; Cantello ve ark., 1994; Kees ve ark., 1995).

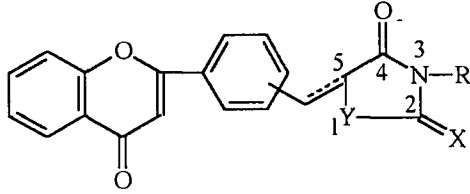
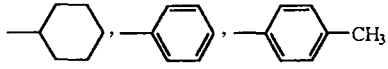
Günümüzde, antidiyabetik tedavide yararlanılabilecek çok fazla alternatif bileşik bulunmadığı düşüncesi bizi, yukarıdaki bilgiler ışığında mevcut bileşiklerin yapı-etki ilişkilerini de gözönüne alarak yeni birtakım türevler geliştirmeye yönlendirdi.

Çalışmalarımız sırasında doğal kaynaklı bazı flavonoid türevlerinin, hipoglisemik etkilerinin bulunması (Hii ve Howell, 1985; Basnet ve ark., 1993; Ragunathan ve Sulochana, 1994), ayrıca gözde mikrovasküler tahribata bağlı olarak katarakt gelişimine neden olan aldoz redüktaz enzimini inhibe edici özelliklerinin olması (Varma ve Kinoshita, 1976; Chaudry ve ark., 1983; Okuda ve ark., 1984; Inuma ve ark., 1989; Aida ve ark., 1990), bize bünyelerinde flavon halkası içeren sülfonilüre veya 2,4-TZD türevi bileşikler (Şema 1.4) elde etmeyi ve tasarlanan bu bileşikleri antidiyabetik etki açısından incelemeyi düşündürdü:



**Sülfonilüre
grubu türevler**

$\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{nC}_4\text{H}_9,$



**2,4-Tiyazolidindion
ve analog türevler**

$\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$
 $\text{X} = \text{O}, \text{S}$
 $\text{Y} = \text{NH}, \text{S}$

Şema 1.4. Sentezi amaçlanan kimyasal bileşikler

1.2.GENEL BİLGİLER

1.2.1.Diabetes Mellitus Hakkında Genel Bilgiler

Amerika Birleşik Devletlerinde, diabetes mellitus sınıflandırma ve teşhisi ile glukoz intoleransının diğer kategorileri 1995 yılına kadar, 1977 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde Amerikan Ulusal Diyabet Veriler Grubunun (National Diabetes Data Group, NDDG) yayınladığı esaslar çerçevesinde değerlendirilirken 1977-1995 arasındaki diyabetle ilgili tüm gelişmeleri yeniden gözden geçirmek ve uluslararası son değerlendirmeleri ortaya koyabilmek üzere Mayıs 1995'te uluslararası araştırma komitesinin (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ECDCDM) kurulduğu ve burada alınan sonuçların Temmuz 1997'de Amerikan Diyabet Derneğince bir rapor olarak yayımlandığı görülmektedir (Kahn ve ark., 1997). Bu rapora göre diabetes mellitusun tanımı ve genel özellikleri şöylece verilebilir: Diabetes mellitus, insülin salınımı ve/veya etkinliğindeki yetersizliğe bağlı olarak oluşan ve hiperglisemi ile karakterize edilen metabolik bir hastalıktır.

Yukarıda adı geçen raporda kronik hipergliseminin, sonuçta özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları gibi değişik organların uzun süreli hasarına, fonksiyon bozukluğuna hatta bu organların iflasına neden olduğu belirtilmektedir. Aynı raporda, diyabetin ortaya çıkmasında bazı patolojik olayların rol aldığı ifade edilmektedir. Burada, pankreas β -hücrelerinin otoimmün tahribatına bağlı insülin yetersizliği ve hedef hücrelerde insülin etkisine karşı gelişen rezistans problemleri görülmektedir.

Diyabetin ilk bulguları glukoz metabolizması bozukluğu sonucunda gelişen glukozüri ve hiperglisemidir. Diyabette, insülinin hedef dokulardaki etkisinin eksikliğine bağlı olarak, karbohidrat yanı sıra, lipid ve protein metabolizması da bozulmuştur (Wolffenbuttel ve Graal, 1996; Kahn ve ark., 1997; Kayaalp, 1997). Ayrıca büyüme engeli ve bazı enfeksiyonlara hassasiyetin, kronik hiperglisemiye eşlik ettiği de görülebilir. Diyabetin hayati önem taşıyan akut sendromu,

ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolar sendrom ile seyreden hiperglisemidir (Kahn ve ark., 1997).

Potansiyel görme kaybı oluşturan retinopati, diyabetin uzun süreli komplikasyonları arasında yer almaktadır (Fuller ve Stevens, 1991; Kahn ve ark., 1997). Nöron düzeyindeki zedelenme sonucu görülen diyabetik retinopatide, vücut sıvılarında konsantrasyonu yükselmiş olan glukozdan aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile hücre içinde aşırı miktarda sorbitol oluşmasının katkısı olduğu ileri sürülmüştür (Ohashi ve ark., 1988; Tsubota ve ark., 1993). Renal bozuklukları oluşturan nefropati (diyabetik nefropati veya glomerüler mikroanjiyopati) (Fuller ve Stevens, 1991; Rubin ve ark., 1994; Kahn ve ark., 1997); ayak ülseri ve ayak kesilmesi riskini taşıyan periferik nöropati; gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomlar ve seksüel disfonksiyonu oluşturan otonomik nöropatiler de diyabetin komplikasyonları arasında yer almaktadır (Kahn ve ark., 1997). Diyabetli hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferik vasküler ve serebrovasküler bozukluklar artmıştır (Fujimoto ve ark., 1987; Colca ve ark., 1991; Rubin ve ark., 1994; Kahn ve ark., 1997). Aterosklerotik kalp-damar hastalıklarının oluşmasında diyabet, en önemli birkaç risk faktöründen biridir. Aterosklerozun hızlanmasına bağlı makroanjiyopati (koroner kalp hastalıkları) de oluşur (Connor ve ark., 1981; Fuller ve Stevens, 1991; Harris, 1993; Standl ve Stiegler, 1993; Kuusisto ve ark., 1994; Nielsen ve Groop, 1994; Tarnow ve ark., 1994). Hipertansiyon (Connor ve ark., 1981; Colca ve ark., 1991; Fuller ve Stevens, 1991; Tarnow ve ark., 1994; Kahn ve ark., 1997), lipoprotein metabolizma anomalileri (Standl ve Stiegler, 1993; Hu ve ark., 1996; Kahn ve ark., 1997) ve periodontal bozukluklar (Kahn ve ark., 1997), diyabetlilerde sıklıkla rastlanan durumlardır.

1.2.2.Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Yukarıda bahsedilen uzman Komitenin (ECDCDM) 1997'de yayınladığı rapora göre diabetes mellitus'un iki ana grubu:

I-Tip 1 diyabet

II-Tip 2 diyabet ve daha az görünen bazı özel alt tipleri kaydedilmektedir (Tablo 1.1). Bu iki ana grubun ayırdettirici temel özelliği hastalığın insüline bağımlı olup olmamasıdır (Kahn ve ark., 1997).

Tablo 1.1.Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflandırması (Kahn ve ark., 1997)

- | | |
|--|---|
| I. Tip 1 diyabet | |
| A. İmmün kaynaklı diyabet | |
| B. İdiopatik diyabet | |
| II. Tip 2 diyabet | |
| III. Diğer spesifik tipler | |
| A. <i>β-hücresi fonksiyonunun genetik bozuklukları</i> | B. <i>İnsülin etkisindeki genetik bozukluk</i> |
| 1. Kromozom 12, HNF-1α (eskidenMODY3) | 1. Tip A insülin rezistans |
| 2. Kromozom 7, glukokinaz (eskidenMODY2) | 2. Leprekonizm |
| 3. Kromozom 20, HNF-4α (eskiden MODY1) | 3. Rabson-Mendenhall sendromu |
| 4. Mitokondriyal DNA | 4. Lipoatrofik diyabet |
| 5. Diğerleri | 5. Diğerleri |
| C. <i>Ekzokrin pankreas bozuklukları</i> | D. <i>Endokrinopatiler</i> |
| 1. Pankreatit | 1. Akromegali |
| 2. Travma/pankreatektomi | 2. Cushing sendromu |
| 3. Neoplazi | 3. Glukagonoma |
| 4. Sistik fibrozis | 4. Feokromasitoma |
| 5. Hemokromatozis | 5. Hipertiroidizm |
| 6. Fibrokalkuluslu pankreatopati | 6. Somatostatinoma |
| 7. Diğerleri | 7. Aldosteronoma |
| E. <i>İlaç veya kimyasal kaynaklılar</i> | 8. Diğerleri |
| 1. Vacor | F. <i>İnfeksiyonlar</i> |
| 2. Pentamidin | 1. Congenital rubella |
| 3. Nikotinik asit | 2. Cytomegalovirus |
| 4. Glukokortikoidler | 3. Diğerleri |
| 5. Tiroid hormonu | G. <i>İmmün kaynaklı diyabetin nadir görülen formları</i> |
| 6. Diazoksid | 1. "Stiff-man" sendromu |
| 7. β-adrenerjik agonistler | 2. Anti-insülin reseptör antagonistleri |
| 8. Tiazidler | 3. Diğerleri |
| 9. Dilantin | |
| 10. α-interferon | |
| 11. Diğerleri | |
| H. <i>Bazen diyabetin eşlik ettiği diğer genetik sendromlar</i> | |
| 1. Down sendromu | 7. Lawrence Moon |
| 2. Klinefelter sendromu | Beidel sendromu |
| 3. Turner sendromu | 8. Myotonic distrofi |
| 4. Wolfram sendromu | 9. Porfiria |
| 5. Friedreich ataxia | 10. Prader Willi sendromu |
| 6. Huntington chorea | 11. Diğerleri |
| IV. Gebelik diyabeti (Gestational diabetes mellitus(GDM)) | |

I-İnsüline bağımlı diyabet, (Juvenil diyabet, *Tip 1 diyabet): İnsülin salgılayan pankreasın beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucunda gelişir (Atkinson ve Maclaren, 1994). İnsülin salınımı çok az veya yoktur (Kahn ve ark., 1997). İmmün kaynaklı bu diyabet türü çocuklar ve ergenlik çağındakilerde görülür, yetişkinlerde çok az rastlanır. Ketoasidoz hastalığın ilk bulgusudur. Bu nedenle ketoza yatkın diyabet diye de adlandırılabilir. Glisemiye kontrol altına almak, ketozu önlemek ve hastanın yaşamını sürdürmek için dışardan insülin vermek gerekir. Kalıtımla ilgisi yoktur (Kahn ve ark., 1997; Kayaalp, 1997).

II-İnsüline bağımlı olmayan diyabet (Erişkinlerde başlayan diyabet, *Tip 2 diyabet): Genelde pankreasın beta hücrelerinde insülin yapılması ve depolanması bozulmamıştır (Polonsky ve ark., 1996). Ancak, beta hücresi fonksiyon bozukluğu görülmektedir (Järvinen, 1994). Periferik dokularda insüline rezistans, karaciğerde bazal glukoz artışı ve pankreastan anormal insülin sekresyonu ile karakterize edilmektedir (Dow ve Kreutter, 1995). Hedef hücrelerin insülin reseptör sıklığının azalması (down regülasyon) veya hücre içinde post-reseptör düzeyde insülin etkinliğinin azalması ve direnç gelişmesi söz konusu olmaktadır. Ancak, down regülasyonun kısmen hiperinsülineminin bir sonucu olduğu belirtilmektedir. Tip 2 diyabetin kalıtsal olduğu ifade edilmiş ancak, kalıtımla olan ilgisi henüz aydınlatılamamıştır (Kahn ve ark., 1997). Diyabetin en yaygın görülen türüdür. Ayrıca, hastaların çoğunun obez olduğu ve obezitenin insülin rezistansının derecesine bağlı olduğu belirtilmiştir (Kolterman ve ark., 1981; Ferrannini ve ark., 1991; Boden, 1997). Ketoasidoz nadiren görülmektedir (Banerji ve ark., 1994).

III-Diğer spesifik tipler: Sekonder diyabet olarak da adlandırılabilen bu grup; pankreas hastalıkları (alkolizme bağlı ve diğer tür pankreatitler gibi), diyabetojenik hormonların aşırı

* Tablo 1.1.den de görüldüğü gibi evvelce **Tip 1 Diyabet: Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM)-Tip I Diyabet; Tip 2 Diyabet: Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)-Tip II Diyabet** olarak verilmiştir. Ancak; ECDCDM, çeşitli karışıklıklara neden olduğundan bu tür sınıflandırmayı kaldırdığını Temmuz 1997 yılında rapor etmiştir.

salgılanması durumları (endokrinopatiler), beta hücresi fonksiyonunun genetik bozuklukları, insülin etkisindeki genetik bozukluklar ve diyabetojenik etkili ilaçlarla tedavi sırasında ortaya çıkmaktadır (Kahn ve ark., 1997).

Glukoza toleransın bozulduğu, diyabete yatkınlık gösteren geçici diyabetik durumlar da söz konusudur. Bunlar gebelik, şişmanlık veya stres yaratan ağır enfeksiyonlar, miyokard enfarktüsü ve cerrahi operasyon gibi olaylar sırasında ortaya çıkıp bu faktörler ortadan kalktıktan sonra düzelen olgulardır (Kahn ve ark., 1997; Kayaalp, 1997).

IV-Gebelik diyabeti (Gestational diabetes mellitus): İlk kez gebelik sırasında ortaya çıkan ve glukoza toleransın bozulması ile saptanan geçici diyabet durumudur (Metzger, 1991; Kayaalp, 1997). Glukoza toleransın bozulması ve diğer belirtiler gebelikten sonra da devam ederse kalıcı bir diyabet söz konusu olur (Kayaalp, 1997).

Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi, patojenezi, patofizyolojisi, diyabetik her bir bireyin tedavi prensibi ve şimdiye kadar ki tedavi olasılıklarının nedenlerinin araştırılması önemli güncel bir konudur.

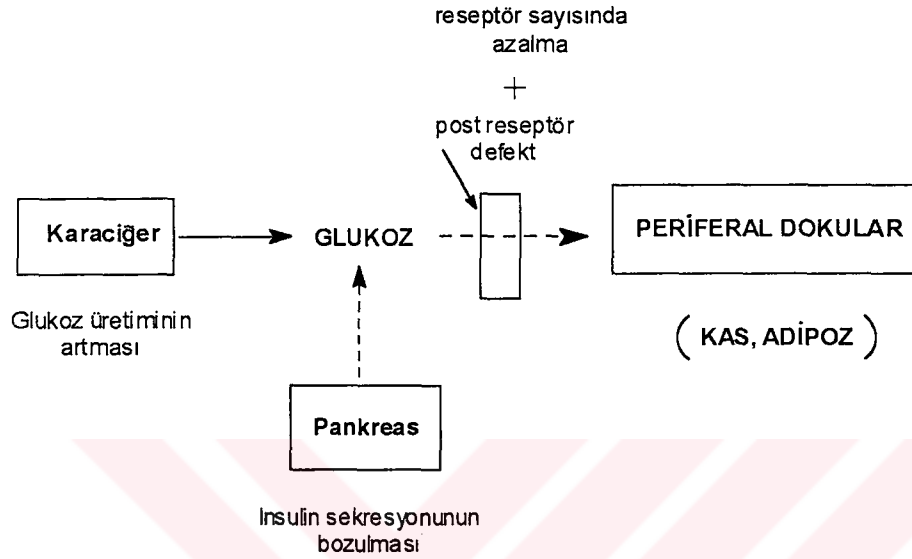
Sanayileşmiş dünya nüfusunun %5'nin diyabetli olduğu görülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 14 milyon diyabetlinin %98'nin tip 2 diyabetli olduğu kaydedilmektedir (Dow ve Kreutter, 1995). Almanya'da ise 4 milyon diyabetlinin %95'nin tip 2 diyabetli olduğu belirtilmektedir (Bethge ve Häring, 1998) Uluslararası Diyabet Enstitüsü'nün 1994'ten 2010 yılına kadar ki süre için tüm dünya ülkeleri kapsamında yaptığı tahmin ve değerlendirmelerine göre (Tablo 1.2) diyabetik birey sayısının artan bir değer içinde olacağı belirtilmektedir (Wolffenbuttel ve Graal, 1996).

Tablo 1.2. 'Epidemik' diyabetli hasta sayısı:
(değerler milyon olarak verilmiştir)

	1994	2000	2010
Tip 1 Diyabet	11.5	18.1	23.7
Tip 2 Diyabet	98.9	157.3	215.6
Toplam	110.4	175.4	239.4

1.2.3.Diabetes Mellitus'un Patojenezi

Tip 2 diyabetin patojenezinde, hem hedef dokularda insülin etkisinin azalmış olması hem de pankreatik insülin salınım bozukluğu rol oynar (Şekil 1.1) (DeFronzo, 1988; DeFronzo ve ark., 1992; Järvinen, 1994; Kroder ve ark., 1996).



Şekil 1.1. Tip 2 diyabetteki metabolik anomalilerin özeti (Saltiel ve Olefsky, 1996)

β -hücreleri fonksiyon bozukluğu hastalığının işaretidir. Tip 2 diyabetli her bir birey, diyabetli olmayanlara göre daha yüksek insülin düzeyine sahip olmasına rağmen insülini eksiktir. Çünkü, insülin konsantrasyonu artan glukoz konsantrasyonuna yetersiz kalmaktadır (Järvinen, 1994). Hastalığın temelinde genetik faktörler de rol oynamaktadır (Polonsky ve ark., 1996; Kahn ve ark., 1997). Ancak bugüne kadar tip 2 diyabetin genetik nedene bağlı olan türünün patojenezinin;

- insülin direncine mi,
- salgılanma bozukluğuna mı, yoksa
- başka bir faktöre mi bağlı olduğu henüz aydınlatılamamıştır

(Polonsky ve ark., 1996).

Değerlendirme yaparken tip 2 diyabetin çok heterojen bir hastalık tablosu gösterdiği ve bunda etiyopatolojik olayların da etkili olabildiği gözönünde tutulmaktadır (DeFronzo ve ark., 1992; Järvinen, 1994). Büyük grup olan tip 2 diyabetliler için insülin direnci temel

patojenik prensibi oluşturmakla birlikte çoklu mekanizmaların var olduğu kabul edilmektedir. Bunlardan birincisi, erken gelişen insülin direncidir. Bu durum, insülin ile stimüle edilen adaleye glukoz girişinin azalması ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Buradaki insülin etkisindeki bozukluk; temel olarak, insülin sinyal iletiminin bozulması yani bu iletinin basamaklarını oluşturan pankreastan insülin salınımı ile hedef organdaki insülin etkisi arasındaki ilişkinin bozulması şeklinde açıklanmaktadır. Bu durum ayrıca, insülinin post-reseptör etkileşmesinin yani adale hücre membranından glukoz taşınması ve hücre içi glukoz metabolizmasının bozulması olarak da açıklamaktadır (DeFronzo ve Ferrannini, 1991; Reaven, 1991; Kellerer ve ark., 1996; Kroder ve ark., 1996). Bunun yanısıra hepatik lipazların ve değişik katyon taşıyıcıların aktivitesinde de insüline direnç dolayısıyla bozukluklar oluşmaktadır (Kayaalp, 1997). Bunlara ek olarak insülinin adaleye glukoz alımı ve kullanımı üzerine etkisinde bozulma gerçekleşmektedir (Laakso ve ark., 1992). Ayrıca, dolaşımdaki serbest yağ asidi ve glukokortikoidler gibi insülin antagonistlerinin varlığının araştırılması gerekmektedir (Kayaalp, 1997). Hastalığın gelişimi esnasında karaciğerde sekonder insülin direnci gelişmektedir. Bu durum, hem açlık hem de yemek sonrasında glukoz üretiminin yetersiz baskılanması olup, artan glukoz ve insülin düzeyi ile açıklanmaktadır (DeFronzo, 1988; Vialettes ve Silvestre, 1992). Tip 2 diyabetlilerde insüline direnç karaciğer ve adale dışında yağ dokusunda (Reaven, 1988; Moller ve Flier, 1991; Kletzien ve ark., 1992; Vialettes ve Silvestre, 1992; Barrett ve Liu, 1993; Alzaid, 1996) da görülmektedir. Lipolizin yetersiz baskılanması sonucu depo trigliseritlerden daha fazla serbest yağ asiti ve gliserin açığa çıkmaktadır (Jrvinen ve Taskinen, 1988; Groop ve ark., 1989). Ayrıca, insülin eksikliğinin bir sonucu olarak protein sentezinin azalması, protein yıkımının ise artması söz konusu olmaktadır. İnsülin eksikliği nedeniyle glukagonun ketojenik etkisi insülin baskısından kurtularak, plazmada keton cisimlerinin (β -hidroksi bütirik asit, asetoasetik asit ve aseton) düzeyinin artması ile karakterize edilen ketonemi ortaya çıkmaktadır (Kayaalp, 1997).

1.2.4.Diabetes Mellitus'un Klinik Belirtileri

Tip 2 diyabet, genellikle yavaş gelişerek uzun yıllar asemptomatik seyredebilir; genellikle temel belirtileri hafif veya orta derecede olur. Tip 1 diyabet ise ağır diyabet şeklidir ve başlamasından kısa bir süre sonra belirtiler şiddetli bir şekilde ortaya çıkar (Alberti ve ark., 1994; Kayaalp, 1997). Diyabetin temel bulgusu olan hipergliseminin, belirtilen semptomları poliüri (çok idrar çıkarma), polidipsi (çok su içme), her zaman görülmemekle birlikte açıklanamayan kilo kaybı, polifaji (çok yeme, oburluk) ve görme bulanıklığıdır (Kahn ve ark., 1997; Kayaalp, 1997). Bu iki diyabet türünün klinik belirtileri karşılaştırmalı olarak aşağıda Tablo 1.3.te verilmiştir.

Tablo 1.3. Tip 1 ve tip 2 diyabetin karşılaştırmalı klinik belirtileri
(Kayaalp, 1997)

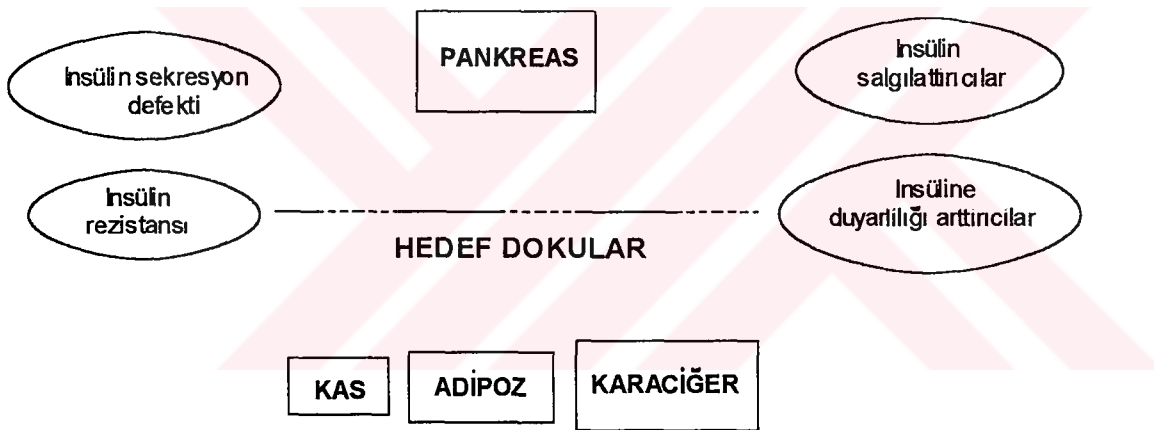
Belirti	Tip I Diyabet	Tip II Diyabet
Hiperosmolalite belirtileri (poliüri,susama,noktürnal enürezis)	++	+
Ketoasidoza yatkınlık	+	-
Kilo kaybı ve polifaji	++	-
Güçsüzlük ve yorgunluk	++	+
Kronik cilt enfeksiyonları, yaygın kaşıntı ve vulvovajinit	+	++
Periferik somatik ve otonomik nöropati ve tekrarlayan görme bulanıklığı	+	++
Şişmanlık	-	++

*:Hastaların ancak %15-20'si şişman değildir.

1.2.5.Diabetes Mellitus'un Tedavi İlkeleri

Diyabette tedavi ile erişilmesi öngörülen nokta hipergliseminin mümkün olduğunca normal sınırlara düşürülmesi veya bu sınırlara yakın tutulmasıdır (Alberti ve ark., 1994; Wolffenbuttel ve Graal, 1996; Kayaalp, 1997). Glukozüri ve ketonemi daima önlenmelidir (Kayaalp, 1997). Ayrıca, kan basıncı ve lipid metabolizması bozukluklarının normale döndürülmesi hastalık komplikasyonlarının oluşum riskini azaltmak bakımından önemlidir. Ekzersiz ve diyet, şişman tip

diyabetlilerin ideal ağırlığa döndürülmesi tedavinin ana noktalarını oluşturmaktadır. Farmakolojik tedavi çoğunlukla gereklidir (Alberti ve ark., 1994; Wolffenbuttel ve Graal, 1996). İnsülin, tip 1 diyabette kullanılabilen tek hipoglisemik ilaçtır (Goodman ve ark., 1990; Kayaalp, 1997). Tip 2 diyabette ise insülin ve oral antidiyabetik ilaçlar arasında duruma göre tercih yapılır. Diyet ve ekzersizle hiperglisemisi kontrol altına alınamayan asemptomatik veya hafif semptomları bulunan hastalarda başlangıçta genellikle oral antidiyabetik bir ilaç; insüline göre, enjeksiyon gerektirmemesi, oral yoldan kullanılması ve doz hatası sonucu hipoglisemi yapma olasılıklarının daha az olması nedeniyle tercih edilir (Kayaalp, 1997). Buradan oral antidiyabetik bileşiklerin geliştirilmesi gereksinimi ortaya çıkmıştır. Terapötik önemi olan bu bileşikler, çeşitli mekanizmalar ile glukoz düzeyini düşürmektedir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Tip 2 diyabette uygun terapötik etki için potansiyel bölgeler (Hofmann ve Colca, 1992)

1.2.6. Antidiyabetik Etkili Bileşik Grupları

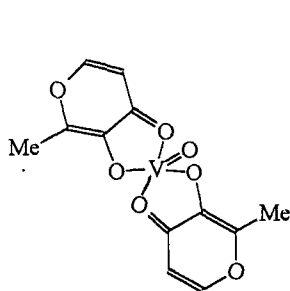
Etki mekanizmalarına göre antidiyabetik etkili bileşikler aşağıda gösterildiği gibi sınıflandırılmaktadır:

1.İnsülin salınımını artıranlar:Bu grupta, pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını artırarak hipoglisemik etkinlik gösteren ve 30 yılı aşkın süredir tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan sülfonilüre sınıfı bileşikler bulunmaktadır ve ileride bu konu ile ilgili detaylı bilgiler verilecektir.

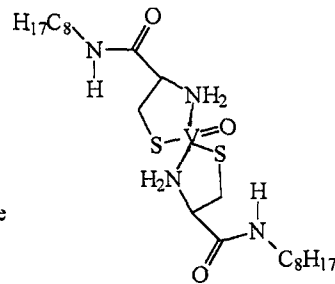
2.İnsülin analogları:Modifiye insülin analoglarının bulunduğu bu grup, endojen insüline uygun farmakokinetik profile sahip, enjektabl insülin içeren preparatlar olarak tasarlanıp hazırlanmaktadır (Dow ve Kreutter, 1995).

3.İnsülin etkisini artıranlar:Pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını artırmaksızın ve hipoglisemi oluşturmaksızın antidiyabetik etkinlik gösteren bu grup bileşikler 2,4-TZD sınıfı türevlerdir. Konumuz gereği ileride detaylı olarak ele alınacaktır.

4.İnsülinmimetikler:Vanadat'ın (VO_4^{-3} , vanadyum (V)), insülinmimetik etki göstererek antihiperglisemik özelliği olduğu 1980 yılından beri bilinmektedir. Vanadat'ın, yiyecek alımını azaltması da önerilen antidiyabetik etki mekanizması arasında bulunmaktadır. Günümüzde vanadyum'un toksisitesini azaltmak amacıyla hazırlanmış bis(maltolato)oksovanadyum (IV) (Formül 1.4) ve naglivan (Formül 1.5) adında kompleks bileşikler bulunmaktadır (Dow ve Kreutter, 1995).

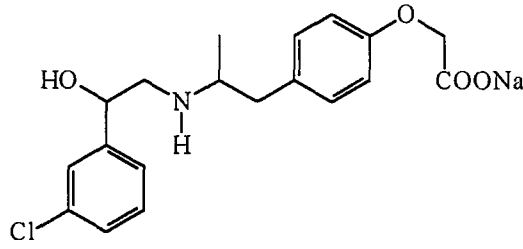


Formül 1.4



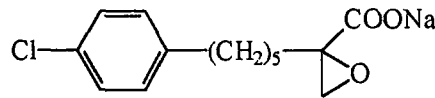
Formül 1.5

5.β₃-reseptör agonistleri:Kahverengi adipoz dokuya spesifik olan β₃ adrenerjik reseptörün aktivasyonu ile ortaya çıkan termojenik sistemin aktivasyonu sonucu kilo kaybı gerçekleşmekte olup tip 2 diyabetlilerde görülen, şişmanlığa bağlı olarak geliştiği varsayılan insülin direncinin önlenmesinin söz konusu olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, kilo kaybından bağımsız olarak bu grup bileşiklerin, insüline duyarlılığı artırarak etki göstermiş olabilecekleri belirtilmektedir (Colca ve Tanis, 1992; Claus ve Bloom, 1995). **BRL 37344** (Formül 1.6), bu gruba örnek olarak verilebilecek bileşikler arasında bulunmaktadır.



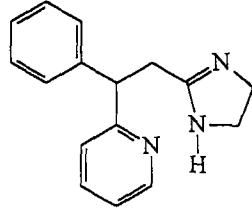
Formül 1.6

6.Yağ asidi oksidasyon inhibitörleri:Yağ asidi oksidasyonunun fizyolojik düzenlenmesinde ve diyabette yağ asidi oksidasyonun redüksiyonunda önemli olan karnitin palmitoiltransferaz sistemin inhibisyonu ile hepatik glukoneojenezis inhibe olmakta ve plazma glukoz düzeyi düşmektedir. Klomoksir (Formül 1.7) bu grup bileşikler arasında bulunmaktadır (Mohrbacher ve ark., 1987; Steiner ve Lien, 1987).



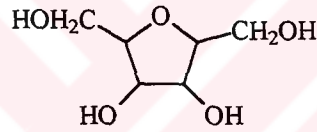
Formül 1.7

7. α_2 -adrenerjik reseptör antagonistleri:Yaptıkları α_2 -adrenerjik inhibisyonla pankreastan insülin salınımını artıran bu grup bileşiklere midaglizol (Formül 1.8) örnek olarak verilebilmektedir (Mohrbacher ve ark., 1987; Dow ve Kreutter, 1995).



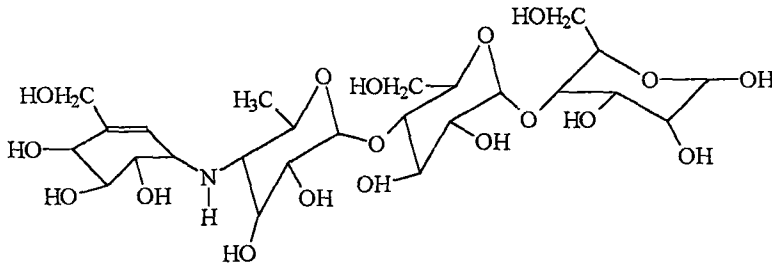
Formül 1.8

8. Glukoneojenez inhibitörleri:Bu grup bileşikler, karaciğerde glukoneojenez ve glikojenolizisi azaltarak plazma glukoz düzeyini düşürmektedirler. Bu grup bileşiklere, 2,5-anhidromannitol (Formül 1.9) örnek olarak verilebilmektedir (Mohrbacher ve ark., 1987; Colca ve Tanis, 1992).



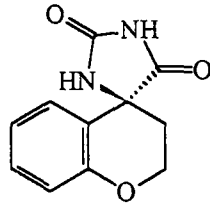
Formül 1.9

9. Karbohidrat rezorpsiyon inhibitörleri (α -glukozidaz enzim inhibitörleri):Barsaktaki α -glukozidaz enzimini inhibe ederek buradan karbohidratların absorpsiyonunu inhibe etmek suretiyle glisemiye düşürmekte ve kilo kaybına neden olmaktadır. Akarboz (Formül 1.10) bu grupta yer alan bileşiklerden biridir (Triscari ve ark., 1988; Toeller, 1992; Balfour ve McTavish, 1993; Kayaalp, 1997).



Formül 1.10

10.Aldoz redüktaz enzim inhibitörleri:Glukozun sorbitole dönüşmesini inhibe etmektedirler. Diyabetlilerde aşırı miktarda glukozdan sorbitol oluşmaktadır. Bunun sonucunda intraselüler düzeyi artan sorbitolün, poliol yolağı üzerinden hücrelere glukoz girişini artırdığı, membran geçirgenliğini bozduğu, böbrek, retina ve periferik sinir hücrelerinin fonksiyonunu bozduğu belirtilmektedir. Sorbinil (Formül 1.11) bu grupta yer alan ve halen deneme döneminde olan bir bileşiktir (Lipinski ve Hutson, 1984; Kayaalp, 1997).



Formül 1.11

11.Glukagon benzeri peptid-1:Barsaktan salgılanan, proglukagon ürünü olan glukagon benzeri peptid-1'in, glukozla bağı olarak pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını artırmak suretiyle antihiperglisemik etkinlik gösterdiği belirtilmektedir (Dow ve Kreutter, 1995).

12.Amin ve analogları:Amin, pankreas β -hücrelerinden salınan 37 amino asitli polipeptit olup sentezi gerçekleştirilmiştir. Glukoz metabolizması üzerine antiinsülinik etkinlik göstermektedir (Colca ve Tanis, 1992; Wolffenbuttel ve Graal, 1996; Kayaalp, 1997). Tip 2 diyabette görülen insülin salınımı ve etkisi arasındaki fizyolojik bozukluğu düzenleme rolü olabileceği belirtilmiştir (Colca ve Tanis, 1992). Ayrıca gastrik boşalmayı ve gastrointestinal glukoz absorpsiyonunu yavaşlatarak antidiyabetik etkinlik gösterebileceği kaydedilmiştir (Wolffenbuttel ve Graal, 1996). Amin analogları, tip 1 ve tip 2 diyabet türünün her ikisinde de kullanılabilmektedir (Dow ve Kreutter, 1995).

1.2.7.Oral Antidiyabetik Bileşiklerin Sınıflandırılması

Farklı kimyasal yapıya sahip birçok bileşiği içeren bu grup ilaçlar kimyasal yapılarına göre bazı kaynaklar (AFECT (1995); Kayaalp (1997); Roth ve Fenner (1997)) gözönüne alınarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler:

1. Sülfonilüreler
2. Biguanidler
3. Aldoz redüktaz inhibitörleri
4. Alfa-glukozidaz inhibitörleri
5. İnsüline duyarlılığı artırıcılar (Tiyazolidindionlar)
6. Geliştirilmekte olan diğer türevler.

Ayrıca bu bölümde hastalara önerilen tedavi rejiminde yer alan tatlandırıcılardan da bahsedilebilir (AFECT, 1995).

Yukarıdaki sınıflandırmada yer alan ve günümüzde, tip 2 diyabetli hastalarda kullanılan oral antidiyabetik bileşiklerin önemli metabolik etkileri şu şekilde kıyaslanabilmektedir (Wolffenbuttel ve Graal, 1996):

Oral antidiyabetik bileşiklerin metabolik etkileri		
	Kan glukozu	Serum insülini
Sülfonilüreler (SÜ)	↓↓	↑ veya =
Non-SÜ insülin salgılatıcılar	↓↓	↑ veya =
Biguanidler	↓ / ↓↓	↓
Tiyazolidindionlar	↓ / ↓↓	↓ / ↓↓
α-glukozidaz inhibitörleri	↓	↓
↓↓ önemli miktarda azalma, ↓ düşük miktarda azalma, = değişiklik yok, ↑ düşük miktarda artma		

Bu çalışmada, yukarıdaki sınıflandırmada yer alan ve konumuzu teşkil eden birinci gruptaki sülfonilüreler ve beşinci gruptaki tiyazolidindionlar ele alınarak incelenecektir.

1.2.8.SÜLFONİLÜRELER

1935-1955 yılları arasındaki 20 yıllık zaman dilimi içerisinde, bazı sülfonamid türevlerinin kan şekerini düşürücü özellikleri keşfedilmiş ve bunların olası antidiyabetik etki mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmıştır (Levine, 1984).

1937'de Ruiz ve ark.ları, bazı sentetik kükürtlü bileşiklerden 4 ve 5-metiltiyoimidazol'ün hipoglisemik etkilerini incelemişler ve bunların etki güçlerinin insülin molekülünün sistin amino asitindeki gibi "kükürt" atomunun varlığına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (Levine, 1984).

1942 yılında Janbon ve ark.ları, tifolu hastalarda, 2-(4-aminobenzensulfonamido)-5-izopropil-tiyodiazol'ün (IPTD) (Formül 1.12) antibakteriyal etkilerini inceledikleri sırada hastaların kan şekerlerinin düştüğünü hatta ölümcül komaya neden olan hipogliseminin ortaya çıktığını gözlemişlerdir (Levine, 1984; Gerich, 1989; Goodman ve ark., 1990; Duhault ve Lavielle, 1991; AFECT, 1995).



Formül 1.12.

Loubatieres, IPTD ve buna benzer "H₂N-Aril-SO₂-NH-Heterohalka" genel yapısına uygun klasik sülfonamid bileşiklerinin hipoglisemik etkilerini doğrulamış, 1946'da hipoglisemik sülfonamidlerin olası etki mekanizmalarını açıklamaya çalışmıştır (Levine, 1984; Gerich, 1989; Duhault ve Lavielle, 1991; AFECT, 1995). 1946'da, Chen, sülfonamidlerin siklopropil türevini ele alarak bu konudaki Loubatieres'in açıklamalarını doğrulamıştır (Levine, 1984).

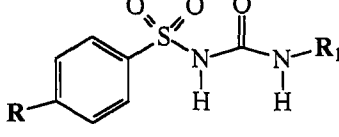
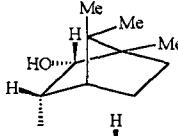
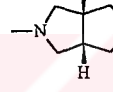
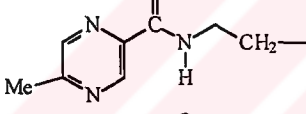
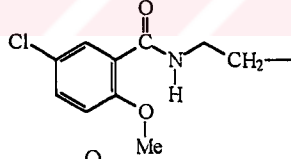
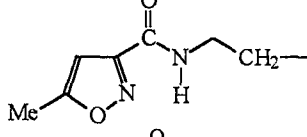
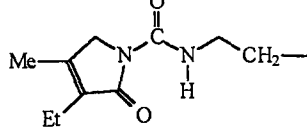
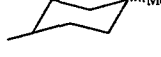
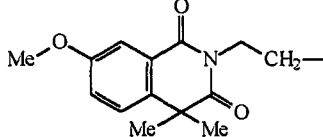
1953-1954 yılları arasında yeni sülfonamid bileşikleri sentez edilmiş ve bunların normal deney hayvanlarında hipoglisemik etkilerinin

olduğu görülmüştür. Sülfonilüre (SÜ)'ler olarak adlandırılan bu bileşiklerden karbutamid antibakteriyal sülfonamidler gibi aromatik primer amin içerirken onu takip eden tolbutamid'de primer amin grubu yerini $-CH_3$ grubuna bırakmıştır. Böylece tolbutamid türevi ile antibakteriyal etki gerilerken hipoglisemik aktivite başlıca etki haline dönüşmüştür (Levine, 1984).

1956 yılının sonlarında *in vitro* deneyler, *in vivo* hayvan deneyleri, diyabetli hastalarla yapılan akut ve kronik klinik incelemeler yapıca antibakteriyal sülfonamidlere benzeyen, fakat antibakteriyal etki göstermeyen SÜ'lerin hipoglisemik bileşikler olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Levine, 1984).

Tablo 1.4 incelendiğinde, SÜ'lerin genel formüllerinde çerçeve içine alınan ortak kimyasal yapıya bağlı R_1 ile verilen alkil veya siklo alkil gruplar: n-butil, n-propil, sikloheksil veya 4-Me-sikloheksil gibi tümü ile lipofil grupların varlığı görülürken bazı türevlerde de bu lipofil kalıntılar, alkol grubu gibi hidrofil bir merkez (glibornurid) bazik azot atomu taşıyan perhidroazepinil (tolazamid, glisoksepid) veya 1-azabisiklo[3.3.0]oktil (gliklazid) grupları içermektedir. Bu son üç türev için hidrazinik bir yan zincir taşıyor da denebilir (Melander ve ark., 1989; AFECT, 1995). Oysa aromatik halkaya bağlı R grupları ilk türevlerde basitçe $-NH_2$, $-CH_3$, $Cl-$, -Asetil ve alınması gereken her bir doz 250-500 mg arasında iken; karbonil, amid veya imid grupları aracılığı ile süstitüe halkalar taşıyan [örneğin, amidoetil (glipizid, glibenklamid, glisoksepid) veya imidoetil (glikidon)] türevler 1,25-5.0 mg gibi çok küçük dozlarda da etkili olmakla oldukça önemli aktiviteye ulaşıldığını göstermektedir (Melander ve ark., 1989; AFECT, 1995; Kayaalp, 1997).

Tablo 1.4. Başlıca SÜ türevleri (AFFECT 1995)

			
Bileşik	R	R1	Doz (mg) 1 komprime
Karbutamid	H ₂ N-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	500
Tolbutamid	Me-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	500
Klorpropamid	Cl-	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	250
Metaheksamid	Me- ve (m-NH ₂)-		50
Glibornurid	Me-		25
Gliklazid	Me-		80
Asetoheksamid	Me-CO-		500
Tolazamid	Me-		100 200
Glipizid			5
Glibenklamid (Gliburid)			5 2,5 1,25
Glisoksepid			4
Glimepid* HOE 490			
Glikidon			30

*Faz III deneyleri devam etmektedir.

Bilindiği gibi bazı ilaç grupları kronolojik sıralamada daha sonra elde edilenlerde önemli farklılıklara ulaşıncaya bu türevler için “bir sonraki kuşak” deyimi ile sınıflandırma yapılabilmektedir. SÜ’ler için de bugün: Karbutamid, tolbutamid, klorpropamid, asetoheksamid, tolazamid: Birinci kuşak SÜ, bunların dışında kalan yeni türevler için de ikinci kuşak SÜ sınıflandırılması yapılmaktadır (Skillman ve Feldman, 1981; Keller ve Berger, 1983; Schweizer ve ark., 1983; Goodman ve ark., 1990; Kayaalp, 1997).

Gliburid, 1969; glipizid, 1973 (Feldman, 1985); gliklazid 1980 yılında Avrupa’da (Sullivan ve Smith, 1984); tedavi alanına girmiştir. Glipizid ve gliburid (Amerika Birleşik Devletleri dışındaki ülkelerde glibenklamid jenerik adı ile anılmaktadır) Amerika Birleşik Devletlerinde tedavi alanına 1984 yılında girmiştir (Skillman, 1984; Feldman, 1985). Amerika Birleşik Devletlerinde, tip 2 diyabetli hastaların %40’ının tedavisinde SÜ’lerin kullanıldığı görülmektedir (Abramowicz, 1984; Moss ve Delawter, 1984; Gerich, 1989).

Oral antidiyabetik bileşikler arasında tip 2 diyabet tedavisinde yaygın kullanıma sahip SÜ’lerin (Gerich, 1989) hipoglisemik etki mekanizması, pankreatik ve ekstrapankreatik etkileri olmak üzere şu şekilde açıklanmaktadır:

Pankreatik etkileri;

-insülin salınımını artırmak (Asmal ve Marble, 1984; Simonson ve ark., 1984; Lebovitz, 1985; Ferner, 1988; Geisen, 1988; Gerich, 1989; Peters ve ark., 1991; Groop, 1992),

-glukagon salınımını azaltmak (Groop, 1983; 1992; Lebovitz, 1985; Geisen, 1988; Gerich, 1989; Müller ve Geisen, 1996),

-somatostatin salınımını artırmak (Groop, 1983; Geisen, 1988; Goodman ve ark., 1990) şeklinde açıklanmıştır.

SÜ'ler, pankreasın β hücrelerinden insülin salgılanmasını artırır. Böylece insülininkilere benzer etkiler oluştururlar. β hücrelerinde insülin sentezi üzerine etkileri yoktur. Sentez edilip veziküller içine depo edilmiş insülin salınımını artırır (Kolterman ve ark., 1984; Ward ve ark., 1985; Gerich, 1989; Groop, 1992). Glukoz gibi β hücrelerini depolarize ederek Ca^{++} 'un hücre içine girişini ve hücre içinde mobilizasyonunu artırır. ATP'ye-duyarlı potasyum kanalları, hücre içinde doğal olarak oluşan ATP tarafından kapatılır, ADP tarafından açılır. Bu kanallar β hücrelerinin doğal uyararı olan glukoz tarafından indirekt bir şekilde kapatılır. SÜ'ler düşük konsantrasyonlarda bile bu kanalları direkt etkileri ile selektif olarak bloke ederek depolarizasyona neden olurlar. Depolarizasyon, membrandaki voltaja-bağımlı kalsiyum kanallarını açarak dışarıdan içeriye Ca^{++} girişini sağlar. Kalmodulin'e bağlanan Ca^{++} , glukoz benzer şekilde insülin salgılanmasını artırır (Sturgess ve ark., 1985; Gerich, 1989; Wilson, 1989; Malaisse ve Lebrun, 1990; Siconolfi-Baez ve ark., 1990; Groop, 1992). Pankreasın β hücreleri üzerinde, potasyum iyonlarının akışını inhibe eden, insülin salınımını artıran SÜ reseptörlerinin varlığı kaydedilmiştir (Gerich, 1989).

Ekstrapankreatik etkileri;

- dokuların insüline duyarlılığını artırmak (Groop, 1983; Asmal ve Marble, 1984; Mandarino ve ark., 1984; Simonson ve ark., 1984; Gerich, 1985; 1989; Melander ve ark., 1989; Müller ve Geisen, 1996),
- direkt olarak;
 - reseptöre bağlanmayı artırmak (Asmal ve Marble, 1984; Gerich, 1989),
 - post-reseptör düzeyde insülinin periferik etkisini artırmak (Asmal ve Marble, 1984; Joost, 1985; Lebovitz, 1985; Gerich, 1989),
- indirekt olarak;
 - hiperglisemi azaltmak (Gerich, 1989),

-plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunu azaltmak (Gerich, 1989; Melander ve ark., 1990),

-hepatik insülin salınımını azaltmak (Gerich, 1989; Melander ve ark., 1989; Müller ve Geisen, 1996)

-antiplatelet aktivite göstererek kan şekerini düşürmek (Melander ve ark., 1989)

-karaciğerde bazal glukoz yapımını azaltmak (Groop, 1983; Asmal ve Marble, 1984) şeklinde açıklanmıştır.

SÜ'lerin pankreas dışında kas, karaciğer ve adipoz doku üzerinden de hipoglisemik etki gösterdikleri kaydedilmiştir (Groop, 1992; Müller ve Geisen, 1996). İnsülin reseptör fonksiyonuna SÜ'lerin etkilerini değerlendirmek üzere insüline bağlı dokular ve kan hücrelerinde çalışmalar yapılmıştır. Asmal ve Marble (1984) ve Gerich (1989)'in SÜ'lerin ekstrapankreatik etkilerinde "direkt olarak reseptöre bağlanmayı artırırılar" görüşüne karşıt olarak; lenfositler, hepatositler (Salhanick, 1983), fibroblastlar, epitel hücreler, adipoz doku (Kolterman ve ark., 1984) ve iskelet kas hücreleri üzerindeki incelemelerde, hiçbir SÜ'nin, insülin reseptör sayısı veya reseptör etkinliği üzerinde fonksiyonunun olmadığı görülmüş olup (Ward ve ark., 1985) SÜ'lerin ekstrapankreatik etkilerinin post-reseptör düzeyde sınırlandığı şeklinde değerlendirme yapılmıştır (Vialettes ve Silvestre, 1992).

SÜ'ler, insülin benzeri etkinin ya da insülin etkisinin artması ile kas hücreleri (Bak ve ark., 1989) veya adipoz dokuya (Davidson ve ark., 1991) glukoz alımını artırırılar.

Hücre membranlarının dış yüzeyine glukoz taşıyıcılarının yerleşmesini artırırılar (Wang ve ark., 1989; Siconolfi-Baez ve ark., 1990).

Glikojen sentaz aktivitesini stimüle ederler (Bak ve ark., 1989; Nyomba ve ark., 1990).

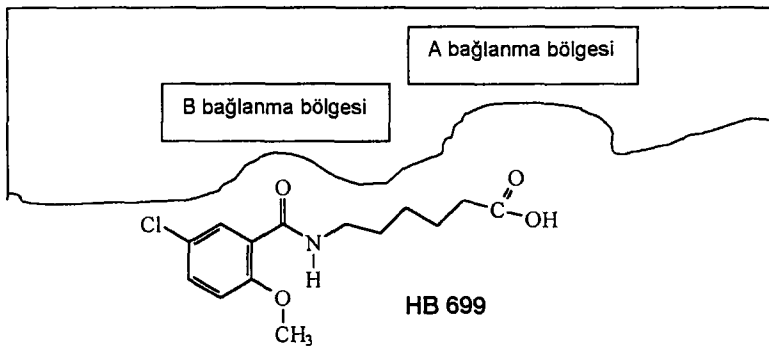
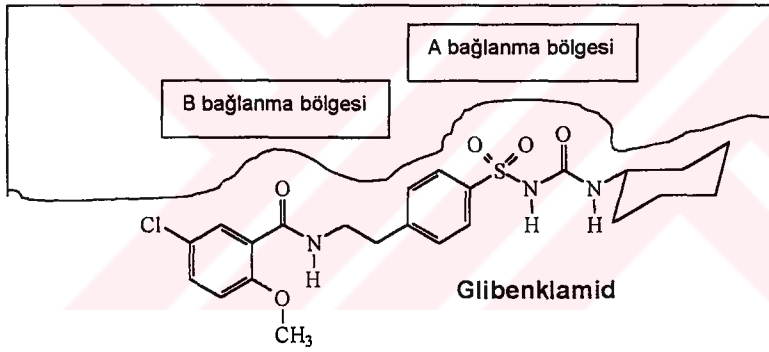
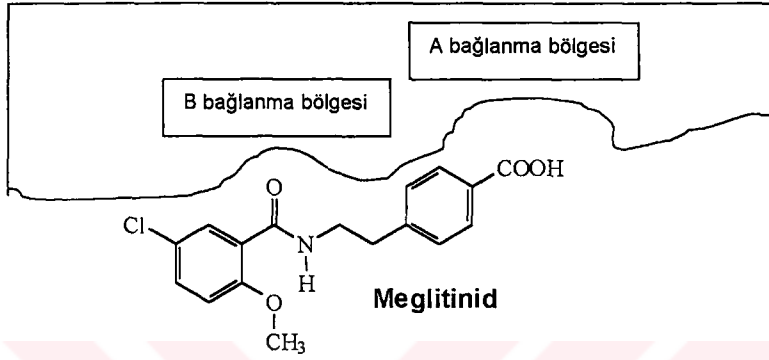
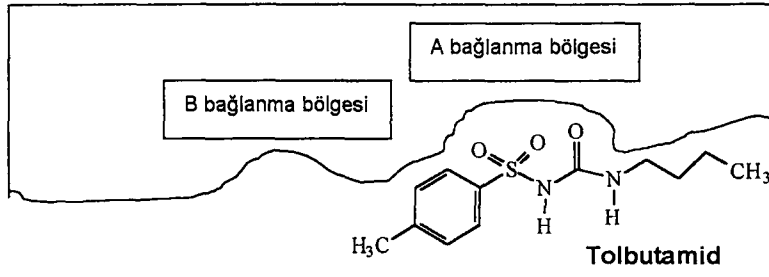
1.2.8.1.SÜ'lerin Yapı-Aktivite İlişkileri

Birinci kuşak SÜ'ler, polar (anyonik) nitelikte bileşikler oldukları halde ikinci kuşak SÜ'ler fazla lipofilik (apolar) bileşiklerdir. Bu bileşiklerin lipofilisitelerinin fazla olması moleküllerinde, SÜ çekirdeğinin her iki ucunda da siklik karbon halkası içermelerine bağlıdır (Gerich, 1985; Kayaalp, 1997). Bu grup ilaçlar, mide-barsak kanalından diğerleri gibi kısmen değil tamamen absorbe edilirler ve intrinsik aktiviteleri daha yüksektir. Bu nedenle birinci kuşak bileşiklerine göre daha düşük dozda kullanılırlar (Tablo 1.4). Örneğin tolbutamid'in günlük dozu 1.0-3.0 g olduğu halde ikinci kuşak SÜ'lerden glipizid'in toplam günlük dozu 5.0-40 mg, gliburid'in 2.5-20 mg'dır (Ferner ve Chaplin, 1987; Melander ve ark., 1989).

SÜ grubu bileşiklerin hepsinin etki mekanizması yönünden birbirine benzedikleri belirtilmektedir (Gerich, 1989; Melander ve ark., 1989; Kayaalp, 1997). Ancak kitlelerine göre etki güçleri, yan etkileri, absorpsiyon dereceleri, metabolizma hızları, atılım hızları ve bunlara bağlı olarak günlük dozları bakımından farklılık gösterdikleri kaydedilmektedir. Maksimum terapötik dozda verildiklerinde oluşturdukları maksimum hipogliseminin derecesi arasındaki fark fazla değildir (Moss ve Delawter, 1984; Gerich, 1989; Melander ve ark., 1989; 1990; Groop, 1992; Kayaalp, 1997).

Bütün SÜ'lerin antidiyabetik etki gösterebilmeleri için zorunlu olarak dissosiye olabilen bir "imid hidrojeni"ne sahip olmaları gereği vardır. Bir başka deyişle Ar-SO₂NHCONH- genel ortak yapıları ile sülfonil grubuna komşu asidik bir NH taşımaları gereği vardır (AFECT 1995, Roth ve Fenner, 1997).

Rufer ve Losert (1979) ile gündeme gelen, ancak daha çok Brown ve Foubister (1984)'in SÜ'lerin iki bağlanma bölgesi bir model ile etki gösterdiklerini açıkladıkları görülmektedir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Bazı bileşiklerin SÜ reseptör bağlanma yörelerine uyumu

Şekil 1.3'te de görüldüğü gibi sülfonamid reseptörlerinde A ve B olmak üzere iki komşu bağlanma bölgesi vardır. Bunlardan A bölgesinin yukarıda zorunlu bulunması gereği vurgulanan $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ grubu ile bağlantı kurduğu ve tolbutamid'in bu yolla hipoglisemik etkisini gösterebildiği açıklanabilir. B bölgesinin ise $-\text{CO}-\text{NH}-$ grubu ile bağlantı kurduğu ve glibenklamidin Şekil 1.3.te görüldüğü gibi uygun mesafede taşıdığı; $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ ve $-\text{CO}-\text{NH}-$ grupları ile hem A hem de B bağlanma yöresinde sülfonamid reseptörü ile etkileşerek tolbutamid'den 300 kez daha güçlü bir etki ile SÜ'lerin prototipini teşkil ettiği görülmektedir (Biere ve ark., 1974; Rufer ve ark., 1974; Schweiser ve ark., 1983; Vicentini ve ark., 1983; 1983a; Roth ve Fenner, 1997). Daha sonraları B bölgesinin önemini ortaya koymak üzere meglitinid ve HB 699 kodlu maddelerin yukarıdaki bileşiklerle aktivite yönünden kıyaslandığı görülmektedir (AFECT, 1995; Roth ve Fenner, 1997). Bu bileşikler sahip oldukları 2-metoksi-5-kloro benzoilamino ortak bölümü ile glibenklamid'in sülfonamid reseptöründe B bölgesine bağlanan yöresini içeren yani kısmi glibenklamid yapısı taşıyan maddeler olarak tolbutamid ile kıyaslanabilir bir etki göstermektedirler. Böylece örneğin meglitinid'in açilaminoalkil benzoik asit ($\text{Ar}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$) yapısı ile insülinagog etkisinin $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-$ grubu ile $-\text{COOH}$ grubunun izoster olmaları özelliğinden kaynaklandığı ve $-\text{COOH}$ 'e metabolize olabilen $-\text{CH}_3$ gibi grupların da benzer rolü olabileceği ifade edilmektedir (AFECT, 1995).

Genel SÜ yapısında gerçekleştirilen moleküler modifikasyonlarla elde edilen bileşiklerin yapı etki ilişkileri sonucunda antibakteriyal ve hipoglisemik türevler yanı sıra, 1977 yılından beri $\text{Ar}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}(\text{R})$ -Heterohalka genel yapısına uygun ve özellikle heterohalka s-triazin veya primidin olan türevlerde (Tablo 1.5) yüksek herbisid aktivitenin olduğu görülmektedir (AFECT, 1995; Chang ve Duggleby, 1997; 1998; Krynitsky, 1997).

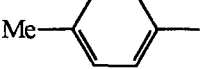
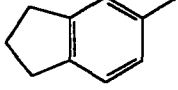
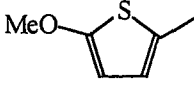
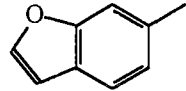
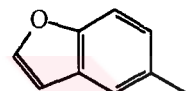
Tablo 1.5. Başlıca herbisit SÜ'ler (AFECT, 1995)

Ar-SO₂-NH-CO-N (R) -Heterohalka

Bileşik	Ar	R	Heterohalka
Klorsülfuron (DPX-W4189)		H	
Metsülfuron-metil (DPX-T6376)		H	"
DPX-M6316		H	"
DPX-L5300		Me	"
Triasülfuron (CGA-131 036)		H	"
Sülfometüronmetil (DPX-T5648)		H	
Klorümüron-etil (DPX-F6025)		H	
Bensülfüronmetil		H	

Diaryl SÜ; Ar-SO₂-NH-CO-NH(Ar') genel yapısı ile geliştirilen ve hipoglisemik SÜ'lerden üre azotu üzerindeki genellikle p-klorofenil aromatik çekirdeği ile farklılanan bu grup türevlerin antitümöral ümit verici etkileri saptanmıştır (Tablo 1.6) (Houghton ve ark., 1990; AFECT, 1995).

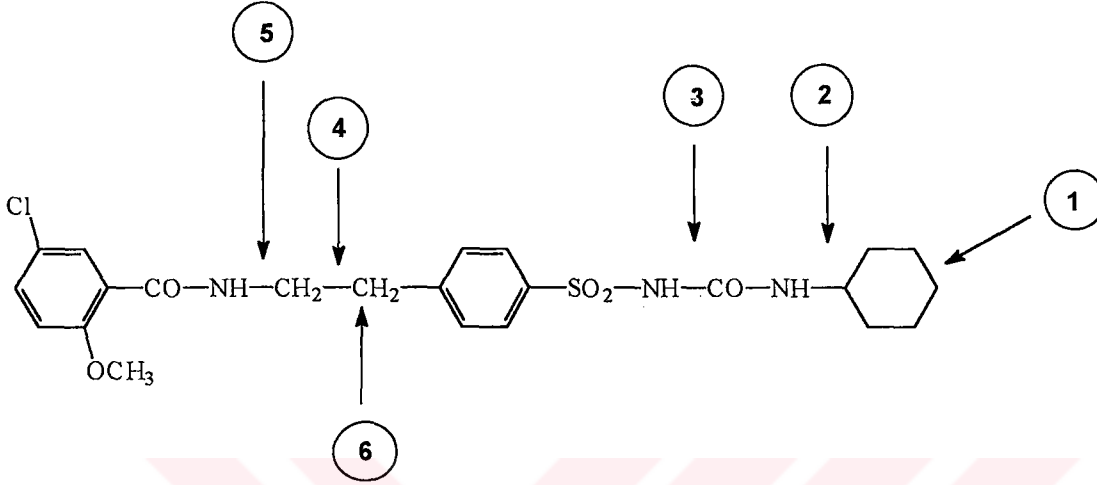
Tablo 1.6. Antitümöral etkili diaril SÜ'ler (AFECT, 1995).

	$\text{ArSO}_2\text{NHCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$
	Ar
MPCU (LY 181984)	
Sulofenur (LY 186641)	
LY 225 693	
LY 287 609	
LY 280 856	

Tablo 1.6'da görülen türevlerden üzerinde klinik araştırmalar devam eden sulofenur (Houghton ve ark., 1990; AFECT, 1995) ve LY 181984 (Morré ve ark., 1996; Morré ve Reust, 1997)'ün bir çok organ ve dokuda gelişen (akciğer, meme, kalın barsaklar, yumurtalık, pankreas, böbrek ve mide) solid tümörlere karşı oldukça etkili olduğu kaydedilmiştir.

1.2.8.2.SÜ'lerin Metabolizması

SÜ grubu bileşiklerin belli başlı metabolizmaya uğrayan grupları prototip glibenklamid esas alınarak şu şekilde özetlenebilir:



1

-Siklo heksil grubunun 3. (Heptner ve ark., 1969; Rupp ve ark., 1969; Bänder, 1971; 1972; Fuccella ve ark., 1973; Goldaniga ve ark., 1973; Kopitar, 1975; Glogner ve ark., 1977; Balant ve ark., 1979; Feldman, 1985; Ferner ve Chaplin, 1987; Rydberg ve ark., 1994) veya 4. konumdan (Heptner ve ark., 1969; Rupp ve ark., 1969; Bänder, 1971; 1972; Fuccella ve ark., 1973; Goldaniga ve ark., 1973; Kopitar, 1975; Glogner ve ark., 1977; Taylor ve ark., 1977; Balant ve ark., 1979; Feldman, 1985; Ferner ve Chaplin, 1987; Rydberg ve ark., 1994) hidroksilasyonu

-Siklo heksil grubu yerine alifatik zincir taşıyan türevlerde de alifatik hidroksilasyon (Bänder, 1971; 1972; Taylor, 1972; Ferner ve Chaplin, 1987)

2

Üre azotuna bağlı süstitüentin ayrılarak serbest üre türevine dönüşümü (Bänder, 1971; 1972; Taylor, 1972; Aggarwal ve

Sunshine, 1974)

- 3 Üre yapısından süstitüe amid grubunun ayrılmasıyla sülfonamid oluşumu (Bänder, 1971; 1972; Bigler ve ark., 1972; Taylor, 1972; Aggarwal ve Sunshine, 1974; Taylor ve ark., 1977)
- 4 Fenetilamin bölümünde C-C arasında, dehidrojenasyonla etilenik bağ oluşumu (Heptner ve ark., 1969; Bänder, 1971; 1972)
- 5 Süstitüe benzamid azotunun dealkilasyonu (Heptner ve ark., 1969; Bänder, 1971; 1972; Taylor ve ark., 1977)
- 6 - α -Karbonun oksidasyonu ile ana molekülün veya etilenik yapıya dönüşmüş metabolitin -COOH grubuna dönüşümü (Heptner ve ark., 1969; Bänder, 1971; 1972; Goldaniga ve ark., 1973)
 -Benzen sülfonamidin para konumunda -CH₃ grubu bulunduğunda;
 -CH₃ grubunun hidroksilasyonu (Bänder, 1971; 1972; Bigler ve ark., 1972; Lin ve ark., 1978; Scott ve Poffenbarger, 1979; Ferner ve Chaplin, 1987)
 -hidroksilli metabolitin -COOH'e dönüşümü (Bänder, 1971; Bigler ve ark., 1972; Aggarwal ve Sunshine, 1974; Lin ve ark., 1978; Scott ve Poffenbarger, 1979; Ferner ve Chaplin, 1987).

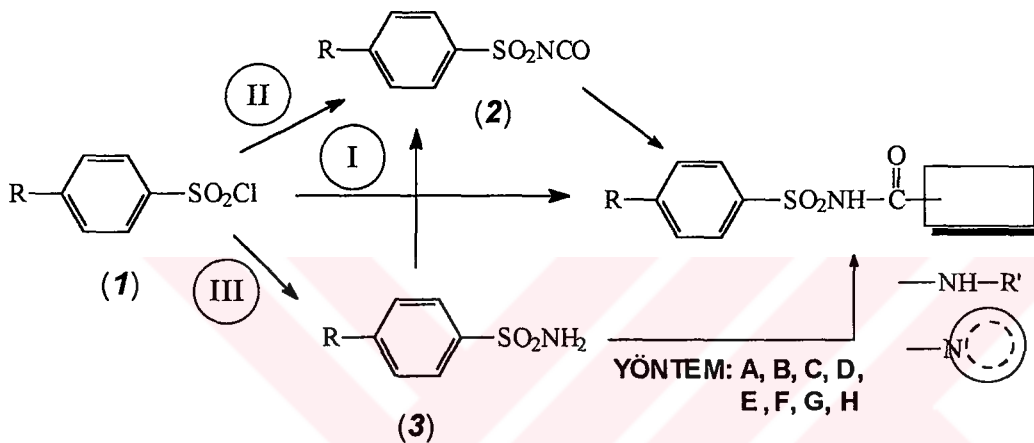
1.2.8.3.SÜ'lerin Sentez Yöntemleri

SÜ'lerin sentezi, Şema 5. de gösterildiği gibi başlangıç maddelerine göre üç grup altında incelenmiştir:

I-Süstitüe benzen sülfoniklorürlerden hareketle SÜ sentezi

II-Süstitüe benzen sülfonil izosiyanatlardan hareketle SÜ sentezi

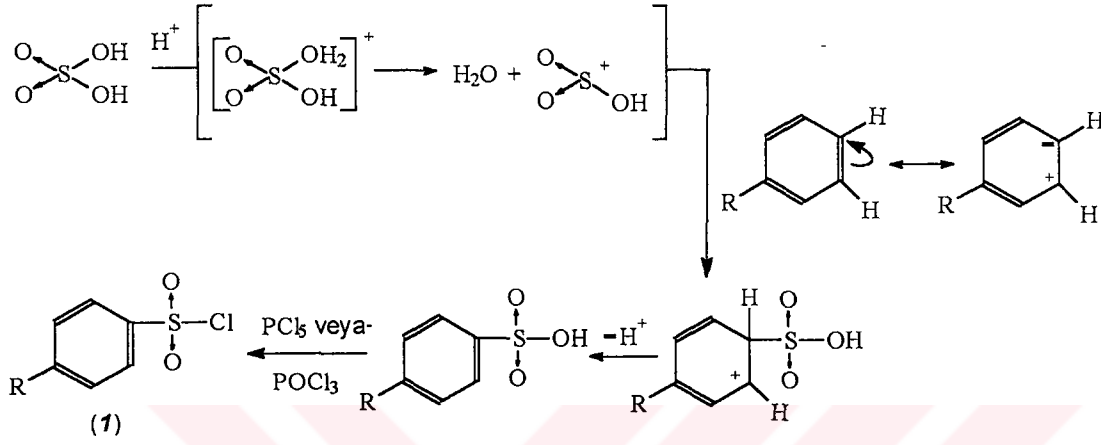
III- Sübstitüe benzen sülfonamidlerden hareketle SÜ sentezi



Şema 1.5. SÜ'lerin sentez yöntemleri

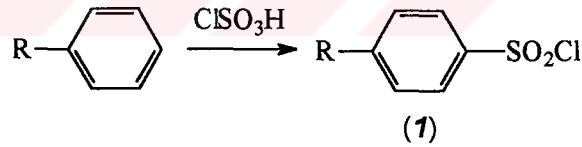
Yukarıdaki şemadan da görüldüğü gibi SÜ bileşiklerinin sentez başlangıç maddesi olarak önce sübstitüe benzen sülfoniklorürler (**1**) elde edilmelidir. Bunun için iki ayrı yöntem verilmiştir:

a- Sübstitüe benzen halkasının, sülfürik asit ve dumanlı sülfürik asitin 1:1 oranındaki karışımı ile muamelesi sonucu oluşan benzen sülfonik asitlerin (Adams, 1949; Sweeny ve ark., 1981) PCl_5 veya POCl_3 ile verdiği reaksiyonla sübstitüe benzen sülfoniklorür (1) elde edilebilmektedir (Şema 1.6) (Vogel, 1970; Delarge, 1988).



Şema 1.6. Sübstitüe benzen sülfoniklorür (1)'in sentezi

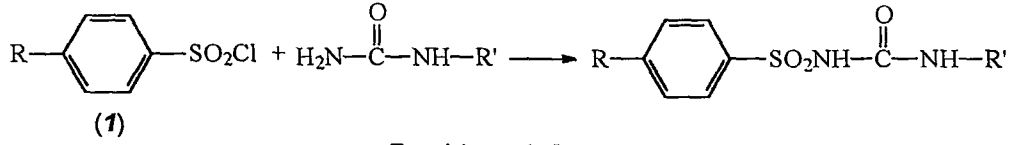
b- Uygun sübstitüe benzen halkasının klorosülfonik asit ile reaksiyonu da sübstitüe benzen sülfoniklorür (1) oluşumuna götürmektedir (Denklem 1.1) (Miller ve ark., 1940; Adams, 1949; Vogel, 1970; Kimbrough, 1972).



Denklem 1.1

I-Sübstitüe benzen sülfoniklorürlerden hareketle SÜ sentezi

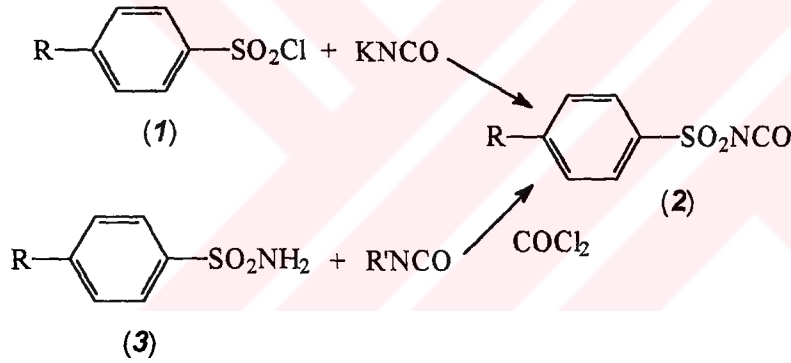
Sübstitüe benzen sülfoniklorür (1)'ün monosübstitüe ürelerle verdiği reaksiyonla SÜ bileşikleri (Denklem 1.2) elde edilebilmektedir (AFECT, 1995).



Denklem 1.2

II-Sübstitüe benzen sülfonilizosiyanatlardan hareketle SÜ Sentezi

Sübstitüe benzen sülfonilizosiyanatların (2) sentezi; sübstitüe benzen sülfoniklorür (1)'ün potasyum izosiyanat ile mumele edilmesiyle (Şema 1.7) gerçekleştirilebilmektedir (Kumar ve ark., 1993).

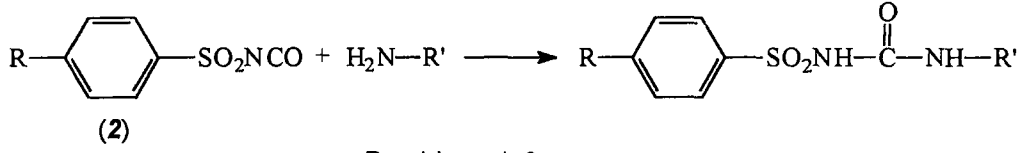


Şema 1.7.Sübstitüe benzen sülfonilizosiyanatlar (2)'in sentezi

Ayrıca, şemadan da görüldüğü gibi sübstitüe benzen sülfonamidler (3) ile izosiyanatların fosgen varlığında yüksek sıcaklıkta ısıtılmasıyla da sübstitüe benzen sülfonilizosiyanatlar (2) elde edilebilmektedir (Bigler ve ark., 1972; Howbert ve ark., 1990).

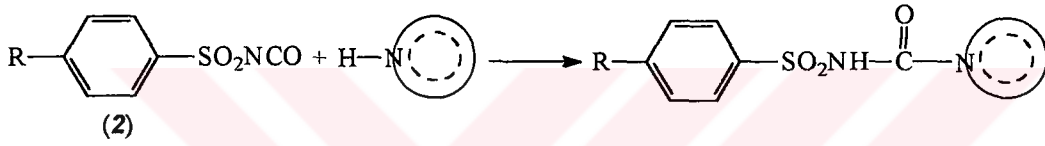
Sübstitüe benzen sülfonilizosiyanatlar (2) ile sübstitüe primer aminler, susuz aseton (Vicini ve ark., 1992) ya da susuz dioksan içinde oda sıcaklığında karıştırıldığında (Heindel ve ark., 1975); susuz benzen içinde ısıtıldığında (Kriesel ve Menzie, 1968); susuz THF/DMF içinde

kariştırıldığında (Howbert ve ark., 1990) (Denklem 1.3) SÜ bileşiklerini oluşturmaktadır.



Denklem 1.3

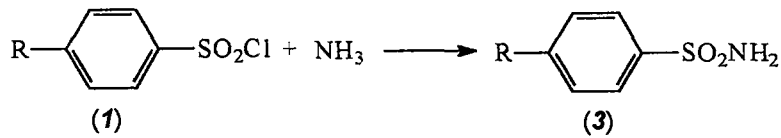
Siklik yapıdaki sekonder aminlerle sübstitüe benzen sülfonilizosiyanatlar (2)'in muamele edilmesi sonucunda üre azotunun siklize olduğu SÜ türevleri (Denklem 1.4) elde edilmektedir (Brzozowski, 1974).



Denklem 1.4

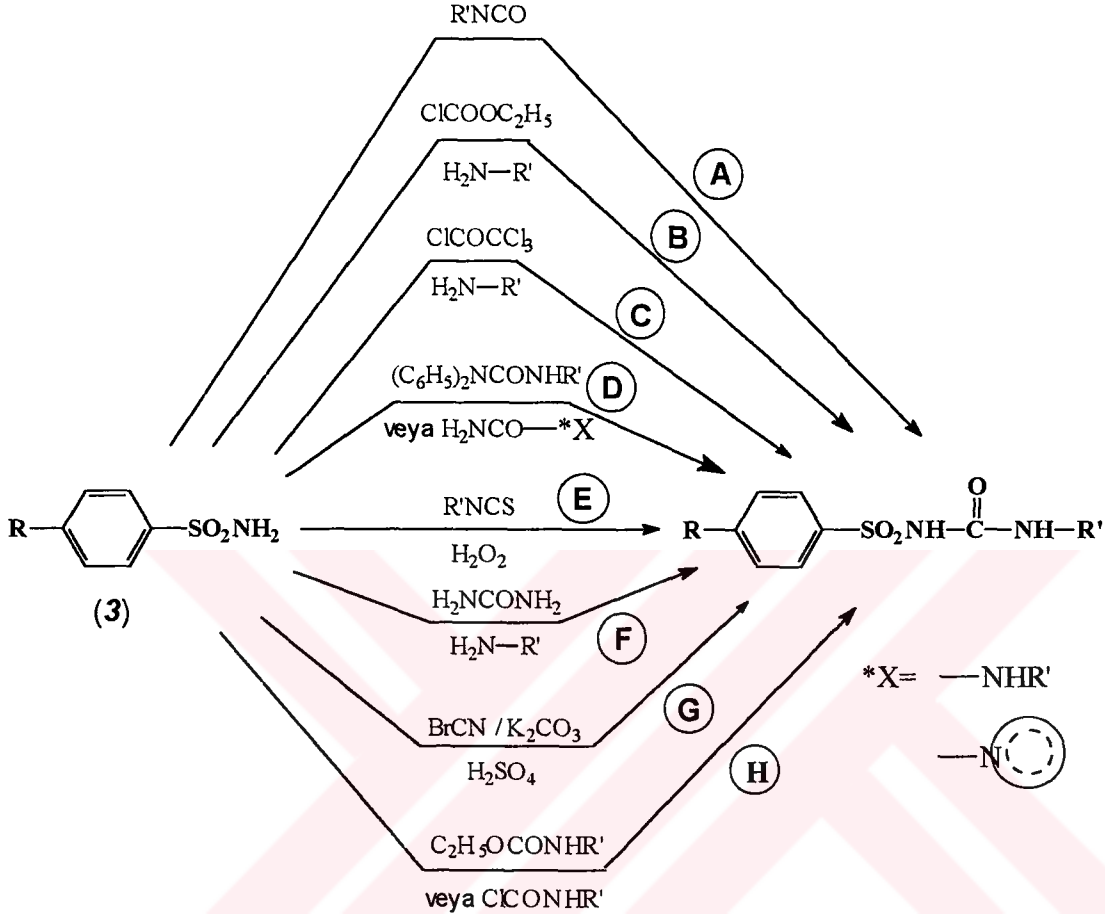
III-Sübstitüe benzen sülfonamidlerden hareketle SÜ Sentezi

Bu grup sentez yöntemleri için başlangıç maddesi olan sübstitüe benzen sülfonamidler (3), sübstitüe benzen sülfoniklorür (1)'ün amonyak içerisindeki reaksiyonu sonucu (Denklem 1.5) elde edilmektedir (Miller ve ark., 1940; Vogel, 1970; Bigler ve ark., 1972; Kimbrough, 1972; Delarge, 1988).



Denklem 1.5

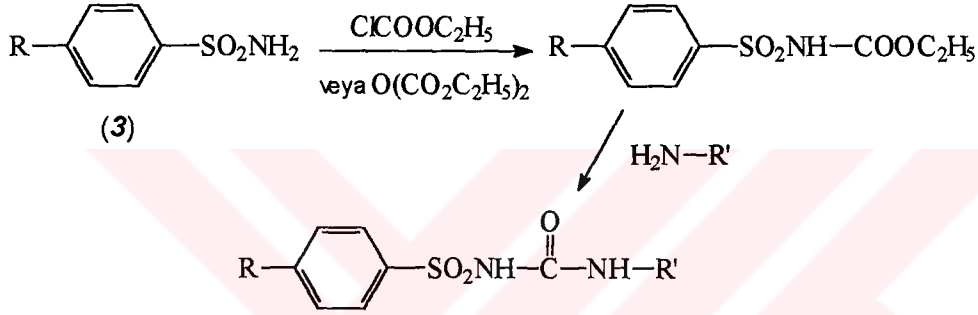
Başlangıç maddesi olarak sübstitüe benzen sülfonamidler (3)'in kullanıldığı bu grup sentez yöntemleri Şema 1.8.de gösterilmiştir.



