

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NÜKLEER TIPTA KULLANILAN RADYOFARMASÖTİKLERDEN
EDTMP İLE FENİL TÜREVİNİN VE BAZI İMİN
BİLEŞİKLERİNİN HAZIRLANMASI, Tc-99m VE Sm-153
RADYOİZOTOPLARI İLE ETİKETLENMESİ**

FİKRET BÜYÜKKAYA

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ŞENİZ KABAN**

İSTANBUL, 2011

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÜKLEER TIPTA KULLANILAN RADYOFARMASÖTİKLERDEN
EDTMP İLE FENİL TÜREVİNİN VE BAZI İMİN
BİLEŞİKLERİNİN HAZIRLANMASI, Tc-99m VE Sm-153
RADYOİZOTOPLARI İLE ETİKETLENMESİ

Fikret BÜYÜKKAYA tarafından hazırlanan tez çalışması 05/07/2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Şeniz KABAN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Ayşe YUSUFOĞLU
İstanbul Üniversitesi

Prof.Dr. Belkıs BİLGİN ERAN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof.Dr. Mustafa BULUT
Marmara Üniversitesi

Prof.Dr. Nezhun GÖREN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Bu alışma, TAEK alışma Programında yer alan A3.H1.P4. kodlu “Radyoizotop ve Radyofarmasötik Üretilmesi” faaliyeti kapsamında yapılmış ve bu bağlamda TAEK tarafından desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Tez çalışma konumu belirleyen, uygulanmasını sağlayan, değerlendirilmesinde yol gösteren, her konuda bilgilendiren ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Şeniz KABAN’a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez izleme komitesinde görev alarak çalışmamı bilgi ve deneyimleri ile yönlendiren değerli hocalarımdan özellikle beni hep cesaretlendiren ama vefatı nedeniyle büyük üzüntü duyduğum Prof.Dr. Huriye KUZU ile Prof.Dr. Ayşe YUSUFOĞLU ve Prof.Dr. Belkıs BİLGİN ERAN’a çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, TAEK Çalışma Programında yer alan A3.H1.P4. kodlu “Radyoizotop ve Radyofarmasötik Üretilmesi” faaliyeti kapsamında yapılmıştır. Çalışmam için gerekli olan madde ve malzemelerin sağlanması, analizler için gerekli harcama bütçesinin oluşturulması, doktora eğitimimin ders aşamasında ilgili kanun hükümlerince görevli sayılmama ve deneysel çalışmalarımı kurum laboratuvarlarında yapmama olanak sağlayan ÇNAEM Müdürlüğü’ne desteklerinden ötürü sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın deneysel çalışmaları ve yazımı aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen ve bana büyük destek olan Arş.Gör. Dr. F. Tülay TUĞCU’ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarında her türlü katkıda bulunan Yrd.Doç.Dr. Mustafa Kemal GÜMÜŞ, Arş.Gör. Kerim BEKER ve Nur SAYGI ile bana çalışmalarım sırasında gerekli hoşgörü ve saygıyı gösteren başta Dr. A. Fadıl AKGÜN olmak üzere ÇNAEM Uygulama Bölümü Radyoizotop Birimindeki tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi belirtmeyi bir borç bilirim.

Ayrıca, her zaman maddî ve manevî desteğini esirgemeyen sevgili anne ve babama, her an yanımda olan canım eşime ve biricik oğlum Göktuğ BÜYÜKKAYA’ya sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Mayıs, 2011

Fikret BÜYÜKKAYA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ.....	X
ŞEKİL LİSTESİ.....	XI
ÇİZELGE LİSTESİ.....	XVI
ÖZET.....	XVII
ABSTRACT.....	XIX
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti.....	1
1.2 Tezin Amacı.....	2
1.3 Bulgular.....	2
BÖLÜM 2	
NÜKLEER TIP TARİHİ.....	4
2.1 Nükleer Tıp Tarihindeki Önemli Olaylar.....	5
BÖLÜM 3	
RADYOFARMASÖTİK.....	7
3.1 Biyoaktif Bileşen.....	10
3.1.1 Biyoaktif Bileşen Seçimi.....	10
3.2 Radyonüklid.....	10
3.2.1 Radyonüklid Seçimi.....	11
3.2.2 Radyonüklid Üretimi.....	13
3.2.2.1 Filyon Reaksiyonu ile Reaktörde Üretilen Radyoizotoplar.....	14
3.2.2.2 Nötron Aktivasyonu ile Reaktörde Üretilen Radyoizotoplar	15

3.2.2.3 Siklotronda Üretilen Radyoizotoplar.....	18
3.2.2.4 Radyoizotop Jeneratörlerinde Üretilen Radyoizotoplar.....	20
3.2.2.4.1 ⁹⁹ Mo- ^{99m} Tc Jeneratörü.....	22
3.3 Teknesyum.....	24
3.3.1 Teknesyum-99m.....	24
3.4 Etiketleme.....	25
3.4.1 Teknesyum-99m ile Etiketleme.....	25
3.5 Radyofarmasötiklerin Kalite Kontrolleri.....	26
3.5.1 Radyonüklidik Kalite Kontrol.....	26
3.5.2 Radyokimyasal Kalite Kontrol.....	27
3.5.3 Kimyasal Kalite Kontrol.....	27
3.5.4 Biyolojik Kalite Kontrol.....	28
3.6 EDTMP ve Türevlerinin Sentezi ve Etiketlenmesi Üzerine Yapılmış Çalışmalar...	28

BÖLÜM 4

SCHIFF BAZLARI.....	31
4.1 Genel Bilgi.....	31
4.2 Adlandırma.....	32
4.3 Oluşum Mekanizması.....	33
4.3.1 Oluşum Mekanizmasına Etki Eden Faktörler.....	35
4.4 Özellikleri.....	35
4.4.1 Fiziksel Özellikleri.....	35
4.4.2 Tautomerlik.....	36
4.4.3 Geometrik İzomerlik.....	36
4.5 Sentez Yöntemleri.....	37
4.5.1 Aldehid ve Ketonların Aminler ile Reaksiyonundan.....	37
4.5.2 Nitrillerin Organometalik Bileşikler ile Olan Reaksiyonundan.....	39
4.5.3 Karbon-Azot Bileşiklerinin İndirgenmesinden.....	40
4.5.4 Yükseltgenme Reaksiyonlarından.....	40
4.6 Reaksiyonları.....	40
4.6.1 Hidrojenasyon.....	40
4.6.2 Tuz ve Kompleks Oluşumu.....	41
4.6.3 Hidroliz.....	41
4.6.4 β-Laktam Oluşumu.....	41

BÖLÜM 5

MATERYAL.....	42
5.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	42
5.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	43
5.3 Schiff Bazlarının Sentezinde Kullanılan Susuz Etil Alkolün Hazırlanması.....	44
5.4 ⁹⁹ Mo- ^{99m} Tc Jeneratörünün Sağımı ve Tc-99m Çözeltisinin Hazırlanması.....	44
5.5 Samaryum İşinlaması ve Sm-153 Çözeltisinin Hazırlanması	45

BÖLÜM 6

DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER ve BULGULAR.....	46
6.1 Giriş.....	46
6.2 EDTMP ve PhDTMP Bileşiklerinin Hazırlanması ve Özellikleri.....	47
6.2.1 Etilendiamintetrametilenfosfonat (EDTMP).....	48
6.2.1.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	49
6.2.2 o-Fenilendiamintetrametilenfosfonat (PhDTMP) ve Na Tuzu	53
6.2.2.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	55
6.2.2.2 Bileşik 2a'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	55
6.3 Schiff Bazı Bileşiklerinin Hazırlanması ve Özellikleri.....	61
6.3.1 Genel İşlem: 2- {[<i>(E)</i> -Piridin-2-ilmetiliden]amino} fenol.....	61
6.3.1.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	62
6.3.2 4-Metil-2- {[<i>(E)</i> -piridin-2-ilmetiliden]amino} fenol.....	66
6.3.2.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	66
6.3.3 4-Kloro-2- {[<i>(E)</i> -piridin-2-ilmetiliden]amino} fenol.....	70
6.3.3.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	70
6.3.4 4-Nitro-2- {[<i>(E)</i> -piridin-2-ilmetiliden]amino} fenol.....	74
6.3.4.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	74
6.3.5 3-Metil- <i>N</i> -[<i>(E)</i> -piridin-2-ilmetiliden]anilin.....	78
6.3.5.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	78
6.3.6 2,4-Dimetil- <i>N</i> -[<i>(E)</i> -piridin-2-ilmetiliden]anilin.....	82
6.3.6.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	82
6.3.7 4-Metoksi- <i>N</i> -[<i>(E)</i> -piridin-2-ilmetiliden]anilin.....	86
6.3.7.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	86
6.3.8 <i>N</i> -[<i>(E)</i> -Piridin-2-ilmetiliden]piridin-2-amin.....	90
6.3.8.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	90
6.3.9 <i>N</i> -[<i>(E)</i> -Piridin-2-ilmetiliden]piridin-4-amin.....	94
6.3.9.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	94
6.3.10 6-Metil- <i>N</i> -[<i>(E)</i> -piridin-2-ilmetiliden]piridin-2-amin.....	98
6.3.10.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	98
6.3.11 5-Kloro- <i>N</i> -[<i>(E)</i> -piridin-2-ilmetiliden]piridin-2-amin.....	102
6.3.11.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	102
6.3.12 2- {[<i>(E)</i> -Tiyofen-2-ilmetiliden]amino} fenol.....	108
6.3.12.1 Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	108
6.3.13 4-Metil-2- {[<i>(E)</i> -tiyofen-2-ilmetiliden]amino} fenol.....	112
6.3.13.1 Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	112
6.3.14 4-Kloro-2- {[<i>(E)</i> -tiyofen-2-ilmetiliden]amino} fenol.....	116
6.3.14.1 Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	116
6.3.15 4-Nitro-2- {[<i>(E)</i> -tiyofen-2-ilmetiliden]amino} fenol.....	120
6.3.15.1 Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	120
6.3.16 3-Metil- <i>N</i> -[<i>(E)</i> -tiyofen-2-ilmetiliden]anilin.....	124
6.3.16.1 Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	124
6.3.17 2,4-Dimetil- <i>N</i> -[<i>(E)</i> -tiyofen-2-ilmetiliden]anilin.....	130
6.3.17.1 Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	130
6.3.18 4-Metoksi- <i>N</i> -[<i>(E)</i> -tiyofen-2-ilmetiliden]anilin.....	136
6.3.18.1 Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	136
6.3.19 <i>N</i> -[<i>(E)</i> -Tiyofen-2-ilmetiliden]piridin-2-amin.....	140
6.3.19.1 Bileşik 21'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	140
6.3.20 <i>N</i> -[<i>(E)</i> -Tiyofen-2-ilmetiliden]piridin-4-amin.....	144

6.3.20.1 Bileşik 22'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	144
6.3.21 6-Metil- <i>N</i> -[(<i>E</i>)-tiyofen-2-ilmetiliden]piridin-2-amin.....	148
6.3.21.1 Bileşik 23'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	148
6.3.22 5-Kloro- <i>N</i> -[(<i>E</i>)-tiyofen-2-ilmetiliden]piridin-2-amin.....	152
6.3.22.1 Bileşik 24'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	152
6.4 Etiketleme Reaksiyonları ve Kalite Kontrol.....	158
6.4.1 Bileşik 1, 2 ve 2a'nın ^{99m} Tc Radyonüklidi ile Etiketlenmesi ve Kalite Kontrol.....	158
6.4.1.1 Bileşik 1'in Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	159
6.4.1.2 Bileşik 2 ve 2a'nın Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	160
6.4.2 Bileşik 1 ve 2a'nın Sm-153 Radyonüklidi ile Etiketlenmesi ve Kalite Kontrol.....	162
6.4.2.1 Bileşik 1'in Sm-153 ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	163
6.4.2.2 Bileşik 2a'nın Sm-153 ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	164
6.4.3 Bileşik 3 – 24'ün Tc-99m Radyonüklidi ile Etiketlenmesi ve Kalite Kontrol...	165
6.4.3.1 Bileşik 3'ün Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	167
6.4.3.2 Bileşik 4'ün Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	169
6.4.3.3 Bileşik 5'in Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	170
6.4.3.4 Bileşik 6'nın Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	171
6.4.3.5 Bileşik 7'nin Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	172
6.4.3.6 Bileşik 8'in Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	174
6.4.3.7 Bileşik 9'un Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	175
6.4.3.8 Bileşik 10'un Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	176
6.4.3.9 Bileşik 11'in Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	177
6.4.3.10 Bileşik 12'nin Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	178
6.4.3.11 Bileşik 13'ün Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	179
6.4.3.12 Bileşik 14'ün Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	181
6.4.3.13 Bileşik 15'in Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	183
6.4.3.14 Bileşik 16'nın Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	184
6.4.3.15 Bileşik 17'nin Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	185

6.4.3.16	Bileşik 18'in Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	186
6.4.3.17	Bileşik 19'un Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	188
6.4.3.18	Bileşik 20'nin Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	189
6.4.3.19	Bileşik 21'in Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	190
6.4.3.20	Bileşik 22'nin Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	191
6.4.3.21	Bileşik 23'ün Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	192
6.4.3.22	Bileşik 24'ün Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları.....	193

BÖLÜM 7

SONUÇ VE ÖNERİLER.....	195
KAYNAKLAR.....	229
ÖZGEÇMİŞ.....	235

KISALTMA LİSTESİ

APT	Attached Proton Test
ATR	Attenuated Total Reflectance
CT	Computer Tomography
COSY	Correlation Spectroscopy
ÇNAEM	Çekmece Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi
EC	Electron Capture
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Başkanlığı
FDG	Fluorodeoksiglikoz
FT-IR	Fourier Transform Infrared
GC	Gas Chromatography
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation Spectroscopy
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy
keV	kilo elektron volt
LAL	Limulus Amebocyte Lysate
LET	Lineer Enerji Transferi
MeV	Mega elektron volt
MR	Manyetik Rezonans
MRL	Merkezi Radyofarmasi Laboratuvarı
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PET	Pozitron Emission Tomography
RISA	İnsan serum albumin
SPECT	Single Foton Emission Computer Tomography
TAEK	Türkiye Atom Enerjisi Kurumu
ITLC	Instant Thin Layer Chromatography
UV	Ultraviyole

ŞEKİL LİSTESİ

	sayfa
Şekil 3.1	Gama kameranın temel çalışma prensibi ve bileşenleri..... 9
Şekil 3.2	Gama kamera..... 9
Şekil 3.3	Bir nükleer reaktörün şematik gösterimi..... 14
Şekil 3.4	Reaktör çalışma alanı..... 17
Şekil 3.5	Kapalı konumda iken reaktör kalbinin görüntüsü..... 17
Şekil 3.6	Işınlama işlemi esnasında reaktörün kalbinin görüntüsü..... 18
Şekil 3.7	Siklotronun üstten ve yandan şematik gösterimi..... 19
Şekil 3.8	30 MeV'lik bir siklotron..... 20
Şekil 3.9	Bir jeneratörün şematik gösterimi..... 22
Şekil 3.10	⁹⁹ Mo- ^{99m} Tc bozunma ve üreme eğrisi..... 23
Şekil 3.11	Mo-99'un bozunma şeması..... 23
Şekil 3.12	Mo-99 / Tc-99m geçici denge eğrisi..... 25
Şekil 5.1	⁹⁹ Mo- ^{99m} Tc Jeneratörü..... 45
Şekil 6.1	Bileşik 1'in moleküler modeli..... 49
Şekil 6.2	Bileşik 1'in FT-IR spektrumu (KBr)..... 50
Şekil 6.3	Bileşik 1'in ¹ H-NMR spektrumu (D ₂ O)..... 51
Şekil 6.4	Bileşik 1'in ¹³ C-NMR spektrumu (D ₂ O)..... 52
Şekil 6.5	Bileşik 2 ve Bileşik2a'nın moleküler modeli..... 54
Şekil 6.6	Bileşik 2'nin FT-IR spektrumu (KBr)..... 56
Şekil 6.6a	Bileşik 2a'nın FT-IR spektrumu (KBr)..... 57
Şekil 6.7	Bileşik 2'nin ¹ H-NMR spektrumu (D ₂ O)..... 58
Şekil 6.7a	Bileşik 2a'nın ¹ H-NMR spektrumu (D ₂ O)..... 59
Şekil 6.8	Bileşik 2'nin ¹³ C-NMR spektrumu (D ₂ O)..... 60
Şekil 6.9	Bileşik 3'ün moleküler modeli..... 62
Şekil 6.10	Bileşik 3'ün UV spektrumu (CHCl ₃)..... 63
Şekil 6.11	Bileşik 3'ün FT-IR spektrumu (ATR)..... 64
Şekil 6.12	Bileşik 3'ün GC-MS spektrumu..... 65
Şekil 6.13	Bileşik 4'ün moleküler modeli..... 66
Şekil 6.14	Bileşik 4'ün UV spektrumu (CHCl ₃)..... 67
Şekil 6.15	Bileşik 4'ün FT-IR spektrumu (ATR)..... 68
Şekil 6.16	Bileşik 4'ün GC-MS spektrumu..... 69
Şekil 6.17	Bileşik 5'in moleküler modeli..... 70
Şekil 6.18	Bileşik 5'in UV spektrumu (CHCl ₃)..... 71
Şekil 6.19	Bileşik 5'in FT-IR spektrumu (ATR)..... 72
Şekil 6.20	Bileşik 5'in GC-MS spektrumu..... 73
Şekil 6.21	Bileşik 6'nın moleküler modeli..... 74
Şekil 6.22	Bileşik 6'nın UV spektrumu (CHCl ₃)..... 75

Şekil 6.23	Bileşik 6'nın FT-IR spektrumu (ATR).....	76
Şekil 6.24	Bileşik 6'nın GC-MS spektrumu.....	77
Şekil 6.25	Bileşik 7'nin moleküler modeli.....	78
Şekil 6.26	Bileşik 7'nin UV spektrumu (CHCl ₃).....	79
Şekil 6.27	Bileşik 7'nin FT-IR spektrumu (ATR).....	80
Şekil 6.28	Bileşik 7'nin GC-MS spektrumu.....	81
Şekil 6.29	Bileşik 8'in moleküler modeli.....	82
Şekil 6.30	Bileşik 8'in UV spektrumu (CHCl ₃).....	83
Şekil 6.31	Bileşik 8'in FT-IR spektrumu (ATR).....	84
Şekil 6.32	Bileşik 8'in GC-MS spektrumu.....	85
Şekil 6.33	Bileşik 9'un moleküler modeli.....	86
Şekil 6.34	Bileşik 9'un UV spektrumu (CHCl ₃).....	87
Şekil 6.35	Bileşik 9'un FT-IR spektrumu (ATR).....	88
Şekil 6.36	Bileşik 9'un GC-MS spektrumu.....	89
Şekil 6.37	Bileşik 10'un moleküler modeli.....	90
Şekil 6.38	Bileşik 10'un UV spektrumu (CHCl ₃).....	91
Şekil 6.39	Bileşik 10'un FT-IR spektrumu (ATR).....	92
Şekil 6.40	Bileşik 10'un GC-MS spektrumu.....	93
Şekil 6.41	Bileşik 11'in moleküler modeli.....	94
Şekil 6.42	Bileşik 11'in UV spektrumu (CHCl ₃).....	95
Şekil 6.43	Bileşik 11'in FT-IR spektrumu (ATR).....	96
Şekil 6.44	Bileşik 11'in GC-MS spektrumu.....	97
Şekil 6.45	Bileşik 12'nin moleküler modeli.....	98
Şekil 6.46	Bileşik 12'nin UV spektrumu (CHCl ₃).....	99
Şekil 6.47	Bileşik 12'nin FT-IR spektrumu (ATR).....	100
Şekil 6.48	Bileşik 12'nin GC-MS spektrumu.....	101
Şekil 6.49	Bileşik 13'ün moleküler modeli.....	102
Şekil 6.50	Bileşik 13'ün UV spektrumu (CHCl ₃).....	103
Şekil 6.51	Bileşik 13'ün FT-IR spektrumu (ATR).....	104
Şekil 6.52	Bileşik 13'ün ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	105
Şekil 6.53	Bileşik 13'ün ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	106
Şekil 6.54	Bileşik 13'ün GC-MS spektrumu.....	107
Şekil 6.55	Bileşik 14'ün moleküler modeli.....	108
Şekil 6.56	Bileşik 14'ün UV spektrumu (CHCl ₃).....	109
Şekil 6.57	Bileşik 14'ün FT-IR spektrumu (ATR).....	110
Şekil 6.58	Bileşik 14'ün GC-MS spektrumu.....	111
Şekil 6.59	Bileşik 15'in moleküler modeli.....	112
Şekil 6.60	Bileşik 15'in UV spektrumu (CHCl ₃).....	113
Şekil 6.61	Bileşik 15'in FT-IR spektrumu (ATR).....	114
Şekil 6.62	Bileşik 15'in GC-MS spektrumu.....	115
Şekil 6.63	Bileşik 16'nın moleküler modeli.....	116
Şekil 6.64	Bileşik 16'nın UV spektrumu (CHCl ₃).....	117
Şekil 6.65	Bileşik 16'nın FT-IR spektrumu (ATR).....	118
Şekil 6.66	Bileşik 16'nın GC-MS spektrumu.....	119
Şekil 6.67	Bileşik 17'nin moleküler modeli.....	120
Şekil 6.68	Bileşik 17'nin UV spektrumu (CHCl ₃).....	121
Şekil 6.69	Bileşik 17'nin FT-IR spektrumu (ATR).....	122
Şekil 6.70	Bileşik 17'nin GC-MS spektrumu.....	123
Şekil 6.71	Bileşik 18'in moleküler modeli.....	124

Şekil 6.72	Bileşik 18'in UV spektrumu (CHCl ₃).....	125
Şekil 6.73	Bileşik 18'in FT-IR spektrumu (ATR).....	126
Şekil 6.74	Bileşik 18'in ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	127
Şekil 6.75	Bileşik 18'in ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	128
Şekil 6.76	Bileşik 18'in GC-MS spektrumu.....	129
Şekil 6.77	Bileşik 19'un moleküler modeli.....	130
Şekil 6.78	Bileşik 19'un UV spektrumu (CHCl ₃).....	131
Şekil 6.79	Bileşik 19'un FT-IR spektrumu (ATR).....	132
Şekil 6.80	Bileşik 19'un ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	133
Şekil 6.81	Bileşik 19'un ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	134
Şekil 6.82	Bileşik 19'un GC-MS spektrumu.....	135
Şekil 6.83	Bileşik 20'nin moleküler modeli.....	136
Şekil 6.84	Bileşik 20'nin UV spektrumu (CHCl ₃).....	137
Şekil 6.85	Bileşik 20'nin FT-IR spektrumu (ATR).....	138
Şekil 6.86	Bileşik 20'nin GC-MS spektrumu.....	139
Şekil 6.87	Bileşik 21'in moleküler modeli.....	140
Şekil 6.88	Bileşik 21'in UV spektrumu (CHCl ₃).....	141
Şekil 6.89	Bileşik 21'in FT-IR spektrumu (ATR).....	142
Şekil 6.90	Bileşik 21'in GC-MS spektrumu.....	143
Şekil 6.91	Bileşik 22'nin moleküler modeli.....	144
Şekil 6.92	Bileşik 22'nin UV spektrumu (CHCl ₃).....	145
Şekil 6.93	Bileşik 22'nin FT-IR spektrumu (ATR).....	146
Şekil 6.94	Bileşik 22'nin GC-MS spektrumu.....	147
Şekil 6.95	Bileşik 23'ün moleküler modeli.....	148
Şekil 6.96	Bileşik 23'ün UV spektrumu (CHCl ₃).....	149
Şekil 6.97	Bileşik 23'ün FT-IR spektrumu (ATR).....	150
Şekil 6.98	Bileşik 23'ün GC-MS spektrumu.....	151
Şekil 6.99	Bileşik 24'ün moleküler modeli.....	152
Şekil 6.100	Bileşik 24'ün UV spektrumu (CHCl ₃).....	153
Şekil 6.101	Bileşik 24'ün FT-IR spektrumu (ATR).....	154
Şekil 6.102	Bileşik 24'ün ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	155
Şekil 6.103	Bileşik 24'ün ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	156
Şekil 6.104	Bileşik 24'ün GC-MS spektrumu.....	157
Şekil 6.105	^{99m} Tc-EDTMP Kompleksi için ITLC Spektrum.....	159
Şekil 6.106	^{99m} Tc-EDTMP Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	159
Şekil 6.107	^{99m} Tc-PhDTMP Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	160
Şekil 6.107a	^{99m} Tc-PhDTMPNa Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	161
Şekil 6.108	^{99m} Tc-PhDTMP Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	160
Şekil 6.108a	^{99m} Tc-PhDTMPNa Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	161
Şekil 6.109	¹⁵³ Sm-EDTMP Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	163
Şekil 6.110	¹⁵³ Sm-EDTMP Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	163
Şekil 6.111	¹⁵³ Sm-PhDTMPNa Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	164
Şekil 6.112	¹⁵³ Sm-PhDTMPNa Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	164
Şekil 6.113	^{99m} Tc-Bileşik 3 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	167
Şekil 6.114	^{99m} Tc-Bileşik 3 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	167
Şekil 6.115	^{99m} Tc-Bileşik 3 Kompleksi için HPLC Spektrumu.....	168
Şekil 6.116	^{99m} Tc-Bileşik 4 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	169
Şekil 6.117	^{99m} Tc-Bileşik 4 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	169

Şekil 6.118	^{99m} Tc-Bileşik 5 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	170
Şekil 6.119	^{99m} Tc-Bileşik 5 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	170
Şekil 6.120	^{99m} Tc-Bileşik 6 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	171
Şekil 6.121	^{99m} Tc-Bileşik 6 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	171
Şekil 6.122	^{99m} Tc-Bileşik 7 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	172
Şekil 6.123	^{99m} Tc-Bileşik 7 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	172
Şekil 6.124	^{99m} Tc-Bileşik 7 Kompleksi için HPLC Spektrumu.....	173
Şekil 6.125	^{99m} Tc-Bileşik 8 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	174
Şekil 6.126	^{99m} Tc-Bileşik 8 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	174
Şekil 6.127	^{99m} Tc-Bileşik 9 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	175
Şekil 6.128	^{99m} Tc-Bileşik 9 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	175
Şekil 6.129	^{99m} Tc-Bileşik 10 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	176
Şekil 6.130	^{99m} Tc-Bileşik 10 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	176
Şekil 6.131	^{99m} Tc-Bileşik 11 Kompleksi için ITLC Spektrum.....	177
Şekil 6.132	^{99m} Tc-Bileşik 11 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	177
Şekil 6.133	^{99m} Tc-Bileşik 12 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	178
Şekil 6.134	^{99m} Tc-Bileşik 12 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	178
Şekil 6.135	^{99m} Tc-Bileşik 13 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	179
Şekil 6.136	^{99m} Tc-Bileşik 13 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	179
Şekil 6.137	^{99m} Tc-Bileşik 13 Kompleksi için HPLC Spektrumu.....	180
Şekil 6.138	^{99m} Tc-Bileşik 14 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	181
Şekil 6.139	^{99m} Tc-Bileşik 14 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	181
Şekil 6.140	^{99m} Tc-Bileşik 14 Kompleksi için HPLC Spektrumu.....	182
Şekil 6.141	^{99m} Tc-Bileşik 15 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	183
Şekil 6.142	^{99m} Tc-Bileşik 15 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	183
Şekil 6.143	^{99m} Tc-Bileşik 16 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	184
Şekil 6.144	^{99m} Tc-Bileşik 16 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	184
Şekil 6.145	^{99m} Tc-Bileşik 17 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	185
Şekil 6.146	^{99m} Tc-Bileşik 17 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	185
Şekil 6.147	^{99m} Tc-Bileşik 18 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	186
Şekil 6.148	^{99m} Tc-Bileşik 18 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	186
Şekil 6.149	^{99m} Tc-Bileşik 18 Kompleksi için HPLC Spektrumu.....	187
Şekil 6.150	^{99m} Tc-Bileşik 19 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	188
Şekil 6.151	^{99m} Tc-Bileşik 19 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	188
Şekil 6.152	^{99m} Tc-Bileşik 20 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	189
Şekil 6.153	^{99m} Tc-Bileşik 20 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	189
Şekil 6.154	^{99m} Tc-Bileşik 21 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	190
Şekil 6.155	^{99m} Tc-Bileşik 21 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	190
Şekil 6.156	^{99m} Tc-Bileşik 22 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	191
Şekil 6.157	^{99m} Tc-Bileşik 22 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	191
Şekil 6.158	^{99m} Tc-Bileşik 23 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	192
Şekil 6.159	^{99m} Tc-Bileşik 23 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	192
Şekil 6.160	^{99m} Tc-Bileşik 24 Kompleksi için ITLC Spektrumu.....	193
Şekil 6.161	^{99m} Tc-Bileşik 24 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği.....	193
Şekil 6.162	^{99m} Tc-Bileşik 24 Kompleksi için HPLC Spektrumu.....	194
Şekil 7.1	Bileşik 1, Bileşik 2 ve 2a'nın reaksiyon şeması.....	196
Şekil 7.2	Schiff bazı bileşiklerinin reaksiyon mekanizması.....	199
Şekil 7.3	Bileşik 13'ün yapısı.....	205

Şekil 7.4	Bileşik 13'ün COSY Spektrumu.....	206
Şekil 7.5	Bileşik 13'ün HSQC Spektrumu.....	207
Şekil 7.6	Bileşik 13'ün APT Spektrumu.....	208
Şekil 7.7	Bileşik 13'ün HMBC Spektrumu.....	209
Şekil 7.8	Bileşik 24'ün yapısı.....	211
Şekil 7.9	Bileşik 24'ün COSY Spektrumu.....	212
Şekil 7.10	Bileşik 24'ün HSQC Spektrumu.....	213
Şekil 7.11	Bileşik 24'ün APT Spektrumu.....	214
Şekil 7.12	Bileşik 24'ün HMBC Spektrumu.....	215
Şekil 7.13	Piridil-substitue Schiff bazı bileşiklerinin ortak parçalanması.....	217
Şekil 7.14	Tiyenil-substitue Schiff bazı bileşiklerinin ortak parçalanması.....	218
Şekil 7.15	Etiketleme Kalite Kontrolünde Kullanılan Cihazlar.....	220
Şekil 7.16	¹⁵³ Sm-EDTMP Kompleksinin Yapısı.....	221
Şekil 7.17	Tc-99m ile Bileşik1'in kompleksleşmesinde pH etkisi.....	222
Şekil 7.18	Tc-99m ile Bileşik1'in kompleksleşmesinde SnCl ₂ .2H ₂ O miktarının etkisi.....	222
Şekil 7.19	Tc-99m ile Bileşik1'in kompleksleşmesinde ligand miktarının etkisi.....	222
Şekil 7.20	Tc-99m ile Bileşik1'in kompleksleşmesinde reaksiyon süresinin etkisi.....	222
Şekil 7.21	Tc-99m ile Bileşik2'nin kompleksleşmesinde pH etkisi.....	223
Şekil 7.22	Tc-99m ile Bileşik 2'nin kompleksleşmesinde SnCl ₂ .2H ₂ O miktarının etkisi.....	223
Şekil 7.23	Tc-99m ile Bileşik 2'nin kompleksleşmesinde ligand miktarının etkisi....	223
Şekil 7.24	Tc-99m ile Bileşik 2'nin kompleksleşmesinde reaksiyon süresinin etkisi.....	223
Şekil 7.25	Sm-153 ile Bileşik 1 ve 2a'nın kompleksleşmesinde pH etkisi.....	224
Şekil 7.26	Sm-153 ile Bileşik 1 ve 2a'nın kompleksleşmesinde ligand miktarının etkisi.....	224
Şekil 7.27	Sm-153 ile Bileşik 1 ve 2a'nın kompleksleşmesinde reaksiyon süresinin etkisi.....	225
Şekil 7.28	Tc-99m ile Bileşik 3-13'ün kompleksleşmesinde reaksiyon süresinin etkisi.....	226
Şekil 7.29	Tc-99m ile Bileşik 14-24'ün kompleksleşmesinde reaksiyon süresinin etkisi.....	226

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 3.1 Nükleer tıpta yaygın olarak kullanılan radyoizotop jeneratör sistemleri..	21
Çizelge 4.1 Schiff bazlarının isimlendirilmeleri.....	32
Çizelge 6.1 Schiff bazı bileşiklerinin etiketlenme reaksiyon değerleri.....	166
Çizelge 7.1 Elde Edilmiş Olan Schiff Bazları.....	200
Çizelge 7.2 Bileşik 13,18,19 ve 24 'ün ¹ H NMR verileri.....	203
Çizelge 7.3 Bileşik 13-24 'e ait literatür bilgileri.....	204
Çizelge 7.4 Bileşik 13 'ün NMR verileri.....	210
Çizelge 7.5 Bileşik 24 'ün NMR verileri.....	216
Çizelge 7.6 Bileşiklerin etiketlenme verimleri.....	219
Çizelge 7.7 Elde Edilmiş Yeni Bileşikler.....	227
Çizelge 7.8 Etiketleme Verimi % 95'ten Büyük Olan Kompleksler.....	228

ÖZET

NÜKLEER TIPTA KULLANILAN RADYOFARMASÖTİKLERDEN EDTMP ile FENİL TÜREVİNİN ve BAZI İMİN BİLEŞİKLERİNİN HAZIRLANMASI, Tc-99m ve Sm-153 RADYOİZOTOPLARI ile ETİKETLENMESİ

Fikret BÜYÜKKAYA

Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Şeniz KABAN

Radyofarmasötikler, Nükleer Tıp alanında hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan, yapılarında radyonüklid (radyoaktif kısım) içeren farmasötik dozaj şekilleri olarak bilinmektedirler. Radyofarmasötiklerin yapıları incelendiğinde, genel olarak fosfor, azot, kükürt ya da karboksilik asid gruplarını içerdiği görülmektedir.

Gerek teşhis ve gerekse tedavi amacıyla, iskelet sisteminde lokalize olabilen radyofarmasötiklerin geliştirilmesi ve üretilmesi önem arz etmektedir. Diğer taraftan, antihistaminik, antikanser, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal ve antitümör gibi aktivitelerinden dolayı sağlık alanlarında yararlanılmakta olan Schiff bazlarının da, bir radyoizotopla etiketlenerek nükleer tıbbın kullanımına kazandırılmasına yönelik çalışmaların son yıllarda ilgi çekmeğe başladığı gözlenmektedir.

Bu nedenle, yapılan literatür araştırmalarının ışığında, bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılan çalışmada; polifosfonat grubu içeren bileşiklerin yanı sıra yapısında heteroatom bulunduran Schiff bazlarının sentezlenmesi ve etiketlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma başlıca üç aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada EDTMP ve PhDTMP bileşikler sentezlenmiştir. İkinci aşamada piridil- ve tiyenil-substitue Schiff bazları hazırlanmıştır. Üçüncü aşamada ise tüm bu bileşiklerin Tc-99m ve Sm-153 radyonüklidleriyle etiketlenmeleri yüksek verimlerle (>%90) gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları ultraviyole (UV), infrared (IR), nükleer magnetik rezonans (NMR) ve kütle spektral (MS) verilerinden yararlanılarak belirlenmiştir. Etiketleme

verimleri ise kromatografik yöntemler kullanılarak (TLC, HPLC) hesaplanmış ve oluşturulan kromatogramlar TLC görüntüleme ve gama sayıcı cihazları yardımıyla değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: EDTMP, PhDTMP, Schiff bazı, Tc-99m, Sm-153, etiketleme, radyofarmasötik

ABSTRACT

PREPARATION of EDTMP and ITS PHENYL DERIVATIVE, and SOME IMINE COMPOUNDS AS THE RADIOPHARMACEUTICALS USED in NUCLEAR MEDICINE and THEIR LABELLING with Tc-99m and Sm-153

Fikret BÜYÜKKAYA

Department of Chemistry
PhD. Thesis

Advisor : Prof.Dr. Şeniz KABAN

Radiopharmaceuticals are known as pharmaceutical dosages that include a radionuclide (radioactive moiety) in their structure and they are used in nuclear medicine for diagnosis and treatment of diseases. When the structures of radiopharmaceuticals are investigated, it is seen that they may generally have phosphor, nitrogen, sulphur atoms or carbocyclic acid groups.

It is quite important to develop and produce radiopharmaceuticals for the purpose of both diagnosis and treatment which have the ability of localising in skeleton system. On the other hand, it is also observed that labelling studies of some Schiff bases, which are used in health area because of their antihistaminic, anticancer, antimicrobial, antibacterial, antifungal activities, with a radioisotope is gaining interest to supply them to nuclear medicine in recent years.

Therefore, in the light of literature researches, this study has been started by the aim of giving some remarkable contributions to the class of that kind of compounds by synthesizing the molecules including polyphosphonate group and Schiff bases having heteroatom in their structure, and then by labelling of them.

The research consists of three steps. In the first step, EDTMP and PhDTMP compounds have been synthesized. At the second step, pyridyl- and thienyl-substituted Schiff bases have been prepared. At the third step, labelling of all of these compounds with Tc-99m and Sm-153 radionuclides have been accomplished in high yields.

Structures of all the synthesized compounds have been determined by using the data obtained from ultraviolet (UV), infrared (IR), nuclear magnetic resonance (NMR) and mass (MS) spectral results. Labelling yields have been calculated by using chromatographic methods

(TLC, HPLC); and obtained chromatograms have been evaluated by TLC scintigraphy system and gamma counters.

Key words: EDTMP, PhDTMP, Schiff base, ^{99m}Tc , ^{153}Sm , labelling, radiopharmaceutical

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Toplum sağlığı, her ülkede, ekonomik ve sosyal açıdan öncelik taşıyan konuların başında gelmektedir. Erken tanı tekniklerinin ve olanaklarının geliştirilmesi hastalık ve ölüm olaylarının önlenmesinde ve gerekli tedavinin uygulanmasında çok önemli bir faktördür.

Nükleer Tıp, en basit tanımıyla hastalıkların tanı ve tedavisi amacıyla radyasyonun ve radyoaktif bileşiklerin kullanılmasıdır. Radyasyonun kullanımı, x-ışınlarının veya radyoizotopların yaydığı ışımların insan vücuduna yönlendirilmesi sonucu teşhis amacıyla görüntü elde etmek ya da tedavi uygulamak şeklindedir. Radyoaktif maddelerin kullanımı ise, bir radyoaktif maddeyi doğrudan veya taşıyıcı ya da yardımcı bir başka maddeyle birlikte, uygun bir yöntemle insan vücuduna göndermek suretiyle teşhis ya da tedavi biçimindedir [1].

Radyofarmasötikler, Nükleer Tıp alanında hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan, yapılarında radyoaktif kısım (radyonüklid) içeren farmasötik dozaj şekilleri olarak bilinmektedirler. Bir radyofarmasötik istenilen organda lokalize olabilen bir biyoaktif bileşen (radyonüklid ile işaretlendikten sonra onu vücutta istenilen hedefe götüren madde) ile ona bağlanabilen bir radyonüklidden oluşmaktadır. Radyofarmasötiğin hastaya verilmesinden sonra, radyonüklidden yayılan radyasyon dedektörlerle belirlenip, bilgisayar yardımı ile görüntüye dönüştürülmektedir. Radyofarmasötiklerin organizmadaki dağılımının görüntülenmesi ile anatomik bilgiler, dağılımın zamana göre değişikliklerinin saptanması ile de fizyolojik bilgiler elde edilmektedir. Ayrıca radyofarmasötikler tedavi ve farmasötik dozaj şekillerinin geliştirilmesi amacı ile de

kullanılmaktadır. Günümüzde görüntüleme ve tedavi amacıyla uygun radyofarmasötiklerin geliştirilmesi için uygun taşıyıcı moleküllerin tasarlanması, sentezlenmesi ve uygun radyonüklidlerle işaretlenmesi son derece önemlidir. Yeni sistematik tedaviler ile ilgili araştırma alanlarından biri de radyonüklidlerin veya işaretli bileşiklerinin kullanılmasıdır.

Radyofarmasötiklerin yapıları incelendiğinde, fosfor, azot, kükürt ya da karboksilik asid gruplarını içerdiği görülmektedir. Özellikle son yıllarda, polifosfonat grubu içeren radyofarmasötiklerin geliştirilmesi ve üretilmesi hız ve önem kazanmıştır.

Böbrek, tiroit, prostat, akciğer, göğüs ve cilt kanseri hastalarında büyük bir sıklıkla kemik metastasının olduğu bilinmektedir. Bu nedenle gerek teşhis ve gerekse tedavi amacıyla, iskelet sisteminde lokalize olabilen radyofarmasötiklerin önemi her geçen gün artmaktadır.

1.2 Tezin Amacı

Yukarıda belirtilmiş olan literatür bilgileri doğrultusunda bu çalışma, kemikte lokalize olan moleküllerden ve radyofarmasötik olarak yararlanılan EDTMP (Etilendiamintetrametilen fosfonat) ve aynı özelliğe sahip olacağı düşünülen PhDTMP (o-Fenilendiamintetrametilen fosfonat) moleküllerinin sentezi ve etiketlenmesi amacıyla başlatılmıştır. Ayrıca antihistaminik, antikanser, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal ve antitümör gibi aktivitelerinden dolayı sağlık alanlarında yararlanılmakta olan piridil- ve tiyenil-substitue Schiff bazlarının, son yıllarda bir radyoizotopla etiketlenerek teşhis ve tedavi amacıyla nükleer tıbbın kullanımına kazandırılmasına yönelik çalışmaların yapılmaya başlandığı ve her geçen gün de sayılarında artış olduğu gözlenmektedir. Bu bağlamda, yapılmakta olan çalışmaya piridil- ve tiyenil-substitue Schiff bazlarının da sentezi ve etiketlenmesi eklenmiştir.

1.3 Bulgular

Bu çalışmada; 3 tane yapısında polifosfonat grubu içeren bileşik (2'si orijinal) ve 22 adet (2'si orijinal) Schiff bazı bileşiği sentezlenmiştir. Bunun yanı sıra 24 adet orijinal Tc-99m kompleksi ve 1 adet orijinal Sm-153 kompleksi oluşturulmuştur. Sentezlenen bileşiklerden daha önceden yapılmış olanlar için UV, IR ve GC-MS spektrumları alınarak moleküllerin oluşup oluşmadığı ile saflıkları tespit edilmiş ve eksik spektral

ölçümler tamamlanmıştır. Orijinal olan bileşikler içinse UV, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, APT, HMBC, HSQC, COSY ve GC-MS spektrumları alınmış ve yapıları aydınlatılmıştır. Ayrıca etiketlenme verimlerinin bulunması için kromatografik yöntemlerden (TLC, HPLC) yararlanılmış ve oluşturulan kromatogramların değerlendirilmesi TLC görüntüleme ve gama sayıcı cihazları ile yapılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerden EDTMP molekülünün, liyofilize formda soğuk kit olarak üretilmesi için formülüzasyon çalışmalarının yapılması ve sonrasında Sağlık Bakanlığından ruhsatlandırılarak Nükleer Tıp alanında kullanıma sunulması plânlanmaktadır. Bunun yanı sıra, EDTMP ile aynı özelliklere sahip olacağı düşünülen PhDTMP bileşiği için biyodağılım, in-vivo ve in-vitro kararlılık, toksisite gibi incelemelerin ardından elde edilecek sonuçlar doğrultusunda patent başvurusunun yapılması takiben disiplinlerarası çalışmalar ile farmasötik onayın alınması hedeflenmektedir. Ayrıca, elde edilen Schiff bazı moleküllerinin de toksisite ve biyodağılım çalışmalarından sonra gerekli özellikleri gösterenler için farmasötik onay amaçlı ileri işlemlerin yapılması düşünülmektedir.

BÖLÜM 2

NÜKLEER TIP TARİHİ

Nükleer tıp çok yönlü ve karmaşık bir geçmişe sahiptir. Kökeni birçok bilimsel buluşa dayanır. Bu buluşların içinde en dikkate değer olanı 1895 yılında X-ışınlarının keşfi ve 1934 yılında yapay radyoaktivitenin keşfidir. Yapay radyoaktivitenin ilk klinik uygulaması 1937 yılında Berkeley'deki Kaliforniya Üniversitesi'nde bir lösemi hastasının tedavi edilmesidir. Nükleer tıbbın dönüm noktası 1946 yılında bir tiroit kanseri hastasının radyoaktif iyot ile tedavi edilmesiyle hastalığın tamamen kaybolmasıdır. Bu olay nükleer tıbbın başlangıcı sayılabilir.

Radyoaktif iyotun kullanımıyla tiroit hastalığının teşhisi ve tiroit fonksiyonlarının ölçümünde artış olmuş ve radyoaktif iyotun değeri şüphe götürmez bir hâl almıştır. Eşzamanlı olarak, hipertiroit hastalarının tedavisinde radyoaktif ilaçların kullanımı yaygınlaşmıştır. Nükleer tıp kavramı teşhis ilaçlarında çarpıcı bir hamle yapmıştır. Ayrıca, radyofarmasötikler kullanılarak hastalıkların tedavi edilebilmesi ve organların şekil ve yapılarının görüntülerinin elde edilebilmesi çok değerli olmuştur.

Altmışlı yılların ortalarında ve takip eden yıllarda nükleer ilaçlardaki gelişmelerle nükleer tıp olağanüstülükten çıkıp uzmanlık disiplini olmuştur. Nükleer tıp teknolojisindeki ilerlemeler, nükleer tıptaki gelişmelerde kritik bir nokta teşkil etmiştir.

1970'li yıllarda vücuttaki birçok organ, örneğin, karaciğer, dalak ve beyindeki tümör yerleşmeleri radyoaktif ilaçlarla görüntülenmiş ve gastrointestinal izleme çalışmaları yapılmıştır.

1980'lerde, radyofarmasötiklerin kullanımıyla kalp hastalıkları gibi önemli hastalıkların teşhisi yapılmıştır. Ayrıca nükleer tıp kameraları ve bilgisayarlarında gelişmeler olmuştur.

Bugün 100'den fazla farklı radyoaktif ilâç ile vücuttaki başlıca her organ sistemiyle ilgili başka hiçbir prosedürle alınamayan bilgiler alınabilmektedir. Nükleer tıp, tıp biliminin teşhis ve tedavi araçlarında önemli bir uzmanlık alanıdır [2].

2.1 Nükleer Tıp Tarihindeki Önemli Olaylar

1895 Wilhelm Röntgen, X-ışınlarını keşfetti.

1896 Henri Becquerel, uranyumdan yayılan gizemli ışınları gözlemledi.

1897 Marie Curie, bu gizemli ışınları radyoaktivite adını verdi.

1913 Frederic Proeschler'in radyumun intravenöz enjeksiyonu ile çeşitli hastalıkların tedavi edilmesini anlatan çalışması, radyumun klinik uygulamalarda kullanımıyla ilgili yayınlanmış ilk çalışmadır.

1936 John H. Lawrence tarafından fosfor-32 kullanılarak lösemi hastalığı tedavi edildi. Bu olay, yapay radyoizotop kullanımının klinik olarak ilk tedavi edici uygulamasıdır.

1939 Emilio Segre ve Glenn Seaborg, teknesyum-99m radyoizotopunu keşfetti.

1946 Samuel M. Seidlin, Leo D. Marinelli ve Eleanor Oshry, bir tiroit kanseri hastasını I-131 kullanarak tedavi ettiler (I-131 atomik kokteyl olarak adlandırılmıştı).