Şema 1.8. Sübstitüe benzen sülfonamidler (3) 'den hareketle SÜ sentez yöntemleri

YÖNTEM B: Sübstitüe benzen sülfonamidlerin etilkloroformat ile reaksiyonundan hareketle SÜ sentezi

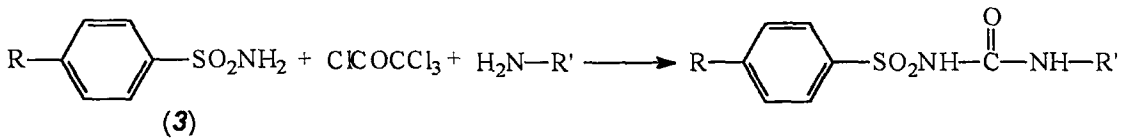
Sübstitüe benzen sülfonamidler (3)'in, etilkloroformat ile 0-5°C'de muamele edilmesiyle (Suzue ve Irikura, 1968; Ambrogi ve ark., 1972; Plümpe ve ark., 1974; Soliman, 1979; Weyer ve Hitzel, 1988; Howbert ve ark., 1990; Heitsch ve ark., 1997) veya sübstitüe benzen sülfonamidler (3) 'in dietilpirokarbonat (Boehringer ve Soehne, 1966) ile toluen içinde 80°C'de ısıtılmasıyla oluşturdıkları karbamatlar, sübstitüe primer aminlerle ısıtıldığında SÜ bileşiklerini (Denklem 1.7) oluşturmaktadır.



Denklem 1.7

YÖNTEM C: Sübstitüe benzen sülfonamidlerin trikloroasetiklorür ile reaksiyonundan hareketle SÜ sentezi

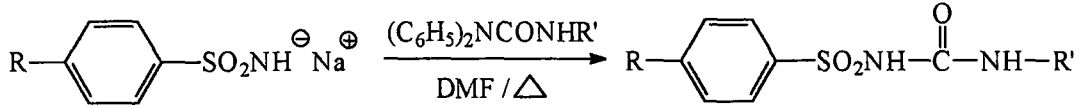
Sübstitüe benzen sülfonamidler (3), trikloroasetiklorür ve primer aminlerle, TEA varlığında dioksan içinde oda sıcaklığında karıştırıldığında veya Cs₂CO₃ varlığında DMF içinde argon gazı altında 80°C'de karıştırıldığında SÜ bileşikleri (Denklem 1.8) teşekkül etmektedir (Heitsch ve ark., 1997).



Denklem 1.8

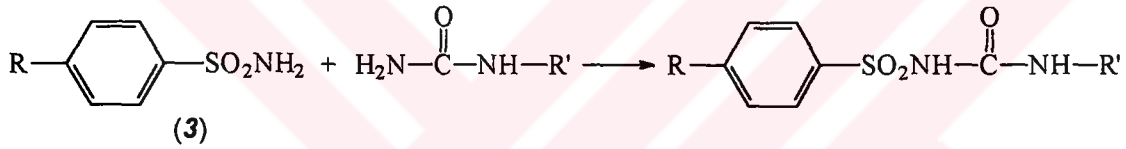
YÖNTEM D: Sübstitüe benzen sülfonamidlerin sübstitüe ürelerle verdiği reaksiyonla SÜ sentezi

a- Sübstitüe benzen sülfonamidler (3)'in sodyum tuzu, N,N-difenil-N'-sübstitüe ürelerle, dimetilformamid içinde ısıtıldığında SÜ bileşiklerini (Denklem 1.9) vermektedir (McManus ve ark., 1965).



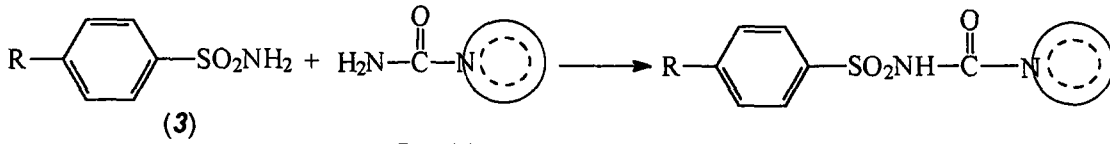
Denklem 1.9

b- Sübstitüe benzen sülfonamidler (3), monosübstitüe ürelerle muamele edildiğinde SÜ bileşiklerini (Denklem 1.10) vermektedir (AFECT, 1995).



Denklem 1.10

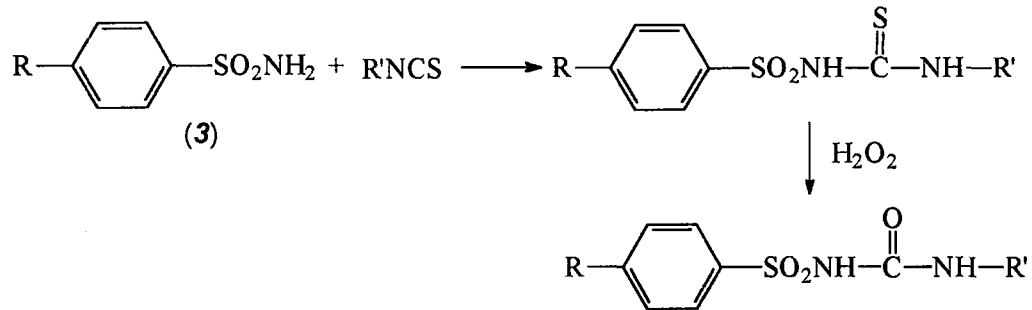
c-Ayrıca, azot atomundan biri siklik yapıda olan üreler de siklik sübstitüe SÜ'leri (Denklem 1.11) vermektedir (Brzozowski, 1974).



Denklem 1.11

YÖNTEM E: Sübstitüe benzen sülfonamidlerin izotiyosianatlarla verdiği reaksiyonla SÜ sentezi

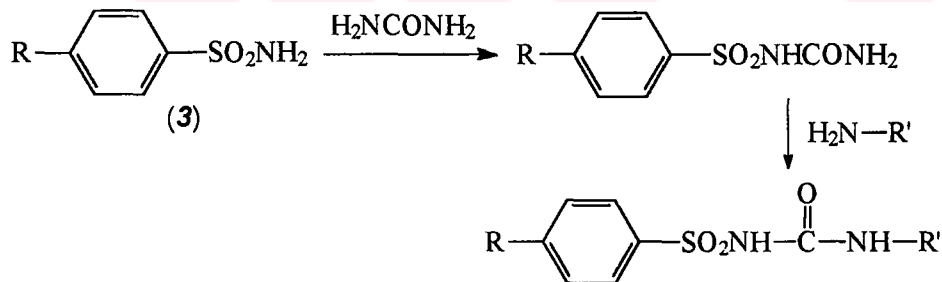
Bileşikler, sübstitüe benzen sülfonamidler (**3**) ile izotiyosiyanatların oluşturduğu sülfoniltiyoürelerin alkali H_2O_2 ile desülfürizasyonunu takiben elde edilmektedir (Denklem 1.12) (Gandhi ve Jindal, 1971).



Denklemler 1.12

YÖNTEM F: Sübstitüe benzen sülfonamidlerin üre ile verdiği reaksiyonla SÜ sentezi

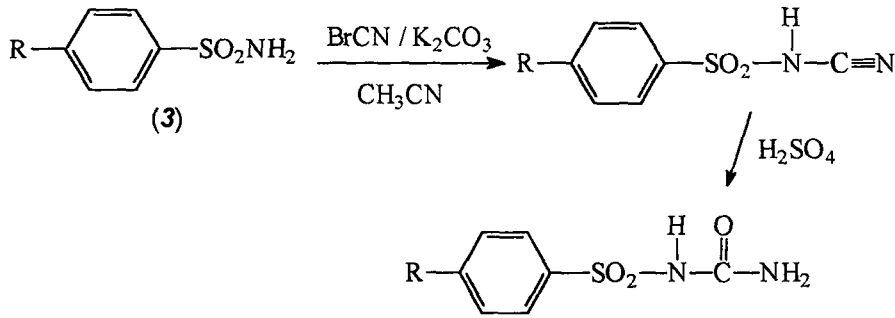
Sübstitüe benzen sülfonamidler (3) 'in, üre ile oluşturduğu sübstitüe olmamış SÜ'ler, primer aminlerle reaksiyona girdiğinde sübstitüe SÜ'leri (Denklem 1.13) vermektedir (Menzer ve ark., 1971).



Denklem 1.13

YÖNTEM G: Sübstitüe benzen sülfonamidlerin oluşturduğu sülfonamidonitrillerden hareketle SÜ sentezi

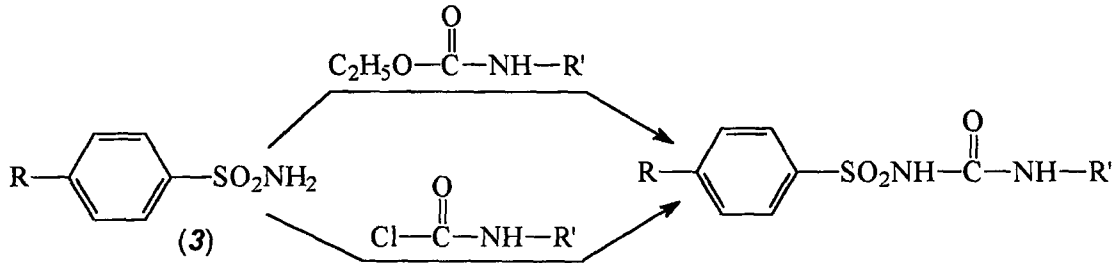
Sübstitüe benzen sülfonamidler (3)'in, BrCN ile oluşturduğu sülfonamidonitriller, -10°C 'de H_2SO_4 ile azot atomu sübstitüe olmamış SÜ bileşiklerine (Denklem 1.14) dönüşmektedir (Heitsch ve ark., 1997).



Denklem 1.14

YÖNTEM H: Karbamik asit türevlerinden hareketle SÜ sentezi

Sübstitüe benzen sülfonamidler (3)'in, N-sübstitüe etilkarbamatlarla verdiği reaksiyonla SÜ bileşikleri (Şema 1.9) elde edilebilmektedir (AFECT, 1995).



Şema 1.9. Etil karbamat ve karbamoiklorürden hareketle SÜ sentezi

Ayrıca, sübstitüe benzen sülfonamidler (3)'in, N-sübstitüe karbamoiklorürlerle muamele edilmesiyle de SÜ bileşikleri elde edilebilmektedir (AFECT, 1995).

1.2.9. 2,4-TİYAZOLİDİNDİONLAR (2,4-TZD)

Steiner ve Lien, 1987 yılında yayınlanmış bir çalışmalarında insülin salgılatırmayan hipoglisemik bileşiklerle ilgili değerlendirmelerinde, siglitazon adlı bir bileşiğe yer vermişlerdir.

2,4-TZD yapısında olan ve bu grup bileşikler için prototip seçilen siglitazon ile ilgili *in vivo* deney sonuçları, 2,4-TZD'lerle ilgili ilk bulgular olarak kaydedilmiştir (Sohda ve ark., 1982; Fujita ve ark., 1983). Bu bileşiğin plazmada insülin, yağ asitleri, trigliseritler ve glukozun azalması; pankreasın β hücrelerinden insülin salınımının artmaması, sülfonilürelerden farklı olarak normal deney hayvanlarında hipoglisemik etkisinin olmaması dikkat çekici olmuştur. Bu bileşik ile ayrıca, insülin yoksunluk diyabetinin tanımlanmasında kullanılan streptozotosin ile diyabet yapılan deney hayvanlarından elde edilen sonuçlara göre, hepatik glukoneojenez düşmüş, iskelet kaslarının morfolojik diyabetozisindeki değişimin yeniden gerçekleştiğinin göstergesi olan glukoz kullanımı artmıştır. Hayvan, organ, doku ve hücre deneylerinde, diğer 2,4-TZD serisindeki bileşiklerden pioglitazon, troglitazon ve englitazon (Şema 1.3; Sayfa 4) ile umut verici gelişmeler kaydedilmiştir. Son yıllarda 2,4-TZD'lerin klinik olarak da denendiği ve 1991 yılından itibaren de dikkat çektiği görülmektedir. Bu bileşiklerden troglitazon'un tip 2 diyabetlilerde kullanımının yaygınlaşmaya başladığı kaydedilmektedir (Iwamoto ve ark., 1991; Suter ve ark., 1992).

Son yıllarda 2,4-TZD'lerin farmakolojik etkilerinin çok yönlü incelendiği görülmektedir (Kuzuya ve ark., 1991; Hofmann ve Colca, 1992; Saltiel ve Olefsky, 1996; Matsuhisa ve ark., 1997). 2,4-TZD'ler, *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda insülin salınımını artırmaksızın ya da hipoglisemi yapmaksızın insülin etkisini artırır. Başka bir ifadeyle insülin etkisini iyileştirirler yani insülin rezistansını azaltırlar. Bu sınıfın prototip bileşiği olan siglitazon (Sohda ve ark., 1982), tip 2 diyabetin genetik hayvan modellerinde plazma glukozunu düşürmüştür fakat, normal hayvanlarda etki göstermemiştir (Sohda ve ark., 1982; Chang ve ark., 1983). Yapı-aktivite çalışmaları ile bu gruptan klinik

gelişime sahip pioglitazon (Sohda ve ark., 1987; Ikeda ve ark., 1990; Colca ve ark., 1991; Momose ve ark., 1991), englitazon (Stevenson ve ark., 1990; Clarck ve ark., 1991) ve troglitazon (CS-045) (Fujiwara ve ark., 1988; Yashioka ve ark., 1989; Clarck ve ark., 1991) bileşiklerine ulaşılmıştır. Bu bileşiklerin hepsi birbiriyle benzer aktivite gösterirler.

2,4-TZD yapısı taşıyan bileşiklerin doza bağlı konsantrasyonda insülin rezistansını düşürücü etki mekanizması şu şekilde açıklanmaktadır:

1. Glukoza bağlı insülin rezistansı proteinkinaz C'nin (PKC) aktivasyonu ile gerçekleşir. 2,4-TZD'lar insülin reseptörünün β -alt biriminin fosforilasyonunu sağlayarak PKC'yi inhibibe ederler (Kobayashi ve ark., 1992; Iwanishi ve Kobayashi, 1993; Kellerer ve ark., 1994).
2. Hücre içine glukoz girişini sağlayan glukoz taşıyıcıları GLUT 1 ve GLUT 4'ün sentezini ve dağılımını artırır (Weinstein ve ark., 1993; Young ve ark., 1995; Bahr ve ark., 1996; Tafuri, 1996; Park ve ark., 1997).
3. Lipit metabolizmasının düzenlenmesi üzerinde fizyolojik rolü olan peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör- γ (PPAR- γ)'yı aktive ederek agonistik etki gösterirler (Berger ve ark., 1996; Schoonjans ve ark., 1996; 1996a; Willson ve ark., 1996; Cobb ve ark., 1997). Adipozitlerden leptin salgılanması üzerine inhibe edici etkiye sahip oldukları (Kellerer ve ark., 1996) ileri sürülmekle beraber etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak; bir fosfoprotein olan, spesifik nüklear reseptör PPAR- γ 'ya bağlanarak gerçekleştirebilecekleri ileri sürülmektedir (Nolan ve ark., 1996).

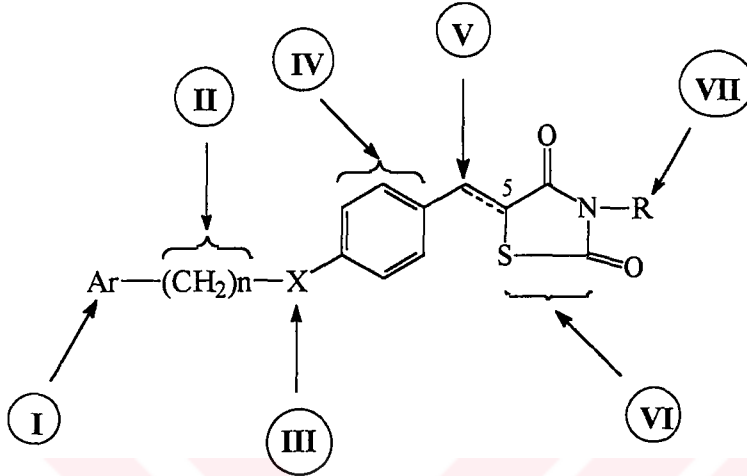
Farmakolojik etki mekanizması bu üç grupta değerlendirilen 2,4-TZD sınıfından bileşikler arasında troglitazon, 1997 yılından itibaren Avrupa, Amerika ve Japonya'da (Lohray ve ark., 1998; Wrobel ve ark., 1998); pioglitazon, 1997 yılından itibaren Japonya'da (Lohray ve ark., 1998), tip 2 diyabetliler için klinik alanda kullanıma girmiştir. Englitazon'un Faz II, BRL-49653'ün Faz III aşamaları devam etmektedir (Lohray ve ark., 1998).

1.2.9.1. 2,4-TZD'ların Biyolojik Etkileri

Çeşitli çalışmalarda bazı 2,4-TZD'ların **antidiyabetik** (Yoshioka ve ark., 1989; Aizawa ve ark., 1991; Clarck ve ark., 1991; Momose ve ark., 1991; Hulin ve ark., 1992; Sohda ve ark., 1992; Goldstein ve ark., 1993; DeLima ve ark., 1993; Cantello ve ark., 1994; Kees ve ark., 1995; Lohray ve ark., 1998; Wrobel ve ark., 1998), **aldoz redüktaz enzim inhibitör aktivite** (Lipinski ve Hutson, 1984), **antifungal** (Bradsher ve ark., 1956; Rida ve ark., 1985; Labouta ve ark., 1987; Garnaik ve Behera, 1988; El-Gendy ve ark., 1989; Goes ve ark., 1991; 1991a; Amorim ve ark., 1992; Berghot ve ark., 1992; Eliane ve ark., 1992; Lima ve ark., 1992; Diurno ve ark., 1993), **antibakteriyal** (Bradsher ve ark., 1956; Rida ve ark., 1985; Labouta ve ark., 1987; Garnaik ve Behera, 1988; Millet-Clerc ve ark., 1989; Goes ve ark., 1991; 1991a; Amorim ve ark., 1992; Berghot ve ark., 1992; Eliane ve ark., 1992; Lima ve ark., 1992; Diurno ve ark., 1993), **antineoplastik** (Salama ve Eshba, 1985), **antilösemik** (Omar ve ark., 1984; Eshba ve Salama, 1985), **sitotoksik aktivite** (Costa ve ark., 1995), **lipid peroksidaz inhibitör aktivite** (Yoshioka ve ark., 1989), **lüteinleştirici enzim inhibitör etkisine bağlı antikanser aktivite** (Ip ve ark., 1986), **büyüme hormonuna bağlı meme ve prostat tümörlerini baskılayıcı etki** (Sylvester ve ark., 1988), **serotonin (5HT) reseptörlerinin alt tipi olan 5HT_{1B/1D} üzerine antagonistik etki** (Moloney ve ark., 1997), **retinoidal aktivite** (Tashima ve ark., 1997), **tirozin protein kinaz inhibitör aktivite** (Geissler ve ark., 1990), **kardiyotonik etki** (Andreani ve ark., 1993; 1996), **atipik antipsikotik etki** (New ve ark., 1988), **antikonvülzan etki** (El-Feky, 1993; DeLima ve ark., 1994), **analjezik etki** (DeLima ve ark., 1994; Albuquerque ve ark., 1995), **antiromatizmal etki** (DeLima ve ark., 1994), **antiemflamatuvar etki** (Boschelli ve ark., 1992; DeLima ve ark., 1994; Unangst ve ark., 1994), **antinosiseptif etki** (DeLima ve ark., 1994; Albuquerque ve ark., 1995), **Alzheimer hastalığı, tümör oluşumu, metastazi ve eklem harabiyetine yol açan Cathepsin D'nin inhisyonu** (Whitesitt ve ark., 1996) gibi değişik etkiler gösterdiği belirtilmektedir.

1.2.9.2. 2,4-TZD'lerin Yapı-Aktivite İlişkileri

2,4-TZD türevlerinin, 5-(p-alkoksibenzil)-2,4-TZD temel yapısında antidiyabetik etkide rol oynayan kimyasal grupları (Şema 1.10) ve yapılan modifikasyonlar genel olarak aşağıda belirtilen 7 önemli grup altında incelenebilir:



Şema 1.10. 2,4-TZD'larda sağlanan moleküler değişiklikler

I-Aromatik halkada modifikasyonlar

II-Aromatik halka ile fenil halkası arasındaki zincirde yapılan değişiklikler

III-Fenil halkası ve yan zincir arasında X ile gösterilen bölümde yapılan değişiklikler

IV-Fenil halkasındaki değişiklikler

V-Fenil halkası ve 2,4-TZD halkası arasındaki bağlantı ile ilgili farklılıklar

VI-2,4-TZD halkasına izoster yapılarla gerçekleştirilen moleküler çeşitlemeler

VII- 'N' atomunun süstitüsüyonu

Sonuç olarak, 2,4-TZD türevlerinde yapı-etki ilişkileri temel olarak iki ana başlık altında toplanabilir:

1) 2,4-TZD' larda 5. konumun süstitüsüyonu ile sağlanan değişiklikler

2) 2,4-TZD halkasında gerçekleştirilen değişiklikler

1) 2,4-TZD'nun 5. konumundan süstitüsü ile sağlanan değişiklikler

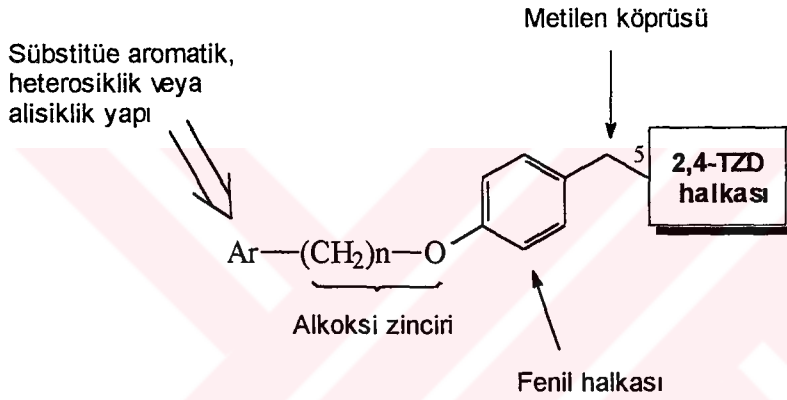
Siglitazon'un prototip bileşik seçildiği 5-(p-alkoksibenzil)-2,4-TZD sınıfı antidiyabetikler kapsamında ele alınan ve antidiyabetik etki güçleri incelenen yapılardaki moleküler değişiklikler;

1-Ar ile gösterilen kısımda,

2-Alkoksizi yan zincirinde,

3-Fenil halkasında ve

4-Metilen köprüsünde (Şekil 1.4) olmak üzere dört ayrı konumdan gerçekleştirilerek değerlendirme yapıldığı görülmektedir (Sohda ve ark., 1990).

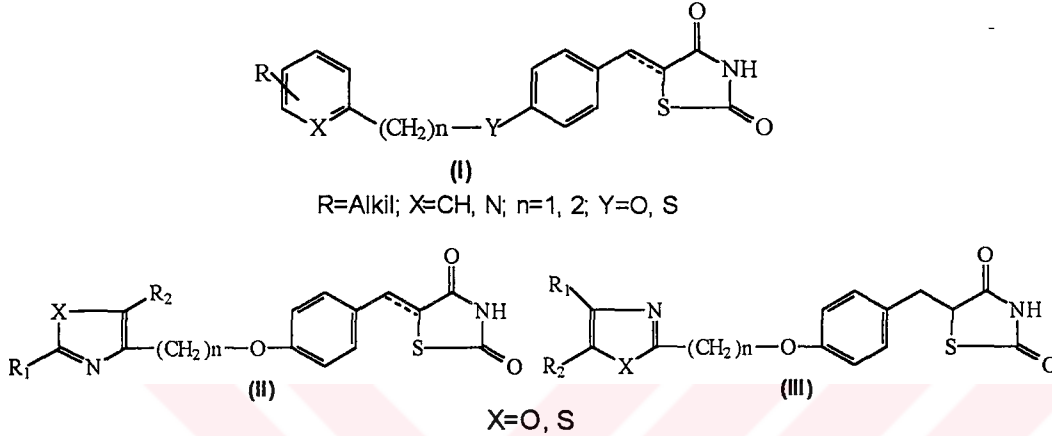


Şekil 1.4.5-(p-alkoksibenzil)-2,4-TZD sınıfı antidiyabetik bileşiklerde moleküler modifikasyon noktaları

Yapılan etki değerlendirmeleri sonucunda; alkoksizi zincirine bağlı, Ar ile gösterilen kısımda piridin taşıyan türevlerin siglitazon'daki sikloheksil veya fenil halkası taşıyan türevlerden daha aktif oldukları bulunmuştur. Siglitazon'un hidroksilli metabolitlerinde (Sohda ve ark., 1984; Yoshida ve ark., 1984) antidiyabetik etki görülmesi nedeniyle, alkoksizi yan zincirinde "Ar" ile gösterilen kısımda piridin taşıyan türevlere, hidroksi veya hidroksimetil grubu getirildiğinde bileşiklerde, beklendiği gibi aktivite artışı gözlenmiştir. Yapılan araştırmalarda, alkoksizi yan zincirine piridin 2. konumundan bağlanmış türevi, 3. veya 4. konumundan bağlanmış türevlerinden daha aktif bulunmuştur. Ayrıca, piridin halkası üzerinde alkil grubunun bulunması aktiviteyi artırmıştır. Yüksek etki gücüne sahip bu bileşiklerin toksikolojik değerlendirmeleri sonucunda alkoksizi yan zincirinde 2-piridil halkasının

5. konumunda etil grubu taşıyan bileşik pioglitazon jenerik adıyla klinik araştırmalar için aday olarak seçilmiştir (Sohda ve ark., 1990).

5-(p-alkoksibenzil)-2,4-TZD'ların modifikasyonu çalışmalarında; alkoksi yan zincirindeki "O" atomunun "S" ile, metilen köprüsünün "metin" ile yer değiştirmesi sonucu hazırlanan bileşiklerde de (Şekil 1.5) yapı-etki ilişkileri değerlendirilmiştir.



Şekil 1.5. 5-(p-alkoksibenzil)-2,4-TZD sınıfı bileşiklerde modifikasyonlar

Sentez edilen bileşiklerin biyolojik verilerine dayalı olarak yapılan değerlendirmelerde (I) nolu bileşiklerde alkoksi yan zincirindeki "O" atomu yerine "S" atomu getirilmesi aktiviteyi yok etmiştir.

Metilen köprüsü yerine "metin" bağlantısı getirilen bileşiklerin hipoglisemik ve hipolipidemik aktiviteleri pioglitazon ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur. Bu bileşiklerde, E ve Z izomerleri arasında etki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Momose ve ark., 1991).

Piridinin alkoksi yan zincirine bağlanma konumunun önemi (Sohda ve ark., 1990) bu bileşikler de gözlenmiştir.

Bir başka çalışmada, pioglitazon'un "Ar" ile gösterilen bölümündeki piridin halkası yerine diğer azot atomu içeren heterosiklik analogları (Şekil 1.5) sentez edilmiş ve yapı-aktivite ilişkileri değerlendirilmiştir (Sohda ve ark., 1992).

(II) nolu bileşiklerde; Şekil 1.4.de “Ar” ile gösterilen bölüme heterosiklik halka olarak 1,3-oksazol ve 1,3-tiyazol halkaları getirilmiştir. Pioglitazon’un piridin azotunun alkoksi yan zincirine uzaklığının aktivite açısından önemi bu seri bileşiklerde de görülmüştür. Oksazol ve tiyazol halkaları arasında aktivitede önemli bir fark gözlenmemiştir. Bileşiklerde maksimum aktivite, alkoksi yan zincirinde $n=2$ olduğunda görülmüştür. 1,3-Oksazol-4-il halkasının 5. pozisyonuna (R_2) metil grubunun gelmesi aktiviteyi artırmış, etil ise azaltmıştır. 1,3-Tiyazol halkasına alkil süstitüsyonunda, alkil zincir uzunluğunun aktivitede önemli olmadığı bulunmuştur; ancak iki alkil grubunun sikloalkil grubuna dönüşümü aktiviteyi artırmıştır. Sikloalkil veya alkil grubu yerine aril veya heteroaril grubu geldiğinde aktivitenin oldukça arttığı görülmüştür. Bu durum, aromatik yapıların aktif yüzeye hidrofobik bağlanmada önemli rol oynaması şeklinde açıklanmıştır. Ayrıca, bağlanma yüzeyinin hidrofobik cebi için fenil halkasının en uygun grup olduğu, bunu sikloheksil yapısının izlediği belirtilmiştir. 1,3-Oksazol halkasına bağlı fenil ve metil gruplarının hidroksilli türevlerinde aktivitenin oldukça düştüğü, buna karşılık alkoksi zincirinin hidroksillenmesi (AD-5075 (Şema 1.3, Sayfa 4) durumunda arttığı belirtilmiştir. Alkoksi zincirinde $OH/C=O$ değişimi aktiviteye farklılık getirmemiştir.

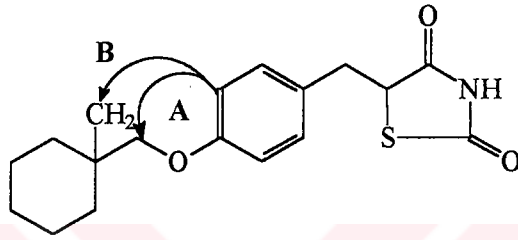
(III) nolu bileşiklerde de oldukça yüksek aktivite gözlenmiştir. Bu bileşiklerde alkoksi yan zincirine heterosiklik halka olarak da 1,3-oksazol veya 1,3-tiyazol halkası bağlanmıştır ve $n=2$ dir. Maksimum aktivite, bu halkaların 4. konumunda R_1 grubunun hacimli olduğu türevlerde görülmüştür.

(II) nolu bileşik grubunda, metilen köprüsü yerine “metin” bağlantısı bulunması durumunda bileşiklerin aktivite güçleri, ‘metilen’ bağlantısı olanlardan çok az bir fark göstermiştir; fakat yapı-aktivite ilişkileri arasında paralellik olduğu görülmüştür.

2,4-TZD sınıfı bileşiklerin, alkoksi yan zincirinde moleküler modifikasyonla siglitazon'un (metilsikloheksil)metil bölümünde yeni bir halka oluşturarak, lipofilik yan zincirin serbest rotasyonunu sınırlandıran iki ayrı yapısal form tasarlanmıştır (Şekil 1.6) (Clark ve ark., 1991):

- siglitazon'un eter oksijeni ile metilen karbonunu içine alan ve fenil halkası ile birleşik yapı: Tip A

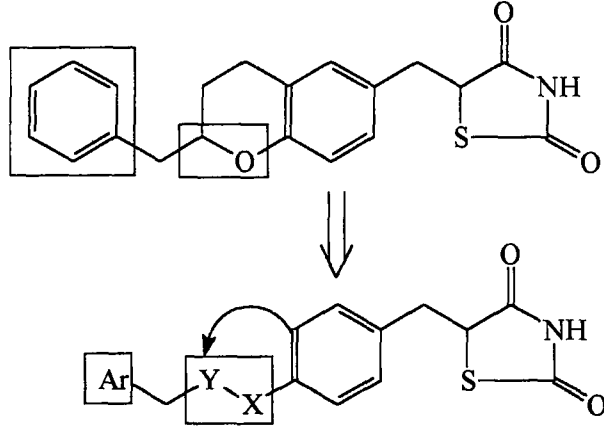
-siglitazon'un eter oksijenini, metilen karbonunu, kuaterner karbonunu ve metil karbonunu içine alan fenil halkasına kondanse halka sistemi içeren yapı: Tip B



Şekil 1.6. Dihidrobenzopiran ve dihidrobenzofuran 2,4-TZD'lar

Yapılan bu değişikliklerle dihidrobenzofuran ve dihidrobenzopiran prekürsörü taşıyan 2,4-TZD bileşiklerine ulaşılmıştır. Bu bileşikler arasında Tip A olarak adlandırılan birinci gruptan, bugün Faz II deneyleri devam eden englitazon (Şema 1.3, Sayfa 4) (Lohray ve ark., 1998) bileşiği bulunmaktadır.

Englitazon'daki lipofilik yan zincirin modifikasyonları ile yeni sterik eşdeğer biyolojik aktif bileşiklerin (Şekil 1.7) antihiperglisemik etki güçleri incelenmiştir (Hulin ve ark., 1992).



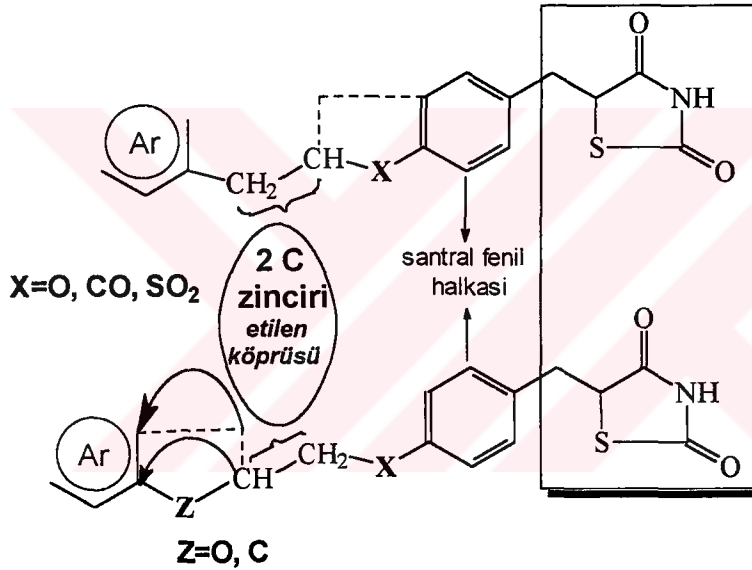
Şekil 1.7. Englitazon'daki benzopiran yapısının açık zincirli analogları

Yapılan değerlendirmeler sonucunda aktivitenin, benzopiranın eter oksijeni yerine kükürt veya süstitüe azot getirildiğinde düştüğü, karbonil grubu getirildiğinde ise alisiklik ketonlara eşdeğer olduğu görüldüğünden modifikasyonlar, daha çok alisiklik yapılar üzerinden gerçekleştirilmiştir. Buna göre, alkoksi zinciri 2C'dan fazla ya da az olduğunda aktivitenin azaldığı; etilenik yapıya dönüştüğünde etkinin alkoksi zincirinden farklı olmadığı görülmüştür. "X" ile gösterilen bölümde karbonil grubunun OH'a redüksiyonu ile eşdeğer aktivite görülmüş; fakat hidrokarbona dönüşümü aktiviteyi belirgin bir ölçüde azaltmıştır. Ayrıca, karbonil grubunun oksimine dönüştürülmesi, etkiyi 10 kat düşürmüştür.

"Ar" ile gösterilen bölümde fenil halkası üzerinden yapılan alkil süstitüsüyonu ile aktivitede artış görülmemiştir. Ayrıca, bu konuma fenil halkası yerine 1,3-oksazol-4-il grubu getirildiğinde aktivitede çok belirgin bir artış görülmüştür. Daha sonraları bu bileşik, CP-86,325-Darglitazon (Şema 1.3, Sayfa 4) kod ve adı ile detaylı etki incelemelerine alınmıştır. Oksazol yerine tiazol, furan, piridin veya benzotiyazol halkaları getirildiğinde aktivitede azalma kaydedilmiştir.

“Ar”nin oksazol halkası olması durumunda kaydedilen aktivite artışından sonra, bu halkanın sübstitüsyonun aktiviteye getirebileceği değişiklikleri incelemek üzere çeşitli sübstitüentlerle modifikasyonlar denenmiştir. Buna göre, 1,3-oksazol halkasının 5. konumunda metil grubu varken 2. konumuna fenil getirildiğinde maksimum aktivite görülmüş, metil kaldırıldığında ise aktivite düşmüş; fenil yerine furil, 2-naftil veya 2-tiyenil getirildiğinde aktivite düşmüştür. Ayrıca fenilin metil, OH, O-metil ile sübstitüsyonu aktiviteyi düşürmüştür.

Santral fenil halkası ile heteroaromatik halka arasındaki alkoksi yan zincir üzerinde yapılan modifikasyonlarla yeni bir grup bileşik sentez edilmiştir (Şekil 1.8) (DeNanteuil ve ark., 1995).

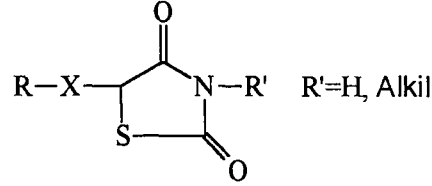


Şekil 1.8. Alkoksi yan zincirindeki modifikasyonlarla elde edilen türevler

Bu bileşiklerde, etoksi yan zinciri fenil halkası ile kondanse siklik bir yapıya dönüştürülmüş veya zincirin karbon bölümü aromatik, heteroaromatik, sikloalkil veya heterosikloalkile katılmıştır; fakat bu aromatik halkaya ikinci bir heteroatom ilave edilmemiştir.

Yapılan modifikasyonlarla, hipoglisemik aktivitede herhangi bir azalma olmamış aksine, tolerans profili (kardiyotoksisite, hematotoksisite ve kilo alma gibi) iyileşmiştir.

2,4-TZD'ların aktivite için gerekli 5 (p-alkoksifenil) yerine lipofilik yapı olarak başka gruplar ve 2,4-TZD halkasına 5. konumdan bağlantıyı sağlayan metilen köprüsü yerine çeşitli bağlantılar getirilerek (Formül 1.13) aktivite değerlendirmeleri gerçekleştirilmiştir (Zask ve ark., 1990).



R=n-Oktil, p-Br veya F-fenil, naftil

X=CH₂, O, CH₂S, CH₂SO₂, S, SO, SO₂

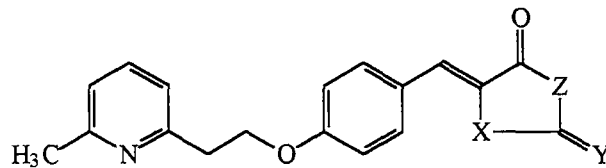
Formül 1.13

Bunlardan, 4-alkoksifenil yerine naftalen, metilen köprüsü yerine "sülfonil" getirildiğinde optimal aktivite elde edilmiştir. Sülfonil köprüsü varken lipofilik bağlantı olarak n-oktil, 4-alkoksifenil veya 4-bromofenil getirildiğinde aktivite yok olmuştur. 2,4-TZD halkası ve naftalen halkası arasına sülfonil yerine diğer gruplar getirildiğinde aktivite ya düşmüş ya da tamamen yok olmuştur.

2,4-TZD azot atomu üzerinden alkil sübstitüsyonu, antihiperglisemik aktivite için asidik fonksiyonun gerekli olduğu açıklamalarını doğrulayarak aktiviteyi düşürmüştür.

2) 2,4-TZD halkasında gerçekleştirilen değişiklikler

2,4-TZD halkasının diğer heterosiklik halkalarla (rodanin, hidantoin, tiyohidantoin ve 2-tiyokso-5-tiyazolidinon) yer değiştirmesinin aktiviteye getirebileceği değişiklikleri değerlendirebilmek amacıyla bir grup bileşik (Formül 1.14) sentez edilmiştir (Momose ve ark., 1991)

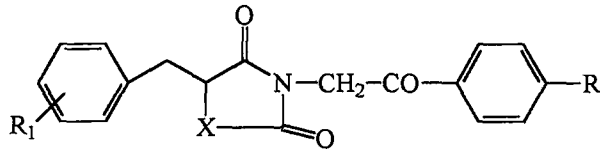


X=S, NH; Y=O, S; Z=S, NH, NCH₂COOH

Formül 1.14

Bileşiklerde aktivite, 2,4-TZD analoğu ile karşılaştırıldığında ya azalmış ya da tamamen yok olmuştur.

2,4-TZD halkasının 3. konumundaki hidrojenin alkil sübstitüsyonu ile görülen aktivite kaybından sonra asidik hidrojenin gerekli olduğu açıklamaları yapılmış olsa da DeLima ve ark. (1993) tarafından 2,4-TZD ve 2,4-hidantoin halka sistemi içeren, 3. konumlarından sübstitüe bir seri bileşik (Formül 1.15) sentezlenmiştir.

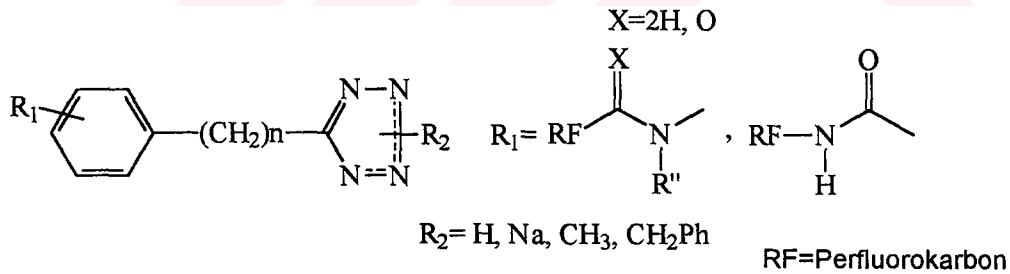


X=S, NH; R=H, Cl, F, C₆H₅

Formül 1.15

Yapılan hipoglisemik etki değerlendirmelerinde, 3. konumlarından sübstitüe 2,4-TZD ve 2,4-hidantoin bileşiklerinin antidiyabetik aktivite gösterdikleri ve her iki halka sistemine ait bileşik gruplarının da benzer etki gücüne sahip oldukları görülmüştür.

Asidik 2,4-TZD yerine siglitazon'un lipofilik molekül bölümüne asidik tetrazoller (Şekil 1.9) getirilerek yapı-etki ilişkileri incelenmiştir (Kees ve ark., 1992).

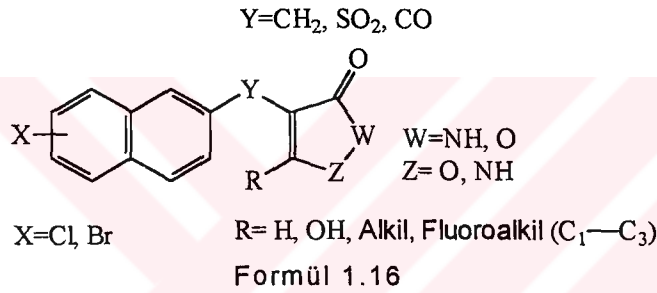


Şekil 1.9. Asidik azol yapısındaki bileşikler

Bileşiklerde aktivitenin perfluorokarbon (RF) zincir uzunluğuna bağlı olarak arttığı, optimum aktivitenin C₇-C₁₀ olduğunda gerçekleştiği belirtilmiştir. Perfluoroanilidlerin alkilasyonu (R'') ile asidik protonlarının kaldırılmasının aktiviteyi artırdığı, asidik tetrazol halkasının alkilasyonunun ise düşürdüğü kaydedilmiştir.

Perfluoroanilidlerin fenil halkası üzerindeki süstitüsyonunun pozisyon izomerleri (o, m, p) arasında etki farkı bulunamamıştır. Burada, RF zincir uzunluğunun daha önemli olduğu belirtilmiştir. Benzer sonuçlar, fenil ve tetrazol halkaları arasındaki alkilen zincir uzunluğunda ((CH₂)_n) ve perfluoroaçil karbonil grubunun redüksiyonu ile oluşan (X=2H) türevlerde de görülmüştür (Kees ve ark., 1992).

2,4-TZD ve asidik azollerin, in vivo ortamda karboksilik asid mimetikler gibi fonksiyon gösterdikleri gözönüne alınarak, antidiyabetik etkili glitazonların lipofilik aril bölümü yerine naftalen, 2,4-TZD yerine de asidik azol olarak pirazol ve oksazol halkası taşıyan, glitazonlara benzer yapıda bileşikler (Formül 1.16) sentez edilmiştir (Kees ve ark., 1995).



Bu bileşiklerde de glitazon'larda olduğu gibi, asidik hidrojen ve aren çekirdeği arasındaki "4-atom'luk" mesafe sağlanarak asidik azollere naftalen halkası 2. konumundan bağlanmıştır.

Bu bileşiklerde aktivite; naftalen halkası, azollere 1. konumundan bağlandığında, naftalen yerine benzoheterosiklik bir yapı ya da adamantil halkası geldiğinde düşmüştür.

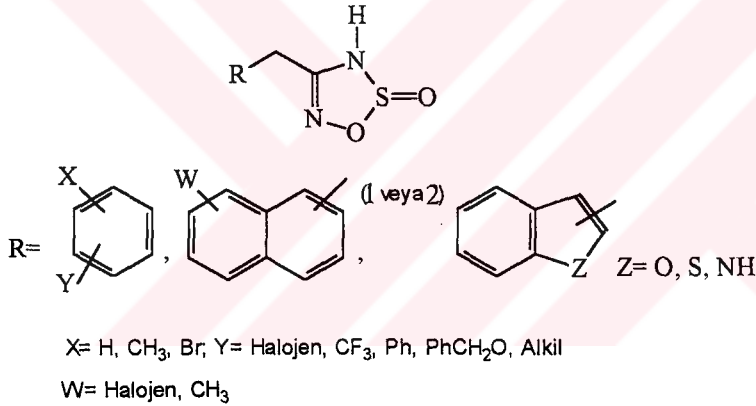
Naftil ile asidik azol yapısında olan pirazol halkası arasındaki 'Y' ile gösterilen bağlantı kaldırıldığında, yüksek dozda bile aktivite görülmemiştir. Naftalen halkasına halojen süstitüsyonu aktiviteyi düşürmüştür.

Pirazolonların, R=C₁-C₅ alkil homolog serisinde optimum aktivite metil ile görülmüştür. Zincirin uzaması, dallanması veya metilene oksijen ilavesi aktiviteyi önemli ölçüde azaltmıştır. Perfluoroalkil

serisinde de benzer bir şekilde, en iyi aktivite trifluorometil sübstitüsü ile görülmüştür.

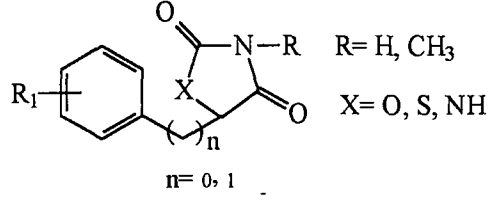
Pirazolon halkasına hidroksil sübstitüsü aktiviteyi kaldırmıştır. Pirazol halkasının karbon atomunun yerine azot atomu getirilmesiyle elde edilen triazollerin hiçbiri antihyperglisemik aktivite göstermemiştir. Etki sonuçları, 2,4-TZD'lara alternatif olarak düşünülen asidik izosterlerle yer değiştirerek hazırlanan bileşiklerden triazollerin antidiyabetik olarak değerlendirilemeyeceğini, ancak pirazol-3-on'ların antidiyabetikler programına alınabileceğini göstermiştir.

2,4-TZD yerine asidik heterosiklik halka olarak oksatiazol getirilerek bir seri bileşik sentez edilmiştir (Formül 1.17) (Ellingboe ve ark., 1992; 1993).



Bileşiklerden, lipofilik bölüm olarak 2-naftalenil halkası taşıyanların siglitazon'dan daha etkili olduğu, diğerlerinin de 2,4-TZD bileşiklerine benzer yapı-aktivite ilişkisi sergiledikleri görülmüştür.

2,4-TZD halkasının asidik oksazolidindion ve hidantoin ile yer değiştirmesiyle hazırlanan bileşiklerin (Formül 1.18) değerlendirilen yapı-aktivite ilişkilerine göre (Schnur ve Morville, 1986);

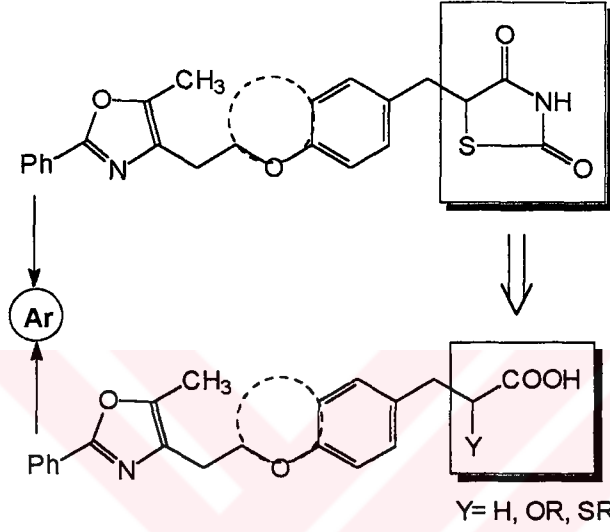


$R_1 = H$; Alkil; O.alkil; Sübstitüe amin, amid;
Halojen; Heterosiklik halka

Formül 1.18

oksazolidindion halkasının 5. konumunda fenil grubu bulunan bileşiklerin 2,4-TZD analoglarına göre aktivitelerinin daha az olduğu görölmüştür. Oksazolidindion yerine hidantoin halkası getirildiğinde ise aktivite tamamen yok olmuştur. Oksazolidindion azotunun metilasyonu ve fenil halkasının p-konumundan sübstitüe edilmesi aktiviteyi düşürmüştür; m-konumuna hacimli ve elektron veren grup getirildiğinde, aktivite azalırken elektron çeken gruplarla, biraz artmış veya değişmeden kalmıştır; o-konumunun sübstitüsyonu ise özellikle metoksi grubu ile aktiviteyi artırmıştır.

Daha önce antidiyabetik etkileri belirlenmiş olan fenil halkasında, (2-fenil-1,3-oksazol-4-il)etil yan zinciri içeren 2,4-TZD bileşiklerinin 2,4-TZD halkası yerine, 2,4-TZD'nin in vivo ortamda karboksilik asit gibi davrandığı gözönüne alınarak 2,4-TZD bileşiklerine benzer aktivite göstereceği düşünülen ve 2,4-TZD'yi taklit eden karboksilik asit bileşikler (Şema 1.11) sentez edilmiş ve bunların etki güçleri değerlendirilmiştir (Hulin ve ark., 1996).



Şema 1.11. 2,4-TZD halkası yerine karboksilik asit taşıyan antidiyabetik bileşikler

Elde edilen bileşiklerden, karboksilik asit grubu ile fenil halkası arasında etil veya etilen bağlantısı içerenler inaktif bulunmuştur. α -Karbon atomunda 'Y' ile gösterilen bölümde hidrojen yerine tiyoeter grubu bulunanların ise 2,4-TZD analogları kadar aktivite gösterdikleri görülmüştür. Aktivitede, eter alkil zincir uzunluğunun önemli olduğu belirtilmiş dolayısıyla büyük gruplar tercih edilmiştir (Hulin ve ark., 1996).

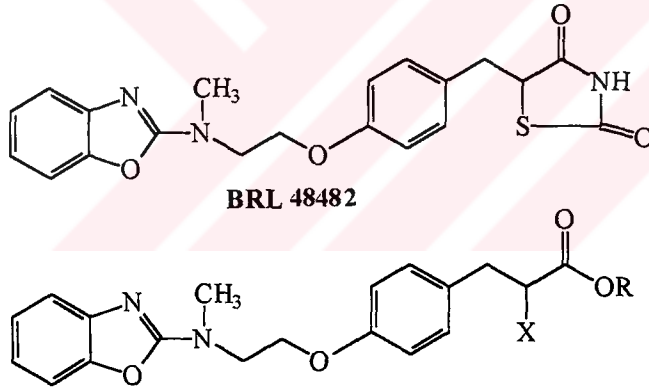
α -Karbonda tiyoeter yerine eter süstitüsüyonu yapıldığında aktivite, 2,4-TZD bileşiklerinden oksazolidindionlara geçişte (Dow ve ark., 1991) görülenlerle benzerlik göstermiştir. Ayrıca bunların, tiyoeter bileşiklerinden çok daha aktif oldukları görülmüştür. Bu farklılığın, tiyoeter bileşiklerinin çok hızlı bir biçimde okside olarak sülfoksit ve sülfonlarına dönüşmesinden kaynaklanabileceği

belirtilmiştir. Eter yapısında maksimum aktivite, alkil grubu etil olduğunda görülmüştür.

Aromatik halka ve karboksilik asit arasındaki zincir kısaltıldığında (yani asetik asit türevlerine dönüştürüldüğünde) ya da uzatıldığında (yani butirik asit türevlerine dönüştürüldüğünde) aktivite yok olmuştur.

Oksazol halkasındaki "Ar" ile gösterilen bölümde fenil halkası yerine 2-furil veya 2-tienil grubu getirildiğinde benzer aktivite görülmüştür. Bu bileşiklerin 2,4-TZD analoglarına eşdeğer etkiye sahip oldukları belirtilmiştir (Hulin ve ark., 1996).

2,4-TZD halkasının karboksilik asit bileşiklerine dönüştürülme çalışmalarında BRL 48482'ye analog bileşiklerden Şema 1.12.de verilen molekülün X grubunun $(CH_2)_3Ph$ ve $(CH_2)_5Ph$ olması halinde eşdeğer etkiye sahip oldukları görülmüştür (Buckle ve ark., 1996).



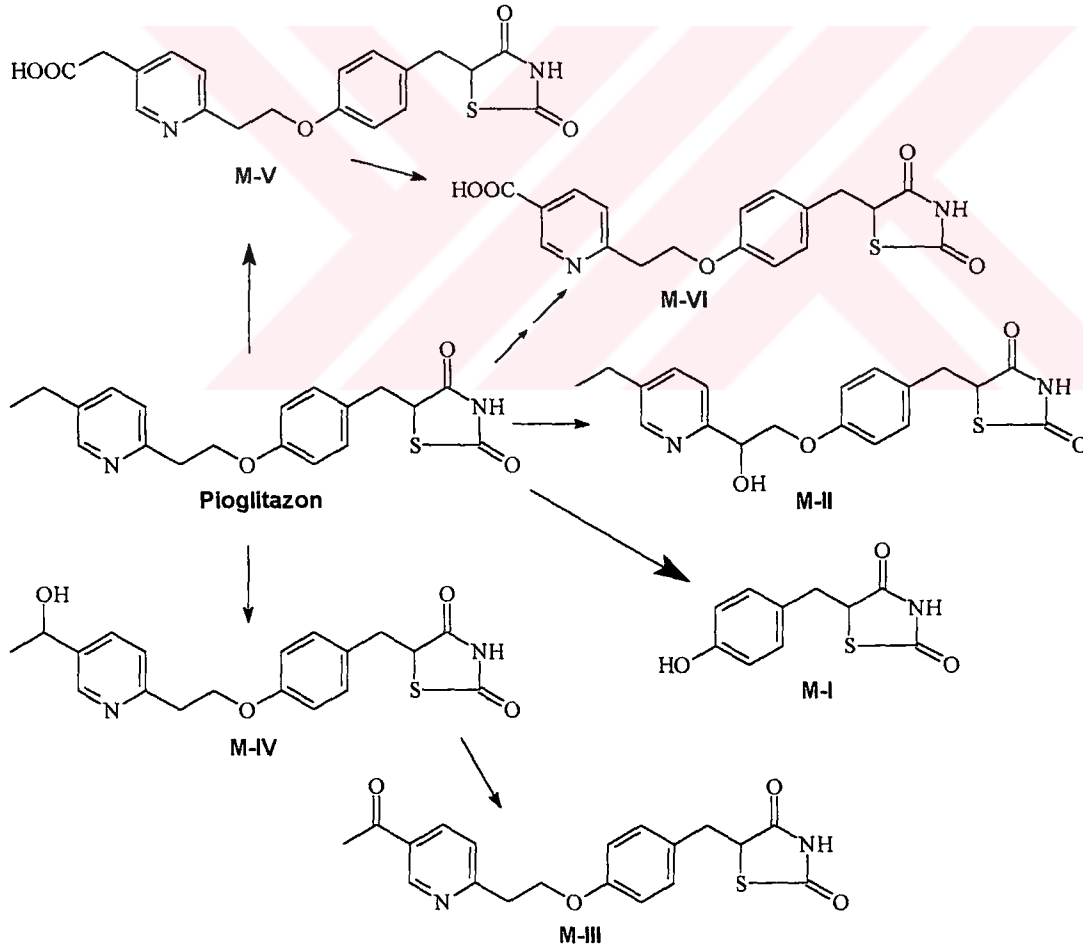
X= OEt, R=H : **SB 213068**

Şema 1.12. BRL 48482 ye analog bileşikler

X=OEt olan bileşiğin, BRL 48482'den daha etkili olduğu, SB 213068 kodu ile etki denemelerine alındığı belirtilmiştir. Karboksil grubunun etil veya metil esterlerine dönüştürülmesi aktiviteyi düşürmüştür.

1.2.9.3.2,4-TZD Türevlerinin Metabolizması

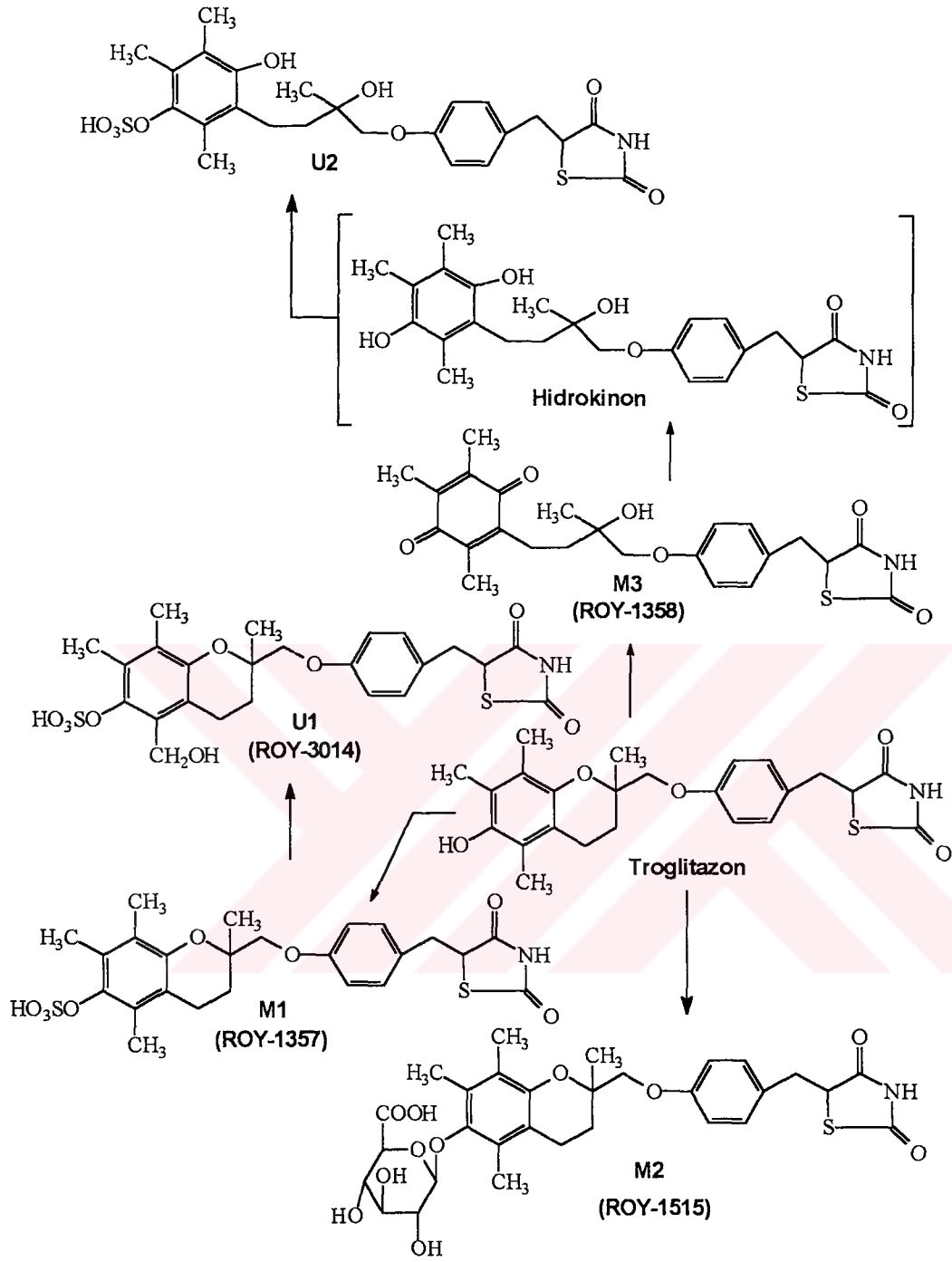
2,4-TZD türevi antidiyabetik bileşikler, 5-benzil-2,4-tiazolidindion ortak yapısına sahiptirler. Siglitazon (Sohda ve ark., 1984; Yoshida ve ark., 1984; Kletzien ve ark., 1992), pioglitazon (Kletzien ve ark., 1992; Sohda ve ark., 1995; Johnson ve ark., 1996; Tanis ve ark., 1996; Kiyota ve ark., 1997), troglitazon (Kawai ve ark., 1997) ve englitazon (Fouda ve ark., 1991) ile yapılan metabolizma çalışmalarından yola çıkarak 2,4-TZD sınıfı bileşiklerin, 5-benzil-2,4-tiyazolidindion yapısı üzerinden metabolize olmadığı söylenilebilir; ancak englitazon'un metabolitleri arasında, kesin olarak kanıtlanmamakla birlikte 2,4-TZD halkasının 5. konumundan hidroksillenmiş bir türevin var olabileceği önerilmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalara göre pioglitazon'un metabolizması Şema 1.13.deki gibi şematize edilebilir:



Şema 1.13.Pioglitazon'un metabolitleri

Troglitazon ile yapılan metabolizma çalışmalarında (Şema 1.14) troglitazon'un, esas olarak kroman halkasının 6. konumunda bulunan –OH grubu üzerinden sülfat (M1) (Kawai ve ark., 1997) ve glukuronat (M2) (Yoshioka ve ark., 1991; Kawai ve ark., 1997) konjugatlarına dönüştüğü gösterilmiştir. Kinonik yapıya okside olmuş metabolitinin (M3) de ayrıca sülfat konjugatı (U2) verdiği tespit edilmiştir. Kroman halkasının 5. konumundaki –CH₃ grubunun –CH₂OH'a oksitlenen metabolitinin de gene 6. konumdaki –OH grubu üzerinden sülfat konjugatına (U1) dönüştüğü görülmüştür (Kawai ve ark., 1997).



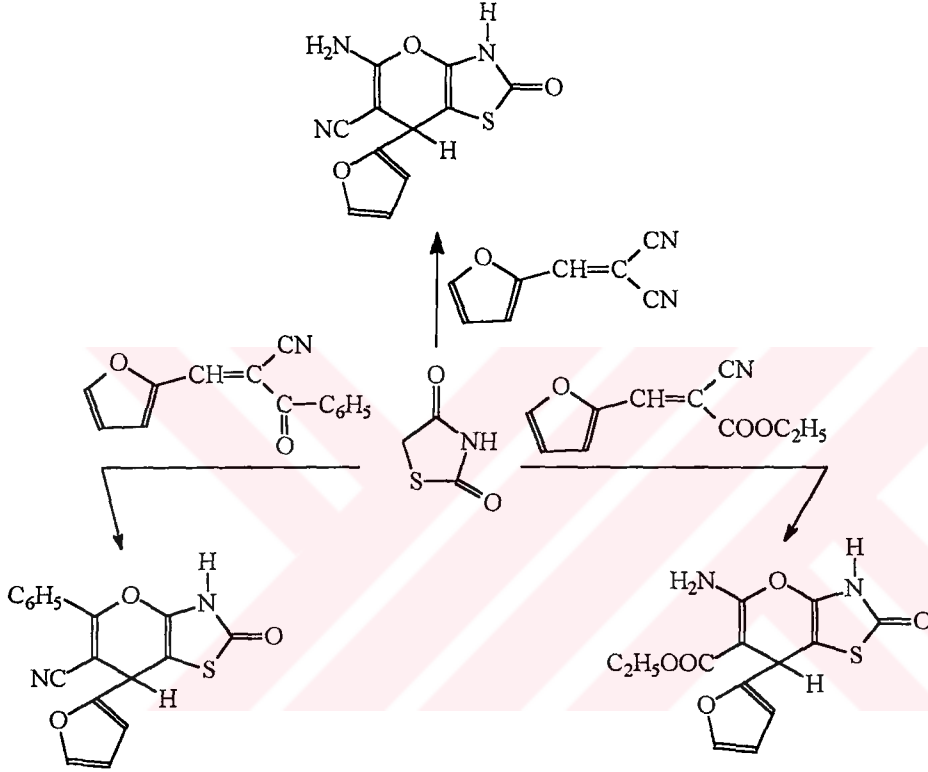


Şema 1.14. Troglitazon'un metabolitleri

1.2.9.4. 2,4-TZD'lerin Kimyasal Reaksiyonları

1. Sikloaddisyon Reaksiyonları

β -(2-furil)akrilonitril türevlerinin siyano ya da karbonil gruplarına, bazik ortamda, 2,4-TZD halkasının karbonil grubunun atak yapmasını takiben Michael addisyonu ile bir molekül su çıkışı sonucu sikloaddisyon reaksiyonu gerçekleşmektedir (Şema 1.15) (Abdelrazek ve ark., 1985).

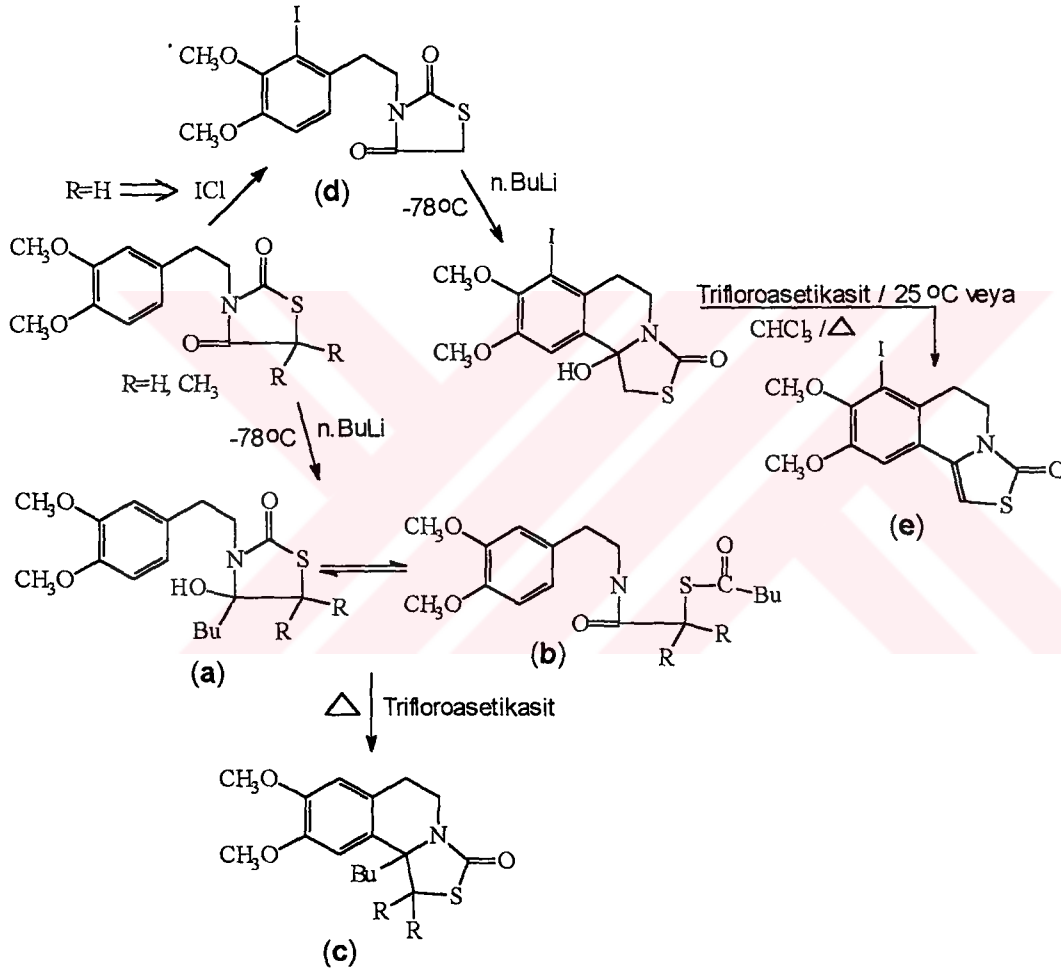


Şema 1.15. 2,4-TZD'nun sikloaddisyon reaksiyonu

2. Nükleofilik Addisyon Reaksiyonları

3[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-5,5-dimetil-2,4-TZD, -78°C 'de n-butilityum ile muamele edildiğinde butillityum, imid karboniline nükleofilik atak yaparak ana ürün olarak hidroksi laktamları (a) (%75), az miktarda da kükürt atomunun indüktif etkisine bağlı olarak açık zincirli oksoamidlerini (b) (%8) oluştururlar. Oluşan her iki ürün de trifloroasetik asit içinde ısıtıldığında tiyazoloizokinolinler (c) olarak adlandırılan bileşiklere dönüşürler. Açiliminyum iyonlarının siklizasyonunda kullanılan trifloroasetik asitin HCl'den daha yüksek

verimle tiyazoloizokinolinleri oluşturduğu kaydedilmiştir. 3[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-5,5-dimetil-2,4-TZD'nun, iyotmonoklorür ile gerçekleştirdiği iyotlu türevi (d); butillityum varlığında, halojenli imidlerin verdiği Parham siklizasyonunu takiben oluşturdukları hidroksi laktamlar, trifloroasetik asit ile 25°C'de karıştırıldığında veya kloroform içinde ısıtıldığında dehidratasyona uğrayarak siklik enamidleri (e) teşkil etmektedirler (Şema 1.16) (Collado ve ark., 1996; 1997).

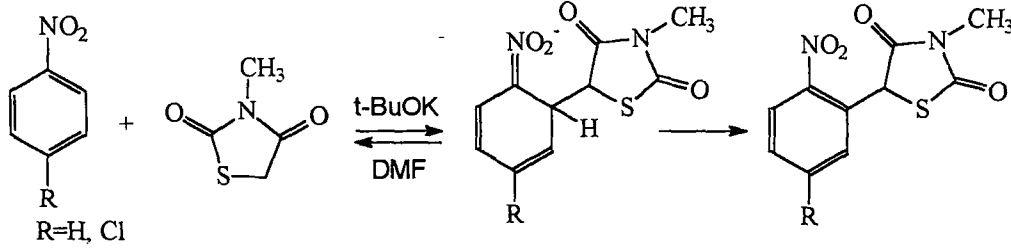


Şema 1.16. 2,4-TZD'nun nükleofilik addisyon reaksiyonu

Reaksiyonda ana basamağı N-açiliminyum iyonuna bağlı karbon-karbon bağı oluşumu teşkil etmektedir (Speckamp ve Hiemstra, 1985; Maryanoff ve Rebarchak, 1992). Açiliminyum iyonlarının, π -nükleofillerinin çeşitli siklizasyon reaksiyonlarının önemli ara ürünleri olduğu kaydedilmiştir (Rigo ve ark., 1996).

3. Nükleofilik Sübstütüsyon Reaksiyonları

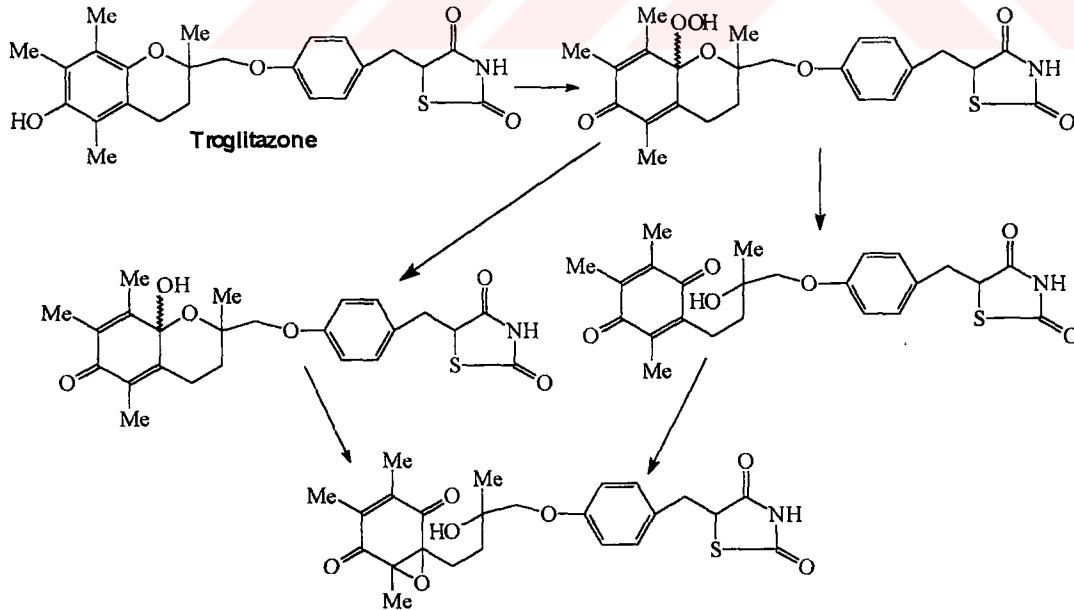
5-Üyeli ve kükürt içeren heterosiklik bir halka olan 2,4-TZD'nun karbanyonu, nitroarenlerle o-konum hidrojeninin oksidatif nükleofilik sübstütüsyonunu gerçekleştirdiği (Denklem 1.15) belirtilmiştir. Reaksiyon, potasyum t-butilat ve DMF içinde argon gazı altında gerçekleştirilmiştir (Makosza ve ark., 1996).



Denklem 1.15

1.2.9.5. 2,4-TZD'ların Fotokimyasal Reaksiyonları

2,4-TZD sınıfı bileşiklerden troglitazon'un, hidrosikroman yarısı üzerinden, benzil-2,4-TZD kısmında herhangi bir değişiklik olmaksızın fotokimyasal reaksiyona uğrayarak, dayanıklı yapıdaki kinon ve kinon epoksitlere dönüştüğü (Şema 1.17) kaydedilmiştir (Fu ve ark., 1996)



Şema 1.17. Troglitazon'un fotokimyasal reaksiyonu

1.2.9.6. 2,4-TZD'lerin Sentez Yöntemleri

Bu grup bileşikler üç ayrı yöntemle sentez edilebilmektedir:

I- 2,4-TZD halka sistemi sentez edildikten sonra bu halkanın uygun molekül bölümleri ile sübstitüsyonu

a) 2,4-TZD halkasının sentezi

b) Sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

II- Doğrudan uygun sübstitüent bölümlerini içeren 2,4-TZD halkasını taşıyan bileşiklerin sentezi

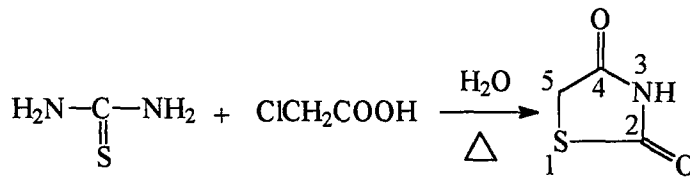
III- Diğerleri

I-a. 2,4-TZD halkasının sentezi

Günümüze kadar yapılan çeşitli araştırmalarda 2,4-diokso-tiyazolidin, aminoformil-tiyoglikolikasit-laktamı veya hardal asetik asiti olarak da adlandırılan (Beilstein, 27 233) 2,4-TZD halkasının sentezi için önerilen yöntemler başlangıç maddelerine göre 3 grupta incelenmiştir.

YÖNTEM-1: Tiyoüre ve kloroasetik asit'ten hareketle 2,4-TZD halkasının sentezi

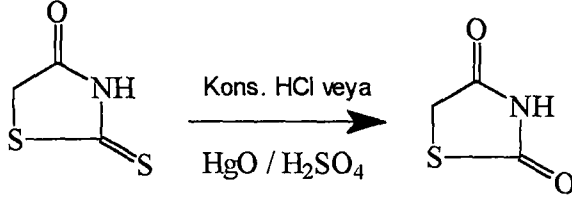
Tiyoüre ve kloroasetik asit, su içerisinde ısıtıldığında 2,4-TZD'nu oluşturmaktadır (Denklem 1.16) (Kanolt, 1907; Goes ve ark., 1991; 1991a; Amorim ve ark., 1992; Lima ve ark., 1992; De Lima ve ark., 1994).



Denklem 1.16

YÖNTEM-2: Rodanin'den hareketle 2,4-TZD halkasının sentezi

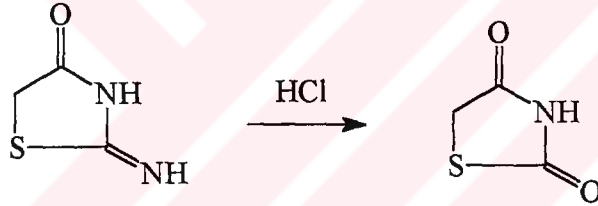
Rodanin, konsantre HCl (Beilstein, 27 233) veya HgO/H₂SO₄ (Labouta ve ark., 1987) ile ısıtıldığında 2,4-TZD'nu oluşturmaktadır (Denklem 1.17).



Denklem 1.17

YÖNTEM-3: Psödotiyohidantoin'den hareketle 2,4-TZD halkasının sentezi

4-okso-2-imino-tiyazolidin veya izotiyohidantoin olarak da adlandırılan psödotiyohidantoin (Beilstein, 27 233), HCl ile ısıtıldığında 2,4-TZD'nu (Denklem 1.18) oluşturmaktadır.



Denklem 1.18

I-b. Sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

Çeşitli etki profili olan 2,4-TZD bileşiklerinin sentezleri için günümüze kadar çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bunlar arasında, 2,4-TZD halkası setezlendikten sonra farklı yöntemlerle;

A- 3. Konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri,

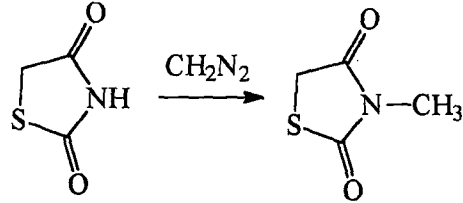
B- 5.konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri ve

C- 3 ve 5.konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri elde edilebilmektedir. Bu bileşiklere göre sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi üç grup altında incelenebilecektir.