1947 Benedict Cassen, radyoaktif iyot kullanarak tiroit nodülünün iyotu toplayıp toplamadığını saptadı. Bu keşif iyi huylu nodüllerin habis nodüllerden ayrılmasına yardımcı oldu.

1950 K.R. Crispell ve John P. Storaasli, iyot-131 ile etiketlenmiş insan serum albümini (RISA) kullanarak kalpteki kan havuzunu görüntüledi.

1951 Amerikan Gıda ve İlaç Başkanlığı (FDA), I-131 içeren sodyum iyodürün tiroit hastalarında kullanılmasına izin verdi. I-131 içeren sodyum iyodür, ilk FDA izinli radyofarmasötiktir.

1954 David Kuhl, radyoizotop görüntülemesi için bir fotokayıt sistemi geliştirdi. Bu gelişme, nükleer tıbbi radyolojinin yönüne taşıdı.

1960 Brookhaven Ulusal Laboratuvarı çalışanlarından Louis G. Stang, Jr. ve Powell (Jim) Richards, teknesyum-99m ve diğer jeneratörlerin satışı için ilân verdiler. Bu yıllarda teknesyum-99m henüz nükleer tıpta kullanılmıyordu.

1962 David Kuhl yayım tekrar yapılanma tomografisini tanıttı. Bu metot daha sonraları SPECT (tek foton yayımlı bilgisayarlı tomografi) ve PET (pozitron emisyon tomografisi) adı ile bilindi. Yayım inşa tomografisi radyolojiye kadar uzandı ve dokudan geçen X-ışınlarının taranmasıyla gerçekleşen yöntem CT (bilgisayarlı tomografi) denildi.

1963 FDA, radyofarmasötiklerin yeni ilâçlar olarak düzenlenmesi görevini Atom Enerjisi Komisyonu'na verdi.

1969 C.L. Edwards, kanser olaylarında galyum-67 birikimini bildirdi. 1970 yılında FDA, galyum-67'nin kanseri dereceli olarak azalttığını açıkladı ve bu izotopun radyofarmasötik ilâç şeklinde düzenlenmesine başlandı. Bu değişim 20 Ocak 1977 tarihinde tamamlandı.

1971 Amerikan Tıp Kurumu, nükleer tıbbi resmen tıbbî bir uzmanlık dalı olarak kabul etti.

1978 David Goldenberg, insandaki tümörleri gözlemleyebilmek için radyoizotopla işaretlenmiş antikolar kullandı.

1989 FDA, miyokardiyal perfüzyon görüntülemesi için ilk kez pozitron yayan bir radyofarmasötiğe (rubidyum-82) izin verdi.

1992 FDA, tümör görüntülemesi için ilk kez bir monoklonal antikor radyofarmasötiğine izin verdi.

BÖLÜM 3

RADYOFARMASÖTİK

Radyofarmasi, radyofarmasötiklerin hazırlanması, kalite kontrolü ve uygulanması ile uğraşan bilim dalıdır. Radyofarmasötikler ise; insanlarda teşhis ve tedavi amacı ile kullanılan, bileşiminde radyonüklid içeren ilâçlardır.

Günümüz nükleer tıbbında hemen hemen radyofarmasötiklerin % 95'i teşhis % 5'i ise tedavi amacıyla kullanılır. Radyofarmasötikler pek çok durumda izleyici miktarlarda kullanıldıkları için farmakolojik etkiye sahip değildirler. Bu durumlarda herhangi bir doz- cevap ilişkisi göstermezler ve böylece de konvansiyonel ilâçlardan farklılık gösterirler. İnsanlara verildikleri için steril ve apirojen olmalıdırlar ve bir konvansiyonel ilâç için gerekli tüm kalite kontrol ölçümlerine tâbidirler [3].

Radyofarmasötik terimi yaygın olarak kullanılmasına rağmen radyoizleyici, radiodiagnostic agent, işaretli izleyici gibi terimler de çeşitli gruplar tarafından kullanılmıştır. Sonradan kullanılan bu isimlendirmeler, bu bileşiklerin gerçek anlamda ilâç olarak değil primer olarak teşhis amaçlı ajanlar olarak kullanıldıklarını savunur. Bu görüşlerin aksine FDA, radyofarmasötikleri teşhis veya tedavi ajanları olmalarına bakmadan, ilâç olarak kategorize etmektedir.

Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta da radyokimyasallar ile radyofarmasötikler arasındaki farklılıktır. Radyokimyasalların sterilite ve apirojenite eksikliğinden dolayı insanlara verilmesi uygun değildir. Diğer taraftan radyofarmasötikler steril ve apirojendirler ve insanlara güvenle verilebilirler. Radyokimyasallar steril ve apirojen hale getirilseler bile ilâç ruhsatlama ile ilgili ulusal ve uluslararası mevzuatlar tamamlanmadan radyofarmasötik olarak kullanılamazlar [3].

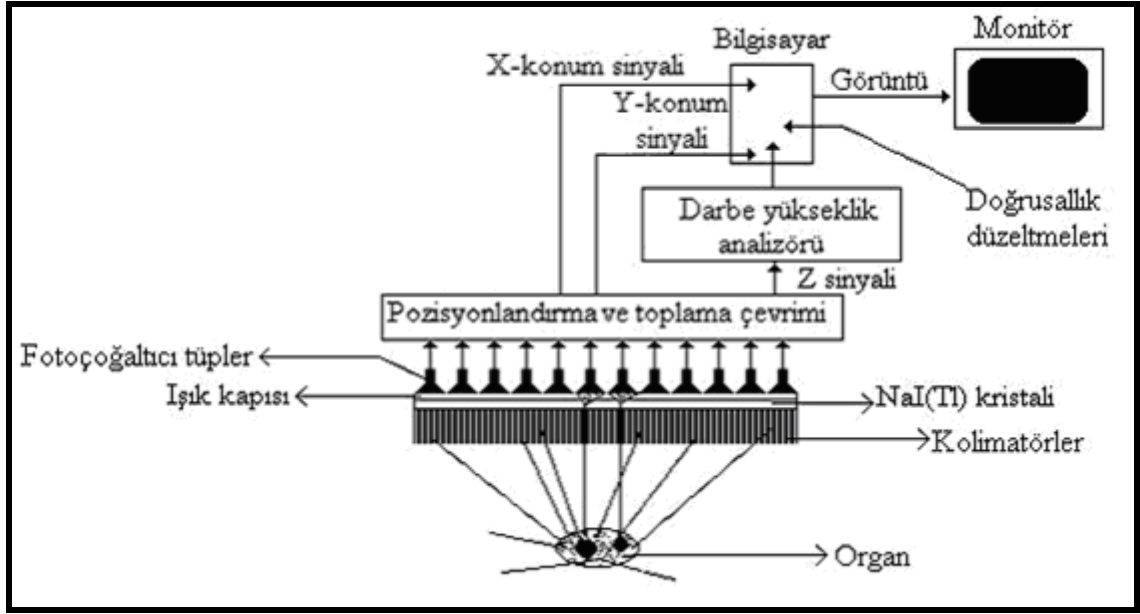
Radyoizotop, vücudun gönderilecek bölgesine uygun bir farmasötikle kontrol edilir. İlgili organa gitmiş olan radyoizotop, kendi doğasından gelen ışımlarını sürdürür. Bu ışınlar, vücut dışına yerleştirilmiş radyasyon dedektörleri ile kaydedilir. Radyofarmasötiğin gittiği bölgede eğer bir doku farklılaşması var ise çıkan radyasyon,

$$I_x = I_0 e^{-\mu x}$$

bağıntısına uygun olarak değişim gösterecek ve dedektörün kaydettiği radyasyon şiddeti azalacak veya artacaktır. Dolayısıyla, organın film üzerine alınmış görüntüsünde farklı renkteki kısımlar hastalıklı bölgeler olarak algılanacaktır [4].

Radyofarmasötiklerin en büyük avantajı, birçok biyolojik süreç ölçümünün hassas bir şekilde yapılabilmesidir. Manyetik rezonans görüntülemesi (MR), X-ışını görüntülemesi ve bilgisayarlı X-ışını görüntülemesi gibi yöntemlerle her ne kadar iyi görüntü alınabilse de bu yöntemlerle alınan biyolojik bilgiler sınırlıdır. Örneğin, bütün manyetik rezonans yöntemleri için biyolojik ölçüm yapılacak bölgenin konsantrasyonu (molaritesi) milimolar mertebesinde iken radyofarmasötikler için bu limit pikomolar mertebesinde dir. Radyofarmasötikler, bu hassaslık avantajları nedeniyle, birçok hastalığın teşhisinde kullanılmaktadırlar [5].

Radyasyon kaydı için genellikle büyük bir NaI(Tl) sintilasyon dedektöründen oluşmuş gama kamera kullanılır. NaI(Tl) dedektörüne gelen radyasyon, dedektörde sintilatör olarak kullanılan malzemeye etkileşerek ışık oluşumuna sebep olur. Bu ışık, dedektörün arka kısmına bağlı olan fotoçoğaltıcı tüpte çoğaltılıp amplifikatörlerle elektriksel darbelere çevrilir. Bu darbeler, bir bilgisayara aktarılır ve görüntü haline dönüştürülür. Gama kameraların başlıca avantajı, görüntüyü hızlı bir şekilde oluşturması ve böylece kısa sürede birçok görüntü kaydederek bir organdaki kan akışı gibi hareketli biyolojik süreçlerin incelenmesine olanak vermesidir [4].



Şekil 3.1 Gama kameranın temel çalışma prensibi ve bileşenleri



Şekil 3.2 Gama kamera

Bir radyofarmasötik iki etkin bileşimden oluşur. Bunlardan birisi biyoaktif bileşen diğeri de radyonüklittir.

3.1 Biyoaktif Bileşen

Yapısında bulundurduğu izleyici radyonüklidi vücudun içinde bilgi alınması istenen organ, doku veya bölgeye götüren etken maddedir.

3.1.1 Biyoaktif Bileşenin Seçimi

Biyoaktif bileşenin, vücuttaki biyolojik davranışı, yapılması istenilen incelemeye uygun olmalı, vücudun belirli bir organı, dokusu veya bölgesinde lokalize olmalıdır. Tanı için gerekli zaman ve yeterli miktarda lokal radyasyon birikimi sağlandıktan sonra vücuttan hızlı bir şekilde atılmalıdır. Böylece taşıdığı radyoaktivitenin tamamını istenilen yere götürecek ve inceleme tamamlandıktan sonra, vücutta daha fazla kalmamasını sağlayacaktır. Radyonüklidin vücutta kalma süresi, radyofarmasötiğin biyolojik yarı ömrü ve taşıdığı radyonüklidin fiziksel yarı ömrünün birlikte sorumlu oldukları etkin (efektif) yarı ömür denilen bir kavram ile ilgilidir. Etkin yarı ömür aşağıdaki formülle ifade edilebilir:

$$\frac{1}{T(eff.)} = \frac{1}{T(biyo.)} + \frac{1}{T(fizik.)}$$

Günümüzde, amino asid veya amin içeren karboksilik asid türevi bileşikler küçük boyutları, kolay hazırlanma ve işaretlenebilme, C- ve N-ucundan bifonksiyonel şelatlama ajanlarıyla kompleks oluşturabilme gibi özelliklerinden dolayı görüntüleme ve tümör hedefli kullanımlar için nükleer tıpta tercih edilmektedirler [6].

Radyofarmasötikler tasarlanırken, gerek görüntüleme gerekse tedavi amaçlı kullanılan bu bileşiklerden uygun yapının seçilip, uygun radyonüklidler ile işaretlenmesi gerekmektedir.

3.2 Radyonüklid

Yayınladığı radyasyondan yararlanarak vücut dışından izlenebilen (tanı) veya vücut içinde bulunduğu dokuyu tahrip eden (tedavi) bileşendir.

3.2.1 Radyonüklid Seçimi

Tanı amacıyla uygulanan bir radyofarmasötigin yapısındaki radyonüklidin, hastaya en az radyasyon dozu verecek, sayım cihazlarında iyi bir verim ve ayırım sağlayacak, biyoaktif bileşeni oluşturan maddeyle, kolaylıkla ve biyolojik davranışını değiştirmeyecek şekilde bağlanabilecek özelliklerde olması istenir [7], [8].

Tanı amaçlı olarak kullanılan radyonüklidin yarılanma süresi hastada en az doz birikimi ve yan etki sağlayacak kadar az olmasının yanı sıra sintigrafik inceleme yapabilecek kadar da uzun ömürlü ve etkin olmalıdır. Gama radyasyonu ile birlikte beta veya alfa radyasyonları gibi parçacık özelliği taşıyan radyasyonlar yayınlamamalıdır. Yayınladığı gama radyasyonu tek enerjili olmalıdır. Çok yüksek enerjili veya vücutta absorblanacak kadar küçük enerjili gama radyasyonu, hastaya verilen radyasyon dozunun artmasına ve vücut dışında izlenme veriminin azalmasına sebep olacaktır. Radyonüklidin bozunma ürünü, toksik olmayan ve kararlı bir element olmalıdır.

Bir radyonüklidin teşhis veya tedavi amacıyla kullanılacak ise bunlar değişik fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklere sahip olması gerekir [9].

Eğer bir radyonüklid teşhis amacıyla kullanılacak ise aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekmektedir [10]:

- Radyonüklidin fiziksel yarı ömrü yaklaşık olarak 6–20 saat olmalıdır. Bu süre görüntülemedeki H/O (Hedef doku/Hedef olmayan doku) oranının maksimuma ulaştığı süreden daha fazla olmalıdır.
- Kullanılacak radyoizotop saf gama yayıcısı olmalıdır. Radyoizotopun alfa ya da beta yayıcısı olması tercih edilmez. Çünkü bu parçacıkların lineer enerji transferi (LET) değerleri, yani birim yolda aktardıkları enerji miktarı çok yüksektir. Dolayısıyla, alfa ve betalar vücut dışına çıkamaz ve görüntülenemez. Ayrıca verdikleri radyasyon dozu oldukça büyüktür. Gama ışınları ise vücut dışına çıkıp görüntülenebilir.
- Kullanılacak radyoizotopun gama enerjisi 100 keV ile 250 keV arasında olmalıdır. Çünkü gama kameranın foto çoğaltıcı tüpünün bu enerji aralığındaki duyarlılığı maksimumdur. Yüksek enerjili radyoizotop kullanımı görüntü kalitesini düşürür.
- Radyonüklidin bozunması sırasında yüksek oranda tekli ve yüksek enerjiye sahip gama ışını verebilmelidir. İyi bir görüntü sağlanabilmesi için fotonun yoğunluğunun yüksek olması istenir.

- Radyonüklidin hiç bir parçacık radyasyonu veya düşük enerjili parçacık radyasyonu mevcut olmamalıdır. Bozunmaya eşlik eden her bir beta parçacığı hastaya önemli ölçüde radyasyon dozu verecektir.
- Radyonüklidin bozunma ürünü kararlı olmalıdır. Bozunma ürünü radyonüklid, fazladan doz içermeyip ayrıca görüntüde de karışıklığa neden olmamalıdır.
- Spesifik aktivitesi yüksek olan radyonüklidlerden elde edilen görüntünün kalitesi daima iyi olmaktadır. Bu nedenle radyofarmasötik hazırlanırken radyonüklidler taşıyıcısız formda kullanılırlar.
- Radyofarmasötiğin kimyasal kararlılığı yüksek olmalıdır. İstenilen ve hedeflenen yapıya ulaşmadan bozunmamalıdır.
- Radyonüklid kolayca elde edilebilmeli ve fiyatı da uygun olmalıdır.
- Verilen radyofarmasötik hastada toksik bir etki yaratmamalıdır.
- Kullanılacak radyonüklid birçok bileşikle kolaylıkla bağ yapabilmelidir.

Tedavide kullanılacak bir radyonüklidin ise aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekmektedir [8]:

- Teşhis radyofarmasötiklerinin aksine tedavi radyofarmasötikleri hücreleri öldürmek içindir. Bu nedenle tedavi radyofarmasötiklerinde tercih edilen radyoaktif kaynak saf beta yayıcısı olmalıdır. Betaların yüksek LET değerleri dokuları kolay öldürebilmelerine neden olur. Alfa parçacıklarının doku içindeki erişme uzaklığı (erimi) çok kısa mesafelerde olduğu için α -yayıcısı radyoizotoplar radyofarmasötiklerde tercih edilmez. Yüksek enerjili gama ışınları da tedavi radyofarmasötiği olarak kullanılabilir.
- Radyoizotoplarla tedavinin amacı hücreleri öldürmek olduğu için yüksek enerjili parçacıklar tercih edilir. Her ne kadar tam bir minimum enerji değeri yoksa da beta yayıcılar için tercih edilen enerji 1 MeV'den büyük olmalıdır. Bu enerjideki LET değeri dokuları öldürmeye yeterlidir.
- Uygun bozunma karakteristiğine ve biyokimyasal aktiviteye sahip olmalıdır.
- Bozunma şekline bağlı olarak istenen yarı ömür 6 saat ile 7 gün arasında olmalıdır.

- H/O oranı yüksek olmalıdır yani hedef dokuda yüksek oranda birikirken normal dokuda birikmemeli böylece hedef dokuya çok hasar verirken normal doku zarar görmemelidir.
- Biyokimyasal reaktivitesi görüntüleme için kullanılan radyonüklidlerden beklenen özellikler ile aynıdır. Bununla beraber tedavi amacı ile kullanılan radyofarmasötiklerin daha uzun süre kararlı kalması istenir.
- Ürün çekirdek kararlı veya çok kısa yarı ömürlü olmalıdır.
- Verilen radyofarmasötik hastada toksik bir etki yaratmamalıdır.
- Kullanılacak radyoizotop bir çok bileşikle kolaylıkla bağ yapabilmelidir.
- Radyofarmasötikler kolaylıkla ve ucuz olarak temin edilebilmelidir.

Sonuç olarak başarılı bir endoradyotedavide, radyoterapötüğün tümörde yüksek oranda ve seçici olarak birikmesi ve yeterli süre kalması istenirken normal dokuda minimum oranda kalması beklenir.

Yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesinde yukarıda belirtilen ideal kavramlar hiçbir zaman sağlanamamıştır. Ancak hastaya radyonüklid verildiği zaman mümkün olan en düşük radyasyon dozu tasarlanmalı ve sintigrafik incelemenin en yüksek verimle yapılabilmesi için yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesinde, ideal şartlara en yakın saflık sınırları belirlenmelidir.

3.2.2 Radyonüklid Üretimi

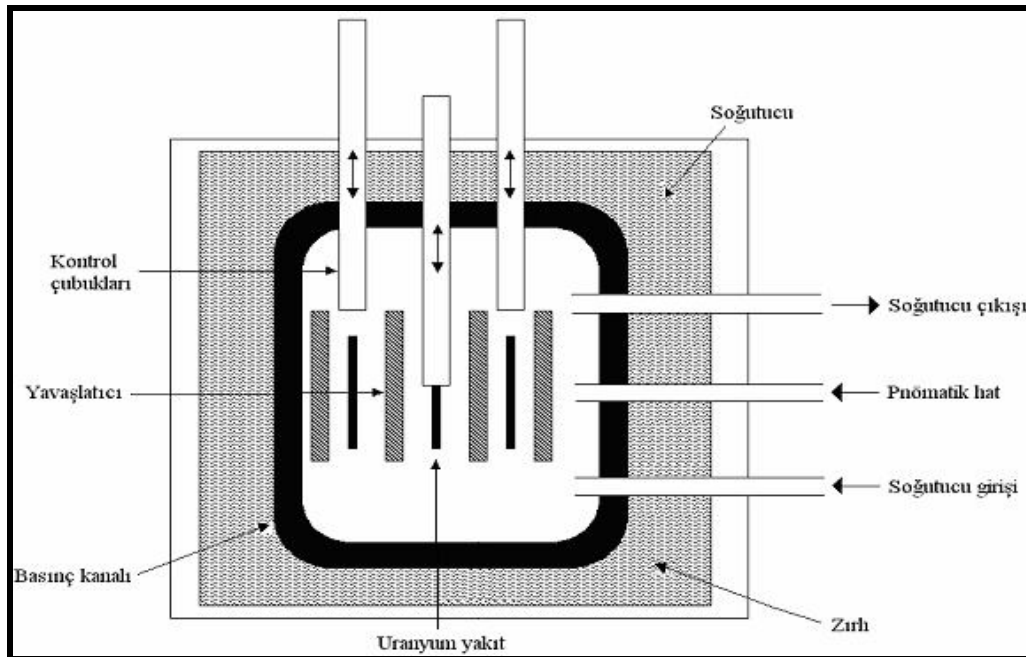
Nükleer tıpta kullanılan bütün radyoizotoplar sentetik olarak elde edilirler ve üretim yöntemleri bakımından genel olarak dört gruba ayrılırlar;

- Fisyon reaksiyonu ile reaktörde üretilen radyoizotoplar,
- Nötron aktivasyonu ile reaktörde üretilen radyoizotoplar,
- Siklotronda üretilen radyoizotoplar,
- Radyoizotop jeneratörlerinde üretilen radyoizotoplar

3.2.2.1 Fisyon Reaksiyonu ile Reaktörde Üretilen Radyoizotoplar

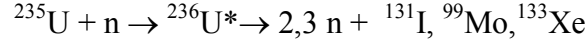
Nükleer reaktörler, uzun yıllardan beri nükleer tıp için büyük miktarda radyoizotop sağlamaktadır. Reaktör, yavaşlatıcı malzeme içinde bulunan fisil (fisyon yapabilir) maddeleri içerir. Yavaşlatıcı (moderatör), hızlı nötronları termal enerji bölgesine yavaşlatır. Nükleer reaktörün koru (kalbi; merkezi) fisil malzemeyi içerir. Fisil malzeme, genellikle U-235 miktarı zenginleştirilmiş doğal uranyumdur (Doğal uranyum %99,275 oranında U-238, %0,720 oranında U-235 ve %0,0054 oranında U-234 çekirdeklerini içerir). Zenginleştirilmiş uranyumdaki U-235 çekirdeklerinin miktarı %0,720'den büyüktür [11]. Uranyum-235, reaktörde termal nötronlarla fisyon yapar ve kendisinden daha hafif iki çekirdeğe bölünerek iki ya da üç fisyon nötronu açığa çıkarır. Tek bir U-235 çekirdeğinin fisyon reaksiyonu önemli bir nötron kaynağı değildir. Fakat, yayınlanan fisyon nötronları, diğer U-235 ve U-238 çekirdekleri ile reaksiyona girerek ek fisyon olaylarını oluşturur. Böylece nükleer zincir reaksiyonu meydana gelir.

Bir nükleer reaktörün şematik gösterimi Şekil 3.3'te verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi, fisyon yapan (örneğin uranyum) malzemeyi içeren yakıt çubukları, moderatör malzeme ile çevrilmiştir. U-235 çekirdeğinin termal nötronlarla fisyon yapabilme tesir kesiti (~582 barn), hızlı nötronlarla fisyon yapabilme tesir kesitinden (~1,9 barn) oldukça büyük olduğundan fisyon sonucu çıkan hızlı nötronları yavaşlatmak için moderatör malzeme kullanılır. Moderatör malzemeler; su, ağır su (D_2O) ya da grafit olabilir[11].



Şekil 3.3 Bir nükleer reaktörün şematik gösterimi

U-235 nötronlarla bombardıman edilince önce kararsız bir “bileşik çekirdek” meydana gelir. Sonra bu kararsız çekirdeğin ikiye bölünmesiyle atom ağırlıkları yaklaşık 100 ve 135 olan çekirdekler oluşur:



Fisyon süreci ile oluşan radyoizotopların genel özellikleri şunlardır;

- Fisyon ürünlerinin daima nötron fazlalığı vardır. Bu nedenle β^- -bozunumu yapma eğilimindedirler.
- Fisyon ürünleri taşıyıcısız (ilgilenilen radyoizotopta herhangi bir kararlı elementin bulunmaması) olabilirler. Böylece kimyasal ayırma ile yüksek spesifik aktiviteli radyoizotoplar elde edilebilir.
- Fisyon süreci sonunda hangi ürün çekirdeklerinin oluşacağı belli olmadığından ilgilenilen radyoizotopun dışında başka radyoizotoplar da oluşur ve bu durum ilgilenilen radyoizotopun bolluğunu azaltır.

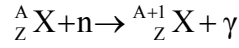
Nükleer reaktörlerde fisyon sonucu oluşan radyoizotopların bir kısmı nükleer tıp için faydalıdır. Örneğin I-131, Mo-99, Xe-133 ve Cs-137 gibi radyoizotoplar U-235 'in termal nötron fisyonu ile üretilirler.

3.2.2.2 Nötron Aktivasyonu ile Reaktörde Üretilen Radyoizotoplar

Nötronların elektriksel yükü sıfırdır. Bu sebeple çekirdekler tarafından ne çekilirler ne de itilirler. Nükleer reaktörde üretilen nötronlar bir hedef malzemeye çarptıkları zaman bu nötronlardan bazıları hedef malzeme tarafından yakalanır. Sonuç olarak hedef çekirdek, radyoaktif ürün çekirdeğe dönüşür. Bu olaya nötron aktivasyonu adı verilir. Bu yöntem yıllardır en önemli yapay radyoizotop üretim kaynağıdır ve günümüzde de önemini korumaktadır.

Hedef çekirdeklerin nötronlarla bombardıman edilmesi sonucunda genellikle iki tip reaksiyon gözlenir. (n, γ)-reaksiyonunda, hedef çekirdek bir nötron yakalar ve uyarılmış durumdaki çekirdeğe dönüşür. Ürün çekirdek, temel enerji seviyesine dönmek amacıyla bir anı γ -ışını yayınlar. Hedef ve ürün çekirdekler aynı elementin izotopları olduklarından kimyasal yöntemlerle ayıramazlar [5].

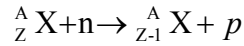
Bu reaksiyon şematik olarak;



şeklinde gösterilir.

Nötron aktivasyonu sürecinde en sık meydana gelen ikinci tip reaksiyon, (n,p)-reaksiyonudur. Bu durumda hedef çekirdek bir nötron yakalar ve bir proton fırlatır. Bu reaksiyonda, hedef ve ürün çekirdekler farklı elementlere ait olduklarından kimyasal yöntemlerle ayrılabilirler [5].

Bu reaksiyon şematik olarak;



şeklinde gösterilir.

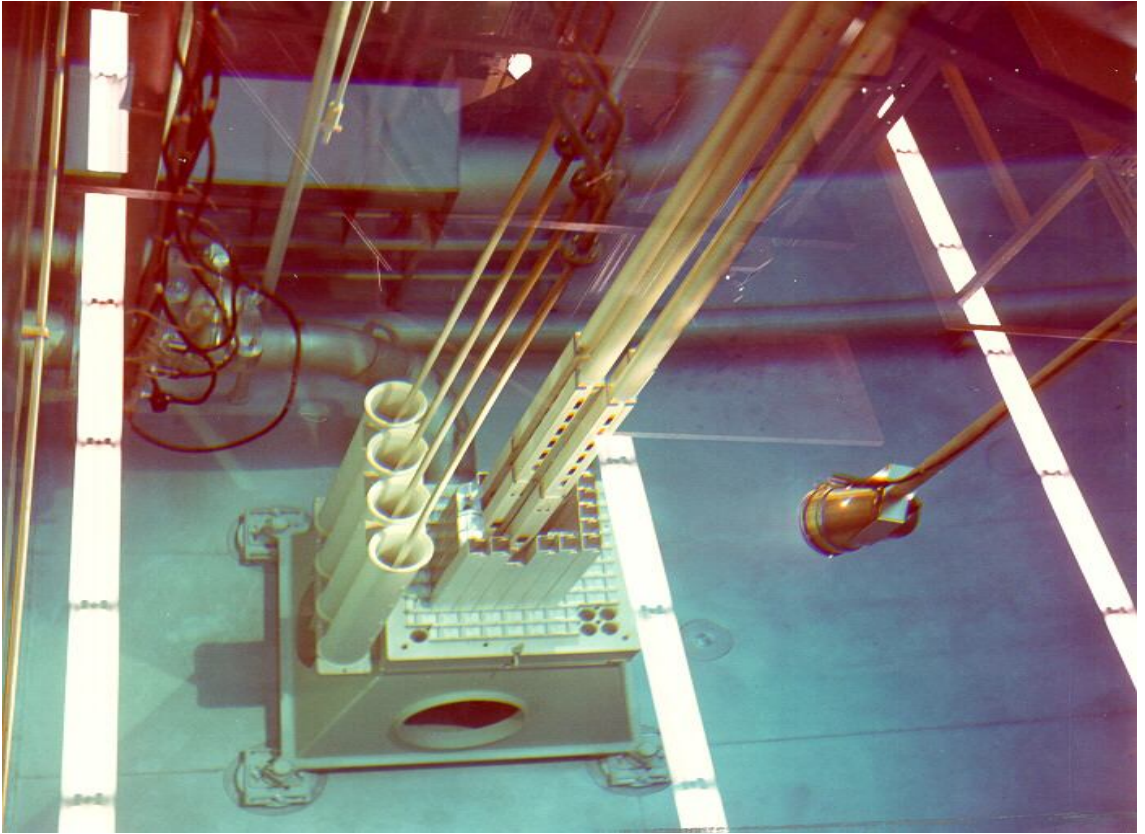
Nötron aktivasyonu ile oluşan radyoizotopların genel özellikleri şunlardır:

- Nötron aktivasyonu sürecinde, genellikle çekirdeklere nötron eklendiğinden, oluşan ürün çekirdeklerde nötron fazlalığı vardır. Bu nedenle bu çekirdekler β^- -bozunumu yapma eğilimindedirler.
- Nötron aktivasyonu sürecinde en sık görülen nükleer reaksiyon, (n, γ)-reaksiyonudur. Bu reaksiyonun ürünleri taşıyıcısız olamaz. Çünkü hedef malzeme ve ürün çekirdek aynı elemente aittir. (n,p)-reaksiyonu ile taşıyıcısız ürünler elde edilebilir. Taşıyıcısız radyoizotop elde etmenin bir diğer yöntemi de (n, γ)-reaksiyonu ile kısa yarı-ömürlü bir ara çekirdeğin oluşmasıdır.
- Şiddetli nötron akılarında dahi, hedef çekirdeklerin yalnızca küçük bir kısmı aktive olur ($\sim 1/10^6$ veya $1/10^9$). Bu nedenle, (n, γ)-reaksiyonu ile oluşan ürün çekirdeklerin spesifik aktiviteleri çok düşüktür.

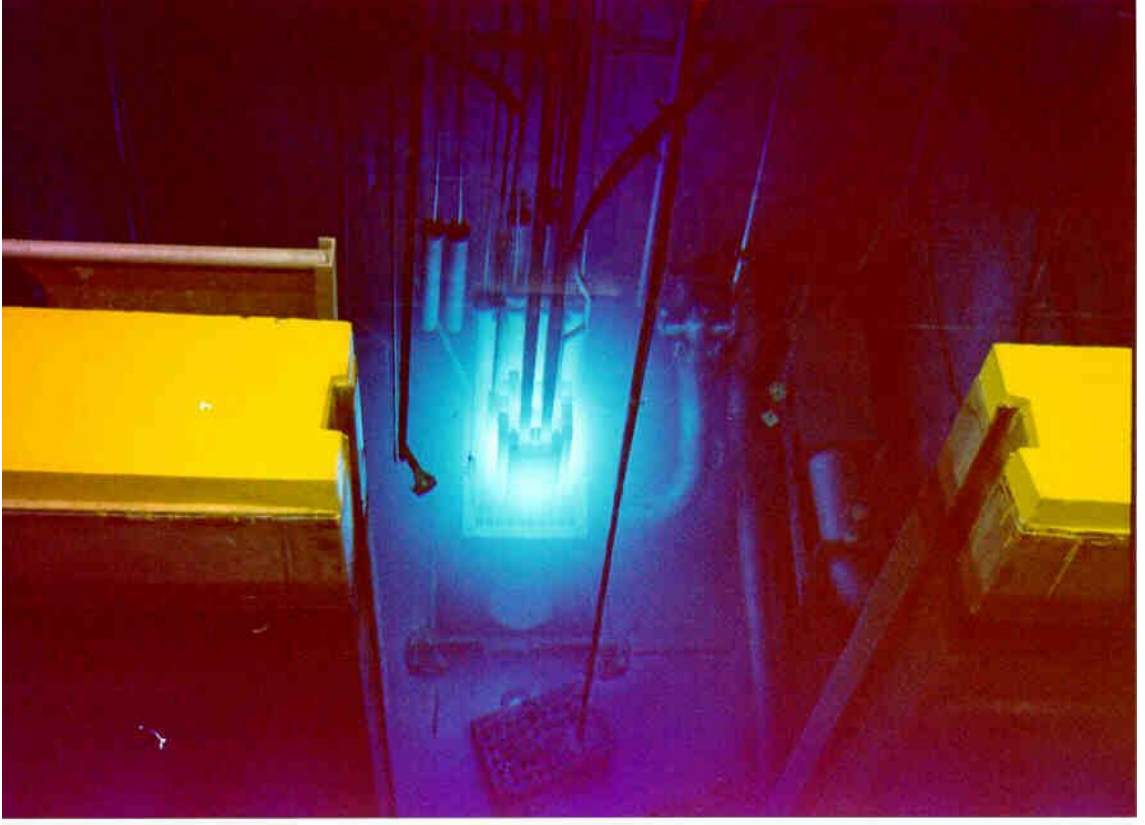
Nötron aktivasyonu sonucu oluşan radyoizotoplardan nükleer tıpta kullanılanlarına örnek olarak Mo-99, Sm-153, Na-24, P-32, S-35 verilebilir.



Şekil 3.4 Reaktör çalışma alanı



Şekil 3.5 Kapalı konumda iken reaktör kalbinin görüntüsü



Şekil 3.6 Işınlama işlemi esnasında reaktörün kalbinin görüntüsü

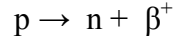
3.2.2.3 Siklotronda Üretilen Radyoizotoplar

Siklotron; proton, döteron ve α -parçacığı gibi yüklü parçacıkları hedef malzemelerle reaksiyona girebilecek kadar yüksek enerjilere çıkaran aygıttır. Bu parçacıkların hedef malzemelerle reaksiyona girmeleriyle reaktördeki nötron aktivasyon olayına benzer bir durum meydana gelir. Fakat bu iki reaksiyon arasındaki en büyük fark, siklotronda hızlandırılmış parçacıkların enerjisi olup genelde 10-20 MeV'dir. Bu enerjideki yüklü parçacıklar, çekirdeği çevreleyen itici coulomb kuvvetlerini geçebilirler. Siklotrondaki parçacıklar, manyetik ve elektrostatik etkileşmelerle hızlanırlar. Bu nedenle, siklotronda sadece yüklü parçacıklar hızlandırılabilir.

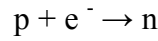
Radyoizotopları yüklü parçacık bombardımanı ile elde etmenin en önemli avantajı, oluşan radyoizotopun atom numarasının genellikle hedef malzemenin atom numarasından farklı olmasıdır. Böylece yüksek spesifik aktiviteli ve (hedefin yüksek saflıkta olması şartıyla) yüksek radyonüklidik saflıktaki örnekler elde edilir[12].

Siklotronda üretilen radyoizotopların genel özellikleri şunlardır;

- Yüklü parçacık reaksiyonlarında, hedef çekirdeğe pozitif yükler eklendiğinden siklotronda üretilen radyoizotoplarda genellikle nötron eksikliği vardır. Dolayısıyla bu radyoizotoplar nötron sayılarını arttırmak amacıyla β^+ ya da elektron yakalama (*EC: Electron Capture*) ile bozunma eğilimindedirler. β^+ -bozunmasında, çekirdek içindeki bir proton bir nötrona dönüşür:



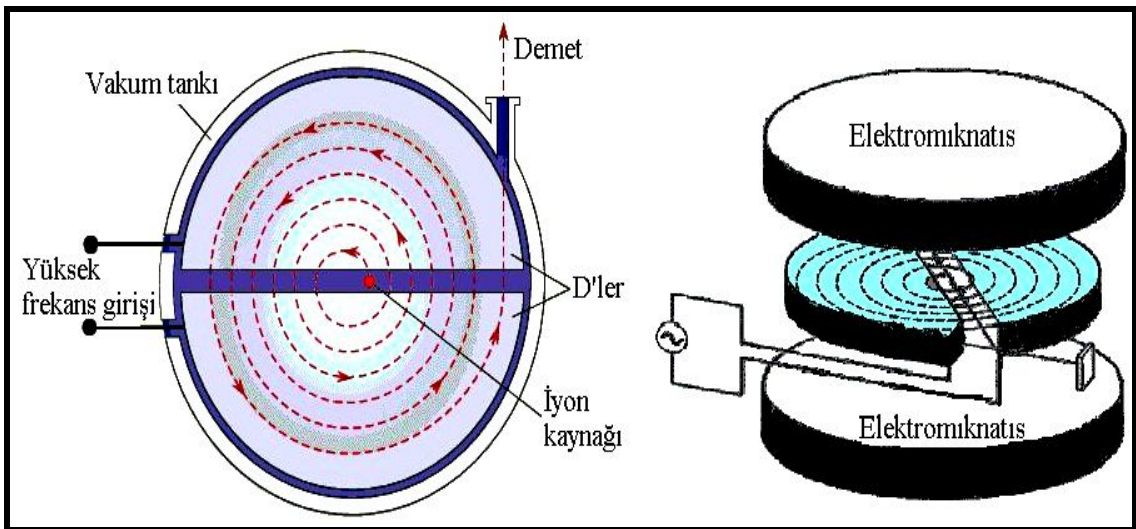
Elektron yakalamada ise çekirdek, kendisine yakın elektron yörüngelerinden birinden bir elektron yakalar ve bir proton bir nötrona dönüşür:



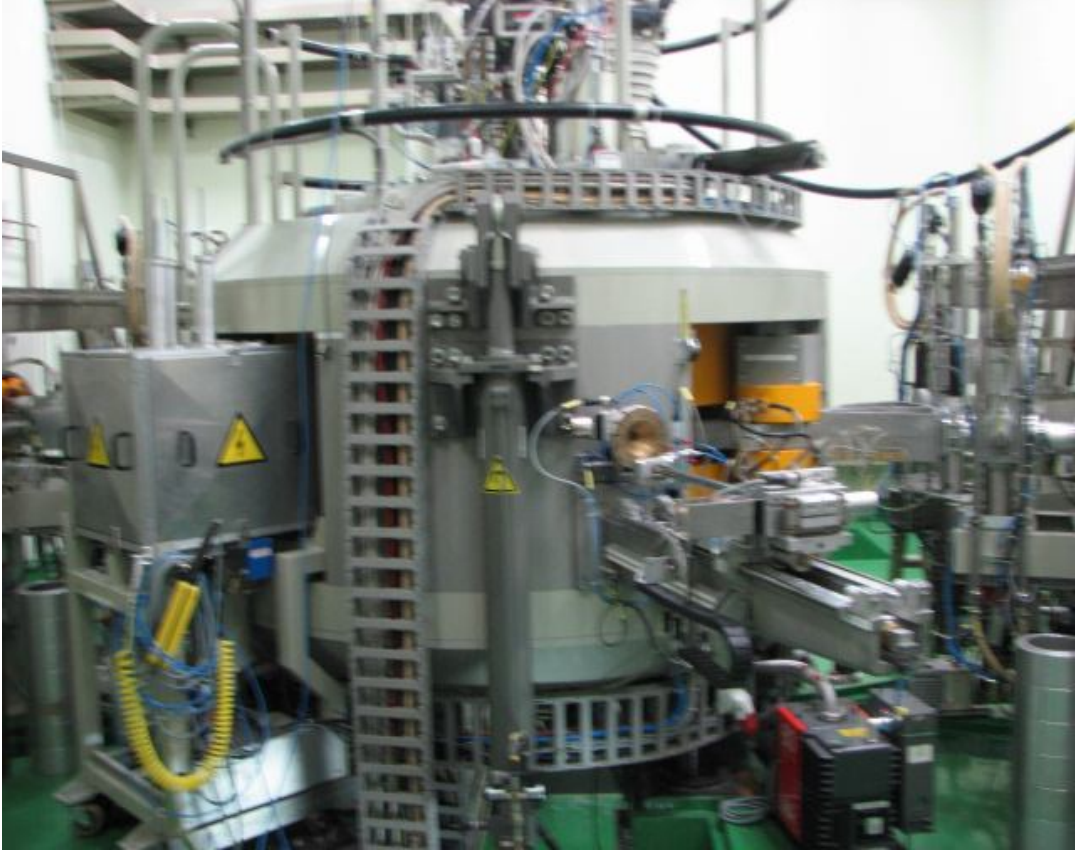
Her iki süreçte de çekirdekteki proton sayısı azalırken nötron sayısı artmıştır.

- Çekirdeğe pozitif yük eklendiğinden atom numarası değişir. Hedef ve ürün çekirdekler birbirlerinden farklıdır. Böylece, siklotron aktivasyonu sürecinde genellikle taşıyıcısız ürünler elde edilir.
- Siklotrondaki parçacık akısı, reaktördekine kıyasla daha düşüktür. Dolayısıyla, üretilen radyoaktivitenin miktarı reaktördekinden daha azdır. Bu nedenle, siklotron ürünleri reaktör ürünlerinden daha pahalıdır [5].

Siklotronda üretilen ve nükleer tıpta kullanılan radyonüklidlere örnek olarak C-11, O-15, N-13, F-18, Ga-67, In-111, I-123 ve Tl-201 verilebilir.



Şekil 3.7 Siklotronun üstten ve yandan şematik gösterimi



Şekil 3.8 30 MeV'lik bir siklotron

3.2.2.4 Radyoizotop Jeneratörlerinde Üretilen Radyoizotoplar

Nükleer tıpta kullanılan ilk radyoizotopların yarı-ömürleri, bunları üretim yerlerinden hastahanelere taşımak için yeterli idi. Fakat bir radyoizotopun yarı-ömrü ne kadar uzun olursa hastaya ve nükleer tıp personeline verdiği radyasyon dozu da o kadar fazla oluyordu. Bu sorunu çözmek için radyoizotop jeneratör sistemleri geliştirildi [12].

Bir radyoizotop jeneratör sistemi, uzun yarı-ömürlü ana çekirdek ile onun bozunma ürünü olan kısa yarı-ömürlü kız çekirdeği içerir. Uygun bir ayırma işlemiyle kız çekirdek belirli aralıklarla elde edilebilir. Bu ayırma işlemi genellikle, içinde kız çekirdeğin çözünüp ana çekirdeğin çözünmediği bir sıvı ile yapılır [12].

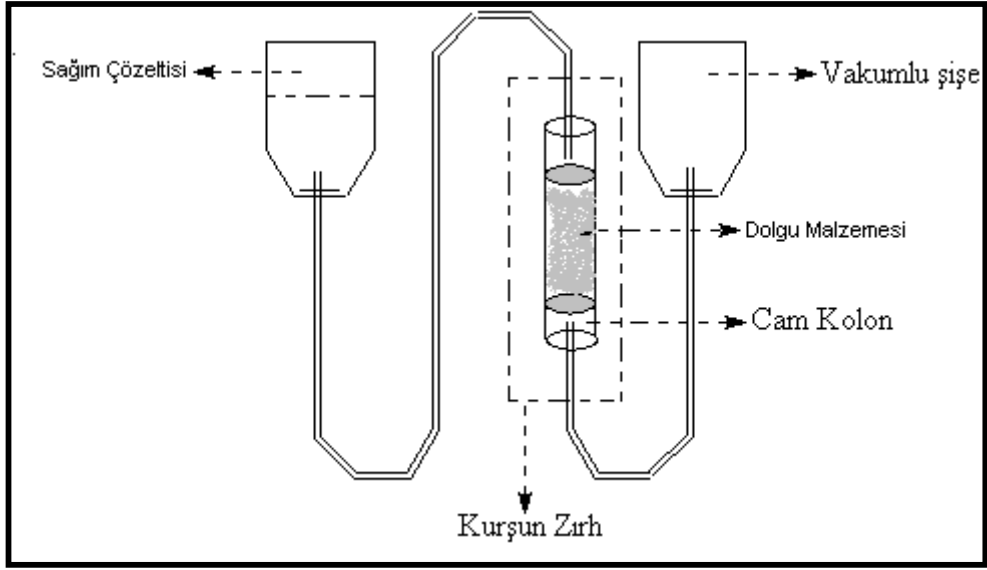
Nükleer tıpta yaygın olarak kullanılan radyoizotop jeneratör sistemleri (Çizelge 3.1) içinde en önemlisi ve en çok kullanılanı $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratör sistemidir. Tc-99m, 140 keV enerjili gama fotonu yayar. Bu özellikteki ışınlar gama kameralar için çok idealdir. 6 saatlik bir yarı-ömür, görüntülemeye avantaj sağlayıp radyasyon dozunun az olması yönünden elverişlidir. Ayrıca, biyoaktif moleküller ile geniş bir işaretleme spektrumuna sahiptir [13].

Çizelge 3.1 Nükleer tıpta yaygın olarak kullanılan radyoizotop jeneratör sistemleri

Kız çekirdek	Bozunma tipi	T _{1/2}	Ana çekirdek	T _{1/2}
Cu-62	β^+ ,EC	9,7 dakika	Zn-62	9,3 saat
Ga-68	β^+ ,EC	68 dakika	Ge-68	275 gün
Rb-82	β^+ ,EC	1,3 dakika	Sr-82	25 gün
Sr-87m	IT	2,8 saat	Y-87	80 saat
Tc-99m	IT	6 saat	Mo-99	66 saat
In-113m	IT	100 dakika	Sn-113	120 gün

İdeal jeneratör sistemleri aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

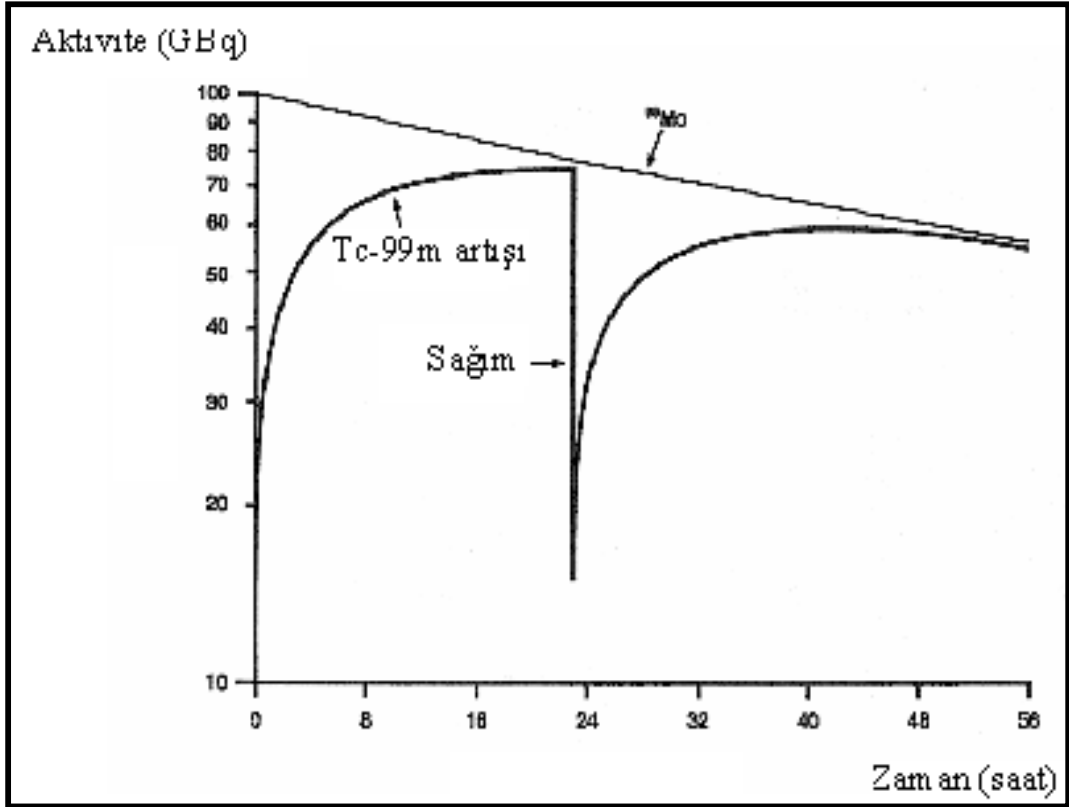
- Eğer klinik uygulamalarda kullanılacaksa, jeneratörden elde edilen ürün steril ve apirojen olmalıdır.
- Kız nüklidin kimyasal özellikleri ana nüklidin kimyasal özelliklerinden farklı olmalıdır. Aksi takdirde ayırma yapılamaz. Çoğu kez ayırma kromatografik olarak yapılır.
- Jeneratör ideal olarak %(m/v) 0.9 NaCl çözeltisi ile elue edilmeli (sağılmalı) ve şiddetli kimyasal reaksiyon olmamalıdır. Radyasyon dozunu minimumda tutmak için insan yardımı çok az olmalıdır.
- Kız nüklid kısa yarı-ömürlü gama yayıcı bir radyonüklid olmalıdır.
- Ana nüklidin yarı-ömrü, kız nüklidin yeniden oluşması için kısa olmalı, fakat pratik uygulama için de yeteri kadar uzun olmalıdır.
- Kız nüklidin kimyası bilhassa kit formunda bileşikler hazırlanabilmesi için uygun olmalıdır.
- Hastaya verilecek dozun minimum olabilmesi için, çok uzun yarı-ömürlü veya kararlı bir torun oluşmalıdır.
- Pahalı olmamalı ve kullanıcıya minimum doz vermesi için etkin bir zırhı olmalıdır.



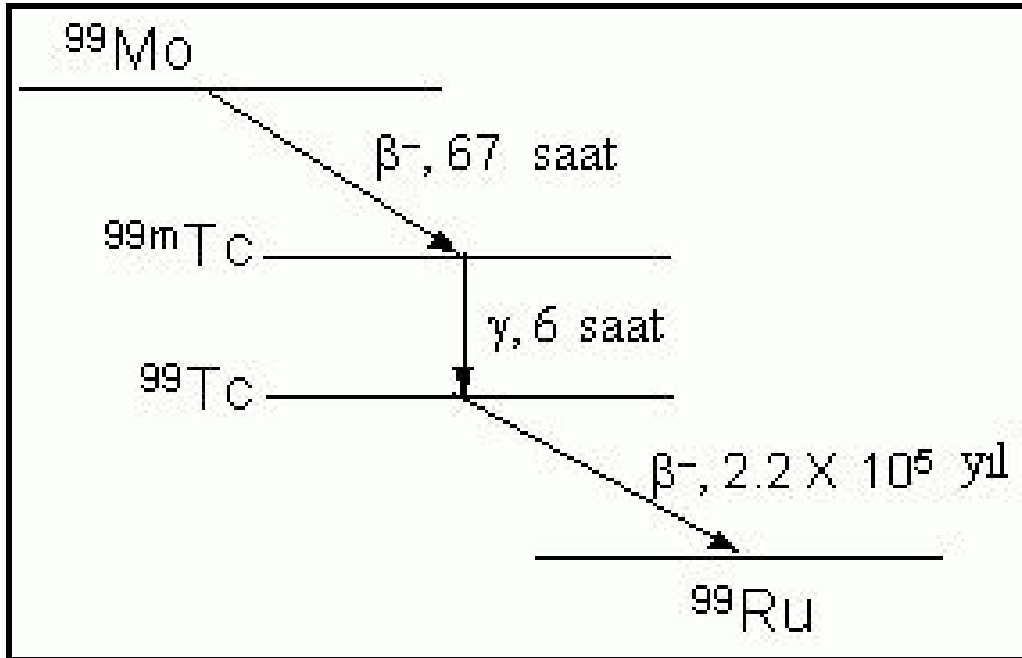
Şekil 3.9 Bir jeneratörün şematik gösterimi

3.2.2.4.1 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Jeneratörü

^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratörünün çalışma prensibi, kısa yarı-ömürlü bir radyonüklidin kendisini oluşturan uzun ömürlü bir radyonüklidden ayrılmasına dayanır. Ana radyonüklid (Mo-99) bir β^- -bozunumu yapar, böylece ürün radyonüklid (Tc-99m) ana radyonüklidden farklı kimyasal kimlikte oluşur. Bu durum iki radyonüklidin kolayca kimyasal olarak birbirinden ayrılmasına olanak sağlar. Mo-99 'un bozunumu sırasında Tc-99m 'in oluşumu ve ayrılması Şekil 3.10'da ve Mo-99 'un bozunum şeması Şekil 3.11'de gösterilmiştir. Genellikle Tc-99m jeneratörden her 24 saatte bir sağılır, çünkü iki radyonüklid arasında dengeye gelme zamanı yaklaşık olarak 23 saattir. Tc-99m 'in zamanla spesifik aktivitesi azaldığından, kaliteli görüntü elde etmek için jeneratör iki haftada bir değiştirilir. Alüminyum kolondan serum fizyolojik geçirildiğinde; Mo-99 alüminyum kolonda kalırken, Tc-99m serum fizyolojik vasıtası ile vakumlu toplama şişesine alınır. Bu işleme sağım denir.



Şekil 3.10 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ bozunma ve üreme eğrisi



Şekil 3.11 ^{99}Mo 'ün bozunma şeması

3.3 Teknesyum

Teknesyum, Grek dilindeki ‘yapay’ anlamına gelen techetos kelimesinden türetilmiş olup 1937 yılında, İtalya’da Carlo Perrier ve Emilio Segre tarafından Molibden’in siklotronunda hızlandırılmış 5 MeV döteronlarla bombardıman edilmesiyle keşfedilmiştir. 25 izotopu ve 10 izomeri olan; 88-113 arasında atomik kütle değerlerine sahip yapay bir elementtir [14]. Atom sayısı 43 olup, “Tc” şeklinde sembolize edilir. Periyodik tabloda VII B grubunda bulunan teknesyum, aynı grupta yer alan renyum ve mangan geçiş metallerine kimyasal özellik bakımından benzerlik göstermektedir.

Nükleer tıpta teşhis amacıyla geniş bir spektrumda kullanım alanına sahip Tc-99m isimli kısa yarı-ömürlü, γ -salıcı bir nükleer izomeri bulunmaktadır.

Teknesyum 0, +2, +4, +5, +6 ve +7 oksidasyon basamaklarına sahiptir. Teknesyumun toz hali oksijenle yanabilir. Nitrik asitte ve konsantre sülfürik asitte çözünür ancak hidroklorik asitte çözünmez. Metal formu zayıf paramanyetik özellik gösterir. Kristal yapısı ise hekzagonaldir. Teknesyum nükleer fisyonla üretilir ve çoğu radyonüklidden daha kolay ayrılır. İnsanlar ve hayvanlar üzerindeki toksisitesinin anlaşılması önemli olmasına rağmen, bu konudaki deneysel sonuçlar yetersizdir. Düşük kimyasal toksisite gösterir. Radyolojik toksisitesi ise, bileşiğin fonksiyonuna, söz konusu izotopun radyasyon türüne ve yarı-ömrüne bağlıdır [15].

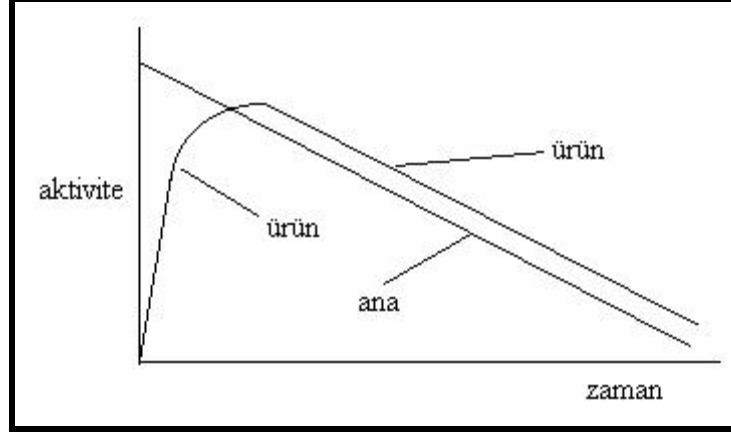
3.3.1 Teknesyum-99m

Teknesyum-99m (Tc-99m) nükleer tıpta en yaygın olarak kullanılan radyonükliddir. Tc-99m, 67 saat yarı-ömürlü olan molibden-99’un bozunmasından oluşmaktadır. Mo-99’un, 740 – 780 keV enerjili beta bozunumu ile % 87’si Tc-99m’e, % 13’ü Tc-99’a dönüşür. Tc-99m’in yarı-ömrü 6,01 saat olup 140.5 keV gama saçarak izomerik geçiş ile Tc-99’a dönüşür. Tc-99 beta saçılımı ile ve 2.14×10^5 yıl yarı ömürle Ru-99’a dönüşür. Mo-99’un daha uzun olan yarı-ömrü, Tc-99m ile geçici denge oluşturmalarına (Şekil 3.12) yol açar. Ana radyonüklidin yarı-ömrü üründen daha uzun olduğu zaman geçici denge oluşur. Geçici dengede ana ve ürün radyonüklidin aktiviteleri birbirine yakındır. Geçici dengenin matematiksel bağıntısı aşağıda gösterildiği gibidir:

Geçici Denge

1. $T_{1/2} \text{ ana} > T_{1/2} \text{ ürün}$
2. Ürün aktivitesi > Ana radyonüklidin aktivitesi (denge anında)

$$N_1 \lambda_1 = N_2 (\lambda_2 - \lambda_1)$$



Şekil 3.12 Mo-99 / Tc-99m geçici denge eğrisi

3.4 Etiketleme

Radyofarmasötiklerin etiketlenmesi, biyoaktif bileşen ile radyonüklidin birbirine bağlanması olarak tanımlanabilir. Bağlanma, genellikle kovalent bağlar aracılığıyla olmaktadır. Etiketleme reaksiyonlarında önemli olan, bağlanma sırasında biyoaktif molekülün yapısında herhangi bir değişimin meydana gelmemesidir. Aksi halde yapısı değişmiş ya da bozulmuş olan molekül, vücutta istenilen organda lokalize olmayacaktır [16].

Etiketleme reaksiyonları, organik bir molekülün bir metal ile kompleks oluşturması şeklinde olabildiği gibi, yer değiştirme reaksiyonu şeklinde de olabilir. Yer değiştirme reaksiyonuna en iyi örnek glikoz ile F-18 bağlanması sonucu elde edilen ^{18}F -FDG verilebilir. Burada fluor, glikoz yapısındaki bir $-\text{OH}$ ile yer değiştirmiştir.

3.4.1 Teknesyum-99m ile etiketleme

Tc-99m ile etiketleme, biyoaktif bileşen ile teknesyum metalinin kompleks oluşturmasından ibarettir. Yapılacak olan etiketleme reaksiyonunda Tc-99m'in değeri, etiketlenme verimini belirleyen faktörlerin başında gelir. Günümüzde kullanılmakta olan Tc-99m radyofarmasötiklerinin büyük kısmında Tc-99m'in değeri

+4'tür. Tc-99m, jeneratörden sağıldığında NaTcO₄ şeklinde elde edilir ve buradaki değeri +7'dir. Bu sebepten dolayı Tc-99m ile etiketleme reaksiyonlarında indirgeyici bir ajan olan SnCl₂.2H₂O tuzu kullanılmaktadır. Etiketleme verimini etkileyen diğer faktörler, biyoaktif bileşen miktarı, pH, sıcaklık, reaksiyon süresi ve çözücü olarak sayılabilir [17].

FDA tarafından yapılan ve ayrıca farmakopelerdeki açıklamalara göre, Tc-99m radyofarmasötiklerinde, biyoaktif bileşen ile Tc-99m'in etiketleme verimi %95'ten büyük olmalıdır.

3.5 Radyofarmasötiklerin Kalite Kontrolleri

Bütün ilaçlarda olduğu gibi, radyofarmasötiklere de insana verilmeden önce bir takım kalite kontrol testleri yapılmalıdır. Radyofarmasötikler, radyoaktif ilaçlar olduklarından bunların kalite kontrollerinde, diğer ilaçlara ek olarak radyoaktiviteye bağlı bir dizi test yapılması da gereklidir [18].

Radyofarmasötiklerin kalite kontrolü başlıca dört grup altında toplanır [19];

- Radyonüklidik kalite kontrol
- Radyokimyasal kalite kontrol
- Kimyasal kalite kontrol
- Biyolojik kalite kontrol

3.5.1 Radyonüklidik Kalite Kontrol

1988 yılında yayımlanan İngiliz Farmakopesi'nde radyonüklidik saflık, ilgili radyonüklidin radyoaktivitesinin, toplam radyoaktiviteye yüzde olarak oranı şeklinde tanımlanır. İstenilen radyonüklidin dışında bulunan radyonüklidler hastaya gereksiz ya da fazla radyasyon dozu verilmesine sebep olur. Ayrıca sintigrafik görüntülemeye, görülmek istenilen organı örtebilir. Radyonüklidik safsızlık standartları bütün radyofarmasötikler için farmakopelerde verilmiştir. Radyonüklidik safsızlık tayininde alfa, beta, gama spektroskopisi teknikleri veya sayım sistemleri kullanılır.

Gama yayan radyonüklidler (Tc-99m, Tl-201 v.b.) için NaI(Tl) ya da yüksek saflıkta Ge dedektörlerinden alınan spektrum incelenir. Düşük enerjili beta yayan (³H, ¹⁴C vb.)

radyonüklidler için sıvı sintilasyon dedektöründen alınan spektrum, referans örneğin spektrumu ile karşılaştırılır. Yüksek enerjili beta yayan (P-32, Y-90 vb.) radyonüklidler içinse, Geiger-Müller sayacıyla izotopun beta soğurma eğrisi bulunur ve bu eğriden radyonüklidin yaydığı beta parçacıklarının erimleri (menzilleri) saptanarak referans örnekle karşılaştırılır [18].

3.5.2 Radyokimyasal Kalite Kontrol

İlgili radyonüklidin, biyoaktif bileşene hangi oranda bağlandığının tespiti için yapılır. Radyokimyasal saflık, biyoaktif bileşene bağlı radyonüklidin aktivitesinin radyofarmasötik içindeki toplam radyoaktiviteye oranı diye tanımlanır [18].

Çoğu tanı radyofarmasötiklerinde, radyokimyasal saflığın %95'in üzerinde olması istenir. Aksi takdirde radyokimyasal safsızlıklar farklı biyodağılıma sebep olur ve görüntü kalitesini bozabilirler.

Radyokimyasal saflık tayininde kâğıt kromatografisi, ince tabaka kromatografisi (TLC), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), jel kromatografisi, kâğıt ve selüloz asetat elektroforezi kullanılır.

Radyokromatogramların değerlendirilmesi klâsik sayım tekniği ile veya otomatik olarak bir kerede spektrum verebilen sistemlerle yapılır.

3.5.3 Kimyasal Kalite Kontrol

Biyoaktif bileşenin işaretleme öncesinde ve sonrasında kimyasal yapısı değişmemelidir. Kimyasal saflık, işaretlenen bileşiğin başlangıçtaki saflığına bağlı olduğu kadar, işaretleme esnasındaki şartlar nedeniyle (pH, sıcaklık, ışık ve indirgen maddeler gibi) ortaya çıkabilecek yeni birtakım yabancı maddelere de bağlıdır. Bu yabancı maddeler de işaretlenip radyokimyasal saflığı bozabilirler. Kimyasal saflık tayinlerinde spektrofotometrik, kromatografik, titrimetrik yöntemler kullanılabilir.

Radyofarmasötikler için uygulanacak olan kimyasal kalite kontrol parametreleri, farmakopelerde verilmiştir. Bu parametreler; pH, osmotik basınç, partikül büyüklüğü, renk, berraklık, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ konsantrasyonu şeklinde özetlenebilir.

3.5.4 Biyolojik Kalite Kontrol

Radyofarmasötiklerin büyük çoğunluğu enjeksiyon yolu ile hastaya verildiği için, radyofarmasötikler steril ve apirojen olmalıdır.

Sterilite, standart kültür ortamında üreyen bakteri, mantar gibi canlı organizmaların bulunmaması demektir. Sterilizasyon ise bu organizmaların yok edilmesidir. Radyofarmasötikler hastaya verilmeden önce ya otoklavda ya da membran filtrasyonu yapılarak sterile edilir. Tioglikolat ortama ekim yapılarak aerobik ve anaerobik bakteriler, soya fasulyesi-kazein ortama ekim yapılarak da mantar olup olmadığı test edilir [18].

Pirojenler, mikroorganizmaların metabolizmasıyla ortaya çıkan polisakkaridler ya da proteinlerdir. 0.05 – 1.00 µm büyüklüğünde, suda çözünen ve ısıya dayanıklı moleküllerdir. Bakterilerin ürettikleri pirojenlere endotoksin denir. Pirojenler, insana ve hayvana enjekte edildikleri zaman, vücut sıcaklığında artışa neden olurlar. Pirojenler, otoklavda tutularak yok edilemezler; filtre edilemezler ve intratekal olarak zerkedildiğinde, intravenöz zerkedilişine göre 1000 kere daha kuvvetli etki gösterirler. Karmaşık teknikler kullanılarak çözeltiler apirojen hale getirilebilirse de, ilaç üretiminde kullanılan reaktiflerin apirojen olması tercih edilir. Pirojenik kontaminasyondan kaçınmak için çok saf kimyasallar ve steril malzemeler kullanmak gerekir. Pirojenite kontrol testleri tavşanlar veya LAL (Limulus Amebocyte Lysate) testi ile yapılır. Tavşan testinde üç tavşana mg/kg esasına göre insan dozuna eşit olacak şekilde ilaç zerkedilir. İlaç verildikten sonra belirli zamanlarda rektal sıcaklığı ölçülür ve kaydedilir. Sıcaklığın yükselmesi pirojen içeren madde olduğunun kanıtıdır. Tavşan testi orta derecede hassas bir testtir. LAL testinde, *Limulus polyphemus* (at nalı) yengecinden alınan amoebocyte lysat maddesi kullanılır. Test edilecek örnek *Limulus polyphemus* ile enkübe edilir. Eğer 37 °C de 60 dakikalık bir enkübasyon sonunda opak bir jel meydana gelirse, örnekte pirojen olduğunu gösterir. Bu test basit, çabuk ve ng/mL seviyesindeki pirojenleri dedekte edecek kadar hassastır [18].

3.6 EDTMP ve Türevlerinin Sentezi ve Etiketlenmesi Üzerine Yapılmış Olan Çalışmalar

Akciğer, prostat, göğüs, cilt, tiroit ve böbrek kanseri hastalarında büyük bir sıklıkla kemik metastazının olduğu bilinmektedir. Bu tür kanser hastalarında oluşan kemik

metastası sonucunda, hasta oldukça yüksek seviyede kemik ağrısı çekmektedir. Gerek bu hastalarda kemik metastasının oluşup oluşmadığının görülmesi ve gerekse oluşmuş olan kemik metastaslarının tedavisi ya da metastas kaynaklı ağrının giderilmesine yönelik tedavilerde polifosfonat grubu içeren radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Günümüzde bu radyofarmasötiklere en iyi örneklerden birisi olarak EDTMP verilebilir. EDTMP molekülü, yapısında bulunan 4 adet fosfonat grubu vasıtasıyla, iskelet sisteminde oldukça yüksek seviyede lokalize olabilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı, EDTMP bileşiğinin teşhis ve tedavide kullanılması amaçlanarak farklı radyonüklidlerle etiketlenmesi ve bileşiğin benzer özellik göstereceği düşünülen türevlerinin sentezlenmesi ve etiketlenmesi üzerine çalışmalar son yıllarda hız ve önem kazanmıştır. Aşağıda, bu çalışmalardan seçilen örnekler sunulmuştur.

(1R,2R,4S)-4-izotiyosiyanatosiklohehzan-1,2-diamin-N,N,N',N'-tetrakis-metanfosfonik asid (4-ICMP) ve (1R,2R,4S)-4-izotiyosiyanatosiklohehzan-1,2-diamin-N,N,N',N'-tetrakis-etanfosfonik asid (4-ICEP) bileşikler sentezlenmiş ve Sm-153 ile etiketleme çalışmaları yapılmıştır [20].

1,4,7,10-tetraazasiklododekan-14,7,10-tetra(metilenfosfonik asid) (DOTMP) bileşiğinin sentezi ve Bi-212 ile etiketlenmesi çalışılmıştır [21].

Propilendiamintetrametilenfosfonat (PDTMP) bileşiğinin sentezi ve Sm-153 ile etiketlenmesi üzerine incelemeler yayınlanmış ve yapılan biyodağılım çalışmalarında PDTMP'nin kemikte yüksek tutunum gösterdiği bildirilmiştir [22].

5-amino-1,3-bis(etilamin-(N,N-dimetildifosfonik asid)asetamido)benzen (IPTMP) bileşiğinin sentezi, ^{99m}Tc ile etiketlenmesi ve biyodağılımı konusunda çalışılmıştır [23].

EDTMP, dietilentriamin penta(metilenfosfonik asid) (DTPMP), triilentetraamin hegza(metilenfosfonik asid) (TTHMP) ve N-(2-hidroksietil)etilendiamin tri(metilenfosfonik asid) HEDTMP bileşiklerinin sentezi ve Sn-117m ile etiketlenmesi üzerine çalışılmıştır [24].

^{99m}Tc-EDTMP radyofarmasötik üretimi ve kit formülüzasyonu (Mushtaq [25], EDTMP bileşiğinin Sm-153 ve Tc-99m radyonüklidleri ile etiketlenmesi için kit formülüzasyonu (Saraswathy v.d. [26]) ve EDTMP kit üretimi (Garnuszek v.d. [27]) konulu çalışmalar yapılmıştır.

EDTMP bileşiminin Pb-212 ve Bi-212 ile (Hassfjell vd. [28]), Sm-153 ile (Nowak vd. [29], Y-90 ile (Rosch vd. [30], Ho-166 ile (Louw vd. [31]), Er-165 ile (Hassfjell vd. [32]), Lu-177 (Ando vd. [33], Sola vd. [34]), Re-188 ile (Hashimoto [35]), Rh-105 ile (Ando vd. [36]), Re-186 ile (Oh vd. [37]), In-111, Tc-99m ve Re-188 ile (Mitterhauser vd. [38]), Th-227 ile (Washiyama vd. [39]) ve Ga-68 ile (Toegel [40]) etiketlenmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır.

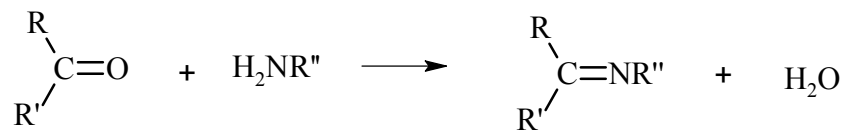
BÖLÜM 4

SCHIFF BAZLARI

4.1 Genel Bilgi

Karbonil bileşiklerinin primer aromatik aminlerle verdiği reaksiyonlar sonucu oluşan metilidenanilinler de dahil olmak üzere primer amin, semikarbazid ve substituehidrazin gibi azot içeren maddelerle olan kondenzasyon reaksiyonları organik kimyanın önemli bir alanını oluşturmaktadır. Bu bazik maddeler, karbonil bileşiklerini karakterize eden türevlerin sentezlerinde kullanıldıkları için karbonil reaktifleri olarak adlandırılmaktadır.

Bir karbonil bileşiğindeki $=O$ nin basitçe $=NH$ ile izoelektronik yerdeğişimi >C=NH ve onun N-substitue türevlerini vermektedir [41]. Genel bir sınıflandırma ile “iminler” adı altında toplanan aldiminler ve ketiminler, $RCH=NR'$ ve $RR'C=NR''$, aldehid ve ketonların primer aminlerle kondenzasyonundan meydana gelen bileşikler olup yukarıdaki iskelete uymakta ve bunun N-substitue türevini oluşturmaktadırlar. Bu genel formüllerdeki R , R' , ve R'' , bileşiğin niteliğine göre alkil, aril ya da hidrojen olabilir [42], [43]:



R = alkil, aril, H

R' = alkil ya da aril

R'' =alkil, aril, $-NH_2$, $-NH$ -alkil, $-NHCONH_2$, OH , H

4.2 Adlandırma

Bu sınıfı oluşturan bileşikler, özellikle N-substitue iminler, ilk defa 1864 yılında Schiff tarafından bulunduğu için yaygın bir kullanılışla “**Schiff bazları**” olarak adlandırılmıştır.

Ayrıca, >C=N- bağlantısı için “azometin grubu” deyiimi kullanıldığından bu bileşikler “**azometinler**” olarak da adlandırılmaktadırlar.

İminler, genellikle türetildikleri aldehid veya ketonun ismine –imin kelimesi eklenerek ya da -aldimin ve -ketimin son ekleri kullanılarak adlandırılırlar. Örneğin:

$\text{CH}_3\text{CH=NCH}_3$ Asetaldehid metilimin ya da N-Metilasetaldimin

$\text{CH}_3\text{N=C(CHMe}_2)_2$ N-Metilizopropilketimin

Anilinden türeyen iminler için genellikle “**anil**” ismi kullanılmaktadır, örneğin: $\text{Ph}_2\text{C=NPh}$, benzofenon anil. Ayrıca bu bileşikler “**substitue metilidenanilinler**” şeklinde de isimlendirilmektedirler. Nitekim, özellikle karışık yapıdaki aminlerden türeyen ya da aminin sahip olduğu fonksiyonel grup ya da grupların vurgulanması istendiğinde adlandırma, aldehid ya da keton kısmı bir substituent gibi alınıp “**iliden**” son ekinin kullanılmasıyla yapılmaktadır [41], [44].

Örneğin: $\text{PhCH=N-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3\text{H}$, N-benzilidensulfanilik asid

Aşağıda Çizelge 4.1’de Schiff bazlarının farklı adlandırma sistemleri gösterilmektedir:

Çizelge 4.1 Schiff bazlarının isimlendirilmeleri

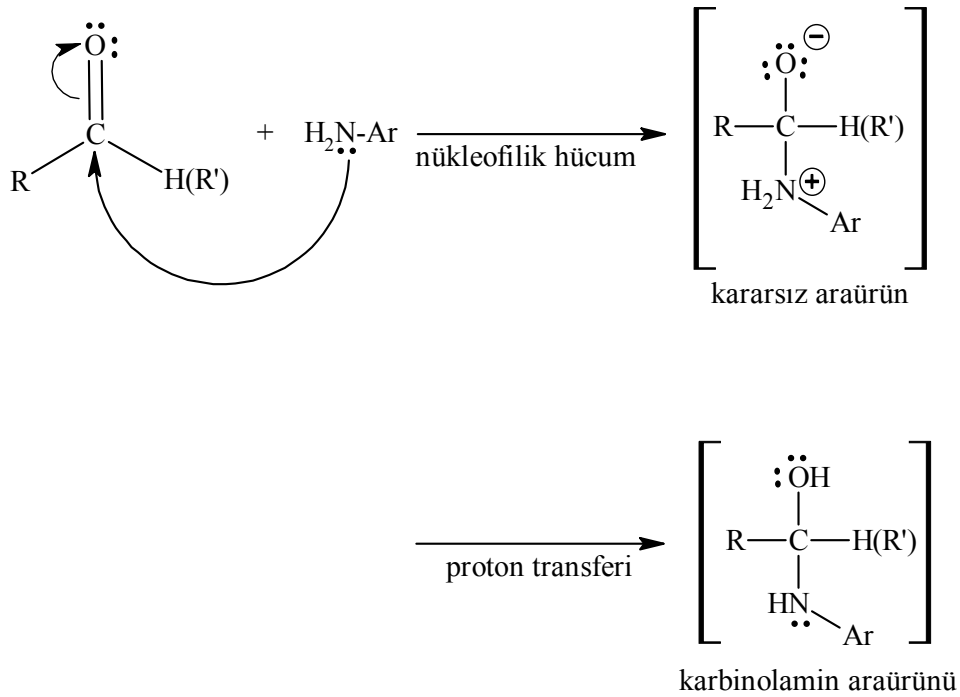
<u>RR'C=NR''</u>	
İsim	Substituent
İmin	$\text{R}'' = \text{H}$
Amin (ilidenamin)	$\text{R}'' = \text{alkil(R)} \text{ ya da aril (Ar)}$
Aldimin	$\text{R} = \text{R} \text{ ya da Ar ; R}' = \text{H}$
Ketimin	$\text{R, R}' = \text{R} \text{ ya da Ar}$
Schiff bazı	$\text{R} = \text{Ar, R}' = \text{H, R}'' = \text{R, Ar}$
Aniller	$\text{R, R}' = \text{R, Ar, H ; R}'' = \text{Ar}$

4.3 Oluşum Mekanizması

Metilidenanilinlerin oluşum mekanizması iki basamaklıdır. Bu reaksiyon, nükleofilik bir katılma-ayrılma olup aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

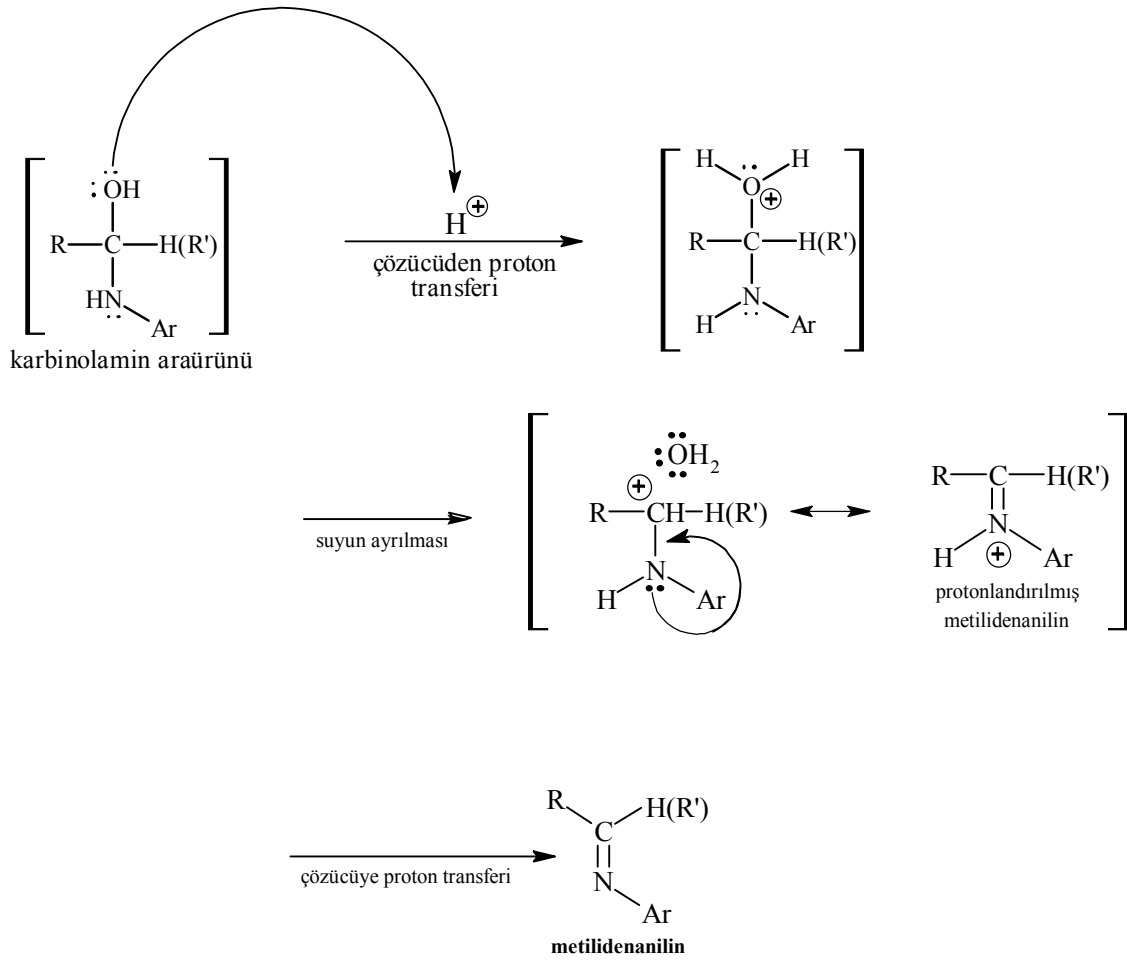
I. Basamak: Katılma

Azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti nedeniyle primer aminler birer nükleofil olarak davranmaktadırlar. Rezonans nedeniyle karbon-oksijen π -bağının elektronegatif oksijene doğru göçmesi sonucu, aminin karbonil karbonuna nükleofilik bir hücumu ile reaksiyon başlamakta ve kararsız bir araürün oluşmaktadır. Bu araürün asidik bir amonyum grubu ile bazik bir alkoksid iyonunu içermektedir. Bu durumda, azot atomundan oksijen atomuna hızlı bir proton transferi meydana gelmekte ve böylece orta derecede kararlı bir araürün olan karbinolamin oluşmaktadır [43], [45]:



II. Basamak: Ayrılma

Karbinolamin araürününün azot ve oksijen atomu hafifçe baziktir. Oksijen atomuna çözücünden proton alınması sonucu oluşan protonlandırılmış karbinolamin, bir su molekülünün ayrılmasıyla kolaylıkla bölünmekte ve aynı anda azot atomundaki ortaklanmamış elektronlar kullanılarak bir karbon-azot π -bağı oluşturulmaktadır. Böylece meydana gelen protonlandırılmış iminin hızla bir protonu kaybetmesi sonucu, reaksiyon ürünü olarak imin bileşiği elde edilmektedir [43], [45]:



İmin oluşum mekanizması temel olarak oksim, semikarbazon ve hidrazon oluşum mekanizmaları ile büyük benzerlikler göstermektedir.

4.3.1 Oluşum Mekanizmasına Etki Eden Faktörler

Azot atomuna substituent bağlanmış olması, iminlerin termodinamik kararlılıklarını hissedilir derecede arttırmaktadır. Genellikle Schiff bazları olarak adlandırılan N-substitue iminler elde edilme yöntemlerinden de görüleceği üzere karbonil bileşikleri ile primer aminlerin kondenzasyon ürünüdür. Bu reaksiyon tersinir olup denge, reaksiyonun bitimine yakın meydana gelmektedir. Reaksiyon azot atomuna komşu ve en az bir ortaklaşmamış elektron içeren elektronegatif bir atom bulunduran bir aminle yapıldığında, denge kolaylıkla tamamlanmakta ve ürün rahatlıkla izole edilebilmektedir. Bu da aminlerin reaktivitesinin, onların bazlık kuvvetine ya da daha doğrusu nükleofiliklerine paralel olduğunu göstermektedir.

Aromatik aminler ve aldehidlerin çözücüsüz ortamdaki kondenzasyon reaksiyonları araürün üzerinden ilerlemektedir. Bu araürünler ya serbest baz ya da bunların tuzları şeklindedirler; havadaki nem ile amin ve aldehide kolaylıkla bozunabilmektedirler [46].

4.4 Özellikleri

4.4.1 Fiziksel Özellikleri

Azot atomu üzerinde substituent bulundurmeyen küçük molekül ağırlıklı iminler kolaylıkla polimerize olduklarından çok az bilinmektedirler. Azot atomu üzerindeki substituentler iminlerin kararlılığını oldukça arttırmaktadırlar.

İminler, kendilerine karşı gelen aminlere oranla daha zayıf bazdırlar. Örneğin, p-klorobenzaldehid anil için $pK_a = 2.8$ iken, anilin için $pK_a = 4.6$ dır. Bu, birbiri ile çekişme halinde olan iki etkiye dayandırılabilir:

a) Amin yapısından imin yapısının oluşumu sırasında, azot atomu sp^3 hibridleşmesinden sp^2 hibridleşmesine dönüşür, bu dönüşüm bazikliği büyük ölçüde azaltmaktadır.

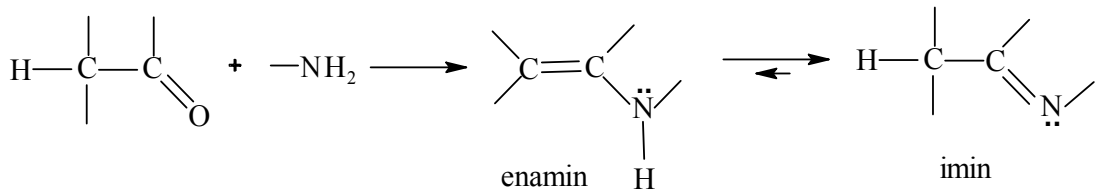
b) Anilin azotundaki ortaklanmamış elektron çiftini bulunduran orbital, benzen halkasının 2p orbitalleri ile üst üste çıkarır, oysa bu durum aniller için olası değildir.

$>C=N-$ sistemi, ultraviyole bölgede absorpsiyon gösteren zayıf bir kromofordur. Fenil grupları ile olan konjugasyon nedeniyle absorpsiyon görünür bölgeye doğru kaymaktadır. Aromatik aldehidlerin ve ketonların anilleri genellikle sarı renklidirler.

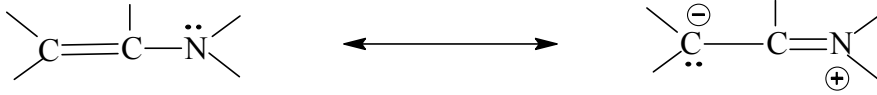
Bu sistemin infrared titreşimlerinin 1635-1610 cm^{-1} aralığında gözlemlendiği belirtilmektedir [44], [47].

4.4.2 Tautomerlik (İmin-Enamin İzomerleşmesi)

α -Hidrojenine sahip karbonil bileşiklerindeki keto-enol tautomerliğine benzer bir şekilde, iminler de aşağıda gösterildiği gibi bir imin-enamin tautomerliği yapabilirler [43]:



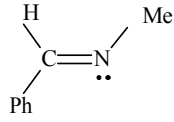
Enamin iki kanonik yapının rezonans hibrididir [42]:



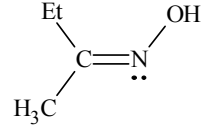
Bu iki tautomerin oluşumu, sadece α -hidrojeni içeren alifatik karbonil bileşiklerinin aminlerle olan kondenzasyonu sonucu mümkün olabilmektedir [46].

4.4.3 Geometrik İzomerlik

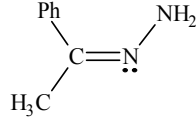
Metilidenanilinler ve tüm iminler, azot içeren çift bağlı bileşiklerde olduğu gibi (örneğin azobenzen) geometriksel izomerliğe sahiptirler. Bu izomerler, genellikle, çift bağa komşu grupların konumlarına göre (E)- ve (Z)- (ya da anti- ve syn-) olarak tanımlanmaktadır [48]:



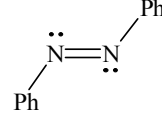
(E)-Benzaldehid metilimin



(Z)-Butanon oksim

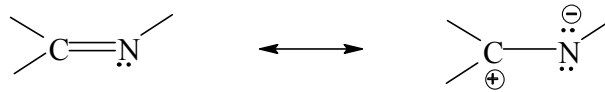


(Z)-Asetofenon hidrazon



(E)-Azobenzen

Alkenlerdeki π bağları karbonlara oranla azometin bağı ($-\text{CR}=\text{N}-$) etrafında rahatlıkla bir dönme gerçekleşebilmektedir. Bu yüzden imin bileşiklerinin stereoizomerleri arasındaki değişim daha kolay meydana gelmektedir. Bu nedenle de iminlerin syn- ve anti- izomerleri ayrı ayrı izole edilememektedir. Bu dönme eğilimi, azot atomunun elektronegativitesinin karbon atomunkinden daha büyük olması ve bunun da polarizasyonla azometinin π bağ karakterini azaltması şeklinde açıklanmaktadır [42], [46], [49]:



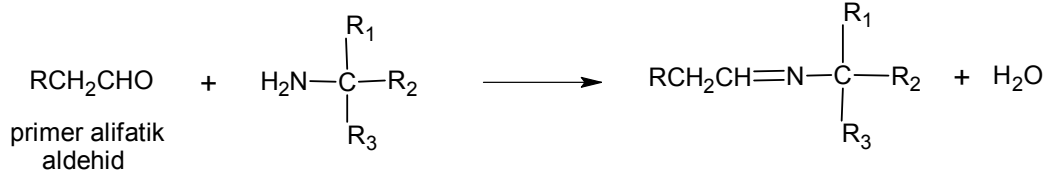
4.5 Sentez Yöntemleri

4.5.1 Aldehid ve Ketonların Aminler ile Reaksiyonundan

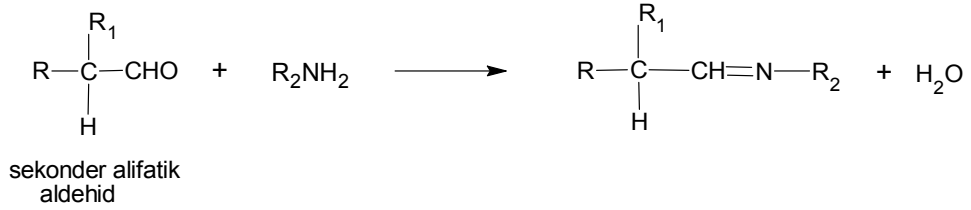
Genel olarak aminlerin sulu veya kısmen sulu çözeltilerdeki reaksiyonlarında semikarbazid, hidroksilamin yada hidrazinlerle olan kondenzasyonları olsa bile denge geriye yani hidroliz yönüne kaymaktadır.

Alifatik aldehidlerin aminlerle olan kondenzasyon reaksiyonlarının ilk aşamasında, imin oluşsa dahi α -konumunda substituent içermeyen bu aldehidler kolaylıkla aldol kondenzasyonunu meydana getireceklerinden genellikle polimerik maddeleri vermektedirler. Primer alifatik aldehidlerin tersiyer alkil grubu içeren aminlerle olan

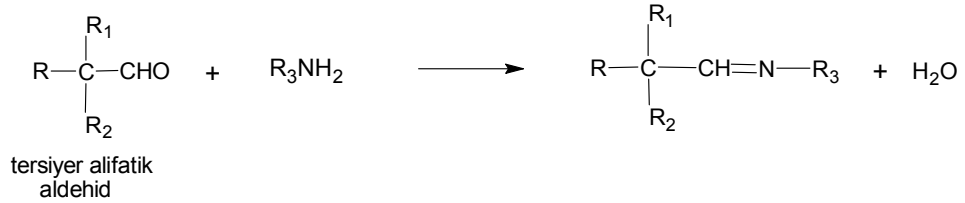
kondenzasyonu daha başarılıdır. Çünkü oluşabilecek aldol kondenzasyonu sterik olarak engellenmektedir [41], [42], [43], [44]:



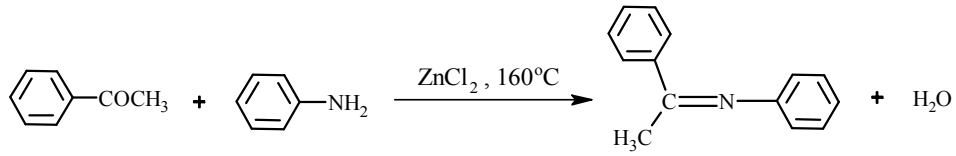
α -Konumunda dallanma gösteren alifatik aldehidler, aminler ile kolaylıkla kondanse olmakta ve iyi bir verimle iminleri oluşturmaktadırlar. Tek bir α -hidrojenine sahip olan iminler, daha ileri kondenzasyona uğrayamazlar [41], [42], [43], [44]:



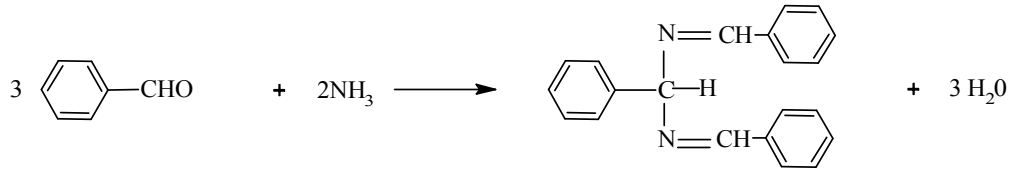
Tersiyer alifatik ve aromatik aldehidler de oda sıcaklığında aminlerle kondanse olarak kantitatif bir verimle iminleri meydana getirmektedirler. Aromatik aldehidler kondenzasyon reaksiyonlarında çok etkili olduklarından, reaksiyon sırasında oluşan suyun çoğu zaman uzaklaştırılmasına gerek duyulmamaktadır [41], [42], [43], [44]:



Ketonların aldehidlere oranla amonyak veya primer aminlerle reaksiyona girme eğilimi daha düşüktür. Örneğin, ZnCl_2 katalizörlüğünde asetofenon ile anilin arasındaki reaksiyon 160°C 'de gerçekleşmektedir [46], [50]:

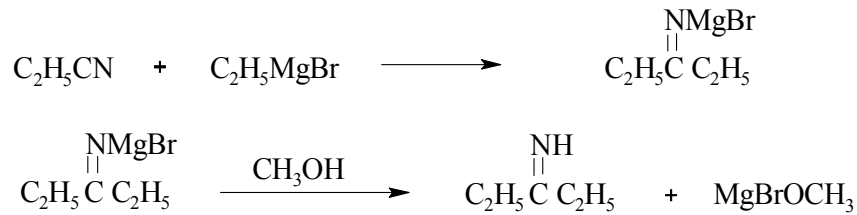


Aromatik aldehydlerin oda sıcaklığında sulu ya da alkollü amonyakla olan reaksiyonu sonucunda hidroamidler oluşmaktadır [46], [50]:



4.5.2 Nitrillerin Organometalik Bileşikler ile Olan Reaksiyonundan

Aril ya da alkil Grignard bileşiğinin bir alkil siyanür ile olan reaksiyonundan ketimin elde edilmiştir [41]:



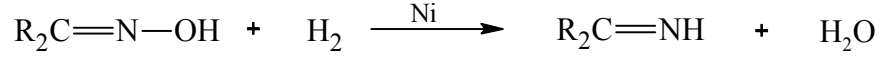
Bu reaksiyonda daha ileri bir hidroliz aşaması ile keton oluşmaması için, organometalik araürünün ketimine hidrolizinin çok dikkatli yapılması gerekmektedir. Buna karşılık ters-butil o-tolil ketimin, sterik yapısı nedeniyle daha ileri bir hidroliz aşamasına karşı kararlıdır.