A- 3. Konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

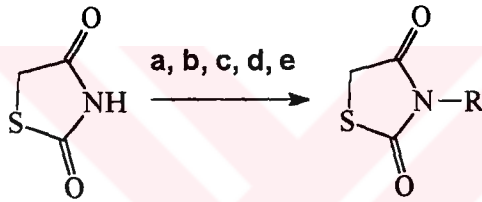
Azot atomu üzerinden süstitüe edilmiş 2,4-TZD bileşikleri, 2,4-TZD halkasının;

1) 2,4-TZD'nun diazometanla (Denklem 1.19) verdiği reaksiyon sonucunda (Lo ve Shropshire, 1957)



Denklem 1.19

2) Alkil ve/veya açıl halojenürlerle (Denklem 1.20);



Denklem 1.20

a- sodyum metanolat varlığında muamele edilmesiyle (Bradsher ve ark., 1956; Lo ve Shropshire, 1957),

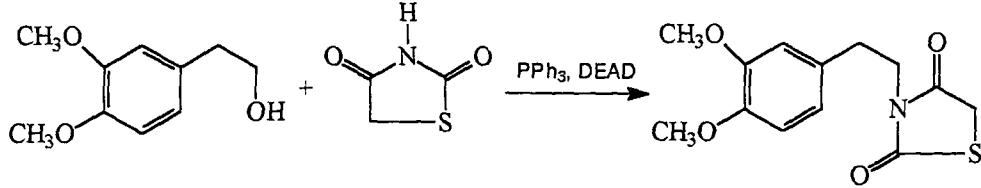
b- gümüş tuzları varlığında 2,4-TZD'nun reaksiyonuyla (Lo ve Shropshire, 1957),

c- 2,4-TZD'nun, etanol içinde KOH ile muamele edilmesiyle elde edilen potasyum tuzunun, DMF içindeki reaksiyonuyla (Lo ve Shropshire, 1957; Rida ve ark., 1985),

d- susuz K_2CO_3 varlığında, DMF içinde 2,4-TZD'nun reaksiyonuyla (Sohda ve ark., 1984) ve

e- NaOH veya KOH'un %50 etanol:su içindeki çözeltisi içinde 2,4-TZD'nun reaksiyonuyla (Goes ve ark., 1991; 1991a; Amorim ve ark., 1992; Lima ve ark., 1992; De Lima ve ark., 1994; Albuquerque ve ark., 1995; Costa ve ark., 1995) elde edilmektedir.

3) 3,4-dimetoksifenetilalkol ve 2,4-TZD, PPh_3 (trifenilfosfin)/DEAD (dietilazodikarboksilat) ile 20°C 'de karıştırıldığında, 3. konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşikleri elde edilmektedir (Denklem 1.21) (Collado ve ark., 1997).



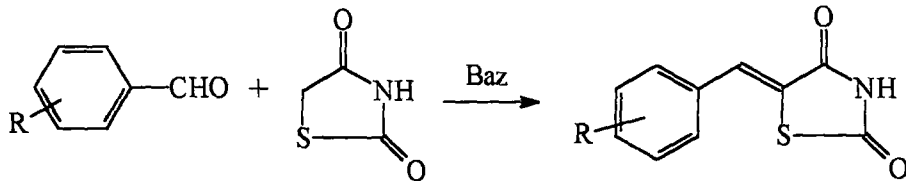
Denklem 1.21

B- 5. konumundan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

Bu grup bileşikler dört ayrı yöntemle sentez edilebilmektedirler:

- 1) Knoevenagel kondensasyonu ile 5. konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentez yöntemleri

Bileşikler; 2,4-TZD halkasının, süstitüe aromatik aldehitlerle katalitik miktarda, sodyum asetat varlığında asetik asit içinde $140-150^\circ\text{C}$ 'de ısıtılarak (Eshba ve Salama, 1985); sodyum asetat varlığında $140-190^\circ\text{C}$ 'de ısıtılarak (Clark ve ark., 1991); piperidin (Momose ve ark., 1991; Hulin ve ark., 1992; Sohda ve ark., 1992; DeNanteuil ve ark., 1995; Hulin ve ark., 1996) veya pirolidin (Momose ve ark., 1991) varlığında etanol içinde ısıtılarak; piperidinyum asetat (Cantello ve ark., 1994; Cantello ve ark., 1994) veya piperidinyum benzoat (Cantello ve ark., 1994; Lohray ve ark., 1998) varlığında toluen içinde ısıtılarak; pirolidin varlığında toluen içinde ısıtılarak (Andreani ve ark., 1996) veya pirolidin varlığında asetonitril içinde ısıtılarak (Stille ve ark., 1996) kenetlenme reaksiyonunu takiben (Denklem 1.22) elde edilmektedir.



Denklem 1.22

Knoevenagel kondensasyonu ile elde edilen bileşiklerdeki aromatik yapı ve 2,4-TZD halkası arasındaki etilenik bağlantı, $H_2/\%10$ Pd-C ile hidrojenasyona uğratılarak metilen bağlantısına dönüştürülebilir (Denklem 1.23) (Clark ve ark., 1991; Cantello ve ark., 1994; DeNanteuil ve ark., 1995; Stille ve ark., 1996; Lohray ve ark., 1998).

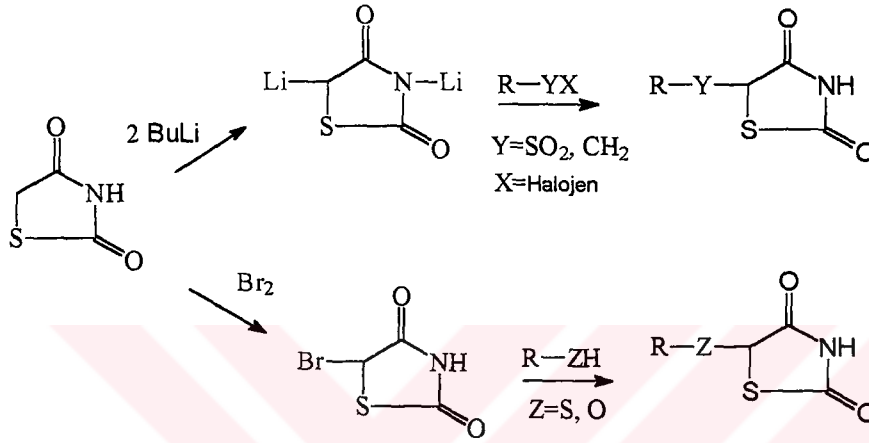


Denklem 1.23

Katalizörün etki gücünün azalması durumunda, bazı bileşiklerin etilenik yapılarının redüksiyonu, magnezyum-metanol elektron transfer tekniği (Watt ve ark., 1975; Cantello ve ark., 1994) kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Ayrıca mikrobiyolojik biyotransformasyon kullanımı ile de redüksiyonun gerçekleştirilebileceği belirtilmektedir. Bu amaçla kullanılan *Rhodotorula rubra* CBS 6469 bira mayası suşunun, selektif olarak benziliden çifte bağının redüksiyonunu gerçekleştirdiği kaydedilmektedir (Cantello ve ark., 1994; Heath ve Imrie, 1997).

2) Organik lityum bileşiklerinin kullanımı ile 5. konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentez yöntemleri

Bileşikler, 2,4-TZD'nun -78°C 'de, azot atmosferi altında, n-butillityum ile hazırlanan dilityum-türevinin, alkil halojenürlerle muamele edilmesi sonucu elde edilmektedir (Yoshioka ve ark., 1990; Zask ve ark., 1990; Aizawa ve ark., 1991; Clark ve ark., 1991) (Şema 1.18).

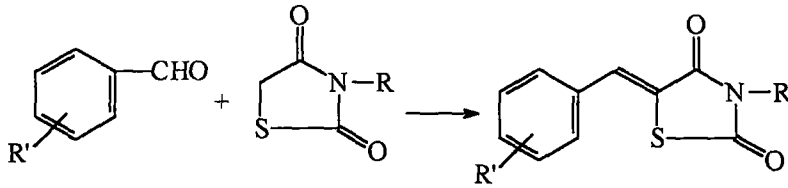


Şema 1.18. Organik lityum bileşiklerinin kullanımı ile 2,4-TZD türevlerinin sentezleri

OH veya SH grubu taşıyan bileşiklerin, 5-bromo-2,4-TZD ile lityum diizopropilamid (LDA) veya lityum bis(trimetilsilil)amid varlığında, -78°C 'de, azot atmosferi altındaki reaksiyonla 5. konumdan sübstitüe 2,4-TZD türevleri sentez edilebilmektedir (Zask ve ark., 1990). 5-Bromo-2,4-TZD ile SH grubu taşıyan bileşiklerin sübstitüsyonu ayrıca, Na₂CO₃ veya H₂O₂ varlığında NaOH ile tuzu hazırlandıktan sonra DMF içindeki reaksiyonu ile de gerçekleştirilebilmektedir (Wrobel ve ark., 1998).

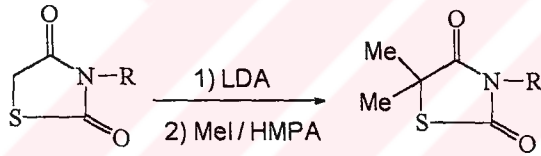
C- 3. ve 5. Konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

N-Sübstitüe-2,4-TZD'lar ile aromatik aldehytler, katalitik miktarda baz varlığında Knoevenagel kondensasyon reaksiyonunu takiben 3. ve 5. konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerini meydana getirmektedir (Denklem 1.24) (Hanefeld ve Borho, 1990; Goes ve ark., 1991; 1991a; Amorim ve ark., 1992; Eliane ve ark., 1992; Lima ve ark., 1992; Albuquerque ve ark., 1995; Costa ve ark., 1995).



Denklem 1.24

N-Sübstitüe-2,4-TZD'lar -78°C 'de LDA ile muamele edildikten sonra metil iyodür/HMPA (hegzametilfosforamid) karışımında reaksiyona sokulduğunda 5. konumdan dimetil türevlerini (Denklem 1.25) vermektedir (Collado ve ark., 1997).

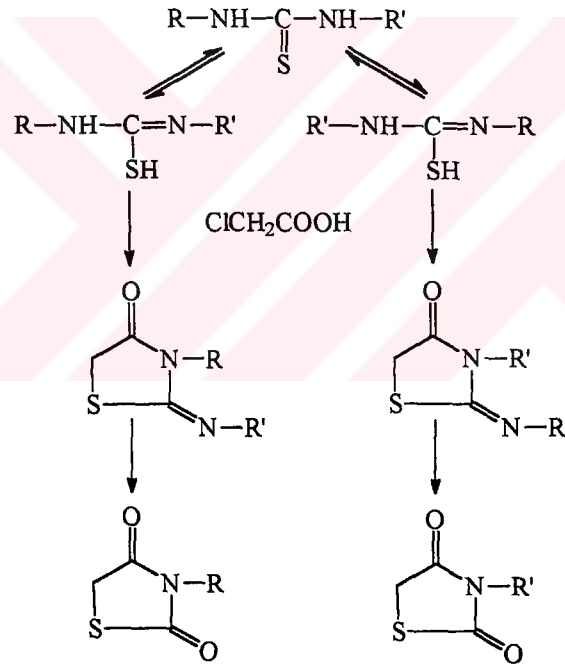


Denklem 1.25

II-Seçilen başlangıç maddelerine göre sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin elde edildiği bu yöntemle bileşikler, 3. konumdan, 5. konumdan, 3. ve 5. konumdan sübstitüe olmak üzere teşekkül etmektedir.

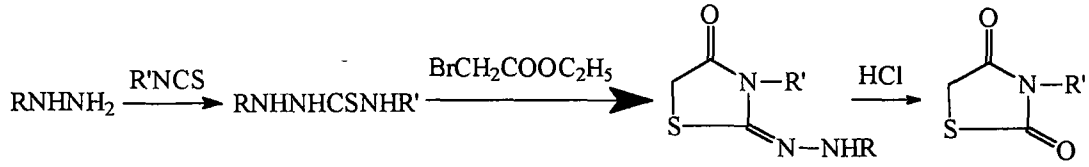
II.A- 3. konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri

a) Kloroasetik asit, disübstitüe tiyorelerle CH_3COONa /Etanol içinde reaksiyona girdiğinde, 2. ve 3. konumdan sübstitüe psödotiyohidantoin bileşikleri oluşmaktadır (Sahu ve ark., 1985; 1987; Badawy ve ark., 1990). Aynı bileşiklere, trietilamin veya %5'lik NaOH varlığında kloroasetilklorrler ile de ulaşıldığı kaydedilmektedir (Kabashima ve ark., 1990). Oluşan bu bileşiklerin HCl içinde hidrolizi ile N-sübstitüe 2,4-TZD bileşik karışımına (şema 1.19) ulaşılmaktadır (Sahu ve ark., 1985; 1987).



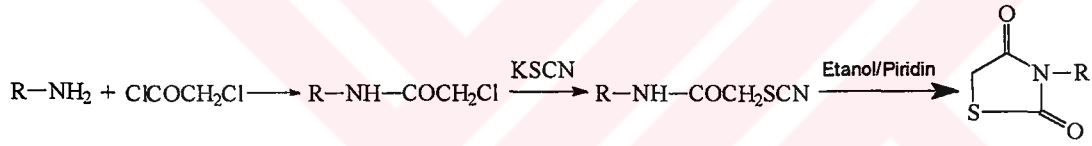
şema 1.19. Disbstite tiyorelerden hareketle 3. konumdan sübstitüe 2,4-TZD sentezi

b) Mono-sübstitüe hidrazinlerin izotiyosiyanatlarla muamelesi sonucu oluşan tiyosemikarbazidlerin, etilbromoasetat ile verdiği 2. ve 3. konumdan sübstitüe psödotiyohidantoin bileşiklerinin (Farghaly ve ark., 1990; El-Feky, 1993; Habib ve El-Hawash, 1997), HCl içinde hidrolizi ile N-sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerine (Denklem 1.26) ulaşılmaktadır (Beilstein, 27 233)



Denklem 1.26

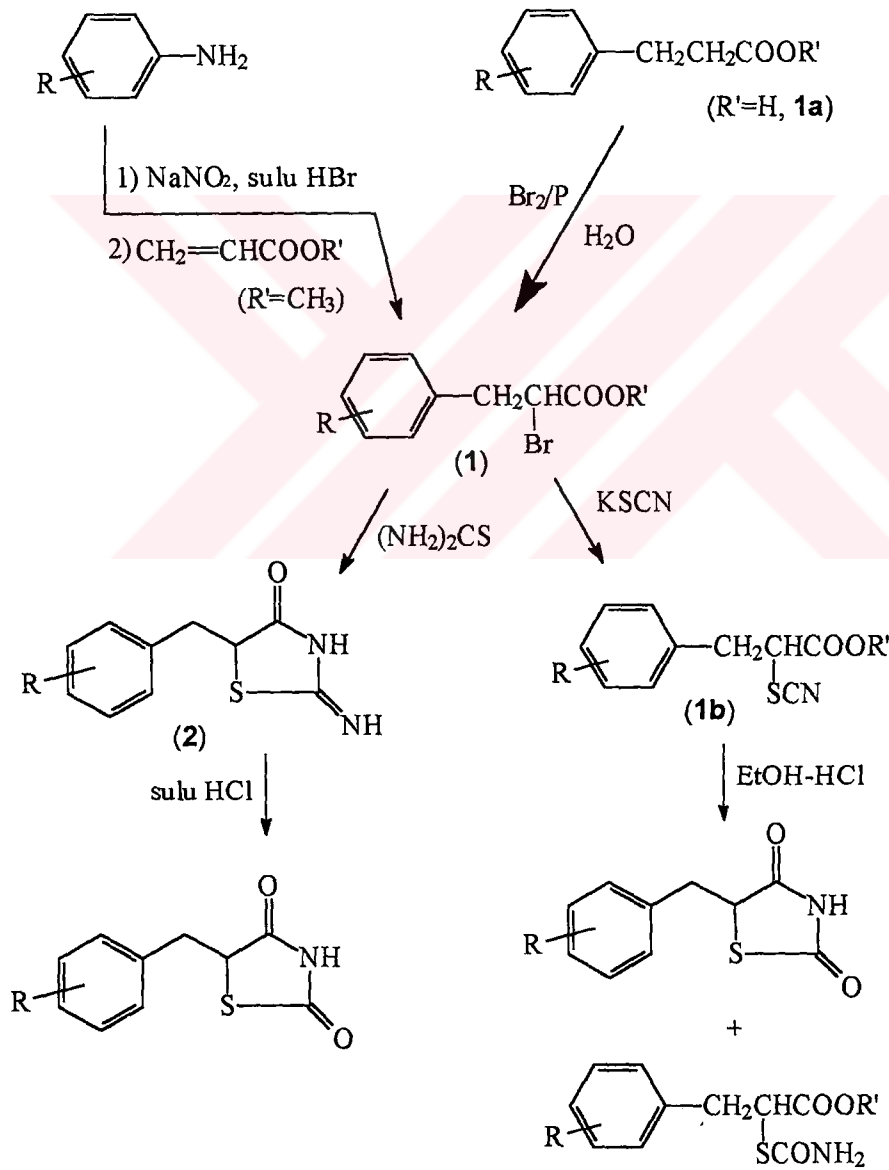
c) Sübstitüe aminlerle kloroasetil klorürün reaksiyonu sonucu oluşan amidlerin, KSCN ile muamele edildikten sonra etanol/piridin içinde 3. konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerini (Denklem 1.27) oluşturdıkları kaydedilmiştir (Berghot ve ark., 1992).



Denklem 1.27

II.B-5. Konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

Bileşikler, Meerwein arilasyonu ile elde edilebilmektedir. Anilin türevlerinden Meerwein arilasyonu sonucu oluşan 3-aril-2-bromopropiyonatların (1), tiyoüre ile muamele edildiğinde oluşturdukları iminotiyazolidinonlar (2), asit ortamda hidroliz edildiklerinde süstitüe benzil-2,4-TZD bileşiklerini oluşturmaktadır (Şema 1.20) (Sohda ve ark., 1982; Sohda ve ark., 1982; Yoshioka ve ark., 1989; Sohda ve ark., 1990; Yoshioka ve ark., 1990; Momose ve ark., 1991; Hulin ve ark., 1992; Sohda ve ark., 1992; DeNanteuil ve ark., 1995; Hulin ve ark., 1996).

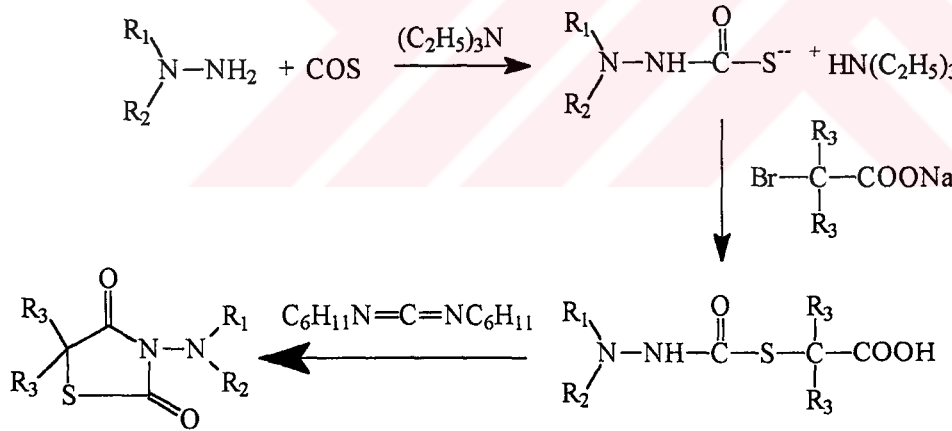


Şema 1.20. Meerwein arilasyonu ile 2,4-TZD bileşiklerinin sentezleri

3-aril-2-bromopropiyonik asitler, arilpropiyonik asitlerin (1a) Br_2/P ile muamele edilmesiyle de elde edilebilmektedirler. Bunlar da Şema 1.20. de görüldüğü gibi tiyöüre ile iminotiyazolidinonlar (2) ve hidrolizi ile de benzil-2,4-TZD bileşiklerini oluşturmaktadırlar (Sohda ve ark., 1984; Mukarram ve ark., 1986). Bileşikler ayrıca, 3-aril-2-bromopropiyonatların, KSCN ile reaksiyonu sonucu oluşturduğu 2-tiyosiyanato-propiyonatların (1b), etanol- HCl ile muamelesiyle de elde edilmektedir (Sohda ve ark., 1984).

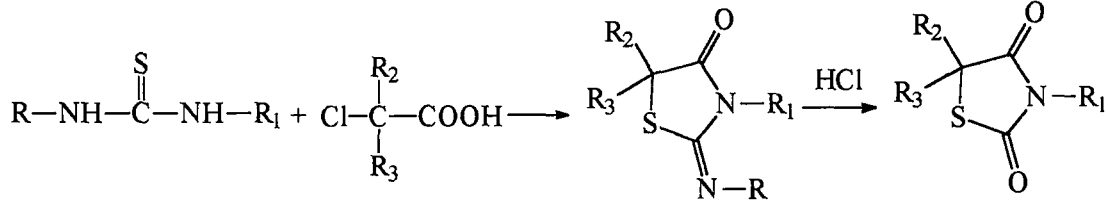
II.C- 3. ve 5. Konumdan sübtitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

1) Sübtitüe hidrazinlerin, trietilamin varlığında karbonoksisülfür ile oluşturdukları trietilamonyumtiyolkarbazatlar, sodyum bromoasetat veya α -karbon üzerinden sübtitüe bromoasetik asit türevleriyle 2-karbazoiltiyooasetik asitleri verirler. Bunlar da DCC (1,3-disikloheksilkarbodiimid) ile muamele edildiğinde 5. ve 3. konumdan sübtitüe 2,4-TZD bileşiklerini (Denklem 1.28) meydana getirirler (Hanefeld ve Jalili, 1986).



Denklem 1.28

2) Sübstitüe tiyoürelerin, α -karbon üzerinden sübstitüe kloroasetik asit türevleriyle reaksiyonu sonucu oluşan psödotiyohidantoinlerin (El-Emary, 1996) HCl ile ısıtılmasıyla, 5. konumdan da sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri (Denklem 1.29) elde edilmektedir.

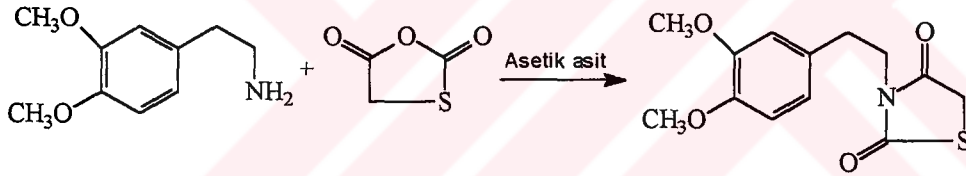


Denklem 1.29

III- Diğerleri

III.A- 3. Konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

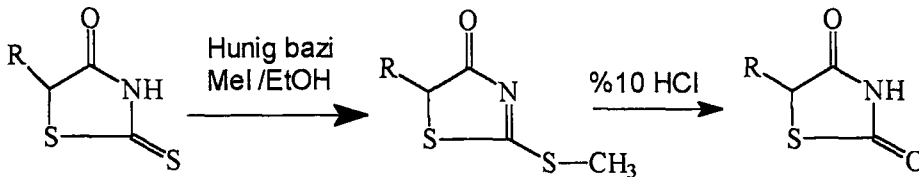
3,4-Dimetoksifenetilamin ve uygun bir siklik anhidrit, asetik asit içinde ısıtıldığında, 3. konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşikleri elde edilmektedir (Denklem 1.30) (Collado ve ark., 1997).



Denklem 1.30

III.B- 5. Konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

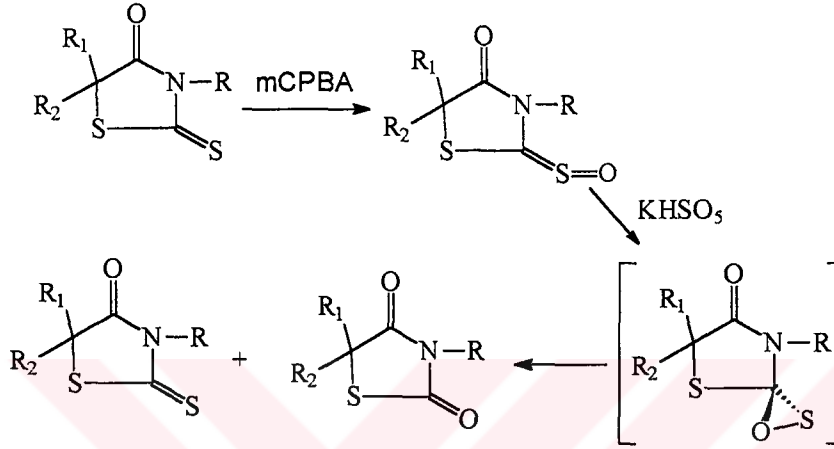
Rodaninin, Hunig bazı varlığında etanol içinde metil iyodür ile muamele edilmesiyle oluşan S-Metil türevi, %10'luk HCl ile ısıtıldığında (Denklem 1.31) 2,4-TZD bileşiğini oluşturmaktadır (Boschelli ve ark., 1992).



Denklem 1.31

III.C- 3. ve 5. Konumdan sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

3. ve 5. Konumdan sübstitüe rodaninler, mCPBA (m-kloroperbenzoik asit) ile oksidasyona uğrayarak tiyon S-oksitlerine, bunlar da KHSO_5 ile tekrar rodaninlere ve ana ürün olarak sübstitüe 2,4-TZD bileşiklerine (Şema 1.21) döndükleri kaydedilmiştir (Hanefeld ve ark., 1992).

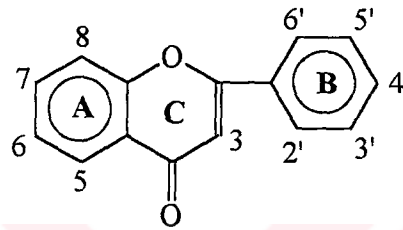


Şema 1.21. Sübstitüe rodaninden hareketle 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

1.2.10.FLAVONOİDLER

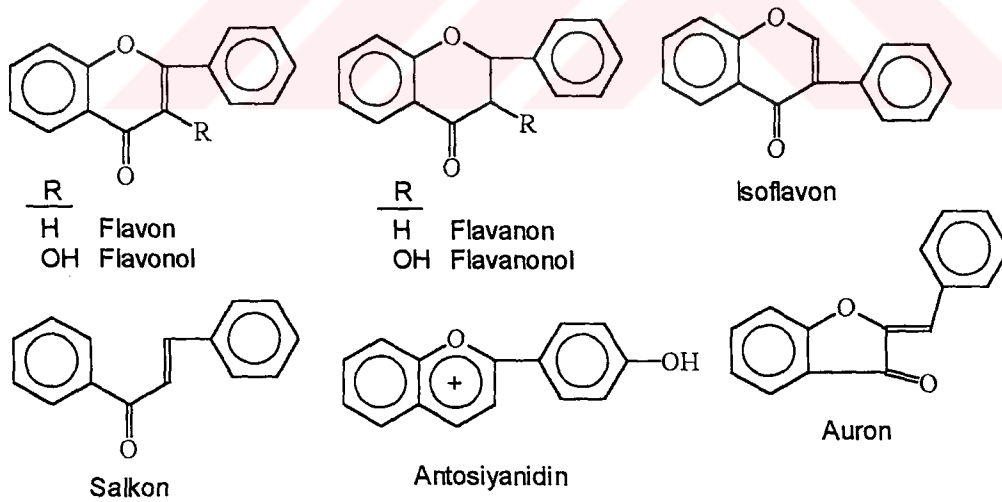
Çok sayıda familyaya ait yüzlerce bitki türünden izole edilerek yapıları aydınlatılan flavonoidlerin doğal ürünlerde aglikon, glikozit veya metillenmiş türevler şeklinde bulunduğu belirtilmektedir (Havsteen, 1983). Günümüzde sentezi yapılmış birçok flavonoid türevi bileşik bulunmaktadır (Gabor, 1986).

Flavonoidlerin temel bileşiği flavon (Formül 1.19) benzo- γ -piron (=kromon) halka sisteminin 2. konumunda bir fenil halkası içermektedir.



Formül 1.19

Flavon halka sisteminde C halkası olarak nitelenen γ -piron halkasının büyüklüğü, doymamışlık derecesi ve taşıdığı süstitüentlere göre flavonoidler farklılanmaktadır (Şema 1.22) (Cody, 1988).



Şema 1.22. Farklı flavonoid türevleri

Flavonlar, flavanonlardan farklı olarak C_2 - C_3 arasında çifte bağ (=) taşımaktadır. Bu bağ, A ve B halkaları arasında konjugasyonu sağlayarak flavonları diğer flavonoidlerden daha dayanıklı hale

getirmektedir. Antosiyanidinler ise C halkasındaki değişiklik ile farklılanmaktadır. Bununla beraber biyolojik özelliklerinin flavonoidlere benzediği görölmektedir. Şalkon ve auron türevleri de bu grupta incelenen bileşikler olarak değerlendirilmektedir (Havsteen, 1983).

Doğal flavonoidler 3, 5, 7, 3', 4' ve 5' konumlarından hidroksillenmiş yapıya sahiptir. Glikozitlerde glikozidik bağın 3. veya 7. konumlarda olduğu görölmektedir. Karbohidrat olarak ise L-ramnoz, D-glukoz, glukoramnoz, galaktoz veya arabinoz taşıdıkları belirlenmiştir (Havsteen, 1983; Cody, 1988).

Sentezi ilk kez Feuerstein ve Kostanecki (1898) tarafından geręekleřtirilen flavon çekirdeği, doğal olarak çeşitli Primula türlerinden izole edilmiştir (Blasdale, 1945).

1.2.10.1.Flavonoidlerin Biyolojik Etkileri

Flavonoidler içinde çeşitli biyolojik etkilere sahip biręok bileşik bulunmaktadır. Flavonoidlerin gösterdiği biyolojik etkiler aşağıdaki başlıklar halinde verilebilir.

1.Enzimler Üzerine Etki

Yüksek kimyasal reaktiviteye sahip flavonoidler, Na⁺-K⁺ ATPaz (Hirano ve ark., 1989), hyalüronidaz (Kuppusamy ve ark., 1990), DNA ve RNA polimeraz (Shinozuka ve ark., 1988; Ono ve Nakane, 1990), kinon akseptör oksidoredüktaz (Liu ve ark., 1990), laktat-dehidrogenaz (Matagne ve Hamoir, 1975), pirolin hidroksilaz (Lonati-Galligani ve ark., 1979), sialidaz (Nagai ve ark., 1989), lens aldoz redüktaz (Varma ve ark., 1975; Varma ve Kinoshita, 1976; Okuda ve ark., 1982; 1984; Chaudry ve ark., 1983; Rosler ve ark., 1984; linuma ve ark., 1989), kateşol-O-metiltransferaz (Backström ve ark., 1989), ribonükleaz (Mori ve Noguchi, 1970), cAMP fosfodiesteraz (FDE) (Graziani ve Chayoth, 1977; 1979; Beretz ve ark., 1978; Beretz ve ark., 1979; Picq ve ark., 1982; Nikaido ve ark., 1988), cGMP FDE (Rucksthul ve ark., 1979; Rucksthul ve Landry, 1981), protein kinaz (Hagiwara ve ark., 1988;

Geahlen ve ark., 1989; Pica ve ark., 1989; Cushman ve ark., 1991) gibi birçok enzimle etkileşebilmektedir.

2.Hipoglisemik Etki

Doğal kaynaklı bazı flavonoid türevlerinin, hipoglisemik etki gösterdiği kaydedilmiştir (Hii ve Howell, 1985; Basnet ve ark., 1993; Ragunathan ve Sulochana, 1994).

3.Santral Sinir Sistemine (SSS) Etki

Flavonoidler SSS'ni etkileyerek analjezik (Viswanathan ve ark., 1984; Thirugnanasambantham ve ark., 1990; Cardenas ve ark., 1993) ve analeptik (Setnikar ve ark., 1960) etkiler göstermektedir.

4.Otonom Sinir Sistemine (OSS) Etki

Flavonoidler, OSS'ni etkileyerek β -adrenerjik blokör (Da Re ve ark., 1972; Da Re ve ark., 1975) ve spazmolitik (Bradley ve Cazort, 1970; Ertan ve Göker, 1987; 1987a; Ertan ve ark., 1987; Ertan ve ark., 1989; Nardi ve ark., 1993) aktivite göstermektedir.

5.Kardiyovasküler Sistemdeki Etkileri

Flavonoidlerin, kardiyovasküler sistem üzerine etkileri sonucu koroner dilatör (Lochner ve Hirche, 1963; Nitz ve Pöttsch, 1963), kapiller rezistansı artırıcı (Gabor, 1981) ve kolesterol düzeyini düşürücü (Baraona ve Lieber, 1970) etkilere yol açtığı kaydedilmiştir.

6.Antiallerjik Etki

Çeşitli çalışmalarda birçok flavonoid bileşiğinin antiallerjik etki gösterdiği belirtilmektedir (Koda ve ark., 1970; Augstein ve ark., 1976; Augstein ve ark., 1977; Fewtrell ve Gomperts, 1977; Iijima ve ark., 1980; Bennett ve ark., 1981; Middleton ve Dryzewiecki, 1982; 1984; Pearce ve ark., 1984; Amella ve ark., 1985).

7. Gastrointestinal Bölgedeki Etki

Flavonoidler, gastrointestinal bölgeyi etkileyerek antiülser (Parmar ve Ghosh, 1981; Cristoni ve ark., 1989), antihepatotoksik (Hahn ve ark., 1968; Vogel, 1968; Wagner ve ark., 1968; Wagner, 1986) ve antidiyareik (Galvez ve ark., 1993) aktiviteler göstermektedir.

8. Antineoplastik Etki

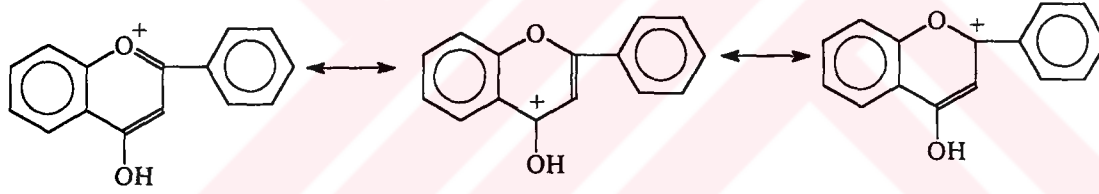
Flavonoidlerin özellikle son yıllarda antineoplastik aktivitelerine ait birçok bulguya rastlanmakta ve bu konu üzerinde çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir (Edwards ve ark., 1979; Fujiki ve ark., 1986; Plowman ve ark., 1986; Zharko ve ark., 1986; Ching ve Baguley, 1987; 1989; Bissery ve ark., 1988; Evelhoch ve ark., 1988; Giavazzi ve ark., 1988; Hayashi ve ark., 1988; Hornung ve ark., 1988; Ueoka ve ark., 1988; Viltrout ve ark., 1988; Baguley ve ark., 1989; Desoize ve ark., 1989; Hill ve ark., 1989; Hirano ve ark., 1989; Murray ve ark., 1989; De Neve ve ark., 1990; Harvey ve ark., 1990; Larocca ve ark., 1990; Li ve ark., 1990; Mahadevan ve ark., 1990; Thomsen ve ark., 1990; Yamashita ve ark., 1990; Wei ve ark., 1990; Wurm, 1990; Cutler ve ark., 1993;).

Flavonoidlerin yukarıdaki etkilerine ilaveten **antiviral** (Beladi ve ark., 1977; Musci ve ark., 1977; Wacker ve Eilmes, 1978; Tsuchiya ve ark., 1985; Middleton ve ark., 1986; Selway, 1986; Vlietinck ve ark., 1986; Vrijssen ve ark., 1988; Wleklik ve ark., 1988; Ono ve ark., 1989; 1990; Spedding ve ark., 1989; Conti ve ark., 1990), **antienflamatuvar** (Yoshimoto ve ark., 1983; Landolfi ve ark., 1984; Yamamoto ve ark., 1984; Alcaraz ve Hoult, 1985; Horie ve ark., 1986; Alcaraz ve Ferrandiz, 1987; Mascolo ve ark., 1987; Fawzy ve ark., 1988; Moroney ve ark., 1988; Ratty ve ark., 1988; Tubaro ve ark., 1989; Fuchs ve Milbradt, 1993), **antifungal** (Perry ve Foster, 1994), **antitrombositer** (Bekemeier ve ark., 1990), **antioksidan** (Das ve Ray, 1988; Larsen, 1988; Miura ve Nakatani, 1989; Faure ve ark., 1990;), **antiproliferatif** (Hirano ve ark., 1989), **antibakteriyal** (Hibhute ve Wadje, 1977; Amella ve ark., 1985), **dopaminergic** (Jaen ve ark., 1991), **platelet agregasyonunun inhibisyonu** (Iijima ve ark., 1980; Bourdillat ve ark.,

1988; Ertan ve ark., 1991), **eritrosit agregasyonunun inhibisyonu** (Robbins ve ark., 1971), **tiroid hormon 5'-deiyodinaz inhibisyonu** (Spanka ve ark., 1990; Wasana ve ark., 1990), **lipid peroksidasyonu üzerine etki** (Mora ve ark., 1990) gibi birçok aktivite gösterdikleri kaydedilmektedir.

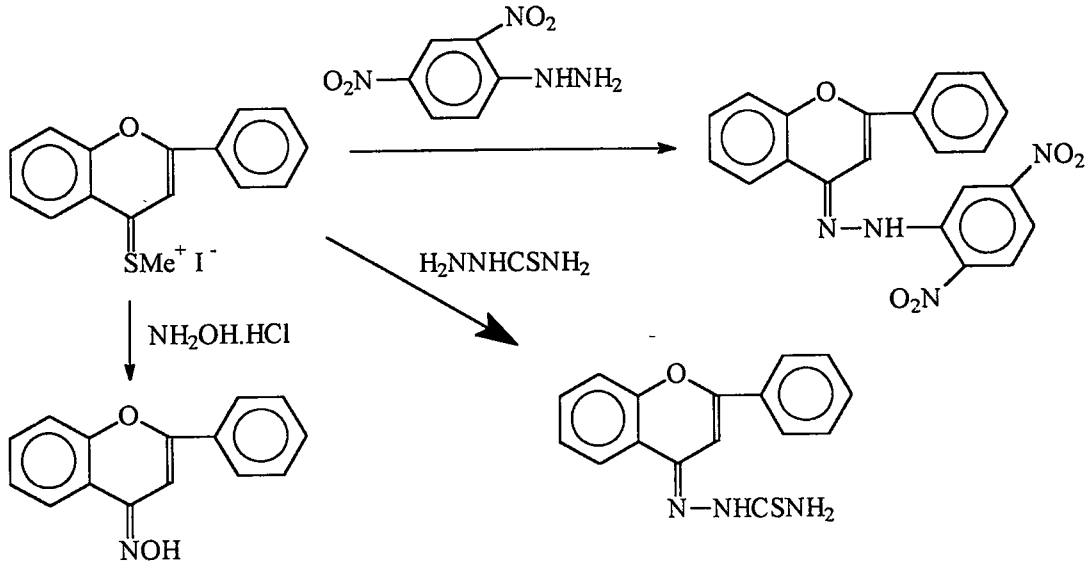
1.2.10.2.Flavonların Kimyasal Reaksiyonları

Flavonlarda çifte bağ ve karbonil grubu konjuge durumda olup çifte bağ çeşitli şekillerde redüksiyon ve katım reaksiyonlarına uğratılabilir (Rybachenko ve ark., 1981). Flavonların karakteristik reaksiyonlarından γ -piron halkası (C halkası) sorumludur. Bazik karakter gösteren bu halka HCl tuzlarının hazırlanmasına olanak sağlamaktadır (Blasdale, 1945). 3. ve 5. Konumlara hidroksil grubunun girmesi, karbonil grubu ile hidrojen bağı oluşumuna neden olduğundan bazisiteyi azaltmaktadır (Rybachenko ve ark., 1981). Bu tuzların önerilen rezonans hibritleri aşağıda Şema 1.23.te gösterilmiştir (Geismann, 1955).



Şema 1.23. Flavon tuzlarının rezonans hibritleri

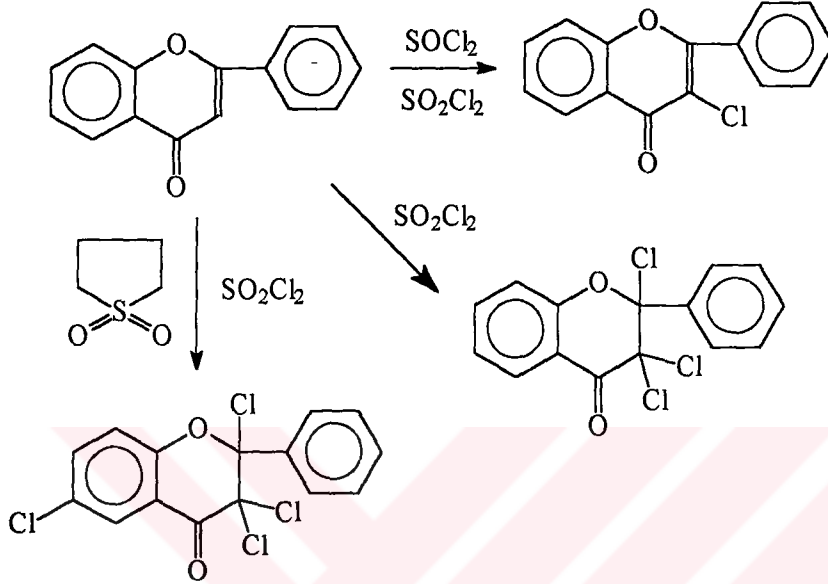
Flavonlar karbonil grubunun fonksiyonel reaksiyonlarını genellikle vermezler. Ancak, kükürtlü analoglarından 4-tiyoflavonlar hidroksilamin ve hidrazin hidrat ile ilgili imin bileşiklerini oluştururken (Diesbach ve Kramer, 1945; Baker ve ark., 1952) 4-tiyoflavonlardan daha reaktif olan metiliyodürleri ile oksim, semikarbazon ve hidrazon türevlerini vermektedir (Baker ve ark., 1952) (Şema 1.24). Flavonların sadece 2,4-dinitrofenilhidrazin ile reaksiyon verdiği (Mozingo ve Adkins, 1938) belirtilmiştir. Daha sonraları asit katalizörlüğünde 4-nitrofenilhidrazin, tiyosemikarbazin ve monoasetilhidrazin gibi sübstitüe hidrazinlerle flavonların reaksiyonunun gerçekleştirildiği bildirilmiştir (Kallay ve ark., 1968).



Şema 1.24. 4-Tiyoflavonların reaksiyonları

Flavonlar, kuvvetli alkalilerle muamele edildiklerinde γ -piron halkası açılıp önce 1,3-diketonlara, ardından daha büyük bir bozunmayla başlangıç ürünlerine dönüşmektedirler. Bu reaksiyonlar doğal kaynaklardan elde edilen flavon türevlerinin yapılarının aydınlatılmasında önemli olmaktadır (Lee ve Tan, 1965; Chen ve ark., 1984).

Flavonların tıyoniklorür ve sülfüriklorürler ile reaksiyonları incelendiğinde genel olarak her iki reaktifle 3-kloroflavon türevlerinin elde edildiği, ayrıca sülfüriklorür ile 2,3,3-trikloroflavanonun oluştuğu (Merchant ve Shirali, 1977), sülfüriklorür ile sülfolan içinde muamele edildiğinde ise tetrakloro flavanonun elde edildiği (Şema 1.25) görülmüştür (Merchant ve Rege, 1969; 1971)



Şema 1.25. Flavonların tıyoniklorür, sülfüriklorür ve sülfolan ile reaksiyonları

Etanollü çözeltileri sodyum-amalgam ile muamele edilip asitlendirildiğinde, antosiyanidinlere redüklenen flavonlar, kırmızı ya da pembe renk oluşumuna neden olurlar (Asahina ve Inubuse, 1928).

Flavonların etanollü çözeltisinin HCl'li ortamda, Mg teli veya tozu ile muamele edildiğinde rengi sarıdan kırmızıya kadar değişen redüksiyon ürünü oluşturması flavonoidler için karakteristik bir reaksiyon olup "Shinoda testi" olarak bilinmektedir (Shinoda, 1928; Lindstedt ve Misiorny, 1952).

Flavonlar sülfürik asit içinde, oksonyum tuzlarının oluşumuna bağlı olduğu belirtilen koyu sarı renk veya floresans vermektedir (Geismann, 1955).

1.2.10.3.Flavonların Sentez Yöntemleri

Flavonların sentezleri aşağıda verilen başlıca dört yöntemle gerçekleştirilmektedir:

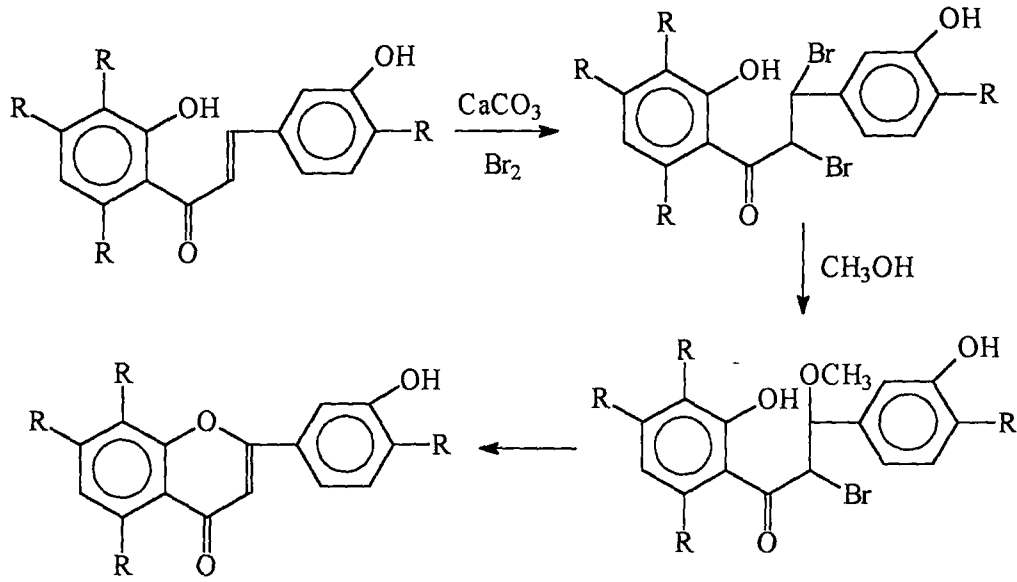
1. Flavanon ve şalkonların dehidrojenasyonu
2. Baker-Venkataraman rearanjmanı
3. Allan-Robinson kondensasyonu
4. Diğer yöntemler

1.Flavanon ve Şalkonların Dehidrojenasyonu ile Flavon Sentezi

1.1.Şalkonlardan hareketle:

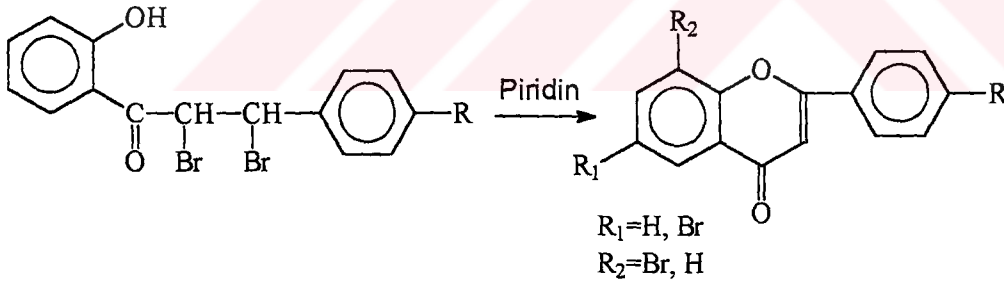
1)Şalkonların flavonlara dönüşümü ilk kez Kostanecki ve ark. tarafından etilenik bağa brom katıldıktan sonra alkollü KOH ile muamelesini takiben elde edilmiştir (Kesselkaul ve Kostanecki, 1896).

2)Şalkonların etilenik bağının kalsiyum karbonat varlığında bromlanmasıyla oluşan α,β -dibromo yapısının, metanolle muamele edilmesi sonucu dönüştüğü α -bromo şalkon türevlerinin termal siklizasyon ve kısmi demetilasyonla ilgili flavon bileşiğini verdiği bildirilmiştir (Şema 1.26) (Farkas ve ark., 1963; 1969).



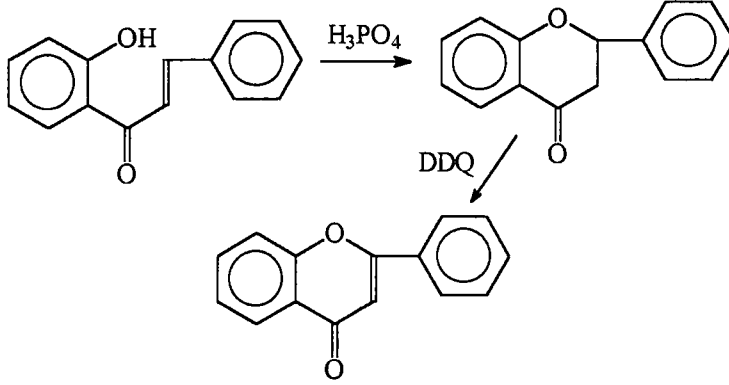
Şema 1.26. Şalkonlardan hareketle flavon sentezi

3) Reddy ve arkadaşları (Reddy ve ark., 1981) 2'-hidroksişalkon dibromür türevleri ile piridin'in reaksiyonundan 6(8) monobromoflavonlarla 6, 8-dibromoflavonları (Denklem 1.32) elde etmişlerdir.



Denklem 1.32

4)Şalkonların H_3PO_4 ile muamelesi sonucu oluşan flavanonların, kuru dioksan içinde DDQ (2,3-dikloro-5,6-disiyano-2,4-benzokinon) ile okside olarak flavonlarına dönüşümü gerçekleştirilmiştir (Denklem 1.33) (Linuma ve ark., 1984; Linuma ve ark., 1984; 1984a).



Denklem 1.33

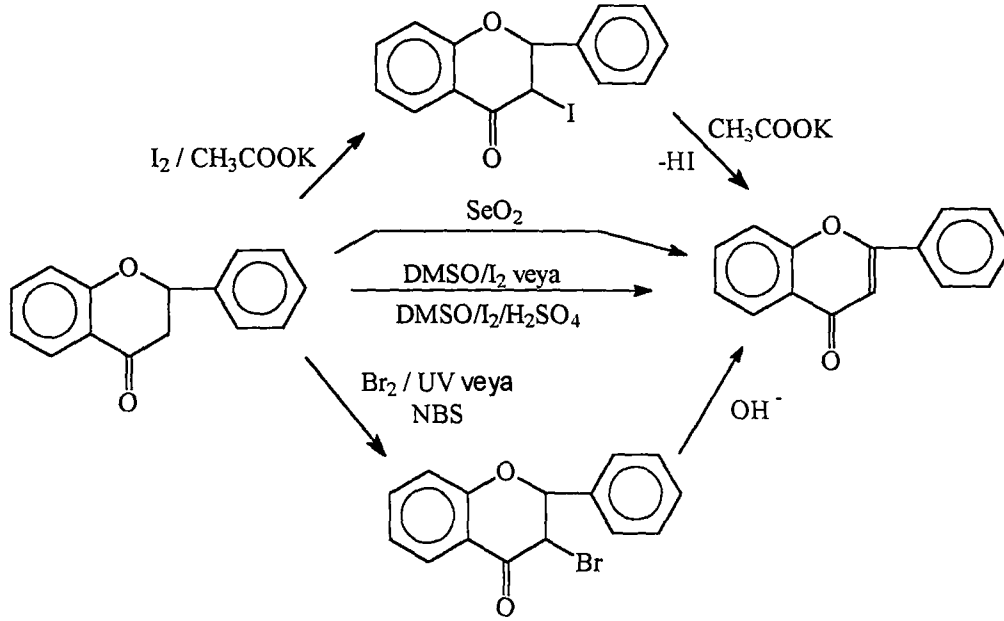
1.2.Flavanonlardan hareketle (Şema 1.27):

a)Flavanon türevi bileşikler 3. konumdan, UV ışığı altında (Kostanecki ve ark., 1899; Zemplen ve Bogнар, 1943; Lorette ve ark., 1951) veya N-bromosüksinimid veya piridinyumbromür/perbromür (Lorette ve ark., 1951; Rodriguez ve Orjales, 1979) ile önce bromlandıktan sonra alkollü potasyum hidroksit ile muamele edildiklerinde dehidrohalojenasyon sonucu flavona dönüşmektedir.

b)Flavanonların amilalkol içinde selenyum dioksit ile dehidrojenasyonu sonucu flavonlar elde edilmektedir (Mahal ve Venkaraman, 1933; 1936; Stout ve Stout, 1961; Hörhammer ve ark., 1965).

c)Diğer bir yöntemde de glasiyal asetik asit içinde potasyum asetat, asetik asit anhidriti ve iyot kullanılarak oluşan iyotlu flavanon halkasından hidroiyodik asit eliminasyonu ile flavonlara ulaşıldığı kaydedilmiştir (Mahesh ve Seshadri, 1956; Wagner ve ark., 1968).

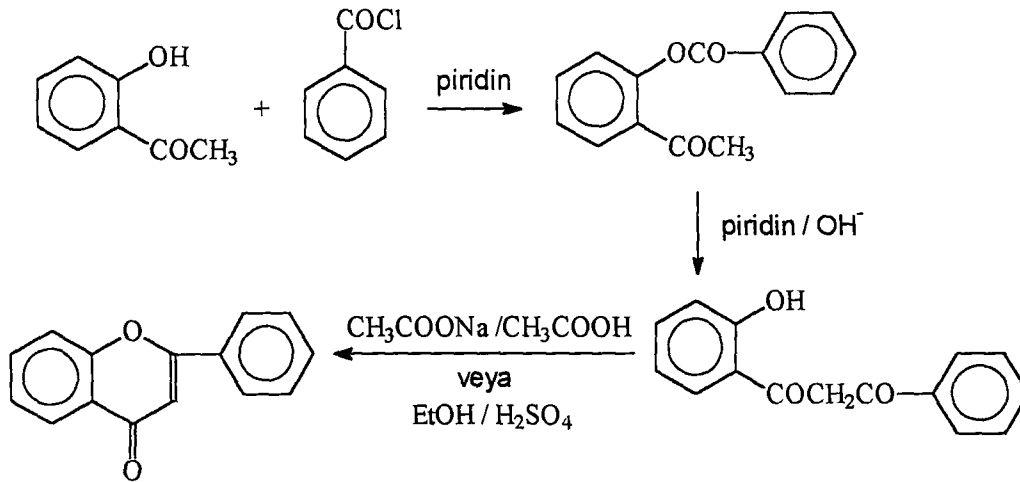
d)Flavanonların DMSO içinde, iyot varlığında veya sülfürik asit-iyot varlığında dehidrojenasyonu ile flavonların elde edildiği belirtilmiştir (Kapoor ve ark., 1991).



Şema 1.27. Flavanonlardan hareketle flavon sentezi

2. Baker-Venkataraman Rearranjmanı ile Flavon Sentezi

1933 yılında Baker ve Venkataraman kendi isimleri ile anılan flavon sentez yöntemini gerçekleştirmişlerdir. Bu yöntemde, o-hidroksi-asetofenon türevi bileşik, bir aromatik asit klorürü veya asit anhidriti ile açillendikten sonra aseton veya piridin içinde güçlü bir bazın (K_2CO_3 , KOH, NaOH, NaH, $NaNH_2$) katalizörlüğünde intramoleküler Claisen rearranjmanı ile verdiği diketonların, etanol-sülfürik asit veya asetik asit içinde sodyum asetat ile ısıtılarak halka kapanması sonucu flavon türevlerine dönüştürülmektedir (Şema 1.28).

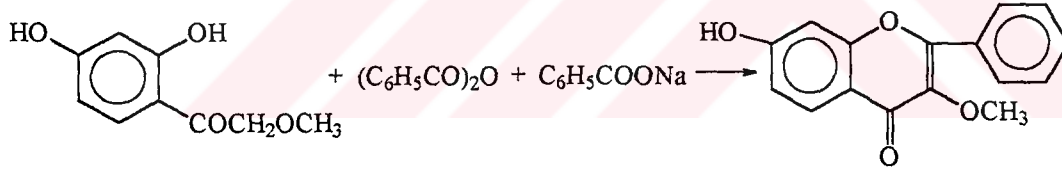


Şema 1.28. Baker-Venkataraman rearranjmanı ile flavon sentezi

Doyle ve ark.(1949), bu reaksiyon için en uygun çözücünün piridin olduğunu belirtmektedir. Reaksiyon mekanizmasının intramoleküler özelliği önce Gowan ve Wheeler (1950) sonra Schmid ve Banholzer (1954) tarafından açıklanmıştır. Baker-Venkataraman reearanjmanı uygulanarak sentezi gerçekleştirilmiş birçok flavon türevi bileşik bulunmaktadır ve günümüzde flavon türevlerinin sentezlerinde en çok uygulanan yöntemlerden birisidir (Gaydou ve Bianchini, 1978; Iinuma ve ark., 1984; Iinuma ve ark., 1984; 1984a; Ertan ve Göker, 1987; 1987a; Ertan ve ark., 1987; 1989; Ayhan-Kılıcigil ve ark., 1998; Tunçbilek ve Ertan, 1998).

3.Allan-Robinson Kondensasyonu ile Flavon Sentezi

Allan ve Robinson'un (1924) kendi isimleriyle anılan ve Baker-Venkataraman yönteminin değişik bir uygulaması olan bu yöntem, o-hidroksiasetofenon, bir aromatik asitin sodyum tuzu ve anhidriti ile yüksek sıcaklıkta ısıtılıp alkali hidrolize tabi tutularak flavon halkası elde edilmektedir (Denklem 1.34). Tek basamakta gerçekleşen sentez sırasında oluşan o-ariloksiasetofenon ve o-hidroksidibenzoilmetan türevleri izole edilememektedir.

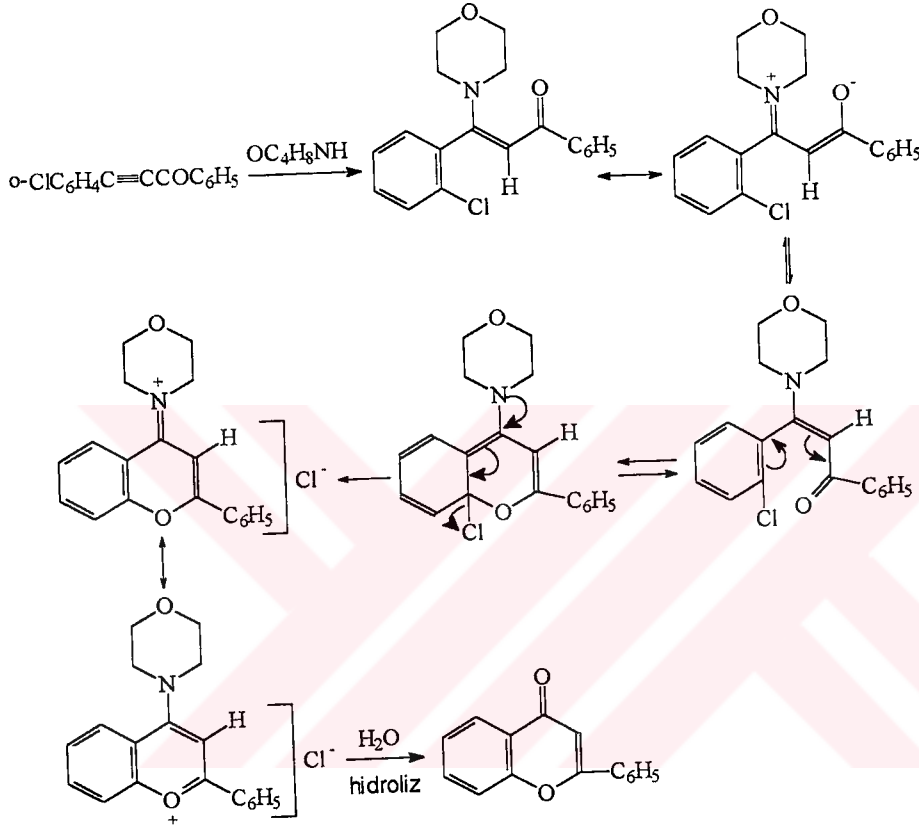


Denklem 1.34

Bu yöntem ile ω pozisyonunda alkoksi ya da ariloksi şeklinde bir oksijen atomu bulunan ketonlar da iyi sonuç vermekte ve bu nedenle 3-alkoksi veya 3-hidroksi flavonların sentezleri için tercih edilmektedir (Farkas ve ark., 1966). Ancak, 2,5-dihidroksi-6-metoksi asetofenondan hareketle ilgili flavon bileşiği sentez edilmek istendiğinde reaksiyon sonucunda beklenmedik demetilasyon ürününün (5,6-dihidroksi flavon) de oluşabildiği belirtilmektedir.

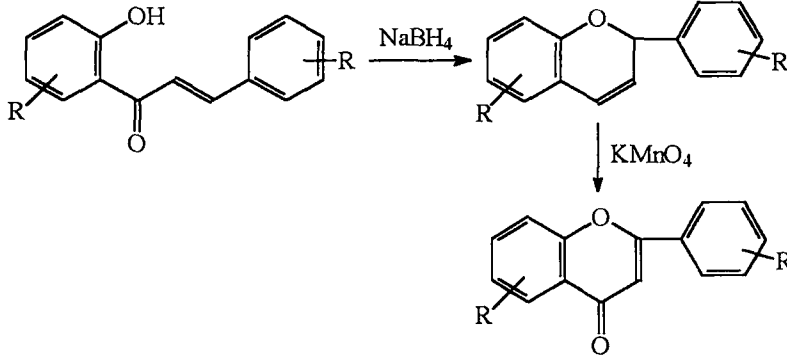
4. Diğer Yöntemler

a) Southwick ve Kirchner (1957), tarafından o-klorofenilbenzoilasetilenin morfolin ile reaksiyonu ile önce β -morfolino-2-kloroşalkon, ardından ısıtılarak halka kapanması sonucu oluşan 4-morfolinoflavilium klorürün kolayca hidrolizi ile flavonlara geçilmiştir (Denklem 1.35).



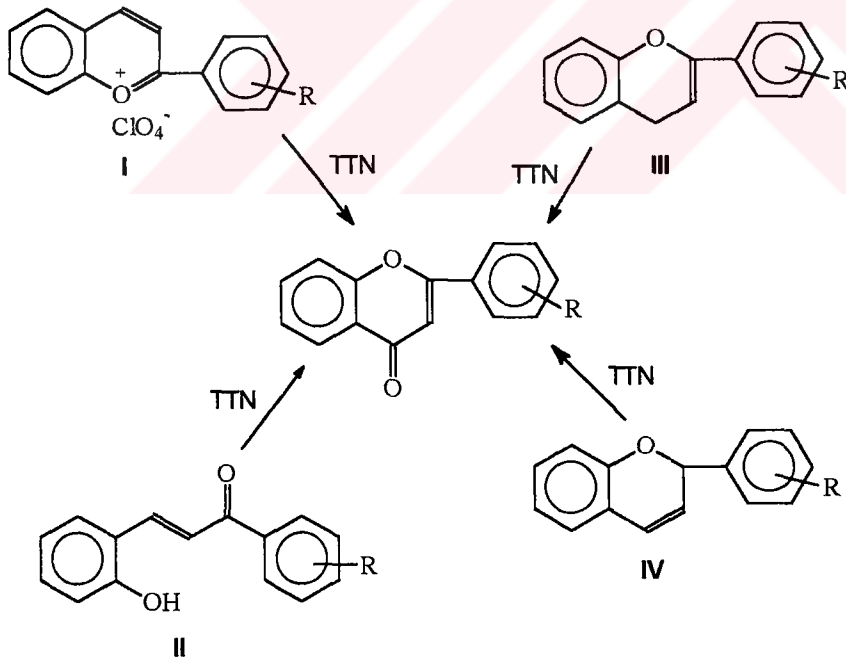
Denklem 1.35

b) Ashihara ve ark.ları (1977), 2'-hidroksişalkonlardan NaBH_4 ile 2-fenil-2H-1-benzopiranlara, ardından da KMnO_4 ile flavonlara ulaşmışlardır (Denklem 1.36).



Denklem 1.36

c) Son yıllarda flavon sentezlerinde kullanılmaya başlanan yeni bir reaktif olan talyum(III)nitrat (TTN) ile Meyer ve ark.ları (1978) flavilium tuzları (I), 2'-hidroksi-şalkon (II), Hatam ve Nacy (1983) de flav-2-en (III) ve flav-3-en (IV)'den hareket ederek flavonları elde etmişlerdir (Şema 1.29).



Şema 1.29. TTN kullanımı ile flavon sentezi

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Sentez Yöntemleri

Tasarladığımız flavonil SÜ, flavonil 2,4-TZD ve analogu moleküller, aşağıda verilen reaksiyon basamakları ile sentez edilebilecektir.

1.1. Flavon SÜ'lerin sentezi (Şema 2.1):

I.Flavon sülfonamid sentezi

II.Elde edilen flavon molekülünün sülfonamid grubu üzerinden yeni SÜ bileşiklerine geçiş.

1.2. 2,4-TZD ve analogu bileşiklerin sentezi:

I.2,4-TZD veya analog halka sentezi

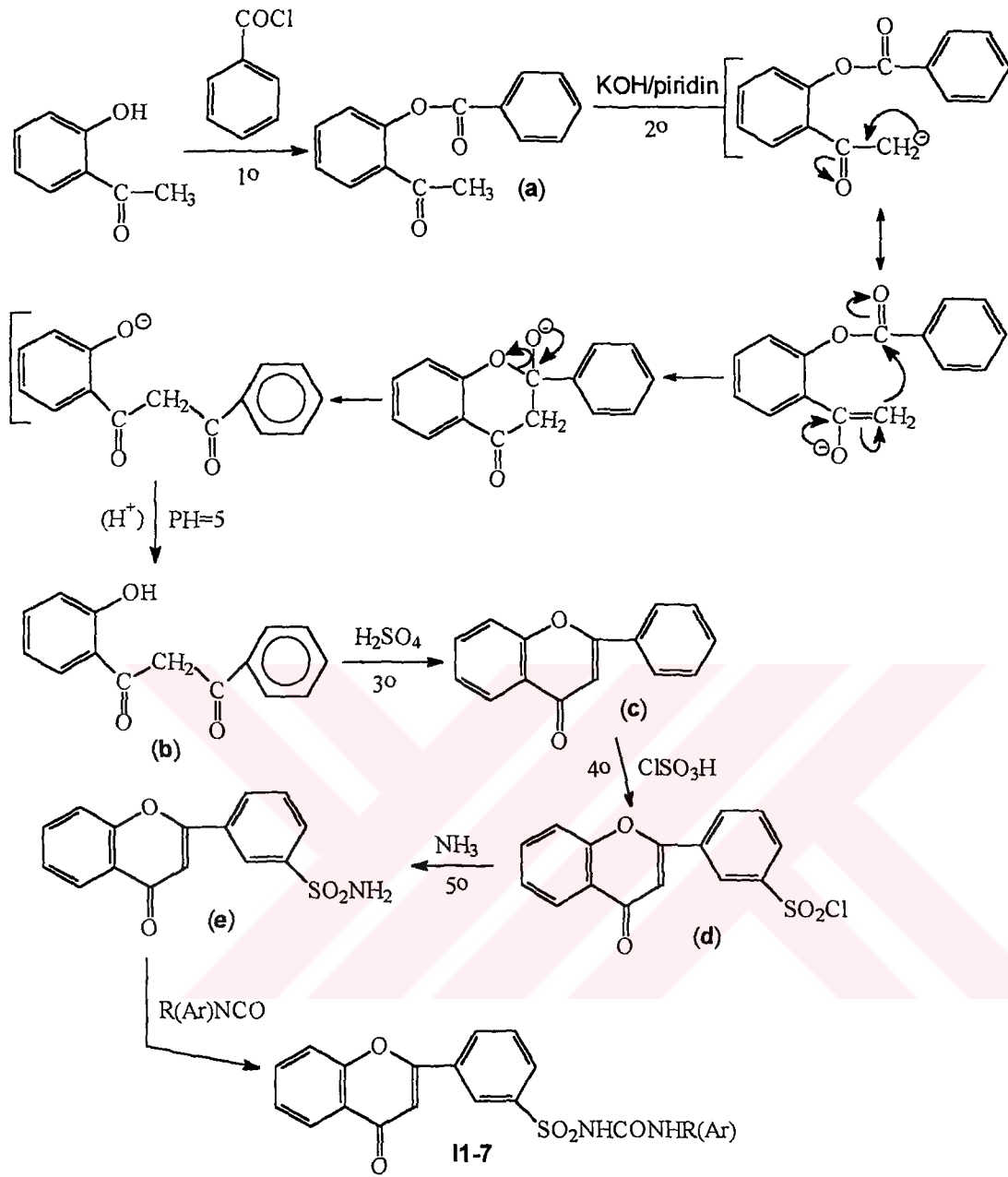
II.3' veya 4'-Bromometil içeren flavon sentezi

III.Elde edilen flavon moleküllerinin bromometil grubunun,

a)2,4-TZD halkası ile reaksiyonu sonucu 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi

b)3' veya 4'-bromometil grubunun karboksaldehite dönüştürüldükten sonra elde edilen flavon moleküllerinin aldehit grubu üzerinden 2,4-TZD ve analogu bileşiklerin sentezi (Şema 2.2).

1.1.I.Reaksiyonlar için gerekli 3'-flavonsülfonamid bileşiği, Baker-Venkataraman flavon sentez yöntemi ile elde edilen sübstitüe olmamış flavondan hareketle aşağıda verilen şekilde gerçekleştirildi (Şema 2.1).



	1	2	3	4	5	6	7
R(Ar)	C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CH ₂	CH(CH ₃) ₂	n.C ₄ H ₉			

Şema 2.1. 3'-Flavonil SÜ bileşiklerinin sentezi

Yukarıdaki şemadan da görüldüğü gibi flavon sülfonamid bileşiğine beş basamakta ulaşılmıştır:

1° 2-Benzoil-oksi-asetofenon sentezi (a)

2-Benzoil-oksi-asetofenon sentezi, o-hidroksiasetofenon ile benzoil klorürün piridinli ortamda 12 dakikada kaynar su banyosunda kapalı sistemde ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir.

2° 2-Hidroksi-dibenzoil metan sentezi (b)

Bileşik, literatürde (Baker, 1933), 2-benzoil-oksi-asetofenonun K_2CO_3 ve toluen içerisinde 8 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla elde edilirken çalışmamızda, piridin ve KOH katalizörlüğünde baz katalizli intra-moleküler Claisen rearanjmanına dayalı reaksiyonu takiben 6N HCl ile çöktürülerek elde edilmiştir.

3° 2-Fenil-4H-1-benzopiran-4-on sentezi (c)

2-Hidroksi-dibenzoil metan'ın kons. H_2SO_4 içinde oda sıcaklığında karıştırılmasıyla elde edilmiştir.

4° Flavon-3'-sülfoniklorür sentezi (d)

Bileşiğin sentezi, 2-fenil-4H-1-benzopiran-4-on (=Flavon)'un klorosülfonik asit ile oda sıcaklığında 2 gün karıştırılmasıyla gerçekleştirilmiştir (Miller ve ark., 1940).

5° Flavon-3'-sülfonamid sentezi (e)

Bileşik, flavon-3'-sülfoniklorürün NH_3 içinde 0-5°C'de 2h süreyle karıştırılmasıyla elde edilmiştir (Miller ve ark., 1940).

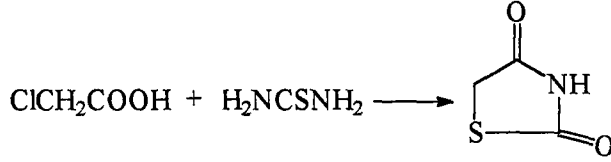
1.1.II. 3'-Flavon sülfonilürelerin sentezi

Bileşikler, flavon-3'-sülfonamid'in NaOH varlığında dioksan: H_2O (1:1) içinde 60°C'de ilgili izosiyanatlarla reaksiyonuyla elde edilmiştir.

1.2.II.2,4-TZD ve analog halkaların sentezi

a) 2,4-TZD sentezi

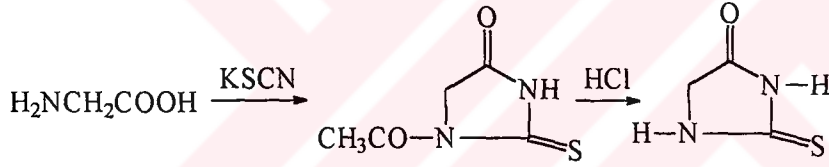
Kloroasetik asitin tiyoüre ile su içinde 40 h ısıtılmasıyla elde edilmiştir (Denklem 2.1) (Lima ve ark., 1992).



Denklem 2.1

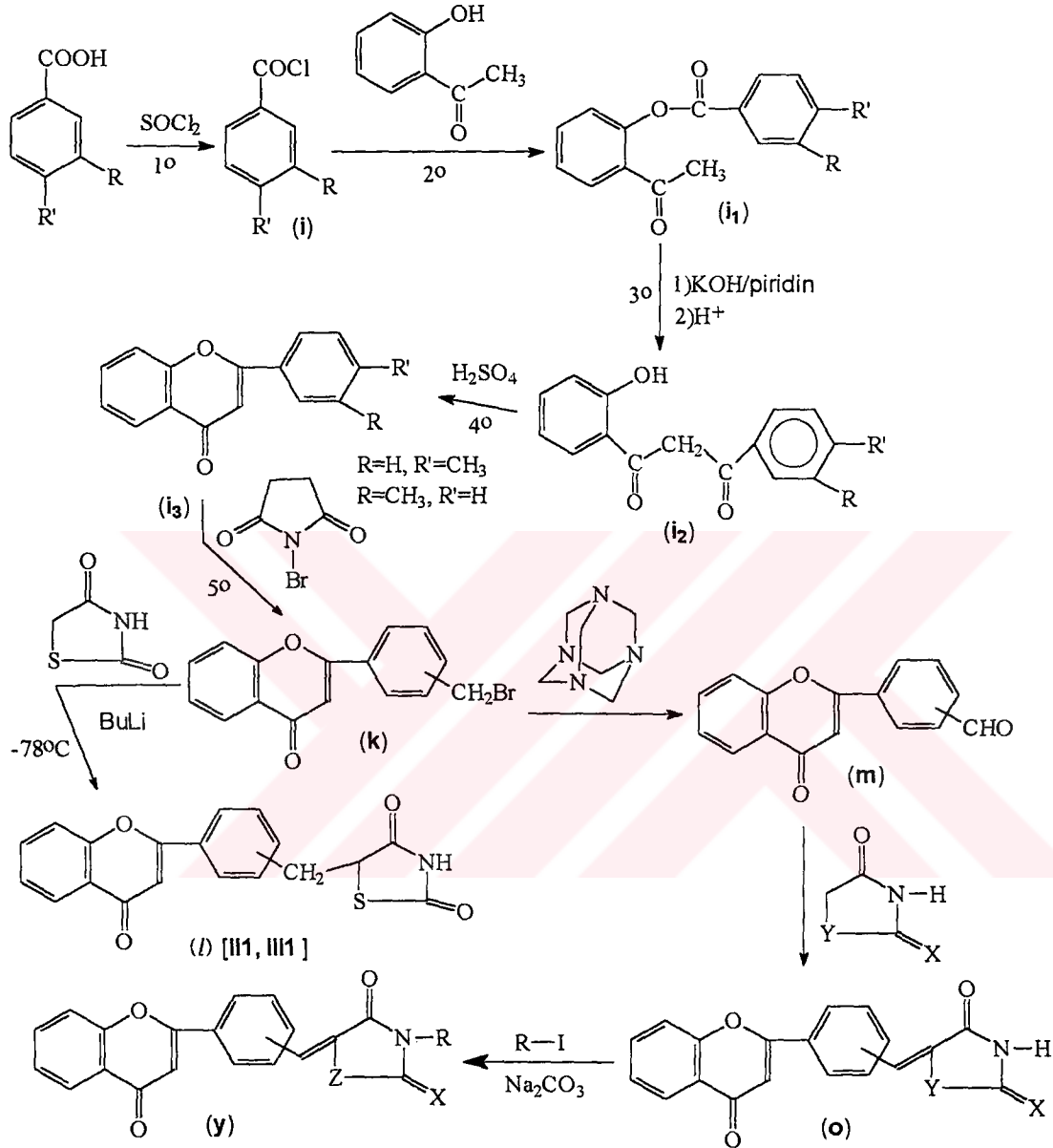
b) Tiyohidantoin sentezi

Glisinin asetik asit anhidriti içinde potasyum tiyosiyanat ile 30 dakika kaynar su banyosunda kapalı sistemde ısıtılmasıyla elde edilen 1-asetil-2-tiyohidantoinin konsantre HCl ile ısıtılmasıyla elde edilmiştir (Denklem 2.2) (Johnson ve Nicolet, 1911)



Denklem 2.2

1.2.11.2,4-TZD ve analogu bileşiklerin sentezi için gerekli 3' veya 4'-bromometil içeren flavon bileşikleri (k), Baker-Venkataraman sentez yöntemi ile elde edilmiştir (Şema 2.2).



Z	X	R	Konum	Bileşik
S	O	CH ₃	3' (4')	II3 (III3)
S	O	C ₂ H ₅	3' (4')	II4 (III4)
NCH ₃	O	CH ₃	3' (4')	II6 (III6)
NC ₂ H ₅	O	C ₂ H ₅	4'	III7
(NH)			(3')	(II7)
NCH ₃	S	CH ₃	3' (4')	II9 (III9)
NC ₂ H ₅	S	C ₂ H ₅	4'	III10
(NH)			(3')	(II10)

Y	X	Konum	Bileşik
S	O	3' (4')	II2 (III2)
NH	O	3' (4')	II5 (III5)
NH	S	3' (4')	II8 (III8)

Şema 2.2. 3'-(veya 4')-Flavonil-2,4-TZD ve analoglarının sentezi

Şema 2.2.de de görüldüğü gibi ilgili flavon bileşiğine ulaşabilmek için beş basamak reaksiyon uygulanmıştır:

1° m-veya p-Metil benzoil klorür (m- veya p-Toluil klorür) sentezi (i):

Her iki bileşik de m-toluik ve p-toluik asitlerin SOCl_2 ile reaksiyonu sonucu sentez edilmiştir.