N-Kloroiminlerin Grignard reaktifleriyle olan reaksiyonu sonucunda klorun ayrılmasıyla karşılıkları olan iminler meydana gelmektedir [41]:

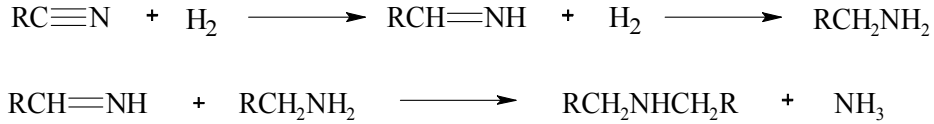


4.5.3 Karbon-Azot Bileşiklerinin İndirgenmesinden

Alifatik ve aromatik ketonların oksimleri, basınç altında ve nikel katalizörlüğünde hidrojen ile indirgenerek ketiminleri oluşturmaktadırlar [43]:



Nitrillerin, nikel ve platin gibi katalizörler varlığında hidrojenasyonu sonucunda iminler oluşabilmektedir; ama amine kadar ilerleyen indirgenme reaksiyonu nedeniyle verim oldukça düşüktür [43]:



4.5.4 Yükseltgenme Reaksiyonlarından

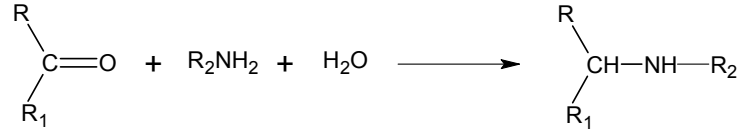
Primer ve sekonder alifatik aminler, hidroperoksit ve peroksitlerle de yükseltgenerek iminleri oluşturmaktadırlar [41].

Ayrıca yukarıdaki reaksiyonların yanı sıra, aminlerin dehidrojenasyonundan, fenollerin ve fenol eterlerin nitriller ile olan reaksiyonundan, nitroso bileşiklerinin etkin hidrojen içeren bileşikler ile verdiği reaksiyonlardan da metilidenanilinler elde edilebilmektedirler.

4.6 Reaksiyonları

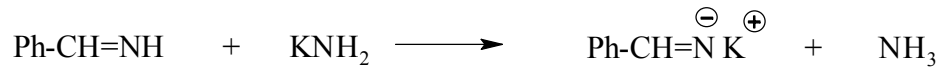
4.6.1 Hidrojenasyon

İminler, hem katalitik hidrojenasyon ve hem de kimyasal reaktiflerle indirgenebilirler. Pratikte, karbonil bileşiği ve aminden imin oluşumu sırasında indirgeme işlemi meydana gelmekte, karbonil bileşiği ve aminin doğrudan doğruya indirgen alkilendirilmesi ile istenen ürün elde edilmektedir [44]:



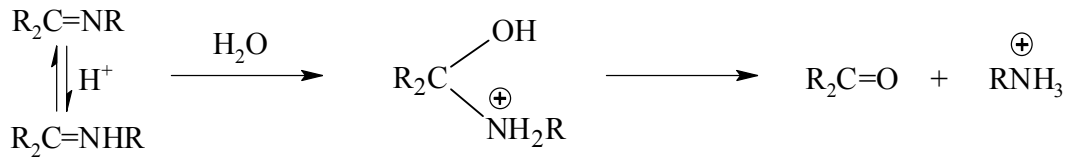
4.6.2 Tuz ve Kompleks Oluşumu

Substitue olmamış iminler, zayıf asidik =NH içerdiklerinden, bazlarla tuz oluşturmaya yatkındırlar. Magnezyum ve lityum tuzları çok bilinmektedir. Örneğin, benzaldiminin potasyum amid ile olan reaksiyonundan potasyum tuzu oluşmaktadır [44]:



4.6.3 Hidroliz

Karbonil bileşikleri ile aminlerin etkileşiminden suyun ayrılması sonucu imin bileşiklerinin oluştuğu reaksiyon tersinir olduğu için, reaksiyonun bütün aşamalarından geri dönüşü olmakta ve iminlerin hidrolizi sonucu başlangıç maddeleri elde edilebilmektedir [44]:



4.6.4 β-Laktam Oluşumu

Birçok asid klorür ve anhidrid karışımlarının uygun iminlere ya da substitue asetik asid türevlerinin tersiyer bir baz varlığında iminlere katılması sonucu çeşitli β-laktamlar elde edilebilmektedir.

BÖLÜM 5

MATERYAL

5.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirme işlemleri sırasında çözücülerin uzaklaştırılarak geriye kazanılması “Heidolph VV 2000 “ marka döner buharlaştırıcı (rotary evaporator) da yapıldı.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC), fluoresans indikatörlü “ Merck, 5554” silika jel tabaka ile “Desega Min UVIS, 50 Hz UVP” ultraviyole lâmba kullanıldı.

İzole edilen saf maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” model erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Ultraviyole (UV) spektrumları “Philips PU 8700 UV/VIS” spektrofotometresinde ölçüldü.

Ürünlerin ve başlangıç maddelerinin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları, ATR tekniği ile “Perkin Elmer Spektrum One” marka FTIR spektrofotometresinde alındı.

Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektrumları, tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak kloroform-D (CDCl_3) ve D_2O da, “Varian 400 MHz işletim frekanslı sıvı Mercury-VX 400 BB model” ve “Bruker 500 MHz işletim frekanslı Avance III model” çok çekirdekli NMR spektrometrelerinde sağlandı.

Kütle (MS) spektrumları, 70 eV’ luk “Agilent GC/MS 6890/5973” marka kütle spektrometresinde elde edildi.

ITLC spektrumları “Bioscan AR-2000 radio-TLC Imaging Scanner” cihazında, HPLC spektrumları ise “Agilent 1260 Infinity” cihazında alınmıştır. ITLC kromatogramlarının sayımları “Nucleus 1600” marka otomatik gama sayıcısında yapıldı.

Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin UV spektrumları ve FT-IR spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantal Analiz Laboratuvarı’nda; ^1H ve ^{13}C NMR ile APT, COSY, HMBC ve HSQC spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümü NMR Laboratuvarları ve Boğaziçi Üniversitesi İleri Teknolojiler Ar-Ge Merkez Laboratuvarları’nda, etiketlenen bileşiklerin ITLC ve HPLC spektrumları ÇNAEM, Uygulama Bölümü Radyoizotop Birimi MRL Laboratuvarları’nda alındı.

Elde edilen bileşiklerin moleküler modelleri “ACD Labs 2 (Chem Sketch 12-3D)” bilgisayar programında (C: gri, H: açık mavi, N: koyu mavi, O: kırmızı, S: sarı, P: mor, Cl: yeşil ve Na: bordo kullanılarak) çizildi.

5.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Madde adı	Firma adı	Katalog No
2-Aminofenol	Fluka	09110
2-Amino-4-klorofenol	Fluka	07520
2-Amino-5-kloropiridin	Acros	103410250
2-Amino-4-metilfenol	Fluka	08332
2-Amino-6-metilpiridin	Merck	8.00417.0100
2-Amino-4-nitrofenol	Fluka	08910
o-Aminopiridin	Eastman Organic Chemicals	4741
p-Aminopiridin	Fluka	09370
Aseton	Merck	13
Benzen	Merck	1782
Dietil eter	Merck	926
2,4-Dimetilanilin	Merck	21223
Etil alkol	Riedel-De Haen	24103
Etil asetat	Merck	864
Etilendiamin	Merck	800947

o-Fenilendiamin	Sigma	P9029
Formaldehid	Merck	344198
Fosforöz asidi	Sigma-Aldrich	04114
n-Hekzan	Merck	4368
Kloroform	Merck	2431
Metil alkol	Merck	6011
m-Metilanilin	Aldrich	511218
p-Metoksianilin	Aldrich	A88255
Petrol eteri(60-80 °C)	Merck	909
Piridin-2-karboksaldehid	Merck	8.07470.0050
Silica gel 60 (0.063-0.200 mm)	Merk	107734
SnCl ₂ .2H ₂ O	Merck	107815
Tiyofen-2-karboksaldehid	Merck	8.08161.0050

5.3 Schiff Bazlarının Sentezinde Kullanılan Susuz Etil Alkolün Hazırlanması

Yuvarlak dipli 2 L'lik bir balonda bulunan % 95'lik etil alkole (1 L), bir fırında yüksek sıcaklıkta yaklaşık 6 saat ısıtılmış ve havayla temas ettirilmeden soğutulmuş olan kalsiyum oksid (250 g) katıldı. Geri soğutucu altında 6 saat kaynatılan karışım 12 saat bekletildikten sonra, alkol destillenerek alındı.

5.4 ⁹⁹Mo-^{99m}Tc Jeneratörünün Sağımı ve Tc-^{99m} Çözeltilisinin Hazırlanması

⁹⁹Mo-^{99m}Tc Jeneratörü, salin (% 0.9 NaCl) çözeltisi ile sağılmaktadır. Jeneratörün üzerinde, vakumlu vial ve salin çözeltisi içeren vialin takılabileceği iki adet hazne bulunmaktadır. Sağım işlemi, önce belirli hacimdeki (5 veya 10 mL, jeneratör aktivitesine göre tercih edilir) salin çözeltisi vial haznesine takıldı, daha sonra kurşun zırh ile zırhlanmış vakumlu vial haznesine takıldı ve salin çözeltisinin tamamı yer değiştirene kadar beklenerek yapıldı. Sağım işleminden sonra, toplam çözeltideki aktivite ölçüldü ve gerekiyorsa seyreltilerek kullanıldı.



Şekil 5.1 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratörü

5.5 Samaryum Işınlanması ve Sm-153 Çözeltisinin Hazırlanması

Işınlama işlemi ÇNAEM TR-2 reaktöründe yapılmıştır. Işınlanacak olan Sm_2O_3 miktarı, diğer ışınlama parametreleri (reaktör akısı, bağlı bolluk, tesir kesiti) dikkate alınarak hesaplandı. Hesaplanan miktardaki Sm_2O_3 , ışınlama kabına konmuş ve reaktörde ışınlanmıştır. Daha sonra özel hücre içinde HCl 'de çözüldü ve SmCl_3 olarak elde edildi. Hazırlanan bu radyoaktif ürünün öncelikle radyonüklidik saflığı kontrol edildi. Birim aktivite/hacim oranı ölçüldü ve gerektiği takdirde seyreltilerek kullanıldı.

BÖLÜM 6

DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER ve BULGULAR

6.1 Giriş

Radyofarmasötiklerin yapıları incelendiğinde, fosfor, azot, kükürt ya da karboksilik asid gruplarını içerdiği görülmektedir. Gerek teşhis ve gerekse tedavi amacıyla, iskelet sisteminde lokalize olabilen radyofarmasötiklerin önemi her geçen gün artmaktadır. Özellikle son yıllarda, polifosfonat grubu içeren radyofarmasötiklerin geliştirilmesi ve üretilmesi hız ve önem kazanmıştır. Ayrıca antihistaminik, antikanser, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal ve antitümör gibi aktivitelerinden dolayı sağlık alanlarında yararlanılmakta olan piridil- ve tiyenil-substitue Schiff bazlarının, son yıllarda bir radyoizotopla etiketlenerek teşhis ve tedavi amacıyla nükleer tıbbın kullanımına kazandırılmasına yönelik çalışmaların yapılmaya başlandığı ve her geçen gün de sayılarında artış olduğu gözlenmektedir.

Yapılan literatür araştırmalarının ışığında, bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılan çalışmada, polifosfonat grubu içeren bileşikler ile piridil- ve tiyenil-substitue Schiff bazlarının sentezi ve etiketlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma üç bölümden oluşmaktadır.

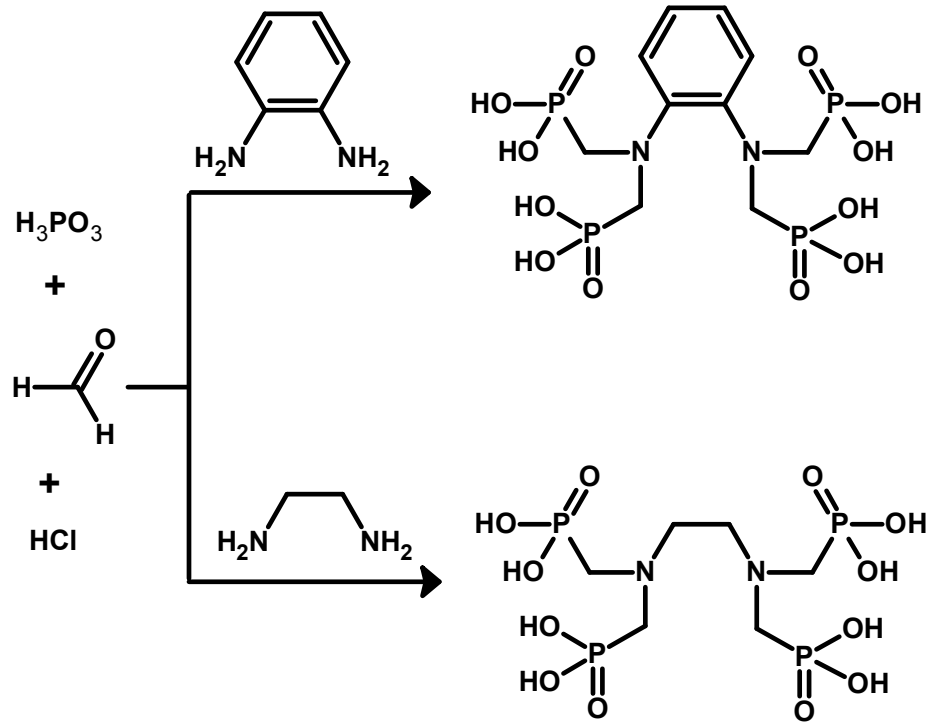
İlk bölümde: kemikte lokalize olan moleküllerden ve radyofarmasötik olarak yararlanılan EDTMP ve aynı özelliğe sahip olacağı düşünülen PhDTMP bileşikler, etilendiamin ile o-fenilendiaminin her birinin, formaldehid ve H_3PO_3 ile reaksiyonundan elde edilmişlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerin spektrofotometrik yöntemlerle yapılarının aydınlatılmasına ilişkin ölçümler yapılmıştır.

İkinci bölümde: piridin-2-aldehid ve tiyofen-2-aldehid bileşiklerinin her birinin, aminofenol, anilin ve aminopiridin türevi bileşikler ile kondenzasyon reaksiyonundan ikisi orijinal olmak üzere toplamda 22 adet Schiff bazı sentezlenmiştir. Elde edilen tüm bu bileşiklerin spektrofotometrik yöntemlerle yapılarının aydınlatılmasına ilişkin ölçümler tamamlanmıştır.

Üçüncü bölümde: EDTMP ve PhDTMP bileşiklerinin Tc-99m ve Sm-153 radyonüklidleri ile, Schiff bazlarının ise sadece Tc-99m radyonüklidi ile etiketleme reaksiyonları yapılmış ve etiketlenme verimleri bulunmuştur.

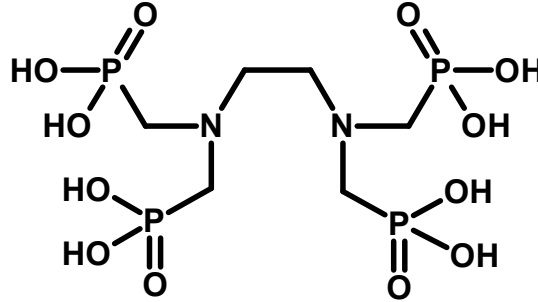
6.2 EDTMP ve PhDTMP Bileşiklerinin Hazırlanması ve Özellikleri

EDTMP ve PhDTMP bileşikleri aşağıdaki genel reaksiyon şemasına göre hazırlanmıştır. Her bir bileşiğin sentezi ve fiziksel ölçümleri ayrıntılı olarak ilgili bölümlerde anlatılmıştır.



6.2.1 Etilendiamintetrametilenfosfonat (EDTMP) (Bileşik 1)

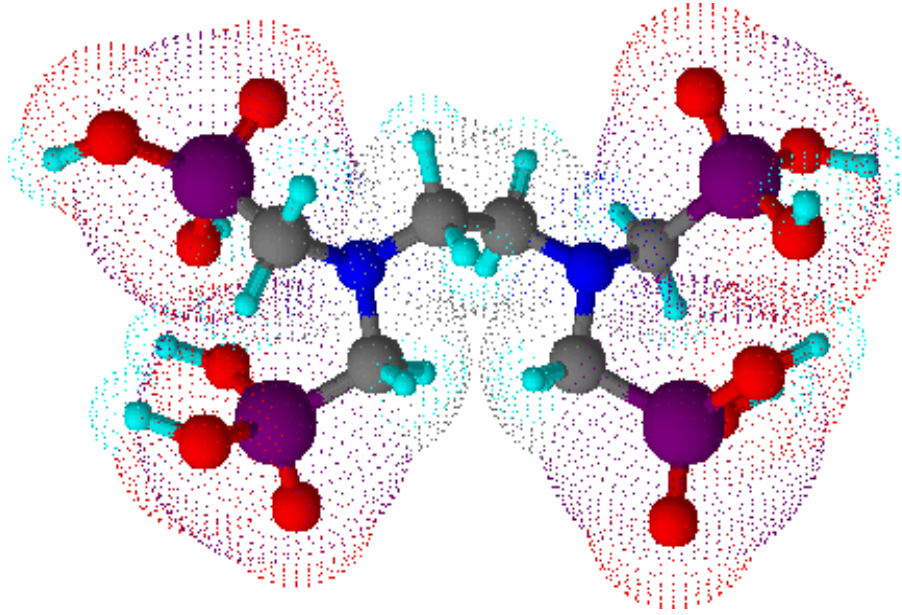
{[2-(bis(fosfonometil)amino)etil]-(fosfonometil)amino}metilfosfonik asid
[etan-1,2-diilbis(azanetriil)]tetrakis(metilen)tetrafosfonik asid



İki boyunlu yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan derişik hidroklorik asidin (5.0 mL) 10 mL degaze saf sudaki çözeltisine etilendiamin (0.60 g, 10.0 mmol) eklendi ve homojen bir çözelti oluşuncaya kadar, magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. Karışımın üzerine H₃PO₃ (0.328 g, 40.0 mmol)'ün 5 mL degaze saf sudaki çözeltisi ilâve edildi ve 30 dakika geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra bu karışıma, formaldehidin % 37'lik sulu çözeltisi (3 mL) bir damlatma hunisi vasıtasıyla 30 dakika içerisinde damlatılarak katıldı ve karışım 3 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon karışımı, bir kapta bulunan etil alkolün aşırısına damlatılarak ürün çöktürüldü, süzüldü ve kurutuldu [21], [51], [52].

2.703 g (% 62) beyaz pul kristaller (etil alkol)

Erime noktası : 212 – 214 °C



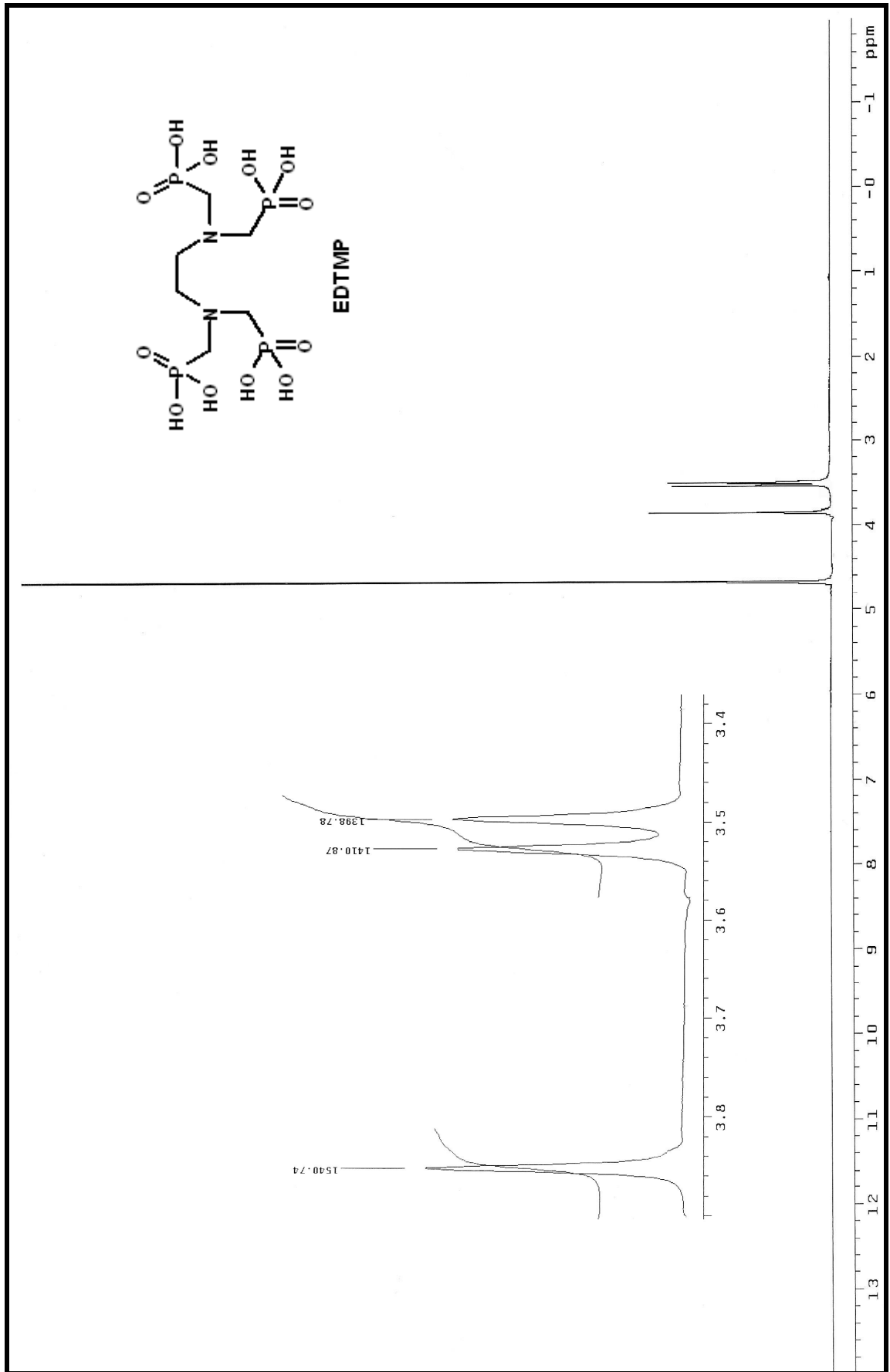
Şekil 6.1 Bileşik 1'in moleküler modeli

6.2.1.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (ATR) : 3421 (su, O–H gerilimi), 3027 ($\equiv\text{NH}^+$ gerilimi), 2938 (CH_2 , CH gerilimi), 2628, 2324 (OH, P-OH gerilimleri), 1648 (su, O-H eğilimi), 1456, 1437, 1410, 1319 (CH_2 eğilimi ve C-N gerilimi), 1259, 1204, 1119, 1006, 955 (P=O ve P-O gerilimleri), 836, 775, 746 (C-P gerilimleri), 574, 532, 489 (P-OH eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (D_2O) : δ 3.51 (8H, d, $J=12,1$ Hz, N- CH_2 -P), 3.85 (4H, s, CH_2) ppm.

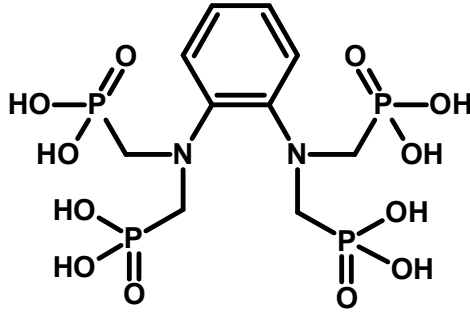
^{13}C NMR (D_2O) : δ 51.11 (N- CH_2 -P), 52.48 (CH_2) ppm.



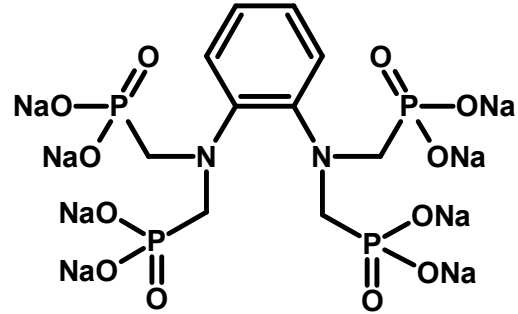
Şekil 6.3 Bileşik 1'in ^1H -NMR spektrumu (D_2O)

6.2.2 o-Fenilendiamintetrametilenfosfonat (PhDTMP) ve Na tuzu (Bileşik 2 ve 2a)

{[2-(bis(fosfonometil)amino)fenil]-(fosfonometil)amino}metilfosfonik asid
[1,2-fenilenbis(azanetriil)]tetrakis(metilen)tetrafosfonik asid



Bileşik 2



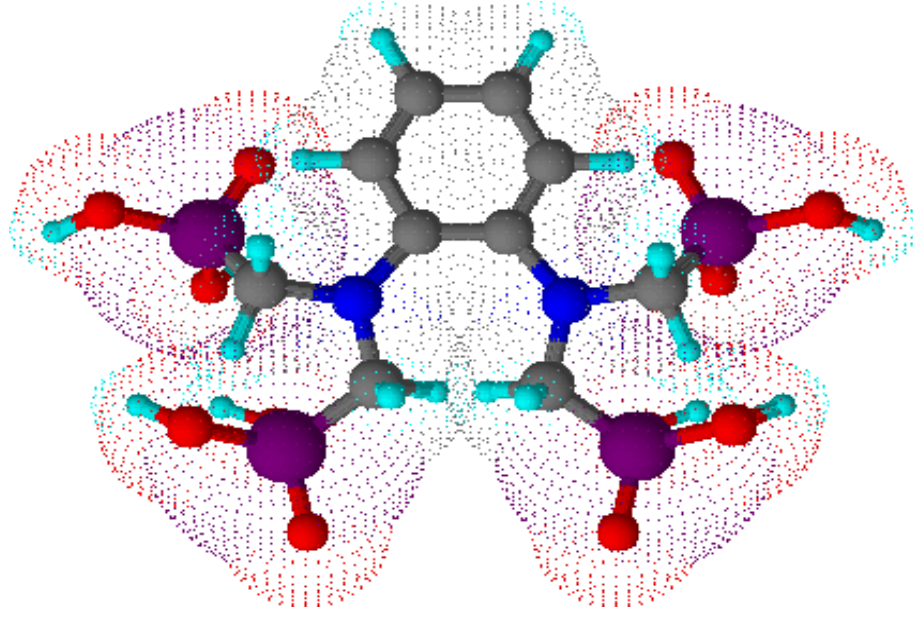
Bileşik 2a

İki boyunlu yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan derişik hidroklorik asidin (5.0 mL) 10 mL degaze saf sudaki çözeltisine o-fenilendiamin (1.08 g, 10.0 mmol) eklendi ve çözüldü. Karışımın üzerine H₃PO₃ (0.328 g, 40.0 mmol)'ün 5 mL degaze saf sudaki çözeltisi ilâve edildi ve 30 dakika geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra formaldehidin % 37'lik sulu çözeltisi (3 mL), damlatma hunisi vasıtasıyla 30 dakika süresince karışıma damlatıldıktan sonra, 3 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Karışıma aseton ilâve edilerek ürünün ortamdan yağ halinde ayrılması sağlandı; reaksiyon balonunun dibinde toplanması için bir süre beklendi ve üstteki sıvı faz dekante edildi. Geriye kalan yağimsı madde su ile çözüldü ve üzerine tekrar aseton eklenerek ürün çöktürülmeye çalışıldı. Eğer ürün yağimsı hale geri dönerse sıvı faz dekante edildi. Bu işlem katı ürün çökene kadar tekrarlandı. Çökme işlemi tamamlandıktan sonra ürün, vakum altında süzülde ve kurutuldu.

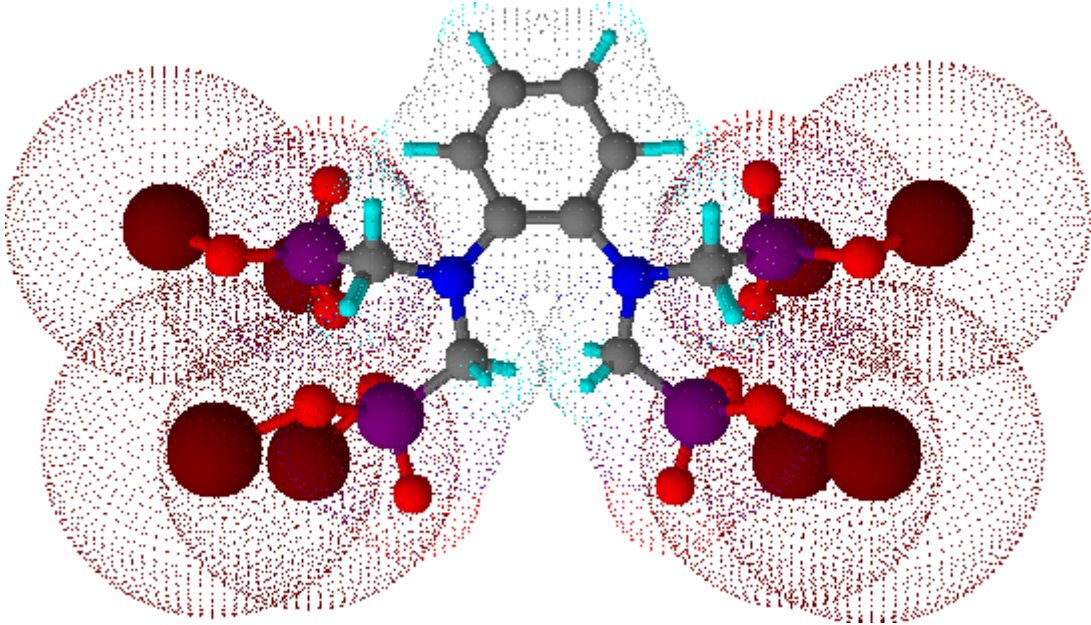
Sodyum tuzu yani **Bileşik 2a** için ise, yukarıda belirtilen şartlarda reaksiyon tamamlandı ve yine aseton ilavesi ile ürünün yağ halinde ayrılması sağlandı. Ayrılan yağimsı madde su ile çözüldü ve ortama, çökme başlayana kadar, azar azar katı NaOH ilâve edildi. Çökme işleminin tamamlanması için 1 saat bekletildi ve ürün vakum altında süzüldekten sonra kurutuldu.

Bileşik 2 : 2.57 g (% 53), beyaz toz kristaller, Erime noktası : 293 – 295 °C

Bileşik 2a : 3.17 g (% 48), sarımsı yeşil toz kristaller, Erime noktası : 326 – 328 °C



Bileşik 2



Bileşik 2a

Şekil 6.5 Bileşik 2 ve Bileşik 2a'nın moleküler modeli

6.2.2.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (ATR) : 3388 (su, O–H gerilimi), 3068 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 3024 ($\equiv\text{NH}^+$ gerilimi), 2936 (CH_2 , CH gerilimi), 2630, 2327 (OH, P-OH gerilimleri), 1665 (su, OH eğilimi), 1524, 1445, 1354 (CH_2 eğilimi ve C-N gerilimi), 1288, 1202, 1095, 971 (P=O ve P-O gerilimleri), 814, 749 (C-P gerilimleri), 577, 538, 499 (P-OH eğilimleri) cm^{-1} .

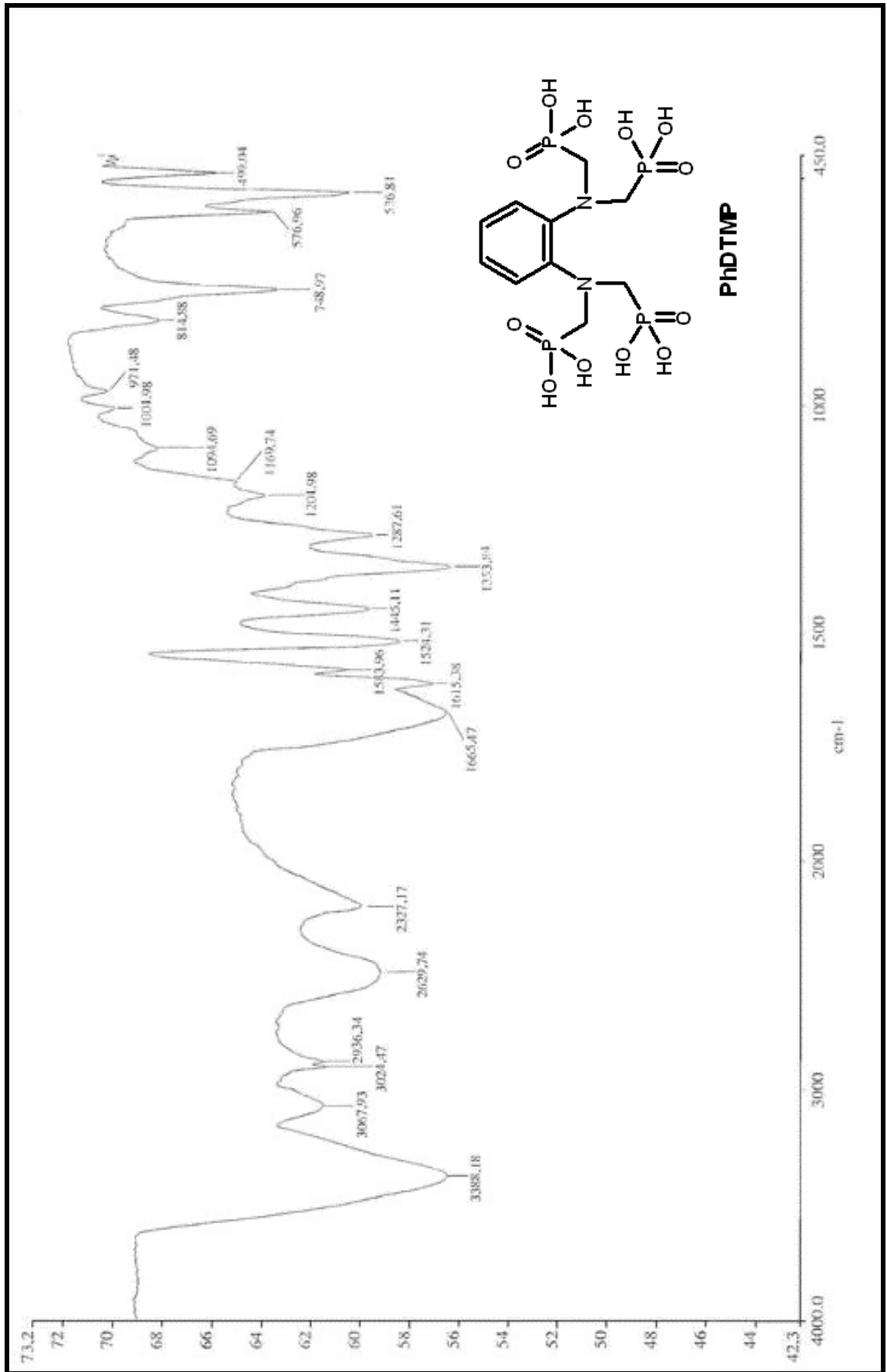
^1H NMR (D_2O) : δ 3.30 (8H, d, $J=12.2$ Hz, N- CH_2 -P), 7.10 (2H, ddd, $J=7.3$; 7.3; 3.8 Hz, fenil **H3** ve **H6**), 7.70 (2H, ddd, $J=7.2$; 7.2; 3.7 Hz, fenil **H4** ve **H5**) ppm.

^{13}C NMR (D_2O) : δ 52.89 (N- CH_2 -P), 117.78 (fenil **C3** ve **C6**), 120.81 (fenil **C4** ve **C5**), 135.95 (fenil **C1** ve **C2**) ppm.

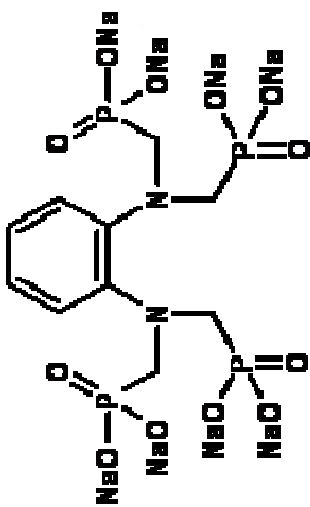
6.2.2.2 Bileşik 2a'nın Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (ATR) : 3369 (su, O–H gerilimi), 3065 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2928 (CH_2 , CH gerilimi), 1667 (su, OH eğilimi), 1523, 1445, 1355 (CH_2 eğilimi ve C-N gerilimi), 1287, 1200, 1094, 971 (P=O ve P-O gerilimleri), 812 ve 747 (C-P gerilimleri) cm^{-1} .

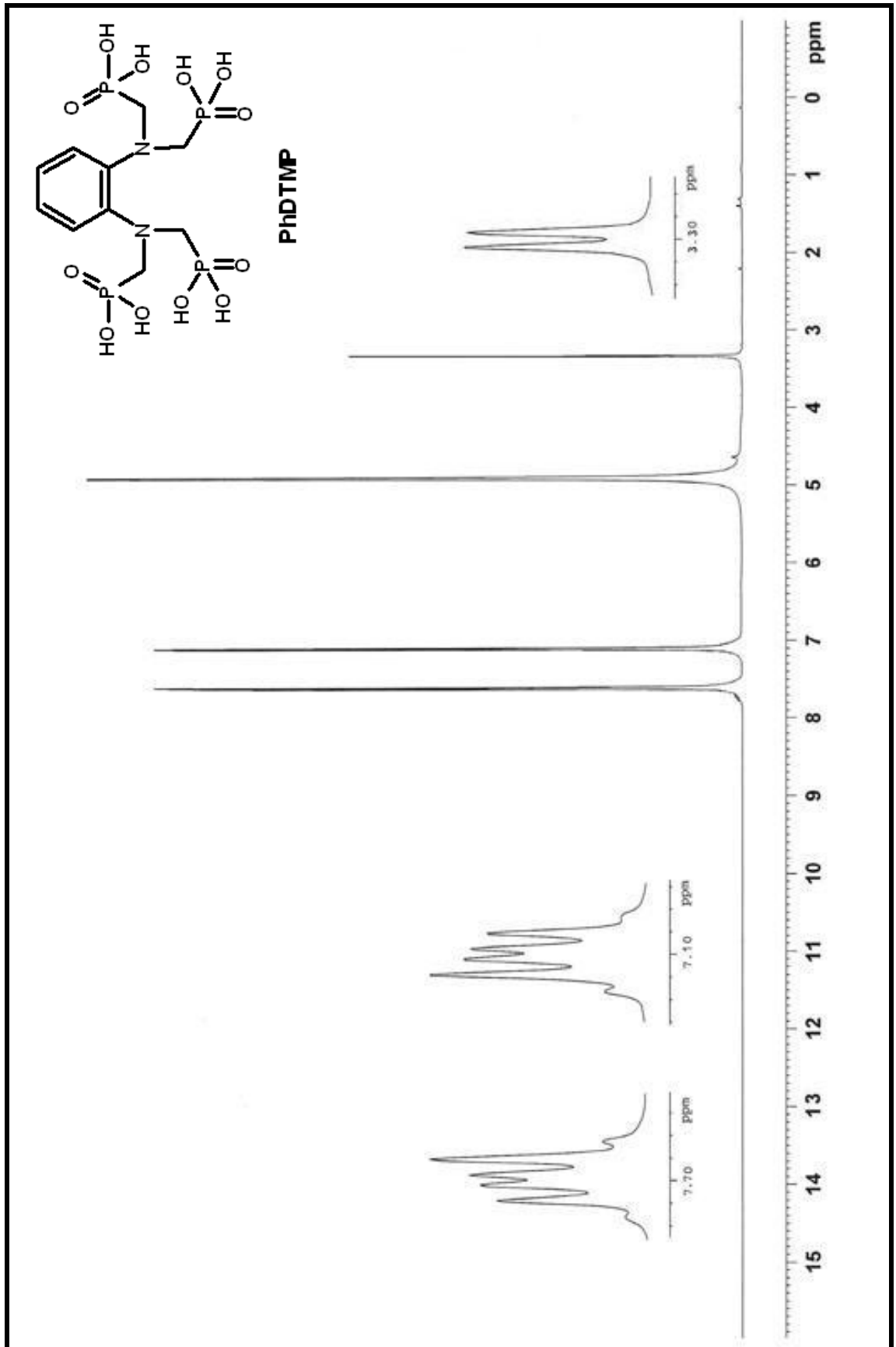
^1H NMR (D_2O) : δ 3.60 (8H, d, $J=12.1$ Hz, N- CH_2 -P), 7.15 (2H, brd, $J=7.2$ Hz, fenil **H3** ve **H6**), 7.60 (2H, t, $J=7.5$ Hz, fenil **H4** ve **H5**) ppm.



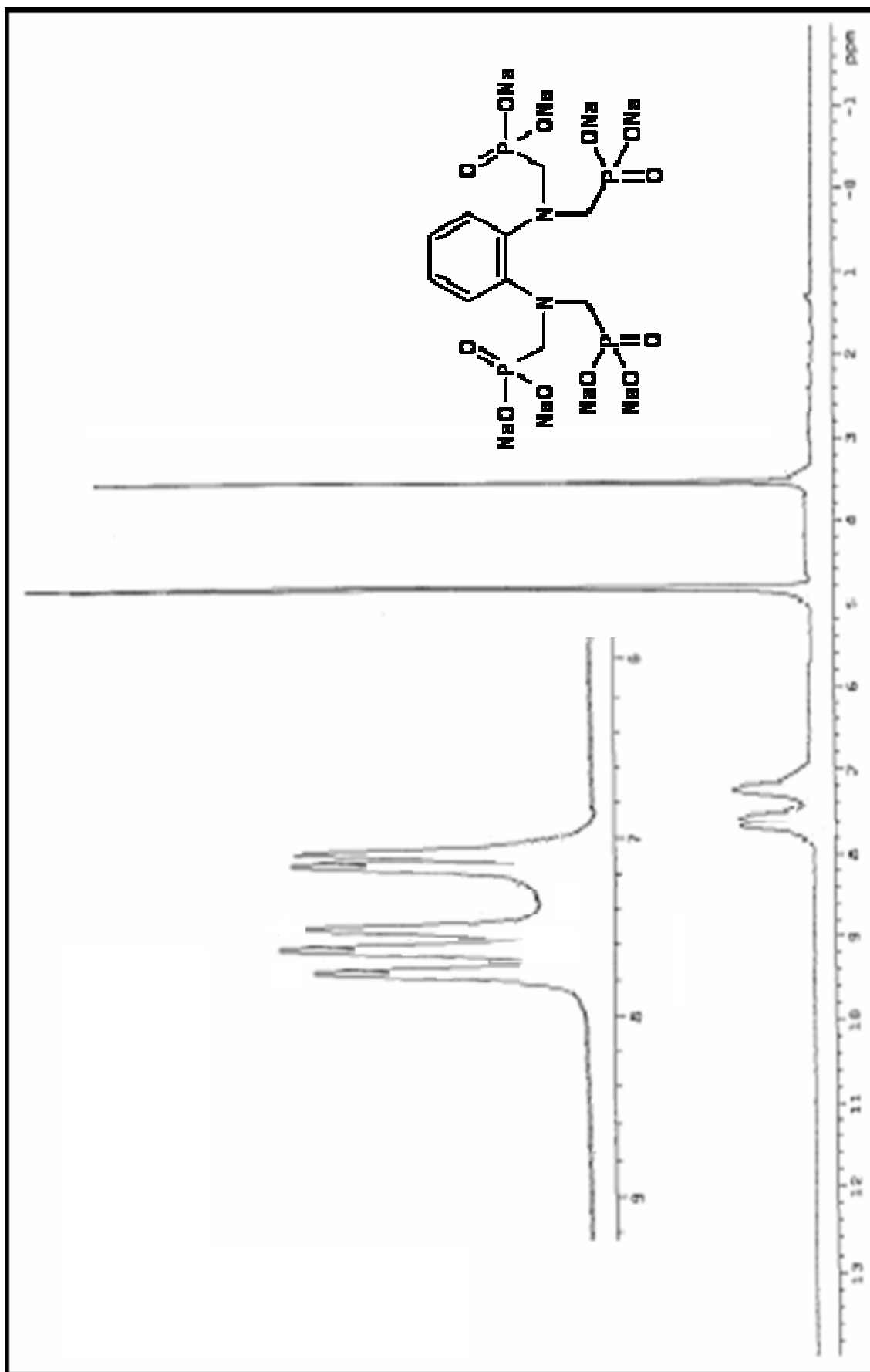
Şekil 6.6 Bileşik 2'nin FT-IR spektrumu (KBr)



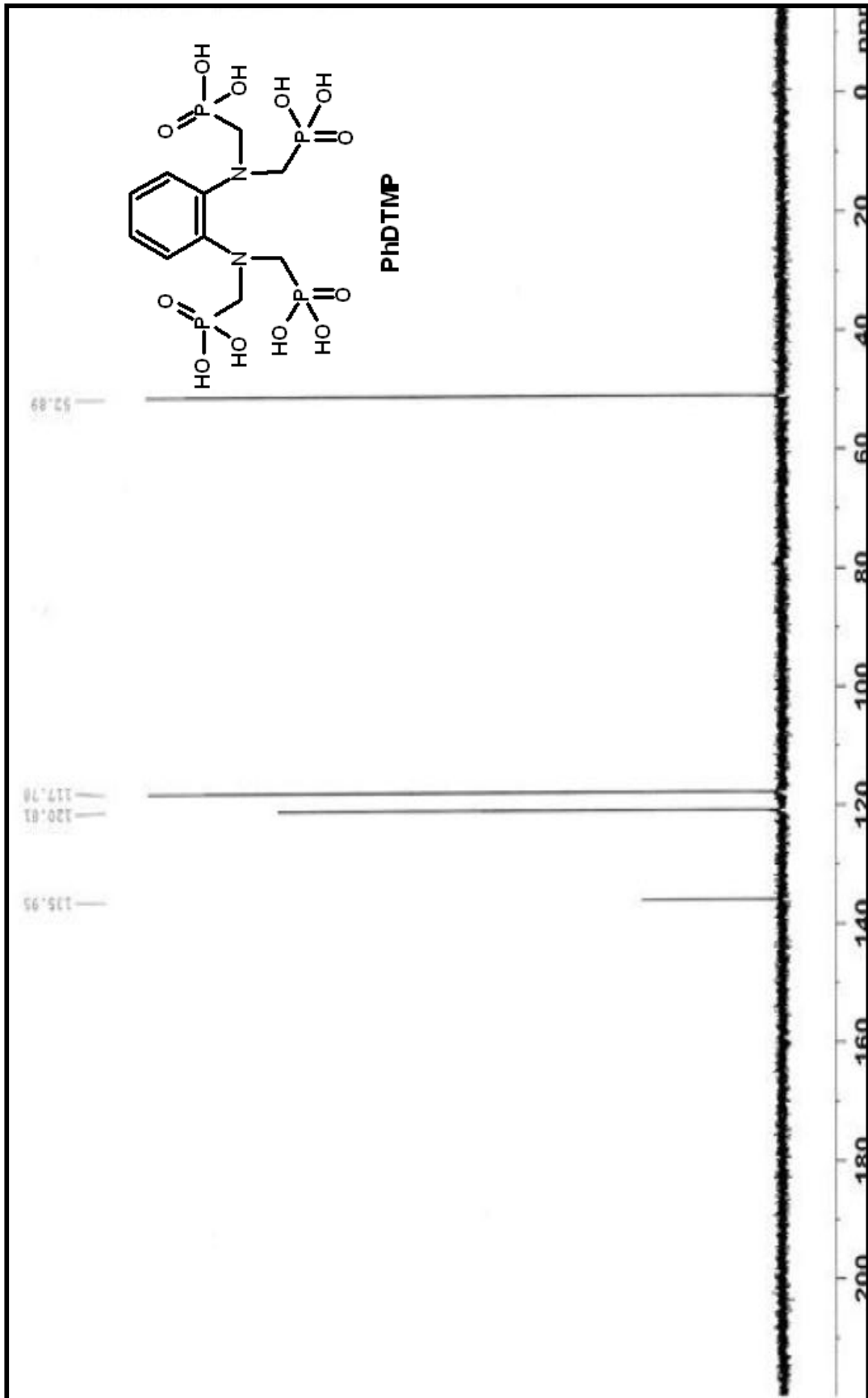
57



Şekil 6.7 Bileşik 2'nin ^1H -NMR spektrumu (D_2O)



Şekil 6.7a Bileşik 2a'nın ^1H -NMR spektrumu (D_2O)



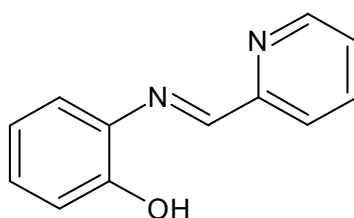
Şekil 6.8 Bileşik 2'nin ^{13}C -NMR spektrumu (D_2O)

6.3 Schiff Bazı Bileşiklerinin Hazırlanması ve Özellikleri

Piridil- ve tiyenil-substitue Schiff bazlarının sentezine ilişkin ayrıntılı bilgi, “genel işlem” adı altında ilk bileşik için verilmiştir. Diğer Schiff bazı bileşiklerinin ilgili bölümlerinde ise, aksi bir işlem olmadıkça, sadece fiziksel ölçümleri belirtilmiştir.