2° 2 [3(veya 4)-Metil] benzoil-oksi-asetofenon= o-[m(veya p)-Toluil-oksi]asetofenon sentezi (i₁):

İlgili açıl klorür ile o-hidroksiasetofenon arasında piridinli ortamda esterifikasyon sonucu elde edilmiştir. Bileşikler, sırası ile kaynar su banyosunda kapalı sistemde 1h ve 30 dakika reaksiyona tabi tutulmuştur.

3° 2-Hidroksi-3'(veya 4')-metil-dibenzoil metan sentezi (i₂):

Bileşikler, o-[m(veya p)-toluil-oksi]asetofenon'un piridin içinde KOH varlığında baz katalizli intra-moleküler Claisen reearanjmanına dayalı reaksiyonu takiben 6N HCl ile çöktürülerek elde edilmiştir.

4° 2-[3(veya 4)-metil-fenil]-4H-1-benzopiran-4-on=3'(veya 4')-metil-flavon sentezi (i₃):

2-hidroksi-3' (veya 4')-metil-dibenzoil metan'ın konsantre H_2SO_4 içinde ve oda sıcaklığında karıştırılmasıyla sentez edilmiştir.

5° 3'(veya 4')-Bromometil-flavon sentezi (k):

Katalitik miktarda benzoil peroksit varlığında 3'(veya 4')-metil-flavon ile N-bromosüksinimid muamele edilerek ilgili türevlere ulaşılmıştır (Tunçbilek ve Ertan, 1998).

1.2.III.a)Elde edilen flavon moleküllerinin 3'(veya 4')-bromometil grubunun 2,4-TZD halkası ile reaksiyonu sonucu 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi (j):

2,4-TZD'nun, -78°C 'de argon gazı altında butil lityum ile dilyum türevi hazırlandıktan sonra, 3'(veya 4')-bromometil-flavon ile verdiği reaksiyon sonucunda elde edilmiştir (Zask ve ark., 1990).

1.2.III.b.1)Flavon-3'(veya 4')-karboksaldehit=3'(veya 4')-formil-flavon sentezi (m):

Flavonun bromometil türevlerinin hegzametilentetramin (HMTA) ile reaksiyonu sonucu flavon karboksaldehitler elde edilmektedir (Tunçbilek ve Ertan, 1998).

1.2.III.b.2) 5-[3'(veya 4')-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-TZD ve analoğu bileşiklerin sentezi (o):

3' veya 4'-karboksaldehite dönüştürüldükten sonra elde edilen flavon moleküllerinin aldehit grubu üzerinden Knoevenagel kondensasyon reaksiyonu ile sodyum asetat/asetik asit varlığında (Lima ve ark., 1992) 5. konumdan süstitüe 2,4-TZD ve analoğu bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

1.2.II.b.3) N-Alkil süstitüe 2,4-TZD ve analoğu bileşiklerin sentezi (y):

Moleküller, 5-[3'(veya 4')-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)-benziliden]-2,4-TZD ve analoğu bileşiklerin DMF içinde susuz Na_2CO_3 varlığında alkiliyodürlerle (Sohda ve ark., 1982) muamele edilmesiyle elde edilmiştir.

2.2. Analiz Yöntemleri

2.2.1. Spektral Analizler

1) IR Spektral Analizleri

a-Flavonil SÜ'lerin IR Spektral Analizleri

Sentezi gerçekleştirilen Flavon-SO₂-NH-CO-NH- genel yapısına sahip türevlerin IR spektrumlarında γ -piron karbonil grubuna, SÜ bölümündeki amid-NH- gruplarına, karbonil grubuna ve sülfonil grubuna ait karakteristik titreşim bantları gözlenebilecektir.

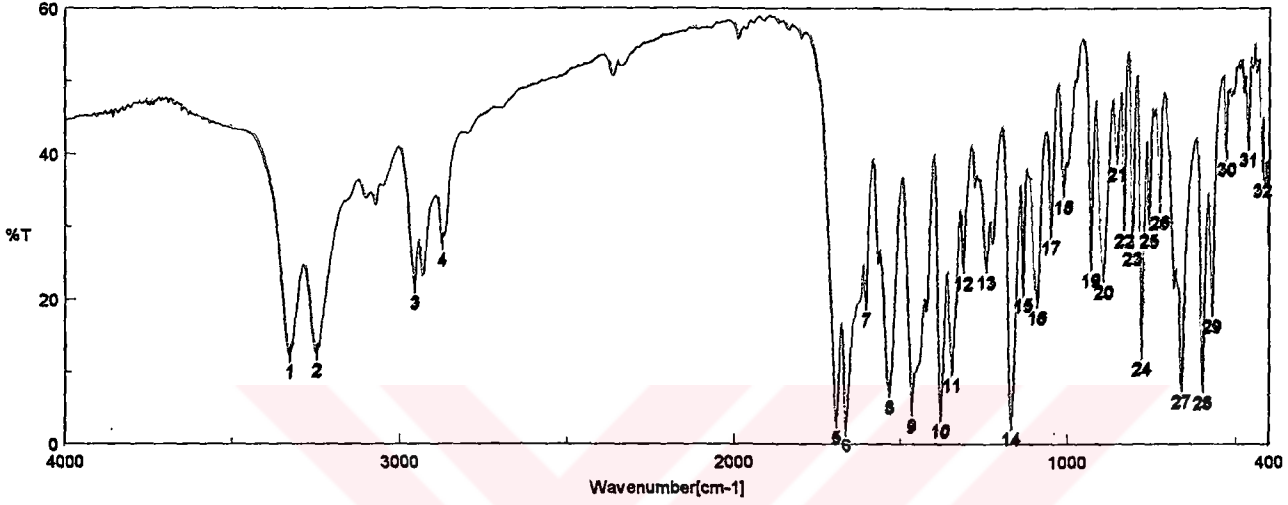
Elde edilen türevlerin IR spektrumları incelendiğinde γ -piron konjuge karbonil grubunun, 1660-1621 cm⁻¹ değerleri arasındaki gerilim bantları, literatür verileri (Inglett, 1958) ile uygunluk göstermektedir.

Sentez edilen bileşiklerin SÜ bölümü karbonil grubuna ait 1709-1680 cm⁻¹ civarındaki gerilim bantları da literatürde verilen sınırlar içinde görülmektedir (Hajdú ve ark., 1969; Brzozowski, 1974; Heindel ve ark., 1975; Brzozowski ve ark., 1976; Soliman ve ark., 1983; 1983a; Vicentini ve ark., 1983; Brzozowski ve ark., 1985; Gajewska ve Somogi, 1993; AFECT, 1995).

Ayrıca SÜ bölümünün NH grupları da 3340-3078 cm⁻¹ değerleri arasında beklenen gerilim bantları ile gözlenmektedir (Hajdú ve ark., 1969; Brzozowski, 1974; Heindel ve ark., 1975; Brzozowski ve ark., 1976; 1985; Vicini ve ark., 1992; AFECT, 1995). 1540-1524 cm⁻¹ aralığında N-H eğilme bantları izlenmektedir (Brzozowski ve ark., 1985; AFECT, 1995).

Sülfonil grubuna ait asimetric gerilim bantları 1379-1371 cm⁻¹; simetric gerilim bantları ise 1171-1142 cm⁻¹ aralığındaki değerlerde görülmekte ve literatür verileri (Brzozowski, 1974; Brzozowski ve ark., 1976; Soliman ve ark., 1983; 1983a; Vicentini ve ark., 1983; Brzozowski ve ark., 1985; Gajewska ve Somogi, 1993; AFECT, 1995)

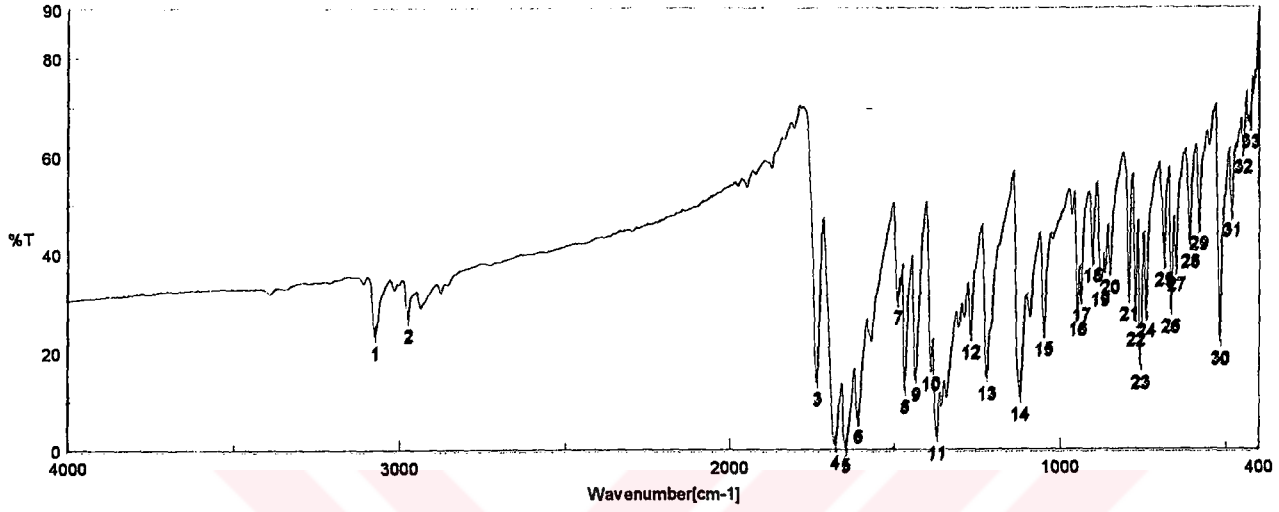
ile uygunluk göstermektedir. Elde edilen flavonil SÜ bileşiklerinden **14**'ün IR spektrumu örnek olarak verilmiştir (Spektrum 2.1). Sentezi gerçekleştirilen türevlere ait IR spektral değerleri, pratik bölümde ilgili yerlerde belirtilmiştir.



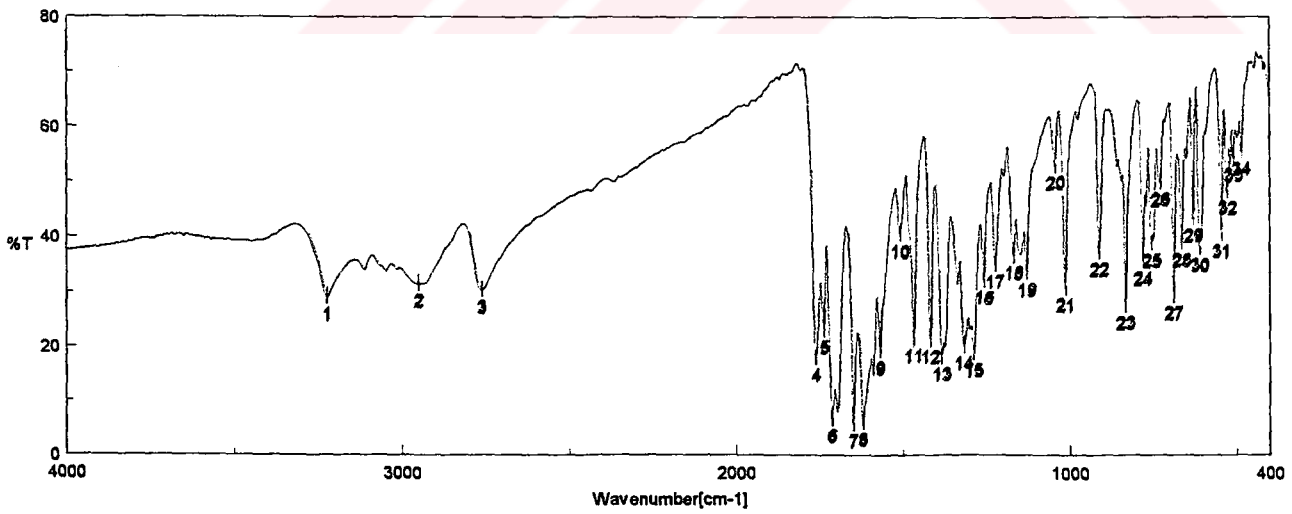
Spektrum 2.1. **14** Türevinin IR spektrumu

b-Flavonil 2,4-TZD ve Analoglarının IR Spektral Analizleri

Hazırladığımız türevlerde γ -piron karbonil grubuna, 2,4-TZD veya analog halkaların karbonil gruplarına, -NH gruplarına, etilenik karbona (C=C) ait karakteristik titreşim bantları gözlenebilecektir. Elde edilen spektrumlar incelendiğinde (Spektrum 2.2, 2.3) γ -piron konjuge karbonil grubunun, 1651-1621 cm^{-1} değerleri arasındaki gerilim bantları, literatür verileri (Inglett, 1958) ile uygunluk göstermektedir.



Spektrum 2.2. II4 Türevinin IR spektrumu



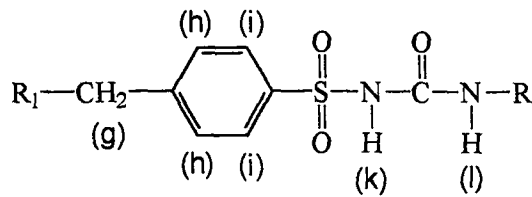
Spektrum 2.3. III2 Türevinin IR spektrumu

Flavon halkası ile 2,4-TZD veya analog halka arasındaki etilenik bağa ait gerilim bantları $1620-1601\text{ cm}^{-1}$ arasındaki değerlerle literatürde verilen sınırlar içinde görülmektedir (Goes ve ark., 1991; 1991a; Momose ve ark., 1991; Amorim ve ark., 1992; Eliane ve ark., 1992; Lima ve ark., 1992; Albuquerque ve ark., 1995; Costa ve ark., 1995; Nanteuil ve ark., 1995; Hulin ve ark., 1996). 2,4-TZD veya analog halkaya ait karbonil gruplarının $1778-1698\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasındaki gerilim bantları, NH grubuna ait $3221-3100\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki değerlerde görülen gerilim bantları literatür verileri ile uygunluk göstermektedir (Sestili ve ark., 1984; Goes ve ark., 1991; 1991a; Lima ve ark., 1992). 2-Tiyohidantoin halkasına ait $C=S$ grubunun gerilim bantları, $1519-1488\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki değerlerle literatürde verilen sınırlar içinde görülmektedir (Kleinrok ve ark., 1987). Elde edilen türevlere ait IR spektral değerleri pratik bölümde ilgili yerlerde verilmiştir.

2) ^1H NMR Spektral Analizleri

a-Flavonil SÜ'lerin ^1H NMR Spektral Analizleri

SÜ bileşikleri, genel olarak benzen halkasına 1,4-dizilişli olduğundan (Formül 2.1) yapılan incelemelere göre benzen halkasının SO_2 grubuna yakın olan, orto konumda yer alan iki protonu (i) $7.80-7.98\text{ ppm}$, diğer iki meta protonu (h) ise $7.50-7.30\text{ ppm}$, SO_2NH protonu (k) $10.27-8.90\text{ ppm}$ (Hajdú ve ark., 1969; AFECT, 1995), CONH protonu (l) $6.30-6.80\text{ ppm}$, CH_2 protonları (g) $2.24-2.97\text{ ppm}$ (Hajdú ve ark., 1969; Heindel ve ark., 1975; AFECT, 1995) değerlerinde rezonans verdiği belirtilmektedir.



Formül 2.1

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

A Halkası protonları 5. konumdaki proton dışında 6.25-7.58 ppm arasında (Massicot ve ark., 1963; Mabry ve ark., 1970), 5. konumdaki proton ise 4. konumdaki karbonil grubu ile etkileşimi sonucu 8.00 ppm civarında daha dışuk alanda gözlenmektedir (Mabry ve ark., 1970).

Elde edilen verilere göre genellikle B halkası protonları A halkası protonlarına oranla daha dışuk alanda 6.7-7.9 ppm arasında gözlenmektedir (Mabry ve ark., 1970).

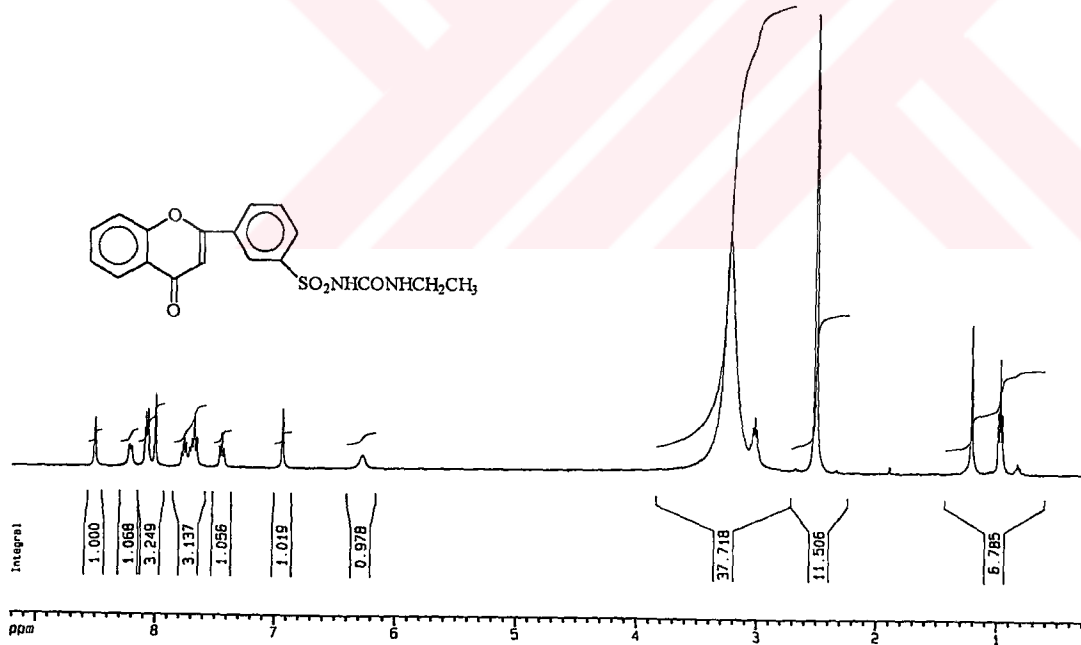
Sübstitüe olmamış B halkasında 2', 6' protonları ve 3', 4', 5' protonları sırası ile 8.05 ve 7.63 ppm'de iki grup sinyal vermektedir (Grouiller, 1966).

Heterosiklik C halkasına ait 3. konum protonu ise genellikle 6.30-6.99 ppm arasında singlet olarak gözlenmektedir (Grouiller, 1966; Mabry ve ark., 1970). Buna göre aromatik halkalardaki sübstitüentlerin sayısı, karakteri, pozisyonu 3H protonu üzerinde fazla bir etki göstermemektedir.

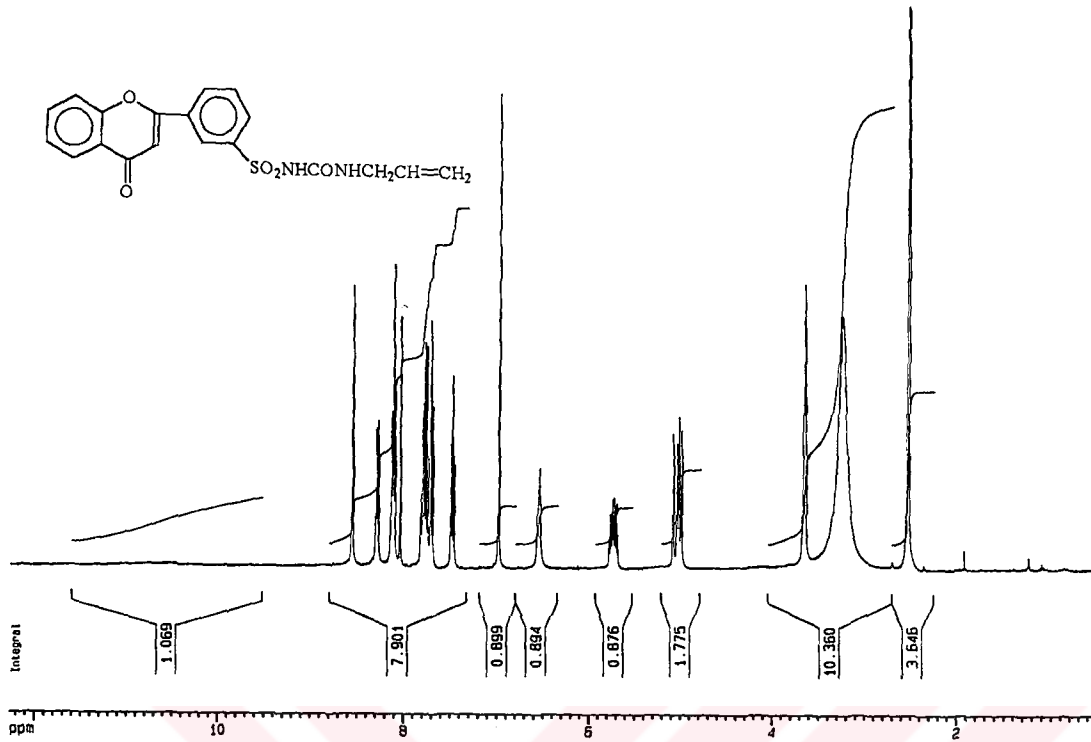
Sentezi gerçekleştirilen türevlerin ^1H NMR spektral analizlerinde, hem flavon hem de S bölümlerine ait protonların karakteristik sinyalleri gözlenebilmektedir. Bileşiklerde flavonun A, B ve C halkalarının protonları ayrı ayrı izlenebilmektedir.

Elde edilen bileşiklerin flavon A halkası protonları 5-H hariç 7.38-8.08 δppm , B halkasının protonları ise biraz daha dışuk alanda 7.60-8.14 δppm 'deki sinyallerle gözlenebilmektedir. Sentez edilen bileşiklerde A ve B halka protonları çevrelerine bağlı olarak birbirlerine yakın değerlerle veya birarada gözlenebilmektedir. Elde edilen türevlerin ^1H NMR spektrumları, S yarısının taşıdığı sübstitüentlere göre farklılanmaktadır.

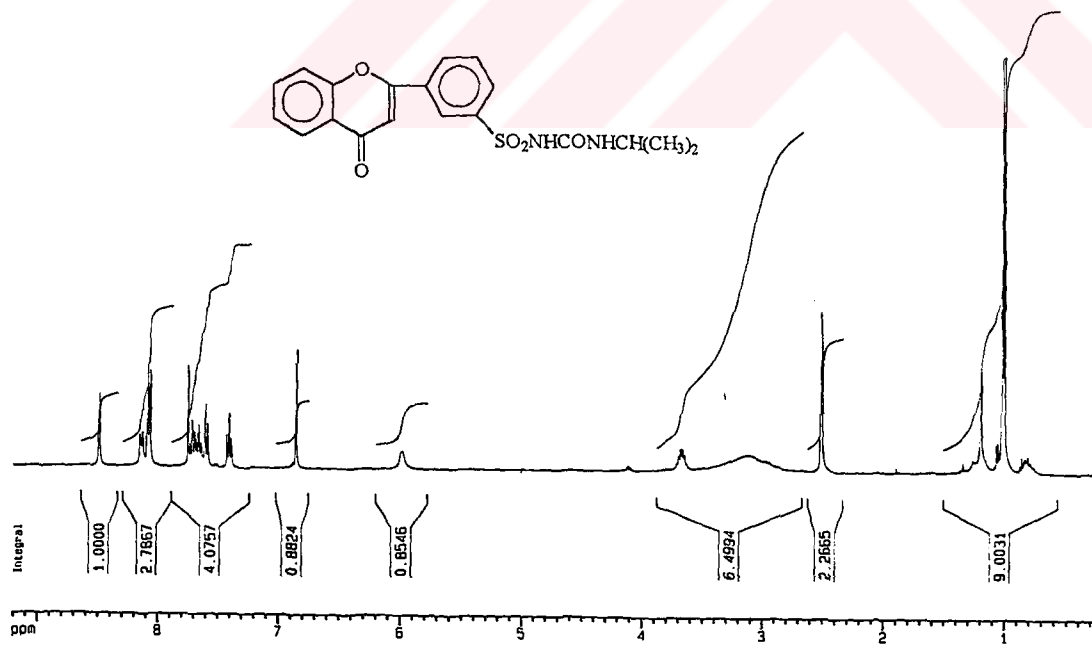
Türevlerin flavon A halkasının 5-H protonu, γ -piron halkasının 4. konum karbonil grubunun etkisiyle diğer tüm flavon protonlarına oranla daha düşük alana kayıp A halkasının 6. konum protonu ile etkileşerek dublet yarılma ve 7.99-8.39 δ ppm değerleri arasında ($J_{5,6} \approx 8.00$ Hz) gözlenmektedir. Flavon C halkasının 3-H protonu 6.86-7.38 δ ppm aralığında, singlet olarak gözlenmektedir. Spektrumlardan görüldüğü üzere B halkasının 2', 4', 5' ve 6'-H protonları 7.60-8.14 δ ppm değerleri arasında görülmektedir. Bileşiklerin SÜ yarısına ait SO_2NH protonu tüm türevlerde, diğer protonlara göre en düşük alanda, 8.48-8.52 δ ppm aralığında singlet olarak gözlenmektedir. CONH protonları ise 6.00-7.94 δ ppm değerleri arasında izlenmektedir (Spektrum 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9).



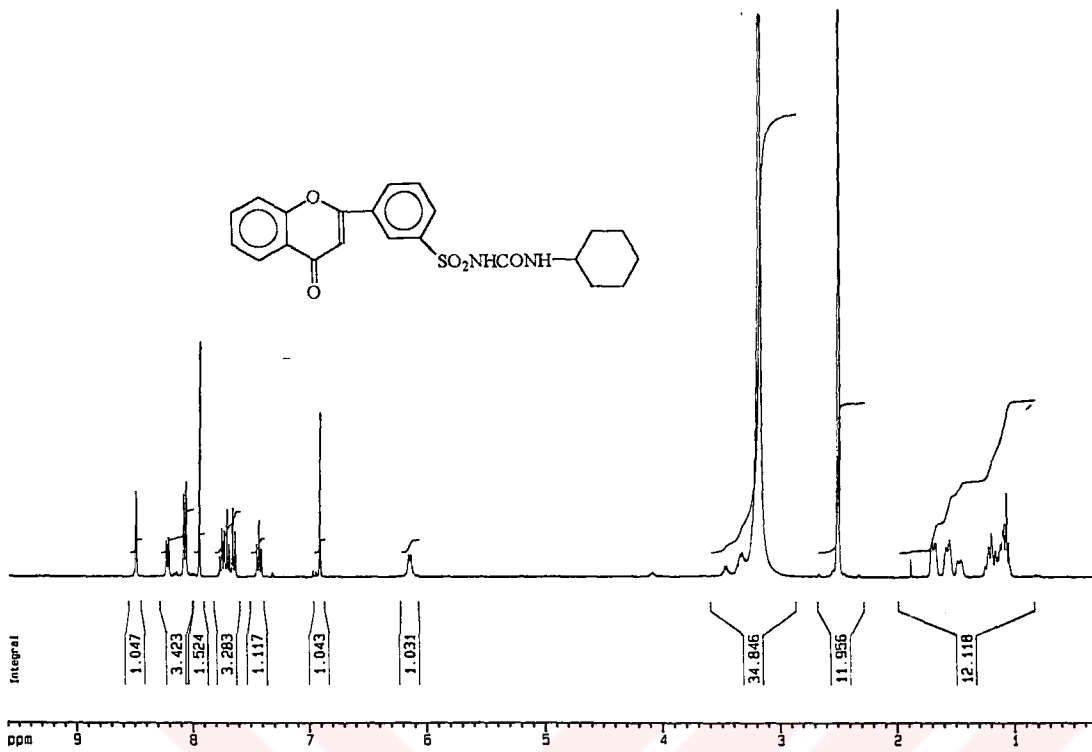
Spektrum 2.4. 11 Türevinin ^1H NMR spektrumu



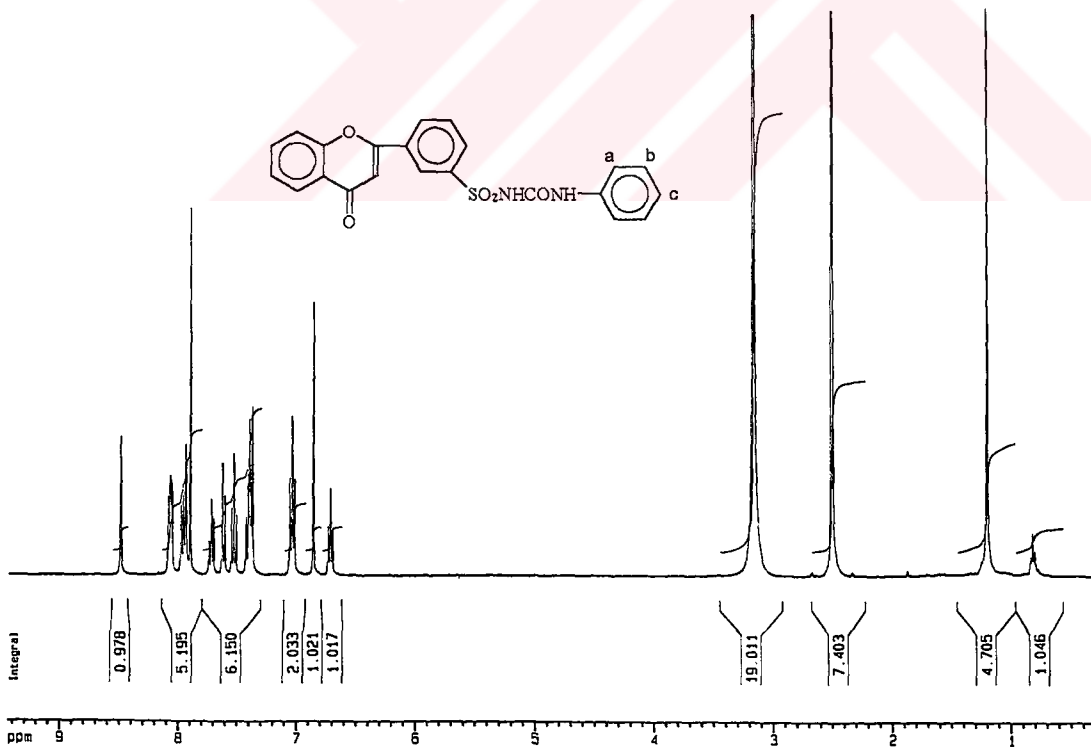
Spektrum 2.5.12 Türevinin ^1H NMR spektrumu



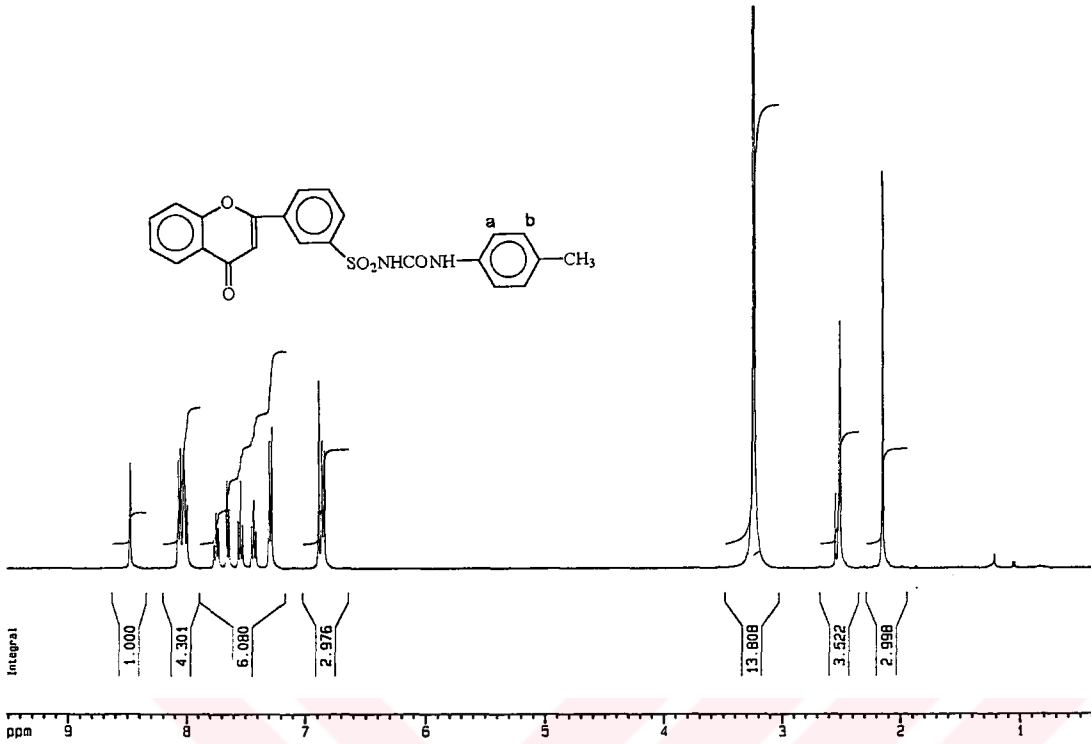
Spektrum 2.6.13 Türevinin ^1H NMR spektrumu



Spektrum 2.7.15 Türevinin ¹H NMR spektrumu



Spektrum 2.8.16 Türevinin ¹H NMR spektrumu



Spektrum 2.9.17 Türevinin ^1H NMR spektrumu

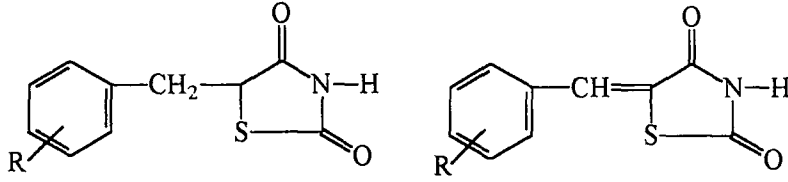
***b*-Flavonil 2,4-TZD ve Analoglarının ^1H NMR Spektral Analizleri**

2,4-TZD bileşiklerinin NH protonları, 12.00-12.50 δppm değerleri arasında sinyal vermektedir (Momose ve ark., 1991; Hulin ve ark., 1996; Lohray ve ark., 1998).

2,4-TZD bileşiklerinin 5. konumdan metilen süstitüsüyonu taşıyanlarda (Şekil 2.1) 5. konumdaki 2,4-TZD protonu genel olarak 3.26-4.92 δppm değerleri arasında "dd" yarılmaları ile; metilen protonları ise farklı iki rezonans piki ile izlenmektedir. Bunlardan biri 2.86-3.24 δppm ; diğeri 3.00-3.45 δppm arasındaki değerlerde "dd" yarılmaları ile birer protonluk sinyaller halinde görülmektedir (Sohda ve ark., 1982; 1984; 1990; 1992; Clarck ve ark., 1991; Momose ve ark., 1991; Hulin ve ark., 1992; 1996; Lohray ve ark., 1998).

2,4-TZD halkasına 5. konumdan süstitüsyonun metilen olması durumunda (Şekil 2.1) ise metilen protonu aromatik sahada yaklaşık

7.73-8.20 δ ppm arasındaki değerlerde singlet olarak gözlenmektedir (Goes ve ark., 1991; 1991a; Omar ve Youssef, 1991; Amorim ve ark., 1992; Eliane ve ark., 1992; Lima ve ark., 1992; Cantello ve ark., 1994; Albuquerque ve ark., 1995; Lohray ve ark., 1998).



Şekil 2.1. 5. Konumdan süstitüe 2,4-TZD bileşikleri

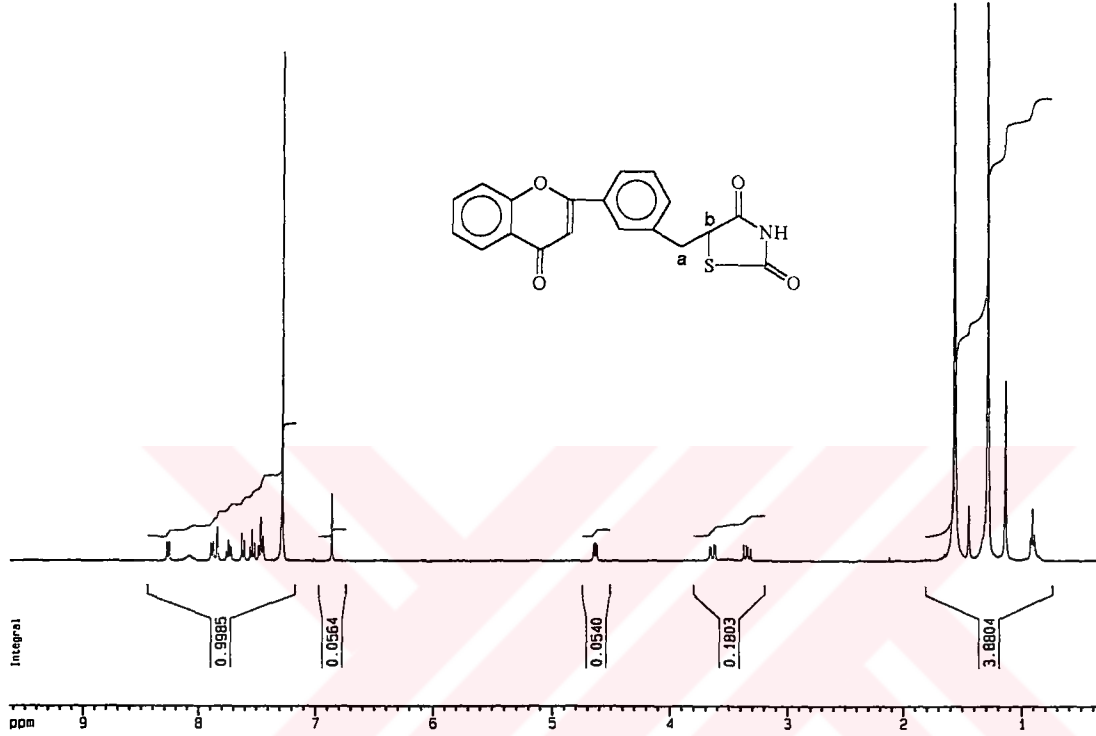
Sentezi gerçekleştirilen türevlerin ^1H NMR spektral analizlerinde hem flavon halkalarına hem de 2,4-TZD ve analog halka bölümlerine ait protonların karakteristik sinyalleri gözlenebilmektedir. Bileşiklerde flavonların A, B ve C halkalarının protonları ayrı ayrı incelenebilmektedir.

Bileşiklerin flavon A halkasının protonları 5-H hariç 7.41-8.12 δ ppm, B halkasının protonları ise biraz daha düşük alanda 7.63-8.97 δ ppm'deki sinyallerle izlenmektedir. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerde A ve B halka protonları, çevrelerine bağlı olarak birbirlerine yakın değerlerle veya birarada gözlenebilmiştir. Bileşiklerin ^1H NMR spektrumları, 3'- veya 4'-flavonil-2,4-TZD ve analog halka türevi olmaları ile 2,4-TZD ve analog halkaların taşıdığı süstitüentlere göre farklılanmaktadır.

Elde edilen bileşiklerde flavon A halkasının 5-H protonu, γ -piron halkası 4. konum karbonil grubunun etkisi ile genel olarak, diğer tüm flavon protonlarına oranla daha düşük alana kayarak ve A halkasının 6. ve 7. konum protonları ile etkileşerek "dd" yarılmaları ve 7.80-8.38 δ ppm arasında ($j_{5,6}=8.00$ Hz, $j_{5,7}=1.60$ Hz) değerleri ile gözlenmektedir.

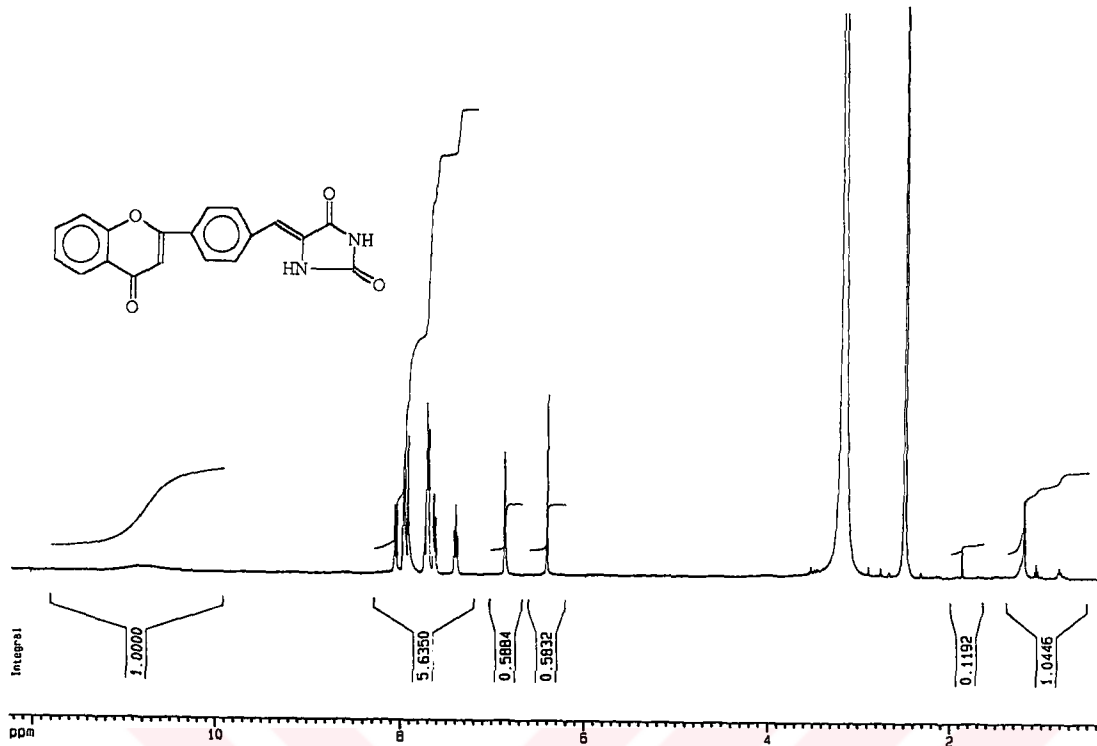
Flavon halkası ile 2,4-TZD halkası "metilen" bağlantısı bulunan türevlerde metilen protonları, 3.20-3.35 δ ppm arasında "dd" yarılmaları ile "bir" proton ve 3.28-3.65 δ ppm arasında "dd" yarılmaları ile "bir" proton

entegrasyon değerindeki pikler halinde görülmektedir. 2,4-TZD halkasının 5. konum protonu ise 4.64-4.95 δ ppm aralığındaki değerlerde “dd” yarıllma ile gözlenmektedir (Spektrum 2.10).

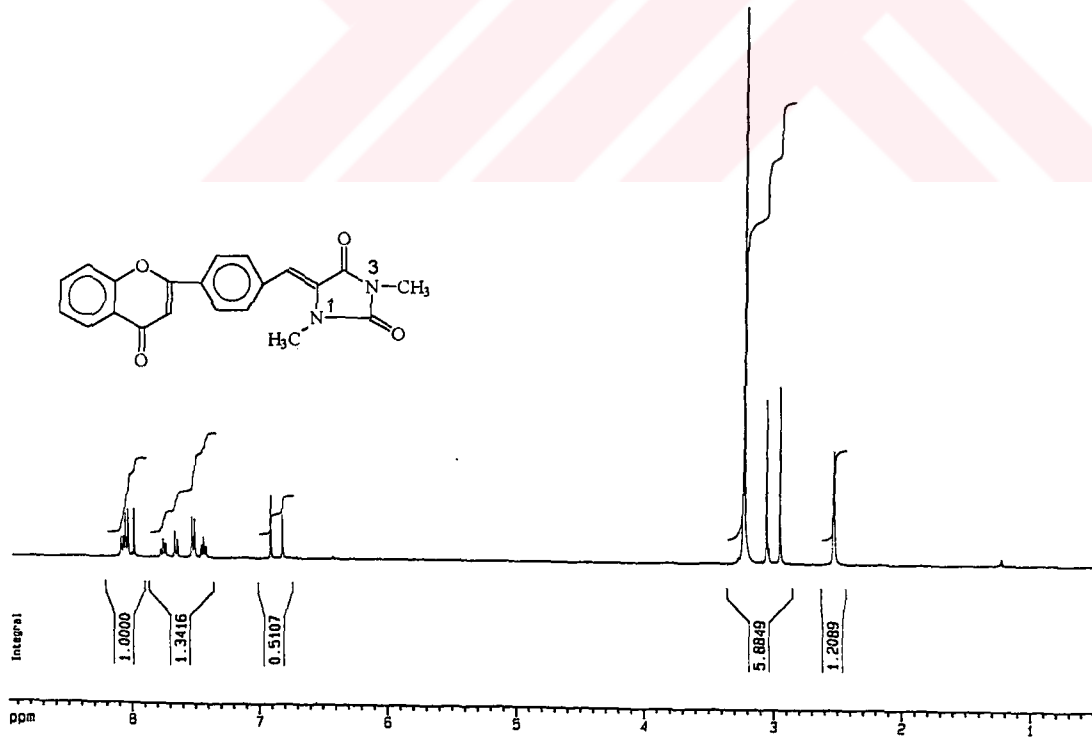


Spektrum 2.10.II1 Türevinin ^1H NMR spektrumu

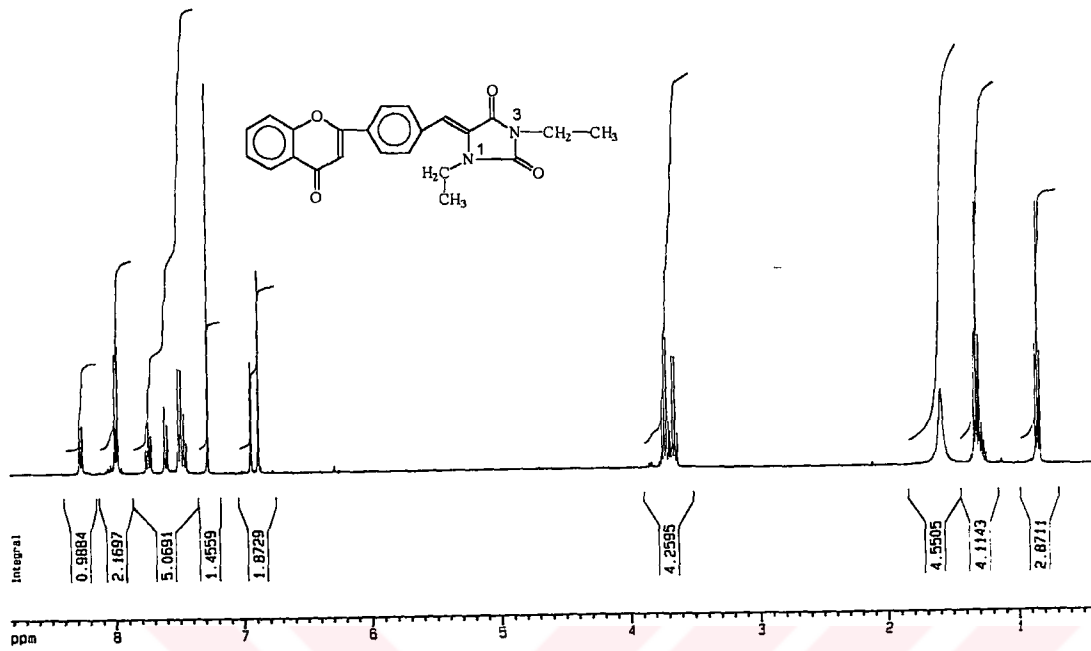
4'-Flavonil-2,4-TZD ve analog halka türevlerinde B halkasının 2', 6' ve 3', 5' protonları karakteristik A_2X_2 tipi bir bölünme sistemi ile gözlenmektedir. 2', 6' ve 3', 5' protonları, $j_{2',3'}=j_{5',6'}=8.50$ Hz değerleri ile 2', 6' protonları daha düşük alanda olmak üzere karakteristik “dd” halinde belirlemektedirler (Spektrum 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.15).



Spektrum 2.11. III5 Türevinin ¹H NMR spektrumu



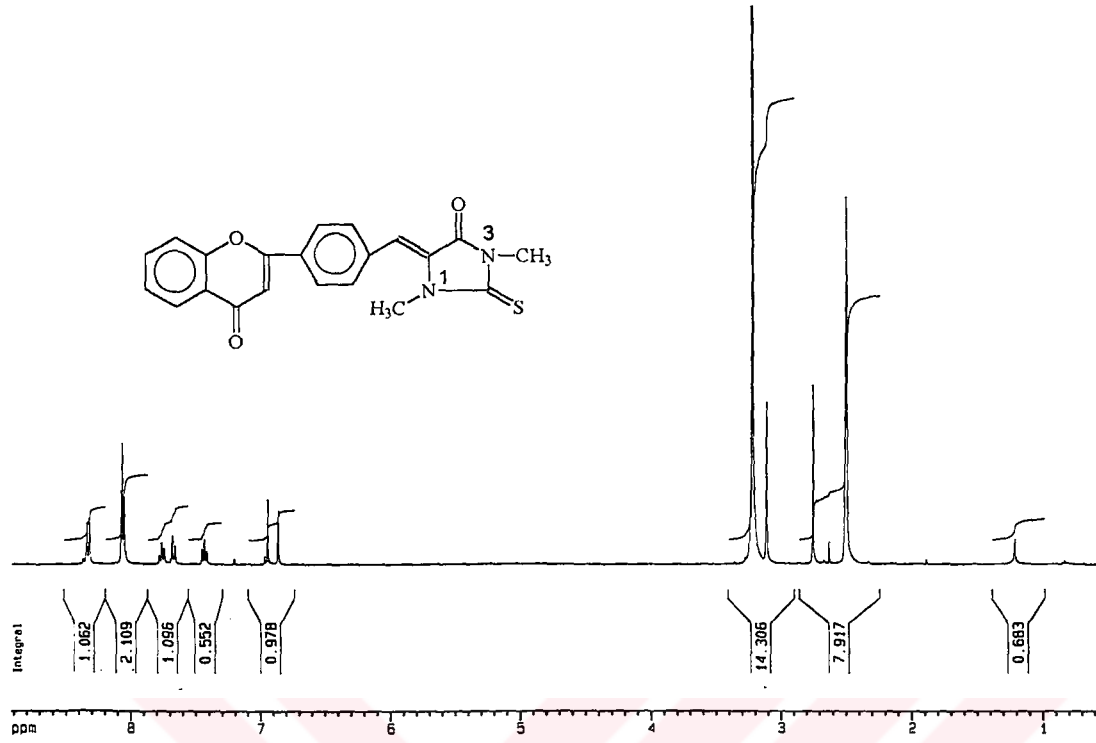
Spektrum 2.12. III6 Türevinin ¹H NMR spektrumu



Spektrum 2.13.III7 Türevinin ¹H NMR spektrumu

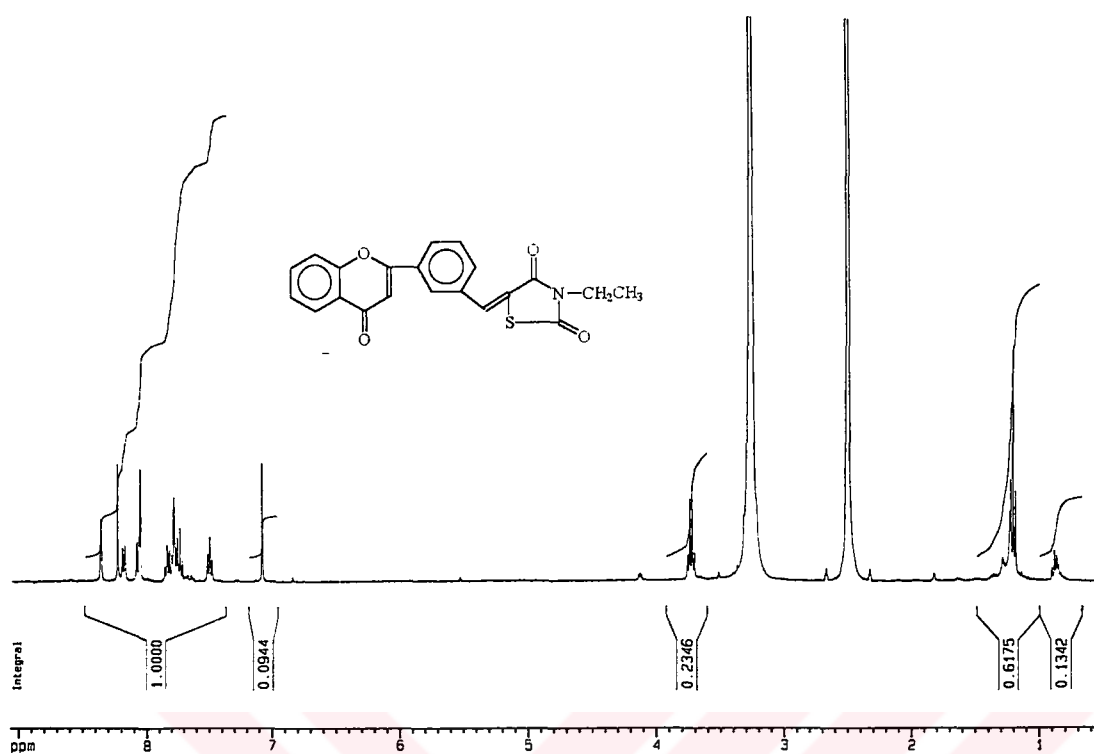


Spektrum 2.14.III8 Türevinin ¹H NMR spektrumu

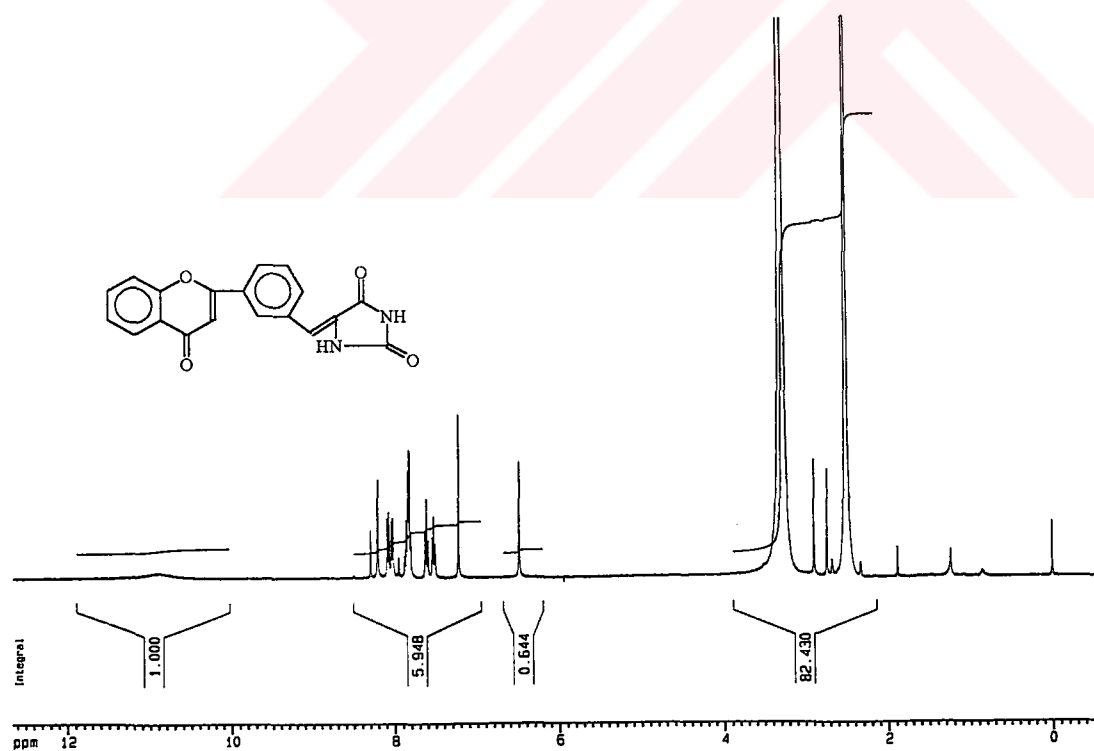


Spektrum 2.15.III9 Türevinin ¹H NMR spektrumu

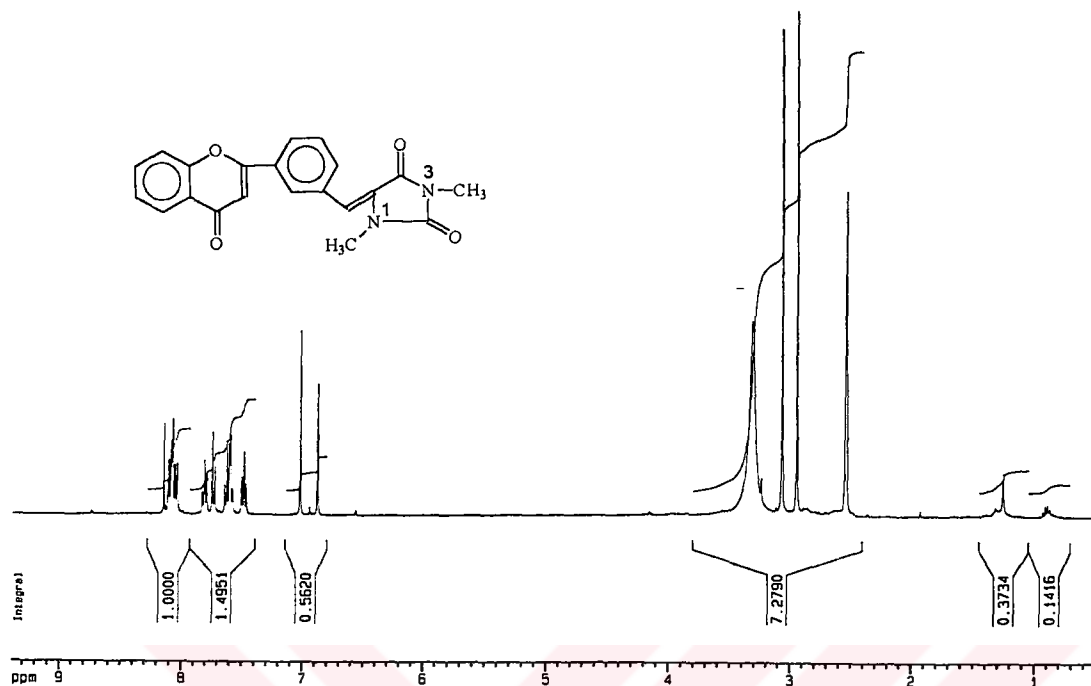
3'-Flavonil-2,4-TZD ve analog halka türevlerinde B halkası simetrik durumunu kaybettiği için bu halkanın 2', 4', 5', 6' protonları, 4'-türevlerinden farklı sinyallerle izlenmektedir. Spektrumlardan görüldüğü üzere (Spektrum 2.16, 2.17, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21, 2.22) B halkasının 4', 5', 6' protonları 7.45-8.11 δppm arasında, 2'-protonları ise 7.84-8.97 δppm arasında singlet olarak görülmektedir.



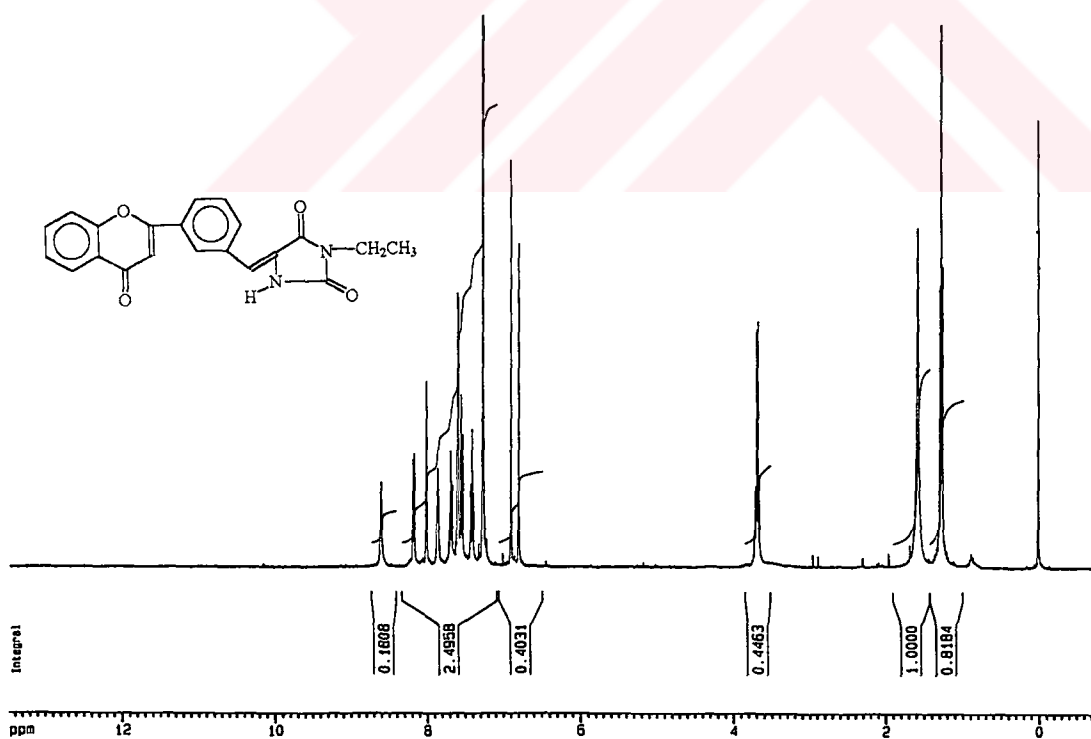
Spektrum 2.16. II4 Türevinin ¹H NMR spektrumu



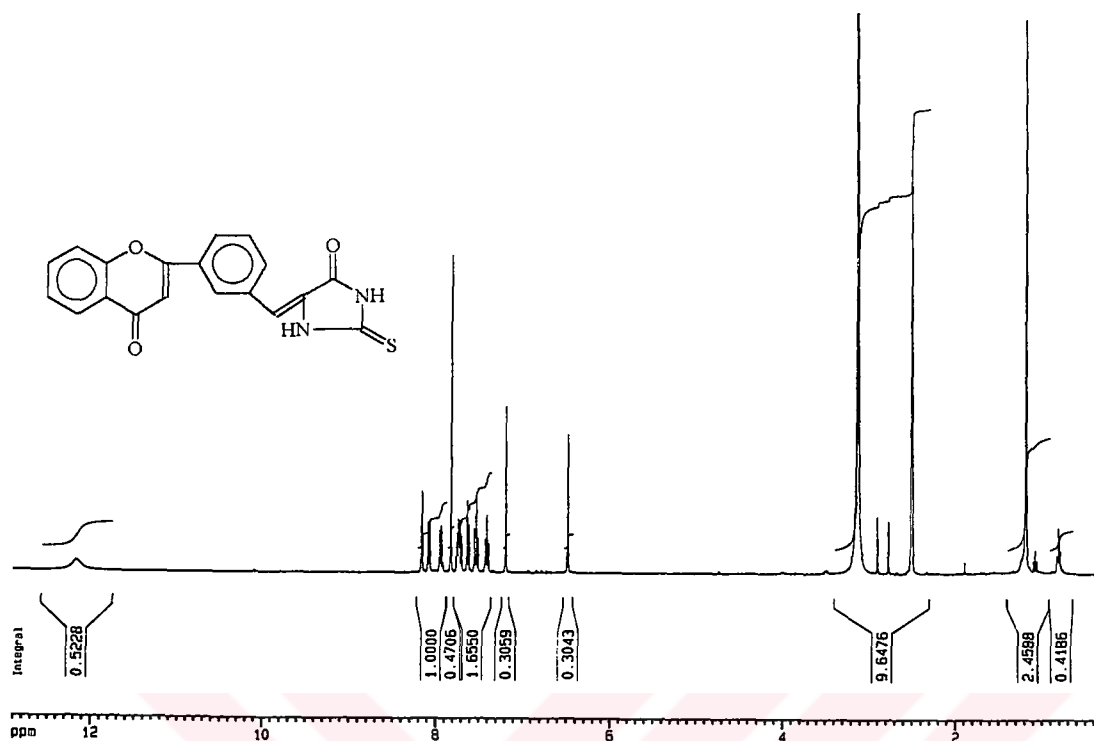
Spektrum 2.17. II5 Türevinin ¹H NMR spektrumu



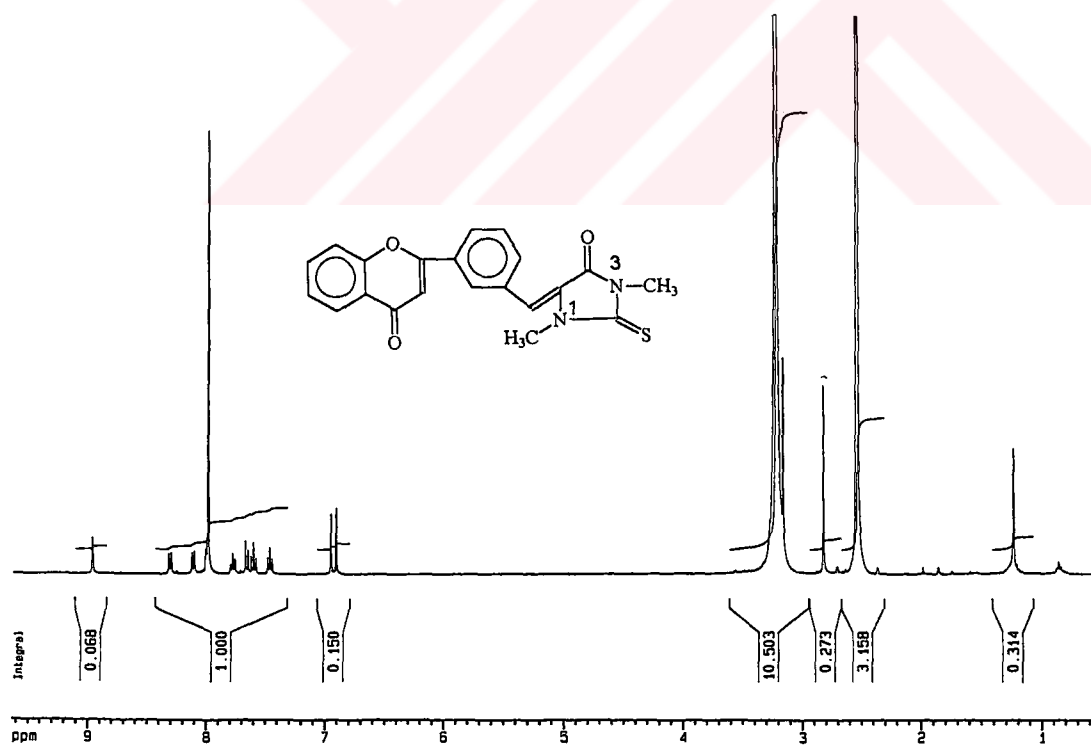
Spektrum 2.18. II6 Türevinin ¹H NMR spektrumu



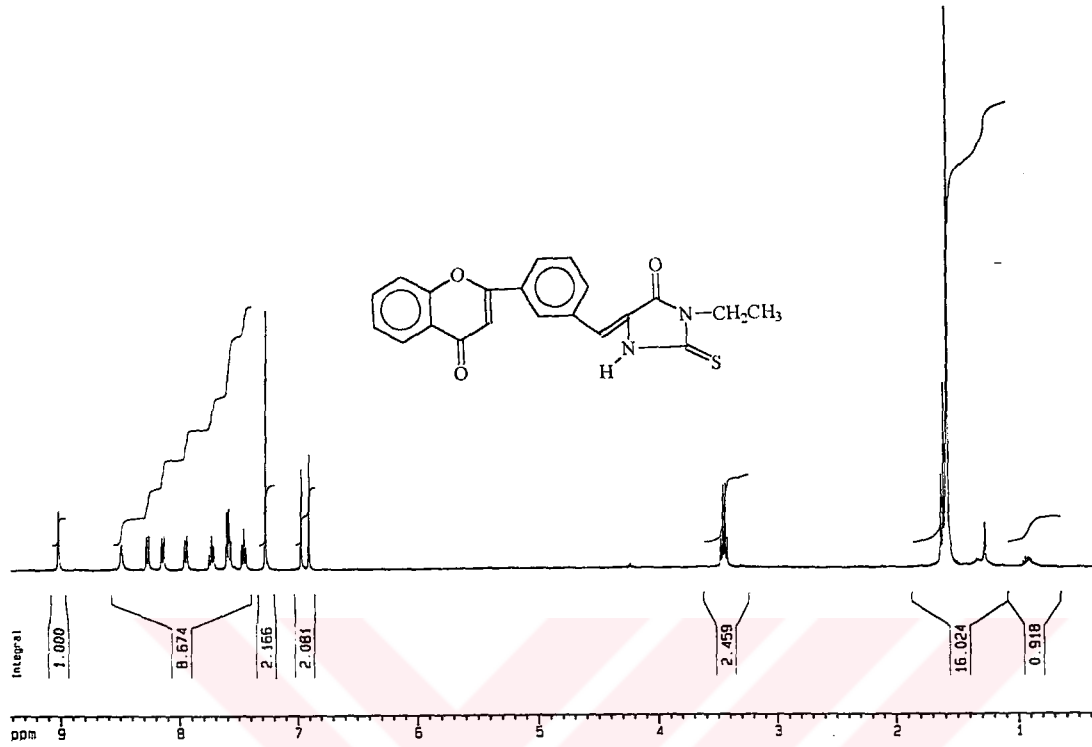
Spektrum 2.19. II7 Türevinin ¹H NMR spektrumu



Spektrum 2.20. II8 Türevinin ¹H NMR spektrumu



Spektrum 2.21. II9 Türevinin ¹H NMR spektrumu



Spektrum 2.22. II10 Türevinin ¹H NMR spektrumu

Flavon halkası ile 2,4-TZD halkası arasında "metin" bağlantısı olduğunda =CH protonları, genel olarak flavon protonlarından daha düşük alanda singlet olarak, 7.80-8.37 δ ppm aralığındaki değerlerde izlenmektedir. 2,4-TZD halkası yerine 2,4-imidazolidindion ve 2-tiyohidantoin halkaları getirildiğinde ise =CH protonları, tüm flavon protonlarından önce, singlet olarak, 6.42-6.90 δ ppm aralığındaki değerlerde gözlenmiştir.

3) Mass Spektral Analizleri

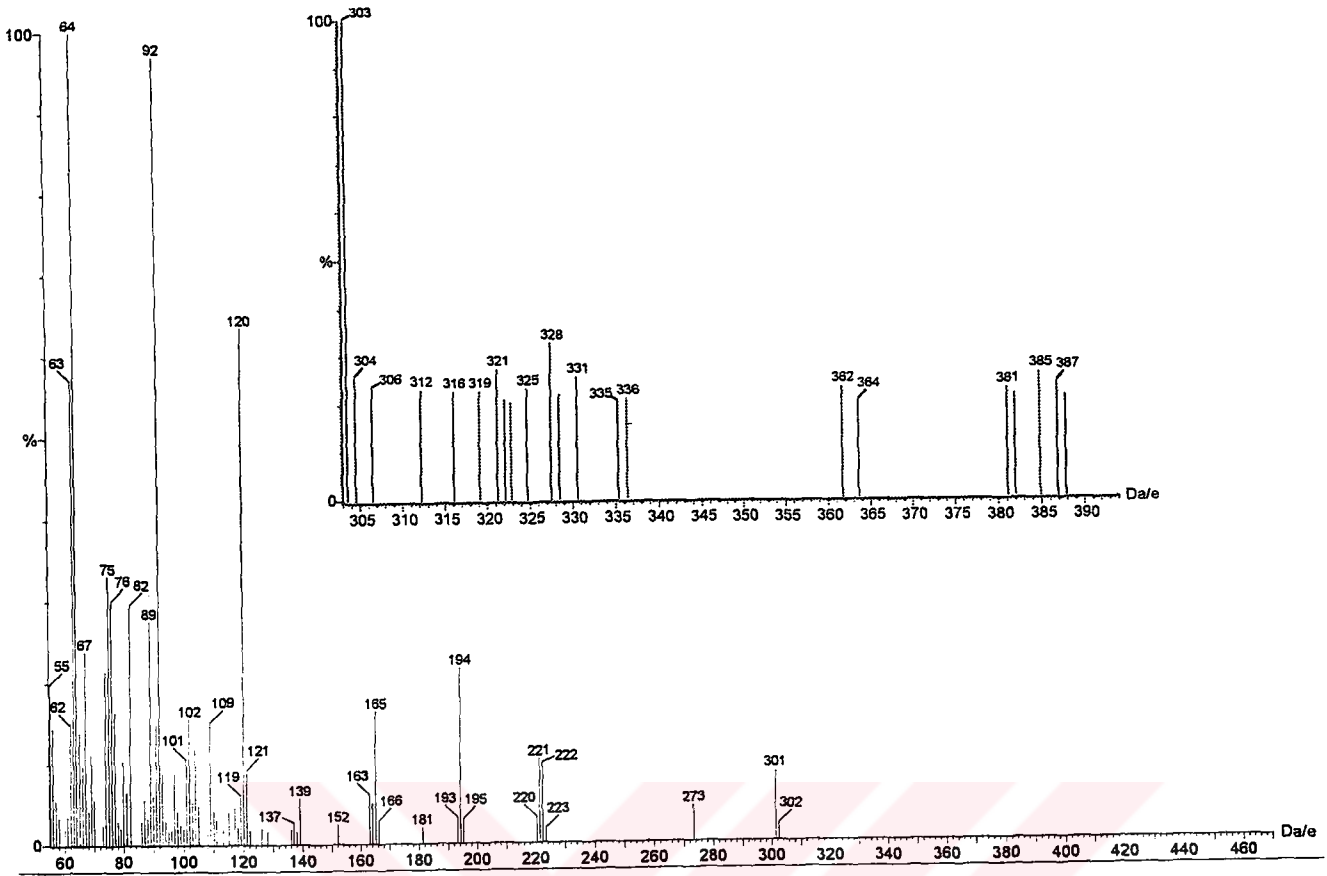
a-Flavonil SÜ'lerin Mass Spektral Analizleri

SÜ bileşiklerinde, üre karbonilinin azot atomları ile yaptığı bağın yarılmasına bağlı olarak $\text{Ar-SO}_2\text{-N=C=O}^+$ (a) veya R-N=C=O^+ (b) iyonlarının oluşumu (Şema 2.3) temel mass parçalanmalarını teşkil etmektedir (Hajdú ve ark., 1969; AFECT, 1995).

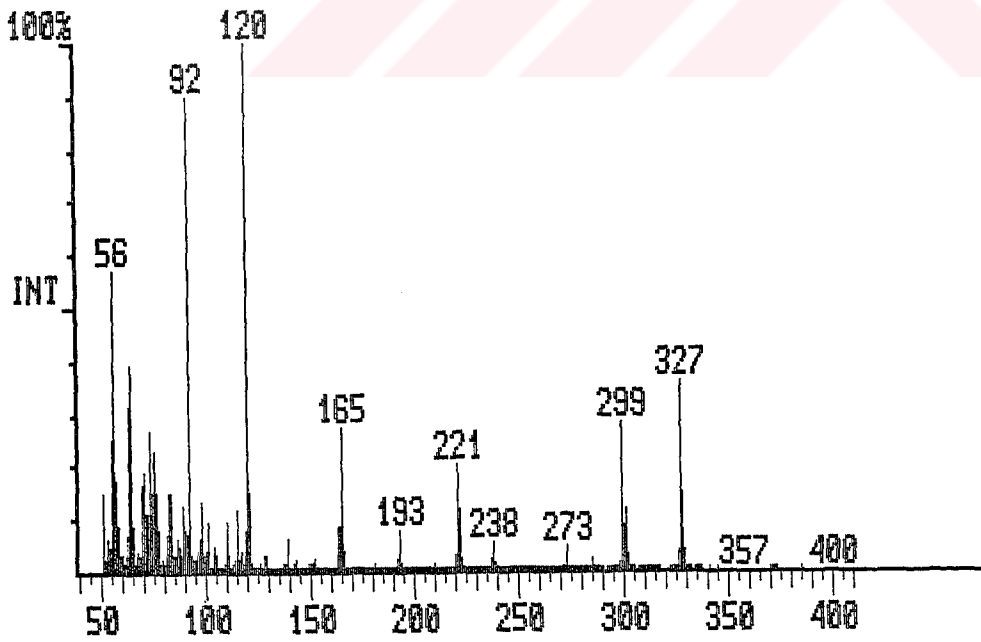
Tüm flavonlarda ortak olmak üzere $[\text{M-H}]^+$ ve heterosiklik C halkasından bir CO eliminasyonu ile oluşan $[\text{M-CO}]^+$ iyonlarını karakterize eden pikler görülmektedir. Ayrıca flavonoidler için Retro-Diels Alder (RDA) yarılması da karakteristik iyonların gözlenmesine neden olmakta, böylece kinonoid A^+ ve fenilasetilenik B^+ yapılarını kanıtlayan iki pik gözlenmektedir (Reed ve Wilson, 1963; Barnes ve Occolowitz, 1964; Audier, 1966; Itagaki ve ark., 1966; Mabry ve ark., 1970; Kingston, 1971). Heterosiklik halkanın bir başka yarılması ile oluşan her zaman büyük bir bağıl çoklukta izlenememekle beraber B_1^+ iyonu ve bunun bir CO kaybetmesi ile oluşan $(\text{B}_1-28)^+$ gözlenebilmektedir (Harborne ve ark., 1975). Flavonların ayrıca $[\text{A-CO}]^+$ ve A^+H^+ iyonları da molekül yapısına göre değişen bağıl çoklukla izlenmektedir (Şema 1.32). A ve B halkalarının süstitüe olduğu durumlarda süstitüentlerin kütlelerine eşit m/e artış değeri ve bağıl çokluklarında farklılıklar gözlenmektedir (Audier, 1966).

Mass spektral incelemeleri sonucunda sentez edilen tüm flavonil SÜ bileşiklerinin gerek flavon gerekse SÜ bölümlerine ait karakteristik iyonları belirleyen bulgulara ulaşılmıştır.

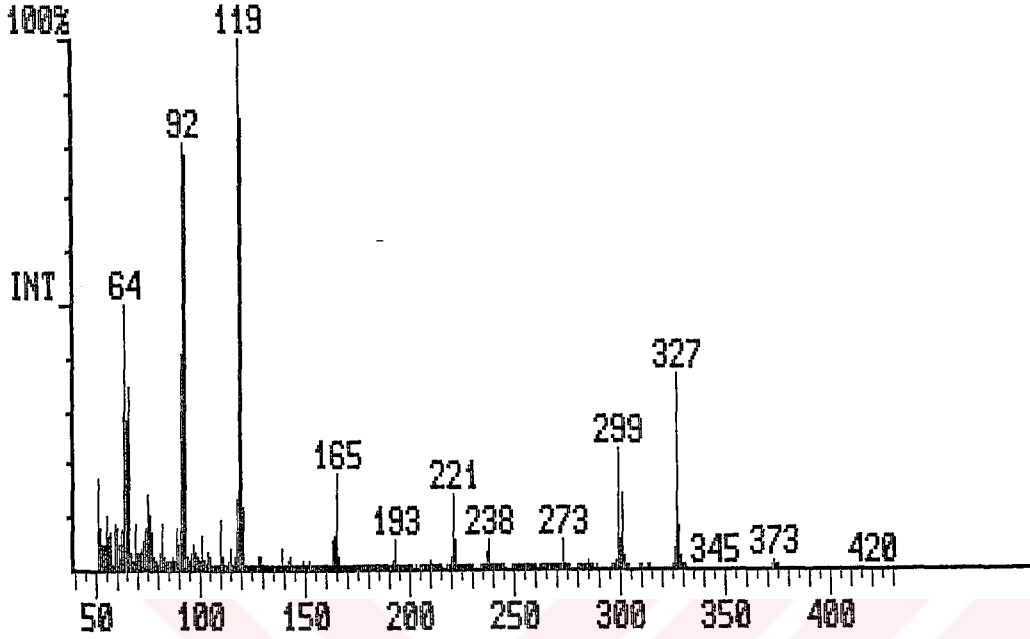
Elde edilen türevlerden 12, 14 ve 16 bileşiklerinin mass spektrumunda, EI yöntemi ile moleküler iyon pikleri görülürken diğer flavonil SÜ bileşiklerinin moleküler iyon pikleri saptanamamıştır (Spektrum 2.23, 2.24, 2.25).



Spektrum 2.23. 12 Türevinin mass spektrumu

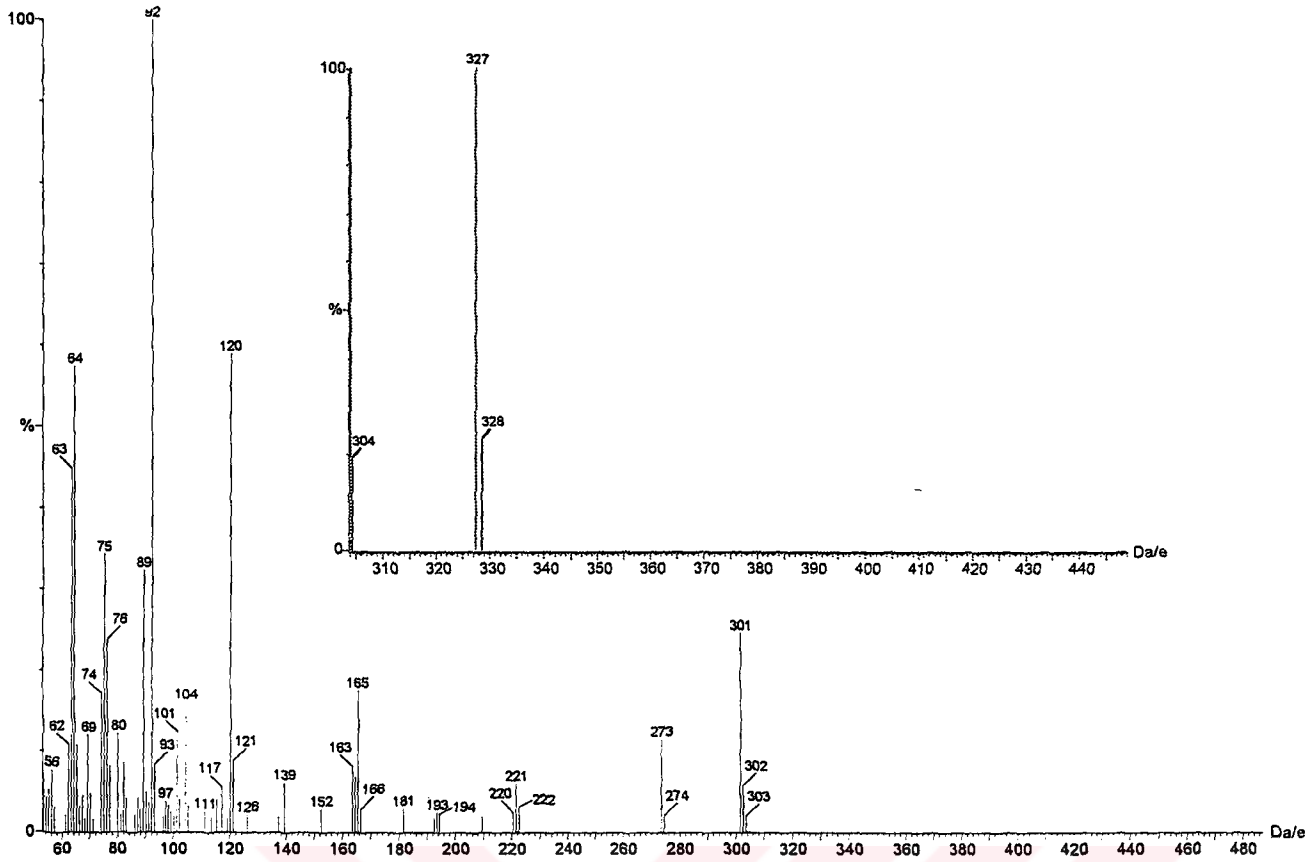


Spektrum 2.24. 14 Türevinin mass spektrumu

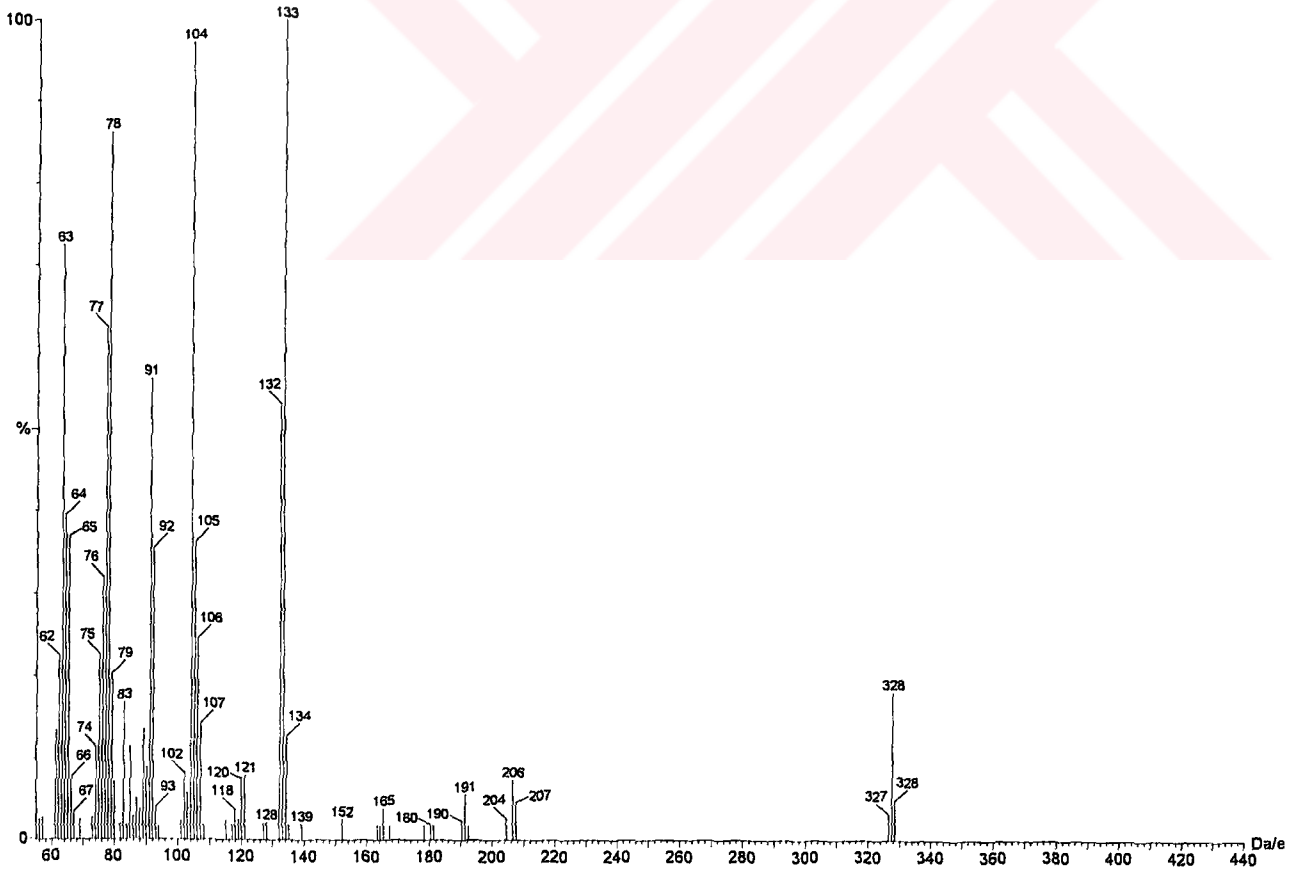


Spektrum 2.25. 16 Türevinin mass spektrumu

Sentez edilen bileşiklerin tümünde parçalanma ürünlerinden flavonsülfonamid iyonuna ait pik, beklenen m/e değeri ile görülmüştür. Ayrıca, SÜ parçalanma ürünlerinden flavonsülfonilizosiyanata ait iyon (a), beklenen m/e değeri ile gözlenmiştir (Spektrum 2.26, 2.27). Bileşiklerin tümünde SÜ yarısının ayrılması ile oluşan flavon iyonuna ait pik görülmüştür. Ayrıca flavona ait diğer yarılmalar da ilgili m/e değerleri ile saptanmış ve pratik bölümde ilgili yerlerde verilmiştir.

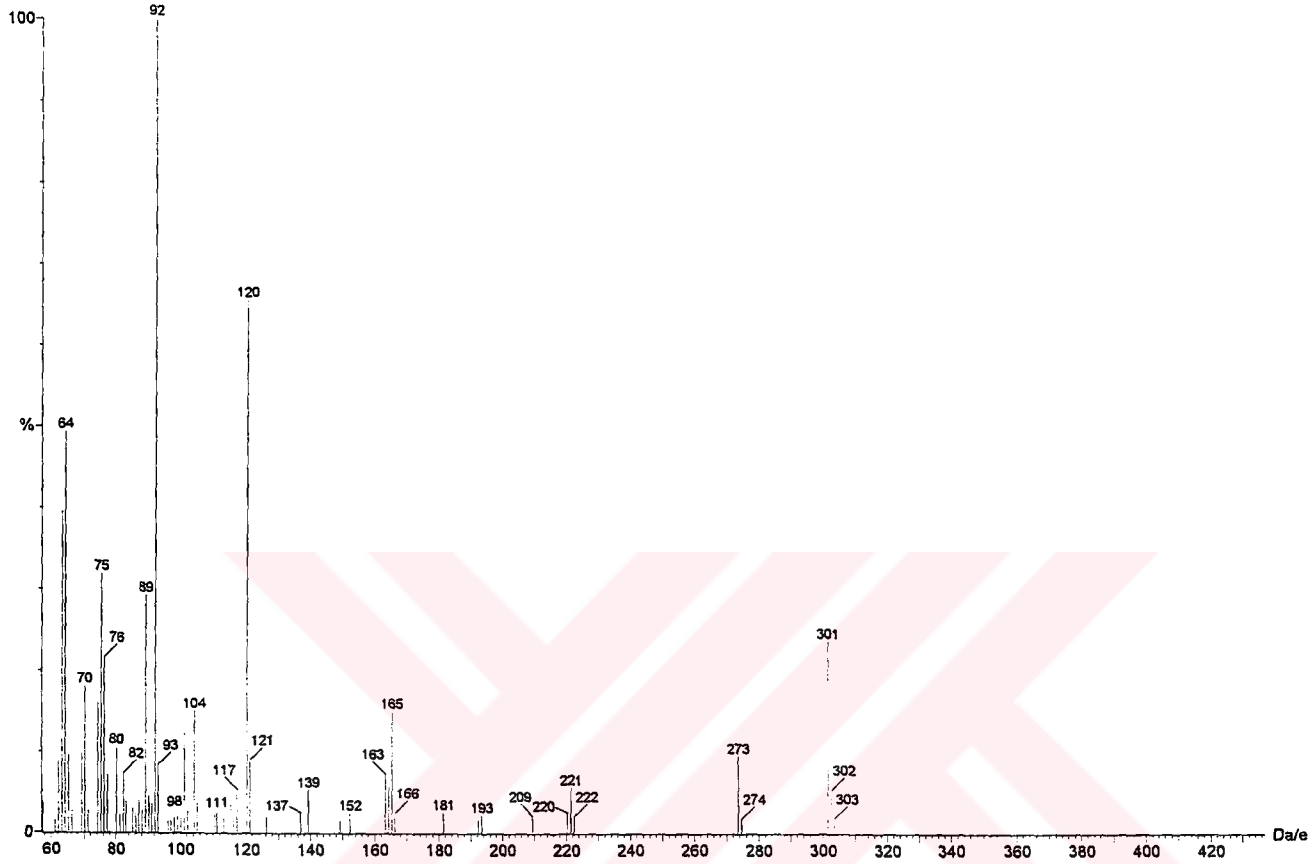


Spektrum 2.26. 15 Türevinin mass spektrumu



Spektrum 2.27. 17 Türevinin mass spektrumu

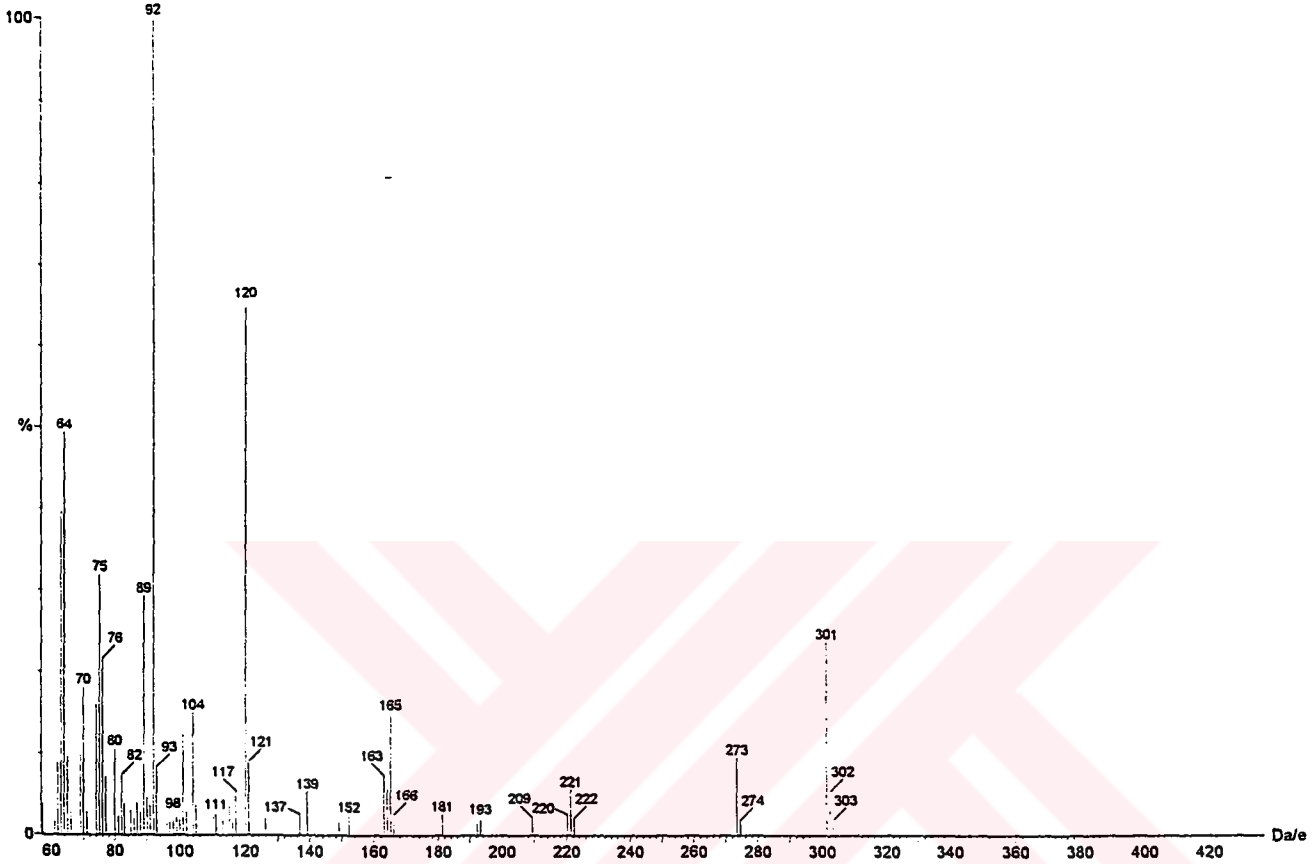
Elde edilen türevlerin flavon sülfonamid yarısının ayrılması ile geride kalan bölüme ait izosiyanat iyonu (b), ilgili m/e değeri ile spektrumlarda görülmüştür (Spektrum 2.28).



Spektrum 2.28. 13 Türevinin mass spektrumu

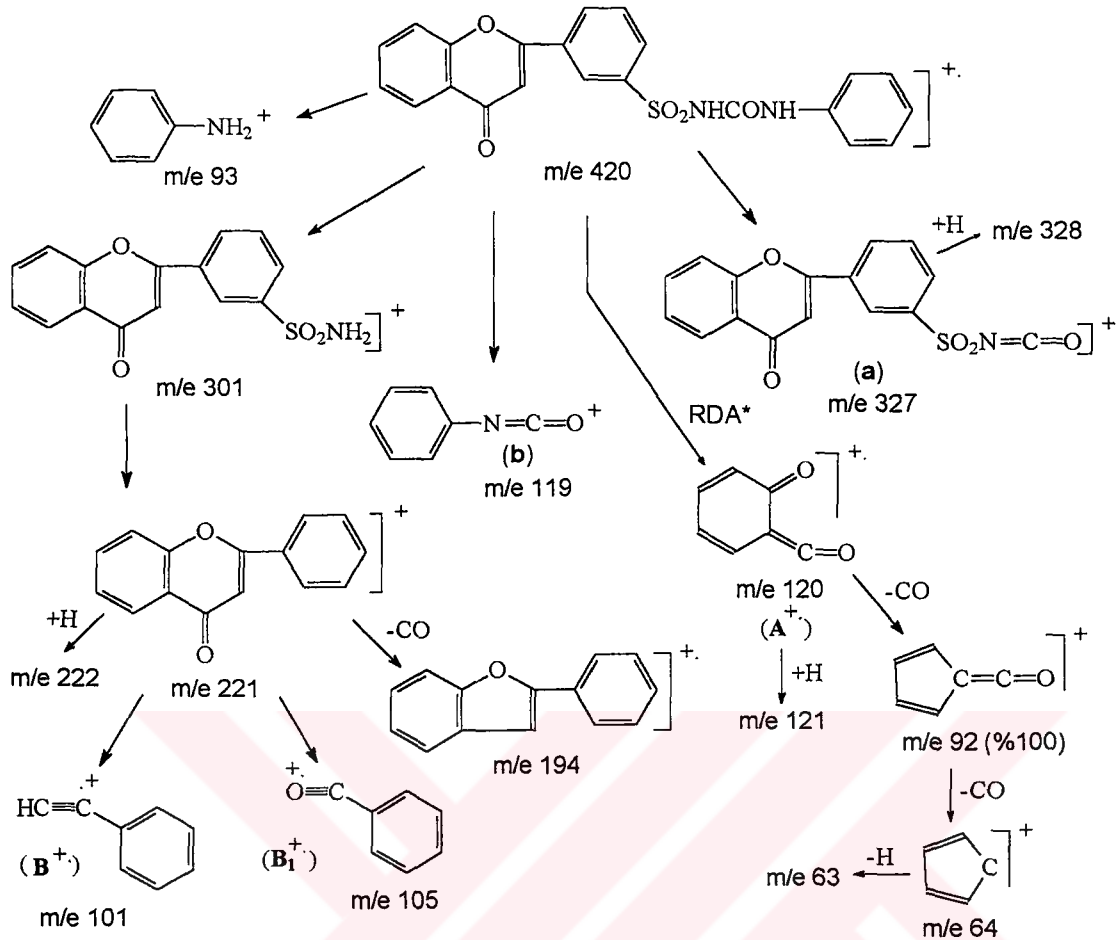
Sentezi gerçekleştirilen flavonil SÜ bileşiklerinin mass spektral incelemeleri, gözlenen iyonlar ve bu iyonların muhtemel oluşumları, bu gruptan 16 bileşiğine ait veriler (Spektrum 2.25) Şema 2.3.de örneklenmiştir.

Elde edilen türevlerin flavon sülfonamid yarısının ayrılması ile geride kalan bölüme ait izosiyanat iyonu (b), ilgili m/e değeri ile spektrumlarda görülmüştür (Spektrum 2.28).



Spektrum 2.28. 13 Türevinin mass spektrumu

Sentezi gerçekleştirilen flavonil SÜ bileşiklerinin mass spektral incelemeleri, gözlenen iyonlar ve bu iyonların muhtemel oluşumları, bu gruptan 16 bileşiğine ait veriler (Spektrum 2.25) Şema 2.3.de örneklenmiştir.



RDA*: Retro-Diels-Alder

Şema 2.3. 16 Bileşiğinin mass analiz iyonları ve muhtemel yarılımları

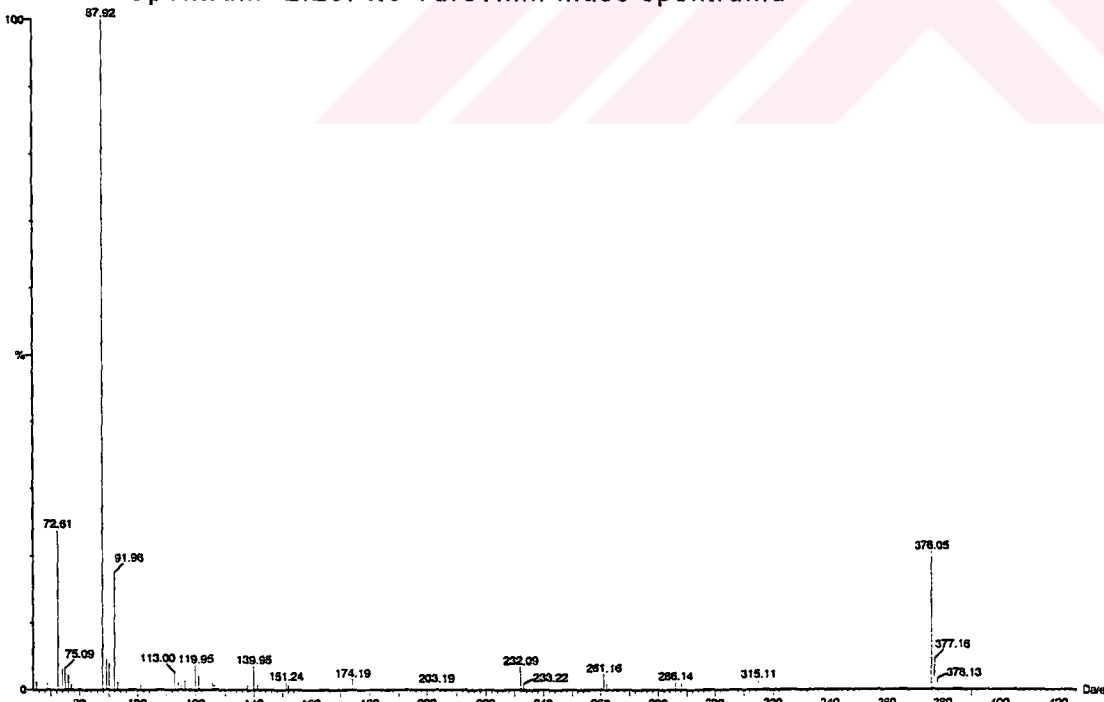
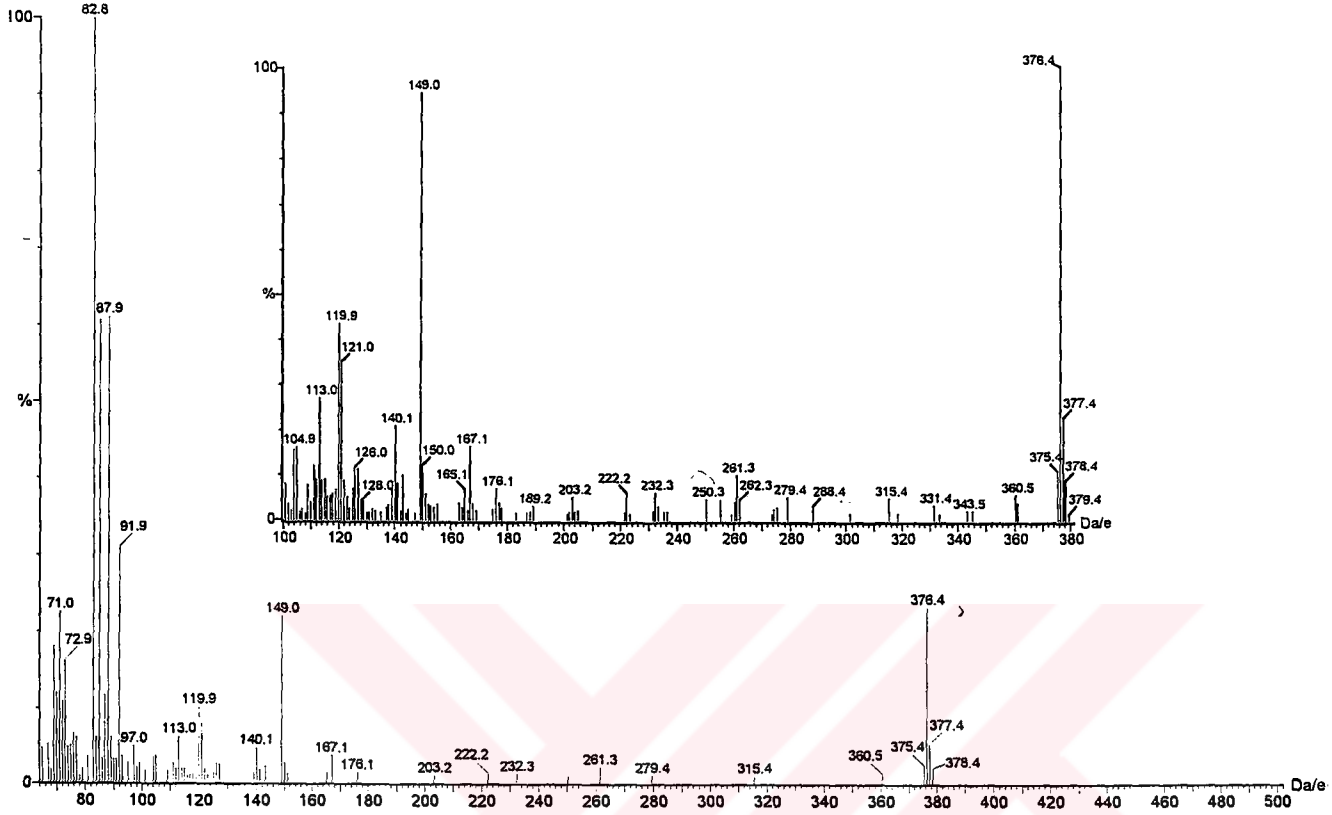
b-Flavonil 2,4-TZD ve Analoglarının Mass Spektral Analizleri

2,4-TZD bileşiklerinde $[\text{M-CONHCO}]^+$ iyonu ortak karakteristik pik olarak görülmektedir (Aizawa ve ark., 1991; Galdino ve ark., 1991). $[\text{M-2CO}]^+$ ve $[\text{M-HNCO}]^+$ iyonlarına ait pikler de 2,4-TZD bileşikleri için karakteristik pikler arasında yer almaktadır (Mukarram ve ark., 1986).

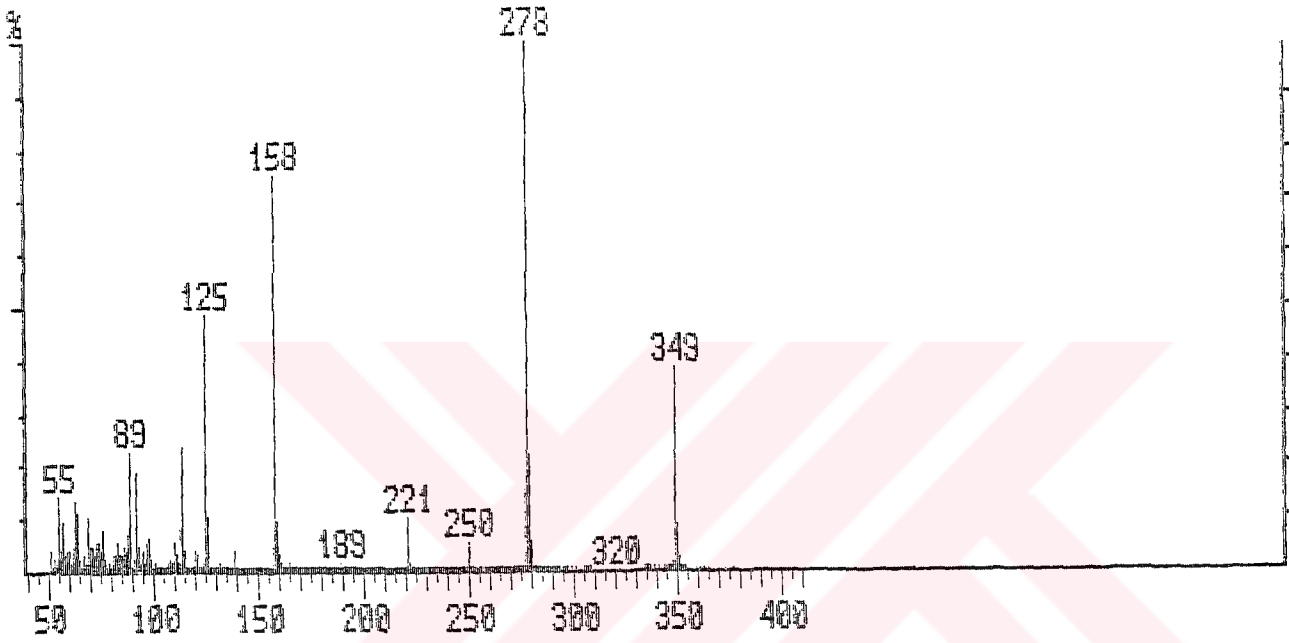
Mass spektral incelemeleri sonucunda sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin gerek flavon gerekse 2,4-TZD ve analog halka bölümlerine ait karakteristik iyonlarını belirleyen bulgulara ulaşılmıştır.

Elde edilen türevlerin tümünde moleküler iyon pikleri gözlenmekte olup tek sayıda azot atomu içerenler tek sayılı, çift sayıda azot atomu içerenler de çift sayılı moleküler iyon pikleri ile

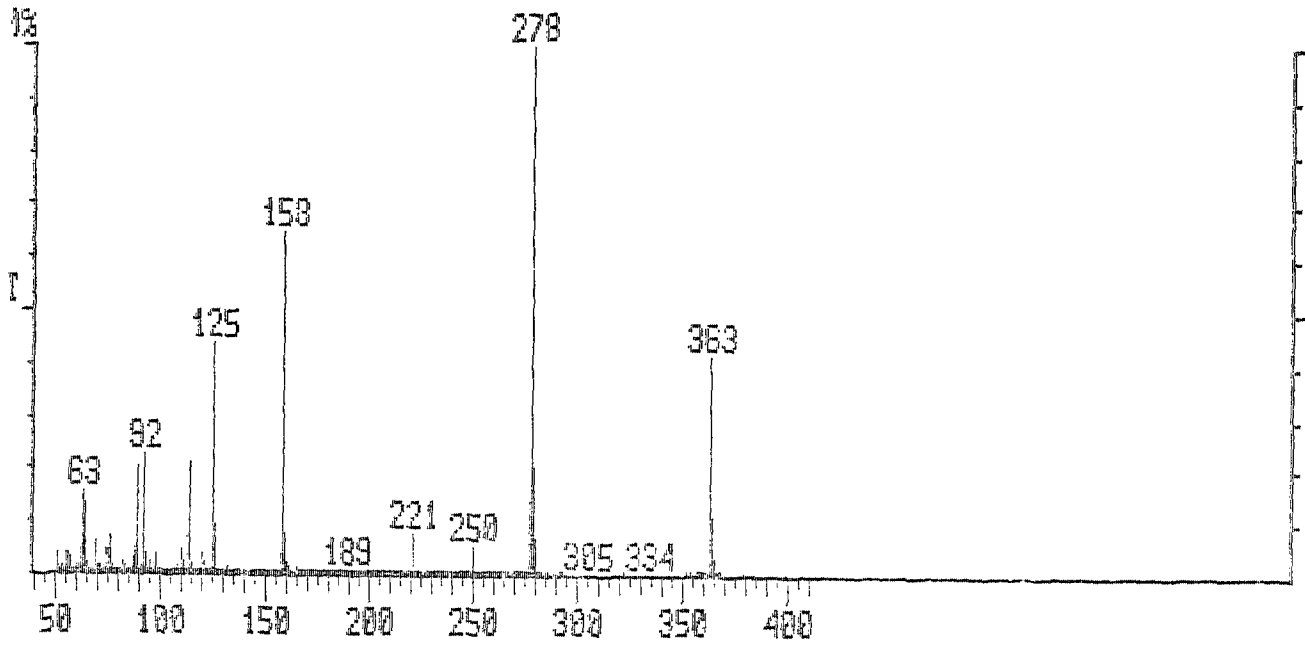
gözlenmektedir. Ayrıca bileşiklerde, moleküler iyon piklerinin yanı sıra M+1 ve M+2 iyonlarına ait pikler de görülmektedir (Spektrum 2.29, 2.30).



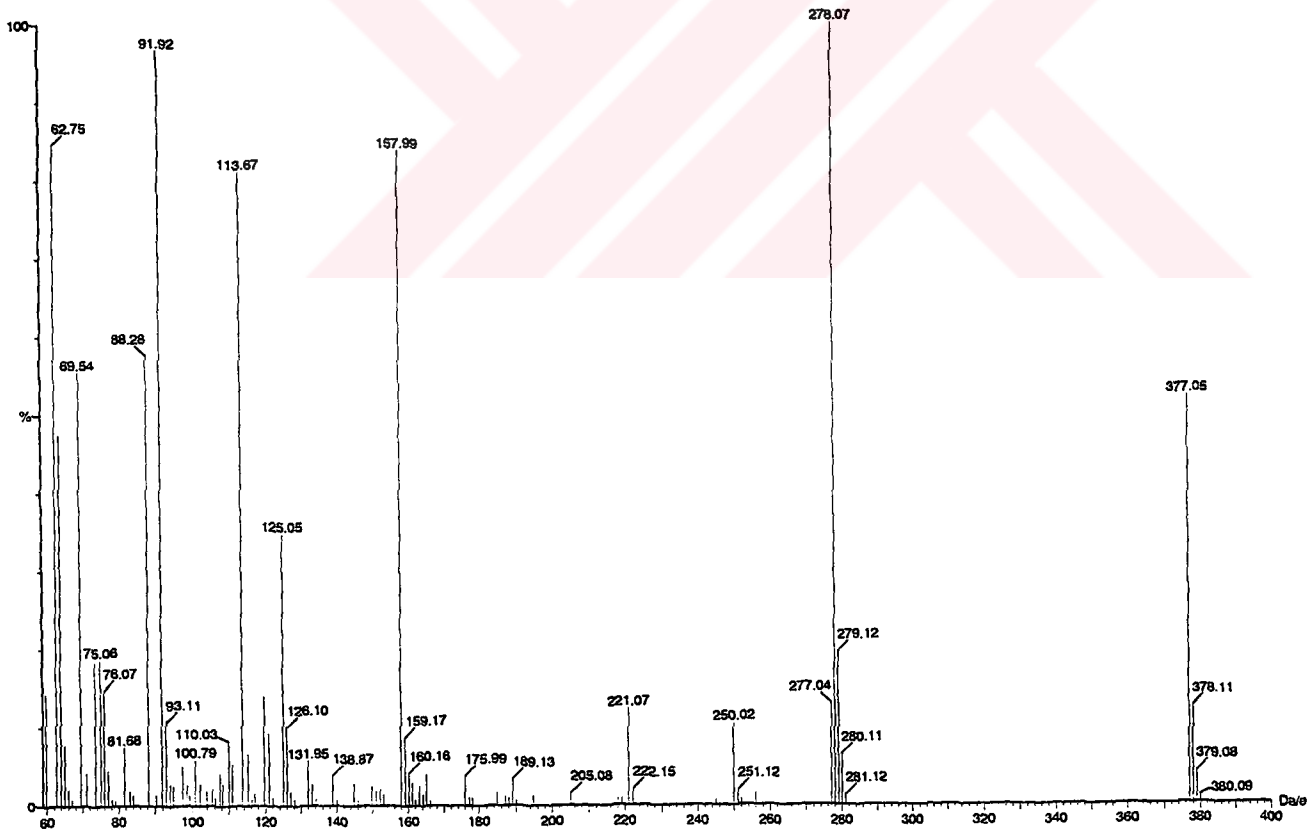
2,4-TZD, 2,4-imidazolidindion ve 2-tiyohidantoin halkalarını içeren bileşiklerin tümünde, benzer yarıлма şekliyle, bu halka sistemlerine ait karakteristik iyonlar, ilgili m/e değerlerinde beklenen yerlerde gözlenmiştir. Elde edilen bileşiklerden III2, III3 ve III4 için M-CONHCO⁺ iyonuna ait pikler beklenen m/e değerleri ile baz pik olarak görülmüştür (Spektrum 2.31, 2.32, 2.33).



Spektrum 2.31. III2 Türevinin mass spektrumu

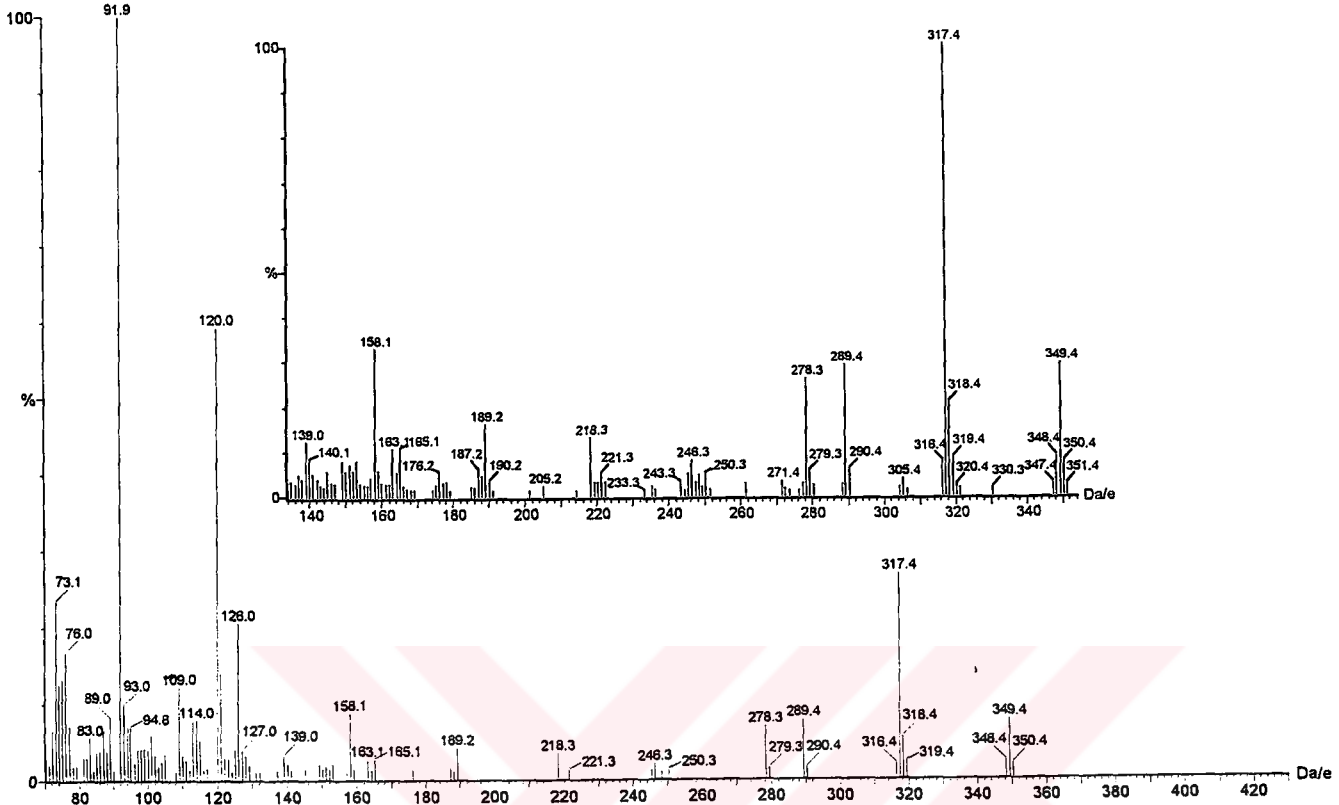


Spektrum 2.32. III3 Türevinin mass spektrumu

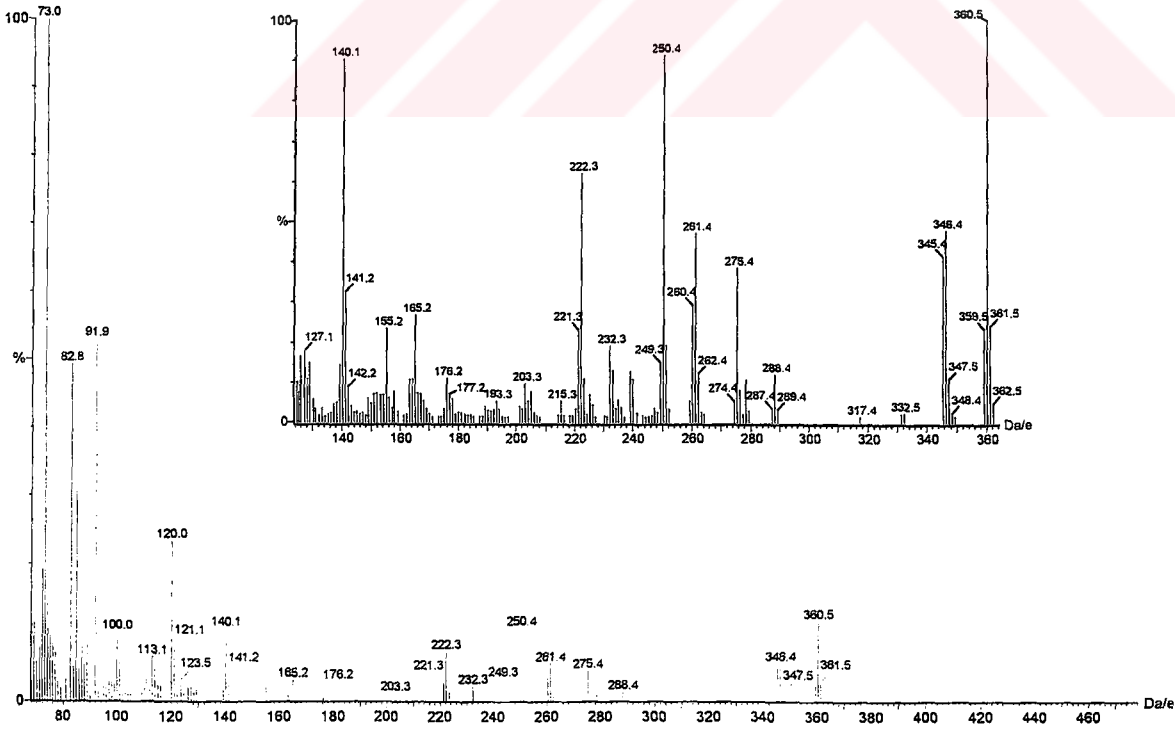


Spektrum 2.33. III4 Türevinin mass spektrumu

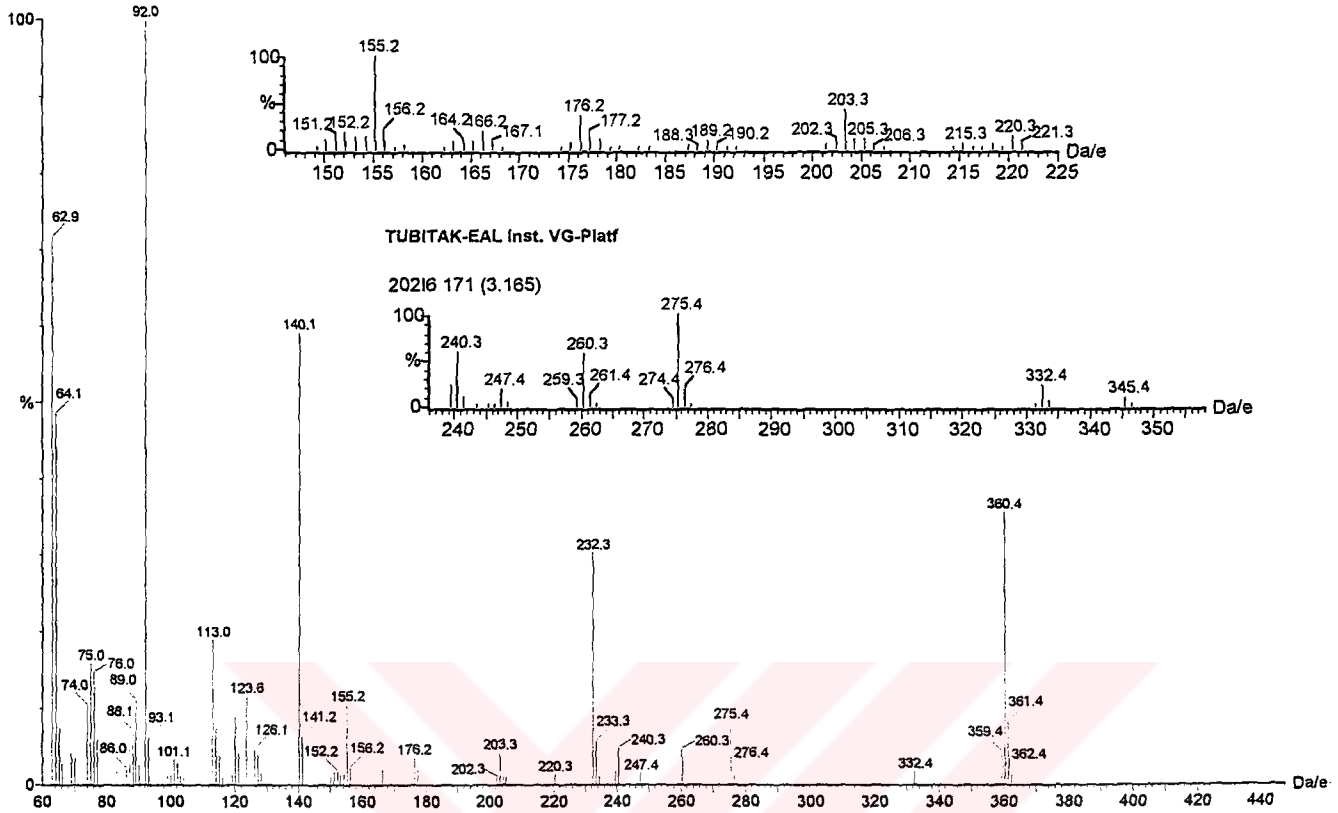
Bileşiklerde ayrıca $M-CO^+$ iyonuna ait pik de gözlenmiştir
(Spektrum 2.34, 2.35, 2.36).



Spektrum 2.34. II2 Türevinin mass spektrumu

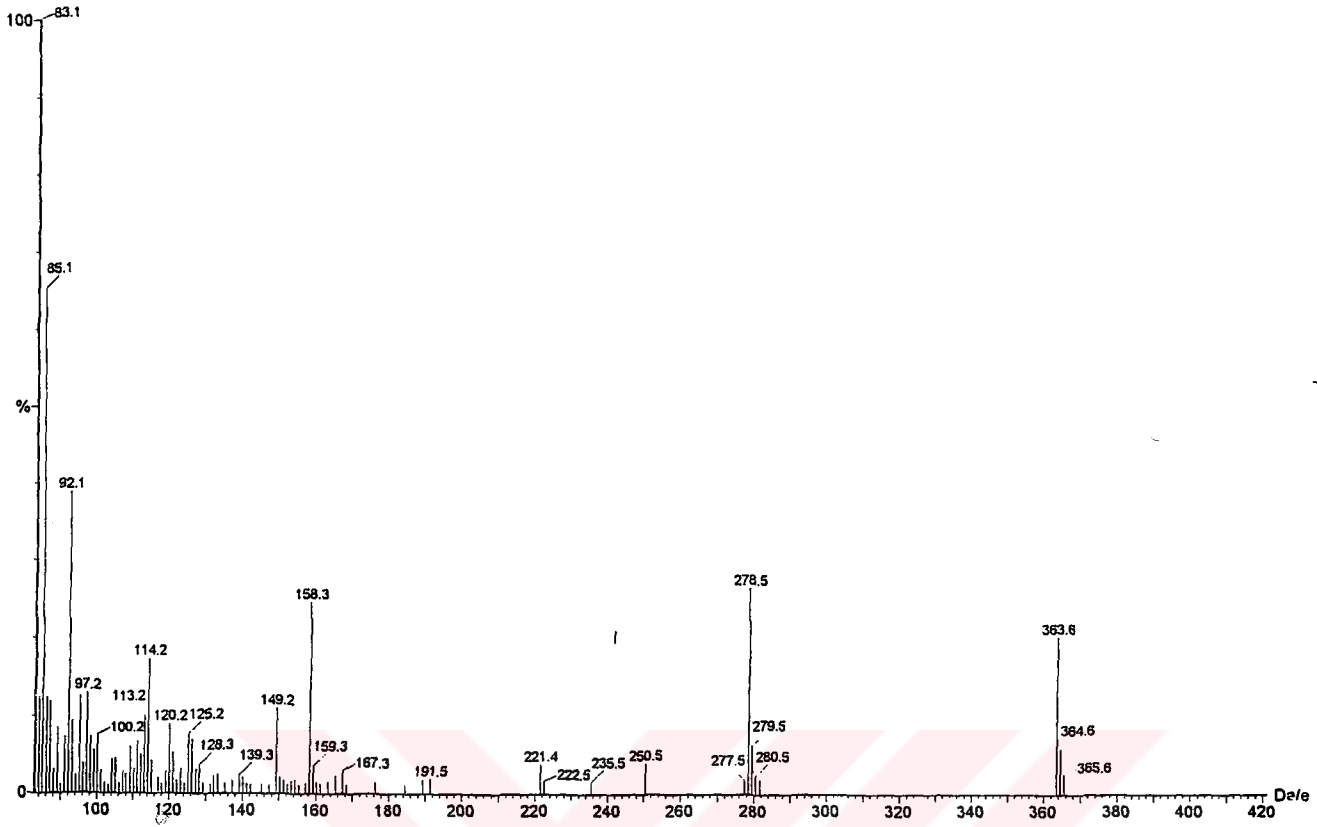


Spektrum 2.35. II6 Türevinin mass spektrumu

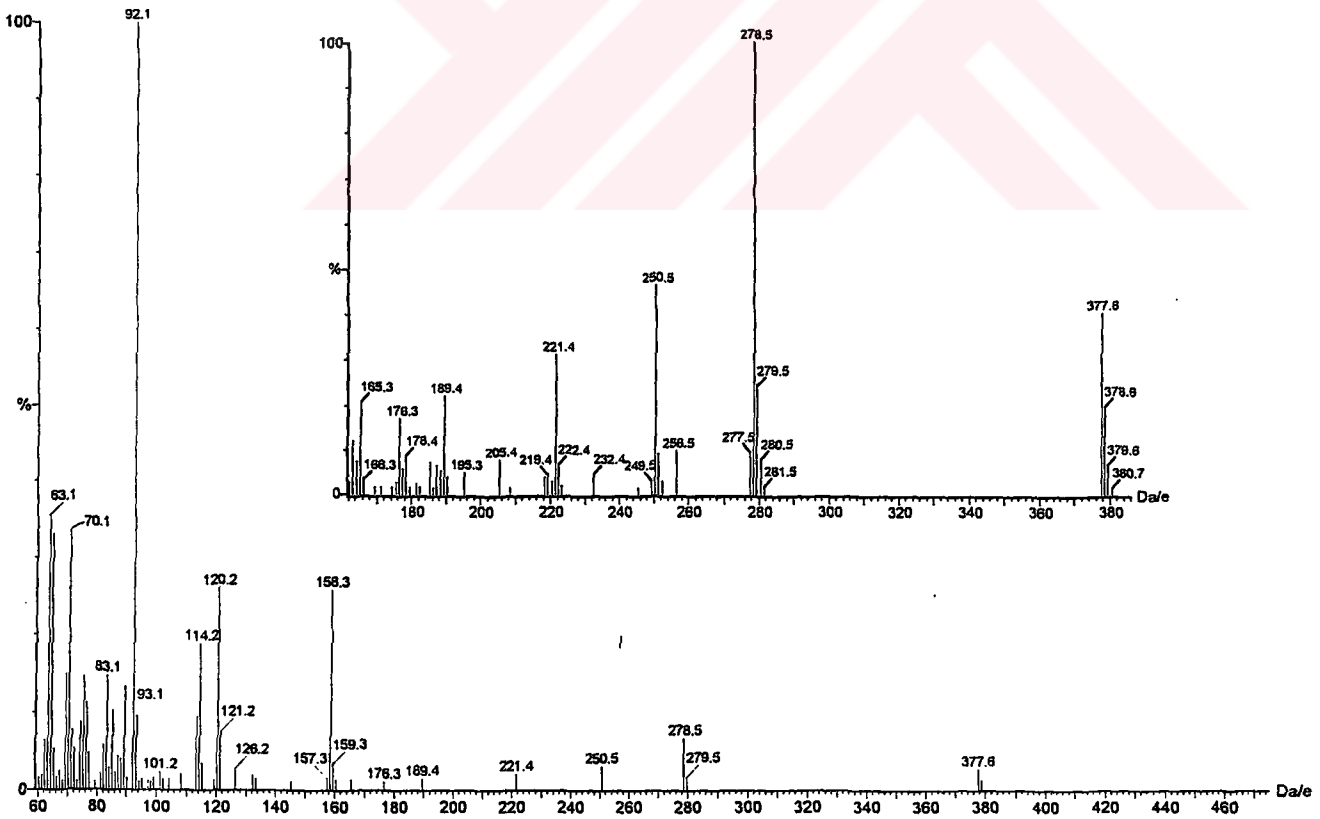


Spektrum 2.36. III6 Türevinin mass spektrumu

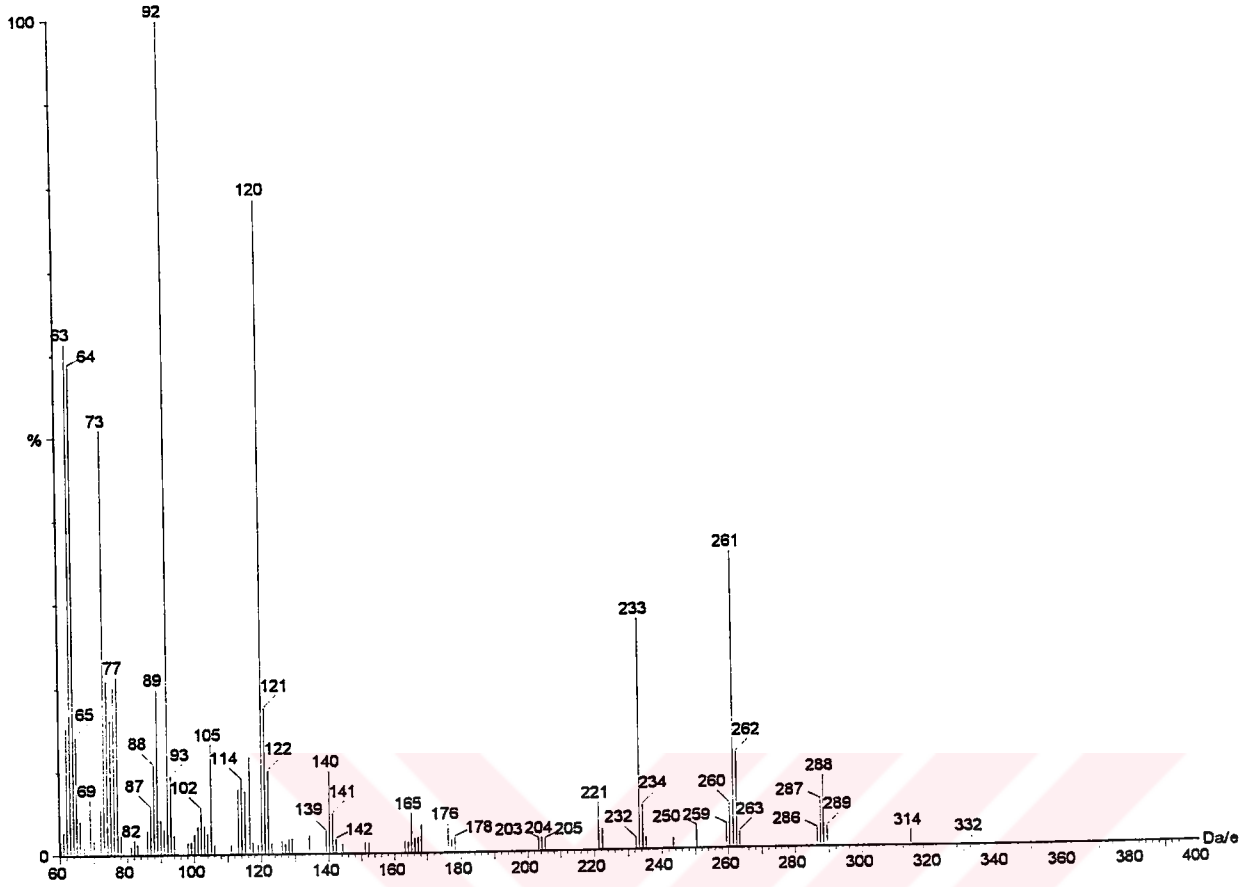
Elde edilen flavonil 2,4-TZD ve analoglarında, flavonun 3. veya 4. konumundan sübstitüe halkaların ayrılması ile oluşan iyon piki m/e 221 değeri ile gözlenmiştir. Ayrıca bileşiklerin tümünde flavon halkasına ait diğer yarılmalar ilgili m/e değerleri ile beklenen yerlerde görülmüştür (Spektrum 2.37, 2.38, 2.39, 2.40, 2.41, 2.42).



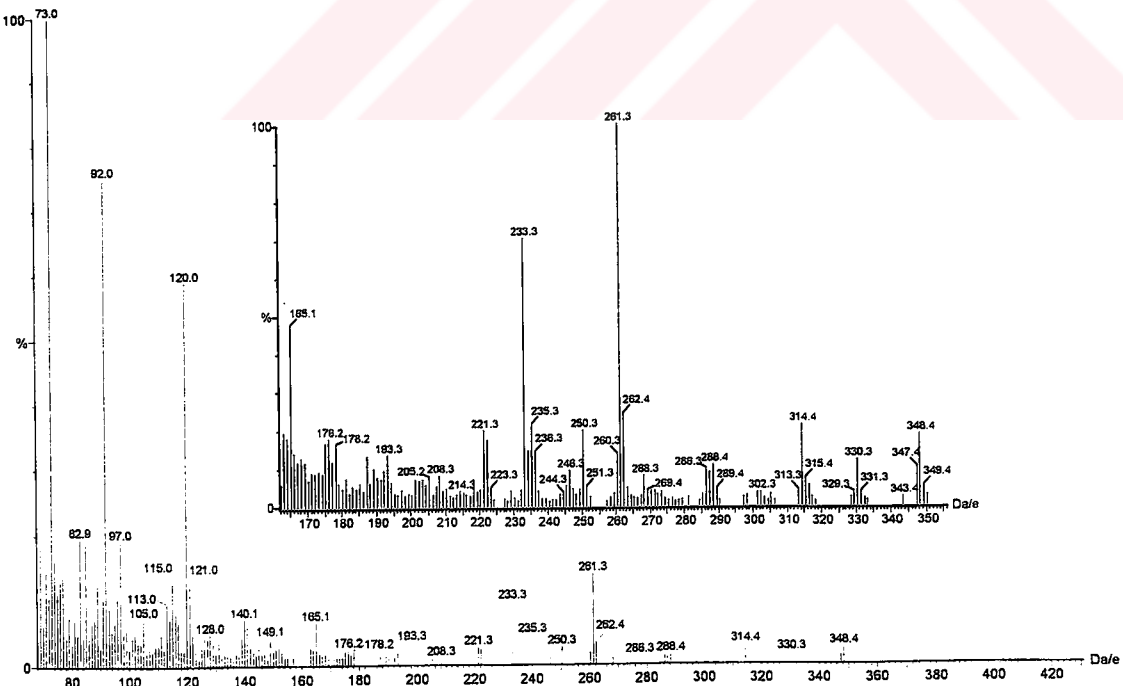
Spektrum 2.37. II3 Türevinin mass spektrumu



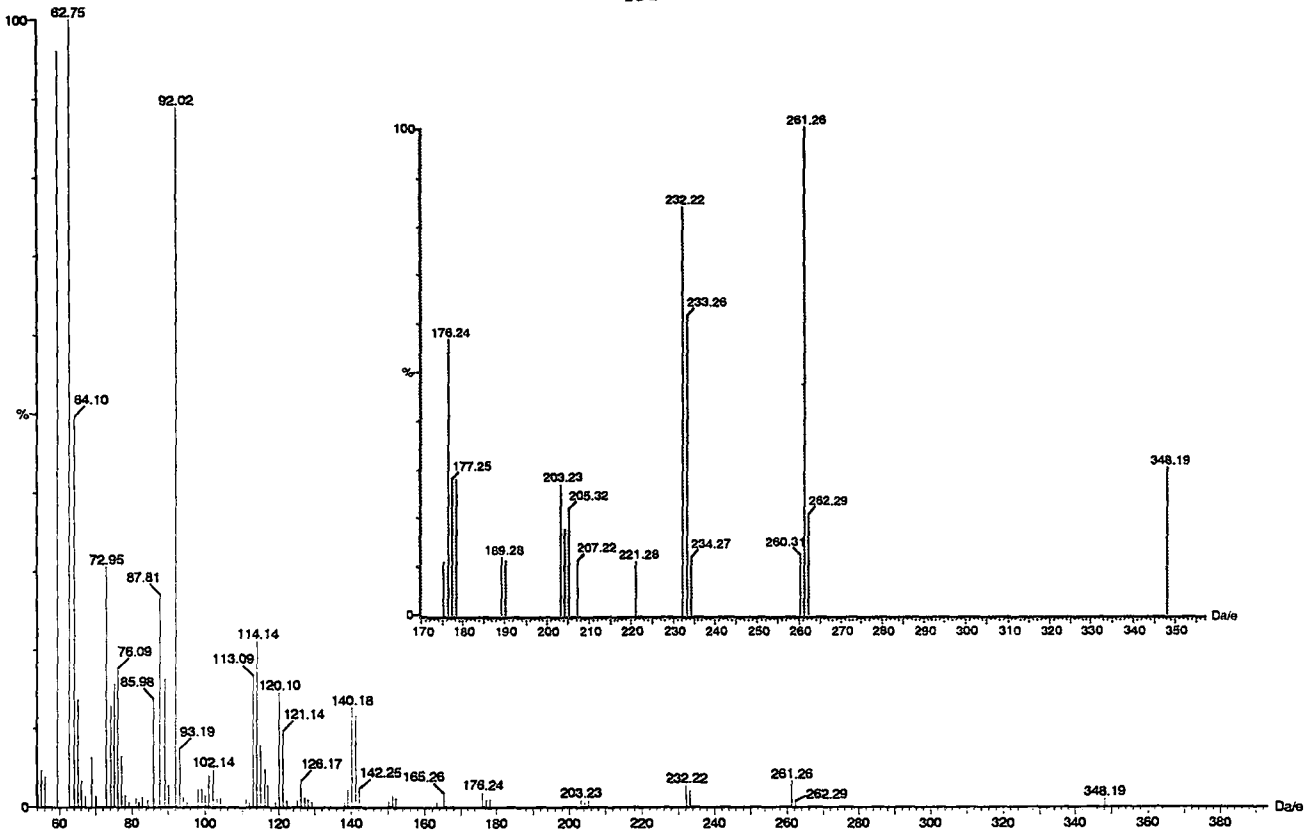
Spektrum 2.38. II4 Türevinin mass spektrumu



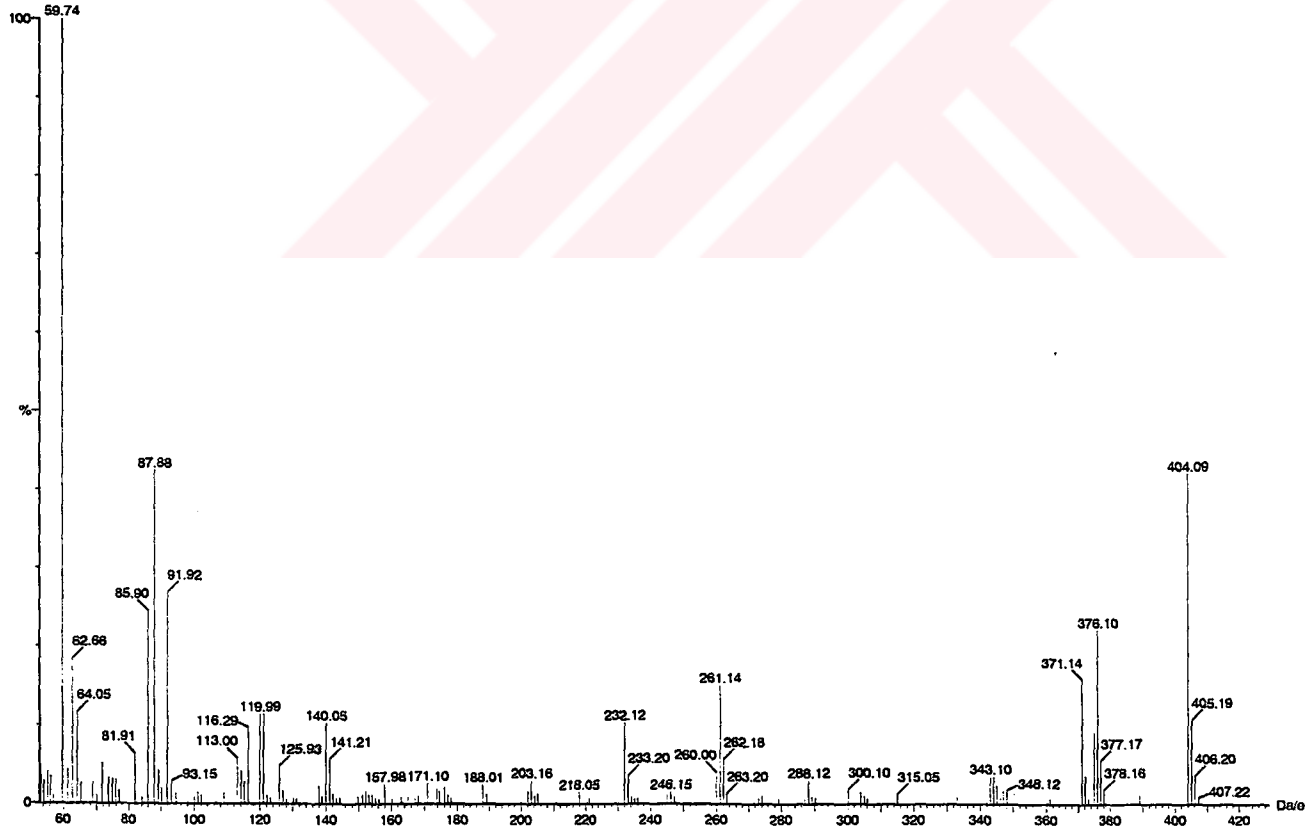
Spektrum 2.39. II5 Türevinin mass spektrumu



Spektrum 2.40. II8 Türevinin mass spektrumu

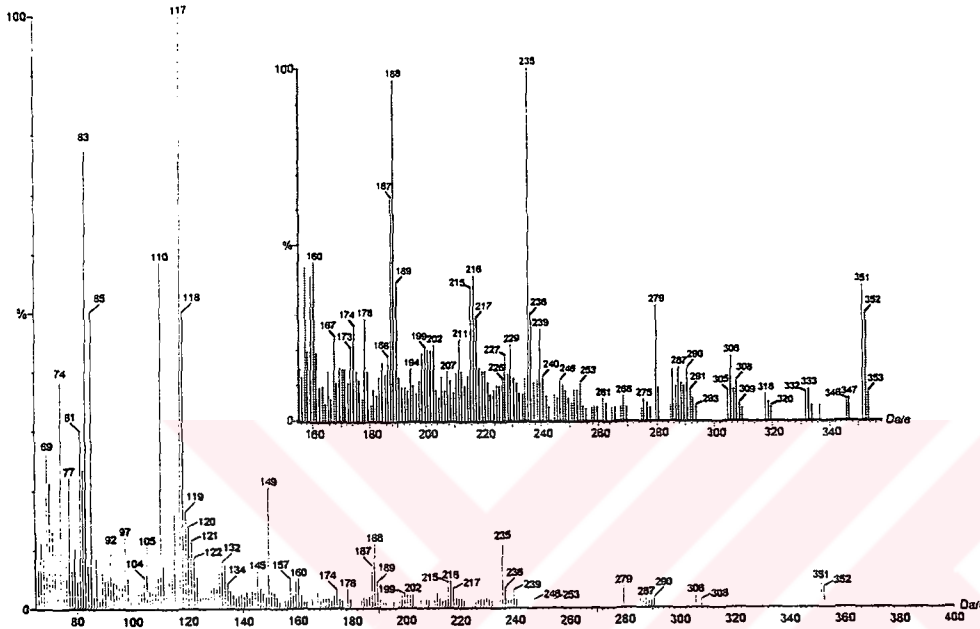


Spektrum 2.41. III8 Türevinin mass spektrumu

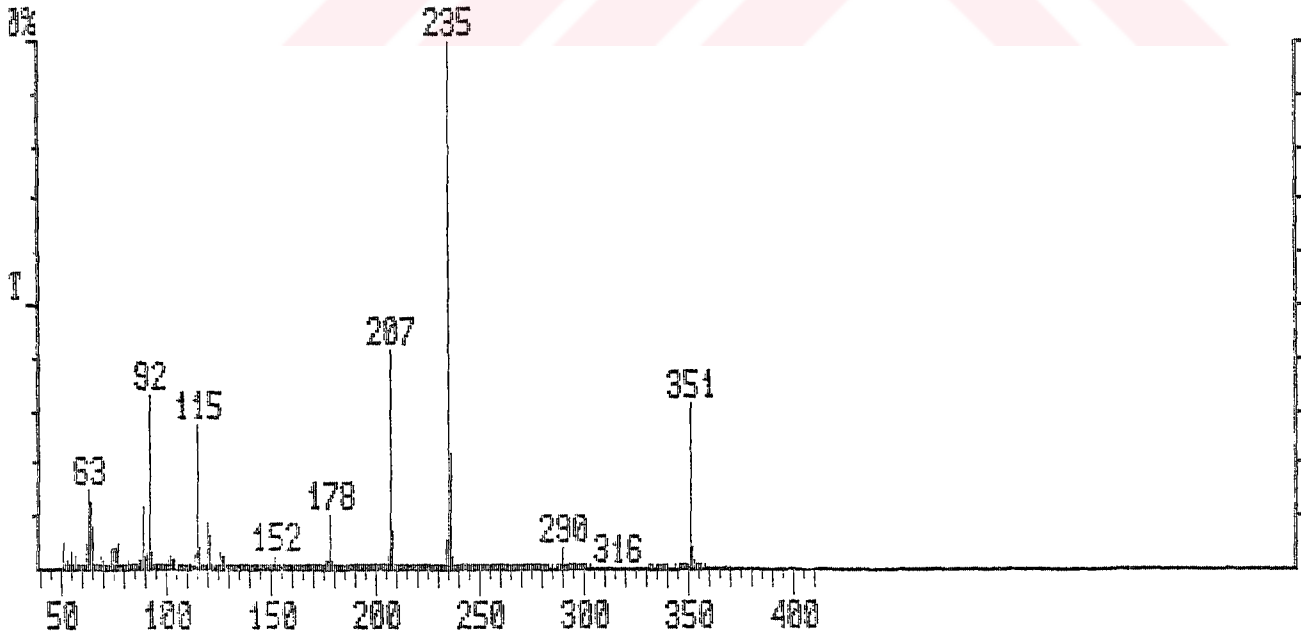


Spektrum 2.42. III10 Türevinin mass spektrumu

Flavonun 3. veya 4. konumundan metilen bağlantısı içeren 2,4-TZD bileşiklerinde, 2,4-TZD halkasının ayrılması ile oluşan iyon piki, ilgili m/e değeri ile görülmüştür. Bu iyonla ait pik, 4. konumundan bağlanmış türev (III1) için baz pik olarak görülürken diğer bileşik (II1) için baz pik, 2,4-TZD halkasına ait iyonun oluşturduğu pik olmuştur (Spektrum 2.43, 2.44).