6.3.1 Genel İşlem: 2-[(*E*)-Piridin-2-ilmetiliden]amino}fenol (Bileşik 3)

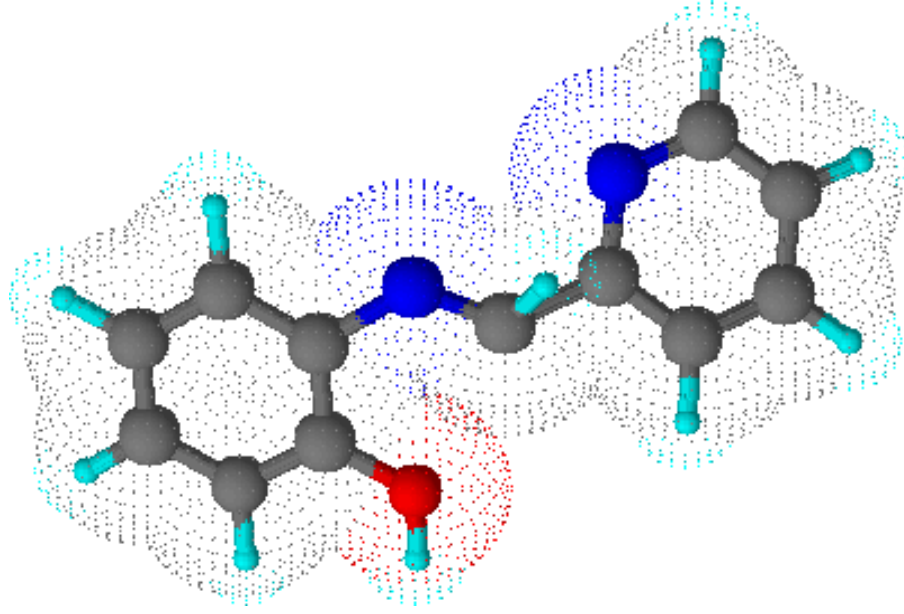
(*E*)-2-(Piridin-2-ilmetilenamino)fenol



Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 2-aminofenol (0.545 g, 5.0 mmol)’ün 5.0 mL susuz etil alkoldeki çözeltisine, piridin-2-aldehid (0.535 g, 5.0 mmol)’in 5.0 mL susuz etil alkoldeki çözeltisi ilâve edildi. Karışım, magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılmak suretiyle geri soğutucu altında 6 saat kaynatılarak (TLC kontrollü olarak) reaksiyon tamamlandı. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra kalan yağımsı bakiyeden ürün petrol eteri (60-80⁰) ile birkaç kez ekstrakte edildi. Toplanan petrol eteri fazları derin dondurucuda bekletilerek ürün kristallerinin oluşması sağlandı.

0.83 g (% 83), açık sarı toz kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 100–102 °C



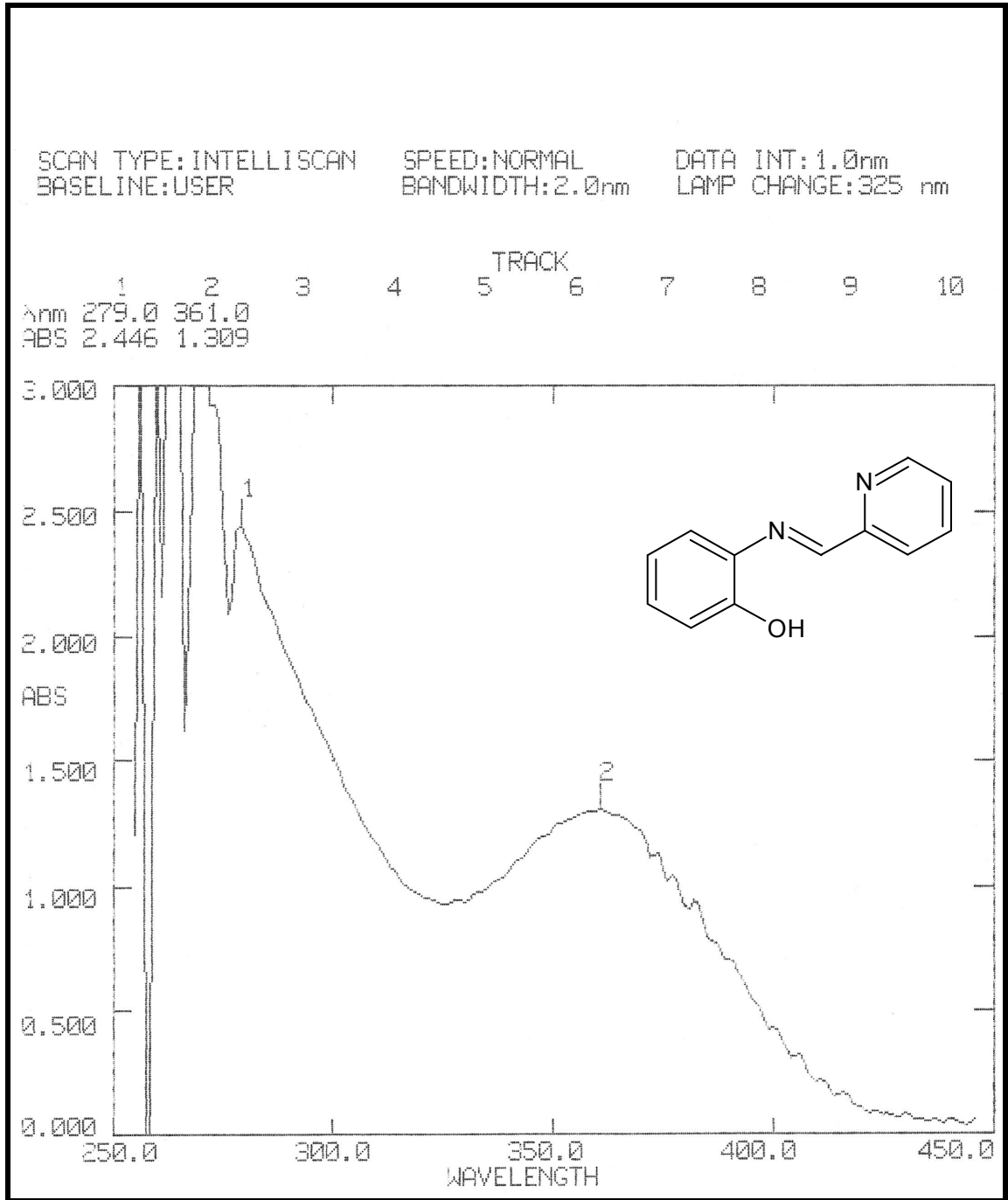
Şekil 6.9 Bileşik 3'ün moleküler modeli

6.3.1.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

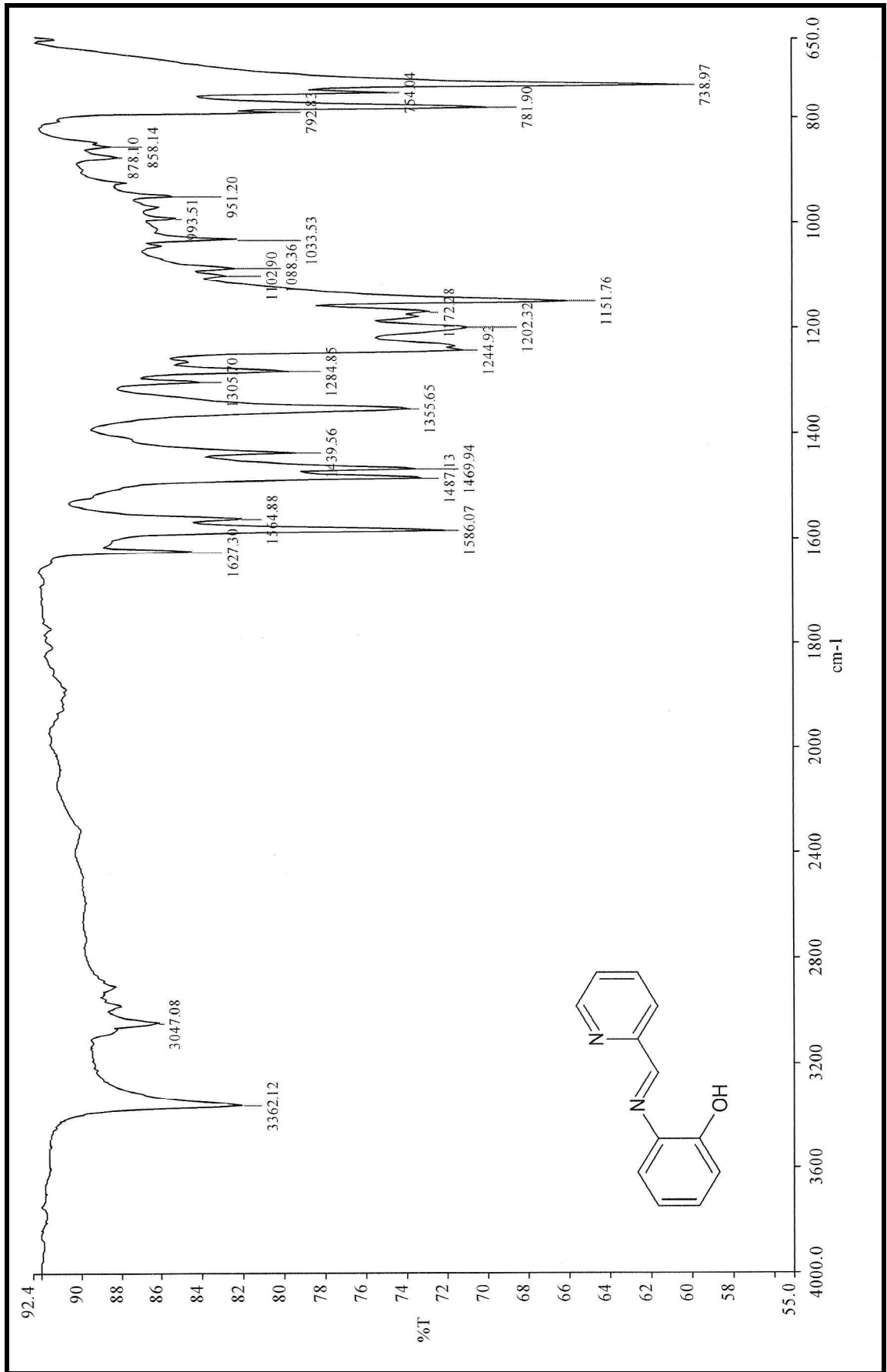
UV (CHCl₃) : λ_{max} 279.0 ve 361.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3362 (fenol, O–H gerilimi), 3047 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1627 (imin, C=N– gerilimi), 1586 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1564 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1355 (–C–N=C gerilimi), 1244, 1202 ve 1151 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 858 ve 754 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{–1}.

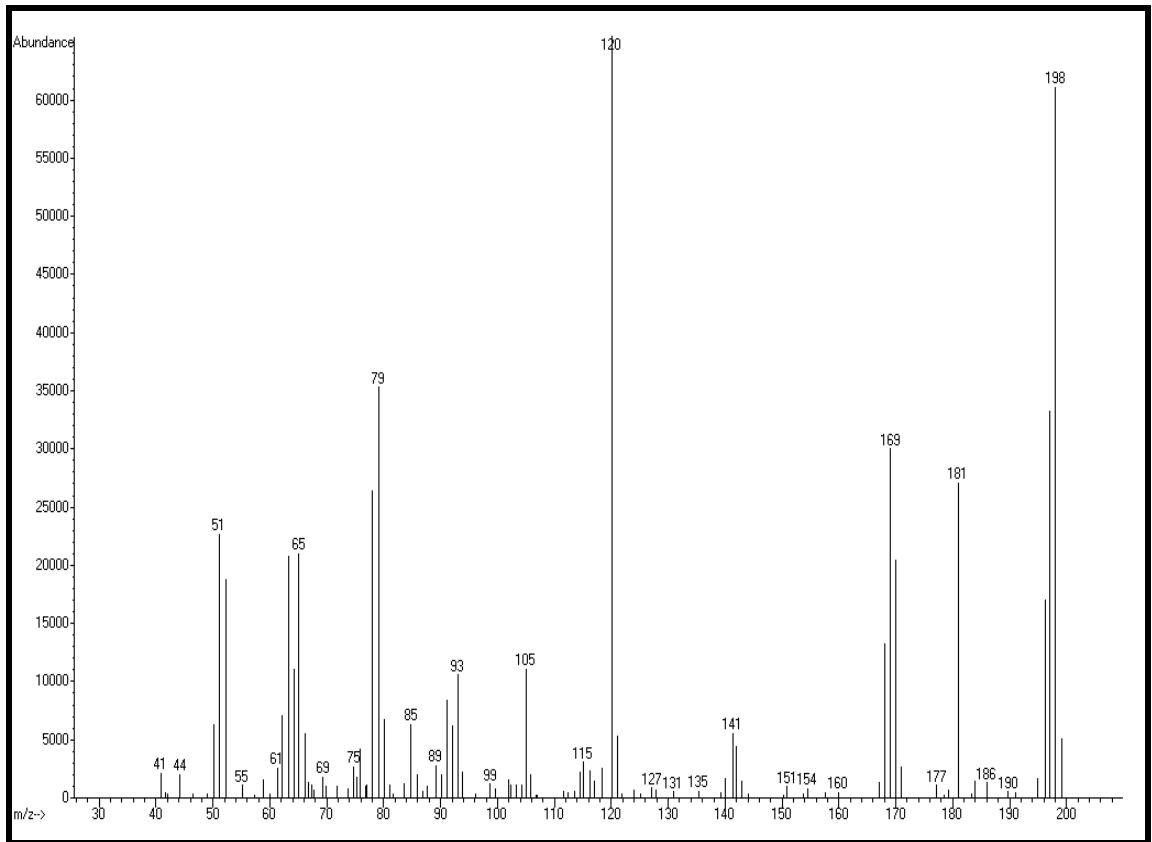
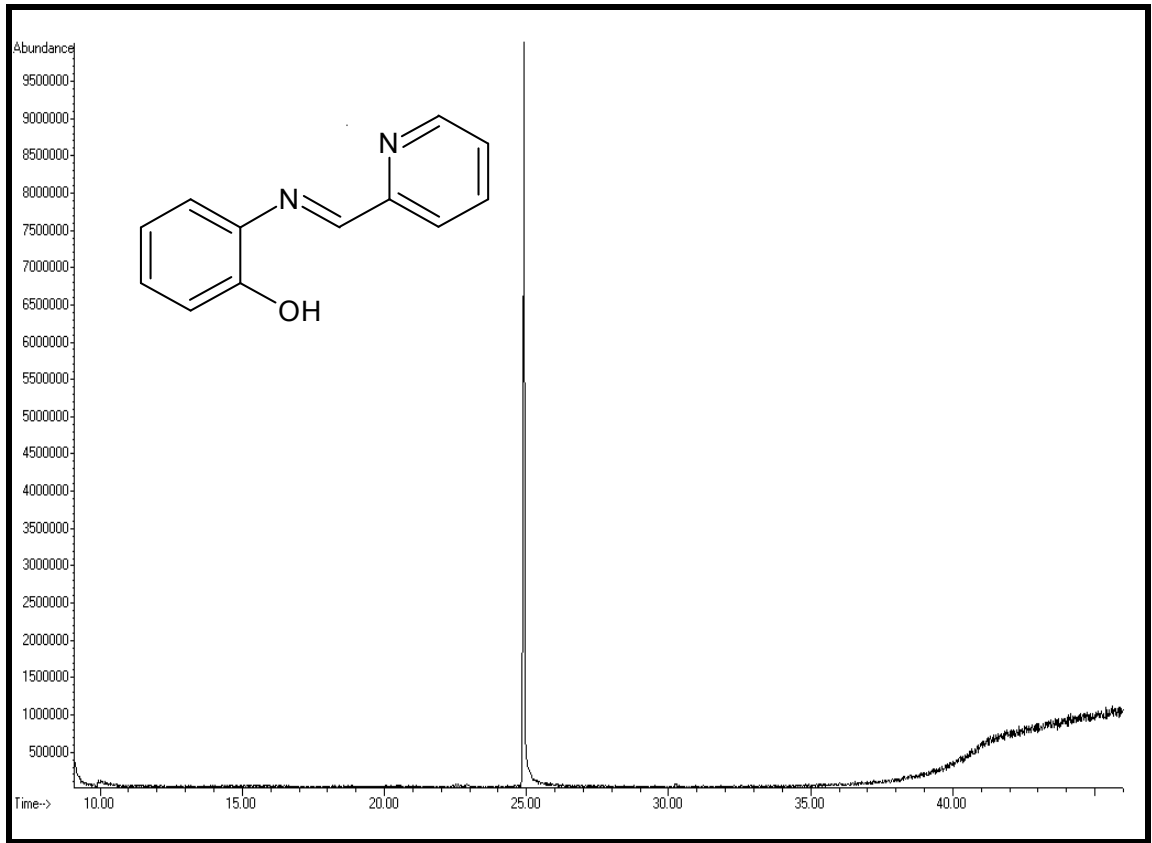
MS *m/z* (%): 198 (M⁺, 95), 181 (M–OH, 42), 169 (M–HCN, 46), 120 (M–C₅H₄N, 100), 79 (C₅H₄N, 56).



Şekil 6.10 Bileşik 3'ün UV spektrumu (CHCl₃)



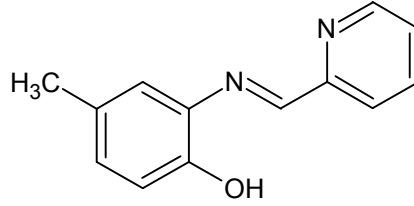
Şekil 6.11 Bileşik 3'ün FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.12 Bileşik 3'ün GC-MS spektrumu

6.3.2 4-Metil-2-[[*(E)*-piridin-2-ilmetiliden]amino}fenol (Bileşik 4)

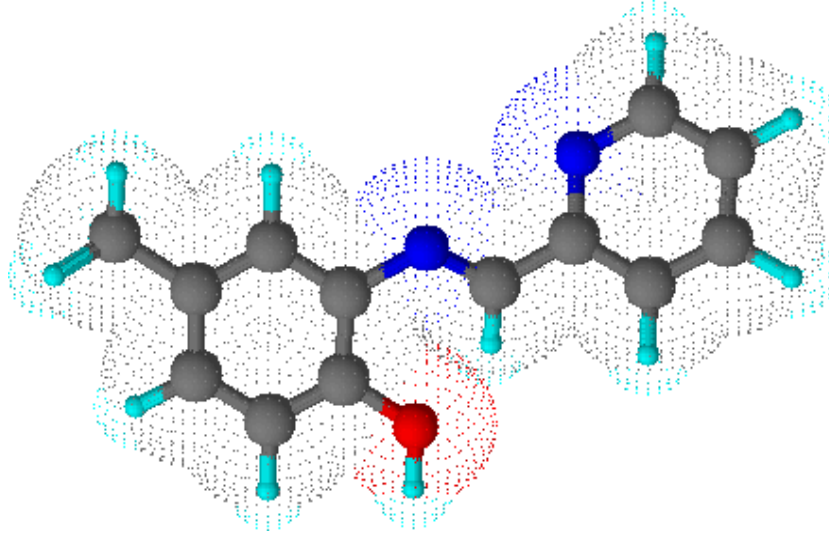
(*E*)-4-Metil-2-(piridin-2-ilmetilenamino)fenol



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.62 g (5.0 mmol) 2-amino-4metilfenol ile 0.535 g (5.0 mmol) piridin-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.83 g (% 78), sarı ince çubuk kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 80–82 °C



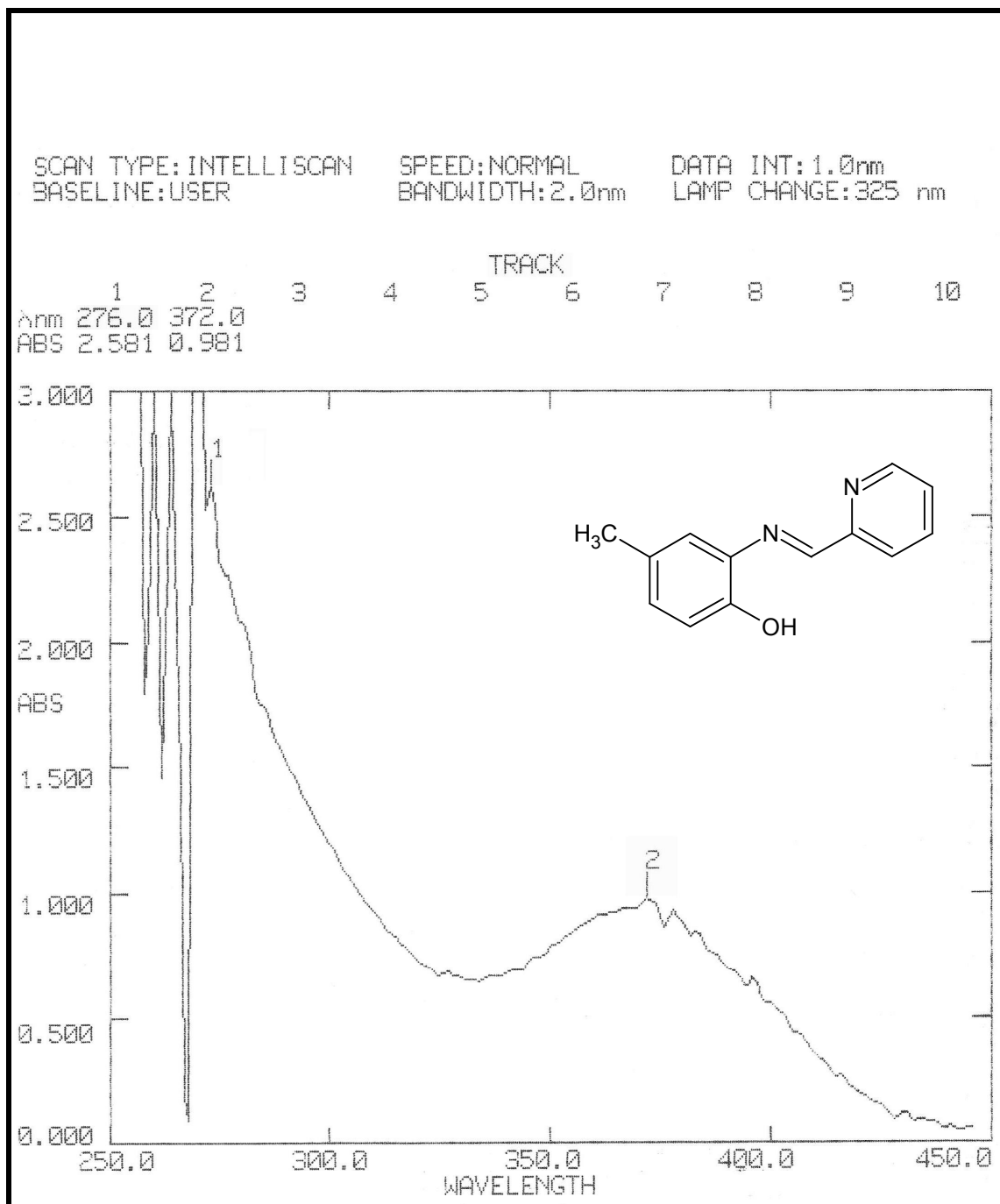
Şekil 6.13 Bileşik 4'ün moleküler modeli

6.3.2.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

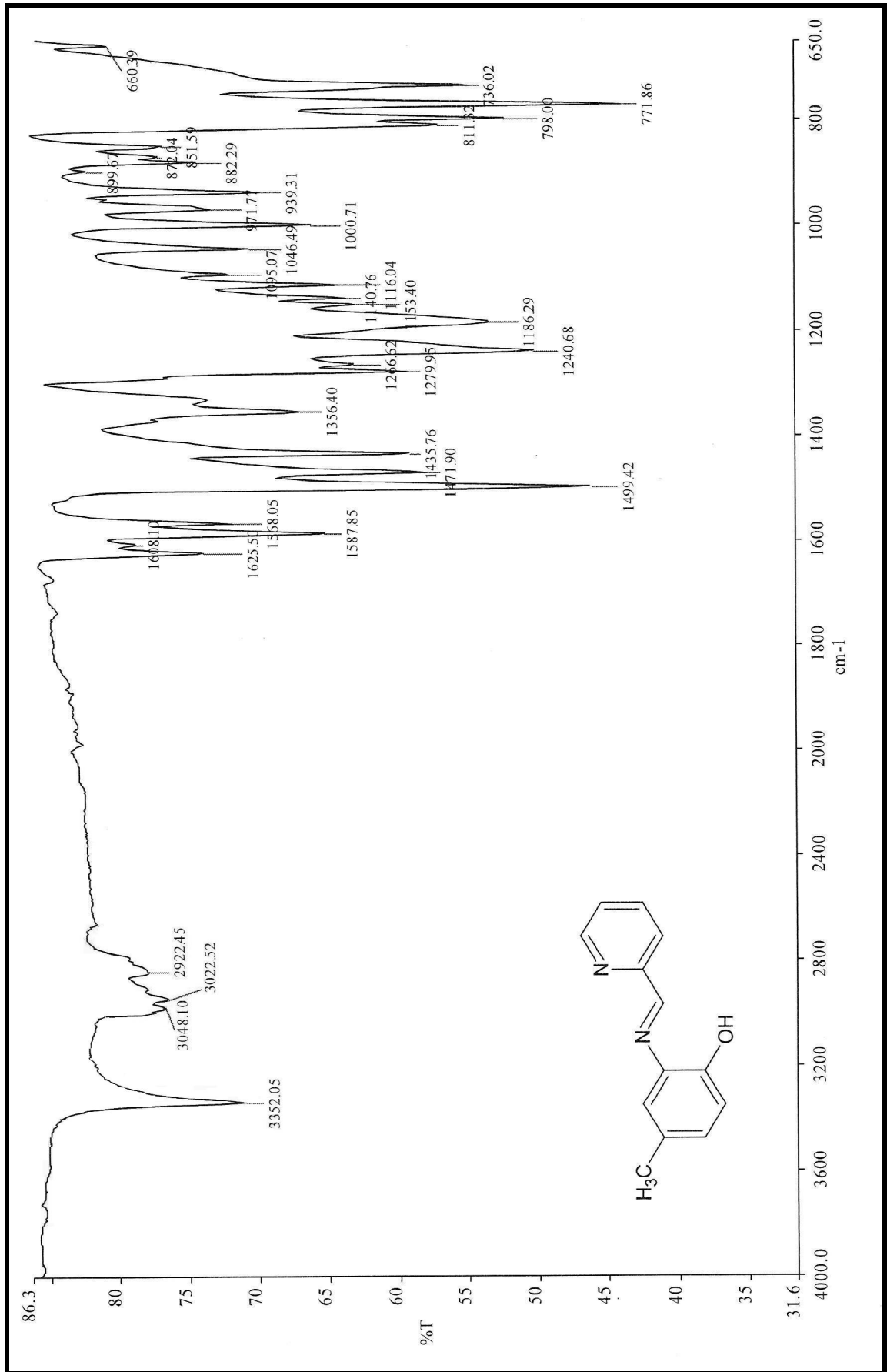
UV (CHCl₃) : λ_{max} 276.0 ve 372.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3352 (fenol, O–H gerilimi), 3048 ve 3022 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2922 (alifatik C–H gerilimi), 1625 (imin, C=N– gerilimi), 1587 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1568 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1356 (–C–N=C gerilimi), 1240, 1186 ve 1153 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 851 ve 771 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{–1}.

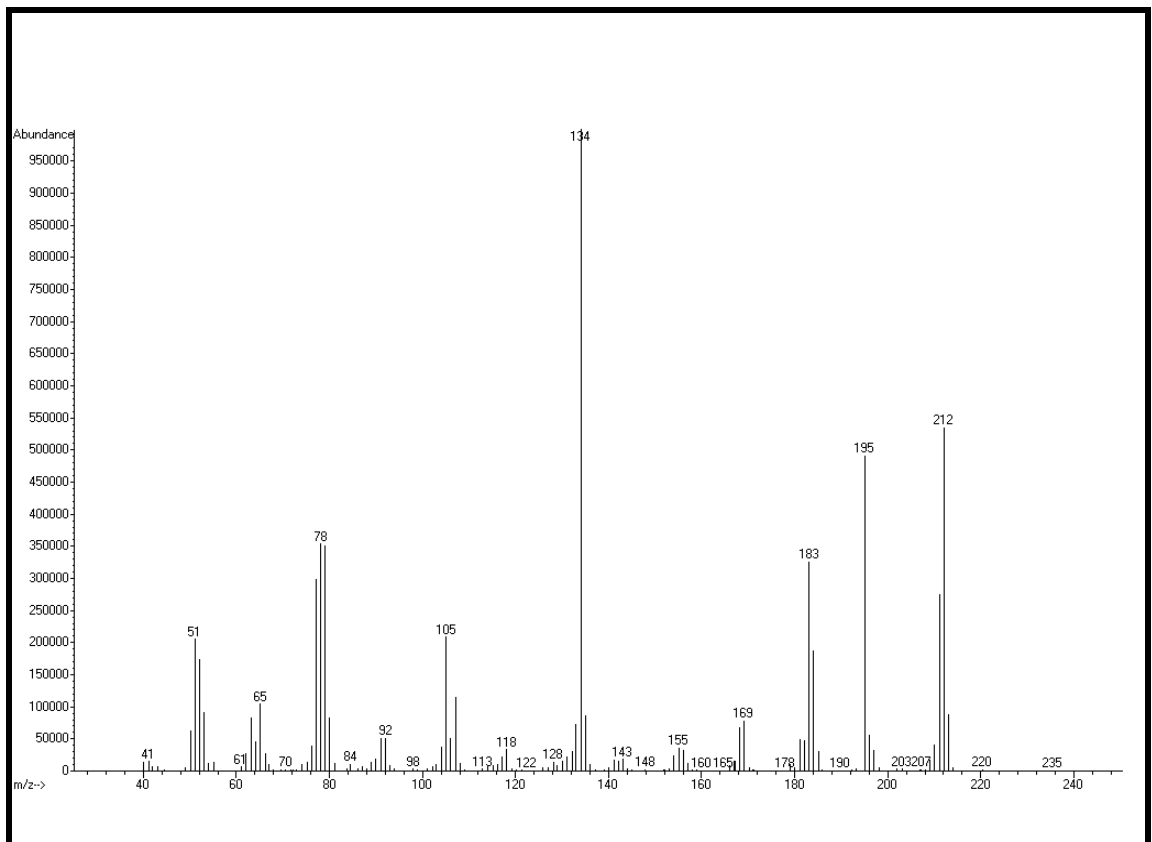
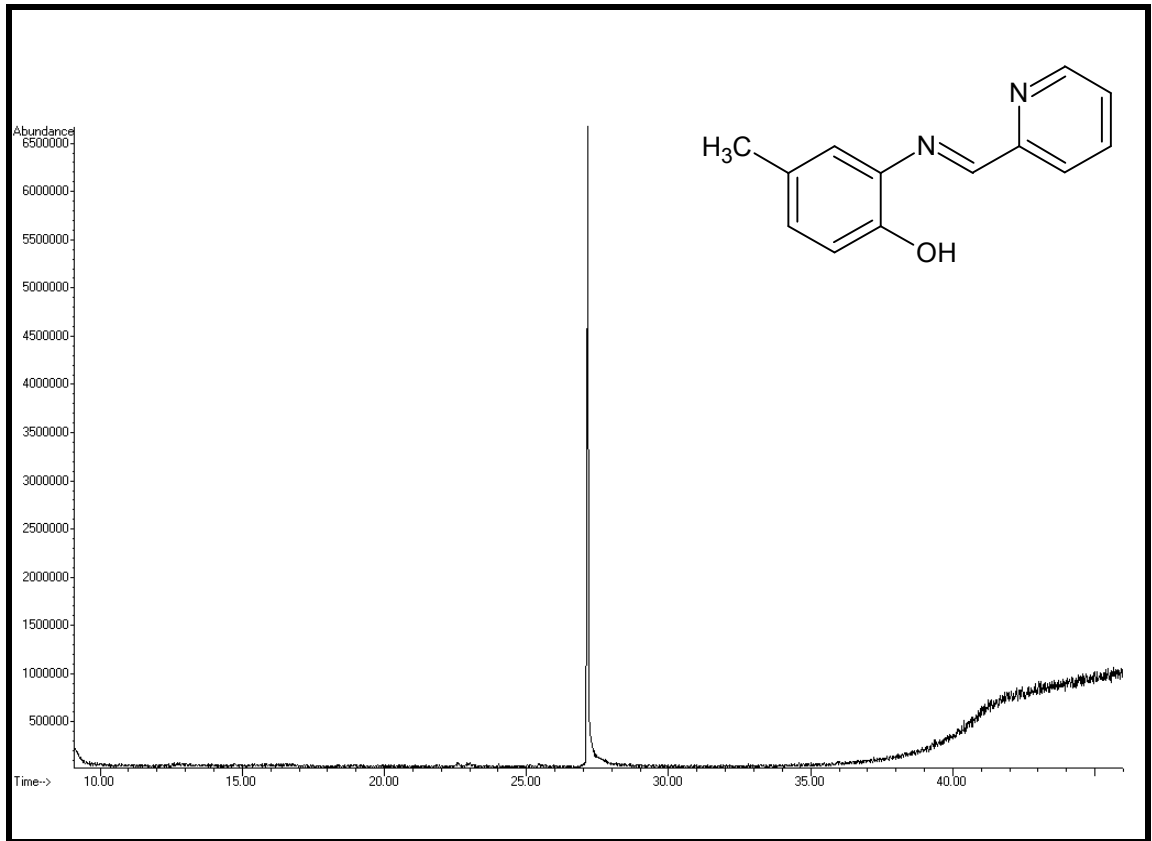
MS m/z (%): 212 (M^+ , 55), 195 (M-OH, 42), 183 (M-HCN, 33), 134 (M-C₅H₄N, 100), 79 (C₅H₄N, 37).



Şekil 6.14 Bileşik 4'ün UV spektrumu (CHCl₃)



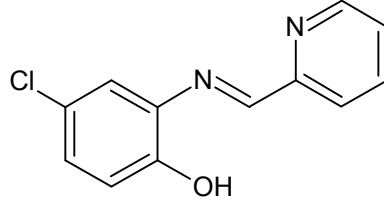
Şekil 6.15 Bileşik 4'ün FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.16 Bileşik 4'ün GC-MS spektrumu

6.3.3 4-Kloro-2-{{(E)-piridin-2-ilmetiliden}amino}fenol (Bileşik 5)

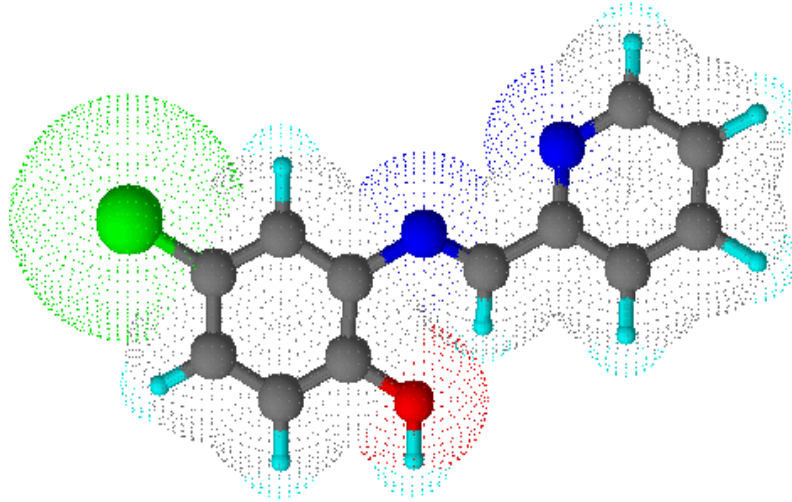
(E)-4-Kloro-2-(piridin-2-ilmetilenamino)fenol



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.715 g (5.0 mmol) 2-amino-4-klorofenol ile 0.535 g (5.0 mmol) piridin-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.73 g (% 63), açık turuncu toz kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 135–136 °C



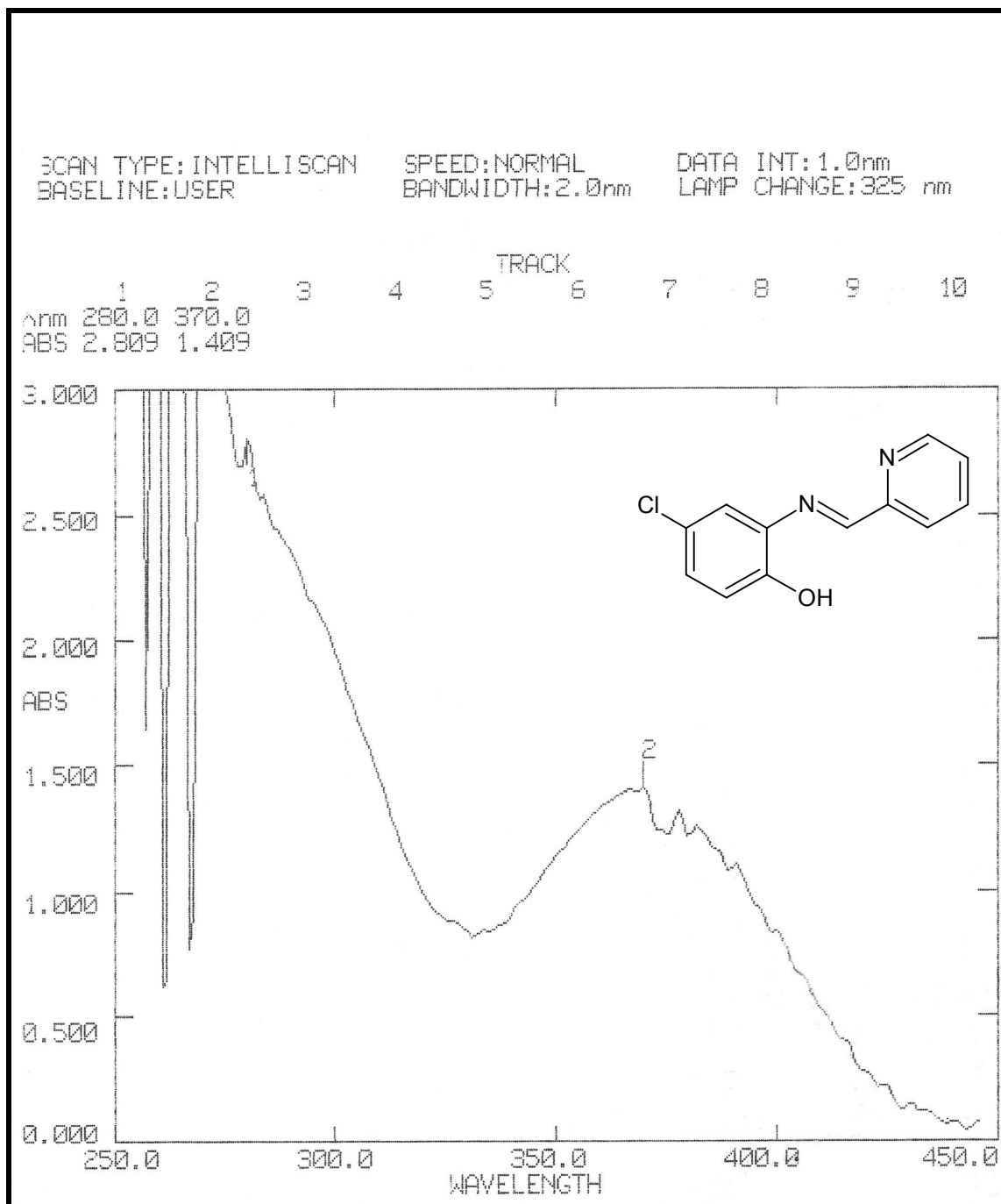
Şekil 6.17 Bileşik 5'in moleküler modeli

6.3.3.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

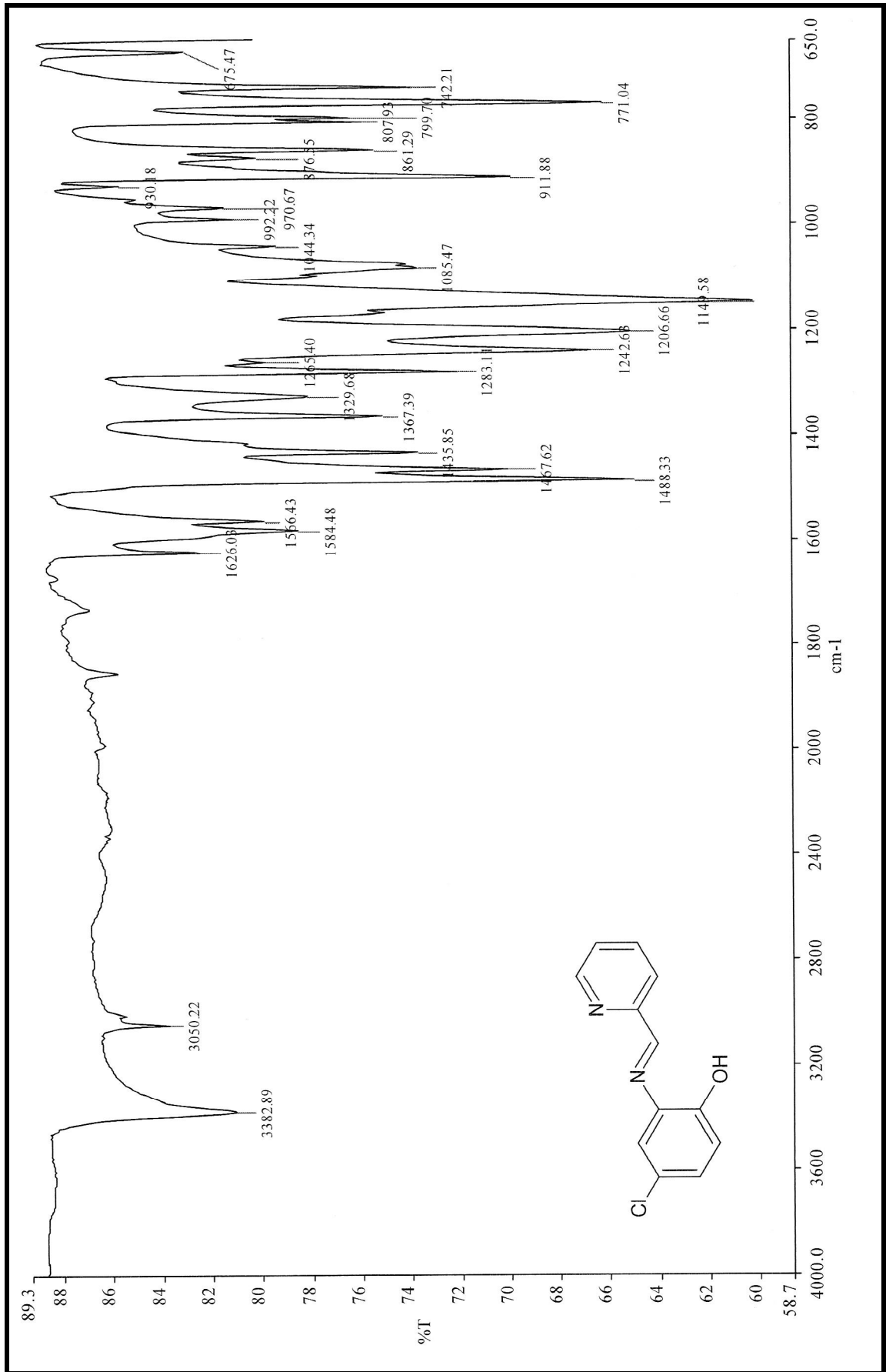
UV (CHCl₃) : λ_{max} 280.0 ve 370.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3382 (fenol, O–H gerilimi), 3050 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1626 (imin, C=N– gerilimi), 1584 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1566 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1367 (–C–N=C gerilimi), 1242, 1206 ve 1149 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 861 ve 771 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{–1}.