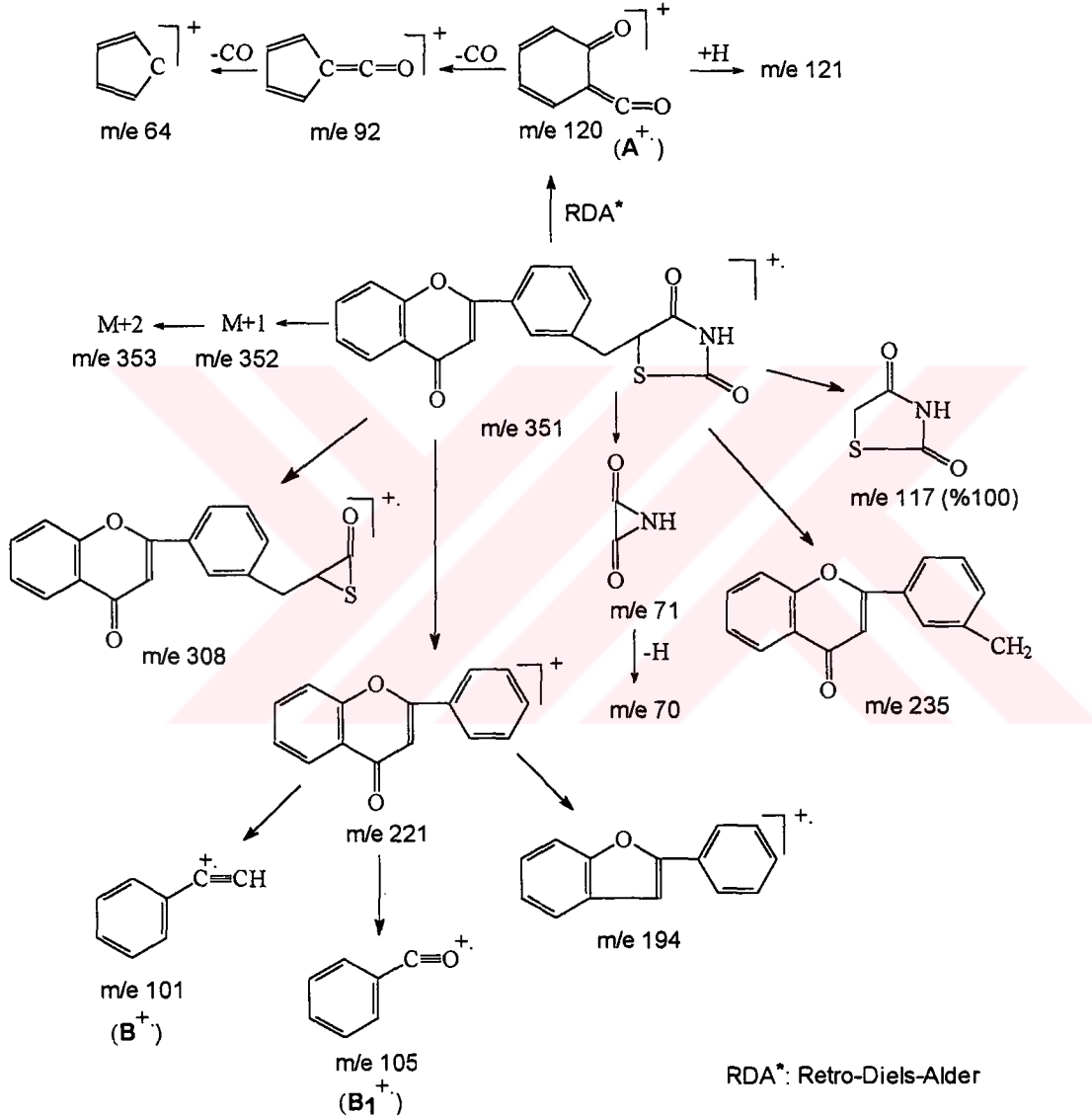


Spektrum 2.43. II1 Türevinin mass spektrumu

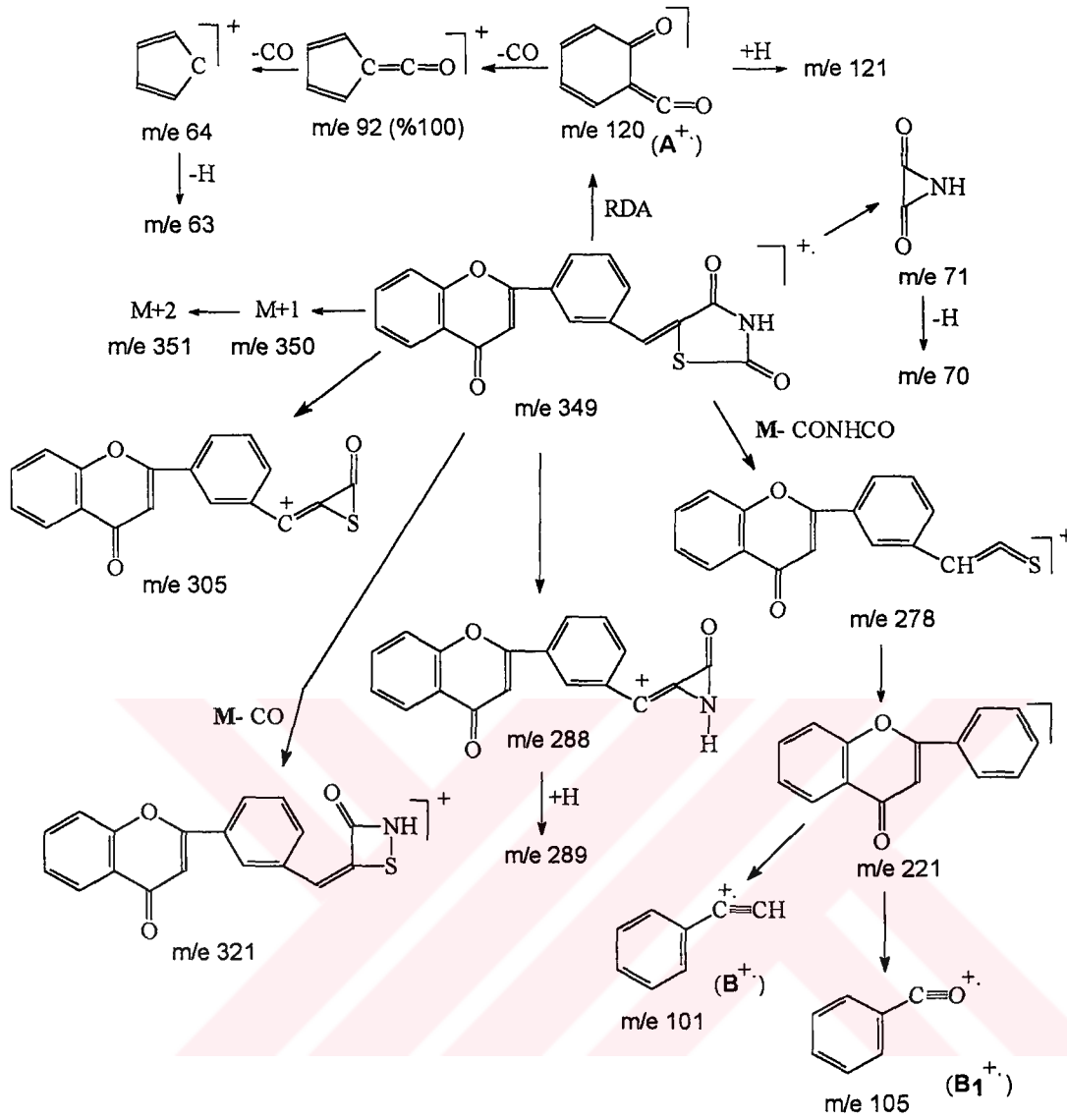


Spektrum 2.44. III1 Türevinin mass spektrumu

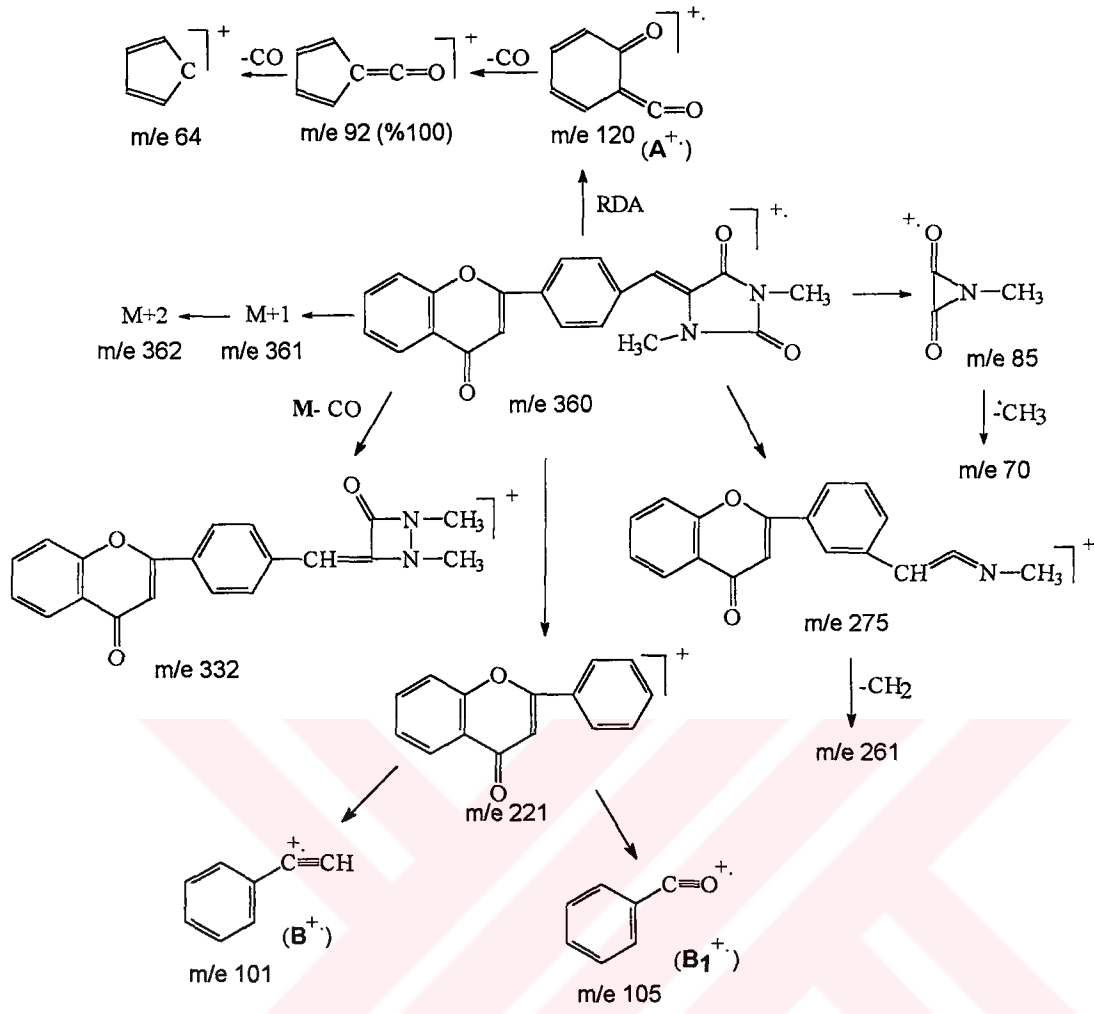
Sentezi gerçekleştirilen flavonil 2,4-TZD ve analogu bileşiklerin mass spektral incelemeleri, beklenen iyonlar, flavonil 2,4-TZD grubundan II1 bileşiğine ait verilerle (Spektrum 2.43) Şema 2.4.de; II2 bileşiğine ait verilerle (Spektrum 2.34) Şema 2.5.de; flavonil-2,4-imidazolidindion grubundan III6 bileşiğine ait verilerle (Spektrum 2.36) Şema 2.6.da; flavonil-2-tiyohidantoin grubundan III10 bileşiğine ait verilerle (Spektrum 2.42) Şema 2.7.de gösterilmiştir.



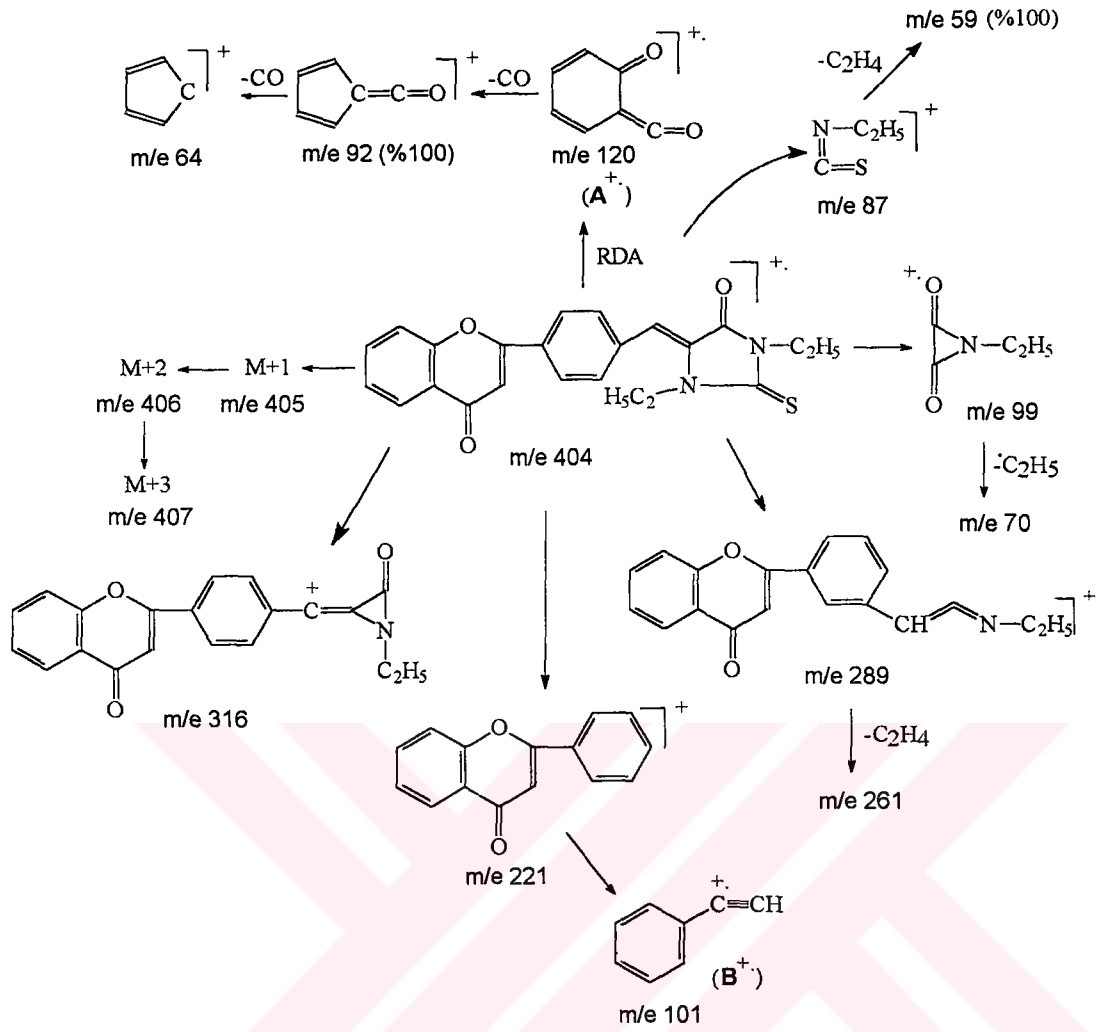
Şema 2.4. II1 Türevinin El mass analiz iyonları ve muhtemel yarılmaları



Şema 2.5. II2 Türevinin EI mass analiz iyonları ve muhtemel yarılımları



Şema 2.6. III6 Türevinin El mass analiz iyonları ve muhtemel yarılmaları



Şema 2.7. III10 Türevinin El mass analiz iyonları ve muhtemel yarılmaları

2.2.2. X-Işınları Kırınım Analizleri*

3'-Flavon sülfonamid bileşiğinin kristal ve molekül yapısı X-ışınları kırınımı yöntemi ile incelendi. X-ışınları analizine ait deneysel parametreler ve sonuçları Tablo 2.1.de özetlenmiştir. Kesirsel atomik koordinatlar Tablo 2.2.de, geometrik parametreler (bağ uzunluk ve açıları ile önemli torsiyon açı değerleri) Tablo 2.3.de verilmiştir. Molekülün kristallografik olarak numaralandırılmış çizimi ise Şekil 2.2.de verilmiştir.

Bileşiğin, flavon molekülünü oluşturan A, C ve B halkalarının hemen hemen düzlemsel olduğu görülmektedir. A ve C halkaları arasındaki dihedral açı 1.8° 'dir. B halkasının A ve C halka düzleminde 8.3° 'lik dihedral açı değeri ile düzlemsellikten uzaklaştığı görülmektedir.

Sülfonamid grubunun S1 ve O3 atomu B halkası ile yaklaşık olarak koplanardır. O4 ve N1 atomu ise, sırası ile, 0.93 Å ve -1.47 Å ile düzlemin üstünde ve altında yer almışlardır.

C14-H14-O3 arasındaki torsiyon açısı 104.5° olarak ölçülmüştür. C14-H14 bağ uzunluğu 0.95 Å , H14-O3 bağ uzunluğu 0.95 Å , C14-O3 bağ uzunluğu ise 2.90 Å olarak bulunmuştur. Elde edilen verilere göre, C14-H14-O3 arasında olası hidrojen bağı nedeniyle O3, S1, C15, C14, H14 atomlarının bir düzlem oluşturduğu söylenebilmektedir.

C2-C11 bağ uzunluğu $1.478(3) \text{ Å}$; O1-C9-C10 açısı $121.6(2)^\circ$; C3-C4-C10 açısı $115.2(2)^\circ$ (Kendi ve ark., 1996) ile beklenen değerlerde literatür verilerine uygunluk göstermiştir.

* X-Işınları Kırınım Analizleri H. Ü. Fizik Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Engin KENDİ ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Prof. Dr. Engin KENDİ'nin şahsında ekibine içten teşekkürlerimizi sunarız.

Tablo 2.1. Kristallografik deneysel parametreler ve sonuçları

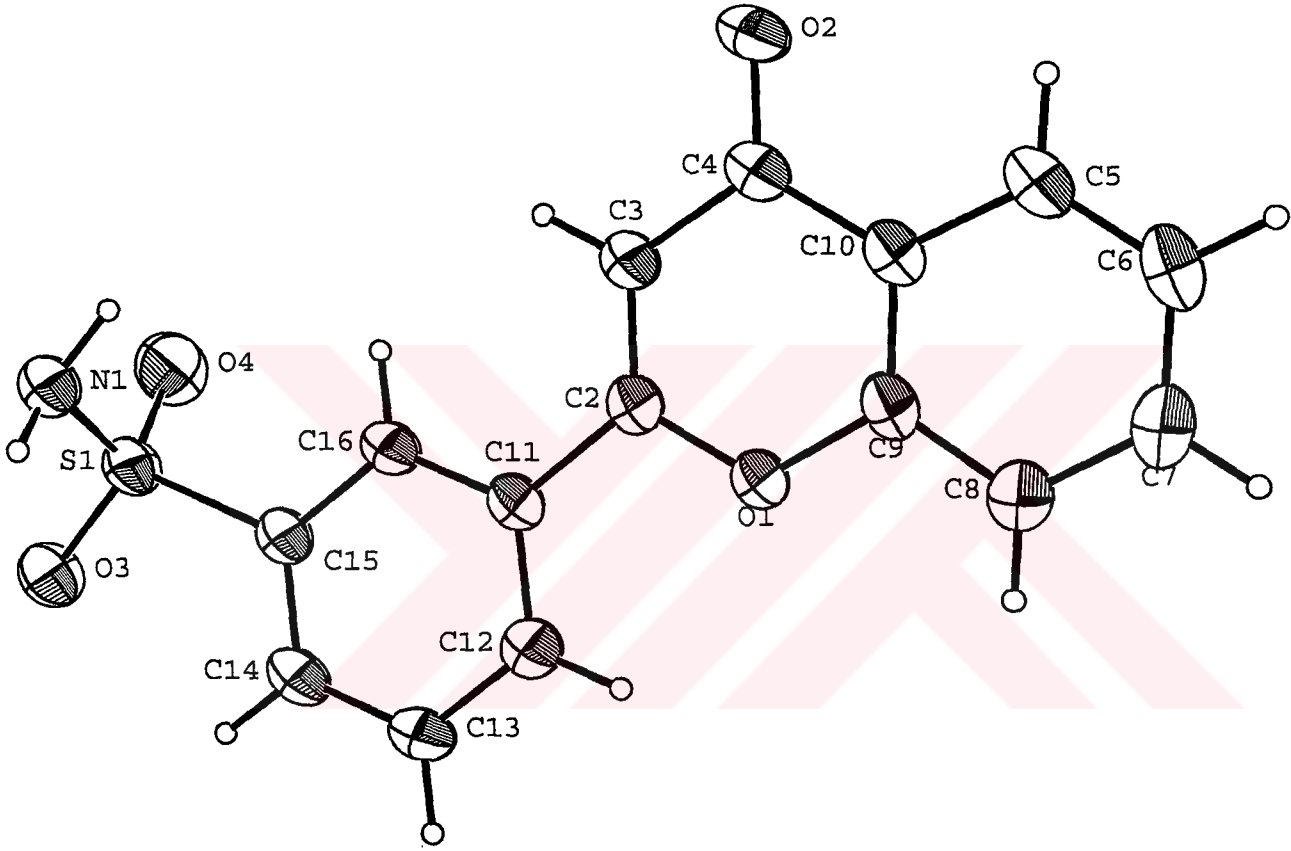
Bileşik	$C_{15}H_{11}NO_4S$
Renk ve şekil	Renksiz prizmatik
Mol. Ağ.	301.32
Uzay grubu	$P1'$ triklirik
Sıcaklık, °C	20
Birim hücre parametreleri	
a, Å	8.665(1) $\alpha=98.18(1)$
b, Å	8.790(1) $\beta=112.99(1)$
c, Å	10.011(1) $\gamma=104.68(1)$
Hücre hacmi, Å ³	653.6
Birim hücredeki molekül sayısı	2
Dhes, gcm ⁻³	1.531
μ_{hes} , cm ⁻¹	2.5
Difraktometre/tarama	Enraf-Nonius CAD4
Radyasyon, grafit monokromatör	MoK α ($\lambda=0.71073$ Å) grafit kristal
Kristal boyutları	0.20X0.40X0.56
Standart yansımalar	Her 120 dakikada 3 yansıma
Ölçülen yansıma sayısı	2834
2 θ Aralığı(°)	2.0-52.6
h, k, l Sınırları	-10<h<0, -10<k<10, -11<l<12
Gözlenen yansımalar [$F_0 \geq x\sigma(F_0)$]	2057 ($F > 2.0\sigma(F)$)
Değişken parametre sayısı	192
Ağırlıksız uyum faktörü	0.037
Ağırlıklı uyum faktörü	0.044
GOF (Goodness of fit)(Uyum faktörü)	0.90
En büyük artık elektron yoğunluğu(e/ Å ³)	0.23

Tablo 2.2. Kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yer değiştirme parametreleri ($\text{\AA}^2$)

Atom	X	Y	Z	B ($\text{\AA}^2$)
S1	0.82621(6)	0.30717(6)	0.67645(5)	3.21(1)
O1	0.4636(2)	0.8412(2)	0.7244(1)	3.31(3)
O2	0.2693(2)	0.6172(2)	0.9823(2)	3.87(3)
O3	0.9381(2)	0.2958(2)	0.6044(2)	4.50(3)
O4	0.6645(2)	0.1769(2)	0.6315(2)	4.53(4)
N1	0.9434(2)	0.3320(2)	0.8538(2)	3.56(4)
C2	0.4998(2)	0.7079(2)	0.7602(2)	2.71(4)
C3	0.4359(2)	0.6304(2)	0.8441(2)	3.18(4)
C4	0.3287(2)	0.6884(2)	0.9043(2)	2.97(4)
C5	0.1996(2)	0.9128(3)	0.9216(2)	3.64(4)
C6	0.1700(3)	1.0478(3)	0.8811(3)	4.17(5)
C7	0.2352(3)	1.1122(3)	0.7871(3)	4.19(5)
C8	0.3328(3)	1.0418(3)	0.7347(2)	3.83(5)
C9	0.3626(2)	0.9044(2)	0.7775(2)	3.02(4)
C10	0.2968(2)	0.8352(2)	0.8687(2)	2.85(4)
C11	0.6187(2)	0.6659(2)	0.6996(2)	2.71(4)
C12	0.6943(2)	0.7709(2)	0.6321(2)	3.22(4)
C13	0.8085(2)	0.7332(3)	0.5782(2)	3.58(4)
C14	0.8491(2)	0.5918(3)	0.5905(2)	3.33(4)
C15	0.7736(2)	0.4878(2)	0.6566(2)	2.83(4)
C16	0.6582(2)	0.5234(2)	0.7108(2)	2.92(4)
Hn1	1.053	0.418	0.890	4.8(6)
Hn2	0.864	0.336	0.896	6.0(7)

Tablo 2.3. Geometrik parametreler (Å, °)

S1-O3	1.431 (2)	C3-C2-C1	126.7(2)
S1-O4	1.423 (2)	C2-C3-C4	121.7(2)
S1-N1	1.613(2)	O2-C4-C3	121.9(2)
S1-C15	1.776(2)	O2-C4-C10	122.8(2)
O1-C2	1.348(3)	C3-C4-C10	115.2(2)
O1-C9	1.373(3)	C6-C5-C10	120.7(2)
O2-C4	1.247(3)	C13-C14-C15	119.4(2)
C2-C3	1.346(3)	S1-C15-C14	120.2(2)
C2-C11	1.478(3)	C5-C6-C7	120.6(3)
C3-C4	1.440(3)	C6-C7-C8	120.6(2)
C4-C10	1.451(3)	C7-C8-C9	118.1(2)
C5-C6	1.360(4)	O1-C9-C8	115.6(2)
C5-C10	1.411(3)	O1-C9-C10	121.6(2)
C6-C7	1.389(4)	C8-C9-C10	122.8(2)
C7-C8	1.376(4)	C4-C10-C5	123.4(2)
C8-C9	1.388(3)	C4-C10-C9	119.4(2)
C9-C10	1.385(3)	C5-C10-C9	117.2(2)
C11-C12	1.397(3)	C2-C11-C12	120.1(2)
C11-C16	1.388(3)	C12-C11-C16	119.5(2)
C12-C13	1.383(4)	C2-C11-C16	120.4(2)
C13-C14	1.384(3)	S1-C15-C16	118.8(2)
C14-C15	1.381(3)	C11-C16-C15	119.7(2)
C15-C16	1.388(3)	S1-N1-Hn1	110.0(2)
N1-Hn1	0.946(1)	S1-N1-Hn2	104.4(1)
N1-Hn2	0.949(2)	Hn1-N1-Hn2	120.5(2)
O3-S1-O4	120.1(1)	O3-S1-C15-C16	176.8(2)
O3-S1-N1	107.29(9)	O4-S1-C15-C14	-135.0(2)
O3-S1-C15	107.2(1)	O4-S1-C15-C16	46.1(2)
O4-S1-N1	106.3(1)	O1-C2-C11-C12	7.3(2)
O4-S1-C15	107.9(1)	C3-C2-C11-C12	-171.0(2)
N1-S1-C15	107.32(9)	C3-C2-C11-C16	8.2(3)
C2-O1-C9	119.9(2)	O3-S1-C15-C14	-4.3(2)
O1-C2-C3	122.1(2)		
O1-C2-C11	111.2(2)		



Şekil 2.2. 3'-Flavonsülfonamid bileşiğinin kristallografik olarak numaralandırılmış çizimi

3. PRATİK BÖLÜM VE BULGULAR

3.1.SENTEZ EDİLEN MADDELERİN ANALİTİK İNCELEMELERİNDE UYGULANAN YÖNTEMLER

3.1.1.Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeyi izlemek, elde edilen maddelerin saflık derecelerini ve R_f değerlerini saptamak amacıyla ince tabaka kromatografisinden yararlanılmıştır. Bu amaçla 0.30 mm kalınlığında adsorban (Kieselgel-60 GF₂₅₄ (Merck)) ile kaplanarak hazırlanan cam plaklar ve aşağıda verilen çözücü sistemleri kullanılmıştır.

Çözücü Sistemleri:

A) Kloroform	: Hekzan	: İzopropanol	(10:20:2)
B) Kloroform	: Hekzan	: İzopropanol	(10:10:1)
C) Kloroform	: Asetonitril		(10:2)
D) Kloroform	: Asetonitril	: İzopropanol	(10:5:1)
E) Kloroform	: Hekzan		(10:10)

Sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra, açık havada kurutulan plaklardaki lekeler, UV lambası altında, 254 ve 366 nm dalga boylarında incelenmiştir. Elde edilen ürünlerden bazılarını saflaştırmak amacıyla adsorban olarak Silicagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM (Merck)) kullanımı ile kolon kromatografisinden yararlanılmıştır. Çözücü sistemleri ilgili bölümlerde ayrı ayrı verilmiştir.

3.1.2.Ergime Noktası Tayinleri

Büchi SMP-20 aletinde, kapiller yöntemle yapılmış, sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

3.1.3.Elementel Analizler

C, H, N ve S tayinleri, Leco 932 CHNS-O Analyzer cihazı ile yapılmıştır.

3.2.Spektral Analizler*

3.2.1.IR Spektrumları

Jasco FT/IR 420 Spektrofotometresinde (4000-400 cm^{-1}) KBr diski hazırlanarak yapılmıştır.

3.2.2. ^1H NMR Spektrumları

İnternal standart TMS sıfır sinyaline göre CDCl_3 ve DMSO-d_6 içinde Bruker GmbH DPX-400, 400 MHz spektrometresinde gerçekleştirilmiştir. Kullanılan çözücüler ilgili bölümlerde verilmiştir.

3.2.3.Mass Spektrumları

VG Platform II LC-MS spektrometresinde 70 eV Elektron İyonizasyonu (EI) yöntemi uygulanarak yapılmıştır.

3.2.4.X-Işınları Kristallografik İncelemeleri

EnrafNonius CAD4/W-2 θ difraktometresi kullanılarak H. Ü. Fizik Mühendisliği Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

*Elde edilen bileşiklerin ^1H NMR, Mass ve Elementel Analizleri, SBAG-AYD-158 Nolu Alt Yapı Destekleme projesi çerçevesinde TÜBİTAK Enstrümental Analiz Laboratuvarı, ANKARA'da yapılmıştır.Kuruma ve emeği geçen görevlilere teşekkürlerimizi sunarız.

3.3. Sentez İşlemleri Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler

Klorosülfonik asit, etil izosiyanat, alil izosiyanat, izopropil izosiyanat, m-toluik asit, p-toluik asit, N-bromosüksinimid (NBS), benzoil peroksit, tiyonil klorür, piridin, benzen, potasyum hidroksit, sülfürik asit, karbontetraklorür, toluen, hidroklorik asit, kloroform, susuz sodyum sülfat, izopropil alkol, amonyak, hekzan, etil asetat, dimetilformamid, metil iyodür, etil iyodür, tetrahidrofuran, n-butil lityum, asetonitril, sodyum asetat, glisin, potasyum tiyosiyanat (Merck); o-hidroksi asetofenon, 2,4-imidazolidindion (Fluka); butil izosiyanat, sikloheksil izosiyanat, fenil izosiyanat, p-tolil izosiyanat, hegzametilentetramin, sodyum bikarbonat, susuz sodyum karbonat, glasiyal asetik asit, benzoil klorür, dioksan, kloroasetik asit, tiyoüre (Aldrich); etanol (yerli, distile edilerek kullanılmış). m-Toluil klorür, p-toluil klorür (Beilstein 9, 477, 486); o-(m-toluil-oksi)-asetofenon, o-(p-toluil-oksi)-asetofenon, 2-hidroksi-3'-metil-dibenzoil metan, 2-hidroksi-4'-metil-dibenzoil metan, 3'-metil-flavon, 4'-metil-flavon (Cramer ve Elsching, 1956); 3'-bromometil-flavon, 4'-bromometil-flavon, 3'-formil-flavon, 4'-formil-flavon (Tunçbilek ve Ertan, 1998); 2,4-TZD (Lima ve ark., 1992), 2-tiyohidantoin (Johnson ve Nicolet, 1911), 2-benzoil-oksi-asetofenon, 2-hidroksi-dibenzoil metan, flavon (Baker, 1933); yöntemleri ile tarafımızdan sentez edildi.

3.4. 3'-Flavonsülfonamid Sentezi

1) 2-Benzoil-oksi-asetofenon (a)

10.00 g Benzoil klorür (0.071 mol) ile 9.686 g (0.071 mol) o-hidroksiasetofenon, 8 ml kuru piridin içinde 100°C'de 15 dakika ısıtıldı, oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon ortamına 40 ml %15'lik HCl ilave edilerek kloroform ile ekstre edildikten sonra kloroformlu faz, distile su ile üç kez yıkandı ve susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Kalıntı, etanolden kristallendirildi. 13.30 g Beyaz kristalize madde elde edildi. E.N.: 87°C (87-88°C, Baker, 1933). Verim %77.90

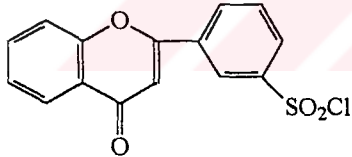
2)2-Hidroksi-dibenzoil metan (b)

3.20 g (0.057 mol) KOH havanda toz edildikten sonra 13.20 g (0.055 mol) 2-benzoil-oksi-asetofenon ile 60 ml piridin içinde 60°C'de su banyosunda döner buharlaştırıcıda karıştırılarak 30 dakika ısıtıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamına 150 ml distile su ilave edildikten sonra pH 5 olana kadar 6N HCl ilave edildi, ortam soğutulduktan sonra süzülerek alınan çökelti, önce %5'lik HCl ile sonra distile su ile yıkandı ve kurutuldu. 11.60 g Sarı renkli madde elde edildi. E.N.:121°C (121°C, Baker, 1933). Verim %87.51

3)4H-1-Benzopiran-2-fenil-4-on=Flavon (c)

11.20 g (0.0465 mol) 2-Hidroksi-dibenzoil metan, 110 ml konsantre H₂SO₄ içinde oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Reaksiyon ortamı buz içine boşaltıldı, çökelti süzülerek alındı ve distile su ile iki defa yıkandı, kurutuldu, etanolden kristallendirildi. Açık krem renkli 10.00 g kristal halde ürün elde edildi. E.N.:97°C (98°C, Baker, 1933). Verim %96.53

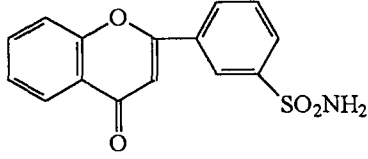
4) 3'-Flavon sülfonil klorür (d)



25 ml Klorosülfonik asit (0.376 mol) 0-5°C'ye soğutulduktan sonra 2.50 g (0.0113 mol) flavon ilave edildi. Reaksiyon ortamı oda sıcaklığına getirilerek 2 gün karıştırıldı. Karışım, 150 ml kırılmış buzlu su üzerine damla damla boşaltıldı. 3.00 g Krem renkli yağimsı ürün elde edildi. Verim %83.12

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: C:0.22, D:0.78

5) 3'-Flavonsülfonamid (e)



1.40 g (4.37 mmol) 3'-Flavon sülfonil klorür 25 ml THF içinde çözülerek 0-5°C'ye soğutulmuş 100 ml %25'lik amonyak çözeltisine damla damla ilave edildikten sonra 3 saat karıştırıldı. Amonyak, vakumda reaksiyon ortamından uzaklaştırıldı. Çökelti süzülerek alındı. Su ile yıkandı. Sarı renkli 1.10 g ürün elde edildi. E.N.:208-210°C. Verim:%83.66

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: B:0.55, C:0.85

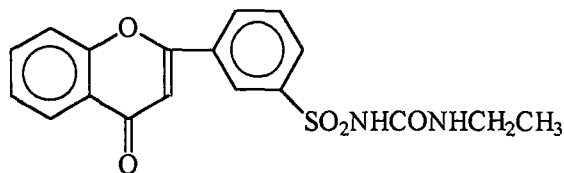
IR Spektrumu cm⁻¹:3266 (NH gerilimi), 1614 (γ-piron C=O gerilimi), 1580,1565 (NH eğilimi), 1386 (SO₂ asimetric gerilimi), 1164 (SO₂ simetric gerilimi)

¹H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO-d₆):7.10 (s, 1H, 3-H), 7.52 (ddd, 1H, 6-H), 7.76-7.85 (m, 3H, 7, 4', 6'-H), 7.98 (d, 1H, 8-H), 8.05 (dd, 1H, 5'-H), 8.28 (d, 1H, 5-H), 8.48 (s, 1H, 2'-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e:301 (M⁺), 302 (M+1), 303 (M+2), 221, 193, 121, 120, 101, 92 (%100), 64, 63

3.5. 3'-Flavon Sülfonilüre Türevlerinin Sentezi

1)1-(3'-Flavon)sülfonil-3-etilüre (I1)



0.50 g (1.66 mmol) 3'-Flavonsülfonamid 10 ml dioksan:su (1:1) içinde 0.07 g NaOH (1.75 mmol) ile muamele edildi. Karışım, çözüldükten sonra 0.27 ml (3.41 mmol) etil izosiyanat ilave edilerek 40°C'de 10 saat ısıtıldı. Soğutuldu, 50 ml distile su üzerine boşaltıldı ve ortam glasiyal asetik asit ile asitlendirildi. Çökelti süzülerek alındı. Etanolden kristallendirilerek 0.20 gram beyaz renkli ürün elde edildi. E.N.:204-206°C. Verim %32.37

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: B:0.16, D:0.69

Elementel Analiz ($C_{18}H_{16}N_2O_5S$, $0.8H_2O$)

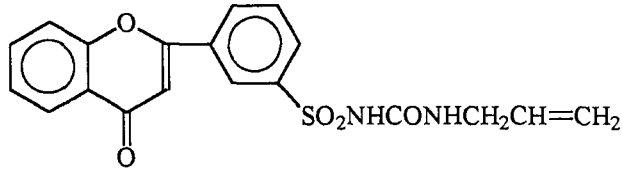
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	55.90	4.55	7.25	8.28
Bulunan	55.42	3.82	7.18	7.86

IR Spektrumu cm^{-1} : 3311, 3242 (NH gerilimi), 1685 (SÜ C=O gerilimi), 1655 (γ -piron C=O gerilimi), 1627, 1541 (NH eğilimi), 1344 (SO_2 asimetric gerilimi), 1172 (SO_2 simetrik gerilimi)

1H NMR Spektrumu δ ppm ($CDCl_3+DMSO-d_6$) (Spektrum 2.4, Sayfa 107):0.95 (t, 3H, CH_3), 3.00-3.05 (m, 2H, CH_2), 6.30 (yaygın singlet, 1H, CONH), 6.94 (s, 1H, 3-H), 7.45 (ddd, 1H, $j_{6,5}=j_{6,7}=7.34$ Hz, 6-H), 7.66-7.77 (m, 3H, 5', 6', 7-H), 8.01 (s, 1H, 2'-H), 8.08 (d, 2H, 4', 8-H), 8.25 (d, 1H, $j_{5,6}=7.42$ Hz, 5-H), 8.51 (s, 1H, SO_2NH)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e:372 (M+), 301, 221, 121, 120, 105, 101, 92, 71, 64, 63, 56 (%100)

2)1-(3'-Flavon)sülfonil-3-allilüre (I2)



0.40 g (1.33 mmol) 3'-Flavonsülfonamid 10 ml dioksan:su (1:1) içinde 0.06 g NaOH (1.5 mmol) ile muamele edildi. Karışım, çözüldükten sonra 0.235 ml (2.66 mmol) allil izosiyanat ilave edilerek 60°C'de 10 saat ısıtıldı. Saflaştırma işlemleri I1'de olduğu gibi yapıldı. Etanolden kristallendirilerek 0.25 gram beyaz renkli ürün elde edildi. E.N.:178-179°C. Verim %48.74

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.11, D:0.69

Elementel Analiz (C₁₉H₁₈N₂O₅S)

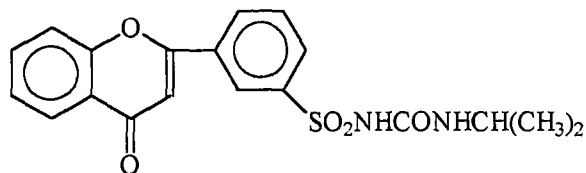
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	59.06	4.66	7.25	8.29
Bulunan	58.83	4.40	7.30	7.41

IR Spektrumu cm⁻¹:3308, 3079 (NH gerilimi), 1710 (SÜ C=O gerilimi), 1645 (γ-piron C=O gerilimi), 1552 (NH eğilimi), 1375 (SO₂ asimetrik gerilimi), 1165 (SO₂ simetrik gerilimi)

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃+DMSO-d₆) (Spektrum 2.5, Sayfa 108):3.66 (t, 2H, NHCH₂), 4.99-5.09 (m, 2H, CH=CH₂), 5.69-5.79 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 6.55 (s, 1H, NH), 6.99 (s, 1H, 3-H), 7.49 (ddd, 1H, j_{6,5}=j_{6,7}=7.31 Hz, 6-H), 7.70-7.83 (m, 3H, 5', 6', 7-H), 8.05-8.14 (m, 3H, 2', 4', 8-H), 8.29 (d, 1H, j_{5,6}=7.88 Hz, 5-H), 8.56 (s, 1H, SO₂NH)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.23, Sayfa 121): 386 (M+), 328, 327, 301, 221, 194, 121, 120, 105, 101, 92, 83, 64 (%100), 63, 57

3)1-(3'-Flavon)sülfonil-3-izopropilüre (I3)



0.50 g (1.66 mmol) 3'-Flavonsülfonamid 10 ml dioksan:su (1:1) içinde 0.07 g NaOH (1.75 mmol) ile muamele edildi. Karışım, çözüldükten sonra 0.33 ml (3.37 mmol) izopropil izosiyanat ilave edilerek 60°C'de 12 saat ısıtıldı. Saflaştırma işlemleri I1'de olduğu gibi yapıldı. Ürün, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silicagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak kloroform:izopropanol (1:0.1) kullanıldı. 0.40 gram beyaz renkli ürün elde edildi. E.N.:173-174°C. Verim %62.71

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: C:0.21, D:0.75

Elementel Analiz (C₁₉H₁₆N₂O₅S, 1.1(CH₃)₂CHOH)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	59.47	5.51	6.22	7.11
Bulunan	59.90	5.49	6.21	7.23

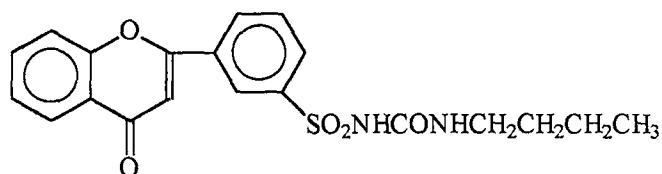
IR Spektrumu cm⁻¹: 3340, 3086 (NH gerilimi), 1691 (SÜ C=O gerilimi), 1653 (γ-piron C=O gerilimi), 1541 (NH eğilimi), 1372 (SO₂ asimetric gerilimi), 1164 (SO₂ simetric gerilimi)

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃+DMSO-d₆) (Spektrum 2.6, Sayfa 108):1.02 (d, 6H, CH₃), 3.65-3.75 (m, 1H, CH), 6.00 (yaygın singlet,1H, CONH), 6.86 (s, 1H, 3-H), 7.41 (ddd, 1H, j_{6,5}=j_{6,7}=7.55 Hz,

6-H), 7.60-7.78 (m, 4H, 2', 5', 6', 7-H), 8.08 (d, 2H, 4', 8-H), 8.14 (d, 1H, $j_{5,6}=7.73$ Hz, 5-H), 8.49 (s, 1H, SO₂NH)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.28, Sayfa 124):301, 221, 121, 120, 105, 101, 92 (%100), 85, 64, 63

4)1-(3'-Flavon)sülfonil-3-n-butilüre (I4)



0.50 g (1.66 mmol) 3'-Flavonsülfonamid 10 ml dioksan:su (1:1) içinde 0.07 g NaOH (1.75 mmol) ile muamele edildi. Karışım, çözüldükten sonra 0.38 ml (3.37 mmol) n-butil izosiyanat ilave edilerek 60°C'de 12 saat ısıtıldı. Saflaştırma işlemleri I1'de olduğu gibi yapıldı. Etanolden kristallendirilerek 0.45 gram açık sarı renkli ürün elde edildi. E.N.:179-180°C. Verim %67.73

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri:A:0.17, D:0.78

Elementel Analiz (C₂₀H₂₀N₂O₅S, 0.2H₂O)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	59.46	5.05	6.93	7.92
Bulunan	59.17	5.25	6.81	7.85

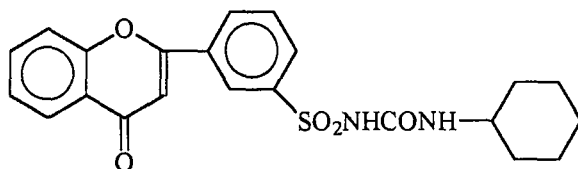
IR Spektrumu cm⁻¹ (Spektrum 2.1, Sayfa 103): 3326, 3245 (NH gerilimi), 1693 (SÜ C=O gerilimi), 1664 (γ-piron C=O gerilimi), 1604, 1533 (NH eğilimi), 1377 (SO₂ asimetric gerilimi), 1166 (SO₂ simetric gerilimi)

¹H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO-d₆):0.74 (t, 3H, CH₃), 1.04-1.31 (m, 4H, (CH₂)₂CH₃), 2.93 (m, 2H, NHCH₂), 6.69 (t, 1H, CONH), 7.11 (s, 1H, 3-H), 7.52 (ddd, 1H, $j_{6,5}=j_{6,7}=6.79$ Hz, 6-H), 7.76-8.12 (m,

6H, 2', 4', 5', 6', 7, 8-H), 8.39 (d, 1H, $j_{5,6}=7.86$ Hz, 5-H), 8.52 (s, 1H, SO₂NH)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.24, Sayfa 121): 400 (M⁺), 328, 327, 301, 221, 194, 121, 120 (%100), 105, 101, 99, 92, 73, 64, 63, 57

5)1-(3'-Flavon)sülfonil-3-sikloheksilüre (I5)



0.50 g (1.66 mmol) 3'-Flavonsülfonamid 10 ml dioksan:su (1:1) içinde 0.07 g NaOH (1.75 mmol) ile muamele edildi. Karışım, çözüldükten sonra 0.42 ml (3.32 mmol) sikloheksil izosiyanat ilave edilerek 60°C'de 3 saat ısıtıldı. Safılaştırma işlemleri I1'de olduğu gibi yapıldı. Etanolden kristallendirilerek 0.20 gram beyaz renkli ürün elde edildi. E.N.:226-228°C. Verim%28.26

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.20, C:0.23

Elementel Analiz (C₂₂H₂₂N₂O₅S, 0.35H₂O)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	61.07	5.25	6.47	7.40
Bulunan	61.43	5.08	5.71	6.57

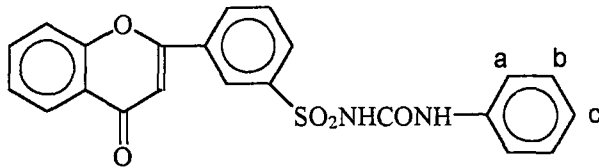
IR Spektrumu cm⁻¹: 3313, 3238 (NH gerilimi), 1686 (SÜ C=O gerilimi), 1648 (γ-piron C=O gerilimi), 1531 (NH eğilimi), 1371 (SO₂ asimetric gerilimi), 1169 (SO₂ simetric gerilimi)

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃+DMSO-d₆) (Spektrum 2.7, Sayfa 109):1.06-1.71 (m, 11H, sikloheksil protonları), 6.20 (d, 1H, CONH), 6.93 (s, 1H, 3-H), 7.45 (ddd, 1H, $j_{6,5}=j_{6,7}=7.52$ Hz, 6-H), 7.65-

7.76 (m, 3H, 5', 6', 7-H), 7.96 (s, 1H, 2'-H), 8.09 (d, 2H, 4', 8-H), 8.23 (d, 1H, $j_{5,6}=8.01$ Hz, 5-H), 8.50 (s, 1H, SO₂NH)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.26, Sayfa 123): 328, 327, 301, 285, 221, 194, 125, 121, 120, 105, 101, 99, 92 (%100), 64, 63, 57

6)1-(3'-Flavon)sülfonil-3-fenilüre (I6)



0.50 g (1.66 mmol) 3'-Flavonsülfonamid 10 ml dioksan:su (1:1) içinde 0.07 g NaOH (1.75 mmol) ile muamele edildi. Karışım, çözüldükten sonra 0.36 ml (3.32 mmol) fenil izosiyanat ilave edilerek 60°C'de 12 saat ısıtıldı. Saflaştırma işlemleri I1'de olduğu gibi yapıldı. Etanolden kristallendirilen ürün kloroformda çözülerek süzüldü. Süzüntü yoğunlaştırıldı. 0.25 gram açık sarı renkli ürün elde edildi. E.N.:269-270°C. Verim%35.83

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.10, D:0.18

Elementel Analiz (C₂₂H₁₆N₂O₅S, 0.3CHCl₃, 0.1H₂O)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	58.47	3.61	6.12	6.99
Bulunan	58.15	3.74	6.09	6.68

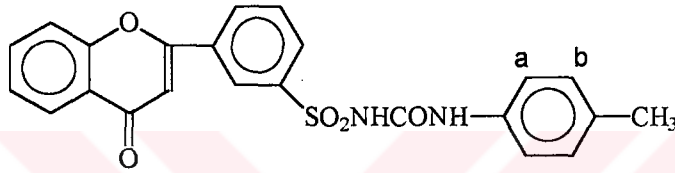
IR Spektrumu cm⁻¹: 3312 (NH gerilimi), 1662 (SÜ C=O gerilimi), 1622 (γ-piron C=O gerilimi), 1533 (NH eğilimi), 1383 (SO₂ asimetrik gerilimi), 1146 (SO₂ simetrik gerilimi)

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃+DMSO-d₆) (Spektrum 2.8, Sayfa 109):6.72 (ddd, 1H, $j_{c,b}=7.34$ Hz, c), 6.86 (s, 1H, 3-H), 7.04

(ddd, 2H, $j_{b,a}=7.54$ Hz, b), 7.38-7.43 (m, 3H, 6, a), 7.53 (ddd, 1H, $j_{7,8}=j_{7,6}=7.81$ Hz, 7-H), 7.61 (d, 1H, $j_{8,7}=8.38$ Hz, 8-H), 7.72 (ddd, 1H, $j_{5',4'}=j_{5',6'}=7.04$ Hz, 5'-H), 7.91 (s, 1H, 2'-H), 7.94 (s, 1H, CONH), 7.97 (d, 1H, $j_{5,6}=7.97$ Hz, 5-H), 8.06-8.09 (m, 2H, 4', 6'-H), 8.49 (s, 1H, SO₂NH)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.25, Sayfa 122): 420 (M⁺), 328, 327, 301, 285, 221, 194, 121, 120, 119, 105, 101, 93, 92, 64, 63 (%100)

7)1-(3'-Flavon)sülfonil-3-p-tolilüre (I7)



0.50 g (1.66 mmol) 3'-Flavonsülfonamid 10 ml dioksan:su (1:1) içinde 0.07 g NaOH (1.75 mmol) ile muamele edildi. Karışım, çözüldükten sonra 0.42 ml (3.32 mmol) n-tolil izosiyanat ilave edilerek 60°C'de 4 saat ısıtıldı. Safılaştırma işlemleri I1'de olduğu gibi yapıldı. Ürün, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silicagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak kloroform:izopropanol (1:0.1) kullanıldı. 0.4 gram açık sarı renkli ürün elde edildi. E.N.:294-296°C. Verim %55.48

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.11, D:0.15

Elementel Analiz (C₂₃H₁₈N₂O₅S,0.3(CH₃)₂CHOH,1H₂O)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	61.02	4.77	5.96	6.80
Bulunan	61.17	5.01	6.25	6.71

IR Spektrumu cm^{-1} : 3309 (NH gerilimi), 1662 (SÜ C=O gerilimi), 1624 (γ -piron C=O gerilimi), 1524 (NH eğilimi), 1380 (SO_2 asimetric gerilimi), 1143 (SO_2 simetric gerilimi)

^1H NMR Spektrumu δ ppm ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) (Spektrum 2.9, Sayfa 110): 2.15 (s, 3H, CH_3), 6.85 (d, 2H, $j_{ba}=8.30$ Hz, b), 6.89 (s, 1H, 3-H), 7.29 (d, 2H, $j_{ab}=8.34$ Hz, a), 7.43 (ddd, 1H, $j_{6,7}=j_{6,5}=7.35$ Hz, 6-H), 7.55 (ddd, 1H, $j_{7,6}=j_{7,8}=7.81$ Hz, 7-H), 7.65 (d, 1H, $j_{8,7}=8.33$ Hz, 8-H), 7.75 (ddd, 1H, $j_{5',4'}=j_{5',6'}=7.11$ Hz, 5'-H), 7.99-8.07 (m, 4H, 2', 4', 6', 5-H), 8.48 (s, 1H, SO_2NH)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.27, Sayfa 123): 328, 327, 301, 285, 221, 194, 133 (%100), 121, 120, 107, 105, 101, 92, 64, 63

3.6. 3' ve 4'-Flavon Karboksaldehit Sentezi

3.6.1. 3'-Flavon Karboksaldehit Sentezi

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

25.00 g (0.18 mol) m-toluik asit, 50 ml benzen ve 100 ml tiyonil klorür içinde geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtıldı. Süre sonunda döner buharlaştırıcıda benzen ve tiyonil klorür uzaklaştırıldı. Ortamdan tiyonil klorürü tamamen uzaklaştırmak için iki defa benzen ilave edilerek uçuruldu. Kalıntı, 2-(3-metil)benzoil-oksi-asetofenon sentezinde kullanıldı.

2)2-(3-Metil)benzoil-oksi-asetofenon=o-(m-Toluil-oksi)-asetofenon(i_1)

27.80 g m-Toluil klorür ile 24.90 g (0.18 mol) o-hidroksi-asetofenon, 20 ml kuru piridin içinde 100°C 'de 1 saat ısıtıldı, oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon ortamına 120 ml %15'lik HCl ilave edildi. Kloroform ile ekstre edildikten sonra kloroformlu faz, distile su ile üç kez yıkandı ve susuz Na_2SO_4

üzerinden kurutularak döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Kalıntı, etanolden kristallendirildi. 37.00 g Beyaz kristalize madde elde edildi. E.N.:63°C (62.5°C, Cramer ve Elsching, 1956). Verim %74.50

3)2-Hidroksi-3'-metil-dibenzoil metan (i₂)

4.00 g (0.071 mol) KOH havanda toz edildikten sonra 17.00 g (0.067 mol) 2-(3-metil)benzoil-oksi-asetofenon ile 70 ml piridin içinde 60°C'de su banyosunda döner buharlaştırıcıda karıştırılarak 30 dakika ısıtıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamına 150 ml distile su ilave edildikten sonra pH 5 olana kadar 6N HCl ilave edildi, ortam soğutulduktan sonra süzülerek alınan çökelti, önce %5'lik HCl ile sonra distile su ile yıkandı ve kurutuldu. 14.00 g Sarı renkli madde elde edildi. E.N.:63°C (63°C, Cramer ve Elsching, 1956). Verim %82.40

4)4H-1-Benzopiran-2-(3-metil-fenil)-4-on=3'-metil-flavon (i₃)

13.50 g (0.053 mol) 2-Hidroksi-3'-metil-dibenzoil metan, 120 ml konsantre H₂SO₄ içinde oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Reaksiyon ortamı buz içine boşaltıldı, çökelti süzülerek alındı ve distile su ile iki defa yıkandı, kurutuldu, etanolden kristallendirildi. Krem renkli kristalize bir madde elde edildi. E.N.:108°C (107°C, Cramer ve Elsching, 1956). Verim %60.60

5)2-(3'-Bromometil-fenil)-4H-benzopiran-4-on=3'-bromometil-flavon (k)

3.00 g (0.012 mol) 3'-metil-flavon, 2.14 g (0.012 mol) N-bromo-süksinimid (NBS) ve katalitik miktarda benzoil peroksit 150 ml CCl₄ içinde geri çeviren soğutucu altında 7 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamı sıcakken süzülerek CCl₄ kuruluğa kadar uçurulup ham ürün toluenden kristallendirildi. E.N.:137°C (137°C, Tunçbilek ve Ertan, 1998). Verim %48.10

6)2-(3'-Formil-fenil)-4H-1-benzopiran-4-on=3'-flavon-karboksaldehit (m)

2.70 g (0.0086 mol) 3'-bromometil-flavon ve 2.41 g (0.0172 mol) hegzametilentetramin (HMTA) 35 ml %50 asetik asit içinde geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına 15 ml konsantre HCl ilave edildikten sonra 30 dakika daha ısıtıldı. Soğutulduktan sonra kloroform ile ekstre edildi. Kloroformlu faz, su ile yıkandıktan sonra susuz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup yoğunlaştırıldı. Ham ürün toluenden kristallendirildi. 1.10 g beyaz renkli bir ürün elde edildi. E.N.:168°C (168°C, Tunçbilek ve Ertan, 1998). Verim %51.17

3.6.2. 4'-Flavon Karboksaldehit Sentezi

1)4-Metil benzoil klorür=p-Toluil klorür (i)

25.00 g (0.18 mol) p-toluik asitten hareketle 4 saat ısıtılarak 1a'da verilen yönteme göre sentez edildi. Kalıntı, 2-(4-metil)benzoil-oksi-asetofenon sentezinde kullanıldı.

2)2-(4-Metil)benzoil-oksi-asetofenon=o-(p-Toluil-oksi)-asetofenon(i₁)

27.80 g p-Toluil klorür ile 24.9 g (0.18 mol) o-hidroksi-asetofenondan hareketle 30 dakika ısıtılarak 1b'de verildiği gibi sentez edildi. 37.00 g Beyaz kristalize madde elde edildi. E.N.:101°C (101°C, Cramer ve Elsching, 1956). Verim %74.50

3)2-Hidroksi-4'-metil-dibenzoil metan (i₂)

5.00 g (0.089 mol) KOH havanda toz edildikten sonra 20.00 g (0.079 mol) 2-(4-metil)benzoil-oksi-asetofenon ile 90 ml piridin içinde 60°C'de su banyosunda döner buharlaştırıcıda karıştırılarak 30 dakika ısıtılarak 1c'de verildiği gibi işlemler aynen uygulandı. 16.50 g Sarı renkli madde elde edildi. E.N.:109°C (109°C, Cramer ve Elsching, 1956). Verim %82.50

4)4H-1-Benzopiran-2-(4-metil-fenil)-4-on=4'-metil-flavon (i₃)

16.50 g (0.065 mol) 2-Hidroksi-4'-metil-dibenzoil metan, 150 ml konsantre H₂SO₄ içinde oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Reaksiyon ortamı buz içine boşaltıldı, çökelti süzülerek alındı ve distile su ile iki defa yıkandı, kurutuldu, etanolden kristallendirildi. Krem renkli 12.00 g kristalize bir madde elde edildi. E.N.:114°C (116°C, Cramer ve Elsching, 1956). Verim %78.30

5)2-(4'-Bromometil-fenil)-4H-benzopiran-4-on=4'-bromometil-flavon (k)

1.80 g (0.076 mol) 4'-metil-flavon, 1.36 g (0.076 mol) N-bromosüksinimid (NBS) ve katalitik miktarda benzoil peroksit 90 ml CCl₄ içinde geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtıldı. 1e'de verilen işlemler aynen tekrarlandı. 1.60 g hafif krem renkli bir madde elde edildi. E.N.:139°C (139°C, Tunçbilek ve Ertan, 1998). Verim %67.50

6)2-(4'-Formil-fenil)-4H-1-benzopiran-4-on=4'-flavon-karboksaldehit (m)

2.90 g (0.0092 mol) 4'-bromometil-flavon ve 2.52 g (0.018 mol) HMTA, 40 ml %50 asetik asit içinde geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına 20 ml konsantre HCl ilave edildikten sonra 30 dakika daha ısıtıldı. Sonrasında 1f'deki işlemler aynen tekrarlandı. 1.23 g beyaz renkli bir madde elde edildi. E.N.:165°C (165°C, Tunçbilek ve Ertan, 1998). Verim %53.27

3.7. 2,4-TZD ve 2-Tiyohidantoin halkalarının sentezi

a) 2,4-TZD sentezi

10.00 g (0.106 mol) Kloroasetik asit, 8.055 g (0.106 mol) tiyoüre ile 10 ml su içinde 40 saat 100°C'de ısıtıldı. Süre sonunda

b) 2-Tiyohidantoin sentezi

b₁) 1-Asetil-2-tiyohidantoin

8.00 g (0.107 mol) Glisin, asetik asit anhidriti içinde 10.35 g (0.107 mol) potasyum tiyosiyanat ile 30 dakika kaynar su banyosunda döner buharlaştırıcıda ısıtıldıktan sonra 100 ml buzlu su içine boşaltıldı, süzüldü, açık havada kurutuldu. Sarı renkli 6.50 g ürün elde edildi. E.N.:175°C (175-176°C, Johnson ve Nicolet, 1911). Verim %38.57

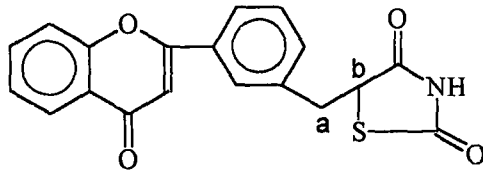
b₂) 2-Tiyohidantoin

5.00 g (0.032 mol) 1-asetil-2-tiyohidantoin, konsantre HCl ile kaynar subanyosunda döner buharlaştırıcıda 15 dakika ısıtıldıktan sonra kuruluğa kadar uçuruldu. Kalıntı, etanolden kristallendirildi. Açık kahve renkli kristal halde 3.23 g ürün elde edildi. E.N.:228-229°C (229-231°C, Johnson ve Nicolet, 1911). Verim %88.00

3.8.Flavon molekülünün 3' veya 4'-konumunda 2,4-TZD ve analog halkalar içeren türevlerin sentezi

3.8.1.Flavon molekülünün 3'-konumunda 2,4-TZD ve analog halkalar içeren türevler

1)5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benzil]-2,4-TZD (II1*)



0.565 g 2,4-TZD (4.82 mmol) 50 ml kuru THF içinde çözüldü. -78°C'ye soğutularak argon gazı altında 6.03 ml n-butililyum (1.6 M

* II1 ve III1 Kodlu bileşiklerin sentezleri için laboratuvar olanaklarından yararlandığımız ODTÜ Kimya Bölümü Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Ayhan S. DEMİR ve Yard. Doç. Dr. Metin ZORA'ya içten teşekkürlerimizi sunarız.

(n-hekzan içinde çözelti), 9.64 mmol) 15 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon ortamı 0°C'ye getirilerek 30 dakika karıştırıldı. Tekrar reaksiyon ortamı -78°C'ye soğutularak argon gazı altında 1.50 g (4.82 mmol) 3'-bromometil-flavon katı halde ilave edildi. 30 dakika -78°C'de argon gazı altında karıştırıldıktan sonra reaksiyon ortamı oda sıcaklığına getirilerek 2 saat argon gazı altında karıştırıldı. Süre sonunda 10 ml %5'lik H₂SO₄ ilave edildikten sonra üç defa kloroform ile ekstre edildi. Kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldıktan sonra kalıntı üzerine 50 ml %5'lik NaHCO₃ çözeltisi ilave edildi ve kloroform ile ekstre edildi. NaHCO₃ fazı, konsantre HCl ile asitlendirildikten sonra üç defa kloroform ile ekstre edildi. Kloroform fazı, susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak hekzan:etilasetat (1:2) kullanıldı. 0.40 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.N.:233°C. Verim:%23.63

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.25, D:0.75

Elementel Analiz (C₁₉H₁₃NO₄S)

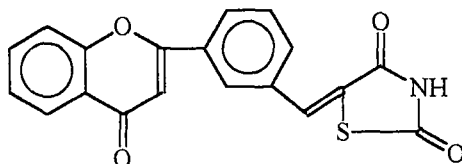
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	64.96	3.70	3.99	9.11
Bulunan	64.86	3.43	3.73	8.73

IR Spektrumu cm⁻¹: 1744, 1699 (C=O gerilimi (2,4-TZD)), 1621 (γ-piron C=O gerilimi), 1590 (C=C gerilimi), 1569 (NH eğilimi)

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃) (Spektrum 2.10, Sayfa 112): 3.35 (dd, 1H, a), 3.65 (dd, 1H, a), 4.64 (dd, 1H, b), 6.86(s, 1H, 3-H), 7.45 (ddd, 2H, 6, 4'-H), 7.54 (ddd, 1H, j_{5',4'}=j_{5',6'}=7.81 Hz, 5'-H), 7.63 (d, 1H, j_{6',5'}=8.28 Hz, 6'-H), 7.75 (ddd, 1H, 7-H), 7.84 (s, 1H, 2'-H), 7.90 (d, 1H, j_{8,7}=7.95, 8-H), 8.10 (yaygın singlet, 1H, NH), 8.38 (dd, 1H, 5-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.43, Sayfa 134):
351 (M⁺), 352 (M+1), 353 (M+2), 308, 288, 279, 261, 235, 221, 194,
120, 117 (%100), 105, 101, 92, 72, 71, 70, 64

2)5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-TZD (II2)



0.20 g (0.8 mmol) 3'-flavon-karboksaldehit, 0.094 g (0.8 mmol) 2,4-TZD ve 0.109 g (0.8 mmol) CH₃COONa, 2 ml asetik asit içinde 140-150°C'de 12 saat ısıtıldı. Katı haldeki ham ürün DMF'den kristallendirildi. Açık krem renkli 0.19 g ürün elde edildi. E.N.:339°C. Verim %68.05

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.31, C:0.29

Elementel Analiz (C₁₉H₁₁NO₄S)

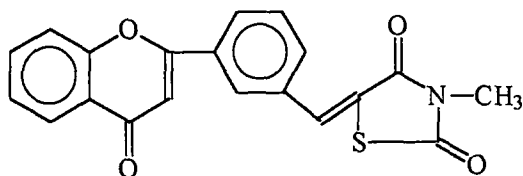
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	65.33	3.15	4.01	9.16
Bulunan	64.88	2.78	4.05	8.87

IR Spektrumu cm⁻¹: 3100 (NH gerilimi), 1751, 1713 (C=O gerilimi (2,4-TZD)), 1627 (γ-piron C=O gerilimi), 1607 (C=C gerilimi), 1571 (NH eğilimi)

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃+DMSO-d₆):6.85 (s, 1H, 3-H), 7.41 (ddd, 1H, 6-H), 7.63 (m, 4H, 8, 4', 5', 6'-H), 7.78 (d, 1H, 7-H), 7.94 (d, 1H, 5-H), 8.10 (s, 1H, 2'-H), 8.2 (s, 1H, =CH)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.34, Sayfa 129):
349 (M⁺), 350 (M+1), 351 (M+2), 321, 305, 288, 278, 261, 221, 120,
105, 101, 92 (%100), 72, 71, 70

3)3-Metil-5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-TZD (II3)



0.075 g (0.22 mmol) II2 ve 0.023 g (0.22 mmol) susuz Na_2CO_3 5 ml DMF içinde çözüldü. Karışıma, 0.03 ml (0.43 mmol) metiliyodür ilave edilerek 40°C 'de 3 saat karıştırıldı. 20 ml Buzlu su üzerine boşaltıldı. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak hekzan:kloroform (1:1) kullanıldı. Beyaz renkli 0.075 g ürün elde edildi. E.N.: 250°C . Verim %96.14

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.32, C:0.46

Elementel Analiz ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$)

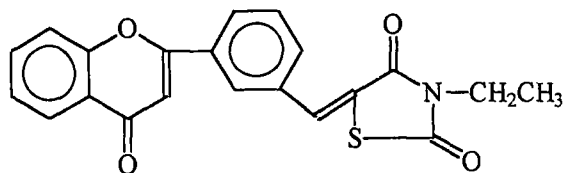
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	66.15	3.58	3.85	8.81
Bulunan	66.47	3.13	3.80	7.86

IR Spektrumu cm^{-1} : 1763, 1763 (C=O gerilimi (2,4-TZD)), 1646 (γ -piron C=O gerilimi), 1603 (C=C gerilimi)

^1H NMR Spektrumu δ ppm ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$): 3.19 (s, 3H, CH_3), 7.05 (s, 1H, 3-H), 7.50 (ddd, 1H, $j_{6,5}=j_{6,7}=6.96$ Hz, 6-H), 7.77 (m, 4H, 8, 4', 5', 6'-H), 8.12 (dd, 1H, $j_{5,6}=7.96$ Hz, $j_{5,7}=1.39$ Hz, 5-H), 8.17 (m, 2H, 2', 7-H), 8.33 (s, 1H, =CH)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.37, Sayfa 131): 363 (M^+), 364 ($\text{M}+1$), 365 ($\text{M}+2$), 278, 277, 221, 120, 105, 101, 92, 85, 83 (%100)

4)3-Etil-5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-TZD (II4)



0.05 g (0.14 mmol) II2 ve 0.016 g (0.14 mmol) susuz Na_2CO_3 5 ml DMF içinde çözüldü. Karışıma, 0.03 ml (0.37 mmol) etiliyodür ilave edilerek 40°C'de 3 saat karıştırıldı. 20 ml Buzlu su üzerine boşaltıldı. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak hekzan:kloroform (1:1) kullanıldı. Beyaz renkli 0.04 g ürün elde edildi. E.N.:229°C. Verim %74.06

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.30, C:0.85

Elementel Analiz ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$)

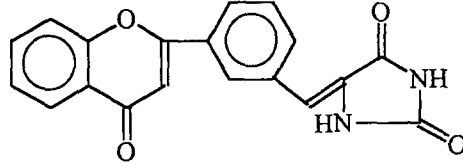
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	66.84	3.97	3.71	8.48
Bulunan	67.07	3.94	3.63	7.91

IR Spektrumu cm^{-1} (Spektrum 2.2, Sayfa 104): 1735, 1678 (C=O gerilimi (2,4-TZD)), 1646 (γ -piron C=O gerilimi), 1608 (C=C gerilimi)

^1H NMR Spektrumu δ ppm ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) (Spektrum 2.16, Sayfa 116): 1.21 (t, 3H, CH_3), 3.74 (q, 2H, CH_2), 7.09 (s, 1H, 3-H), 7.51 (ddd, 1H, $j_{6,5}=j_{6,7}=7.81$, 6-H), 7.74-7.85 (m, 4H, 8, 4', 5, 6'-H), 8.08 (dd, 1H, $j_{7,6}=j_{7,8}=7.97$ Hz, $j_{7,5}=1.43$ Hz, 7-H), 8.19 (d, 1H, $j_{5,6}=7.74$, 5-H), 8.24 (s, 1H, 2'-H), 8.37 (s, 1H, =CH)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.38, Sayfa 131): 377 (M^+), 378 ($\text{M}+1$), 379 ($\text{M}+2$), 380 ($\text{M}+3$), 278, 221, 120, 105, 101, 99, 92 (%100), 70

5)5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-imidazolidindion (II5)



0.10 g (0.4 mmol) 3'-flavon-karboksaldehit, 0.04 g (0.4 mmol) 2,4-imidazolidindion ve 0.055 g (0.4 mmol) CH₃COONa, 1 ml asetik asit içinde 140-150°C'de 12 saat ısıtıldı. Katı haldeki ham ürün DMF'den kristallendirildi. Beyaz renkli 0.12 g ürün elde edildi. E.N.:341-344°C. Verim %90.36

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.23, B:0.22

Elementel Analiz (C₁₉H₁₂N₂O₄, 0.04DMF)

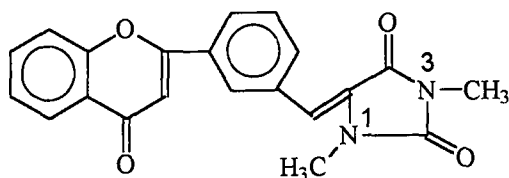
	%C	%H	%N
Hesaplanan	68.50	3.66	8.36
Bulunan	68.15	3.04	8.78

IR Spektrumu cm⁻¹: 3211, 3102 (NH gerilimi), 1751, 1675 (C=O gerilimi (2,4-imidazolidindion)), 1629 (γ-piron C=O gerilimi), 1596 (C=C gerilimi), 1568 (NH eğilimi)

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃+DMSO-d₆) (Spektrum 2.17, Sayfa 116):6.49 (s, 1H, =CH), 7.23 (s, 1H, 3-H), 7.53 (ddd, 1H, j_{6,5}=j_{6,7}=7.43 Hz, 6-H), 7.62 (ddd, 1H, j_{7,6}=j_{7,8}=7.78 Hz, 7-H), 7.85 (m, 3H, 8, 4', 5'-H), 8.03 (d, 1H, j_{6',5'}=7.97 Hz, 6'-H), 8.08 (d, 1H, j_{5,6}=7.80 Hz, 5-H), 8.21 (s, 1H, 2'-H), 10.90 (yaygın singlet, 2H, NH)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.39, Sayfa 132): 332 (M⁺), 288, 261, 221, 120, 105, 101, 92 (%100), 73, 71, 70, 64

6)1,3-Dimetil-5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-imidazolidindion (II6)



0.09 g (0.27 mmol) II5 ve 0.06 g (0.56 mmol) susuz Na_2CO_3 5 ml DMF içinde çözüldü. Karışıma, 0.07 ml (1.12 mmol) metiliyodür ilave edilerek 40°C 'de 3 saat karıştırıldı. 20 ml Buzlu su üzerine boşaltıldı. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak hekzan:kloroform (1:2) kullanıldı. Sarı renkli 0.085 g ürün elde edildi. E.N.: $188-190^\circ\text{C}$. Verim %87.10

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.30, C:0.54

Elementel Analiz ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$)

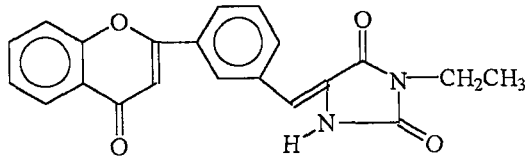
	%C	%H	%N
Hesaplanan	66.99	4.73	7.44
Bulunan	67.39	4.69	7.06

IR Spektrumu cm^{-1} :1769, 1714 (C=O gerilimi (2,4-imidazolidindion)), 1645 (γ -piron C=O gerilimi), 1601 (C=C gerilimi)

^1H NMR Spektrumu δ ppm ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) (Spektrum 2.18, Sayfa 117):2.95 (s, 3H, 1NCH₃), 3.07 (s, 3H, 3NCH₃), 6.88 (s, 1H, =CH), 7.02 (s, 1H, 3-H), 7.49 (ddd, 1H, $j_{6,5}=j_{6,7}=7.71$ Hz, 6-H), 7.58-7.65 (m, 2H, 7, 8-H), 7.73 (d, 1H, $j_{4',5'}=8.22$ Hz, 4'-H), 7.81 (ddd, 1H, $j_{5',4'}=j_{5',6'}=8.50$ Hz, 5'-H), 8.04-8.11 (m, 3H, 2', 6', 5-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.35, Sayfa 129): 360 (M⁺), 361 (M⁺+1), 362 (M⁺+2), 332, 288, 275, 261, 221, 194, 120, 105, 101, 92, 73 (%100), 71, 70

7)3-Etil-5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-imidazolidindion (II7)



0.10 g (0.3 mmol) II5 ve 0.064 g (0.6 mmol) susuz Na_2CO_3 10 ml DMF içinde çözüldü. Karışıma, 0.1 ml (1.2 mmol) etilyodür ilave edilerek 60°C 'de 10 saat karıştırıldı. 20 ml Buzlu su üzerine boşaltıldı. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak hekzan:kloroform (1:3) kullanıldı. Beyaz renkli 0.03 g ürün elde edildi. E.N.: $253-254^\circ\text{C}$. Verim %27.67

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: C:0.33, D:0.80

Elementel Analiz ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$)

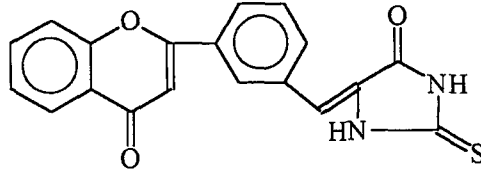
	%C	%H	%N
Hesaplanan	70.00	4.44	7.77
Bulunan	70.16	4.86	7.28

IR Spektrumu cm^{-1} :3244 (NH gerilimi), 1754, 1713 (C=O gerilimi (2,4-imidazolidindion)), 1646 (γ -piron C=O gerilimi), 1605 (C=C gerilimi), 1569 (NH eğilimi)

^1H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3) (Spektrum 2.19, Sayfa 117):1.29 (t, 3H, CH_3), 3.70 (q, 2H, CH_2), 6.81 (s, 1H, =CH), 6.91 (s, 1H, 3-H), 7.42 (ddd, 1H, $j_{6,5}=j_{6,7}=7.50$ Hz, 6-H), 7.54-7.61 (m, 3H, 5', 6', 8-H), 7.70 (ddd, 1H, $j_{7,8}=j_{7,6}=8.58$, $j_{7,5}=1.57$ Hz, 7-H), 7.87 (ddd, 1H, 4'-H), 8.03 (s, 1H, 2'-H), 8.19 (dd, 1H, $j_{5,6}=7.96$ Hz, $j_{5,7}=1.45$ Hz, 5-H), 8.62 (s, 1H, NH)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e:360 (M^+), 361 ($\text{M}+1$), 362 ($\text{M}+2$), 331, 289, 288, 261, 221, 120, 105, 101, 99, 92 (%100), 85

8)5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2-tiyohidantoin (II8)



0.20 g (0.8 mmol) 3'-flavon-karboksaldehit, 0.093 g (0.8 mmol) 2-tiyohidantoin ve 0.109 g (0.8 mmol) CH₃COONa, 2 ml asetik asit içinde 140-150°C'de 14 saat ısıtıldı. Katı haldeki ham ürün DMF'den kristallendirildi. Sarı renkli 0.215 g ürün elde edildi. E.N.:337-339°C. Verim %77.23

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: C:0.28, D:0.79

Elementel Analiz (C₁₉H₁₂N₂O₃S, 0.25H₂O)

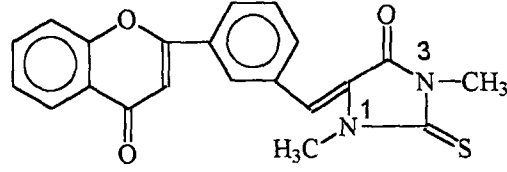
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	64.68	3.55	7.94	9.07
Bulunan	64.57	3.63	7.56	8.51

IR Spektrumu cm⁻¹: 3064 (NH gerilimi), 1719 (C=O gerilimi (2-tiyohidantoin)), 1624 (γ-piron C=O gerilimi), 1602 (C=C gerilimi), 1570 (NH eğilimi), 1501 (C=S gerilimi (2-tiyohidantoin))

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃+DMSO-d₆) (Spektrum 2.20, Sayfa 118):6.49 (s, 1H, =CH), 7.20 (s, 1H, 3-H), 7.42 (ddd, 1H, j_{6,5}=j_{6,7}=7.81 Hz, 6-H), 7.54 (ddd, 1H, j_{7,6}=j_{7,8}=7.84 Hz, 7-H), 7.63 (d, 1H, j_{4',5'}=8.11 Hz, 4'-H), 7.71-7.76 (m, 2H, 5', 6'-H), 7.95 (d, 1H, j_{8,7}=7.86 Hz, 8-H), 8.09 (dd, 1H, j_{5,6}=7.89 Hz, j_{5,7}=1.51 Hz, 5-H), 8.17 (s, 1H, 2'-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.40, Sayfa 132): 348 (M⁺), 349 (M⁺+1), 350 (M⁺+2), 288, 278, 261, 221, 194, 120, 105, 101, 92, 73 (%100), 70

9) 1,3-Dimetil-5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2-tiyohidantoin (II9)



0.10 g (0.29 mmol) II8 ve 0.062 g (0.58 mmol) susuz Na_2CO_3 5 ml DMF içinde çözüldü. Karışıma, 0.072 ml (1.15 mmol) metiliyodür ilave edilerek 40°C'de 3 saat karıştırıldı. 20 ml Buzlu su üzerine boşaltıldı. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak hekzan:kloroform (1:2) kullanıldı. Sarı renkli 0.09 g ürün elde edildi. E.N.:271-272°C. Verim %83.30

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: B:0.38, C:0.72

Elementel Analiz ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 0.15 CHCl_3 , 0.8n- C_6H_{14})

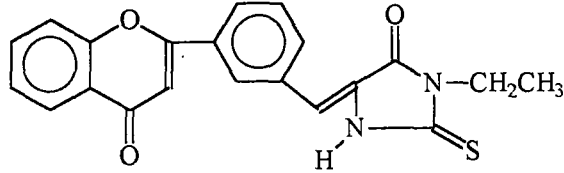
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	67.30	5.91	6.05	6.91
Bulunan	67.38	5.56	5.73	6.49

IR Spektrumu cm^{-1} :1709 (C=O gerilimi (2-tiyohidantoin)), 1639 (γ -piron C=O gerilimi), 1610 (C=C gerilimi), 1499 (C=S gerilimi (2-tiyohidantoin))

^1H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3 +DMSO- d_6) (Spektrum 2.21, Sayfa 118):2.83 (s, 3H, 1NCH₃), 3.17 (s, 3H, 3NCH₃), 6.91 (s, 1H, =CH), 6.95 (s, 1H, 3-H), 7.47 (ddd, 1H, $j_{6,5}=j_{6,7}=7.22$ Hz, 6-H), 7.61 (ddd, 1H, $j_{7,6}=j_{7,8}=7.86$ Hz, 7-H), 7.66 (d, 1H, $j_{4',5'}=8.22$ Hz, 4'-H), 7.78 (ddd, 1H, $j_{5',4'}=j_{5',6'}=8.43$ Hz, 5'-H), 8.00 (d, 1H, 6'-H), 8.12 (d, 1H, $j_{5,6}=7.83$ Hz, 5-H), 8.32 (d, 1H, $j_{8,7}=7.74$ Hz, 8-H), 8.97 (s, 1H, 2'-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.29, Sayfa 126):
376 (M+), 377 (M+1), 378 (M+2), 347, 302, 288, 279, 275, 261, 221,
120, 105, 101, 92, 85, 83 (%100), 71, 70

10)3-Etil-5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2-tiyohidantoin (II10)



0.10 g (0.29 mmol) II8 ve 0.062 g (0.58 mmol) susuz Na₂CO₃ 5 ml DMF içinde çözüldü. Karışıma, 0.09 ml (1.15 mmol) etiliyodür ilave edilerek 40°C'de 5 saat karıştırıldı. 20 ml Buzlu su üzerine boşaltıldı. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak kloroform kullanıldı. Sarı renkli 0.06 g ürün elde edildi. E.N.:237-239°C. Verim %55.53

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.32, C:0.38

Elementel Analiz (C₂₁H₁₆N₂O₃S, 0.01H₂O)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	66.98	4.25	7.44	8.50
Bulunan	66.90	3.50	7.45	7.91

IR Spektrumu cm⁻¹: 3071 (NH gerilimi), 1710 (C=O gerilimi (2-tiyohidantoin)), 1647 (γ-piron C=O gerilimi), 1602 (C=C gerilimi), 1564 (NH eğilimi), 1506 (C=S gerilimi (2-tiyohidantoin))

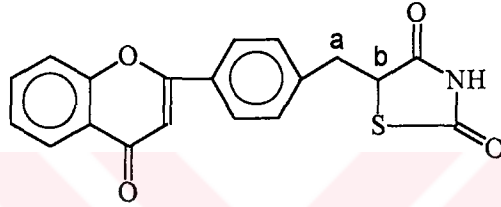
¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃) (Spektrum 2.22, Sayfa 119):
1.62 (t, 3H, CH₃), 3.46 (q, 2H, CH₂), 6.92 (s, 1H, =CH), 6.98 (s, 1H, 3-H), 7.47 (ddd, 1H, j_{6,5}=j_{6,7}=7.58 Hz, 6-H), 7.58-7.61 (m, 2H, 4', 5'-H), 7.74 (ddd, 1H, j_{6',5'}=7.02 Hz, j_{6',4'}=j_{6',2'}=1.21 Hz, 6'-H), 7.95 (d, 1H, j_{7,8}=j_{7,6}=7.89 Hz, 7-H), 8.15 (d, 1H, j_{8,7}=7.75 Hz, 8-H), 8.28 (dd, 1H,

$j_{5,6}=7.87$ Hz, $j_{5,7}=1.49$ Hz, 5-H), 8.50 (yaygın singlet, 1H, NH), 9.03 (s, 1H, 2'-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e:376 (M+), 377 (M+1), 378 (M+2), 348, 289, 288, 261, 221, 193, 120, 105, 101, 99, 92, 70, 64, 59.9 (%100)

3.8.2.Flavon molekülünün 4'-konumunda 2,4-TZD ve analog halkalar içeren türevler

11)5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benzil]-2,4-TZD (III1)



0.377 g 2,4-TZD (3.2 mmol) 50 ml kuru THF içinde çözüldü. -78°C 'ye soğutularak argon gazı altında 4.03 ml n-butillityum (1.6 M (n-hekzan içinde çözelti), 6.44 mmol) 15 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon ortamı 0°C 'ye getirilerek 30 dakika karıştırıldı. Tekrar reaksiyon ortamı -78°C 'ye soğutularak argon gazı altında 1.0 g (3.2 mmol) 4'-bromometil-flavon katı halde ilave edildi. Saflaştırma işlemleri II1'deki gibi yapılarak beyaz renkli 0.15 g ürün elde edildi. E.N.:194-198°C. Verim %13.30

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.32, D:0.76

Elementel Analiz ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$, $0.8\text{H}_2\text{O}$)

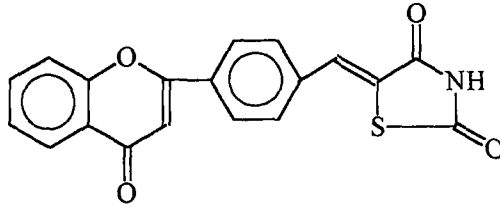
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	62.39	3.99	3.83	8.75
Bulunan	62.34	3.98	3.25	7.45

IR Spektrumu cm^{-1} : 3481 (NH gerilimi), 1747, 1708 (C=O gerilimi (2,4-TZD)), 1623 (γ -piron C=O gerilimi), 1567 (NH eğilimi)

^1H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO-d_6): 3.25 (dd, 1H, a), 3.46 (dd, 1H, a), 4.95 (dd, 1H, b), 7.00 (s, 1H, 3-H), 7.45 (d, 2H, 3', 5'-H), 7.40-7.80 (m, 3H, 6, 7, 8-H), 8.00 (dd, 1H, 5-H), 8.05 (d, 2H, 2', 6'-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.44, Sayfa 134): 351 (M^+), 352 (M^+1), 353 (M^+2), 323, 308, 290, 235 (%100), 221, 194, 120, 101, 92, 74, 73, 69, 64

12)5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-TZD (III2)



0.50 g (2.0 mmol) 4'-flavon-karboksaldehit, 0.234 g (2.0 mmol) 2,4-TZD ve 0.272 g (2.0 mmol) CH_3COONa , 5 ml asetik asit içinde $140-150^\circ\text{C}$ 'de 15 saat ısıtıldı. Katı haldeki ham ürün DMF'den kristallendirildi. Sarı renkli 0.40 g ürün elde edildi. E.N.: $305-307^\circ\text{C}$. Verim %57.30

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.39, C:0.30

Elementel Analiz ($\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$, $1.0\text{H}_2\text{O}$)

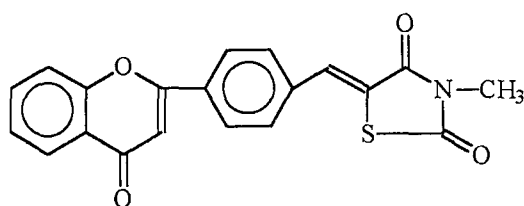
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	62.13	3.54	3.81	8.72
Bulunan	62.35	3.22	3.93	8.89

IR Spektrumu cm^{-1} (Spektrum 2.3, Sayfa 104): 3221 (NH gerilimi), 1762, 1738 ($\text{C}=\text{O}$ gerilimi (2,4-TZD)), 1650 (γ -piron $\text{C}=\text{O}$ gerilimi), 1620 ($\text{C}=\text{C}$ gerilimi), 1568 (NH eğilimi)

^1H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO- d_6): 7.10 (s, 1H, 3-H), 7.45 (ddd, 1H, 6-H), 7.75 (d, 2H, 3', 5'-H), 7.70-7.80 (m, 2H, 7, 8-H), 7.80 (s, 1H, =CH), 8.05 (d, 1H, 5-H), 8.20 (d, 2H, 2', 6'-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.31, Sayfa 127): 349 (M+), 350 (M+1), 351 (M+2), 321, 27 (%100), 221, 120, 101, 92, 71, 70, 64

13)3-Metil-5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-TZD (III3)



0.10 g (0.29 mmol) III2 ve 0.03 g (0.29 mmol) susuz Na_2CO_3 10 ml DMF içinde çözüldü. Karışıma, 0.04 ml (0.64 mmol) metiliyodür ilave edilerek 40°C 'de 3 saat karıştırıldı. 20 ml Buzlu su üzerine boşaltıldı. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak hekzan:kloroform (1:3) kullanıldı. Beyaz renkli 0.10 g ürün elde edildi. E.N.: 250°C . Verim:%96.00

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.37, E:0.20

Elementel Analiz ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$, $0.6\text{H}_2\text{O}$)

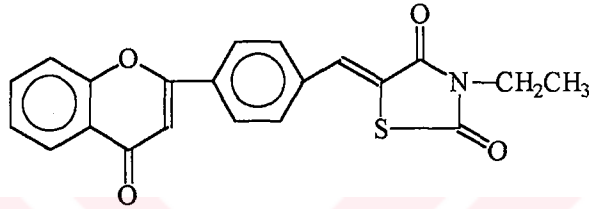
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	64.20	3.79	3.74	8.56
Bulunan	63.86	3.28	3.78	8.29

IR Spektrumu cm^{-1} : 1737, 1694 (C=O gerilimi (2,4-TZD)), 1651 (γ -piron C=O gerilimi), 1605 (C=C gerilimi)

^1H NMR Spektrumu δ ppm (DMSO- d_6): 3.10 (s, 3H, CH_3), 7.15 (s, 1H, 3-H), 7.50 (ddd, 1H, 6-H), 7.80 (s, 1H, =CH), 7.80-8.30 (m, 7H, 5, 7, 8&2', 3', 5', 6'-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.32, Sayfa 128): 363 (M^+), 364 ($\text{M}+1$), 365 ($\text{M}+2$), 335, 305, 278 (%100), 277, 221, 120, 92, 87, 64

14)3-Etil-5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-TZD (III4)



0.10 g (0.29 mmol) III2 ve 0.035 g (0.29 mmol) susuz Na_2CO_3 10 ml DMF içinde çözüldü. Karışıma, 0.046 ml (0.58 mmol) etiliyodür ilave edilerek 40°C 'de 3 saat karıştırıldı. 20 ml Buzlu su üzerine boşaltıldı. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak kloroform:izopropanol (1:0.1) kullanıldı. Beyaz renkli 0.09 g ürün elde edildi. E.N.: $274-276^\circ\text{C}$. Verim %83.32

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.44, C:0.58

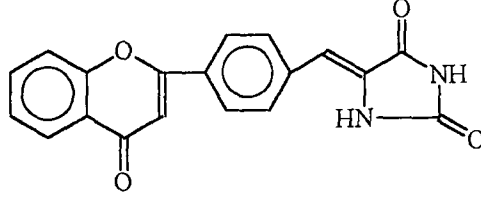
Elementel Analiz ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$, 0.2(CH_3) $_2$ CHOH, 0.4 H_2O)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	65.42	4.39	3.53	8.08
Bulunan	65.73	4.79	3.30	8.12

IR Spektrumu cm^{-1} : 1742, 1682 ($\text{C}=\text{O}$ gerilimi (2,4-TZD)), 1638 (γ -piron $\text{C}=\text{O}$ gerilimi), 1602 ($\text{C}=\text{C}$ gerilimi)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.33, Sayfa 128):
377 (M+), 378 (M+1), 379 (M+2), 380 (M+3), 278 (%100), 221, 194, 120, 105, 101, 99, 92, 70

15)5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-imidazolidindion (III5)



0.75 g (3.0 mmol) 4'-flavon-karboksaldehit, 0.3 g (3.0 mmol) 2,4-imidazolidindion ve 0.409 g (3.0 mmol) CH₃COONa, 6 ml asetik asit içinde 140-150°C'de 13 saat ısıtıldı. Katı haldeki ham ürün DMF'den kristallendirildi. Beyaz renkli 0.70 g ürün elde edildi. E.N.:342-345°C. Verim %70.28

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: D:0.47, E:0.10

Elementel Analiz (C₁₉H₁₂N₂O₄)

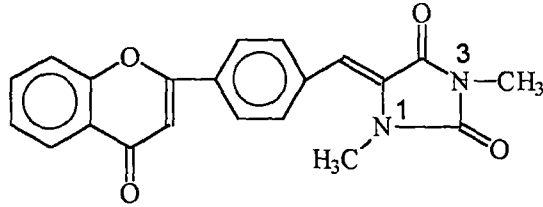
	%C	%H	%N
Hesaplanan	68.67	3.61	8.43
Bulunan	68.52	3.11	8.28

IR Spektrumu cm⁻¹: 3168 (NH gerilimi), 1778, 1724 (C=O gerilimi (2,4-imidazolidindion)), 1634 (γ-piron C=O gerilimi), 1602 (C=C gerilimi), 1568 (NH eğilimi)

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃+DMSO-d₆) (Spektrum 2.11, Sayfa 113):6.42 (s, 1H, =CH), 6.88 (s, 1H, 3-H), 7.42 (ddd, 1H, j_{6,5}=j_{6,7}=7.75 Hz, 6-H), 7.7 (m, 4H, 3', 5', 7, 8-H), 7.94 (s, 1H, HCON(Me)₂), 7.98 (d, 2H, j_{2',3'}=j_{6',5'}=8.36 Hz, 2', 6'-H), 8.08 (dd, 1H, j_{5,6}=7.91 Hz, j_{5,7}=1.36 Hz, 5-H), 10.8 (yaygın singlet, 2H, NH)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e:332 (M+), 304, 288, 261, 221, 194, 120, 105, 101, 92 (%100), 71, 70, 64

16)1,3-Dimetil-5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-imidazolidindion (III6)



0.10 g (0.3 mmol) III5 ve 0.065 g (0.61 mmol) susuz Na₂CO₃ 10 ml DMF içinde çözüldü. Karışıma, 0.075 ml (1.2 mmol) metiliyodür ilave edilerek 40°C'de 3 saat karıştırıldı. 20 ml Buzlu su üzerine boşaltıldı. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak kloroform kullanıldı. Sarı renkli 0.105 g ürün elde edildi. E.N.:206-209°C. Verim %96.83

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri:A:0.45, C:0.47

Elementel Analiz (C₂₁H₁₆N₂O₄, 0.05CHCl₃)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	69.02	4.38	7.65
Bulunan	68.97	4.34	7.58

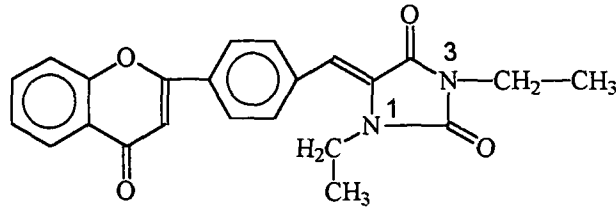
IR Spektrumu cm⁻¹:1764, 1714 (C=O gerilimi (2,4-imidazolidindion)), 1641 (γ-piron C=O gerilimi), 1602 (C=C gerilimi)

¹H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl₃+DMSO-d₆) (Spektrum 2.12, Sayfa 113):2.97 (s, 3H, 1NCH₃), 3.07 (s, 3H, 3NCH₃), 6.84 (s, 1H, =CH), 6.94 (s, 1H, 3-H), 7.45 (ddd, 1H, j_{6,5}=j_{6,7}=7.61 Hz, 6-H), 7.54 (d, 2H, j_{3',2'}=j_{5',6'}=8.32 Hz, 3', 5'-H), 7.68 (d, 1H, j_{8,7}=8.24 Hz, 8-H), 7.79 (ddd, 1H, j_{7,6}=j_{7,8}=8.55 Hz, j_{7,5}=1.61 Hz, 7-H), 8.01 (s, 1H,

$\text{HCON}(\text{Me})_2$, 8.07 (d, 2H, $j_{2',3'}=j_{6',5'}=8.37$ Hz, 2', 6'-H), 8.10 (dd, 1H, $j_{5,6}=7.92$ Hz, $j_{5,7}=1.52$ Hz, 5-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.36, Sayfa 130):
360 (M+), 361 (M+1), 362 (M+2), 332, 275, 261, 221, 120, 105, 101, 92 (%100), 85, 70, 64

17)1,3-Dietil-5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-imidazolidindion (III7)



0.10 g (0.3 mmol) III5 ve 0.064 g (0.6 mmol) susuz Na_2CO_3 10 ml DMF içinde çözüldü. Karışıma, 0.1 ml (1.2 mmol) etiliyodür ilave edilerek 60°C 'de 5 saat karıştırıldı. 20 ml Buzlu su üzerine boşaltıldı. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak kloroform kullanıldı. Sarı renkli 0.10 g ürün elde edildi. E.N.: $175-178^\circ\text{C}$. Verim %85.57

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.47, C:0.71

Elementel Analiz ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$, $0.5\text{H}_2\text{O}$)

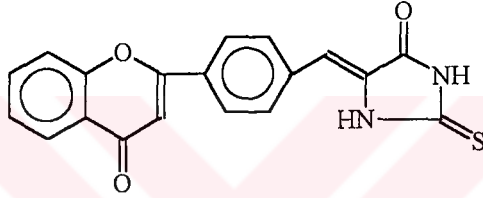
	%C	%H	%N
Hesaplanan	69.52	5.29	7.05
Bulunan	69.53	5.36	6.86

IR Spektrumu cm^{-1} : 1770, 1719 (C=O gerilimi (2,4-imidazolidindion)), 1637 (γ -piron C=O gerilimi), 1602 (C=C gerilimi)

^1H NMR Spektrumu δ ppm (CDCl_3) (Spektrum 2.13, Sayfa 114):
 0.85 (t, 3H, $1\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 1.32 (t, 3H, $3\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 3.66 (q, 2H, 1NCH_2),
 3.72 (q, 2H, 3NCH_2), 6.89 (s, 1H, =CH), 6.95 (s, 1H, 3-H), 7.50 (m,
 3H, 6, 3', 5'-H), 7.61 (d, 1H, $j_{8,7}=7.97$ Hz, 8-H), 7.74 (ddd, 1H,
 $j_{7,6}=j_{7,8}=7.15$ Hz, $j_{7,5}=1.67$ Hz, 7-H), 8.00 (d, 2H, $j_{2',3'}=j_{6',5'}=8.41$ Hz, 2',
 6'-H), 8.27 (dd, 1H, $j_{5,6}=7.96$ Hz, $j_{5,7}=1.61$ Hz, 5-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e:388 (M^+), 389 ($\text{M}+1$), -289,
 261, 221, 120, 105, 101, 100, 92 (%100)

18)5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2-tiyohidantoin
 (III8)



0.30 g (1.2 mmol) 4'-flavon-karboksaldehit, 0.14 g (1.2 mmol) 2-tiyohidantoin ve 0.164 g (1.2 mmol) CH_3COONa , 3 ml asetik asit içinde $140-150^\circ\text{C}$ 'de 14 saat ısıtıldı. Katı haldeki ham ürün DMF'den kristallendirildi. Sarı renkli 0.38 g ürün elde edildi. E.N.: $342-344^\circ\text{C}$. Verim %91.00

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: C:0.29, D:0.75

Elementel Analiz ($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $0.45\text{H}_2\text{O}$)

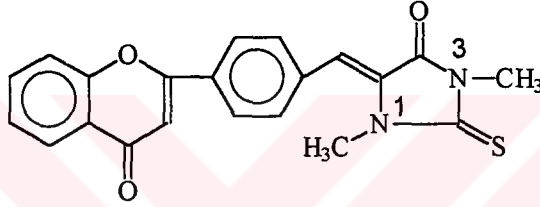
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	64.03	3.62	7.86	8.98
Bulunan	64.43	4.05	8.05	8.68

IR Spektrumu cm^{-1} : 3109 (NH gerilimi), 1763, 1744 ($\text{C}=\text{O}$ gerilimi (2-tiyohidantoin)), 1622 (γ -piron $\text{C}=\text{O}$ gerilimi), 1587 ($\text{C}=\text{C}$ gerilimi), 1587, 1568 (NH eğilimi), 1519 ($\text{C}=\text{S}$ gerilimi (2-tiyohidantoin))

^1H NMR Spektrumu δ ppm ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) (Spektrum 2.14, Sayfa 114): 6.45 (s, 1H, =CH), 6.91 (s, 1H, 3-H), 7.41 (ddd, 1H, $j_{6,5}=j_{6,7}=7.81$ Hz, 6-H), 7.65 (d, 1H, $j_{8,7}=8.33$ Hz, 8-H), 7.74 (ddd, 1H, $j_{7,6}=j_{7,8}=7.07$ Hz, 7-H), 7.85 (d, 2H, $j_{3',2'}=j_{5',6'}=8.39$ Hz, 3', 5'-H), 7.93 (s, 1H, $\text{HCON}(\text{Me})_2$), 7.99 (d, 2H, $j_{2',3'}=j_{6',5'}=8.40$ Hz, 2', 6'-H), 8.07 (d, 1H, $j_{5,6}=7.16$ Hz, 5-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.41, Sayfa 133): 348 (M⁺), 261, 221, 120, 105, 101, 92, 73, 70, 62.75 (%100)

19)1,3-Dimetil-5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2-tiyohidantoin (III9)



0.10 g (0.29 mmol) III8 ve 0.062 g (0.58 mmol) susuz Na_2CO_3 10 ml DMF içinde çözüldü. Karışıma, 0.072 ml (1.15 mmol) metiliyodür ilave edilerek 40°C 'de 3 saat karıştırıldı. 20 ml Buzlu su üzerine boşaltıldı. Oluşan çökelti süzülerek alındı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bunun için Silikagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM), mobil faz olarak hekzan:kloroform (1:3) kullanıldı. Sarı renkli 0.1 g ürün elde edildi. E.N.: $248-251.5^\circ\text{C}$. Verim %92.55

Çözücü sistemleri ve R_f değerleri: A:0.47, B:0.24

Elementel Analiz ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $0.2\text{H}_2\text{O}$)

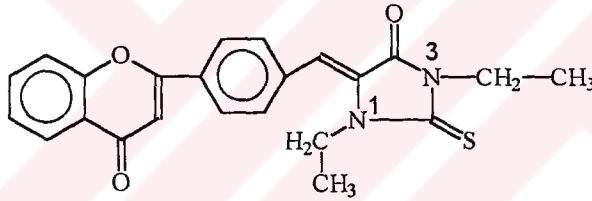
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	66.38	4.32	7.37	8.43
Bulunan	66.29	4.41	6.97	8.52

IR Spektrumu cm^{-1} : 1708 (C=O gerilimi (2- tiyohidantoin)), 1633 (γ -piron C=O gerilimi), 1602 (C=C gerilimi), 1496 (C=S gerilimi (2-tiyohidantoin))

^1H NMR Spektrumu δ ppm ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) (Spektrum 2.15, Sayfa 115): 2.76 (s, 3H, 1NCH_3), 3.12 (s, 3H, 3NCH_3), 6.87 (s, 1H, =CH), 6.95 (s, 1H, 3-H), 7.44 (ddd, 1H, $j_{6,5}=j_{6,7}=7.68$ Hz, 6-H), 7.69 (d, 1H, $j_{8,7}=8.30$ Hz, 8-H), 7.78 (ddd, 1H, $j_{7,6}=j_{7,8}=8.49$ Hz, $j_{7,5}=1.50$ Hz, 7-H), 8.07 (s, 1H, $\text{HCON}(\text{Me})_2$), 8.08 (m, 3H, 3', 5', 5'-H), 8.33 (d, 2H, $j_{2',3'}=j_{6',5'}=8.53$ Hz, 2', 6'-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.30, Sayfa 126): 376 (M^+), 377 (M^+1), 378 (M^+2), 288, 261, 221, 120, 101, 92, 87.92 (%100), 64

20) 1,3-Dietil-5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2-tiyohidantoin (III10)



0.10 g (0.29 mmol) III8 ve 0.062 g (0.58 mmol) susuz Na_2CO_3 10 ml CH_2Cl_2 (4.45 mmol) etilivedür ilave

Elementel Analiz ($C_{23}H_{20}N_2O_3S$, 0.3n- C_6H_{14})

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	69.24	5.63	6.51	7.45
Bulunan	69.58	5.31	5.85	7.92

IR Spektrumu cm^{-1} : 1715 (C=O gerilimi (2- tiyohidantoin)), 1643 (γ -piron C=O gerilimi), 1602 (C=C gerilimi), 1488 (C=S gerilimi (2-tiyohidantoin))

1H NMR Spektrumu δ ppm ($CDCl_3$ +DMSO- d_6): 1.25 (t, 3H, $1NCH_2CH_3$), 1.55 (t, 3H, $3NCH_2CH_3$), 3.42 (q, 2H, $1NCH_2$), 3.63 (q, 2H, $3NCH_2$), 6.90 (s, 1H, =CH), 6.98 (s, 1H, 3-H), 7.48 (ddd, 1H, 6-H), 7.72 (d, 1H, 8-H), 7.80 (d, 1H, 7-H), 8.09 (m, 3H, 3', 5', 5-H), 8.36 (d, 2H, 2', 6'-H)

Kütle Spektrumu, EI (70 EV), m/e (Spektrum 2.42, Sayfa 133): 404 (M^+), 405 ($M+1$), 406 ($M+2$), 407 ($M+3$), 302, 289, 261, 221, 120, 101, 99, 92, 70, 64, 59.74 (%100)

3.9.BİYOLOJİK DENEYLER*

YÖNTEM

Hücre Kültürü:

Dr. C. Wollheim (Cenova, İSVİÇRE) tarafından sağlanan INS-1 hücreleri, plastik kültür şişeleri veya mikro-well'lerde 4-6 günde %10 v/v dana⁻ serumu, 100 U/ml penisilin ve 0.1 mg/ml streptomisin ilave edilmiş RPMI ortamında büyütülmüştür (yarı confluence $1-2 \times 10^6$ hücre/ml). Hücreler önceden iki defa yıkanmış ve sonra 10 mM HEPES ve %0.5 sığır serum albumini (KRBH) içeren Krebs-Ringer tamponunda inkübe edilmiştir.

İnsülin Salınımı:

İnsülin salınımının ölçülmesi için mikro-well'lerdeki half-confluent hücreler 37°C'de 90 dakika yukarıda sözü edilen KRBH tamponunda inkübe edilmiştir. Ortama salınan insülin, standart olarak sıçan insülini (Novo Nordisk, Bagsvaerd, DANİMARKA), işaretli bileşik olarak mono-¹²⁵I-Tyr A14-domuz insülini ve Linco (St Louis, AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ) anti-insülin antikorları kullanarak radioimmunoassay ile ölçülmüştür. Veriler, çözücü olarak kullanılan DMF ve DMSO ve etanolün etkileri için düzeltilmiştir.

Sonuçlar:

Multi-well'lerdeki INS-1 hücreleri 3 defa yıkanmış ve 90 dakika 8.3 mM glukoz içeren KRBH tamponunda inkübe edilmiştir. Aşağıda Tablo 3.1.de verilen sonuçlar, 5.6 mM glukoz konsantrasyonunda yüzde insülin salınımı olarak gösterilmiştir. Değerler 3.0 mM glukoz (substimulator konsantrasyon) varlığında ve kontrol olarak glibenklamid ile bulunmuştur. Her bir değer, standart hataları ile birlikte ortalama değerleri göstermektedir. Parantez içindeki değerler bağımsız deney sayısıdır.

* Biyolojik deneyler Münster Üniversitesi, Medisinal Kimya Enstitüsü, Farmakoloji Departmanı, Hittorfstr. 58-62 48149 Münster, ALMANYA'da gerçekleştirilmiştir. Prof. Dr. Verspohl ve ekibine teşekkürlerimizi sunarız.

Tablo 3.1.INS-1 hücrelerinden glukozun neden olduğu insülin salınımında çeşitli bileşiklerin etkisi

Bileşik	<i>İnsülin salınımı</i> (%)
Glukoz [3.0 mM]	62.96±5.68 (11)
Glukoz [5.6 mM]	100±0 (11)
I1 [1 µg/ml]	101.6±1.58 (3)
I1 [10 µg/ml]	160.2±13.3 (3)
I4 [1 µg/ml]	82.84±7.10 (3)
I4 [10 µg/ml]	152.6±14.1 (3)
I6 [1 µg/ml]	53.35±6.18 (3)
I6 [10 µg/ml]	107.5±11.2 (3)
I7 [1 µg/ml]	86.29±13.3 (3)
I7 [10 µg/ml]	124.3±10.4 (3)
III1 [1 µg/ml]	135.5±16.6 (4)
III1 [10 µg/ml]	46.27±14.2 (3)
III2 [1 µg/ml]	55.70±9.51 (3)
III2 [10 µg/ml]	23.79±1.34 (3)
III3 [1 µg/ml]	145.1±18.3 (4)
III3 [10 µg/ml]	156.6±21.3 (3)
III4 [1 µg/ml]	117.9±19.4 (4)
III4 [10 µg/ml]	117.3±13.5 (3)
III5 [1 µg/ml]	105.1±7.47 (4)
III5 [10 µg/ml]	122.8±11.9 (3)
III8 [1 µg/ml]	130.3±4.04 (4)
III8 [10 µg/ml]	137.3±14.5 (3)
III9 [1 µg/ml]	114.3±6.32 (3)
III9 [10 µg/ml]	140.1±11.2 (3)
III10 [1 µg/ml]	96.27±5.78 (3)
III10 [10 µg/ml]	103.8±9.87 (3)
Glibenklamid [1 µg/ml]	210.4±15.6 (11)

4.SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, doğal kaynaklı bazı flavonoid türevlerinin hipoglisemik (Hii ve Howell, 1985; Basnet ve ark., 1993; Ragunathan ve Sulochana, 1994) ve lens aldoz redüktaz enzim inhibisyonu yapıcı etkilerinin varlığı (Varma ve Kinoshita, 1976; Chaudry ve ark., 1983; Okuda ve ark., 1984; Linuma ve ark., 1989; Aida ve ark., 1990) gözönüne alınarak, flavon halkası içeren oral antidiyabetik bileşiklerin geliştirilmesi planlanmıştır. Tedavide kullanılan oral antidiyabetik bileşiklerden güncel önemi olan Sülfonilüre (SÜ) ve 2,4-Tiyazolidindion (2,4-TZD) türevleri incelenmiş ve bünyelerinde flavon içeren SÜ ve 2,4-TZD moleküllerinin sentezi amaçlanmıştır. Böylece hedeflenen

1.Flavonil sülfonilüreler ve

2.Flavonil-2,4-Tiyazolidindion ve *analoglarına*

ulaşabilmek üzere gerekli flavon çekirdeklerinin sentezleri çalışmanın ilk bölümünü oluşturmuştur.

Flavonil sülfonilüre grubu bileşiklere ulaşmak için 3'-flavon sülfonamid bileşiğinin elde edilmesi gerekli olmuştur. Bu bileşik, Baker-Venkataraman yöntemi ile 2-hidroksi-asetofenon başlangıç maddesinden hareketle üç basamakta hazırlanan sübstitüe olmamış flavonun, klorosülfonik asit içindeki reaksiyonu ile ilk kez tarafımızdan elde edilen 3'-flavon sülfonil klorürün, amonyak ile muamelesi sonucu sentez edilebilmiştir. 3'-flavon sülfonil klorür bileşiği, saflaştırılamadığından reaksiyon ortamından izole edilir edilmez sonraki amid oluşum basamağına geçilmiş ve elde edilen amid türevi, fizikokimyasal özellikleri ve spektral değerleri ile kanıtlanmıştır.

Daha sonra, 3'-Flavonsülfonamid'den hareketle flavonil SÜ bileşiklerinin sentezi için üç ayrı yöntem denenmiş ve bunlardan, ilgili flavonsülfonamid bileşiğinin, çözünürlük problemi nedeniyle etilkloroformat ile karbamatı oluşturulduktan sonra ilgili aminlerle reaksiyonunu takiben SÜ yapısına geçiş ve trietilamin içinde ilgili izosiyanatlarla muamele edilerek SÜ yapısına geçiş yönteminde

başarılı olunamamıştır. Sentez işlemi, eşdeğer gram sodyum hidroksit ilave edildikten sonra dioksan:su (1:1) ile çözünürlüğü sağlanan 3'-flavonsülfonamidin ilgili izosiyanatlarla muamele edilmesi sonucu gerçekleştirilerek orjinal 7 kimyasal bileşiğe ulaşılmıştır (II1-II7) (Şema 2.1, Sayfa 96)

3'-Flavonsülfonamid bileşiği renksiz saydam prizmatik kristaller halinde elde edilmiş ve X-Işınları Kırınım Yöntemi ile yapılan analizi ile de bu tür bileşiklerin reseptör uyumu bakımından konformasyonel uygunluklarının tartışılabilmesi ve flavon halkasında sülfonlanmanın 3'-konumdan gerçekleştiğini gösteren ¹H NMR ve Mass analiz bulguları doğrulanmıştır.

Flavonil-2,4-TZD ve analoglarının hazırlanabilmesi için de 3' (veya 4')-bromometil-flavonun Baker-Venkataraman yöntemi ile 5 ayrı basamak sentezi gerekmiştir (Şema 2.2, Sayfa 99).

Sonraki aşamada, flavonun bromometil grubu üzerinden, kloroasetik asit ve tiyoüreden hareketle sentez ettiğimiz 2,4-TZD'nun -78°C'de butil lityum varlığındaki reaksiyonuyla flavon ve 2,4-TZD arasında "metilen" köprüsü bulunan flavonun 3' ve 4' konumlarından sübstitüe olmak üzere 2 orjinal bileşiğe ulaşılmıştır (II1 ve III1).

Flavonun 3' (veya 4')-bromometil grubunun aldehite dönüştürülmesi (Tunçbilek ve Ertan, 1998) ile elde edilen flavon 3' (veya 4')-karboksaldehitin 2,4-TZD, 2,4-imidazolidindion ve 2-tiyohidantoin ile Knoevenagel kondensasyonu sonucu (DeLima ve ark., 1992) flavon ve sözü edilen heterosiklik halkaların 5. konumu arasında "metin" köprüsü olan orjinal bileşiklere ulaşılmıştır (II2, II5, II8 ve III2, III5, III8). Ayrıca, elde edilen bu bileşiklerin etil veya metil iyodür ile reaksiyonu sonucu alkil sübstitüe bileşiklere ulaşılmıştır (II3, II4, II6, II7, II9, II10 ve III3, III4, III6, III7, III9, III10) (Şema 2.2, Sayfa 99).

Bileşiklerin alkil sübstitüsyonunda, reaksiyon şartları tüm alkil sübstitüe bileşikler için aynı olmasına rağmen, 2,4-imidazolidindion bileşiklerinden II5'in etil sübstitüe türevi II7; 2-tiyohidantoin

bileşiklerinden II8'in etil sübstitüe türevi II10; konum izomeri olan III7 ve III10 türevlerinden farklı olarak sözü edilen halkaların etil grubu ile sadece 3. konumlarından sübstitüe oldukları saptanmıştır. Metil sübstitüe türevlerde görülmeyen bu durum, etil iyodürün metil iyodürden daha hacimli bir grup olması ile 3' konumun, 4' konuma oranla sübstitüe olacak gruba sterik engel oluşturduğu şeklinde açıklanabilir.

Sonuçta flavon halkasının m-konumundan 10, p-konumundan da 10 adet olmak üzere toplam 20 orjinal kimyasal bileşik elde edilmiş ve bunların formülleri Şema 2.2.de (Sayfa 99) bir arada verilmiştir.

Elde edilen türevlerin saflık kontrolleri, EN ve İTK incelemeleri ile yapıldıktan sonra gerçekleştirilen IR, ^1H NMR, Mass spektral verileri ve elementel analiz değerleri beklenen yapılarını kanıtlar nitelikte bulunmuştur.

Elde edilen flavonil SÜ türevlerinin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde:

Flavon A halkası protonları 5-H hariç 7.38-8.08 δppm , B halkasının protonları ise biraz daha düşük alanda 7.60-8.14 δppm 'deki sinyallerle izlenmiştir. Flavon A halkası 5-H protonu γ -piron karbonil grubunun etkisi ile diğer tüm flavon protonlarına oranla daha düşük alana kayıp A halkasının 6. konum protonu ile etkileşerek dublet yarılma ve 7.99-8.39 δppm değerleri arasında izlenmiştir.

Ayrıca flavonun C halkasının 3-H protonu 6.86-7.38 δppm aralığında singlet olarak, B halkasının 2', 4', 5' ve 6'-H protonları 7.60-8.14 δppm değerleri arasında görülmüştür.

Bu bileşiklerin SÜ yarısına ait SO_2NH protonu, diğer protonlara göre daha düşük alanda, 8.48-8.52 δppm aralığında singlet olarak, CONH protonu ise 6.00-7.94 δppm değerlerinde izlenmiştir (Spektrum 2.4, Sayfa 107)

Hazırlanan flavonil-2,4-TZD ve analogu türevlerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde ise:

Bileşiklerin flavon A halkasının protonları 5-H hariç 7.41-8.12 δppm , B halkasının protonları ise biraz daha düşük alanda 7.63-8.97 δppm 'deki sinyallerle izlenmiştir. Flavon A halkasının 5-H protonu ise burada da γ -piron halkası 4. konum karbonil grubunun etkisi ile genel olarak, diğer tüm flavon protonlarına oranla daha düşük alana kayarak ve A halkasının 6. ve 7. konum protonları ile etkileşerek "dd" yarılması ile ve 7.80-8.38 δppm arasında gözlenmiştir.

4'-Flavonil-2,4-TZD ve analog halka türevlerinde B halkasının 2', 6' ve 3', 5' protonları karakteristik A_2X_2 tipi bir bölünme sistemi ile izlenmiştir. 2', 6' ve 3', 5' protonları, $j_{2',3'}=j_{5',6'}=8.50$ Hz değerleri ile 2', 6' protonları daha düşük alanda olmak üzere karakteristik "dd" halinde gözlenmiştir. 3'-Flavonil-2,4-TZD ve analog halka türevlerinde ise B halkası simetrik durumunu kaybettiği için 2', 4', 5', 6' protonları, 4'-Flavonil-2,4-TZD türevlerinden farklı sinyallerle izlenmiştir. Buna göre, 4', 5', 6' protonları 7.45-8.11 δppm arasında, 2'-protonları ise 7.84-8.97 δppm arasında singlet olarak görülmüştür (Spektrum 2.11; 2.16, Sayfa 113; 116).

Flavon halkası ile 2,4-TZD halkası arasında "metin" bağlantısı olduğunda =CH protonları, genel olarak flavon protonlarından daha düşük alanda singlet olarak, 7.80-8.37 δppm aralığındaki değerlerde izlenmiştir. 2,4-imidazolidindion ve 2-tiyohidantoin halkası taşıyan türevlerde ise 2,4-TZD türevlerinden farklı olarak, serbest elektron çiftleri ile kuadriyalan karbon atomu gibi davranan adı geçen halkaların 1. konumundaki azot atomunun oluşturduğu anizotropik etki nedeniyle =CH protonları, tüm flavon protonlarından önce, singlet olarak, 6.42-6.90 δppm aralığındaki değerlerde gözlenmiştir (Spektrum 2.12; 2.17, Sayfa 113; 116).

Flavon halkası ile 2,4-TZD halkası arasında "metilen" bağlantısı bulunan türevlerde metilen protonları, 3.20-3.35 δppm arasında "dd" yarılma ile "bir" protonluk, 3.28-3.65 δppm arasında "dd" yarılma ile

“bir” protonluk pikler halinde görülmüştür. 2,4-TZD halkasının 5. konum protonu ise 4.64-4.95 δ ppm aralığındaki değerlerde “dd” yarıma ile gözlenmiştir (Spektrum 2.10, Sayfa 112).

Mass analizleri değerlendirilen flavonil SÜ türevlerinde (Şema 2.3, Sayfa 125), flavonlar için karakteristik Retro-diels-alder yarıma ürünleri ile SÜ’lerin karakteristik iyonları tüm bileşikler için ortak olarak görülmüştür.

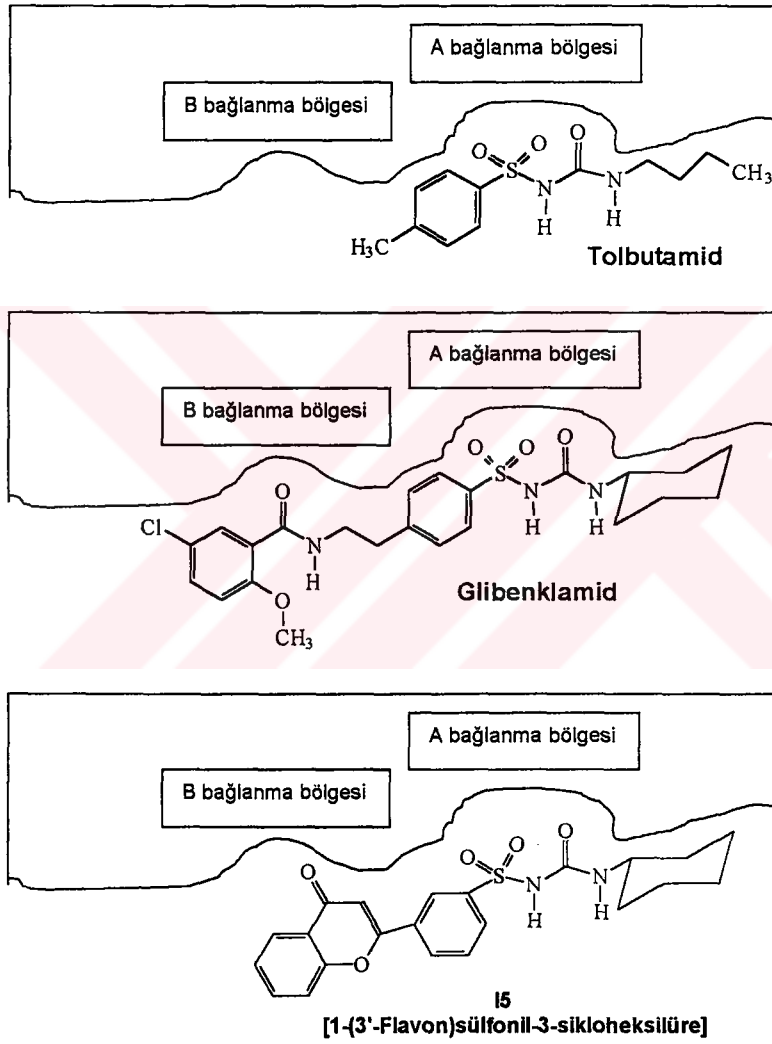
Flavonil-2,4-TZD ve analoglarının mass analizleri değerlendirildiğinde ise (Şema 4-7, Sayfa 135-138) tek sayıda azot atomu içeren türevlerin moleküler iyon piki tek sayı ile gözlenirken çift sayıda azot içeren türevlerin moleküler iyon piki çift sayı ile belirmiştir. Tüm türevlerde moleküler iyon piki yanı sıra M+1 ve M+2 iyon pikleri de görülmüştür. Ayrıca flavonlar için karakteristik Retro-diels-alder yarıma ürünleri ile 2,4-TZD ve analogu halkalara ait karakteristik iyonlar tüm türevler için ortak olarak izlenmiştir.

Flavonil SÜ grubu bileşikler için başlangıç maddesi olan 3'-flavon sülfonamid bileşiğinin, X-Işınları Kırınımı yapı analizi gerçekleştirilerek ^1H NMR ve mass spektral verileri ile aydınlatılan yapı doğrulanmıştır. Ayrıca flavon A, B ve C halkalarının düzlemsel olduğunun, sülfonil grubunun B halkası düzleminde yer aldığı ve C halkası γ -piron karbonil grubu ile aynı tarafta konumlanmış olduğunun görülmesi, bileşiklerin hipoglisemik etkileri için reseptör ile etkileşimlerinin değerlendirilmesinde açıklayıcı olmuştur.

Bilindiği gibi 2.kuşak SÜ’lerin hipoglisemik etkilerinin 1.kuşaktakilere oranla yaklaşık 300 kez fazla olmasının açıklanması, bu grup bileşiklerin SÜ reseptörlerinin A ve B yöresinin her ikisi ile de etkileşmesi (Şekil 1.3, sayfa 29) şeklinde yapılmıştır (Biere ve ark., 1974; Rufer ve ark., 1974; 1979; Schweizer ve ark., 1983; Vicentini ve ark., 1983; AFECT, 1995).

X-Işınları Kırınımı yapı analiz verileri incelendiğinde (Tablo 2.1-3, Sayfa 140-142 ve Şekil 2.2, Sayfa 143) söz konusu Flavonil SÜ bileşiklerinin etki için gerekli bölgelerinin SÜ reseptörünün A ve B

yöresi arasındaki uzaklığa sahip olabileceğinden reseptörün her iki yöresi ile etkileşebilecek durumda olduğu değerlendirilmesi yapılabilir. Ayrıca, glibenklamid ve benzeri 2. kuşak SÜ bileşiklerinin reseptörün B yöresine “CONH” üzerinden bağlandığı gözönüne alınırsa, 3'-flavonil SÜ bileşiklerinin reseptörün B yöresine bağlantısının, flavonun kromon çekirdeği üzerinden, söz konusu halkanın π elektron yoğunluğu ile sağlanabileceği söylenebilir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. 3'-Flavonil SÜ ve bazı SÜ bileşiklerinin reseptör bağlanma yörelerine hipotetik uyumu

Hazırladığımız türevlerden flavonil SÜ grubundan I1, I4, I6 ve I7; 4'-flavonil-2,4-TZD ve analogları grubundan III1, III2, III3, III4, III5, III8, III9 ve III10 bileşiklerinin glibenklamid referans alınarak hipoglisemik etkileri incelenmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 3.1'de (Sayfa 183) birarada verilmiştir. Hazırlanan diğer türevler de biyolojik incelenmeye alınmıştır.

SÜ grubu bileşiklerin etki mekanizmasını oluşturan "insülin salgılatırıcı etki" esasına dayanan biyolojik deney sonuçlarına göre III1 ve III2 türevlerinin inhibitör etkileri görülmüştür. III3, III8, III9, I1 ve I4 türevlerinin ise daha yüksek konsantrasyonda kullanıldığında insülin salınımını artırdıkları belirlenmiştir. Ayrıca flavonil 2,4-TZD ve analoglarının, glitazon grubu bileşiklerden birisi referans alınarak reseptör düzeyindeki aktivite araştırmaları da inceleme programına alınmıştır.

Biyolojik deney sonuçlarının tümü sağlandıktan sonra kesin yorum yapılması mümkün olabilecektir.

ÖZET

Antidiyabetik Etkili Yeni Bazı Kimyasal Bileşikler Üzerinde Araştırmalar

Bu çalışmada, flavon çekirdeğinin B halkasının m-konumunda SÜ bileşikleri ile m- veya p-konumunda 2,4-TZD ve analog halkalar taşıyan yeni bazı flavonoid türevlerinin sentezleri ve bunların antidiyabetik aktivitelerinin incelenmesi amaçlandı.

Bileşiklerin sentezi:

3'-Flavonil SÜ grubu için;

1.3'-Flavon sülfonamid sentezi gerçekleştirildi.

2.Daha sonra bu bileşikten hareketle 3'-flavonil SÜ türevi 7 orjinal bileşik elde edildi.

I1:1-(3'-Flavon)sülfonil-3-etilüre

I2:1-(3'-Flavon)sülfonil-3-allilüre

I3:1-(3'-Flavon)sülfonil-3-izopropilüre

I4:1-(3'-Flavon)sülfonil-3-n-butilüre

I5:1-(3'-Flavon)sülfonil-3-sikloheksilüre

I6:1-(3'-Flavon)sülfonil-3-fenilüre

I7:1-(3'-Flavon)sülfonil-3-p-tolilüre

Flavonil 3' (veya 4')-2,4-TZD ve analogları grubu için;

1.Flavon-3' (veya 4')-bromometil sentezi gerçekleştirildi.

2.Bu bileşik ile;

a-2,4-TZD halkasının reaksiyonu sonucu flavon ve 2,4-TZD arasında metilen köprüsü bulunan türevlerin sentezi gerçekleştirildi.

b-Ayrıca, bu bileşiğin 3' (veya 4')-bromometil grubunun aldehite dönüştürülmesini takiben 2,4-TZD, 2,4-imidazolidindion ve 2-tiyohidantoin halkaları ile Knoevenagel reaksiyonu sonucu flavon ve sözü edilen halkalar arasında metin köprüsünün olduğu bileşikler sentez edildi. Elde edilen bu grup bileşikler, etil veya metil iyodür ile reaksiyonu sonucu N-alkil süstitüe türevleri hazırlandı. Bu 2 farklı genel yöntem ile 10 adet flavonun m-konumundan, 10 adet de p-konumundan olmak üzere toplam 20 orjinal kimyasal bileşiğe ulaşıldı.

- II3:3-Metil-5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-TZD
 II4:3-Etil-5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-TZD
 II5:5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-imidazolidindion
 II6:1,3-Dimetil-5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-imidazolidindion
 II7:3-Etil-5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-imidazolidindion
 II8:5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2-tiyohidantoin
 II9:1,3-Dimetil-5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2-tiyohidantoin
 II10:3-Etil-5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2-tiyohidantoin
 III1:5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benzil]-2,4-TZD
 III2:5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-TZD
 III3:3-Metil-5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-TZD
 III4:3-Etil-5-[3'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-TZD
 III5:5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-imidazolidindion
 III6:1,3-Dimetil-5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-imidazolidindion
 III7:1,3-Dietil-5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2,4-imidazolidindion
 III8:5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2-tiyohidantoin
 III9:1,3-Dimetil-5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2-tiyohidantoin
 III10:1,3-Dietil-5-[4'-(4H-4-okso-1-benzopiran-2-il)benziliden]-2-tiyohidantoin

Elde edilen bileşiklerin saflıkları İTK ile kontrol edildikten sonra ergime noktaları saptandı ve yapıları IR, ¹H NMR, Mass ve Elementel Analiz verileri ile kanıtlandı.

3'-flavonil SÜ grubu bileşiklerin başlangıç maddesini oluşturan 3'-flavonsülfonamidin ayrıca X ışınları Kırınımı ile konformasyonel analizi gerçekleştirilerek bu grup bileşiklerin SÜ reseptörü ile etkileşiminin değerlendirilmesi yapıldı. Buna göre, flavonil SÜ grubu bileşiklerin biyolojik etki için SÜ reseptörünün A ve B yöresi ile etkileşebilecek durumda olabileceği, biyolojik deneyler sonucunda da flavonil SÜ grubu bileşiklerin insülin salgılatıcı aktiviteye sahip oldukları görüldü.

Anahtar Sözcükler:Flavon, antidiyabetik, flavonil sülfonilüreler, flavonil-2,4-tiyazolidindionlar, flavonil-2,4-imidazolidindionlar, flavonil-tiyohidantoinler

SUMMARY

Studies on Some Chemical Compounds With Antidiabetic Activity

In this study, it was aimed to investigate the synthesis and the antidiabetic activity of some new flavone derivatives which contain of SU compounds moiety at m- position, 2,4-TZD and analog rings at m- or p- position of B ring of flavone nucleus.

Synthesis of the compounds:

For 3'-Flavonyl-SU;

1. 3'-Flavon sulfonamide was synthesized.
2. Starting from this compound 7 original 3'-flavonyl SU derivatives were synthesized.

I1:1-(3'-Flavone)sulfonyl-3-ethylurea

I2:1-(3'-Flavone)sulfonyl-3-allylurea

I3:1-(3'-Flavone)sulfonyl-3-isopropylurea

I4:1-(3'-Flavone)sulfonyl-3-n-butylurea

I5:1-(3'-Flavone)sulfonyl-3-cyclohexylurea

I6:1-(3'-Flavone)sulfonyl-3-phenylurea

I7:1-(3'-Flavone)sulfonyl-3-p-tolylurea

For flavonyl 3' (or 4')-2,4-TZD and analogs;

1. Flavon-3' (or 4')bromomethyl was synthesized.
- 2a. The derivatives which contain methylen link between flavone and 2,4-TZD were synthesized with reaction of this compound and 2,4-TZD ring.

2b. However, after changing the 3' (or 4')-bromomethyl group of this compound to aldehyde group and condensation of this compound with 2,4-TZD, 2,4-imidazolidinedione and 2-thiohydantoin rings by Knoevenagel reaction the derivatives which contain methyn link between flavone and these ring systems were synthesized. The reaction of this group of compounds with ethyl or methyl iodide, N-alkyl substituted derivatives were prepared.

By using these 2 different general methods, 20 original compounds were synthesized. 10 of these compounds were from m- position and 10 of them were from p- position of the flavone ring.

- II1:5-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyl]-2,4-TZD
 II2:5-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2,4-TZD
 II3:3-Methyl-5-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2,4-TZD
 II4:3-Ethyl-5-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2,4-TZD
 II5:5-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2,4-imidazolidinedione
 II6:1,3-Dimethyl-5-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2,4-imidazolidinedione
 II7:3-Ethyl-5-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2,4-imidazolidinedione
 II8:5-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2-thiohydantoin
 II9:1,3-Dimethyl-5-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2-thiohydantoin
 II10:3-Ethyl-5-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2-thiohydantoin
 III1:5-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyl]-2,4-TZD
 III2:5-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2,4-TZD
 III3:3-Methyl-5-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2,4-TZD
 III4:3-Ethyl-5-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2,4-TZD
 III5:5-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2,4-imidazolidinedione
 III6:1,3-Dimethyl-5-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2,4-imidazolidinedione
 III7:1,3-Diethyl-5-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2,4-imidazolidinedione
 III8:5-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2-thiohydantoin
 III9:1,3-Dimethyl-5-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2-thiohydantoin
 III10:1,3-Diethyl-5-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)benzyliden]-2-thiohydantoin

The purity were controlled by TLC and then melting points were determined. The chemical structure of the synthesized compounds were elucidated by their IR, ¹H NMR, Mass and Elementary analysis data.

Conformationally structure of compound 3'-flavonesulfonamide which was the starting substance for 3' flavonyl SU group was performed by X-Ray analysis and interaction of this group compounds with SU receptors was examined. According to this, it was seen that flavonyl SU group compounds interact with A and B side of SU receptors for the biological activity and results of biological assays showed that flavonyl SU group compounds have insulin releasing activity.

Key Words: Flavone, antidiabetic, flavonyl sulfonylureas, flavonyl-2,4-thiazolidinediones, flavonyl-2,4-imidazolidinediones, flavonyl-thiohydantoins

KAYNAKLAR

- ABDELRAZEK, F. M., KANDEEL, Z. E. S., HIMLY, K. M. H., ELNAGDI, M. H. (1985). Substituted acrylonitriles in heterocyclic synthesis. The reaction of α -substituted β -(2-furyl)-acrylonitriles with some active-methylene heterocycles. *Synthesis.*, 432-434.
- ABRAMOWICZ, M. (1984). Glyburide and glipizide. *The Medical Letter*, 26: 79-80.
- ADAMS, R., BACHMANN, FIESER, L. F., JOHNSON, J. R., SNYDER, H. R. (1949). *Organic Reactions*. Vol. 3, Fifth Edition, John Wiley and Sons Inc. New York.
- AGGARWAL, V., SUNSHINE, I. (1974). Determinations of sulfonylureas and metabolites by pyrolysis gas chromatography. *Clin. Chem.*, 20(2): 200-204.
- AIDA, K., TAWATA, M., SHINDO, H., ONAYA, T., SASAKI, H., YAMAGUCHI, T., CHIN, M. (CHEN, Z.), MITSUHASHI, H. (1990). Isoliquiritigenin: a new aldose reductase inhibitor from glycyrrhizae radix. *Planta Med.*, 56: 254-258.
- AIZAWA, Y., KANAI, T., FUJITA, T., HORIKOSHI, H., YOSHIOKA, T. (1991). Studies on hindered phenols and analogues. 4. Formation of 3,9-dioxabicyclo[4,3,1] decanes and its application for antidiabetic agents. *Heterocycles.*, 32(2): 285-295.
- ALBERTI, K. G. M. M., GRIES, F. A., JERVELL, J., KRANS, H. M. J. (1994). A desktop guide for the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): an update. *Diabetic Medicine.*, 11: 899-909.
- ALBUQUERQUE, J. F. C., ALBUQUERQUE, A., AZEVEDO, C. C., THOMASSON, F., GALDINO, L. S., CHANTEGREL, J., CATANHO, M. T. J., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1995). Substituted thiazolidinediones and thioimidazolidinones: Synthesis, structural study and pharmacological activity. *Pharmazie*. 50: 387-389.
- ALCARAZ, M. J., FERRANDIZ, M. L. (1987). Modification of arachidonic metabolism by flavonoids. *J. Ethnopharm.*, 21(3): 209-229.
- ALCARAZ, M. J., HOULT, J. R. S. (1985). Actions of flavonoids and the novel anti-inflammatory flavone, hypolaetin-8-glucoside, on prostaglandin

biosynthesis and inactivation, *Bio. Pharmacol.*, 34(14): 2477-2482.

ALLAN, J., ROBINSON, R. (1924). An accessible derivative of chromonol. *J. Chem. Soc.*, 2192-2195.

ALZAID, A. A. (1996). Insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol.*, 33: 87-99.

AMBROGI, V., BLOCH, K., DATURI, S., LOGEMANN, W., PARENTI, M. A., TOMMASINI, R. (1972). New oral antidiabetic drugs. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22(3): 542-544.

AMELLA, M., BRONNER, C., BRIANCON, F., HAAG, M., ANTON, R., LANDRY, Y. (1985). Inhibition of mast cell histamine release by flavonoids and bioflavonoids. *Planta Medica*, 16-20.

AMORIM, E. L. C., BRANDAO, S. S. F., CAVALCANTI, C. O. M., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1992). Synthèse et structure des bromo et nitrobenzyl benzyldène imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées. *Ann. Pharm. Fr.*, 50(2): 103-111.

ANDREANI, A., RAMBALDI, M., LEONI, A., LOCATELLI, A., BOSSA, R., CHIERICOZZI, M., GALATULAS, I., SALVATORE, G. (1996). Synthesis and cardiotoxic activity of imidazo[2,1-b] thiazoles bearing a lactam ring. *Eur. J. Med. Chem.*, 31: 383-387.

ANDREANI, A., RAMBALDI, M., LOCATELLI, A., LEONI, A., BOSSA, R., CHIERICOZZI, M., GALATULAS, I., SALVATORE, G. (1993). Synthesis of lactams with potential cardiotoxic activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 28: 825-829.

ASAHINA, Y., INUBUSE, M. (1928). Über die Reduction der flavon und flavanon derivative (III. mitteilung über die flavanon-glucoside). *Ber.*, 61: 1646-1650.

ASHIHARA, Y., NAGATA, Y., KUROSAWA, K. (1977). A new synthesis of flavones by the reaction of 2-phenyl-2H-1-benzopyrans with potassium permanganate. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 50(12): 3298-3301.

ASMAL, A. C., MARBLE, A. (1984). Oral hypoglycaemic agents an update. *Drugs*, 28: 62-78.

Association Française des Enseignants de chimie Thérapeutique (AFECT).

Traité de chimie Thérapeutique Vol.4. Médicaments en Relation Avec des systèmes Hormonaux. Tec. Doc. Lavoisier Paris (1995).

ATKINSON, M. A., MACLAREN, N. K. (1994). The pathogenesis of insulin dependent diabetes. N. Engl. J. Med., 331:1428-1436.

AUDIER, H. (1966). Etude des Composes Flavoniques par Spectrometrie de masse. Bull. Soc. Chim. France., 9: 2892-2899.

AUGSTEIN, J., CAIRNS, H., CHAMBERS, A., BURNS, J. W., RADZIWONIK, H. (1976). 6,8-di-t-butyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylic acid: a chromone derivative with anti-allergic, anti-inflammatory and uricosuric activity. J. Pharm. Pharmac., 28: 919-920.

AUGSTEIN, J., CAIRNS, H., HUNTER, D. (1977). New orally effective chromone derivatives for the treatment of Asthma. Agents and Actions, 7(4): 443-445.

AUMÜLLER, W., BANDER, A., HEERDT, R., MUTH, K., PFAFF, W., SCHMIDT, F. H., WEBER, H., WEYER, R. (1966). Ein neues hochwirksames orales antidiabeticum. Arzneim.-Forsch./Drug Res., 16:1640-1641.

AUTERHOFF, H., KNABE, J., HÖLTJE, H. D. (1991). Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart-GERMANY.

AYHAN-KILCIGIL, G., ERTAN, R., ÖZBEY, S., KENDİ, E. (1998). Studies on the synthesis of some dihydropyridine derivatives possessing calcium antagonistic activity. J. Heterocyclic Chem. 35:1-8.

BACKSTRÖM, R., HONKANEN, E., PIPPURI, A. (1989). Synthesis of some novel potent and selective catechol O-methyltransferase inhibitors. J. Med. Chem., 32: 841-846.

BADAWY, M. A., ABDEL-HADY, S. A., IBRAHIM, Y. A. (1990). Synthesis and structure of some thiazole derivatives. Liebigs. Ann. Chem., 393-395.

BAGULEY, B. C., CALVELEY, S. B., CROWE, K. K., FRAY, L. M., O'ROURKE, S. A., SMITH, G. P. (1989). Comparison of the effects of flavone acetic acid, fostriecin, homoharringtonine and tumour necrosis factor α on colon 38 tumours in mice. Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 25(2): 263-269.

BAHR, M., SPELLEKEN, M., BOCK, M., von HOLTEY, M., KIEHN, R., ECKEL, J. (1996). Acute and chronic effects of troglitazone (CS-045) on isolated rat ventricular cardiomyocytes. *Diabetologia.*, 39: 766-774.

BAK, J. F., SCHMITZ, O., SØRENSEN, N. S., PEDERSEN, O. (1989). Postreceptor effects of sulfonylurea on skeletal muscle glycogen synthase activity in type II diabetic patients. *Diabetes*, 38: 1343-1350.

BAKER, W. (1933). Molecular rearrangement of some o-acyloxyacetophenones and the mechanism of the production of 3-acylchromones. *J. Chem. Soc.*, 1381-1389.

BAKER, W., HARBORNE, J. B., OLLIS, W. D. (1952). Some properties of 4-thioflavone and its methiodide, and of 4-thiochromones. *J. Chem. Soc.*, 1303-1309.

BALANT, L., FABRE, J., LOUTAN, L., SAMIMI, H. (1979). Does 4-trans-hydroxy-glibenclamide show hypoglycemic activity? *Arzneim. -Forsch. (Drug Res.)* 29 (1):162-163.

BALFOUR, J. A., McTAVISH, D. (1993). Acarbose, An Update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs*, 46 (6):1025-1054.

BÄNDER, A. (1971). The Pharmacology and metabolism of oral antidiabetic drugs. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1(Suppl. 2):22-30.

BÄNDER, A. (1972). Chemie, pharmacologie, metabolismus und toxikologie der oralen antidiabetika. *Schweizerische Apotheker-Zeitung*. 110 (22): 791-809.

BANERJI, M. A., CHAIKEN, R. L., HUEY, H., TUOMI, T., NORIN, A. J., MACKAY, I. R., ROWLEY, M. J., ZIMMET, P., LEOVITZ, H. E. (1994). GAD Antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. *Diabetes.*, 43: 741-745.

BARAONA, E., LIEBER, C. S. (1970). Effects of chronic ethanol feeding on serum lipoprotein metabolism in the rat. *J. Clin. Inves.*, 49: 769-778.

BARNES, C. S., OCCOLOWITZ, J. L. (1964). The Mass Spectra of Some Naturally Occurring Oxygen Heterocycles and Related Compounds. *Aust. J.*

Chem., 17: 975-986.

BARRETT, E. J., LIU, Z. (1993). Hepatic glucose metabolism and insulin resistance in NIDDM and obesity. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 7(4): 875-901.

BASNET, P., KADOTA, S., SHIMIZU, M., XU, H.-X., NAMBA, T. (1993). 2'-Hydroxymatteucinol, a new C-methyl flavone derivative from *Mattecia orientalis*; potent hypoglycemic activity in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rat. *Chem. Pharm. Bull.*, 41(10): 1790-1795.

BEILSTEIN, 27, 233. 2,4-dioxo-thiazolidin (senfölessigsäure) und derivative.

BEILSTEIN, 9, 477, 486. Funktionelle Derivate der m-Tolylsäure, Funktionelle Derivate der p-Tolylsäure.

BEKEMEIER, H., GABOR, M., HIRSCHMANN, R. (1990). Influence of flavonoids and lanthanides on kappa-carrageenin rat tail thrombosis. *Exp. Pathol.*, 40: 61-63.

BELADI, I., PUSZTAI, R., MUSCI, I., BAKAY, M., GABOR, M. (1977). Activity of some Flavonoids against viruses. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 284: 258-264.

BENNETT, J. P., GOMPERS, B. D., WOLLENWEBER, E. (1981). Inhibitory effects of natural flavonoids on secretion from mast cells and neutrophils. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 31(3): 433-437.

BERETZ, A., ANTON, R., STOCLET, J. C. (1978). Flavonoid compounds are potent inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase. *Experientia*, 34(8): 1054-1055.

BERETZ, A., JOLY, M., STOCLET, J. C., ANTON, R. (1979). Inhibition of 3',5'-AMP Phosphodiesterase by Bioflavonoids and Xanthones. *Planta Medica*, 36(3): 193-195.

BERGER, J., BAILEY, P., BISWAS, C., CULLINAN, C. A., DOEBBER, T. W., HAYES, N. S., SAPERSTEIN, R., SMITH, R. G., LEIBOWITZ, M. D. (1996). Thiazolidinediones produce a conformational change in peroxisomal proliferator-activated receptor- γ : binding and activation correlate with antidiabetic actions in db/db mice. *Endocrinology*, 137(10): 4189-4195.

BERGHOT, M. A., HANNA, M. A., GIRGES, M. M. (1992). Synthesis and biological activity of some heterocyclic systems containing anthraquinone. *Pharmazie*, 47: 340-343.

BETHGE, H., HÄRING, H. U. (1998). Die thiazolidindione-ein neues therapieprinzip beim typ-2-diabetes. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 48(1): 97-119.

BIERE, H., RUFER, C., AHRENS, H., LOGE, O., SCHRÖDER, E. (1974). Blood glucose lowering sulfonamides with asymmetric carbon atoms 2. *J. Med. Chem.* 17 (7):716-721.

BIGLER, F., QUITT, P., VECCHI, M., VETTER, W. (1972). Über den stoffwechsel von glibornurid beim menschen. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 22: 2191-2198.

BISSERY, M.-C., VALERIOTE, F. A., CHABOT, G. G., CRISSMAN, J. D., YOST, C., CORBETT, T. H. (1988). Flavone acetic acid (NSC 347512)-induced DNA damage in Glasgow Osteogenic sarcoma in vivo. *Cancer Research*, 48: 1279-1285.

BLASDALE, W. C. (1945). The composition of the solid produced by *Primula Denticulata*. *J. Am. Chem. Soc.*, 67: 491-493.

BODEN, G. (1997). Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes.*, 46: 3-10.

BOEHRINGER, C. F., SOEHNE, G. H. (1966). Method for the preparation of sulfonylureas and sulfonylsemicarbazides. *Neth. Appl.* 6,603,398 (Cl. C 07d). *Chem. Abstr.* 66, 65289h, 1967.

BOSCHELLI, D. H., CONNOR, D. T., KUIPERS, P. J., WRIGHT, C. D. (1992). Synthesis and cyclooxygenase and 5-lipoxygenase inhibitory activity of some thiazolidene-4-one analogs of meclofenamic acid. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2(7): 705-708.

BOURDILLAT, B., DELAUTIER, D., LABAT, C., BENVENISTE, J., POTIER, P., BRINK, C. (1988). Hispidulin, a natural flavone, inhibits platelet aggregation by increasing cAMP levels. *Eur. J. Pharm.*, 147: 1-6.

BRADLEY, D. V., CAZORT, R. J. (1970). Relief of Bladder Spasm by Flavoxate. A Comparative Study. *J. Clin. Pharm.*, 65-68.

BRADSHER, C. K., BROWN, F. C., SINCLAIR, E. F. (1956). Some analogs of 3-benzylrhodanine. *J. Am. Chem. Soc.*, 78: 6189-6192.

BROWN, G. R., FOUBISTER, A. J. (1984). Receptor binding sites of hypoglycemic sulfonylureas and related [(acylamino)alkyl]benzoic acids. *J. Med. Chem.* 24:79-81.

BRZOZOWSKI, Z. (1974). O nowych polaczeniach i reakcjach sulfonamidow z aminami. *Acta. Polon. Pharm.*, 31: 293-299.

BRZOZOWSKI, Z., DEKARZ, B., ANGIELSKI, S., WÓJCIKOWSKI, C. (1976). O Nowych Polaczeniach i reakcjach sulfonamidow z aminami. *Acta Polon. Pharm.* 33 (3):301-305.

BRZOZOWSKI, Z., GAJEWSKI, F., KOZAKIEWICZ, I., DOMINIAK, K., WÓJCIKOWSKI, C. (1985). Pochodne kwasu bursztynowego. *Acta Polon. Pharm.* 42 (3):244-245.

BUCKLE, D. R., CANTELLO, B. C. C., CAWTHORNE, M. A., COYLE, P. J., DEAN, D. K., FALLER, A., HAIGH, D., HINDLEY, R. M., JEFcott, L. J., LISTER, C. A., PINTO, I. L., RAMI, H. K., SMITH, D. G., SMITH, S. A. (1996). Non thiazolidinedione antihyperglycaemic agents. 2: α -carbon substituted β -phenylpropanoic acids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*, 6(17): 2127-2130.

CANTELLO, B. C. C., CAWTHORNE, M. A., COTTAM, G. P., DUFF, P. T., HAIGH, D., HINDLEY, R. M., LISTLER, C. A., SMITH, S. A., THURLBY, P. L. (1994). [[ω -(heterocyclylamino)alkoxy]benzyl]-2,4-thiazolidinediones as potent antihyperglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 37(23): 3977-3985.

CANTELLO, B. C. C., CAWTHORNE, M. A., HAIGH, D., HINDLEY, R. M., SMITH, S. A., THURLBY, P. L. (1994). The synthesis of BRL 49653-a novel and potent antihyperglycaemic agent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 4(10): 1181-1184.

CARDENAS, L. C., RODRÍGUEZ, J., VILLAVERDE, M. C., RIGUERA, R., CADENA, R., OTERO, J. (1993). The Analgesic activity of *Hedyosmum bonplandinum*: Flavonoid glycosides. *Planta Medica*, 59: 26-27.

CHANG, A. K., DUGGLEBY, R. G. (1997). Expression, purification and characterization of *arabidopsis thaliana* acetohydroxyacid synthase.

Biochem. J. 327 (Pt 1):161-169.

CHANG, A. K., DUGGLEBY, R. G. (1998). Herbicide-resistant forms of arabidopsis thaliana acetohydroxyacid synthase. characterization of the catalytic properties and sensitivity to inhibitors of four defined mutants. Biochem. J. 333 (Pt 3):765-777.

CHANG, A. Y., WYSE, B. M., GILCHRIST, B. J., PETERSON, T., DIANI, A. R. (1983). Ciglitazone, a new hypoglycemic agent. Diabetes, 32: 830-838.

CHAUDRY, P. S., CABRERA, J., JULIANI, H. R., VARMA, S. D. (1983). Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac and indomethacin. Bio. Pharmacol., 32(13): 1995-1998.

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

CHING, L.-M., BAGULEY, B. C. (1987). Induction of natural killer cell activity by the antitumor compound flavone-acetic acid (NSC 347 512). Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 23(7): 1047-1050.

CHING, L.-M., BAGULEY, B. C. (1989). Reduction of cytotoxic effector cell activity in colon 38 tumours following treatment with flavone acetic acid. Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 25(7): 1061-1065.

CLARCK, D. A., GOLDSTEIN, S. W., VOLKMANN, R. A., EGGLE, J. F., HOLLAND, G. F., HULIN, B., STEVENSON, R. W., KREUTER, D. K., GIBBS, E. M., KRUPP, M. N., MERRIGAN, P., KELBAUGH, P. L., ANDREWS, E. G., TICKNER, D. L., SULESKE, R. T., LAMPHERE, C. H., RAJECKAS, F. J., KAPPELER, W. H., McDERMOTT, R. E., HUTSON, N. J., JOHNSON, M. R. (1991). Substituted dihydrobenzopyran and dihydrobenzofuran thiazolidine-2,4-diones as hypoglycemic agents. J. Med. Chem., 34(1): 319-325.

CLAUS, T. H., BLOOM, J. D. (1995). Annual Reports in Medicinal Chemistry, Ed.: Bailey, D. M., Academic Press, Inc., New York; Vol.30, pp.: 189-198.

COBB, J., KIEWER, S., LEHMANN, J., BLANCHARD, S., PARKS, D., MOORE, L., LENHARD, J., BECK, K., THOMSON, S. (1997). Troglitazone is a peroxisome proliferator activated receptor γ agonist: a novel mechanism for an antidiabetic agent. Diabetologia., 40(Suppl. 1): A314.

CODY, V. (1988). Crystal and molecular structures of flavonoids ,In : V.

Cody, E. Middleton, J. B. Harborne, A. Beretz: Progress in clinical and biological research plant flavonoids in biology and medicine II: Biochemical, Cellular, and Medicinal properties, Alan R.Liss, Inc., Vol 280: 29-44.

COLCA, J. R., DAILEY, C. F., PALAZUK, B. J., HILLMAN, R. M., DINH, D. M., MELCHIOR, G. W., SPILMAN, C. H. (1991). Pioglitazone hydrochloride inhibits cholesterol absorption and lowers plasma cholesterol concentrations in cholesterol-fed rats. *Diabetes*, 40: 1669-1674.

COLCA, J. R., TANIS, S. P. (1992). Annual Reports in Medicinal Chemistry, Ed.: Bristol, J. A., Academic Press, Inc., New York; Vol.27, pp.: 219-226.

COLLADO, M. I., MANTECA, I., SOTOMAYOR, N., VILLA, M.-J., LETE, E. (1997). Metalation vs nucleophilic addition in reactions of N-phenethylimides with organolithium reagents. Ready access to isoquinoline derivatives via N-acyliminium ions and parham-type cyclizations. *J. Org. Chem.*, 62: 2080-2092.

COLLADO, M. I., SOTOMAYOR, N., VILLA, M. J., LETE, E. (1996). Parham-type cyclization and nucleophilic addition-N-acyliminium ion cyclization sequences for the construction of the isoquinoline nucleus. *Tetrahedron Letters.*, 37(34): 6193-6196.

CONNER, E. B., CRIQUI, M. H., KLAUBER, M. R., HOLDBROOK, M. (1981). Diabetes and hypertension in a community of older adults. *Am. J. Epidemiology.*, 113(3): 276-284.

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

COSTA, D. L. B., CHANTEGREL, J., ALVES DE LIMA, M. C., ALBUQUERQUE, J. F. C., CORREA LIMA, R. M. O., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1995). Imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées: synthèse, étude structurale et activité cytotoxique. *J. Pharm. Belg.*, 50(1): 5-10.

CRAMER, F., ELSCHING, G. H. (1956). Über Einsschluss-verbindungen, IX. Mitteil.: Die blauen Jodverbindungen der Flavone. *Chem. Ber.* 89:1-12

CRISTONI, A., MALANDRINO, S., MAGISTRETTI, M. J. (1989). Effect of a

natural flavonoid on gastric mucosal barrier. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 39(5): 590-592.

CUSHMAN, M., NAGARATHNAM, D., BURG, D. L., GEAHLEN, R. L. (1991). Synthesis and Protein-Tyrosine Kinase activities of flavonoid analogues. *J. Med. Chem.*, 34: 798-806.

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

DA RE, P., PRIMOFIORE, G. P., BERTELLI, A. (1972). β -adrenergic blocking agents of the chromone and xanthone groups. II. Propranolol type derivatives. *J. Med. Chem.*, 15(8): 868-869.

DA RE, P., ROVERI, P., FERDENZI, A., MURMANN, W. (1975). β -Rezeptoren-blockierende Substanzen der Flavon-Gruppe. *Arch. Pharm.*, 308: 114-118.

DAS, M., RAY, P. K. (1988). Lipid antioxidant properties of quercetin in vitro, *Biochemistry International*, 17(2): 203-209.

DAVIDSON, M. B., MOLNAR, I. G., FURMAN, A., YAMAGUCHI, D. (1991). Glyburide-stimulated glucose transport in cultured muscle cells via protein kinase c-mediated pathway requiring new protein synthesis. *Diabetes*, 40: 1531-1538.

De LIMA, J. G., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., CATANHO, M. T. J., PERRISSIN, M., LUU-DUC, C. (1993). Relations quantitatives structure-activité hypoglycémiant de quelques thiazolidine- et imidazolidine-2, 4-diones. *Ann. Pharmaceutiques Françaises.*, 51(6): 283-291.

De LIMA, J. G., PERRISSIN, M., CHANTEGREL, J., LUU-DUC, C., ROUSSEAU, A., NARCISSE, G. (1994). Synthesis and pharmacological evaluation of some 3-phenacyl-5-benzylidene-thiazolidine-2,4-diones. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 44(2): 831-834.

De NANTEUIL, G., HERVE, Y., DUHAULT, J., ESPINAL, J., BOULANGER, M., RAVEL, D. (1995). Euglycaemic and biological activities of novel thiazolidine-2,4-dione derivatives. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 45(2): 1176-

1181.

De NEVE, W., EVELHOCH, J., EVERETT, C. (1990). Interaction between flavone acetic acid (LM-975, NSC 349512) and radiation in Glasgow's osteogenic sarcoma in vivo. *Int. J. Rad. Onc. Bio. Phys.*, 18: 1359-1365.

DeFRONZO, R. A., BONADONNA, R. C., FERRANNINI, E. (1992). Pathogenesis of NIDDM. *Diabetes Care.*, 15(3): 318-368.

DeFRONZO, R. A., FERRANNINI, E. (1991). Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.*, 14(3): 173-194.

DeFRONZO, R. A. (1988). The Triumvirate: β -cell, muscle, liver. *Diabetes*, 37: 667-687.

DeLARGE, J. (1977). Synthese et profil pharmacologique de quelques alkylcarbamoylepyridinesulfonamides. *Acta Polon. Pharm.* 34 (3):245-250.

DELARGE. (1988). Chemistry and pharmacological properties of the pyridine-3-sulfonylurea derivative torasemide. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 38 (I):144-150.

DEPREZ, P., GUILLAUME, J., BECKER, R., CORBIER, A., DIDIERLAURENT, S., FORTIN, M., FRECHET, D., HAMON, G., HECKMANN, B., HEITSCH, H., KLEEMANN, H.-W., VEVERT, J.-P., VINCENT, J.-C., WAGNER, A., ZHANG, J. (1995). Sulfonylureas and sulfonylcarbamates as new non-tetrazole angiotensin II receptor antagonists. Discovery of a highly potent orally active (imidazolylbiphenyl) sulfonylurea (HR 720). *J. Med. Chem.*, 38(13): 2357-2377.

DESOIZE, B., CARPENTIER, Y., GUERRIER, D. (1989). Response of primary tumour, spontaneous metastases and recurrence of lewis lung carcinoma (3LL) to flavone acetic acid (FAA, LM975). *Anticancer Research*, 9: 1701-1706.

DIESBACH, H., KRAMER, H. (1945). Sur quelques derives de la tetrahydro-quinoleine. *Helv. Chim. Acta*, 28: 1399-1405.

DIURNO, M. V., MAZZONI, O., PISCOPO, E. (1993). On antimicrobial activity of 3'-phenylspiro[3H-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'(1H)-diones.

II Farmaco. 48(3): 435-441.

DOW, R. L., BECHLE, B. M., CHOU, T. T., CLARK, D. A., HULIN, B., STEVENSON, R. W. (1991). Benzyloxazolidine-2, 4-diones as potent hypoglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 34(5): 1538-1544.

DOW, R. L., KREUTTER, D. K. (1995). *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Ed.: Bailey, D. M., Academic Press, Inc., New York; Vol.30, pp.: 159-168.

DOYLE, B. G., GOWAN, J. E., KEANE, J., WHEELER, T. S. (1949). Transformation reactions I. The mechanism of the transformation of o-aroyloxyacetarones into o-hydroxydiaroylmethanes, and the synthesis of flavones. *Sci. Proc. Roy. Dublin Soc.*, 24: 291-305, Ref.C.A. 43:2620h

DUHAULT, J., LAVIELLE, R. (1991). History and evolution of the concept of oral therapy in diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 14: S9-S14.