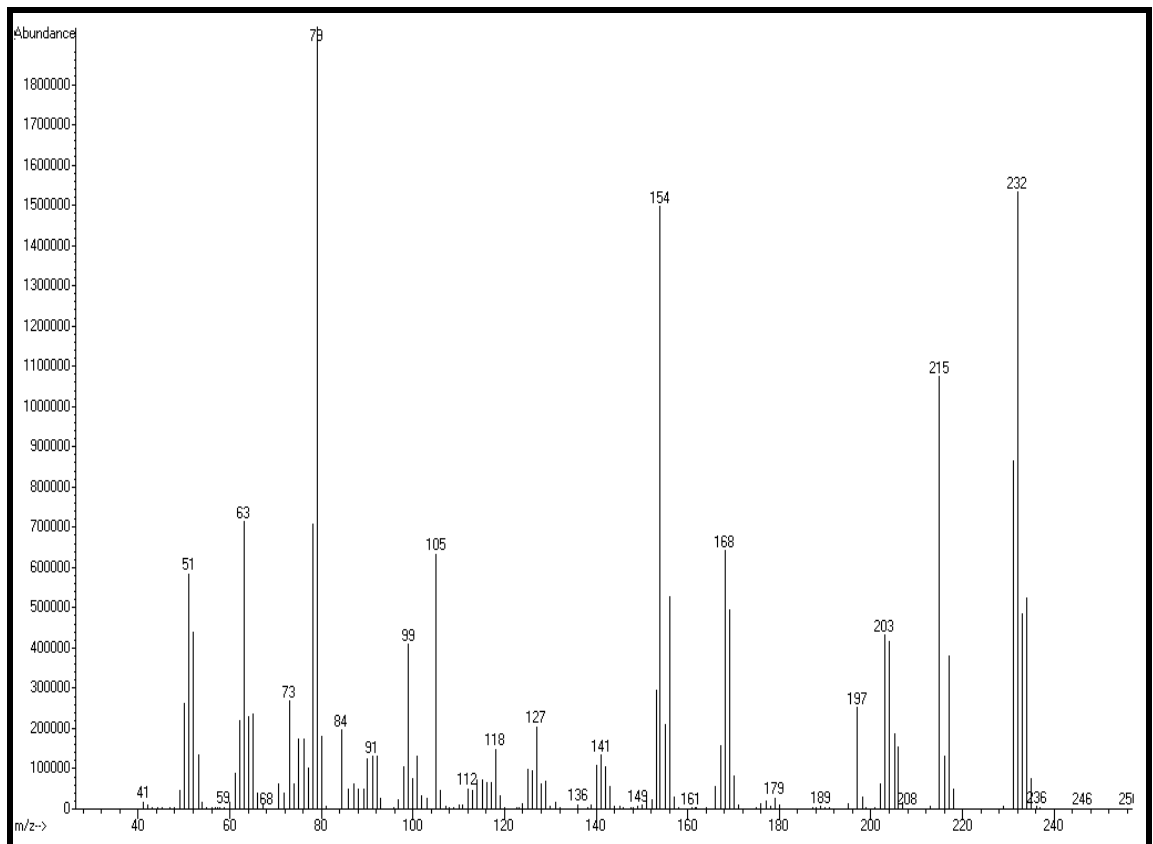
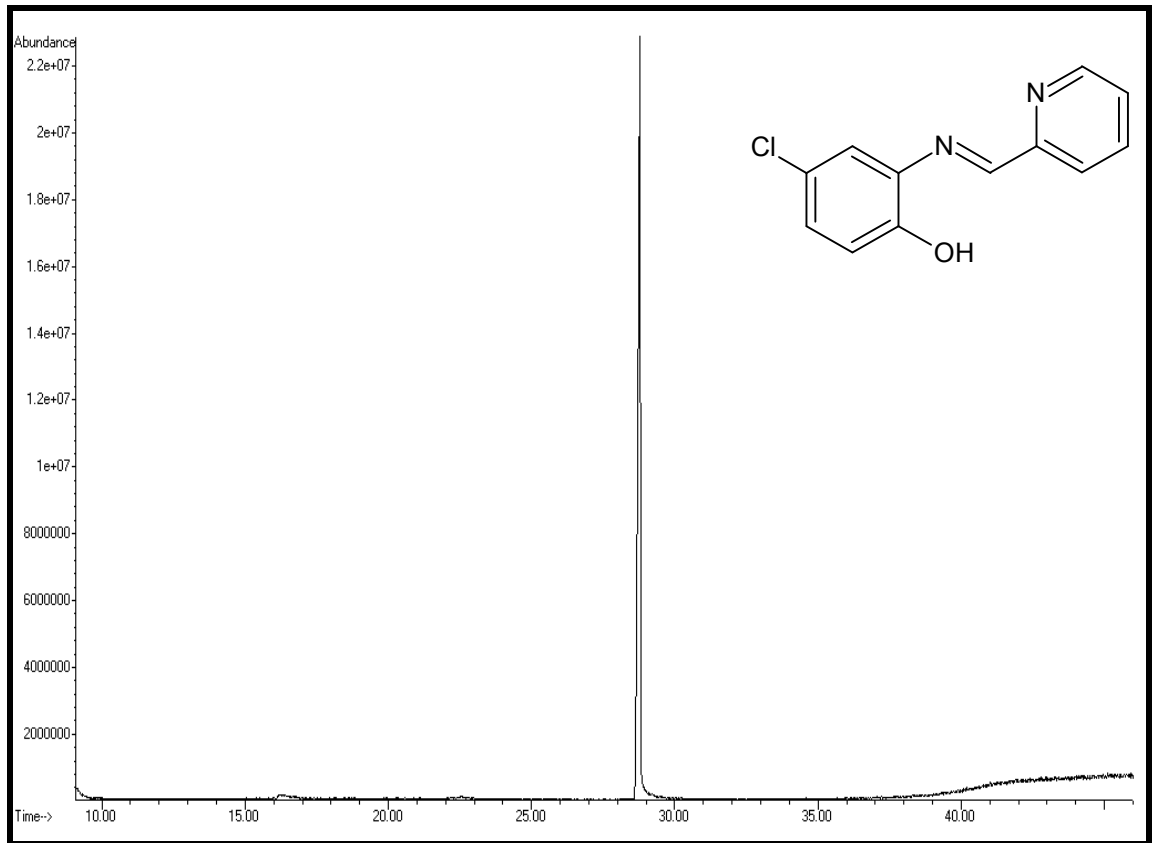
MS m/z (%): 232 (M^+ , 80), 215 (M-OH, 55), 203 (M-HCN, 20), 197 (M-Cl, 17), 154 (M-C₅H₄N, 75), 79 (C₅H₄N, 100).



Şekil 6.18 Bileşik 5'in UV spektrumu (CHCl₃)



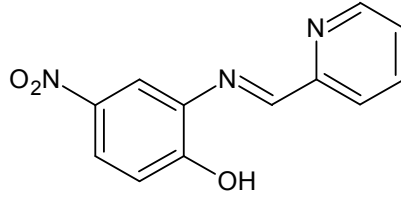
Şekil 6.19 Bileşik 5'in FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.20 Bileşik 5'in GC-MS spektrumu

6.3.4 4-Nitro-2-[(*E*)-piridin-2-ilmetiliden]amino}fenol (Bileşik 6)

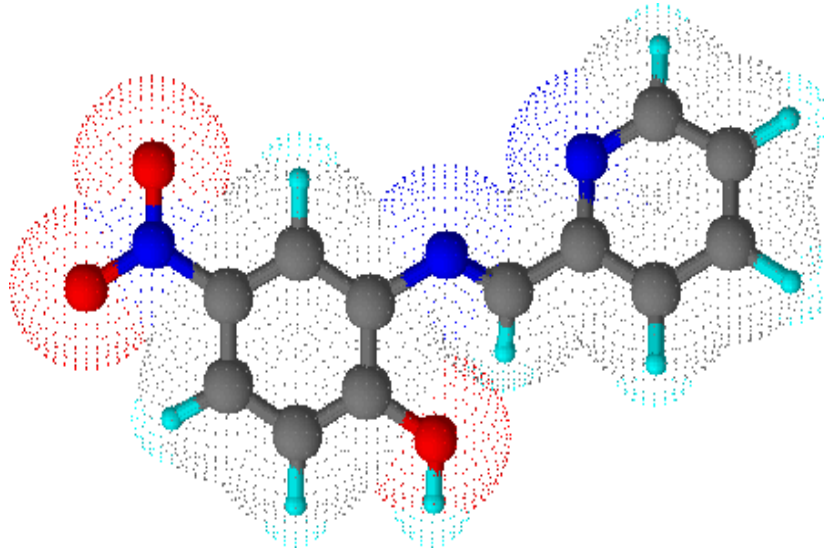
(*E*)-4-Nitro-2-(piridin-2-ilmetilenamino)fenol



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.77 g (5.0 mmol) 2-amino-4-nitrofenol ile 0.535 g (5.0 mmol) piridin-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

1.05 g (% 86), açık sarı iğne kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 196–197 °C



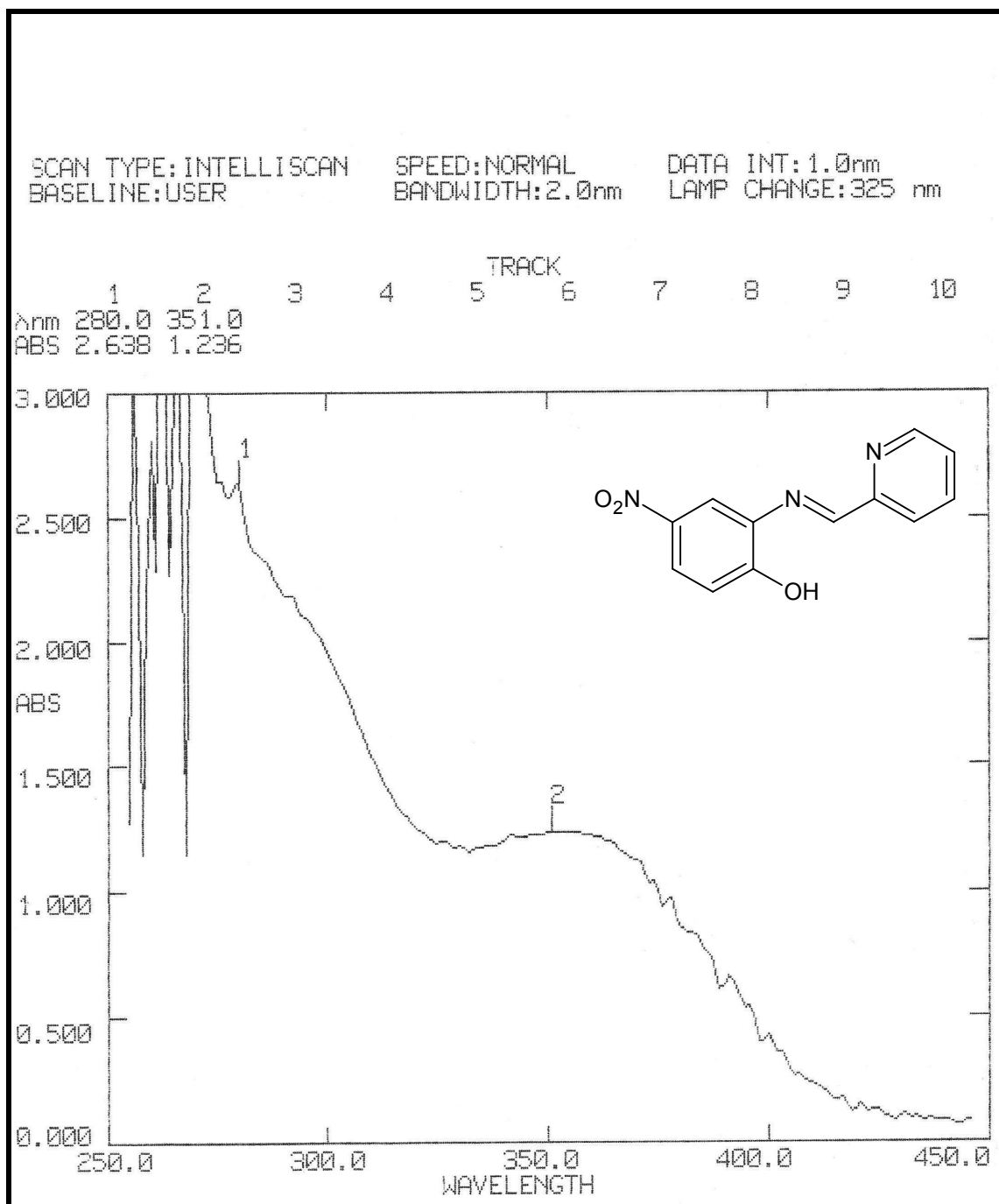
Şekil 6.21 Bileşik 6'nın moleküler modeli

6.3.4.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

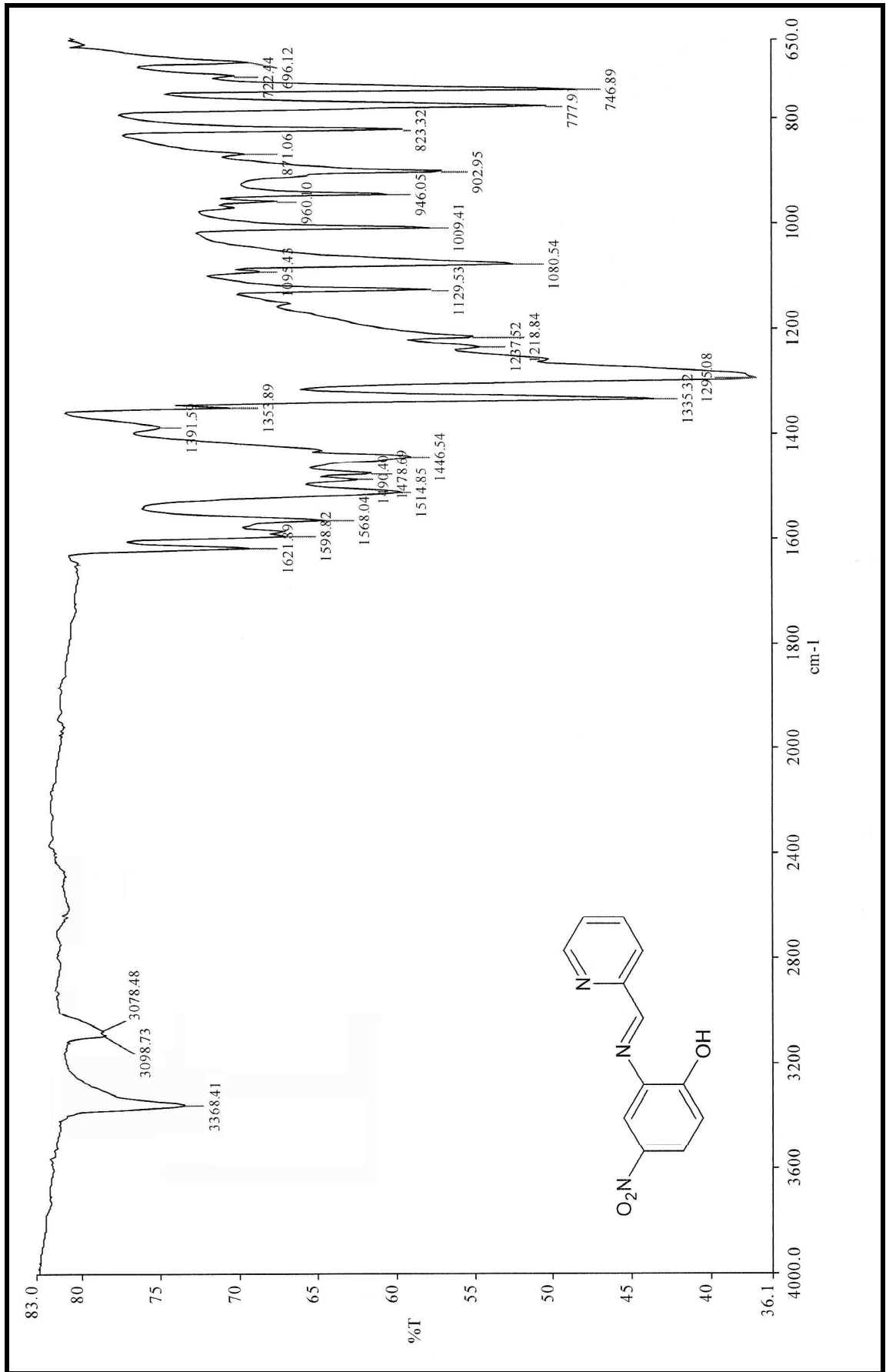
UV (CHCl₃) : λ_{max} 280.0 ve 351.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3368 (fenol, O–H gerilimi), 3098 ve 3078 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1621 (imin, C=N– gerilimi), 1598 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1568 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1353 (–C–N=C gerilimi), 1237, 1218 ve 1129 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 871 ve 777 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{–1}.

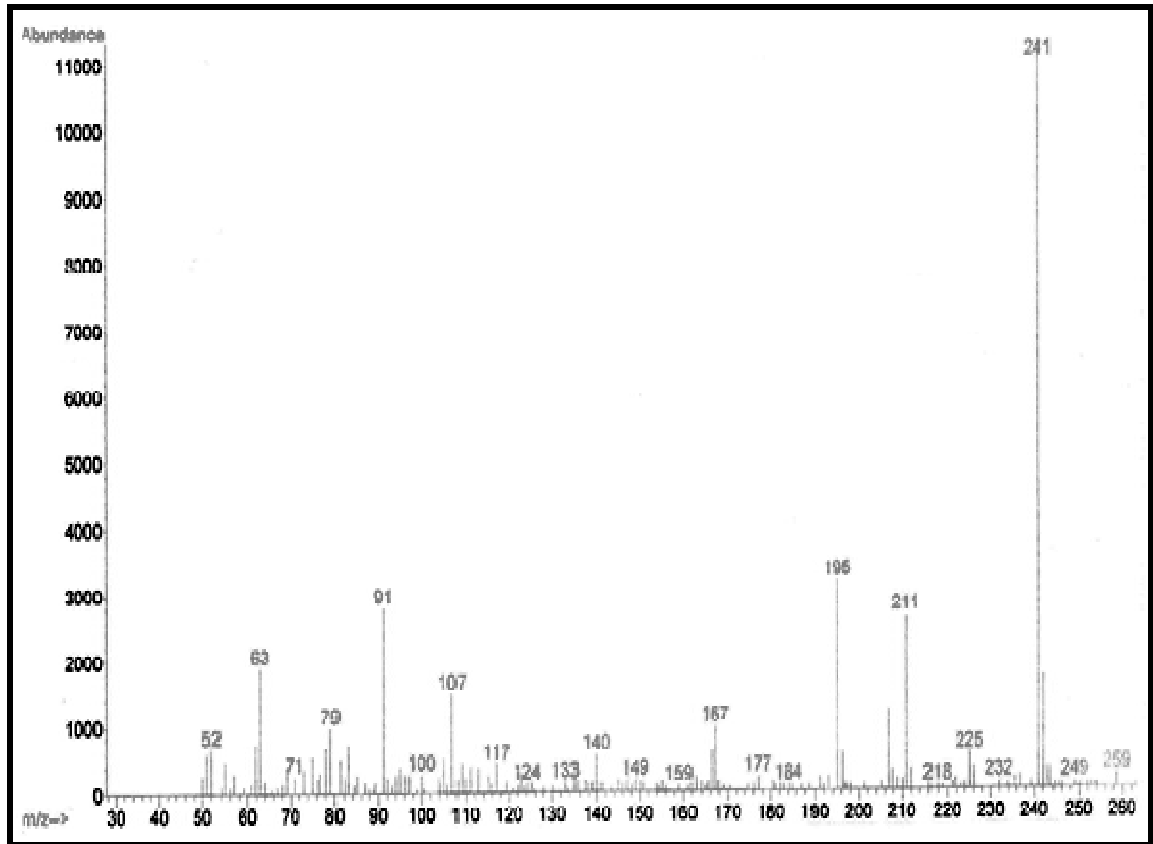
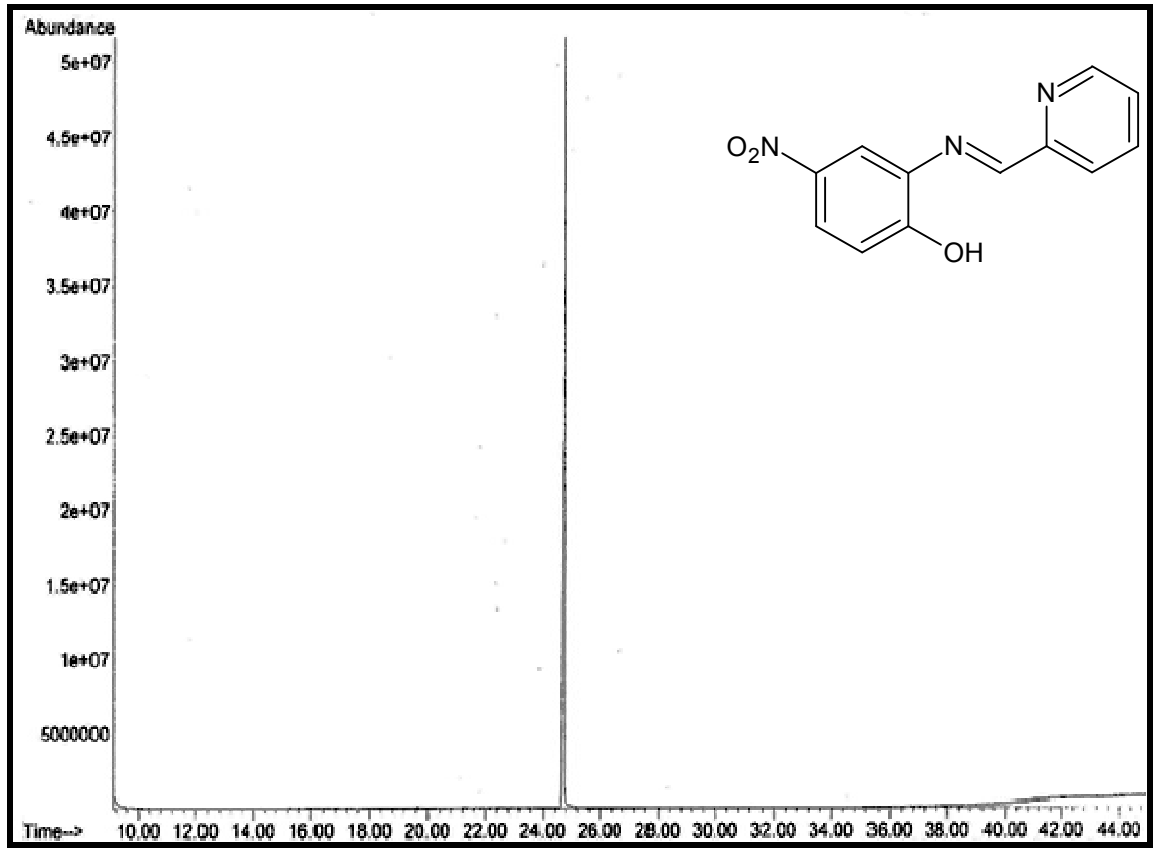
MS m/z (%): 241 (M-2, 100), 225 (M-OH, 10), 211 (28), 195 (M-NO₂, 29), 167 (M-C₅H₄N, 10), 79 (C₅H₄N, 10)



Şekil 6.22 Bileşik 6'nın UV spektrumu (CHCl₃)



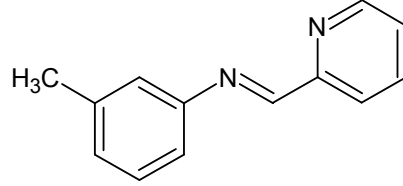
Şekil 6.23 Bileşik 6'nın FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.24 Bileşik 6'nın GC-MS spektrumu

6.3.5 3-Metil-*N*-[(*E*)-piridin-2-ilmetiliden]anilin (Bileşik 7)

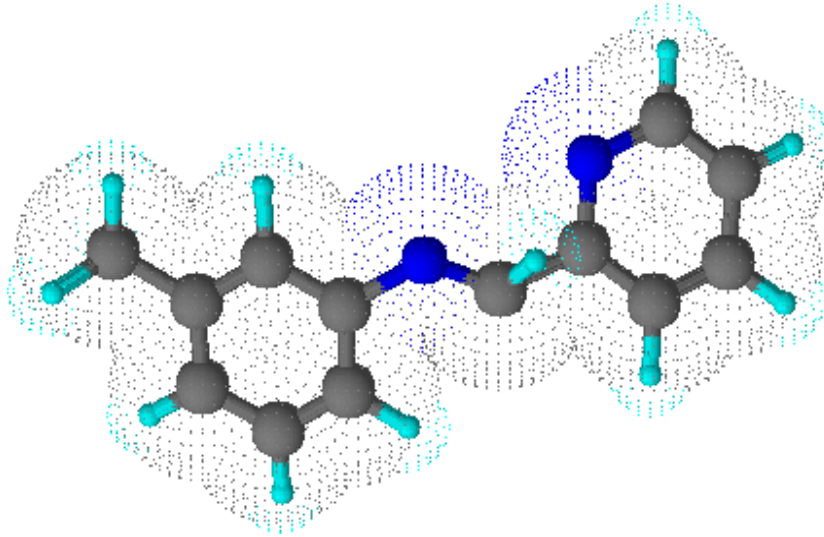
(*E*)-3-Metil-*N*-(piridin-2-ilmetilen)anilin



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.535 g (5.0 mmol) m-metilanilin ile 0.535 g (5.0 mmol) piridin-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.69 g (% 71), turuncu tabaka kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 48–50 °C



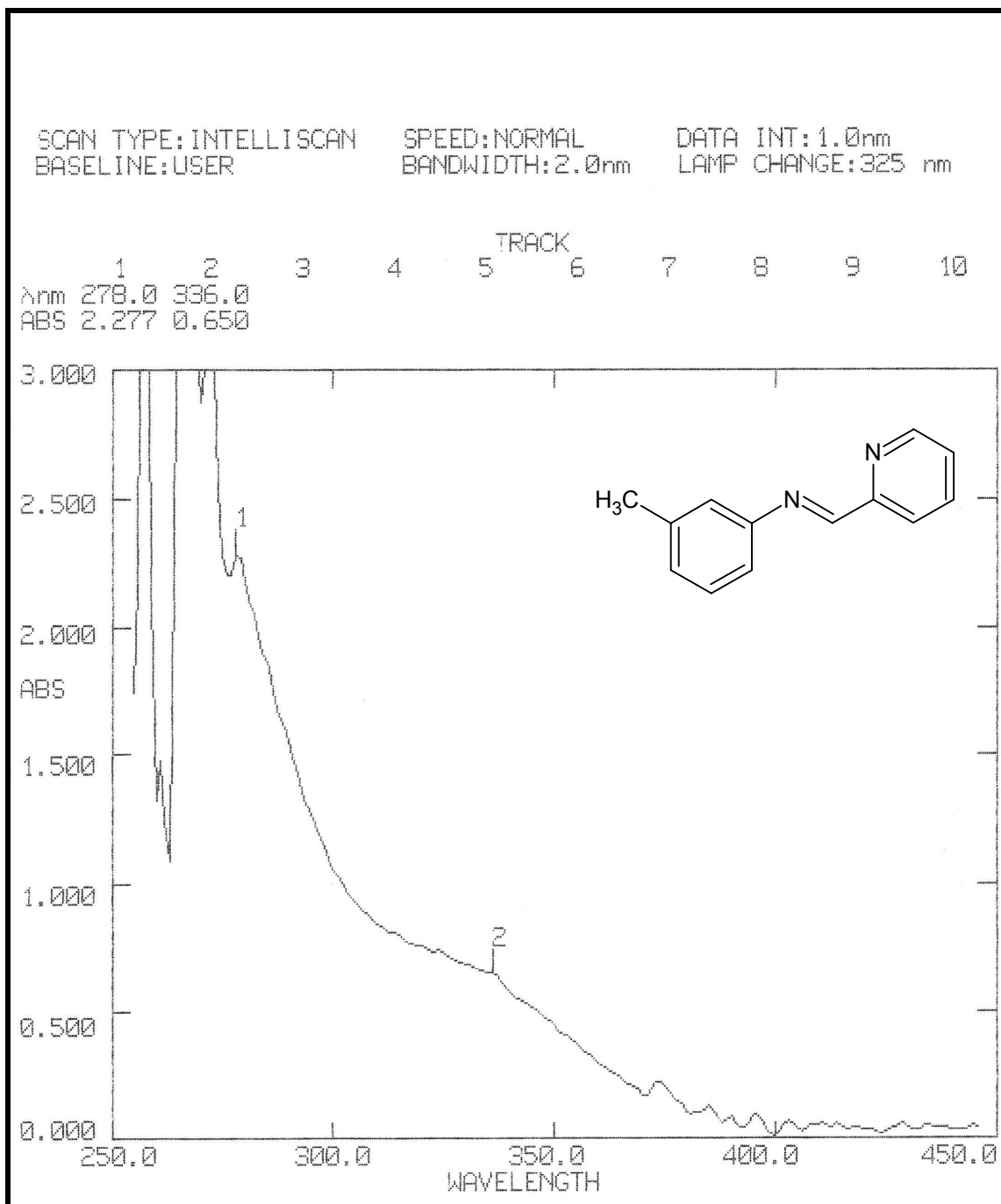
Şekil 6.25 Bileşik 7'nin moleküler modeli

6.3.5.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

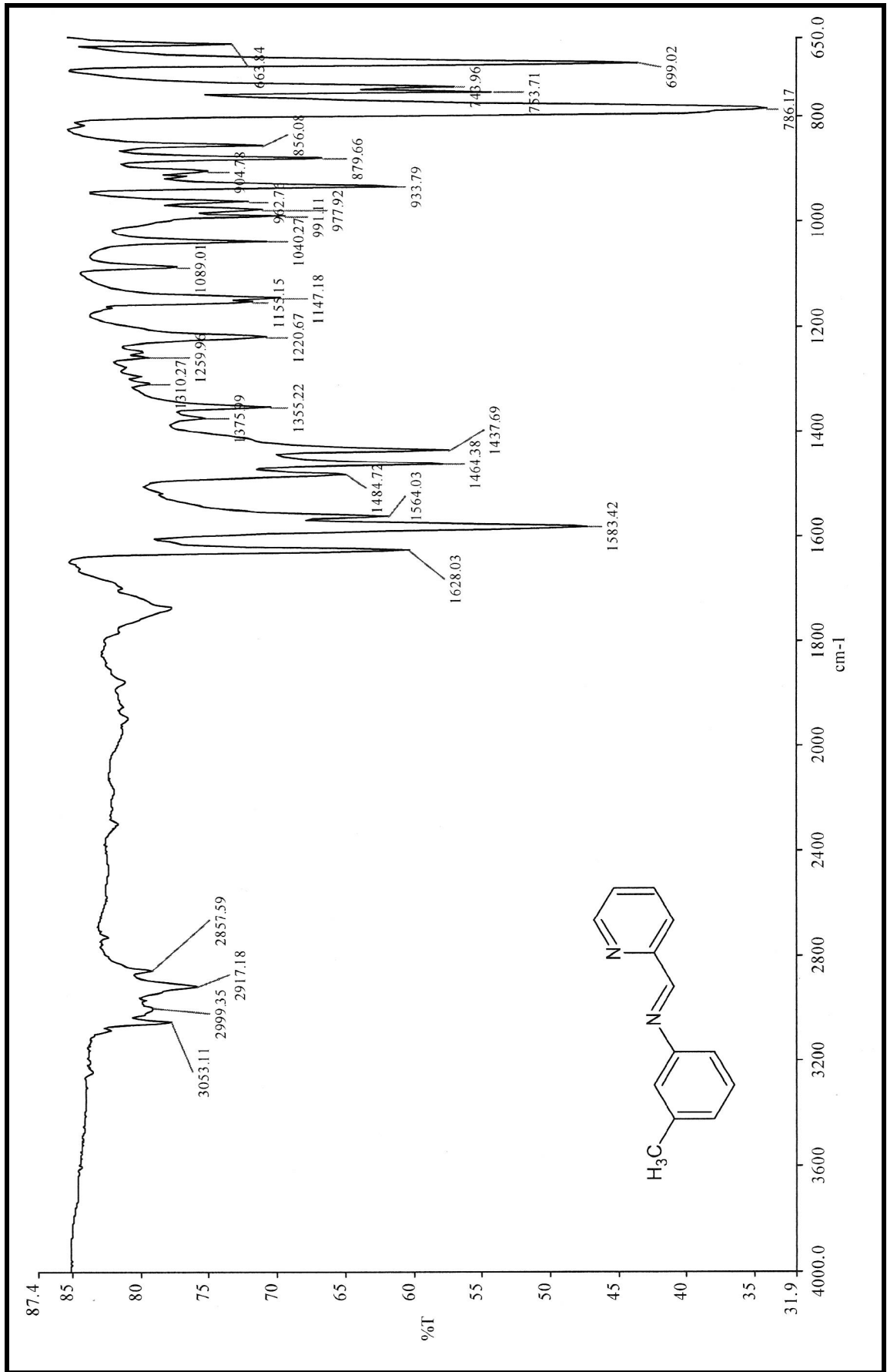
UV (CHCl₃) : λ_{max} 278.0 ve 336.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3053 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2917 (alifatik C–H gerilimi), 1628 (imin, C=N– gerilimi), 1583 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1564 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1355 (–C–N=C gerilimi), 1259 ve 1147 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 856 ve 786 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{–1}.

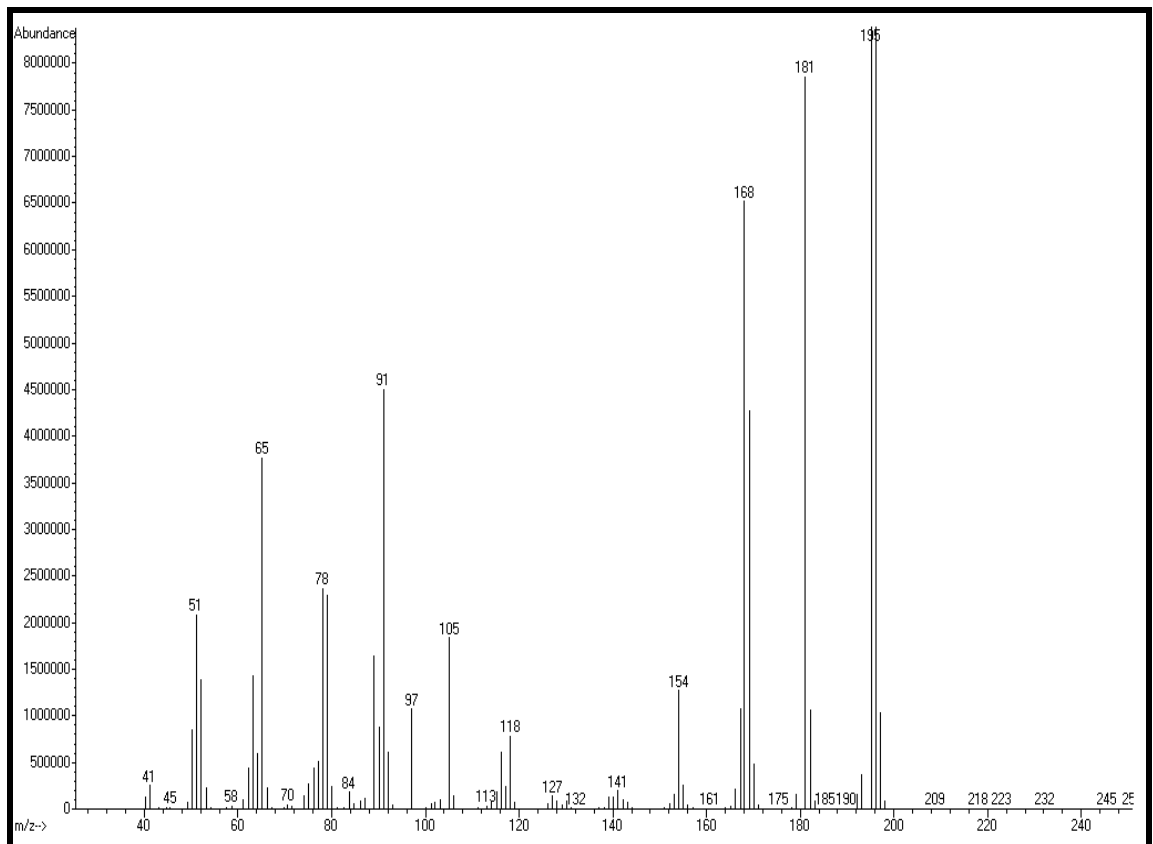
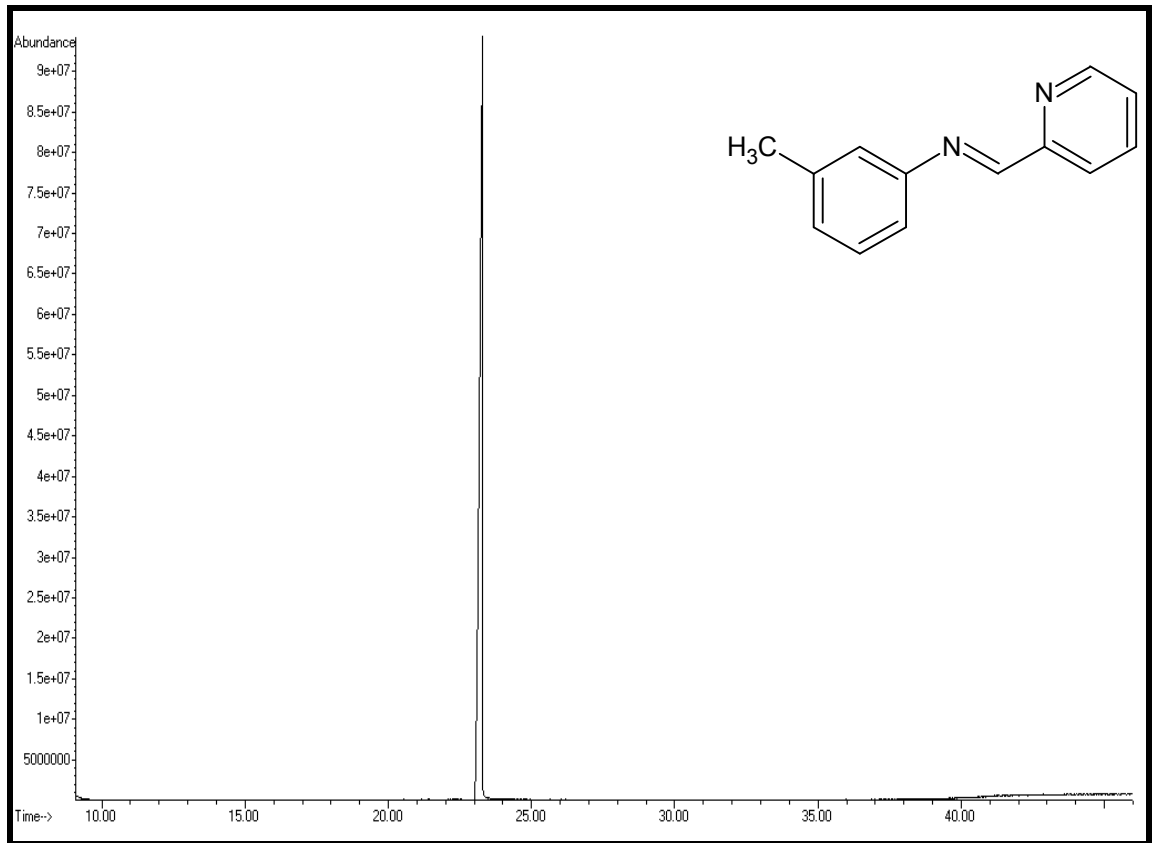
MS m/z (%) : 196 (M^+ , 100), 195 ($M-1$, 100), 181 ($M-CH_3$, 94), 168 ($M-HCN$, 81), 118 ($M-C_5H_4N$, 13), 91 ($4-CH_3-C_6H_4$, 57), 78 (C_5H_4N , 31).



Şekil 6.26 Bileşik 7'nin UV spektrumu ($CHCl_3$)



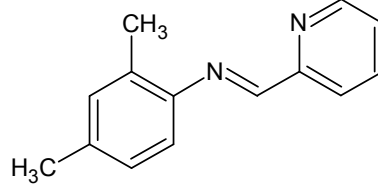
Şekil 6.27 Bileşik 7'nin FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.28 Bileşik 7'nin GC-MS spektrumu

6.3.6 2,4-Dimetil-*N*-[(*E*)-piridin-2-ilmetiliden]anilin (Bileşik 8)

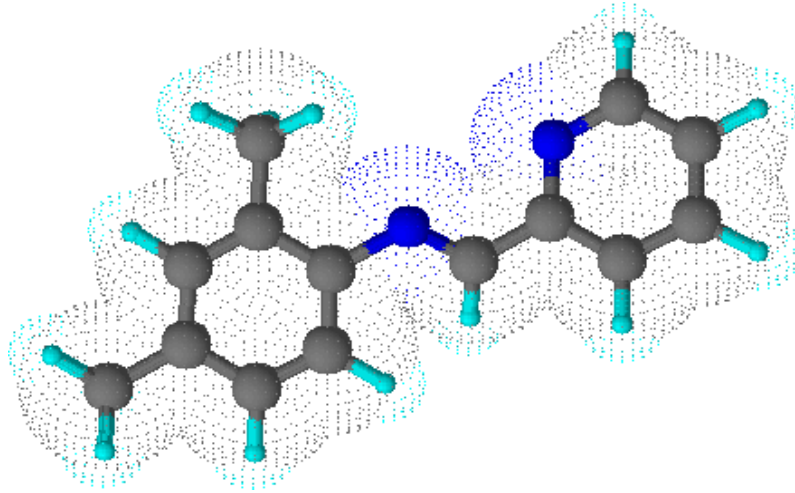
(*E*)-2,4-Dimetil-*N*-(piridin-2-ilmetilen)anilin



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.605 g (5.0 mmol) 2,4-dimetilanilin ile 0.535 g (5.0 mmol) piridin-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.75 g (% 71), sarımsı krem çubuk kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 68–69 °C



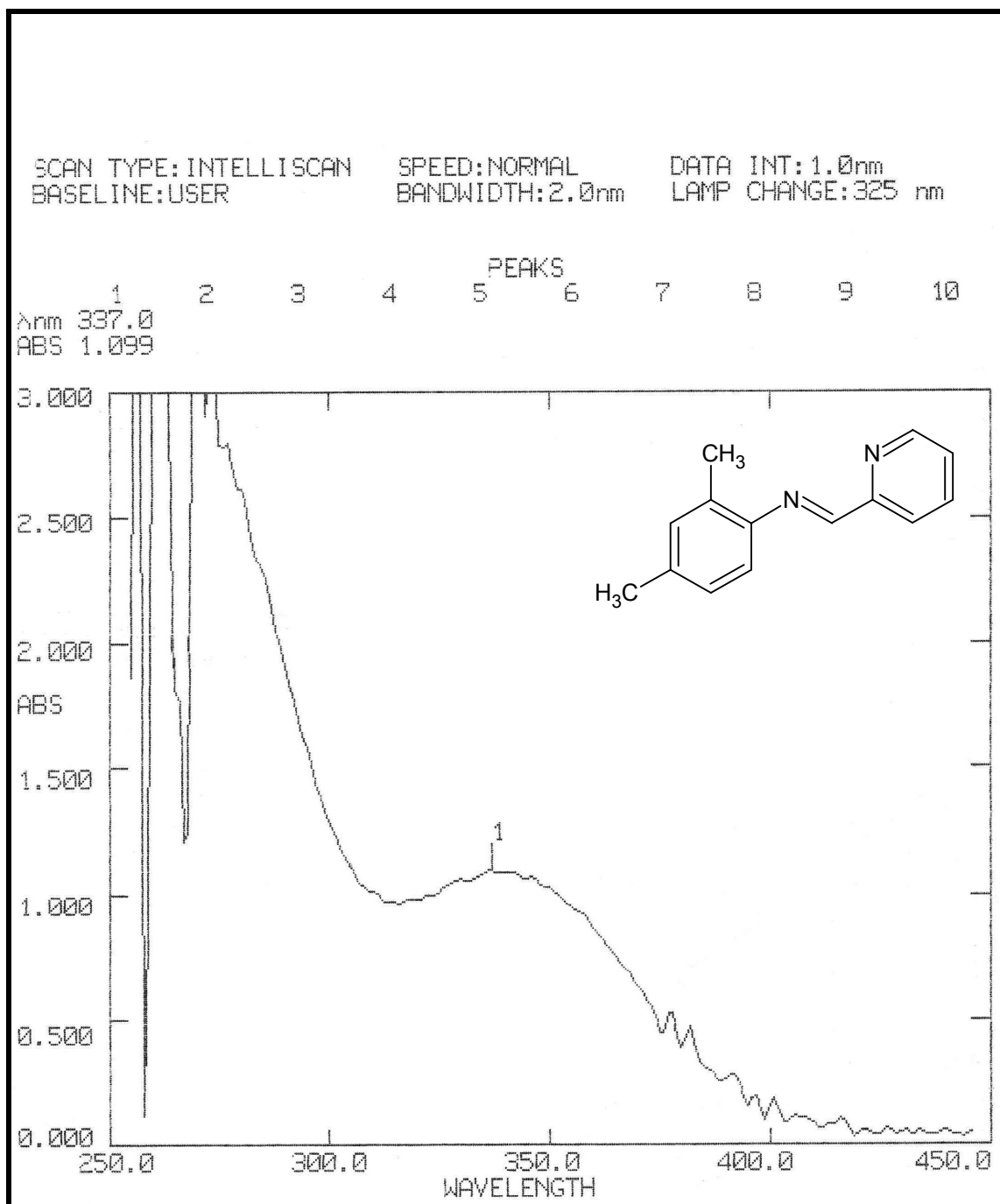
Şekil 6.29 Bileşik 8'in moleküler modeli

6.3.6.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

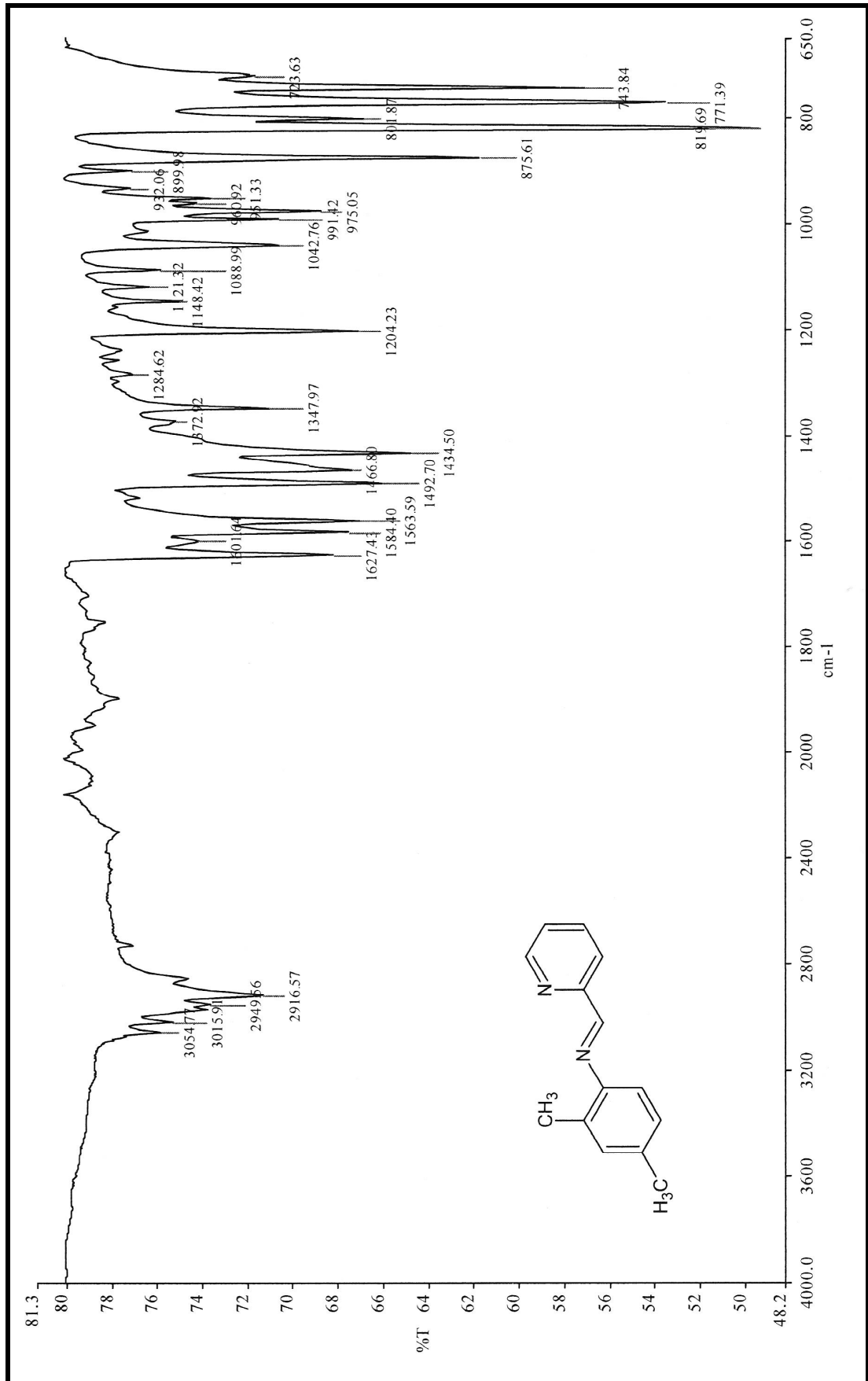
UV (CHCl₃) : λ_{max} 337.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3054 ve 3015 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2949 (alifatik C–H gerilimi), 1627 (imin, C=N– gerilimi), 1584 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1563 (heteroaromatik halka C=N gerilimi), 1347 (–C–N=C gerilimi), 1204 ve 1148 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 875 ve 771 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{–1}.

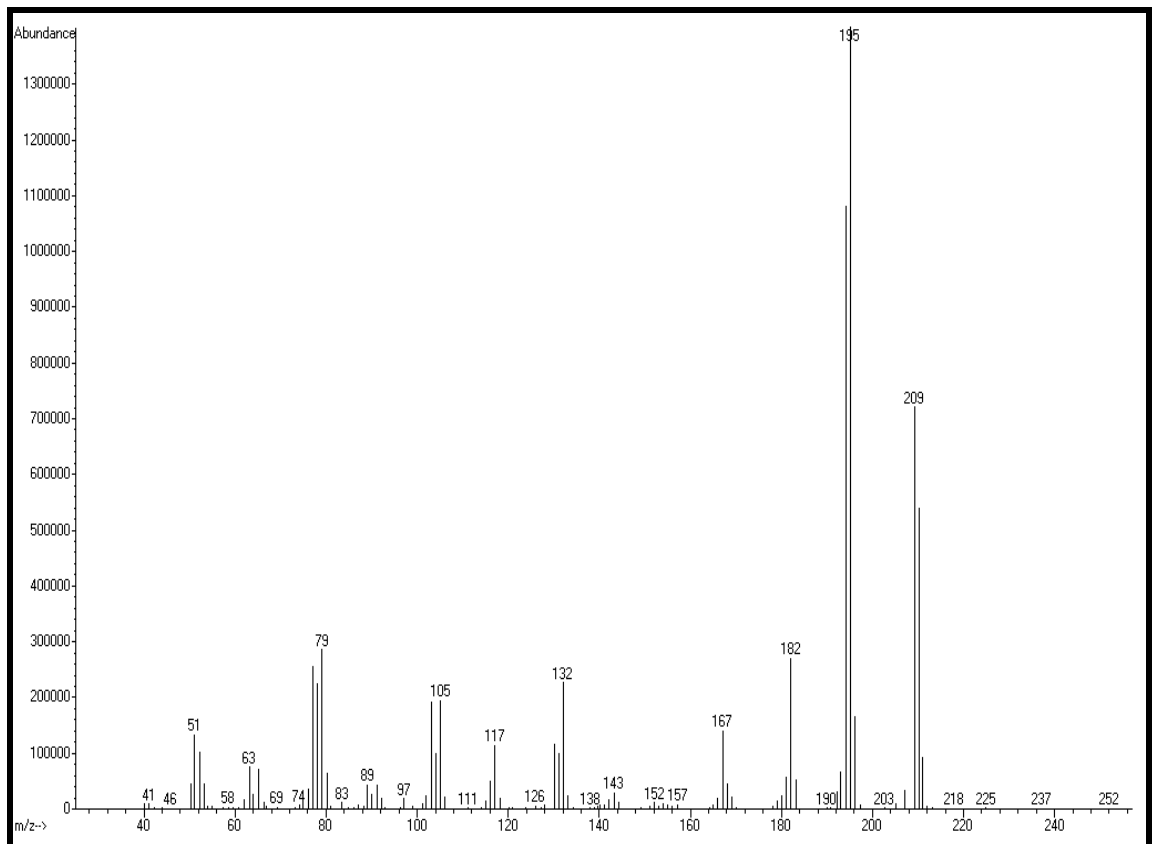
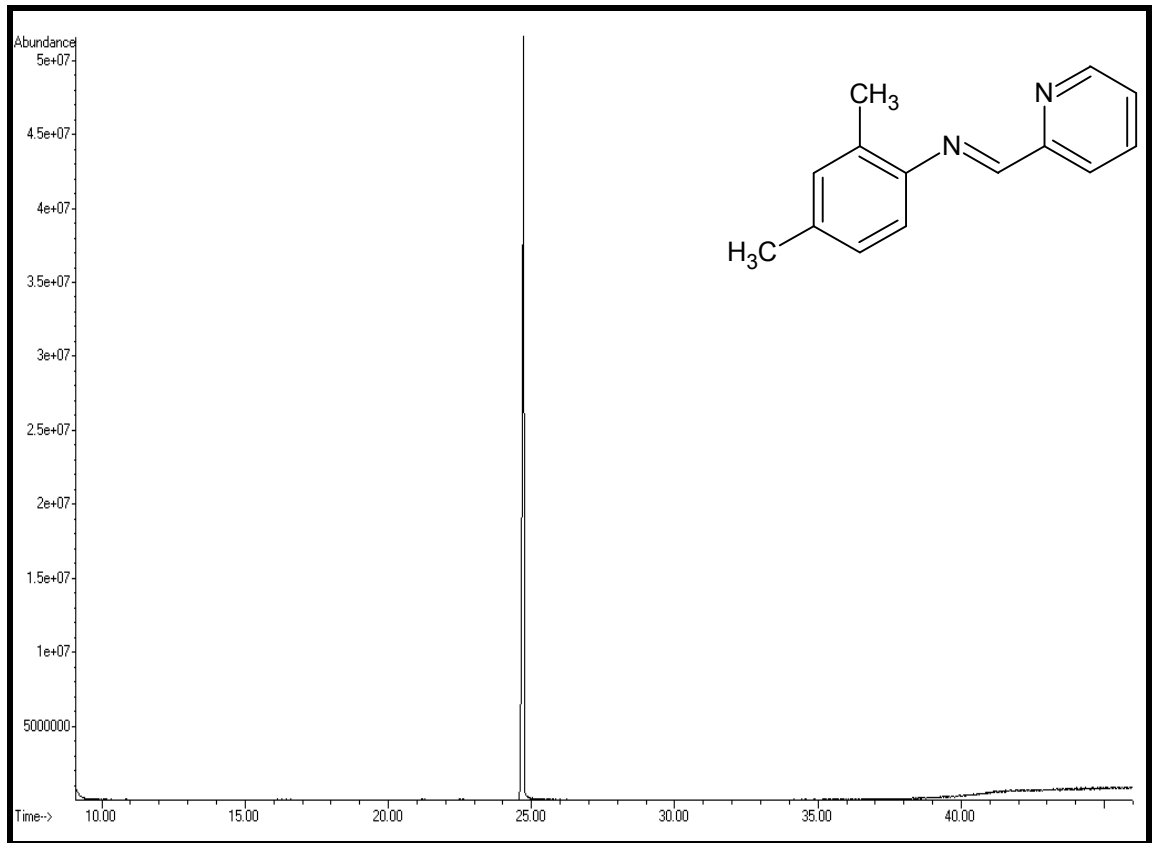
MS m/z (%): 210 (M^+ , 41), 209 ($M-1$, 55), 195 ($M-CH_3$, 100), 182 ($M-HCN$, 22), 132 ($M-C_5H_4N$, 24), 79 (C_5H_4N , 23).



Şekil 6.30 Bileşik 8'in UV spektrumu ($CHCl_3$)



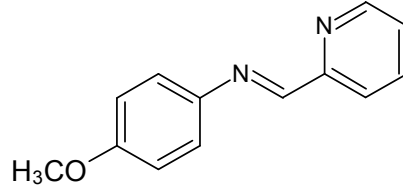
Şekil 6.31 Bileşik 8'in FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.32 Bileşik 8'in GC-MS spektrumu

6.3.7 4-Metoksi-*N*-[(*E*)-piridin-2-ilmetiliden]anilin (Bileşik 9)

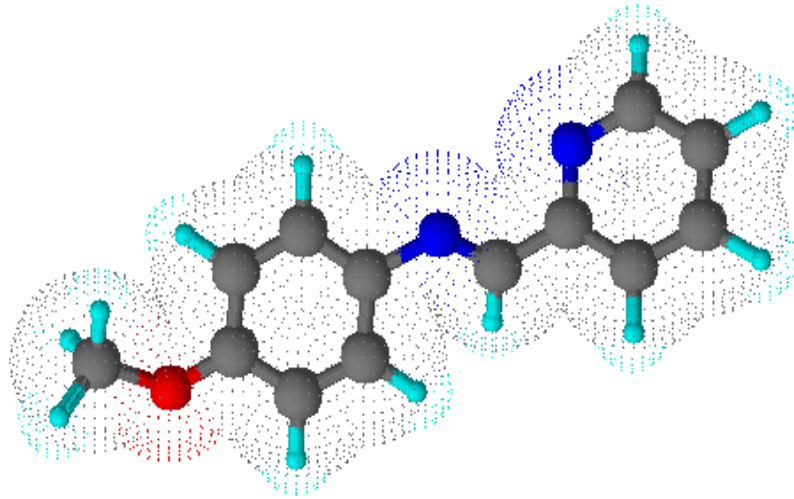
(*E*)-4-Metoksi-*N*-(piridin-2-ilmetilen)anilin



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.615 g (5.0 mmol) p-metoksianilin ile 0.535 g (5.0 mmol) piridin-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.80 g (% 75), açık sarı tabaka kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 42–43 °C



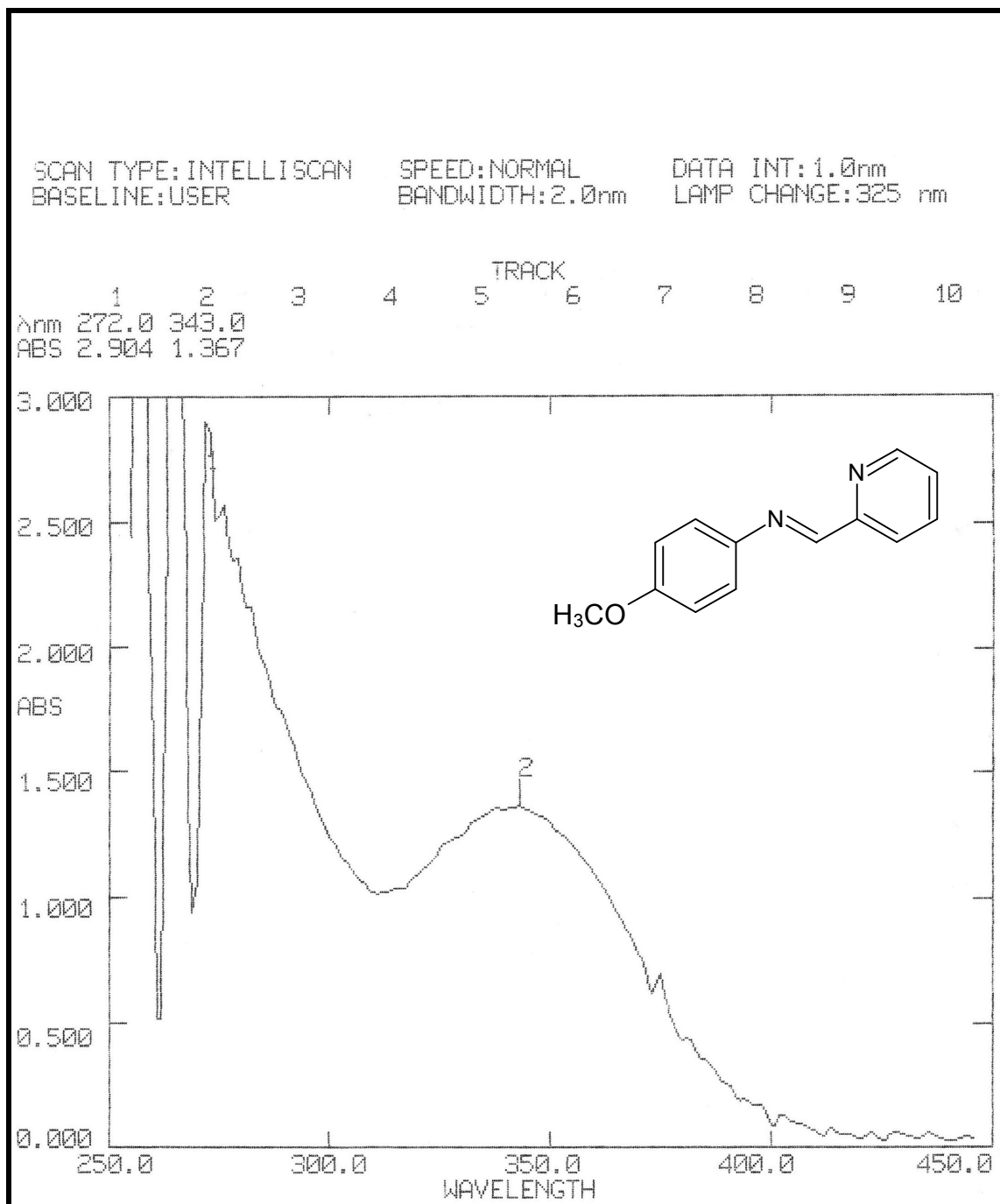
Şekil 6.33 Bileşik 9'un moleküler modeli

6.3.7.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

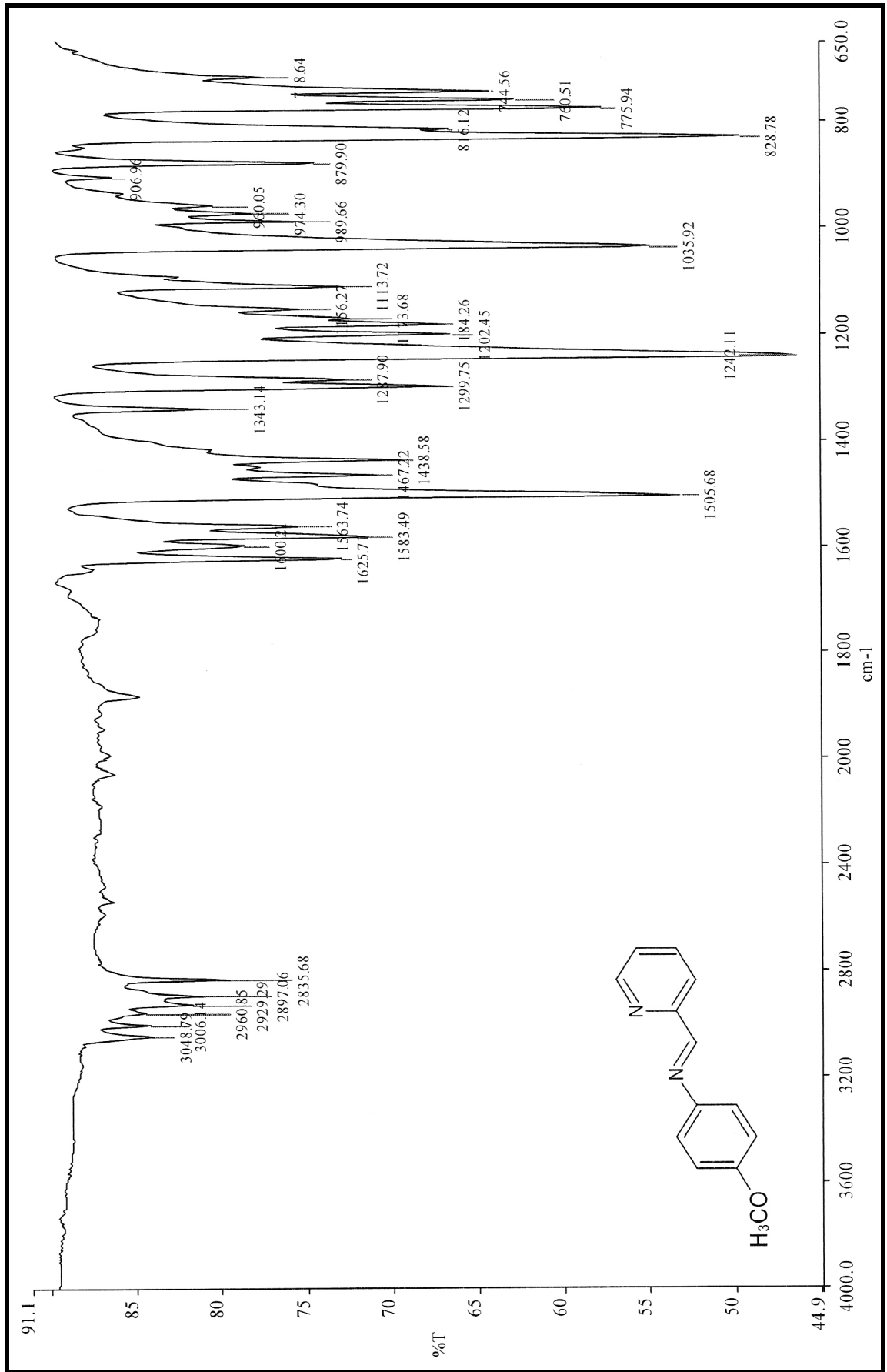
UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 272.0 ve 343.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3048 ve 3006 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2929 (alifatik C–H gerilimi), 1625 (imin, C=N– gerilimi), 1583 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1563 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1343 (–C–N=C gerilimi), 1242, 1184 ve 1156 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 879 ve 775 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{–1}.

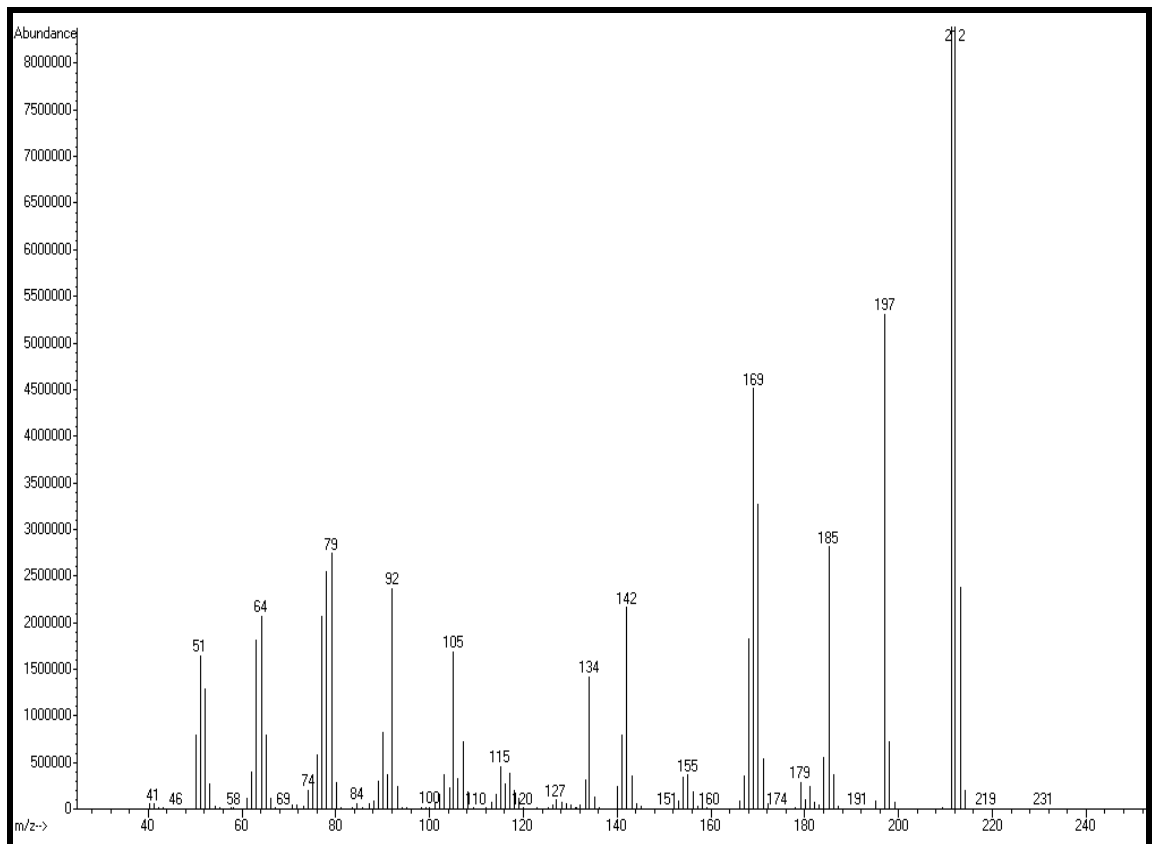
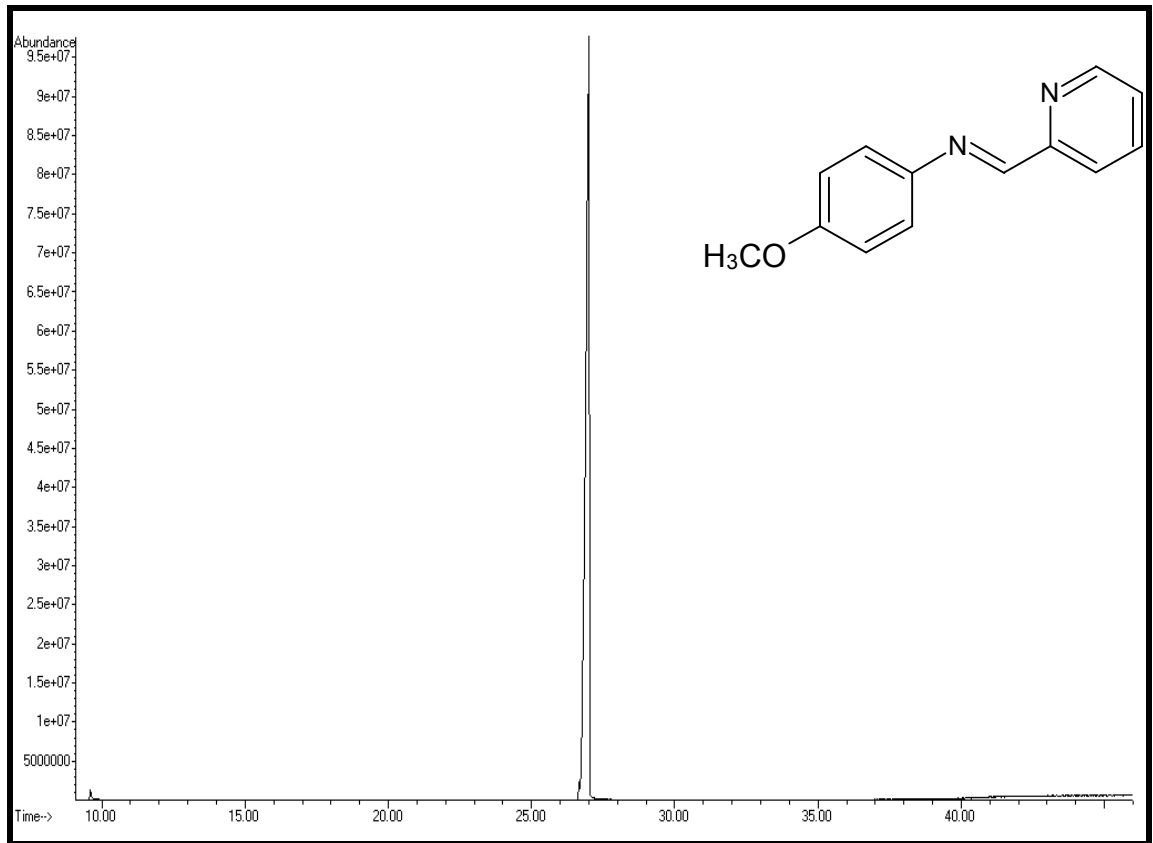
MS m/z (%): 212 (M^+ , 100), 197 ($M-CH_3$, 66), 185 ($M-HCN$, 38), 134 ($M-C_5H_4N$, 19), 79 (C_5H_4N , 35)



Şekil 6.34 Bileşik 9'un UV spektrumu ($CHCl_3$)



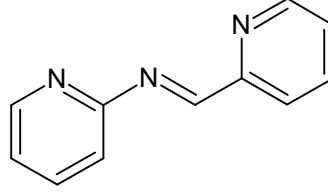
Şekil 6.35 Bileşik 9'un FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.36 Bileşik 9'un GC-MS spektrumu

6.3.8 *N*-[(*E*)-Piridin-2-ilmetiliden]piridin-2-amin (Bileşik 10)

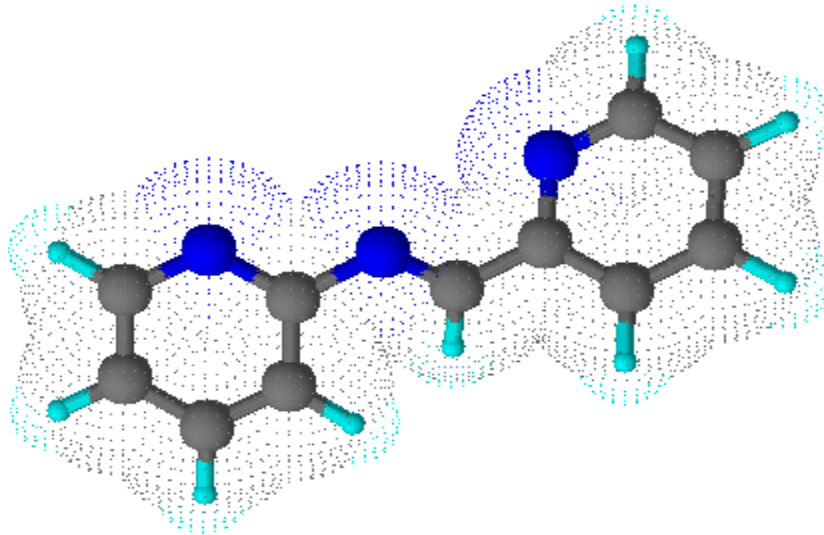
(*E*)-*N*-(Piridin-2-ilmetilen)]piridin-2-amin



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.470 g (5.0 mmol) 2-aminopiridin ile 0.535 g (5.0 mmol) piridin-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.66 g (% 72), bej tabaka kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 116–117 °C



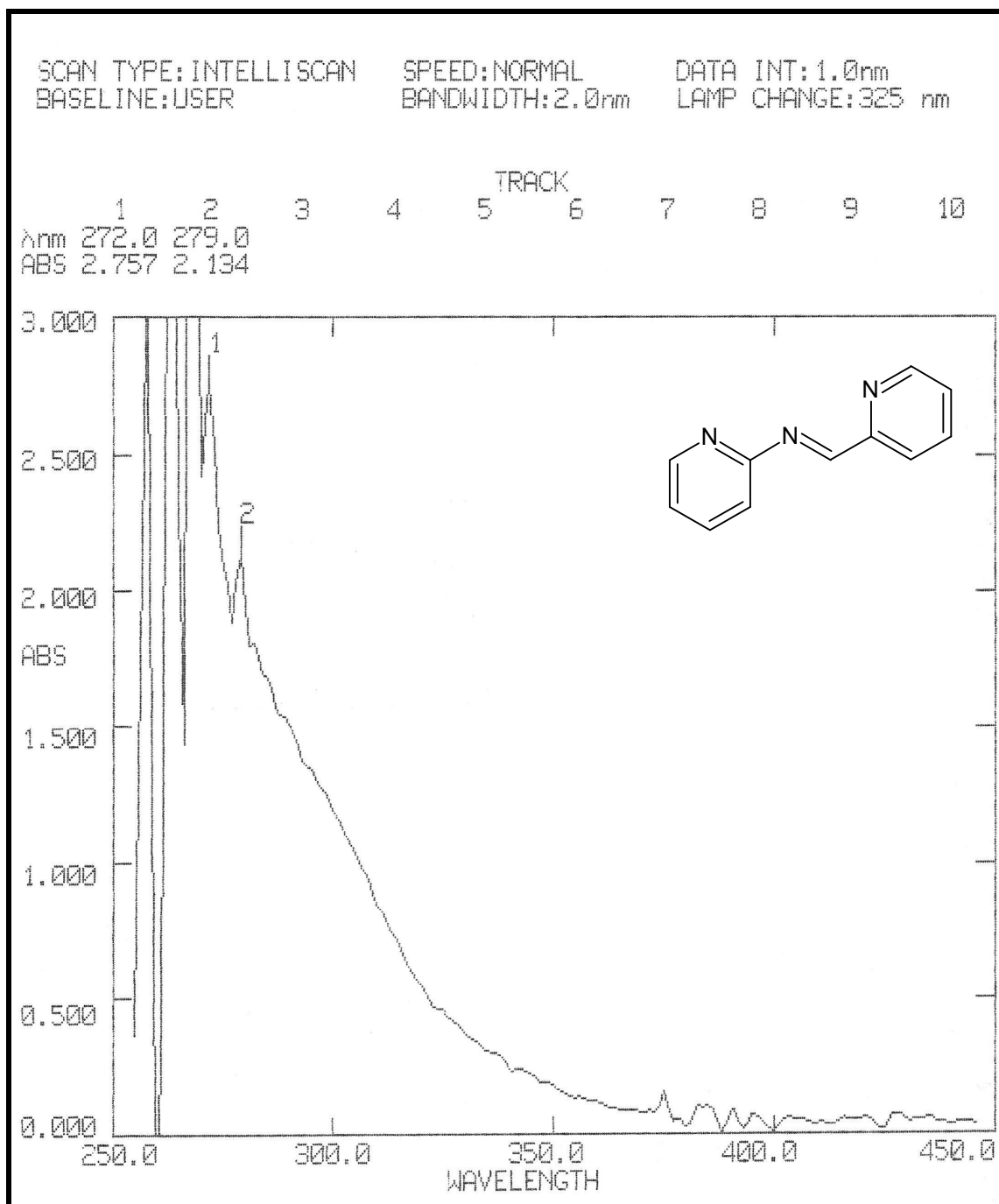
Şekil 6.37 Bileşik 10'un moleküler modeli

6.3.8.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

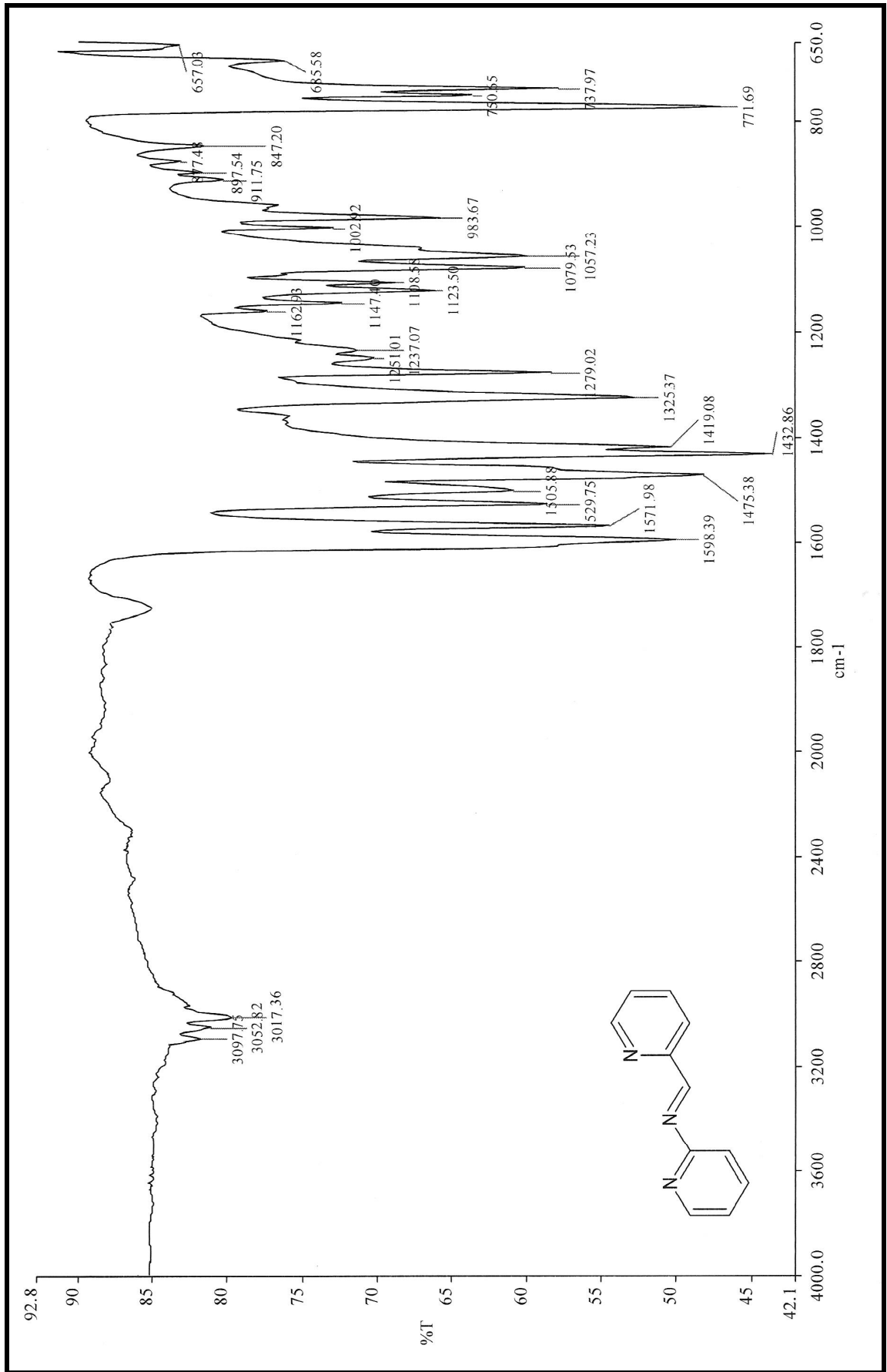
UV (CHCl₃) : λ_{max} 272.0 ve 279.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3052 ve 3017 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1598 (imin, C=N–gerilimi), 1571 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1529 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1325 (–C–N=C gerilimi), 1237 ve 1147 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 847 ve 771 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{–1}.

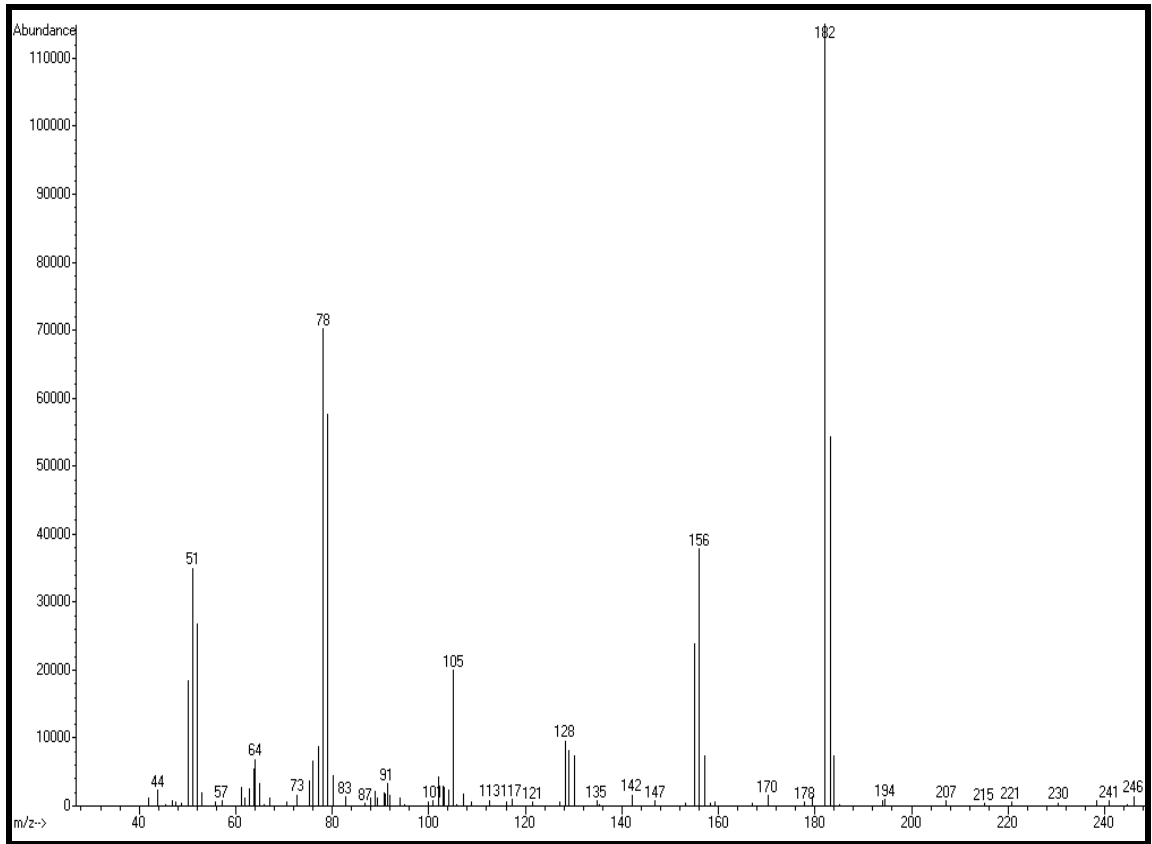
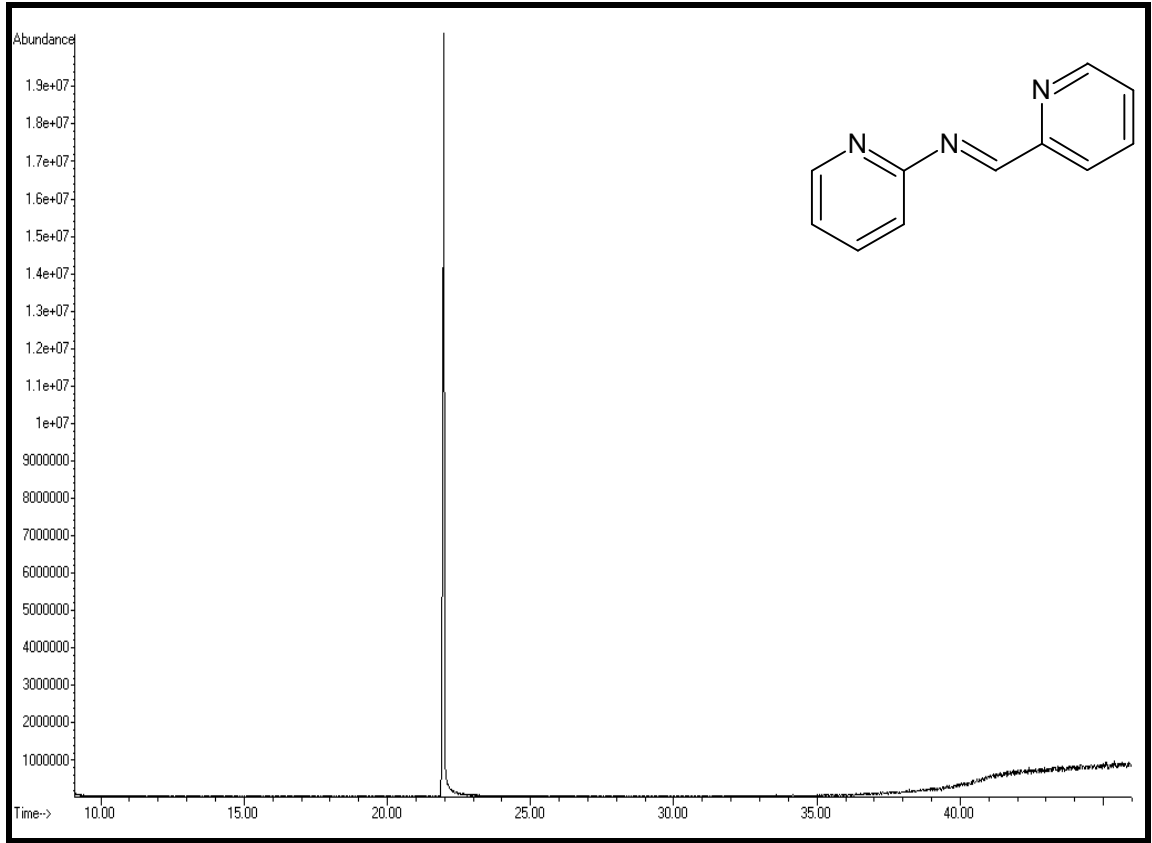
MS m/z (%) : 183 (M^+ , 44), 182 (M-1, 100), 156 (M-HCN, 35), 105 (M-C₅H₄N, 18), 79 (C₅H₄N, 52).



Şekil 6.38 Bileşik 10'un UV spektrumu (CHCl₃)



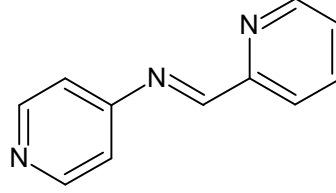
Şekil 6.39 Bileşik 10'un FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.40 Bileşik 10'un GC-MS spektrumu

6.3.9 *N*-[(*E*)-Piridin-2-ilmetiliden]piridin-4-amin (Bileşik 11)

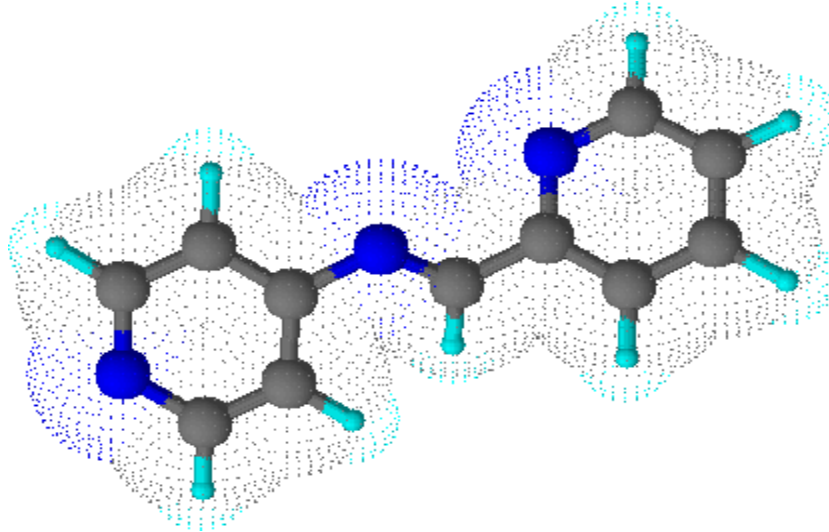
(*E*)-*N*-(Piridin-2-ilmetilen)]piridin-4-amin



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.470 g (5.0 mmol) 4-aminopiridin ile 0.535 g (5.0 mmol) piridin-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.70 g (% 76), sarımsı turuncu tabaka kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 136–137 °C



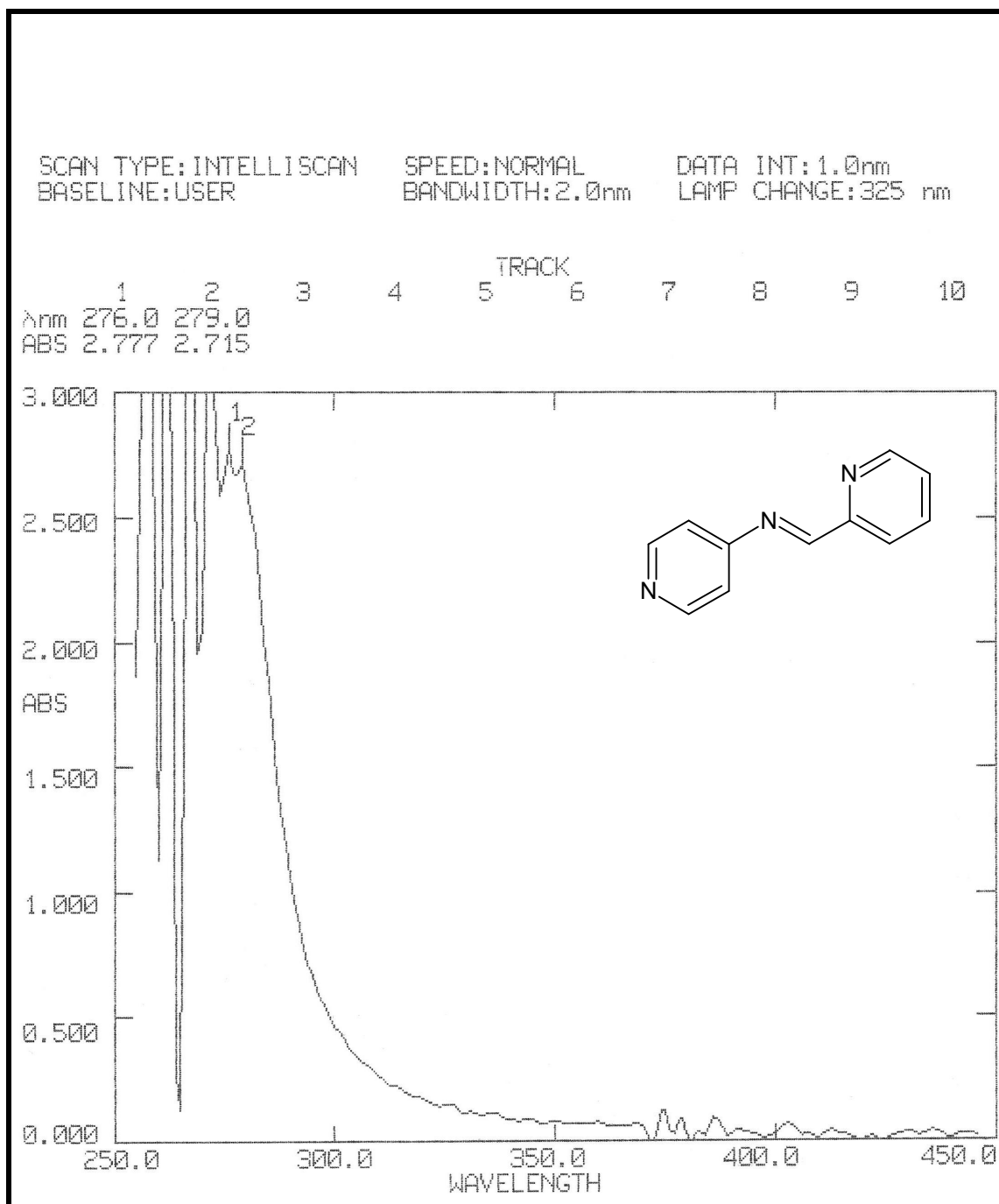
Şekil 6.41 Bileşik 11'in moleküler modeli

6.3.9.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

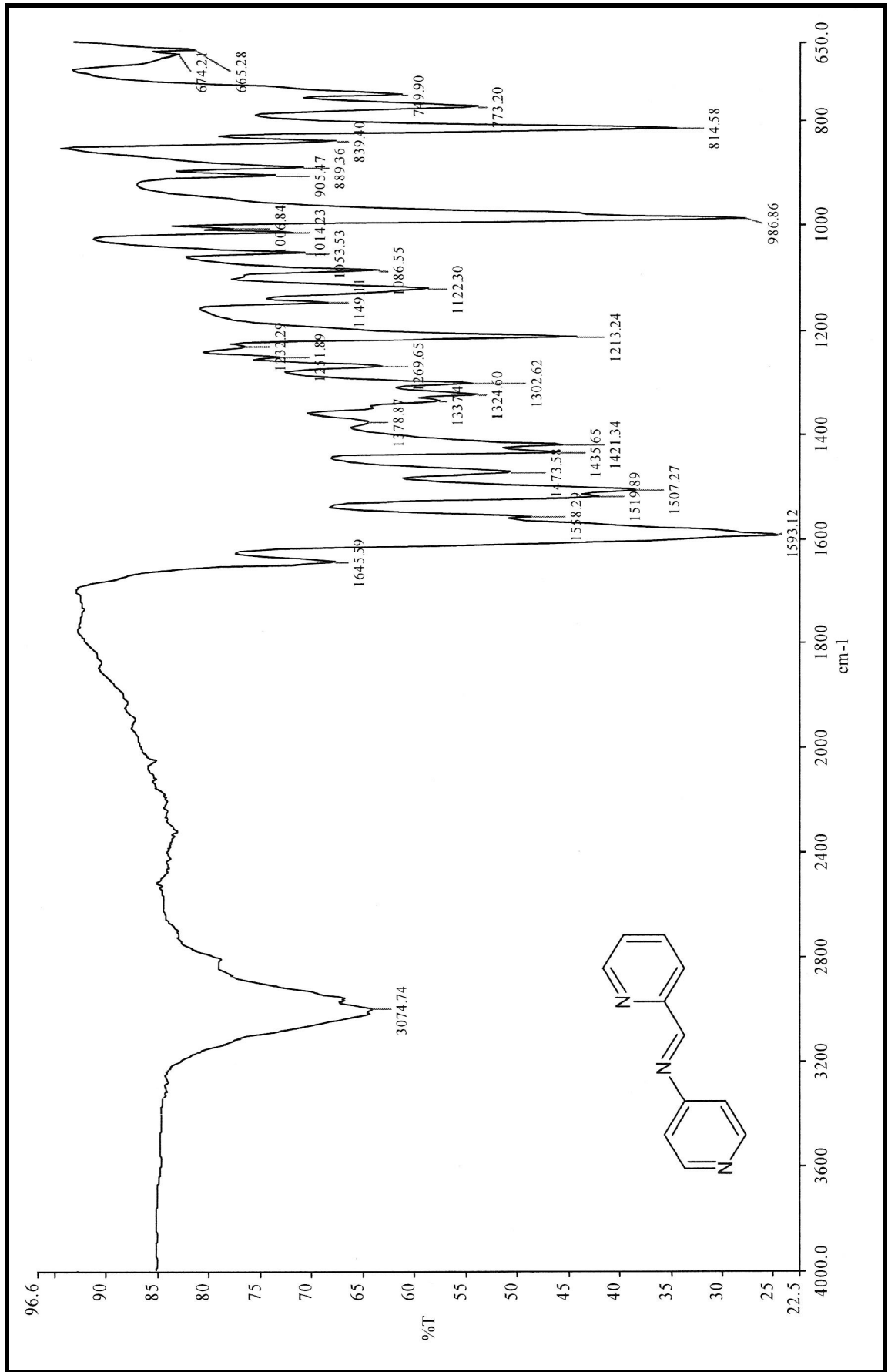
UV (CHCl₃) : λ_{max} 276.0 ve 279.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3074 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1645 (imin, C=N– gerilimi), 1593 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1558 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1337 (–C–N=C gerilimi), 1232, 1213 ve 1149 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 839 ve 773 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{–1}.