EDWARDS, J. M., RAFFAUF, R. F., LE QUESNE, P. W. (1979). Antitumor Plants. Part VII. Antineoplastic activity and cytotoxicity of flavones, isoflavones, and flavanones, *J. Nat. Prod.*, 42(1): 85-91, Ref.C.A.91:13471h, 1979

EI-EMARY, T. I. (1996). Synthesis of some new heterocycles containing indole moiety. *Polish J. Chem.*, 70: 1143-1150.

EI-FEKY, S. A. H.(1993). Synthesis and anticonvulsant properties of some novel quinazolinone thiazolidine and 4-thiazolidone derivatives. *Pharmazie*. 48: 894-896.

EI-GENDY, Z., ABDEL-RAHMAN, R. M., ABDEL-MALIK, M. S. (1989). Synthesis and reactions of phthalazine derivatives: Part III-synthesis of heterocyclic compounds containing 4-phenylphthalazin-1-yl moiety as fungicidal agents. *Indian J. Chem.*, 28B: 479-485.

ELIANE, M. H., GOES, A. J. S., DIU, M. B. S., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1992). Synthesis and structure of substituted benzyl imidazolidinedione and chlorobenzyl thiazolidinedione compounds. *Pharmazie*. 47: 457-458.

ELLINGBOE, J. W., ALESSI, T. R., DOLAK, T. M., NGUYEN, T., TOMER, J.

D., GUZZO, F., BAGLI, J. F., McCALEB, M. L. (1992). Antihyperglycemic activity of novel substituted 3H-1, 2, 3, 5-oxathiadiazole 2-oxides. *J. Med. Chem.*, 35(7): 1176-1183.

ELLINGBOE, J. W., LOMBARDO, L. J., ALESSI, T. R., NGUYEN, T. T., GUZZO, F., GUINOSSO, C. J., BULLINGTON J., BROWNE, E. N. C., BAGLI, J. F., WRENN, J., STEINER, K., McCALEB, M. L. (1993). Antihyperglycemic activity of novel naphthalenyl 3H-1, 2, 3, 5-oxathiadiazole 2-oxides. *J. Med. Chem.*, 36(17): 2485-2493.

ERTAN, M., ERTAN, R., GÖKER, H., PINDUR, U. (1987). Studies on the synthesis of some flavonoid derivatives possessing spasmolytic activity. *Arch. Pharm.*, 320: 1132-1138.

ERTAN, R., GÖKER, H. (1987). Spazmolitik etkili yeni bazı flavonoid türevlerinin sentezleri üzerinde çalışmalar IV. *Doğa Tıp ve Ecz.Der.*, 11(2): 230-238.

ERTAN, R., GÖKER, H. (1987a). Studies on some new flavone derivatives possessing spasmolytic activity IV. *Fabad Farm.Bil.Der.*, 12: 152-157.

ERTAN, R., GÖKER, H., ERTAN, M., BERETZ, A., CAZENAVE, J. P., HAAG, M., ANTON, R. (1991). Synthesis of some flavone derivatives: potent inhibitors of human platelet aggregation. *Eur. J. Med. Chem.*, 26: 735-738.

ERTAN, R., GÖKER, H., ERTAN, M., PINDUR, U. (1989). Synthesis of new annellated flavonoid derivatives possessing spasmolytic activity VII. *Arch. Pharm.*, 322: 237-239.

ESHBA, N. H., SALAMA, H. M. (1985). 5-(2-Oxo-3-indolinylidene)thiazolidine-2,4-dione-1,3-di-mannich base derivatives: synthesis and evaluation for antileukemic activity. *Pharmazie*. 40: 320-322.

EVELHOCH, J. L., BISSERY, M. C., CHABOT, G. G., SIMPSON, N. E., McCOY, C. L., HEILBRUN, L. K., CORBETT, T. H. (1988). Flavone acetic acid (NSC 347512)-induced modulation of murine tumor physiology monitored by in vivo nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Cancer Research*, 48: 4749-4755.

FARGHALY, A. M., HABIB, N. S., KHALIL, M. A., EL-SAYED, O. A. (1990). Synthesis of novel 2-substituted quinoline derivatives: antimicrobial,

inotropic, and chronotropic activities. Arch. Pharm., 323: 247-251.

FARKAS, L., NOGRADI, M., STRELISKY, J. (1966). Die endgültige konstitutionsaufklärung des digicitrins durch synthese. Chem. Ber., 99: 3218-3221.

FARKAS, L., STRELISKY, J., VERMES, B. (1963). Über die ringisomerisierung von flavonen, I Umwandlung des 7-methyl-wogonins zu 7-methyl-oroxylin A. Chem. Ber., 96: 1684-1687.

FARKAS, L., STRELISKY, J., VERMES, B. (1969). Über die ringisomerisierung von flavonen, III Die synthese des Eupatorins, eines flavons aus Eupatorium semiserratum DC. Chem. Ber., 102: 112-117.

FAURE, M., LISSI, E., TORRES, R., VIDELA, L. A. (1990). Antioxidant activities of lignans and flavonoids. 29(12): 3773-3775.

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

FELDMAN, J. M. (1985). Glypuride: a second-generation sulfonylurea hypoglycemic agent. Pharmacotherapy, 5: 43-62.

FERNER, R. E. (1988). Sulphonylureas and hypoglycaemia. British Medical Journal, 296: 949-950.

FERNER, R. E., CHAPLIN, S. (1987). The relationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral hypoglycaemic drugs. Clinical Pharmacokinetics, 12: 379-401.

FERRANNINI, E., HAFFNER, S. M., MITCHELL, B. D., STERN, M. P. (1991). Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia., 34: 416-422.

FEUERSTEIN, W., KOSTANECKI, S. (1898). Synthese des Flavons. Ber., 31: 1757-1762.

FEWTRELL, C. M. S., GOMPERTS, B. D. (1977). Effect of flavone inhibitors of transport ATPases on histamine secretion from rat mast cells. Nature, 265: 635-636.

FOUDA, H. G., LUKASZEWICZ, J., CLARK, D. A., HULIN, B. (1991).

Metabolism of a new thiazolidinedione hypoglycemic agent CP-68, 722 in rat: metabolite identification by gas chromatography mass spectrometry. *Xenobiotica.*, 21(7): 925-934.

FU, Y., SHEU, C., FUJITA, T., FOOTE, C. S. (1996). Photooxidation of troglitazone, a new antidiabetic drug. *Photochemistry and photobiology.*, 63(5): 615-620.

FUCCELLA, L. M., TAMASSIA, V., VALZELLI, G. (1973). Metabolism and kinetics of the hypoglycemic agent glipizide in man-comparison with glibenclamide. *The J. Clinical Pharmacol.* 68-75.

FUCHS, J., MILBRADT, R. (1993). Skin Anti-inflammatory Activity of Apigenin-7-glucoside in Rats, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 43(3): 370-372.

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

FUJIMOTO, W. Y., LEONETTI, D. L., KINYOUN, J. L., SHUMAN, W. P., STOLOV, W. C., WAHL, P. W. (1987). Prevalence of complications among second-generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance, or normal glucose tolerance. *Diabetes.*, 36: 730-739.

FUJITA, T., SUGIYAMA, Y., TAKETOMI, S. ve ark. (1983). Reduction of insulin resistance in obese and/or diabetic animals by 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]-thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878, U-63, 287, ciglitazone), a new antidiabetic agent. *Diabetes*, 32: 804-810.

FUJIWARA, T., YOSHIOKA, S., YOSHIOKA, T., USHIYAMA, I., HORIKOSHI, H. (1988). Characterization of new oral antidiabetic agent CS-045. *Diabetes.*, 37: 1549-1558.

FULLER, J. H., STEVENS, L. K. (1991). Epidemiology of hypertension in diabetic patients and implications for treatment. *Diabetes Care.*, 14(Suppl. 4): 8-12.

GABOR, M. (1981). The Effect of O-(β -Hydroxyethyl)-rutosides (HR) on the Skin Capillary Resistance of rats. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 31(3): 442-

445.

GABOR, M. (1986). The Pharmacology of benzopyrone derivatives and related compounds. Akademiai Kiado, Budapest.

GAJEWSKA, M., SOMOGI, A. (1993). Analytical investigations of glipolamid a new antidiabetic drug. *Acta Poloniae Pharm.-Drug Res.*, 50(4-5): 297-300.

GALDINO, S. L., LIMA, M. C. A., GOÉS, A. J. S., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1991). Mass spectrometry of some benzylidene imidazolidinediones and thiazolidinediones. II-Chlorobenzyl imidazolidinedione and fluoro or chlorobenzyl thiazolidinedione compounds. *Spectroscopy Letters*. 24 (7&8):1013-1021.

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

GANDHI, T. P., JINDAL, M. N. (1971). Hypoglycaemic activity and structure activity relationship of a new series of sulfonylurea derivatives. *Arzneim. Forsch. (Drug. Res.)*, 21: 968-971.

GARNAIK, B. K., BEHERA, R. K. (1988). Synthesis, antimicrobial and
antitumor activities of some 2-arylmino-4-tetra-O-acetyl- β -D-

J. L., MEYER, T., McGLYNN, E., STORNI, A., LYDON, N. B. (1990). Thiazolidine-diones. *The J. Biol. Chem.*, 265(36): 22255-22261.

GERICH, J. E. (1985). Sulfonylureas in the treatment of diabetes mellitus. *Mayo Clin. Proc.*, 60: 439-443.

GERICH, J. E. (1989). Oral hypoglycemic agents. *The New Eng. J. Med.*, 321(18): 1231-1245.

GIAVAZZI, R., GAROFALO, A., DAMIA, G., GARATTINI, S., D'INCALCI, M. (1988). Response to flavone acetic acid /NSC 347512) of primary and metastatic human colorectal carcinoma xenografts. *Br. J. Cancer*, 57: 277-280.

GLOGNER, P., HENI, N., NISSEN, L. (1977). The Radioimmunological determination of glibenclamide and its metabolites in serum. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 27 (9):1703-1706.

GOES, A. J. S., DE LIMA, M. C. A., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUUDUC, C. (1991). Synthèse et activité antimicrobienne des fluorobenzyl benzylidène thiazolidinediones et imidazolidinediones substituées. *J. Pharm. Belg.*, 46(4): 236-240.

GOES, A. J. S., DE LIMA, M. C. A., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUUDUC, C. (1991a). Synthèse et activité antifongique des chlorobenzyl

1928.

GRAZIANI, Y., CHAYOTH, R. (1977). Elavation of cyclic AMP level in Ehrlich Ascites tumor cells by quercetin. *Bio. Pharmacol.*, 26: 1259-1261.

GRAZIANI, Y., CHAYOTH, R. (1979). Regulation of cyclic AMP level and synthesis of DNA, RNA and protein by quercetin in Ehrlich ascites tumor cells. *Bio. Pharmacol.*, 28: 397-403.

GROOP, L. C. (1983). Metabolic effects of sulfonylurea drugs. *Annals Clin. Res.*, 15(Suppl. 37):16-20.

GROOP, L. C. (1992). Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*, 15(6): 737-754.

GROOP, L. C., BONADONNA, R. C., DELPRATO, S., RATHEISER, K., ZYCK, K., FERANNINI, E., DeFRONZO, R. A. (1989). Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, 84: 205-213.

GROUILLER, A. (1966). Application de la resonance magnetique nucleaire a la determination de structures des composes flavoniques. *Bull. Soc. Chim.*, 7: 2405-2411.

HABIB, N. S., EL-HAWASH, S. A. (1997). Synthesis and antimicrobial testing of thiazoliny-, thiazolidinonyl-quinoxalines and 1,2,4-triazolo[4,3-a] quinoxalines. *Pharmazie*, 52: 594-598.

HAGIWARA, M., INOUE, S., TANAKA, T., NUNOKI, K., ITO, M., HIDAKA, H. (1988). Differential effects of flavonoids as inhibitors of tyrosine protein kinases and serine/threonine protein kinases. *Bio. Pharm.*, 37(15): 2987-2992.

HAHN, G., LEHMANN, H. D., KÜRTEEN, M., UEBEL, H., VOGEL, G. (1968). Zur Pharmakologie und Toxicologie von Silymarin, des antihepatotoxischen Wirkprinzipes aus *Silybum marianum* (L.) Gaertn. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 18: 698-703.

HAJDÚ, P., KOHLER, K. F., SCHMIDT, F. H., SPINGLER, H. (1969). Physikalisch-chemische und analytische untersuchungen an HB 419. *Arzneim. Forsch.*, 19: 1381-1386.

HANEFELD, W., BORHO, B. (1990). Cyclische keten-S, N-acetale aus iminiumthiokohlensäureesterchlorid-chloriden und doppelt aktivierten cyclischen methylenkomponenten. Arch. Pharm., 323: 619-621.

HANEFELD, W., GOSSELN, H. J. (1992). Carbazoylierungen und thiocarbazoylierungen von 2-thioxo-thiazolidinen. Arch. Pharm., 325: 173-175.

HANEFELD, W., JALILI, M. A. (1987). Synthese von 2-carbazoylthioessigsäuren und deren cyclisierung zu 3-amino-thiazolidin-2,4-dionen. Arch. Pharm., 320: 367-373.

HANEFELD, W., SCHLITZER, M., SCHUTZ, H., WOCADLO, S., MASSA, W. (1992). Synthese, kristallstruktur, oxidation und photochemie der thion-S-oxide cyclischer dithiourethane und dithiocarbazate. Liebigs. Ann. Chem., 337-344.

HARBORNE, J. B., MABRY, T. J., MABRY, H. (1975). The Flavonoids. Chapman and Hall, London.

HARRIS, M. I. (1993). Undiagnosed NIDDM: Clinical and public health issues. Diabetes Care., 16(4): 642-652.

HARVEY, R. G., HAHN, J.-T., BUKOWSKA, M., JACKSON, H. (1990). A new chromone and flavone synthesis and its utilization for the synthesis of potentially antitumorigenic polycyclic chromones and flavones. J. Org. Chem., 55: 6161-6166.

HATAM, N. A. R., NACY, W. G. (1983). Oxythallation of flavenes. I; direct conversion of flavenes to flavones with thallium (III) nitrate. Tetrahedron Letters, 24(41): 4455-4456.

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

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

HEATH, C. M., IMRIE, R. C., JONES, J. J., REES, M. J., ROBINS, K. G., VERRALL, M. S. (1997). Whole cell biotransformation of 5-(4-(2-(2-pyridyl)methylamino)ethoxy)benzylidene-thiazolidine-2,4-dione to its benzyl

derivative using a yeast reductase. J. Chem. Tech. Biotechnol., 68: 324-330.

HEINDEL, N. D., RISCH, V. R., BURNS, H. D., HONDA, T., BRADY, L. W., MICALIZZI, M. (1975). Syntheses and tissue distribution of ^{99m}Tc -sulfonylureas. J. Pharm. Sci., 64(4):687-689.

HEITSCH, H., BECKER, R. H. A., KLEEMANN, H.-W., WAGNER, A. (1997). 3N-methylbiphenylsulfonylurea and -carbamate substituted imidazo [4,5-b] pyridines. Potent antagonists of the ANG II AT_1 receptors. Bioorg. Med. Chem., 5(4): 673-678.

HEPTNER, W., KELLNER, H. M., CHRIST, O., WEIHRAUCH. (1969). metabolismus von HB 419am Tier. Arzneim.-Forsch. Drug Res. 19:1400-1404..

HIL, C. S. T., HOWELL, S. L. (1985). Effects of flavonoids on insulin secretion and Ca^{2+} handling in rat islets of Langerhans. J. Endocr., 107: 1-8.

HILL, S., WILLIAMS, K. B., DENEKAMP, J. (1989). Vascular collapse after flavone acetic acid: a possible mechanism of its anti-tumor action. Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 25(10): 1419-1424.

HIRANO, T., OKA, K., AKIBA, M. (1989). Antiproliferative effects of synthetic and naturally occurring flavonoids on tumor cells of the human breast carcinoma cell line, ZR-75-1. Res. Comm. Chem. Pat. Pharm., 64(1): 69-78.

HIRANO, T., OKA, K., AKIBA, M. (1989). Effects of synthetic and naturally occurring flavonoids on Na^+ , K^+ -ATPase: Aspects of the structure-activity relationship and action mechanism. Life Sciences, 45(12): 1111-1117.

HIRANO, T., OKA, K., KAWASHIMA, E., AKIBA, M. (1989). Effects of synthetic and naturally occurring flavonoids on mitogen-induced proliferation of human peripheral-blood lymphocytes, Life Sciences, 45(15):1407-1411.

HOFMANN, C. A., COLCA, J. R. (1992). New oral thiazolidinedione antidiabetic agents act as insulin sensitizers. Diabetes Care., 15(8): 1075-1078.

HOLCOMB, G. N., KLEMM, L. A., SILHAVY, T. J., COUNSELL, R. E. (1973). Synthesis and pharmacological activity of 1-(arylsulfonyl)-3,5-dialkyl-s-triazine-2,4,6-(1H,3H,5H)-triones. J. Pharm. Sci., 62(8): 1379-1381.

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

HORNUNG, R. L., BACK, T. C., ZAHARKO, D. S., URBA, W. J., LONGO, D. L., WILTROUT, R. H. (1988). Augmentation of Natural Killer Activity, induction of IFN and development tumor immunity during the successful treatment of established murine renal cancer using Flavone Acetic Acid and IL-2. *J. Immun.*, 141(10): 3671-3679.

HOUGHTON, P. J., BAILEY, F. C., GERMAIN, G. S., GRINDEY, G. B., WITT, B., C., HOUGHTON, J. A. (1990). N-(5-Indanylsulfonyl)-N'-(4-chlorophenyl)urea, a novel agent equally cytotoxic to nonproliferating human colon adenocarcinoma cells. *Cancer Research*. 50:318-322.

HOWBERT, J. J., GROSSMAN, C. S., CROWELL, T. A., RIEDER, B. J., HARPER, R. W., KRAMER, E. K., TAO, E. V., AIKINS, J., POORE, G. A., RINZEL, S. M., GRINDEY, G. B., SHAW, W. N., TODD, G. C. (1990). Novel agents effective against solid tumors: the diarylsulfonylureas. Synthesis, activities, and analysis of quantitative structure-activity relationships. *J. Med. Chem.*, 33(9): 2393-2407.

HÖRHAMMER, L., WAGNER, H., RÖSLER, H., KECKEISEN, M., FARKAS, L. (1965). Eine neue methode zur para-oxydation von flavonoiden Synthese des 6'-hydroxy-hesperetins und anderer flavonoide mit 3',6'-hydrochinonstruktur. *Tetrahedron*, 21: 969-975.

HU, E., LIANG, P., SPIEGELMAN, B. M. (1996). AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.*, 271(18): 10697-10703.

HULIN, B., CLARK, D. A., GOLDSTEIN, S. W., McDERMOTT, R. E., DAMBEK, P. J., KAPPELER, W. H., LAMPHERE, C. H., LEWIS, D. M., RIZZI, J. P. (1992). Novel thiazolidine-2,4-diones as potent euglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 35(10): 1853-1864.

HULIN, B., NEWTON, L. S., LEWIS, D. M., GENEREUX, P. E., GIBBS, E. M., CLARK, D. A. (1996). Hypoglycemic activity of a series of α -alkylthio and α -alkoxy carboxylic acids related to ciglitazone. *J. Med. Chem.*, 39(20): 3897-3907.

IIJIMA, Y., KAWAKITA, N., YAMAZAKI, M. (1980). Inhibition of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase by antiallergic agents. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 93(3): 912-918.

IINUMA, M., TANAKA, T., MATSUURA, S. (1984). Synthetic studies on flavone derivatives. XII. Synthesis of 2',3',5'- and 3',4',5'-trioxygenated flavones. *Chem. Pharm. Bull.*, 32(6): 2296-2300.

IINUMA, M., IWASHIMA, K., MATSUURA, S. (1984). Synthetic studies on flavone derivatives. XIV. Synthesis of 2',4',5'-trioxygenated flavones. *Chem. Pharm. Bull.*, 32(12): 4935-4941.

IINUMA, M., TANAKA, T., MATSUURA, S. (1984a). Synthetic studies on the flavone derivatives. XIII. Synthesis of flavones with tetramethoxyl groups in ring B. *Chem. Pharm. Bull.*, 32(9): 3354-3360.

IINUMA, M., TANAKA, T., MIZUNO, M., KATSUZAKI, T., OGAWA, H. (1989). Structure-Activity correlation of flavonoids for inhibition of bovine lens aldose reductase. *Chem. Pharm. Bull.*, 37(7): 1813-1815.

IKEDA, H., TAKETOMI, S., SUGIYAMA, Y., SHIMURA, Y., SOHDA, K., MEGURO, K., FUJITA, T. (1990). Effects of pioglitazone on glucose and lipid metabolism in normal and insulin resistant animals. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 40(1): 156-162.

INGLETT, G. E. (1958). Infrared Spectra of some naturally occurring flavonoids, *J. Org. Chem.*, 23: 93-94.

IP, M. M., SYLWESTER, P. W., SCHENKEL, L. (1986). Antitumor efficacy in rats of CGP 19984, a thiazolidinedione derivative that inhibits luteinizing hormone secretion. *Cancer Research*, 46: 1735-1740.

ITAGAKI, Y., KUROKAWA, T., SASAKI, S., CHANG, C.-T., CHEN, F.-C. (1966). The Mass Spectra of Chalcones, Flavones and Isoflavones. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 39: 538-543.

IWAMOTO, Y., KUZUYA, T., MATSUDA, A., AWATA, T., KUMAKURA, S., INOOKA, G., SHIRAISHI, I. (1991). Effect of new oral antidiabetic agent CS-045 on glucose tolerance and insulin secretion in patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 14(11): 1083-1086.

IWANISHI, M., KOBAYASHI, M. (1993). Effect of pioglitazone on insulin

receptors of skeletal muscles from high-fat-fed rats. *Metabolism.*, 42(8): 1017-1021.

JAEN, J., WYSE, L. D., HEFFNER, T. G., PUGSLEY, T. A., MELTZER, L. T. (1991). Dopamine autoreceptor agonists as potential antipsychotics. 2. (aminoalkoxy)-4H-1-benzopyran-4-ones. *J. Med. Chem.*, 34: 248-256.

JARVINEN, H. Y. (1994). Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The Lancet*, 343: 91-95.

JARVINEN, H. Y., TASKINEN, M. R. (1988). Interrelationships among insulin's antilipolytic and glucoregulatory effects and plasma triglycerides in nondiabetic and diabetic patients with endogenous hypertriglyceridemia. *Diabetes.*, 37: 1271-1278.

JOHNSON, R. A., MARSHALL, V. P., LI, G. P., SIH, J. C., CIALDELLA, J. I., LIGGETT, W. F., NIDY, E. G. (1996). Microbiological N-deoxygenation and C-oxygenation of pioglitazone-N-oxide in a single fermentation. *Journal of Antibiotics.*, 49(8): 788-793.

JOHNSON, T. B., NICOLET, B. H. (1911). Hydantoins: The Synthesis of 2-thiohydantoin. *J. Am. Chem. Soc.* 33:1973-1978.

JOOST, H. G. (1985). Extrapankreatic effects of hypoglycemic ... controversial issue. *TIPS* 239-241.

chromanones using DMSO-I₂-H₂SO₄ and DMSO-I₂ systems: A Convenient route for the synthesis of chromones. *J. Indian Chem. Soc.* 68:367-368.

KAWAI, K., TOKUI, Y. K., ODAKA, T., TSURUTA, F., KAZUI, M., IWABUCHI, H., NAKAMURA, T., KINOSHITA, T., IKEDA, T., YOSHIOKA, T., KOMAI, T., NAKAMURA, K. I. (1997). Disposition and metabolism of the new oral antidiabetic drug troglitazone in rats, mice and dogs. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 47(1): 356-368.

KAYAALP, S. O. (1997). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 3. Cilt, 7. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara.

KEES, K. L., CAGGIANO, T. J., STEINER, K. E., FITZGERALD, J. J., KATES, M. J., CHRISTOS, T. E., KULISHOFF, J. M., MOORE, R. D., McCALEB, M. L. (1995). Studies on new acidic azoles as glucose-lowering agents in obese, diabetic db/db mice. *J. Med. Chem.*, 38(4): 617-628.

KEES, K. L., SMITH, T. M., McCALEB, M. L., PROZIALECK, D. H., CHEESEMAN, R. S., CHRISTOS, T. E., PATT, W. C., STEINER, K. E. (1992). Perfluorocarbon-based antidiabetic agents. *J. Med. Chem.*, 35(5): 944-953.

KELLER, U., BERGER, W. (1983). Orale antidiabetika: neuere aspekte. *Schweiz. Med. Wschr.*, 113: 645-650.

KELLERER, M., KRODER, G., TIPPMER, S., BERTI, L., KIEHN, R., MOSTHAF, L., HÄRING, H. (1994). Troglitazone prevents glucose-induced insulin resistance of insulin receptor in rat-1 fibroblasts. *Diabetes.*, 43: 447-453.

KELLERER, M., RETT, K., RENN, W., GROOP, L., HÄRING, H. U. (1996). Circulating TNF- α and leptin levels in offspring of NIDDM patients do not correlate to individual insulin sensitivity. *Horm. Metab. Res.*, 28: 737-743.

KENDİ, E., ÖZBEY, S., TUNÇBİLEK, M., ERTAN, R. (1996). 2'-Methyl-3'-nitro flavone. *Cryst. Res. Technol.* 31 (5):611-615.

KESSELKAUL, L., KOSTANECKI, S. T. V. (1896). Zur einwirkung des benzaldehyds auf chloroacetypyrogallol. *Ber.*, 29: 1886-1891.

KIMBROUGH, R. D. (1972). Synthesis and oral hypoglycemic activity of N-(p-deuteriomethylbenzenesulfonyl)-N'-n-butyl-urea, deuterium-substituted

tolbutamide. J. Med. Chem., 15(4): 409-410.

KINGSTON, D. G. I. (1971). Mass Spectrometry of Organic Compounds-IV Electron Impact Spectra of Flavonoid Compounds. Tetrahedron, 27: 2691-2700.

KIYOTA, Y., KONDO, T., MAESHIRA, Y., HASHIMOTO, A., YAMASHITA, K., YOSHIMURA, Y., MOTOHASHI, M., TANAYAMA, S. (1997). Studies on the metabolism of the new antidiabetic agent pioglitazone. Arzneim.-Forsch./Drug Res., 47(1): 22-28.

KLEINROK, Z., SERMAK, W., KOZICKA, M. (1987). Synthesis and search for anticonvulsive and hypoglycemic properties of novel 5-benzylidene derivatives of 3-o-chloro-and 3-o-methylbenzoyl-2-thiohydantoin. Pol. J. Pharmacol. Pharm., 39: 237-244.

KLETZIEN, R. F., CLARKE, S. D., ULRICH, R. G. (1992). Enhancement of adipocyte differentiation by an insulin-sensitizing agent. Molecular Pharmacology., 41: 393-398.

KLETZIEN, R. F., FOELLM, L. A., HARRIS, P. K. W., WYSE, B. M., CLARKE, S. D. (1992). Adipocyte fatty acid-binding protein: Regulation of gene expression in vivo and in vitro by an insulin-sensitizing agent. Molecular Pharmacology., 42: 558-562.

KOPITAR, Z. (1975). Humanpharmacokinetik und metabolismus von ^{14}C -markiertem Gliquidone (AR-DF 26). *Arzneim. -Forsch. (Drug Res.)* 25 (9):1455-1460.

KOSTANECKI, S. V., LEVI, R., TAMBOR, J. (1899). Synthese des 2-oxyflavons, *Berichte*, 326-327.

KRIESEL, D., MENZIE, J. (1968). Synthesis and pharmacological evaluation of some tosylbiurets and tosylthiocarbamates as potential hypoglycemic agents. *J. Pharm. Sci.*, 57(10): 1791-1793.

KRODER, G., BOSSENMAIER, B., KELLERER, M., CAPP, E., STOYANOV, B., MUHLHOFER, A., BERTI, L., HORIKOSHI, H., ULLRICH, A., HÄRING, H. (1996). Tumor necrosis factor- α -and hyperglycemia-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 97(6): 1471-1477.

KRYNITSKY, A. J. (1997). Determination of sulfonylurea herbicides in water by capillary electrophoresis and by liqued chromatography/mass spectrometry. *J. AOAC Int.* 80 (2):392-400.

KUMAR, Y., GREEN, R., BORYSKO, K.Z., WISE, D. S., WOTRING, L. L., TOWNSEND, L. B. (1993). Synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles and selenazoles as potential antitumor and antifiarial agents:1. Methyl 4-(isothiocyanatomethyl)thiazole-2-carbamates, selenazole-2-carbamates, and releated derivatives. *J. Med. Chem.* 36:3843-3848.

KUPPUSAMY, U. R., KHOO, H. E., DAS, N. P. (1990). Structure-activity studies of flavonoids as inhibitors of hyaluronidase. *Bio. Pharm.*, 40(2): 397-401.

KUUSISTO, J., MYKKANEN, L., PYÖRALA, K., LAAKSO, M. (1994). NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes.*, 43: 960-967.

KUZUYA, T., IWAMOTO, Y., KOSAKA, K., TAKABE, K., YAMANOUCHI, T., KASUGA, M., KAJINUMA, H., AKANUMA, Y., YOSHIDA, S., SHIGETA, Y., BABA, S. (1991). A pilot clinical trial of a new oral hypoglycemic agent, CS-045, in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice.*, 11: 147-153.

LAAKSO, M., EDELMAN, S. V., BRECHTEL, G.,BARON, A. D. (1992).

Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes*, 41: 1076-1083.

LABOUTA, I. M., SALAMA, H. M., ESHBA, N. H., KADER, O., EL-CHRBINI, E. (1987). Potential anti-microbial: syntheses and in vitro anti-microbial evaluation of some 5-arylazo-thiazolidones and related compounds. *Eur. J. Med. Chem.*, 22: 485-489.

LANDOLFI, R., MOWER, R. L., STEINER, M. (1984). Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids. *Biochem. Pharmacol.*, 33(9):1525-1530.

LAROCCA, L. M., PIANTELLI, M., LEONE, G. (1990). Type II oestrogen binding sited in acute lymphoid and leukamias: growth inhibitory effect of oestrogen and flavonoids, *Bri. J. Haematol.*, 75: 489-495.

LARSON, R. (1988). The antioxidants of higher plants, *Phytochemistry*, 27(4): 969-978.

LEBOVITZ, H. E. (1985). Glipizide: a second-generation sulfonylurea hypoglycemic agent. *Pharmacotherapy*, 5(2): 63-77.

LEE, H. H., TAN, C. H. (1965). Synthesis of flavones from *Lindera lucida*. *J. Chem. Soc.*, 2743-2749.

LEIF, G. (1983). Metabolic effects of sulfonylurea drugs. *Annals Clinical Research*, 15(Suppl 37): 16-20.

LEVINE, R. (1984). Sulfonylureas: background and development of the field. *Diabetes Care*, 7(Suppl. 1): 3-7.

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

LIMA, M. C. A., COSTA, D. L. B., GOES, A. J. S., GALDINO, S. L., PITTA, I. R., LUU-DUC, C. (1992). Synthèse et activité antimicrobienne de dérivés chlorobenzyl benzyldène imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées. *Pharmazie*. 47: 182-184.

LIN, C., FOESTER, R., LIM, J., HSU, T., MORTON, J. B., SYMCHOWICZ, S. (1978). Absorption, metabolism, and extretion of ¹⁴C-tosifen in the dog and

rat. Drug Metabolism and Disposition. 6 (1):50-58.

LINDSTEDT, G., MISIORNY, A. (1952). Constituents of Pine Heartwood XXIX. A synthesis of Strobachrysin dimethyl ether (5,7-dimethoxy-6-methylflavone). Acta Chem. Scan., 6: 1212-1216.

LIPINSKI, C. A., HUTSON, N. (1984). Annual Reports in Medicinal Chemistry, Ed.: Bailey, D. M., Academic Press, Inc., New York; Vol.19, pp.: 169-177.

LIU, X-F., LIU, M-L., IYANAGI, T., LEGESSE, K., LEE, T. D., CHEN, S. (1990). Inhibition of rat liver NAD(P)H: Quinone acceptor oxidoreductase (DT-Diaphorase) by flavonoids isolated from the Chinese herb Scutellariae radix (Huang Qin). Mol. Pharm., 37(6):911-915.

LO, C.-P., SHROPSHIRE, E. (1957). The alkylation of 2,4-thiazolidinedione. J. Org. Chem., 22: 999-1001.

LOCHNER, W., HÝRCHE, HJ. (1963). Investigations with a New Coronary Dilator, 3-(β -Diethylamino-ethyl)-4-methyl-7-carbethoxy-methoxy-2-oxo-(1,2-chromene). Arzneim.-Forsch/Drug Res. 13: 251-255.

LOHRAY, B. B., BHUSHAN, V., RAO, B. P., MADHAVAN, G. R., MURALI, N., RAO, K. N., REDDY, A. K., RAJESH, B. M., REDDY, P. G., CHAKRABARTI, R., VIKRAMADITHYAN, R. K., RAJAGOPALAN, R., MAMIDI, R. N. V. S., JAJOO, H. K., SUBRAMANIAM, S. (1998). Novel euglycemic and hypolipidemic agents. 1. J. Med. Chem., 41(10): 1619-1630.

LONATI-GALLIGANI, M., GALLIGANI, L., FULLER, G. (1979). Effect of (+) catechin on purified prolyl hydroxylase and on collagen synthesis in skin fibroblasts in culture. Bio. Pharm., 28: 2573-2578.

LORETTE, N. B., GAGE, T. B., WENDER, S. H. (1951). The use of N-bromosuccimide and pyridinium bromide perbromide in the conversion of flavanones into flavones. J. Org. Chem., 16: 930-933.

MABRY, T. J., MARKHAM, K. R., THOMAS, M. B. (1970). Mass spectrometry of flavonoids aglycones, The Systematic Identification of Flavonoids, Sprin.-Ver. Berlin Heidel, NY, p.:83.

MAHADEVAN, V., MALIK, S. T. A., MEAGER, A., FIERIS, W., LEWIS, G. P., HART, I. R. (1990). Role of tumor necrosis factor in flavone acetic acid-

induced tumor vasculature shutdown. *Cancer Research*, 50: 5537-5542.

MAHAL, H. S., VENKATARAMAN, K. (1933). Synthetical experiments in the chromone group. Part XVI. Chalkones and flavanons and their oxidation to flavones by means of selenium dioxide. *J. Chem. Soc.*, 866-868.

MAHAL, H. S., VENKATARAMAN, K. (1934). Synthetical experiments in the chromone group. Part XIV. The action of sodamide on 1-acyloxy-2-acetonaphthones. *J. Chem. Soc.*, 1767-1769.

MAHAL, H. S., VENKATARAMAN, K. (1936). Synthetical experiments in the chromone group. Part XIX. A synthesis of genkwanin. *J. Chem. Soc.*, 569-570.

MAHESH, V. B., SESHADRI, T. R. (1956). Iodine oxidation (dehydrogenation) of hydroxyflavanones to hydroxyflavones. *J. Sci. Ind. Research*, 14B: 608-609, Ref C.A.50:14731a

MAKOSZA, M., SYPNIEWSKI, M., GLINKA, T. (1996). Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen proceedings via heterocyclic ring opening. *Tetrahedron.*, 52(9): 3189-3194.

MALAISSE, W. J., LEBRUN, P. (1990). Mechanisms of sulfonylurea-induced insulin release. *Diabetes Care*, 13(Suppl. 3): 9-17.

MANDARINO, L. J., CAMPBELL, P. J., GOTTESMAN, I. S., GERICH, J. E. (1984). Abnormal coupling of insulin receptor binding in noninsulin-dependent diabetes. *Am. J. Physiol.*, 247: E688-E692.

MARYANOFF, B. E., REBARCHAK, M. C. (1992). Use of the N-formyliminium ion cyclization for the synthesis of 3-aryl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolines. *Synthesis.*, 1245-1248.

MASCOLO, N., PINTO, A., CAPASSO, F. (1987). Flavonoids, leucocyte migration and eicosanoids. *J. Pharm. Pharmacol.*, 40: 293-295.

MASSICOT, J., MARTHE, J.-P., HEITZ, S. (1963). Resonance magnetique nucleaire de produits naturels. VII.- Nouvelles donnees sur les derives flavoniques. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 12: 2712-2721.

MATAGNE, D., HAMOIR, G. (1975). Influence of O-(β -hydroxyethyl)-rutoside or venoruton on lactate dehydrogenase of human cultured varicose veins.

Bio. Pharmacol., 24: 1491-1494.

MATSUHIRA, M., SHI, Z. Q., WAN, C., LEKAS, M., RODGERS, C. D., GIACCA, A., KAWAMORI, R., VRANIC, M. (1997). The effect of pioglitazone on hepatic glucose uptake measured with indirect and direct methods in alloxan-induced diabetic dogs. *Diabetes*, 46: 224-231

McMANUS, J. M., McFARLAND, J. W., GERBER, C. F., McLAMORE, W. M., LAUBACH, G. D. (1965). Sulfamylurea hypoglycemic agents. I. Synthesis and screening. *J. Med. Chem.*, 8(6): 766-776.

MELANDER, A., BITZÉN, P.-O., FABER, O., GROOP, L. (1989). Sulphonylurea antidiabetic drugs an update of their clinical pharmacology and rational therapeutic use. *Drugs*, 37: 58-72.

MELANDER, A., LEOVITZ, H. E., FABER, O. K. (1990). Sulfonylureas. *Diabetes Care*, 13(Suppl. 3): 18-25.

MENZER, M., PREZEWOWSKI, J., HAUG, U. (1971). Untersuchungen zur bildung von nebenprodukten bei der synthese von talbutamid mit hilfe der dünnschichtchromatographie. *Pharmazie*, 26(12): 738-739.

MERCHANT, J. R., REGE, D. V. (1969). Reaction of thionyl chloride with flavone, *Tetrahedron Letters*, 41: 3589-3591.

MERCHANT, J. R., REGE, D. V. (1971). Reaction of substituted flavones with thionyl and sulphuryl chlorides. *Tetrahedron*, 27: 4837-4842.

MERCHANT, J. R., SHIRALI, S. S. (1977). Sulfuryl chloride-sulfolane, a powerful chlorinating agent. *Curr. Sci.*, 46(1): 12-13, Ref.C.A.86:171196y,1977

METZGER, B. E. (1991). Organizing Committee:Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 40:197-201.

MEYER-DAYAN, M., BODO, B., DESCHAMPS-VALLET, C., MOLHO, D. (1978). Oxythallation des sels de flavylum par le trinitrate de thallium: nouvelle synthese de flavones. *Tetrahedron Letters*, 36: 3359-3360.

MHASALKAR, M. Y., SHAH, M. H., PILANKAR, P. D., NIKAM, S. T., ANANTANARAYANAN, K. G., DELIWALA, C. V. (1971). Synthesis and

hypoglycemic activity of 3-aryl(or pyridyl)-5-alkyl(or aryl)amino-1,3,4-thiadiazoles and some sulfonylurea derivatives of 4H-1,2,4-triazoles. *J. Med. Chem.*, 14(10): 1000-1003.

MIDDLETON, E., DRYZEWIECKI, G. (1982). Effects of flavonoids and transitional metal cations on antigen-induced histamine release from human basophiles. *Bio. Pharm.*, 31(7): 1449-1453.

MIDDLETON, E., DRYZEWIECKI, G. (1984). Flavonoid inhibition of human basophil histamine release stimulated by various agents, *Bio. Pharmacol.*, 33(21): 3333-3338.

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

MILLER, E., SPRAGUE, J. M., KISSINGER, L. W., McBURNEY, L. F. (1940). The Preparation of some amino sulfonamides. *J. Am. Chem. Soc.* 62:2099-2102.

MILLET-CLERC, J., MICHEL, D., CHAUMONT, J. P. (1989). Effects antifongiques in vitro de la jasmone et de quelques composés voisins. Relation structure-activité. *Ann. Pharmaceutiques françaises*. 47(3): 157-161.

MIURA, K., NAKATANI, N. (1989). Antioxidative activity of flavonoids from Thyme (*Thymus vulgaris* L.). *Agric. Biol. Chem.*, 53(11): 3043-3045.

MOHRBACHER, R. J., KIORPES, T. C., BOWDEN, C. R. (1987). *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Ed.: Bailey, D.M., Academic Press, Inc., New York; Vol. 22, pp.: 213-222.

MOLLER, D. E., FLIER, J. S. (1991). Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *New England J. Medicine.*, 325(13): 938-948.

MOLONEY, G. P., ROBERTSON, A. D., MARTIN, G. R., MacLENNAN, S., MATHEWS, N., DODSWORTH, S., SANG, P. Y., KNIGHT, C., GLEN, R. (1997). A novel series of 2,5-substituted tryptamine derivatives as vascular

5HT_{1B/1D} receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 40(15): 2347-2362.

MOMOSE, Y., MEGURO, K., IKEDA, H., HATANAKA, C., OI, S., SOHDA, T. (1991). Studies on antidiabetic agents. X. synthesis and biological activities of pioglitazone and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, 39(6): 1440-1445.

MORA, A., PAYA, M., RIOS, J. L., ALCARAZ, M. J. (1990). Structure-activity relationships of polymethoxyflavones and other flavonoids as inhibitors of non-enzymic lipid peroxidation, *Bio. Pharm.*, 40(4): 793-797.

MORI, S., NOGUCHI, I. (1970). Effects of flavonoid compounds on enzyme activities. *Arch. Biochem. Biophys.*, 139: 444-446.

MORONEY, M.-A., ALCARAZ, M. J., FORDER, R. A., CAREY, F., HOULT, J. R. (1988). Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibition by an anti-inflammatory flavonoid glycoside and related aglycone flavonoids. *J. Pharm. Pharmacol.*, 40: 787-792.

MORRÉ, D. J., REUST, T. (1997). A Circulating form of NADH oxidase activity responsive to the antitumor sulfonylurea N-4-(methylphenylsulfonyl)-N'-(4-chlorophenyl)urea (LY181984) specific to sera from cancer patients. *J. Bioenergetics and Biomembranes*. 29 (3):281-289.

MORRÉ, D. J., WILKINSON, F. E., KIM, C., CHO, N., LAWRENCE, J., MORRÉ, D. M., McCLURE, D. (1996). Antitumor sulfonylurea-inhibited NADH oxidase of cultured HeLa cells shed into media. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1280:197-206.

MOSS, J. M., DELAWTER, D. E. (1984). The new oral antidiabetic drugs. *Afp*, 30(5):119-121.

MOZINGO, R., ADKINS, H. (1938). Hydrogenation of pyrones. *J. Am. Chem. Soc.*, 60: 669-675.

MUKARRAM, M., AHMAD, I., FAROOQI, J. A., AHMAD, M. (1986). Synthesis of long chain substituted 2-imino-4-thiazolidineones and 2,4-thiazolidinediones. *Fette Seifen Anstrichmittel*, 88(6): 224-226.

MURRAY, J. C., SMITH, K. A., THURSTON, G. (1989). Flavone acetic acid induces a coagulopathy in mice. *Br. J. Cancer*, 60: 729-733.

MUSCI, I., BELADI, I., PUSZTA, I., BAKAY, M., GABOR, M. (1977). Antiviral Effect of Flavonoids. Proc. 5th Hun. Bio. Symp., 401-409.

MÜLLER, G., GEISEN, K. (1996). Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glimepiride, at adipocytes. Horm. Metab. Res. 28:469-487.

NAGAI, T., MIYAICHI, Y., TOMIMORI, T., YAMADA, H. (1989). Inhibition of mouse liver sialidase by plant flavonoids, Biochem. Biophys. Res. Commun., 163(1): 25-31.

NARDI, D., LEONARDI, A., PENNINI, R., TAJANA, A., CAZZULANI, R. (1993). New basics esters of 2-phenyl-3-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-8-carboxylic acid endowed with spasmolytic properties. Arzneim.-Forsch./Drug Res., 43(1): 28-34.

NEW, J. S., YEIVICH, J. P., TEMPLE, D. L., NEW, K. B., GROSS, S. M., SCHLEMMER, R. F., EISON, M. S., TAYLOR, D. P., RIBLET, L. A. (1988). Atypical antipsychotic agents: patterns of activity in a series of 3-substituted 2-pyridinyl-1-piperazine derivatives. J. Med. Chem., 31(3): 618-624.

NIELSEN, H. B., GROOP, L. C. (1994). Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. J. Clin. Invest., 94: 1714-1721.

NIKAIDO, T., OHMOTO, T., SANKAWA, U., TOMIMORI, T., MIYAICHI, Y., IMOTO, Y. (1988). Inhibition of Adenosine 3',5-cyclic monophosphate phosphodiesterase by flavonoids. II. Chem. Pharm. Bull., 36(2): 654-661.

NITZ, R. E., PÖTZSCH, E. (1963). 3-(β -Diethylamino-ethyl)-4-methyl-7-carbethoxy-methoxy-2-oxo-(1,2-chromene)- A Specific, Long-acting Coronary Dilator. Arzneim.-Forsch/Drug Res. 13: 243-250.

NOLAN, J. J., OLEFSKY, J. M., NYCE, M. R., CONSIDINE, R. V., CARO, J. F. (1996). Effect of troglitazone on leptin production. Diabetes., 45: 1276-1278.

NYOMBA, B. L., FREYMOND, D., RAZ, I., STONE, K., MOTT, D. M., BOGARDUS, C. (1990). Skeletal muscle glycogen synthase activity in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus after glyburide therapy. Metabolism, 39(11): 1204-1210.

OHASHI, Y., MATSUDA, M., HOSOTANI, H., TANO, Y., ISHIMOTO, I.,

FUKUDA, M., MANABE, R. (1988). Aldose reductase inhibitor (CT-112) eyedrops for diabetic corneal epitheliopathy. *American Journal of Ophthalmology.*, 105(3): 233-238.

OKUDA, J., MIWA, I., INAGAKI, K., HORIE, T., NAKAYAMA, M. (1982). Inhibition of aldose reductases from rat and bovine lenses by flavonoids. *Bio. Pharmacol.*, 31(23):3807-3822.

OKUDA, J., MIWA, I., INAGAKI, K., HORIE, T., NAKAYAMA, M. (1984). Inhibition of aldose reductase by 3', 4'-Dihydroxyflavones. *Chem. Phar. Bull.*, 32(2): 767-772.

OMAR, A. M. M. E., SALAMA, H. M., ESHBA, N. H. (1984). Novel thiazolidine-2,4-dione-4-thiosemicarbazone and 4-[(3,4-diaryl-3H-thiazol-2yl)azo]thiazolidine-2-one derivatives: synthesis and evaluation for antimicrobial and anticancer properties. *II Farmaco*, 40(1): 49-57.

OMAR, M. T., YOUSSEF, A. M. (1991). Conversion of 3-arylmethyl-5-arylmethylene-2,4-dioxo-1,3-thiazolidines into 6-aryl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3(2H)-ones. *Oppi Briefs*, 23(3): 379-382.

ONO, K., NAKANE, H. (1990). Mechanisms of inhibition of various cellular DNA and RNA polymerases by several flavonoids. *J. Biochem.*, 108: 609-613.

ONO, K., NAKANE, H., FUKUSHIMA, M., CHERMANN, J.-C., BARRE-SINOUSSE, F. (1990). Differential inhibitory effects of various flavonoids on the activities of reverse transcriptase and cellular DNA and RNA polymerases. *Eur. J. Biochem.*, 190: 469-476.

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

PARK, K. S., ABRAMS-CARTER, L., MUDALIAR, S., NIKOULINA, S., HENRY, R. R. (1997). Troglitazone effects on gene expression in human skeletal muscle involve regulation of PPAR γ . *Diabetes.*, 46(Suppl. 1): 22A.

PARMAR, N. S., GHOSH, M. N. (1981). Gastric anti-ulcer activity of (+) cyanidanol-3, a histidine decarboxylase inhibitor. *Eur. J. Pharm.*, 69: 25-32.

PEARCE, F. L., BEFUS, A. D., BIENENSTOCK, J. (1984). Mucosal mast cells III. Effect of quercetin and other flavonoids on antigen-induced histamine secretion from rat intestinal mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 73: 819-823.

PERRY, N. B., FOSTER, L. M. (1994). Antiviral and Antifungal Flavonoids, plus a Triterpene from *Hebe cupressoides*. *Planta Medica*, 60: 491-492.

PETERS, A. L., DAVIDSON, M. B. (1991). Insulin plus a sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Annals of Internal Medicine*, 115(1): 45-53.

PICA, M., DUBOIS, M., MUNARI-SILEM, Y., PRIGENT, A.-F., PACHECO, H. (1989). Flavonoid modulation of protein kinase C activation. *Life Sciences*, 44: 1563-1571.

PICQ, M., PRIGENT, A. F., NEMOZ, G., ANDRE, A. C., PACHECO, H. (1982). Pentasubstituted quercetin analogues as selective inhibitors of particulate 3',5'-cyclic-AMP phosphodiesterase from rat brain. *J. Med. Chem.*, 25: 1192-1198.

PLOWMAN, J., NARAYANAN, V. L., DYKES, D., SZARVASI, E., BRIET, P., YODER, O. C., PAULL, K. D. (1986). Flavone acetic acid: a novel agent with preclinical antitumor activity against colon adenocarcinoma 38 in mice. *Cancer Treatment Research*, 70(5): 631-635.

PLÜMPE, H., HORSTMANN, H., PULS, W. (1974). Isoxazolcarboxamidoalkylbenzolsulfonyl-harnstoffe, -semicarbazide und aminopyrimidine sowie damit verwandte verbindungen und ihre blutzuckersenkende wirkung. *Arzneim. Forsch. (Drug. Res.)*, 24: 363-374.

POLONSKY, K. S., STURIS, J., BELL, G. I. (1996). Non-insulin-dependent diabetes mellitus-a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insuline resistance. *New England J. Medicine.*, 334(12): 777-783.

RAGUNATHAN, V., SULOCHANA, N. (1994). A new flavanol bioside from the flowers of *Hibiscus vitifolius* linn. and its hypoglycemic activity. *J. Indian Chem. Soc.*, 71(11): 705-706. Ref. Chem. Abstr. 122, 286689r, 1995.

RATTY, A. K., SUNAMOTO, J., DAS, P. (1988). Interaction of flavonoids with 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl free radical, liposomal membranes and

soybean lipoxygenase-1. *Biochem. Pharm.*, 37(6): 989-995

REAVEN, G. M. (1991). Resistance to insulin-stimulated glucose uptake and hyperinsulinemia: role in non-insulin-dependent diabetes, high blood pressure, dyslipidemia and coronary heart disease. *Diabete & Metabolisme.*, 17: 78-86.

REAVEN, G. M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.*, 37: 1595-1607.

REDDY, N. J., BOKADIA, M., SHARMA, T. (1981). Reaction of 2'-hydroxychalcone dibromides with pyridine. *J. Org. Chem.*, 46(3): 638-641.

REED, R. I., WILSON, J. M. (1963). Electron Impact and Molecular Dissociation. Part XIII The Cracking Patterns of some Rotenoids and Flavones. *J. Chem. Soc.*, 5949-5956.

RIDA, S. M., SALAMA, H. M., LABOUTA, I. M., GHANY, Y. S. A. (1985). Synthesis of some 3-(benzimidazol-2-ylmethyl)thiazolidinone derivatives as potential antimicrobial agents. *Pharmazie.* 40: 727-728.

RIGO, B., GHAMMARTI, S. E., COUTURIER, D. (1996). On the cyclization of acyliminium salts derived from pyroglutamic acid. *Tetrahedron Letters.*, 37(4): 485-486.

ROBBINS, R. C., HAMMER, R. H., SIMPSON, C. F. (1971). Methoxylated Phenyl Benzo- γ -pyrone Derivatives (Flavonoids) that highly inhibit erythrocyte aggregation. *Clinical Chemistry*, 17(11): 1109-1113.

RODRIGUEZ, B. J., ORJALES, V. A. (1979). Substituted 4H-pyran-4-ones, Span.464,809 (Cl. C 07D), 01 Jul 1978, Appl. 06 Dec 1977, Ref.C.A.90:103832k.

ROSLER, K-H. A., GOODWIN, R. S., MABRY, T. J., VARMA, S. D., NORRIS. J. (1984). Flavonoids with anti-cataract activity from *Brickellia Arguta* . *J. Nat. Prod.*, 47(2): 316-319.

ROTH, H. J., FENNER, H. (1988). *Arzneistoffe* George Thieme Verlag Stuttgart-GERMANY.

ROTH, H. J., FENNER, H. (1997). *Pharmateutische chemie III. Arzneistoffe struktur-bioreaktivität-Wirkungsbezogene eigenschaften.* 2. Auflage Gustav

Fischer Stuttgart.

RUBIN, R. J., ALTMAN, W. M., MENDELSON, D. N. (1994). Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78(4): 809A-809F.

RUCKSTHUL, M., BERETZ, A., ANTON, R., LANDRY, Y. (1979). Flavonoids are selective cyclic GMP phosphodiesterase inhibitors. *Biochem. Pharmacol.*, 28: 535-538.

RUCKSTUHL, M., LANDRY, Y. (1981). Inhibition of lung cyclic AMP-and GMP-phosphodiesterases by flavonoids and other chromone-like compounds. *Bio. Pharmacol.*, 30(7): 697-702.

RUFER, C., BIERE, H., AHRENS, H., LOGE, O., SCHRÖDER, E. (1974). Blood glucose lowering sulfonamides with asymmetric carbon atoms. *J. Med. Chem.* 17 (7): 708-715.

RUFER, C., LOSERT, W. (1979). Blood glucose lowering sulfonamides with asymmetric carbon atoms. 3. Related N-substituted carbamoylbenzoic acids. *J. Med. Chem.* 22: 750-752.

RUPP, W., CHRIST, O., HEPTNER, W. (1969). Resorption, Ausscheidung und metabolismus, nach intravenöser und oraler Gabe von HB 419-¹⁴C an Menschen. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 19:1428-1434.

RUSCHIG, H. (1966). Ein neues hochwirksames orales antidiabeticum. *Arzneim. Forsch.*, 16: 1640-1641.

RYBACHENKO, A. I., TITOV, K., GEORGÝIEVSKII, V. P., GORDIENKO, V. G., RYBACHENKO, V. I. (1981). Acid-base properties and structure of natural flavonoid compounds. *Ukr. Khim. (Russ.Ed.)*, 47(9): 944-948, Ref.C.A.95:203121z, 1981

RYDBERG, T., JÖNSSON, A., RÖDER, M., MELANDER, A. (1994). Hypoglycemic activity of glyburide (glibenclamide) metabolites in humans. *Diabetes Care.* 17 (9):1026-1030.

SAHU, J., MEHER, S. S., NAIK, S. (1985). Studies on thiazolidinones. Part XV. Synthesis of thiazolidinones from mono-and di-substituted thioureas possessing alicyclic and heterocyclic substituents. *J. Indian Chem. Soc.*, 72: 71-73.

SAHU, M., GARNAIK, B. K., BEHERA, R. (1987). Influence of substituents on the synthesis of thiazolidineones. *Indian J. Chem.*, 26B: 779-781.

SALAMA, H. M., ESHBA, N. H. (1985). Novel bis (5-arylamino-2-oxo-4-thiazolidinylidene) hydrazine derivates as potential antineoplastic agents. *Pharmazie*. 40: 174-176.

SALHANICK, A., KONOWITZ, P., AMATRUDA, J. M. (1983). Potentiation of insulin action by a sulfonylurea in primary cultures of hepatocytes from normal and diabetic rats. *Diabetes*, 32: 206-212.

SALTIEL, A. R., OLEFSKY, J. M. (1996). Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes.*, 45: 1661-1669.

SCHMID, H., BANHOLZER, K. (1954). Nachweis der intramolekularen natur der Baker-Venkataraman- umlagerung. *Helv. Chim. Acta*, 198: 1706-1716.

SCHNUR, R. C., MORVILLE, M. (1986). Improved glucose tolerance in rats treated with oxazolidinediones. *J. Med. Chem.*, 29(5): 770-778.

SCHOONJANS, K., STAELS, B., AUWERX, J. (1996). Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J. Lipid Res.*, 37: 907-925

SCHOONJANS, K., STAELS, B., AUWERX, J. (1996a). The peroxisome proliferator- activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochimica et Biophysica Acta.*, 1302: 93-109.

SCHWEIZER, E. H., MÄRKI, F., RIHS, G. (1983). Sulfonyliminoimidazolidines. A New class of oral hypoglycemic agents. 2. Mode of action and X-ray structures of 1-[[p-[2-(crotonylamino)ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-cyclohexyl-2-iminoimidazolidine. *J. Med. Chem.* 26:970-973.

SCOTT, J., POFFENBARGER, P. L. (1979). Pharmacogenetics of tolbutamide metabolism in humans. *Diabetes*, 28: 41-51.

SELWAY, J. W. T. (1986). Antiviral Activity of Flavones and Flavans, In: CODY, V., MIDDLETON, E., HARBORNE, J. B.: Progress in clinical and biological research, Plant Flavonoids in biology and medicine: Biochemical, Pharmacological, and Structure-Activity Relationships, Vol. 213:

521-536, Alan R.Liss,Inc.

SESTILI, L., CAULETTI, C., FURLANI, C. (1985). Transition metal complexes with pentatomic heterocyclic ligands containing N, O and S. I. Copper complexes. *Inorganica Chim. Acta.*, 102: 55-59.

SETNIKAR, I., MURMANN, W., MAGISTRETTI, M. J., DA RE, P. (1960). Amino-methylchromones, brain stem stimulants and pentobarbital antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 128: 176-181.

SHINODA, J. (1928). Color reaction of flavanone and flavanonol derivative and the like. *J. Pharm. Soc. Japan*, 48:214.

SHINOZUKA, K., KIKUCHI, Y., NISHINO, C., MORI, A., TAWATA, S. (1988). Inhibitory effect of flavonoids on DNA-dependent DNA and RNA polymerases. *Experientia*, 44: 882-885.

SICONOLFI-BAEZ, L., BANERJI, M. A., LEOVITZ, H. E. (1990). Characterization and significance of sulfonylurea receptors. *Diabetes Care*, 13(Suppl. 3): 2-8.

SIMONSON, D. C., FERRANNINI, E., BEVILACQUA, S., SMITH, D., BARRETT, E., CARLSON, R., DeFRONZO, R. A. (1984). Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. *Diabetes*, 33: 838-845.

SKILLMAN, T. G. (1984). Oral hypoglycemic agents for treatment of NIDDM. *Geriatrics*, 39(9): 77-87.

SKILLMAN, T. G., FELDMAN, J. M. (1981). The pharmacology of sulfonylureas. *Am. J. Med.*, 70:361-372.

SLYVESTER, P. W., UTZ, P. J., IP, M. M. (1988). Effects of the thiazolidinedione derivative CGP 19984 on growth and endocrine function of the MtT-W10 transplantable mammosomatotropic pituitary tumor in female rats. *Int. J. Cancer*. 42: 289-294.

SOHDA, T., IKEDA, H., MEGURO, K. (1995). Studies on antidiabetic agents. XII. Synthesis and activity of the metabolites of ($\pm$)-5-[p-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-2, 4-thiazolidinedione (pioglitazone). *Chem. Pharm. Bull.*, 43(12): 2168-2172.

SOHDA, T., MEGURO, K., KAWAMATSU, Y. (1984). Studies on antidiabetic agents. IV. Synthesis and activity of the metabolites of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]-2, 4-thiazolidinedione (ciglitazone). *Chem.Pharm.Bull.*, 32(6): 2267-2278.

SOHDA, T., MEGURO, K., KAWAMATSU, Y., IKEDA, H., FUJITA, T. (1987). A new antidiabetic agent, AD-4833, and structure-activity relationships of 5-[4-(pyridyl-alkoxy)benzyl]-2,4-thiazolidinediones. *J. Pharm. Sci.*, 76(11): S173.

SOHDA, T., MIZUNO, K., IMAMIYA, E., SUGIYAMA, Y., FUJITA, T., KAWAMATSU, Y. (1982). Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)-benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) and its derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 30(10): 3580-3600.

SOHDA, T., MIZUNO, K., KAWAMATSU, Y. (1984). Studies on antidiabetic agents. VI. Asymmetric transformation of ($\pm$)-5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]-2,4-thiazolidinedione(ciglitazone) with optically active 1-phenylethylamines. *Chem. Pharm. Bull.*, 32(11): 4460-4465.

SOHDA, T., MIZUNO, K., MOMOSE, Y., IKEDA, H., FUJITA, T., MEGURO, K. (1992). Studies on antidiabetic agents. 11. Novel thiazolidinedione derivatives as potent hypoglycemic and hypolipidemic agents. *J. Med. Chem.*, 35(14): 2617-2626.

SOHDA, T., MIZUNO, K., TAWADA, H., SUGIYAMA, Y., FUJITA, T., KAWAMATSU, Y. (1982). Studies on antidiabetic agents. I. Synthesis of 5-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)-benzyl] thiazolidine-2, 4-dione (AL-321) and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, 30(10): 3563-3573.

SOHDA, T., MOMOSE, Y., MEGURO, K., KAWAMATSU, Y., SUGIYAMA, Y., IKEDA, H. (1990). Synthesis and hypoglycemic activity of 5-[4-(pyridylalkoxy)benzyl]-2,4-thiazolidinediones. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 40(1): 37-42.

SOLIMAN, R. (1979). Preparation and antidiabetic activity of some sulfonylurea derivatives of 3,5-disubstituted pyrazoles. *J. Med. Chem.*, 22(3): 321-325.

SOLIMAN, R., FEID-ALLAH, H. M. (1981). Preparation and antidiabetic

activity of new 3-methyl-5-phenylpyrazolesulfonylurea derivatives. *J. Pharm. Sci.*, 70(6): 602-605.

SOLIMAN, R., FEID-ALLAH, H. M., EL SADANY, S. K., MOHAMED, H. F. (1981). Preparation and antidiabetic activity of a new substituted 3,5-diarylpyrazolesulfonylurea derivatives. *J. Pharm. Sci.*, 70(6): 606-610.

SOLIMAN, R., MOKHTAR, H., MOHAMED, H. F. (1983). Synthesis and antidiabetic activity of some sulfonylurea derivatives of 3,5-disubstituted pyrazoles. *J. Pharm. Sci.*, 72(9): 999-1004.

SOLIMAN, R., MOKHTAR, H., MOHAMED, H. F. (1983a). Synthesis and antidiabetic activity of some sulfonylurea derivatives of 3,4,5-trisubstituted pyrazoles. *J. Pharm. Sci.*, 72(9): 1004-1007.

SOUTHWICK, P. L., KIRCHNER, J. K. (1957). A new synthesis of flavone involving cyclization via displacement of aromatic chlorine. *J. Am. Chem. Soc.*, 79: 689-691.

SPANKA, M., HESCH, R.-D., IRMSCHER, K., KÖHRLE, J. (1990). 5'-deiodination in rat hepatocytes: effects of specific flavonoid inhibitors. *Endocrinology*, 126(3): 1660-1667.

SPECKAMP, W. N., HIEMSTRA, H. (1985). Intramolecular reactions of N-acyliminium intermediates. *Tetrahedron.*, 41(20): 4367-4416.

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

STANDL, E., STIEGLER, H. (1993). Microalbuminuria in a random cohort of recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients living in the greater munich area. *Diabetologia.*, 36: 1017-1020.

STEINER, K. E., LIEN, E. L. (1987). Hypoglycaemic agents which do not release insulin. Ed: ELLIS, G. P., WEST, G. B. *Progress in Medicinal Chemistry.*, 24: 209-248. Elsevier Science Publishers, B. V.

STEVENSON, R. W., HUTSON, N. J., KRUPP, M. N., VOLKMANN, R. A., HOLLAND, G. F., EGGLE, J. F., CLARK, D. A., McPHERSON, R. K., HALL, K. L., DANBURY, B. H., GIBBS, E. M., KREUTTER, D. K. (1990). Actions of novel antidiabetic agent englitazone in hyperglycemic hyperinsulinemic ob/ob mice. *Diabetes*, 39: 1218-1227.

STILLE, J. R., WARD, J. A., LEFFELMAN, C., SULLIVAN, K. A. (1996). 5-Formyl salicylaldehyde as a linker for the synthesis of benzofuran containing insulin sensitivity enhancer compounds. *Tetrahedron Letters.*, 37(52): 9267-9270.

STOUT, G. H., STOUT, V. F. (1961). The structure and synthesis of xanthomicrol, *Tetrahedron*, 14: 296-330.

STURGESS, N. C., ASHFORD, M. L. J., COOK, D. L., HALES, C. N. (1985). The sulphonylurea receptor may be an ATP-sensitive potassium channel. *The Lancet*, 474-475.

SULLIVAN, J. T., SMITH, R. B. W. (1984). Gliclazide: a new sulphonylurea. *New Zealand Medical Journal*, 22-23.

SUTER, S., NOLAN, J. J., WALLACE, P., GUMBINER, B., OLEFSKY, J. M. (1992). Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care.*, 15(2): 193-203.

SUZUE, S., IRIKURA, T. (1968). Studies on hypoglycemic agents. IV. Synthesis of 1,4,3-benzoxathiazine-4,4-dioxides. *Chem. Pharm. Bull.*, 16(5): 806-813.

SWEENEY, J. G., WILKINSON, M. M., IACOBUCCI, G. A. (1981). Effect of flavonoid sulfonates on the photobleaching of anthocyanins in acid solution. *J. Agric. Food Chem.* 29:563-567.

TAFURI, S. R. (1996). Troglitazone enhances differentiation, basal glucose uptake, and glut1 protein levels in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology.*, 137(11): 4706-4712.

TANIS, S. P., PARKER, T. T., COLCA, J. R., FISHER, R. M., KLETZEIN, R. F. (1996). Synthesis and biological activity of metabolites of the antidiabetic, antihyperglycemic agent pioglitazone. *J. Med. Chem.*, 39(26): 5053-5063.

TARNOW, L., ROSSING, P., GALL, M-A., NIELSEN, F. S., PARVING, H-H. (1994). Prevalance of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care.*, 17(11): 1247-1251.

TASHIMA, T., KAGECHIKA, H., TSUJI, M., FUKASAWA, H., KAWACHI, E., HASHIMOTO, Y., SHUDO, K. (1997). Polyenyldiene thiazolidine derivatives

with retinoidal activities. *Chem. Pharm. Bull.*, 45(11): 1805-1813.

TAYLOR, J. A. (1972). Pharmacokinetics and biotransformation of chlorpropamide in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 15 (5):710-718.

TAYLOR, T., GOTFREDSEN, C., CHASSEAUD, L. F., ELSOM, L. F., FRANKLIN, E. R. (1977). Disposition of the hypoglycaemic sulphonylurea CS 476. *Acta Pharmacol. Et Toxicol.* 41:25-32.

THIRUGNANASAMBANTHAM, P., VISWANATHAN, S., MYTHIRAYEE, C., KRISHNAMURTY, V., RAMACHANDRAN, S., KAMESWARAN, L. (1990). Analgesic activity of certain flavone derivatives: a structure-activity study. *J. Ethnopharm.*, 28: 207-214.

THOMSEN, L. L., CHING, L.-M., BAGULEY, B. C. (1990). Evidence for the production of nitric oxide by activated macrophages treated with the antitumor agents flavone-8-acetic acid and xanthone-4-acetic acid. *Cancer Research*, 50: 6966-6970.

TOELLER, M. (1992). Nutritional recommendations for diabetic patients and treatment with α -glucosidase inhibitors. *Drugs*, 44(Suppl. 3): 13-20

TRISCARI, J., TILLEY, J., HOGAN, S. (1988). *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Ed.: Allen, R. C., Academic Press, Inc., New York; Vol.23, pp.:191-200.

TSUBOTA, K., YOSHIDA, M., TODA, T., ONO, M., KAJIWARA, K., CHENG, H.-M. (1993). Aldose reductase inhibition and the phosphorus-31 profile of the intact diabetic rat lens. *Ophthalmic Res.*, 25: 393-399.

TSUCHIYA, Y., SHIMIZU, M., HIYAMA, Y. (1985). Antiviral activity of natural occurring Flavonoids in vitro. *Chem. Pharm. Bull.*, 33(9): 3881-3886.

TUBARO, A., DEL NEGRO, P., BIANCHI, P., ROMUSSI, G., DELLA LOGGIA, R. (1989). Topical anti-inflammatory activity of a new acylated flavonoid, *Agents and Actions*, 26(1/2):229-230.

TUNÇBİLEK, M., ERTAN, R. (1998). Synthesis of some 4-[3' or 4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)phenyl]-1,4-dihydropyridine derivatives potential calcium channel antagonists. *Pharmazie (Baskıda)*.

UEOKA, R., MATSUMOTO, Y., OYAMA, H., TAKEKUMA, H., IIO, M. (1988). Effects of flavonoids in membranes on the activity of tripeptide as an enzyme model and their inhibition of hybridoma growth in vitro. *Chem. Pharm. Bull.*, 36(11): 4640-4643.

UNANGST, P. C., CONNOR, D. T., CETENKO, W. A., SORENSON, R. J., KOSTLAN, C. R., SIRCAR, J. C., WRIGHT, C. D., SCHRIER, D. J., DYER, R. D. (1994). Synthesis and biological evaluation of 5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]oxazoles, -thiazoles, and-imidazoles: novel dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors with antiinflammatory activity. *J. Med. Chem.*, 37(2): 322-328.

VARMA, S. D., KINOSHITA, J. H. (1976). Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids-their possible role in the prevention of diabetic cataracts. *Biochem. Pharmacol.*, 25: 2505-2513.

VARMA, S. D., MIKUNI, I., KINOSHITA, J. H. (1975). Flavonoids as inhibitors of lens aldose reductase. *Science*, 188: 1215-1216.

VIALETES, B., SILVESTRE, P. (1992). Pharmacological approach in the treatment of insulin resistance. *Horm. Res.*, 38: 51-56.

VIBHUTE, Y. B., WADJE, S. S. (1977). Antimicrobial activity of some chalkones and flavones. *Indian J. Exp. Biol.* 14(6): 739-40, Ref.C.A.86:38005u,1977.

VICENTINI, C. B., GUARNERI, M., SARTO, G. (1983). Hypoglycemic compounds. Amino acid derivatives of sulfonylurea. *Il Pharmaco-Ed. Sc.* 38 (9):672-678.

VICENTINI, C. B., GUARNERI, M., SARTO, G. (1983a). Hypoglycemic compounds. Sulfonylurea derivatives containing amino acid and dipeptides. *Il Pharmaco-Ed. Sc.* 38 (8): 595-602.

VICINI, P., AMORETTI, L., CARETTA, A. (1992). Synthesis, hypoglycemic and toxicological evaluation of new 1,2-benzisothiazolyl derivatives. *Il Farmaco*, 47(3): 265-274.

VILTROUT, R. H., BOYD, M. R., BACK, T. C., SALUP, R. R., ARTHUR, J. A., HORNING, R. L. (1988). Flavone-8- acetic acid augments systemic naturel killer cell activity and synergizes with IL-2 for treatment of murine renal

cancer. J. Immun., 140(9): 3261-3265.

VISWANATHAN, S., SAMBANTHAM, P. T., REDDY, K., KAMESWARAN, L. (1984). Gossypin-induced analgesia in mice. Eur. J. Pharm., 98: 289-291.

VLIETINCK, A. J., BERGHE, D. A., HOOF, L., VRIJSEN, R., BOEYE, A. (1986). Antiviral Activity of 3-Methoxyflavones, In: CODY, V., MIDDLETON, E., HARBORNE, J.B.: Progress in clinical and biological research, Plant Flavonoids in biology and medicine: Biochemical, Pharmacological, and Structure-Activity Relationships, Vol. 213: 537-540, Alan R. Liss, Inc.

VOGEL, A. I. (1970). Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis. Third Edition, Longman Group Limited, London.

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

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

WACKER, A., EILMES, H.-G. (1978). Antivirale Wirkung von Pflanzeninhaltsstoffen. Arzneim.-Forsch./Drug Res., 28(1): 347-350.

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

WAGNER, H., AURNHAMMER, G., HORHAMMER, L. (1968). Endgültige konstitutionsaufklärung und synthese von Narirutin, didymin, rhoifolin, poncirin und fortunellin. Tetrahedron Letters, 13: 1635-1639.

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

WANG, P. H., MOLLER, D., FLIER, J. S., NAYAK, R. C., SMITH, R. J. (1989). Coordinate regulation of glucose transporter function, number, and gene expression by insulin and sulfonylureas in L6 rat skeletal muscle cells. J. Clin. Invest., 84: 62-67.

WARD, G., HARRISON, L. C., PROIETTO, J., AITKEN, P., NANKERVIS, A. (1985). Gliclazide therapy is associated with potentiation of postbinding insulin action in obese, non-insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes*, 34: 241-245.

WASANA, L., SHARON, A., SHIH, L. F. (1990). Flavonoid administration immediately displaces thyroxine (T₄) from serum transthyretin, increases serum free T₄, and decreases serum thyrotropin in the rat. *Endocrinology*, 126(6): 2890-2895.

WATT, D. S., PROFITT, J. A., COREY, E. J. (1975). A Reagent for the α , β reduction of conjugated nitriles. *J. Org. Chem.*, 40: 127-128.

WEI, H., TYE, L., BRESNICK, E., BIRT, D. F. (1990). Inhibitory effect of Apigenin, a plant flavonoid, on epidermal Ornithine decarboxylase and skin tumor promotion in mice. *Cancer Research*, 50: 499-502.

WEINSTEIN, S. P., HOLAND, A., O'BOYLE, E., HABER, R. S. (1993). Effects of thiazolidinediones on glucocorticoid-induced insulin resistance and GLUT4 glucose transporter expression in rat skeletal muscle. *Metabolism*, 42(10): 1365-1369.

WEYER, R., HITZEL, V. (1988). Acylureidoalkylphenylsulfonylureas with blood glucose lowering efficacy. *Arzneim. Forsch. (Drug. Res.)*, 38: 1079-1080.

WHITESITT, C. A., SIMON, R. L., REEL, J. K., SIGMUND, S. K., PHILLIPS, M. L., SHADLE, J. K., HEINZ, L. J., KOPPEL, G. A., HUNDEN, D. C., LIFER, S. L., BERRY, D., RAY, J., LITTLE, S. P., LIU, X., MARSHALL, W. S., PANETTA, J. A. (1996). Synthesis and structure-activity relationship of benzophenones as inhibitors of cathepsin D. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 6(18): 2157-2162.

WILLAMAN, J. J. (1955). Some biological effects of the Flavonoids. *J. Am. Pharm. Ass.* 44(7): 404-408.

WILLSON, T. M., COBB, J. E., COWAN, D. J., WIETHE, R. W., CORREA, I. D., PRAKASH, S. R., BECK, K. D., MOORE, L. B., KIEWER, S. A., LEHMANN, J. M. (1996). The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor γ agonism and the antihyperglycemic activity of thiazolidinediones. *J. Med. Chem.*, 39(3): 665-

668.

WILSON, C. (1989). Inhibition by sulphonylureas of vasorelaxation induced by K^+ channel activators in vitro. *J. Auton. Pharmac.*, 9: 71-78.

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

WOLFF, W. E. (1996). *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* Fifth Edition. Vol. 3. John Wiley and Sons Inc. New York.

WOLFFENBUTTEL, B. H. R., GRAAL, M. B. (1996). New treatments for patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad. Med. J.*, 72:657-662.

WROBEL, J., LI, Z., DIETRICH, A., McCALEB, M., MIHAN, B., SREDY, J., SULLIVAN, D. (1998). Novel 5-(3-aryl-2-propynyl)-5-(arylsulfonyl)thiazolidine-2,4-diones as antihyperglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 41(7): 1084-1091.

WURM, G. (1990). Flavonoidcarbonsäuren als Wirkstoffe. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 42: 2306-2312.

YAMAMOTO, S., YOSHIMOTO, T., FURUKAWA, M., HORIE, T., WATANABE-KOHNO, S. (1984). Arachidonate 5-lipoxygenase and its new inhibitors. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 74: 349-352.

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

YOSHIDA, K., TORII, H., SUGIYAMA, Y., FUJITA, T., TANAYAMA, S. (1984). Rat-plasma metabolites of ciglitazone, a new antidiabetic agent. *Xenobiotica.*, 14(3): 249-257.

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

YOSHIOKA, T., AIZAWA, Y., FUJITA, T., NAKAMURA, K. I., SASAHARA, K., KUWANO, H., KINOSHITA, T., HORIKOSHI, H. (1991). Studies on hindered phenols and analogues. V. Synthesis, identification, and antidiabetic activity

of the glucuronide of CS-045. Chem. Pharm. Bull., 39(8): 2124-2125.

YOSHIOKA, T., AIZAWA, Y., KANAI, T., FUJITA, T., KAWAI, K. (1990). Studies on hindered phenols. J. Labelled Comp. Radiopharm., 28(8): 911-920.

YOSHIOKA, T., FUJITA, T., KANAI, T., AIZAWA, Y., KURUMADA, T., HASEGAWA, K., HORIKOSHI, H. (1989). Studies on hindered phenols and analogues. 1. Hypolipidemic and hypoglycemic agents with ability to inhibit lipid peroxidation. J. Med. Chem., 32(2): 421-428.

YOUNG, P. W., CAWTHORNE, M. A., COYLE, P. J., HOLDER, J. C., HOLMAN, G. D., KOZKA, I. J., KIRKHAM, D. M., LISTER, C. A., SMITH, S. A. (1995). Repeat treatment of obese mice with BRL 49653, a new and potent insulin sensitizer, enhances insulin action in white adipocytes. Diabetes., 44(9): 1087-1092.

ZAHARKO, D. S., GRIESHABER, C. K., PLOWMAN, J., CRADOCK, J. C. (1986). Therapeutic and pharmacokinetic relationships of flavone acetic acid: an agent with activity against solid tumors. Cancer Treatment Reports, 70(12): 1415-1421.

ZASK, A., JIRKOVSKY, I., NOWICKI, J. W., McCALEB, M. L. (1990). Synthesis and antihyperglycemic activity of novel 5-(naphthalenylsulfonyl)-2,4-thiazolidinediones. J. Med. Chem., 33(5): 1418-1423.

ZEMPLÉN, G., BOGNAR, R. (1943). Umwandlung des hesperetins in diosmetin, des hesperidins in diosmin und des isosakuranetins in acacetin. Chem. Ber., 76: 452-457.