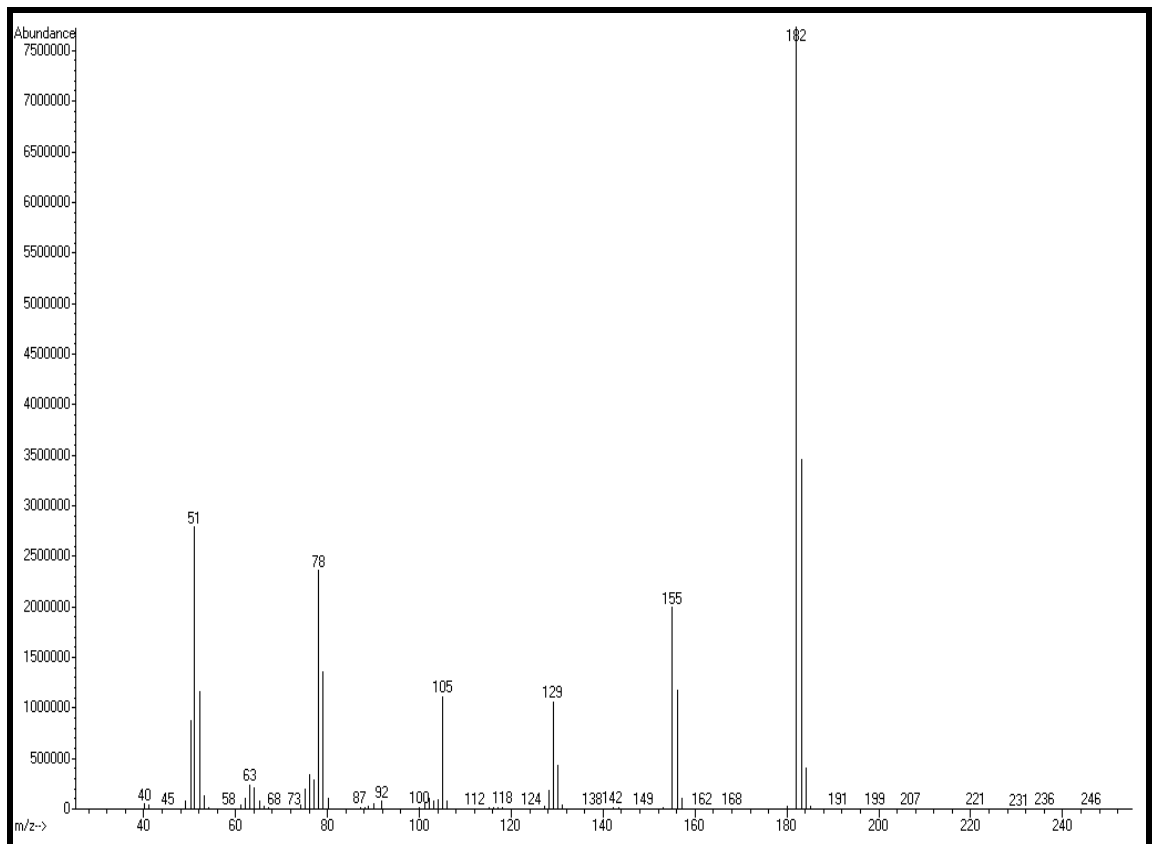
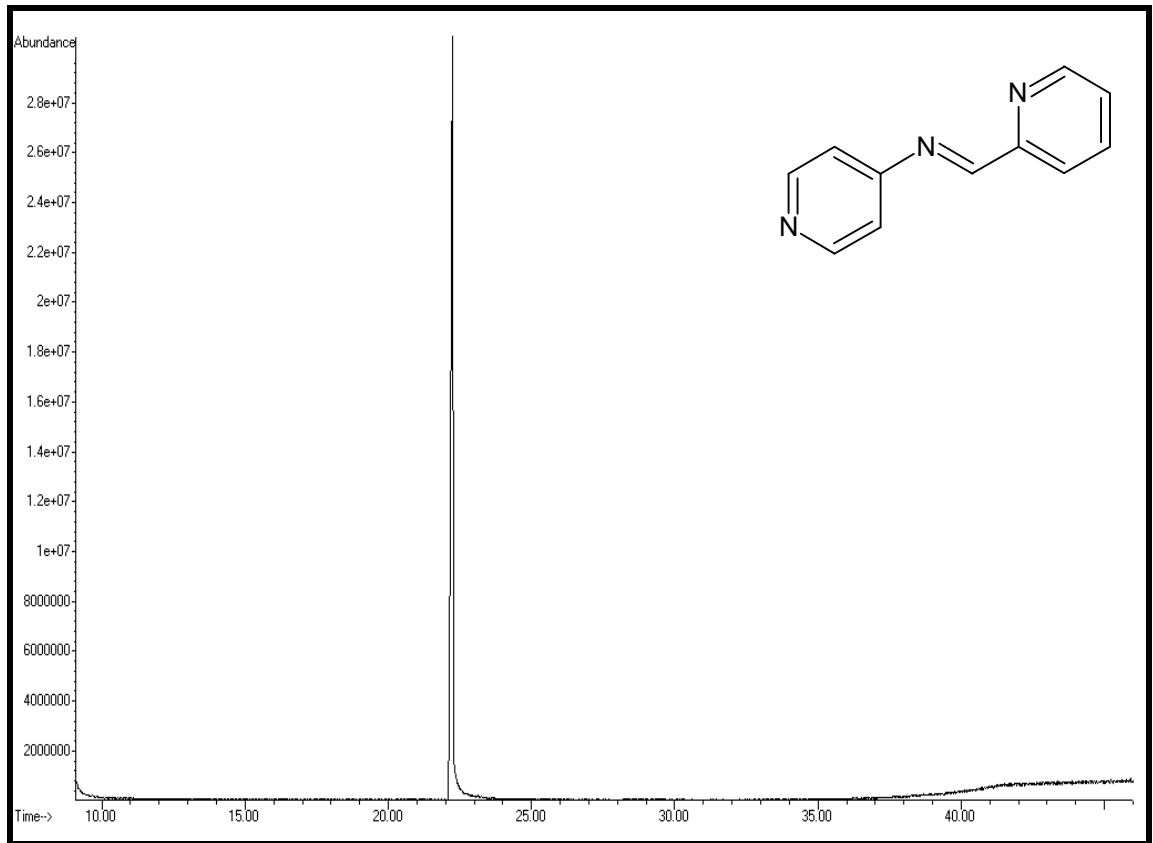
MS m/z (%) : 183 (M^+ , 46), 182 ($M-1$, 100), 156 ($M-HCN$, 24), 105 ($M-C_5H_4N$, 18), 78 (C_5H_4N , 28).



Şekil 6.42 Bileşik 11'in UV spektrumu ($CHCl_3$)



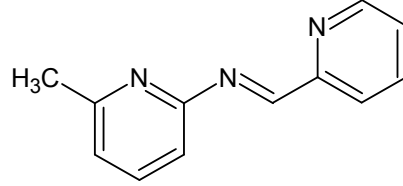
Şekil 6.43 Bileşik 11'in FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.44 Bileşik 11'in GC-MS spektrumu

6.3.10 6-Metil-*N*-[(*E*)-piridin-2-ilmetiliden]piridin-2-amin (Bileşik 12)

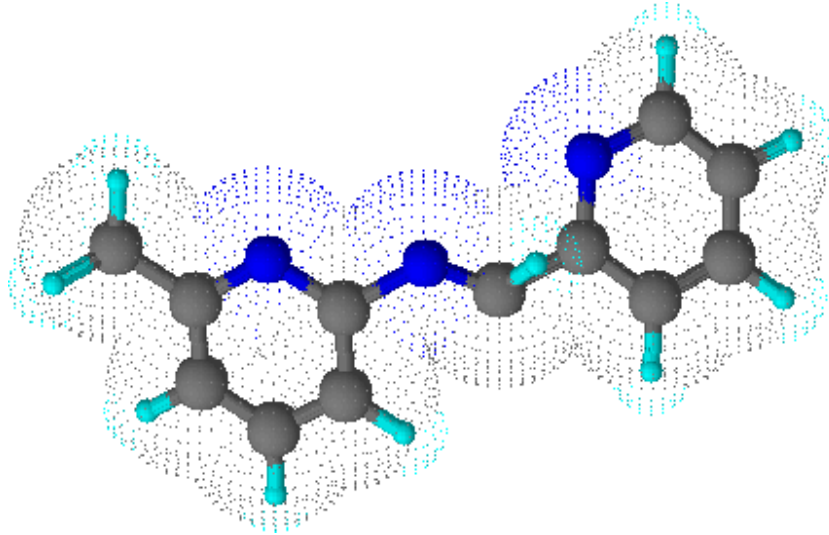
(*E*)-6-Metil-*N*-(piridin-2-ilmetilen)piridin-2-amin



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.540 g (5.0 mmol) 2-amino-6-metilpiridin ile 0.535 g (5.0 mmol) piridin-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.68 g (% 69), koyu sarı tabaka kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 109 °C



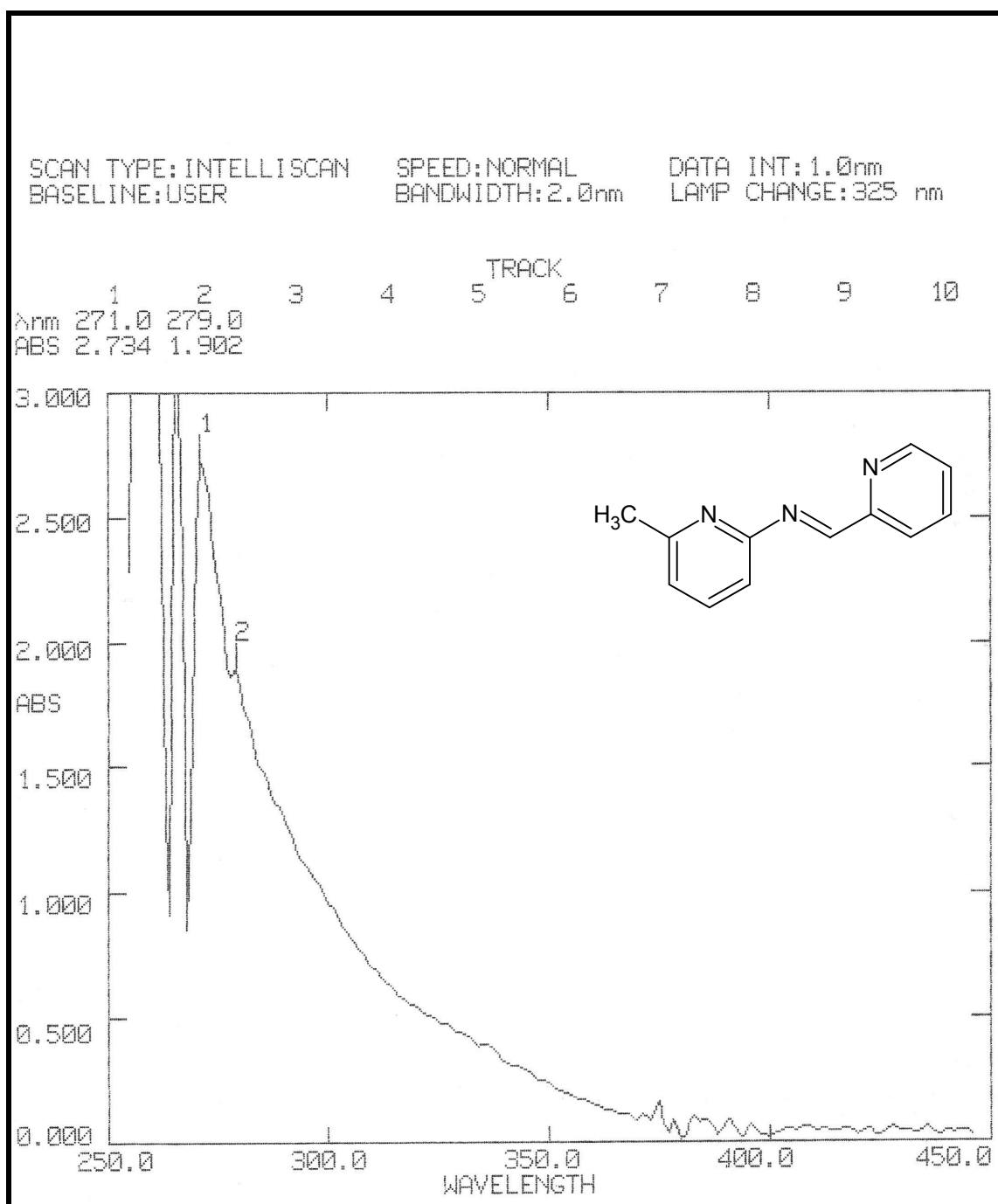
Şekil 6.45 Bileşik 12'nin moleküler modeli

6.3.10.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

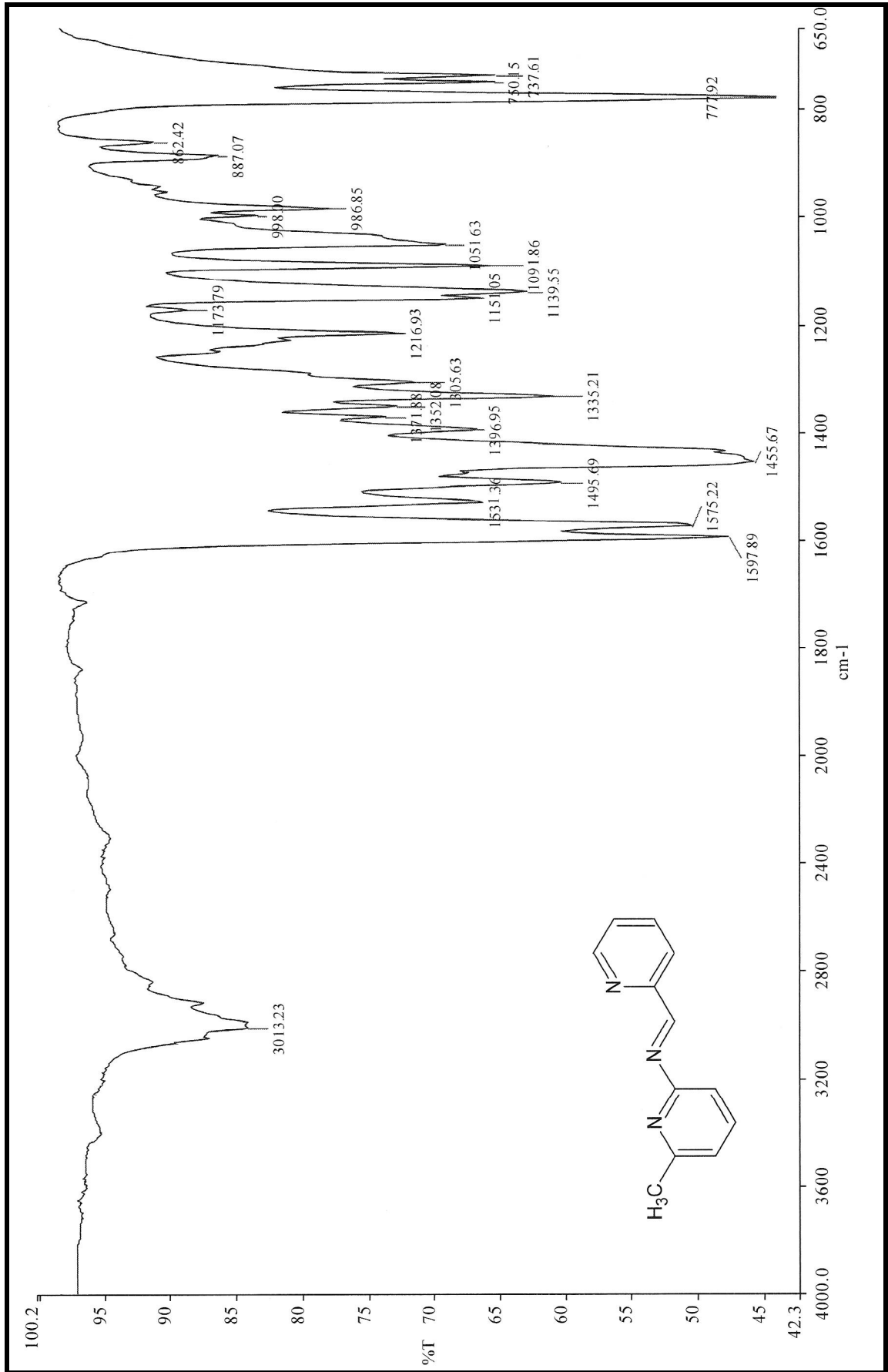
UV (CHCl₃) : λ_{max} 271.0 ve 279.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3013(aromatik halka, =C-H gerilimi), 2921 (alifatik C-H gerilimi), 1597 (imin, C=N- gerilimi), 1575 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1531 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1335 (-C-N=C gerilimi), 1216, 1151 ve 1139 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri), 887 ve 777 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

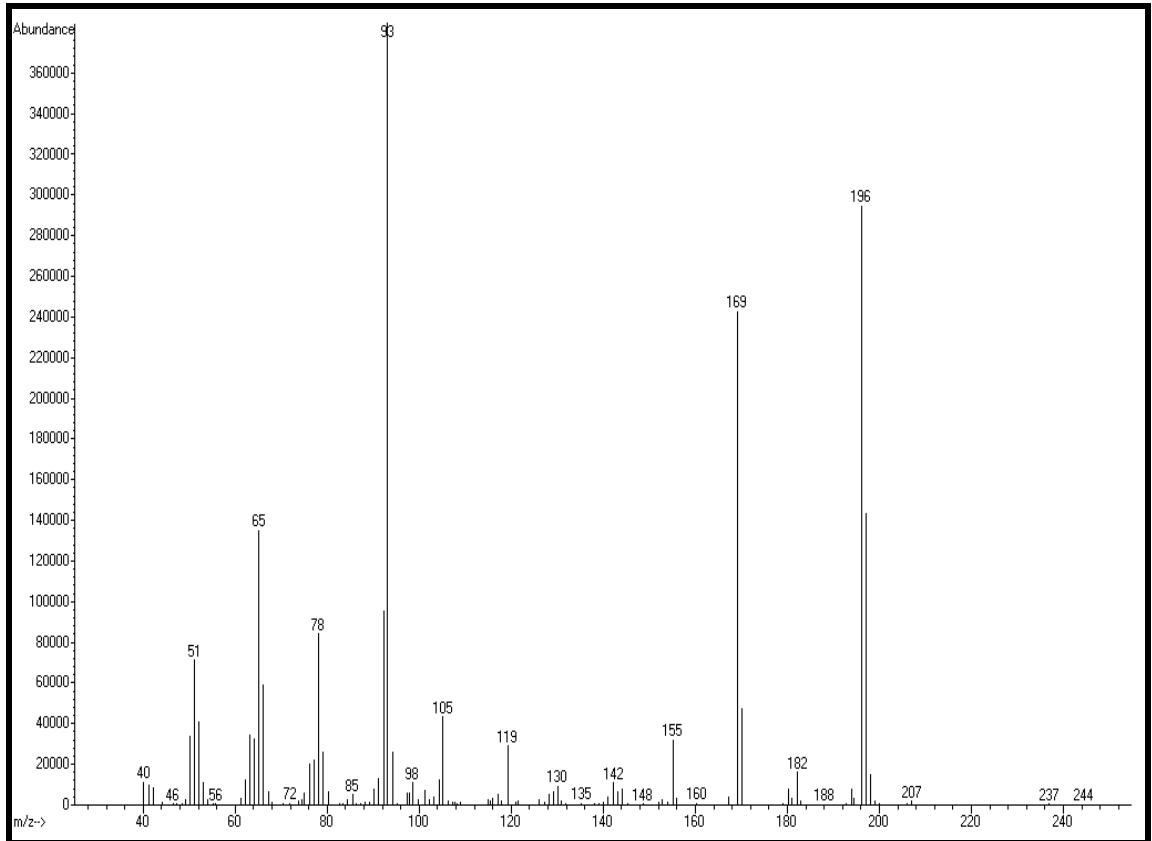
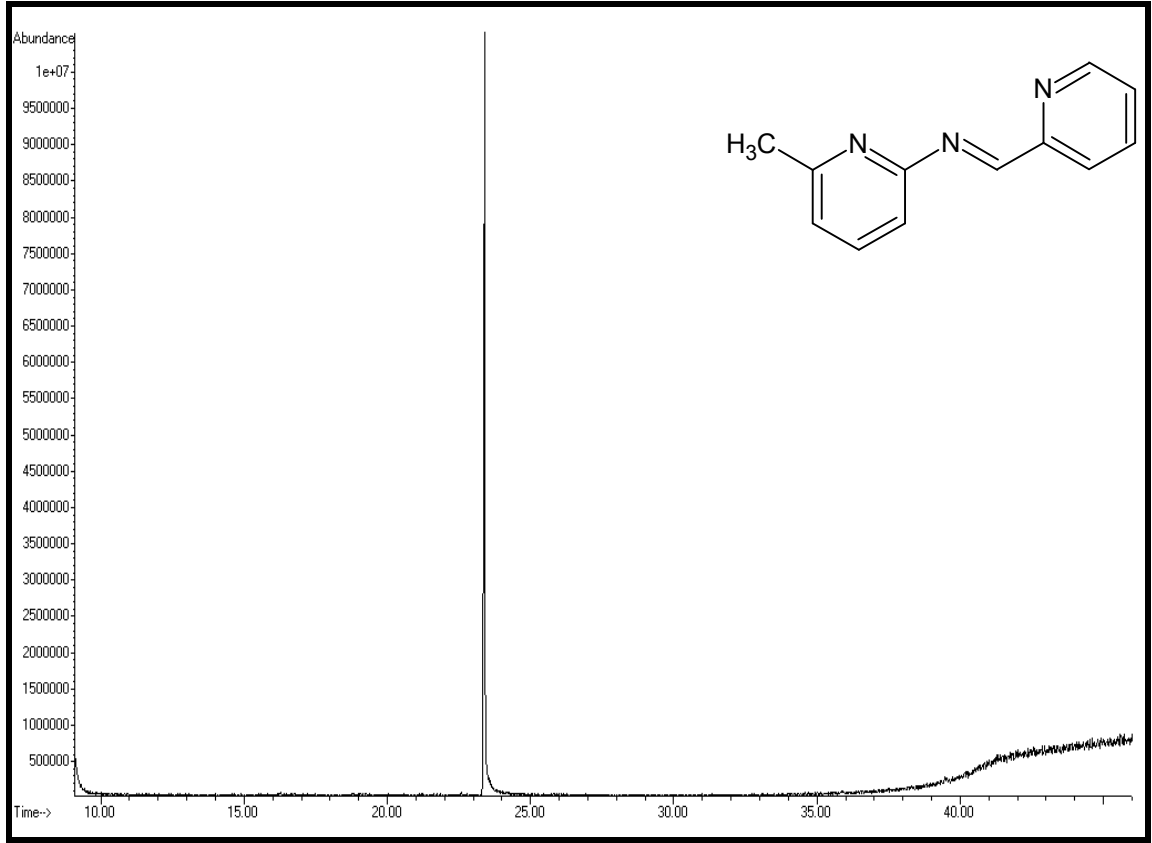
MS m/z (%) : 197 (M^+ , 33), 196 ($M-1$, 82), 182 ($M-CH_3$, 6), 169 ($M-HCN$, 67), 119 ($M-Ar$, 8), 105 ($M-C_5H_4N$, 12), 93 ($C_5H_4N^+$, 100), 78 (ArH^+ , 23).



Şekil 6.46 Bileşik 12'nin UV spektrumu ($CHCl_3$)



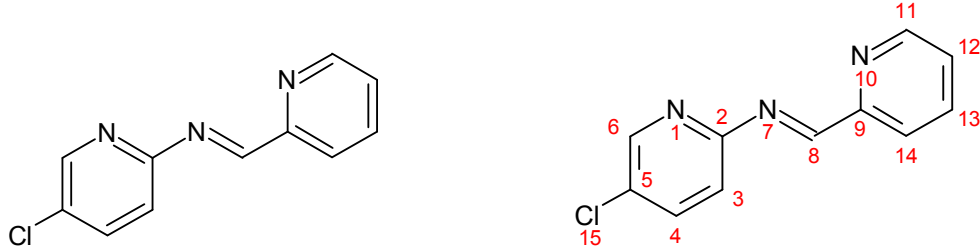
Şekil 6.47 Bileşik 12'nin FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.48 Bileşik 12'nin GC-MS spektrumu

6.3.11 5-Kloro-*N*-[(*E*)-piridin-2-ilmetiliden]piridin-2-amin (Bileşik 13)

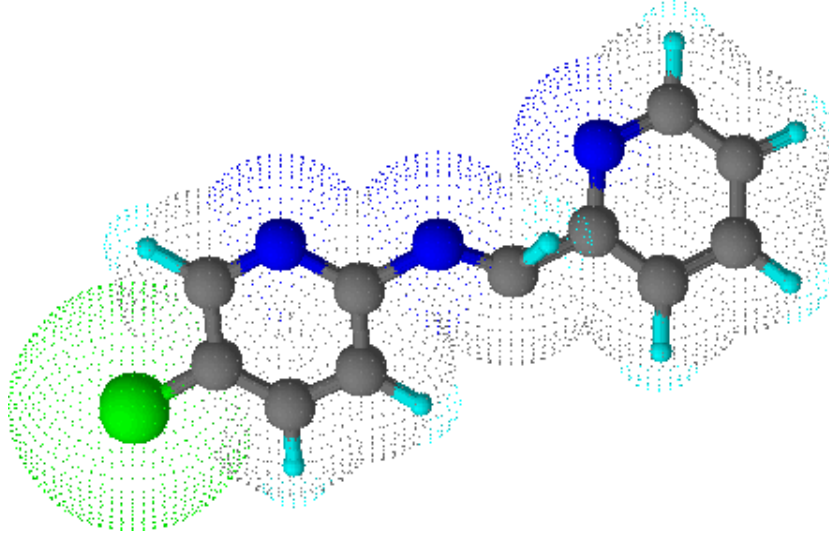
(*E*)-5-Kloro-*N*-(piridin-2-ilmetilen)piridin-2-amin



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.643 g (5.0 mmol) 2-amino-5-kloropiridin ile 0.535 g (5.0 mmol) piridin-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.72 g (% 66), koyu sarımsı turuncu çubuk kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 114–116 °C



Şekil 6.49 Bileşik 13'ün moleküler modeli

6.3.11.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri

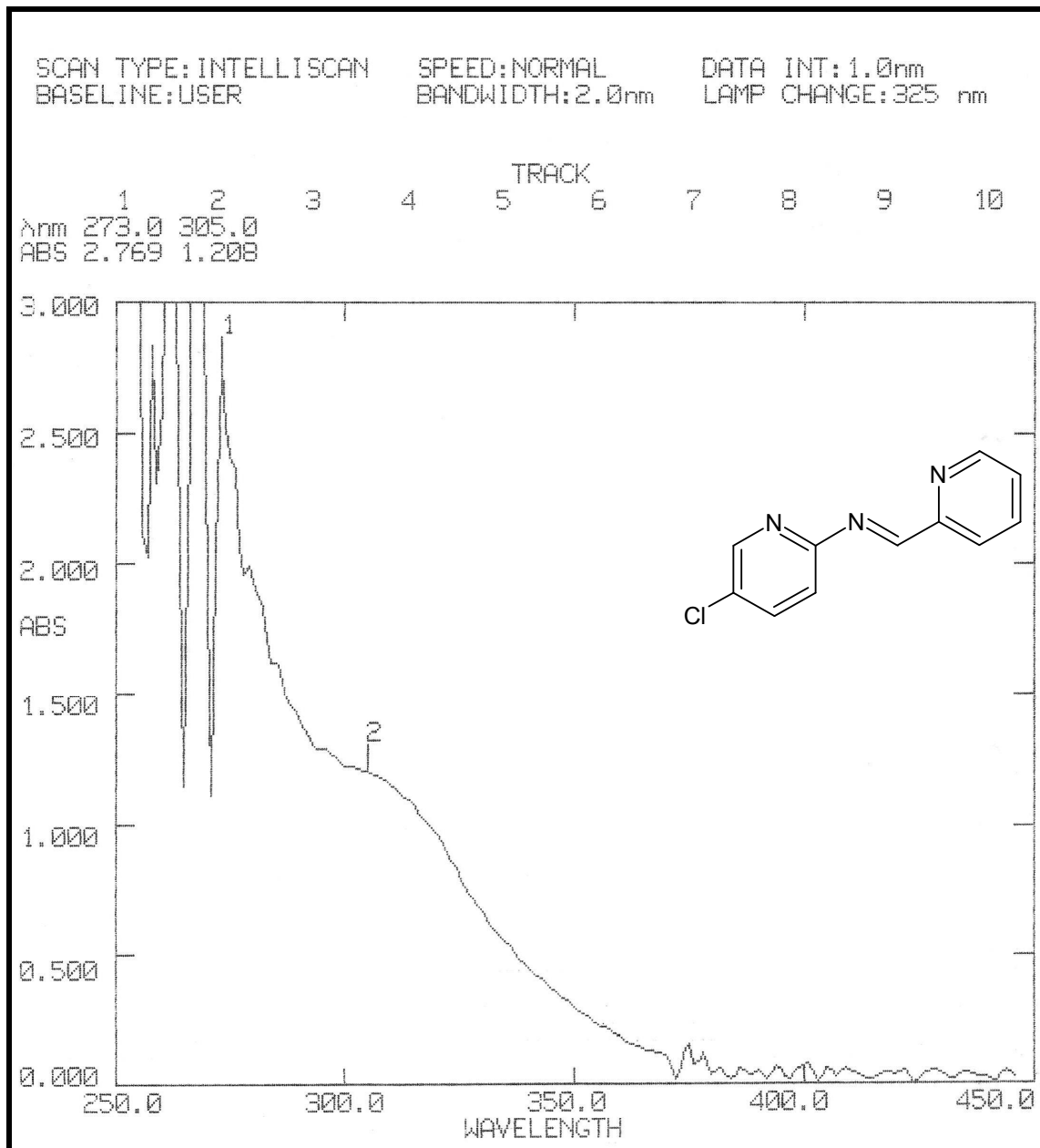
UV (CHCl₃) : λ_{max} 273.0 ve 305.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3078 ve 3048 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1589 (imin, C=N–gerilimi), 1575 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1517 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1314 (–C–N=C gerilimi), 1227, 1146 ve 1126 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 845 ve 810 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{–1}.

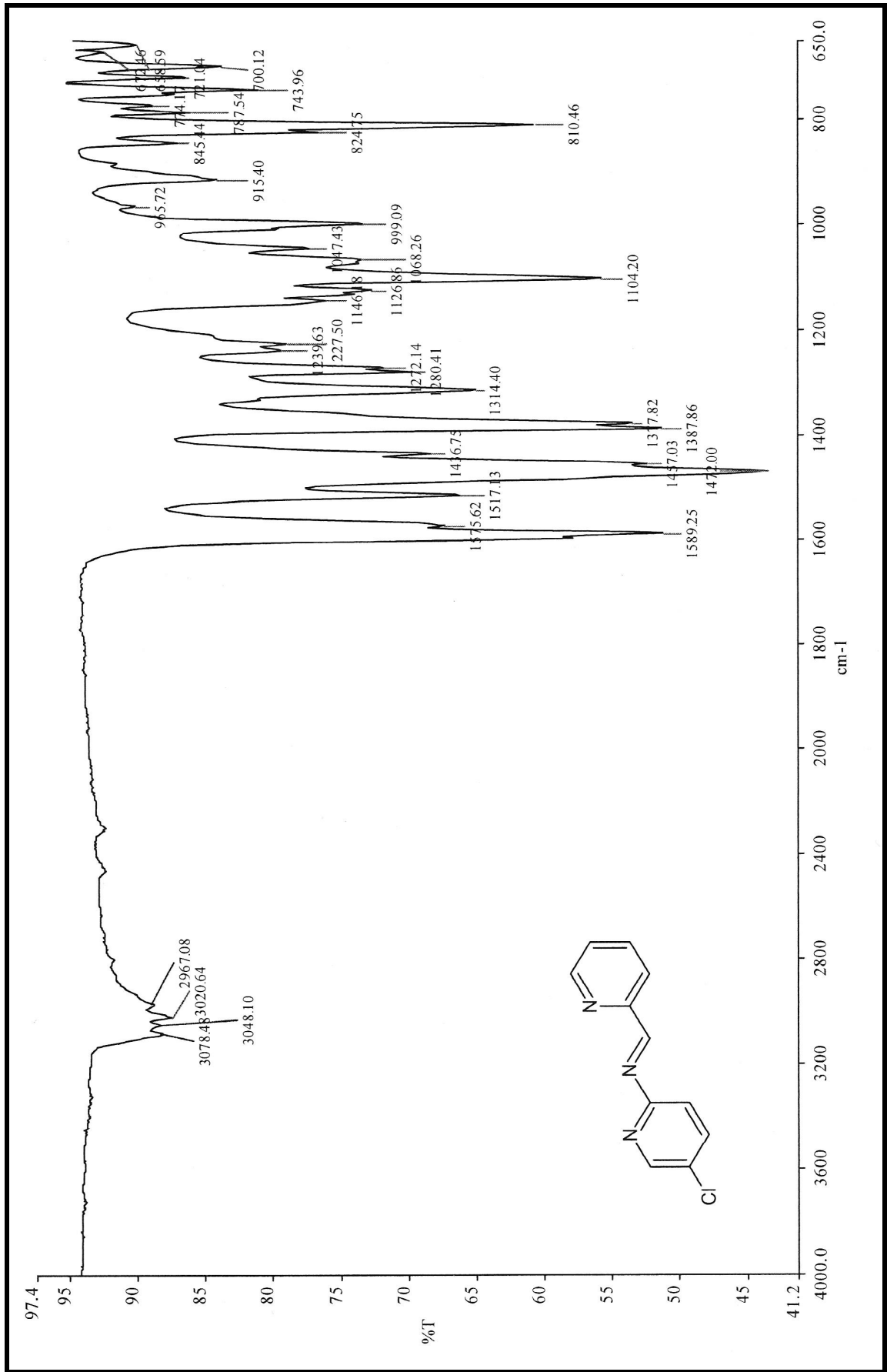
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.77 (1H, d, $J=7.4$ Hz, **H-3**), 7.25 (1H, dd, $J=7.4$; 1.2 Hz, **H-14**), 7.26 (1H, dd, $J=7.4$; 1.2 Hz, **H-11**), 7.55 (1H, brd, $J=7.8$ Hz, **H-4**), 7.69 (2H, td, $J=7.8$; 1.2 Hz, **H-12** ve **H-13**), 8.57 (1H, brd, $J=1.6$ Hz, **H-6**), 9.20 (1H, s, **H-8**) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : δ 120.95, 121.74, 127.89, 137.09, 137.48, 137.96, 145.60, 145.98, 148.83, 150.25 (Ar-C), 156.52 (imin, C=N) ppm.

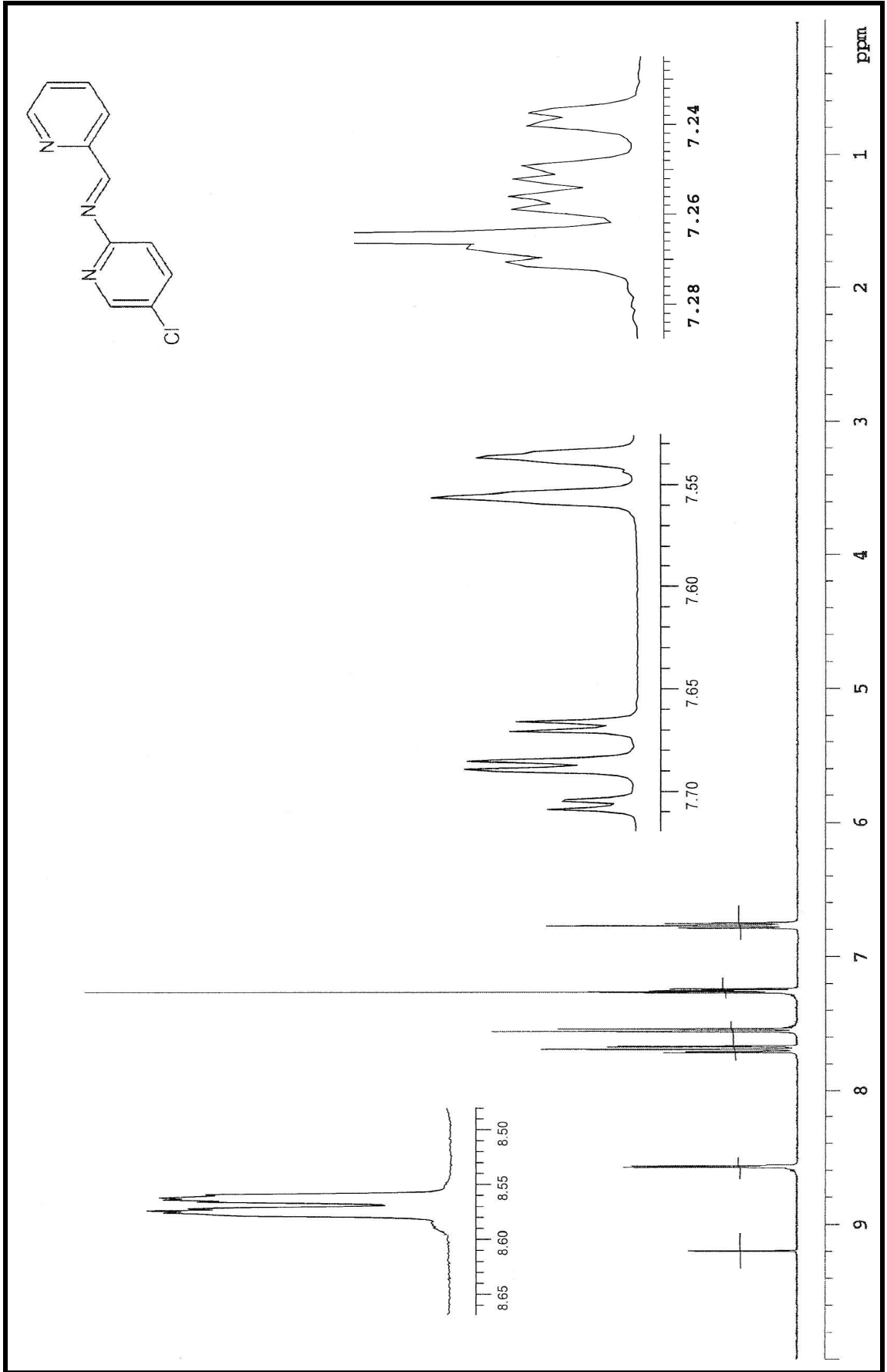
MS m/z (%) : 217 (M^+ , 48), 216 ($\text{M}-1$, 100), 190 ($\text{M}-\text{HCN}$, 32), 182 ($\text{M}-\text{Cl}$, 5), 112 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{NCl}^+$, 38), 105 ($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_4\text{NCl}$, 53), 78 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+$, 49).



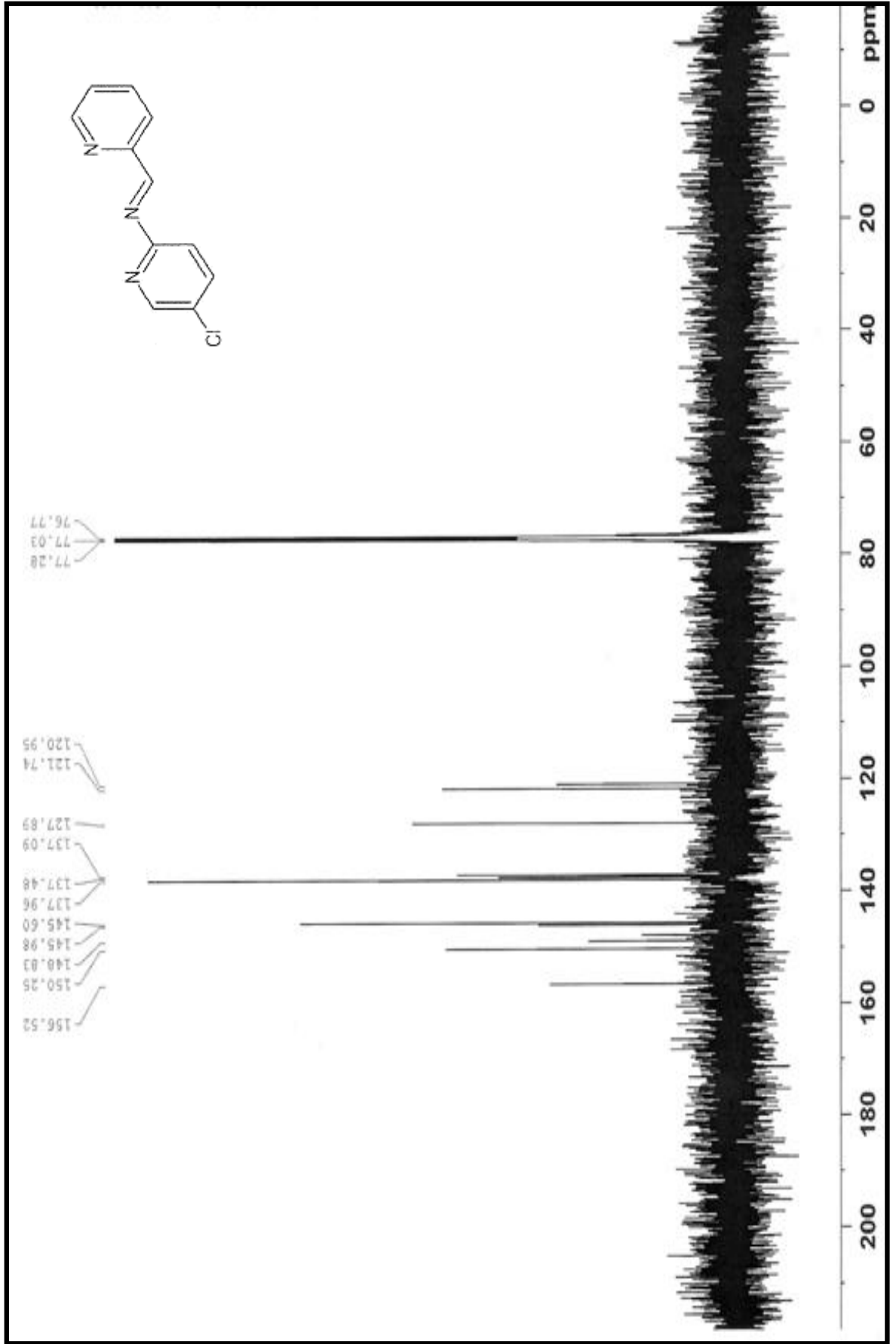
Şekil 6.50 Bileşik 13'ün UV spektrumu (CHCl_3)



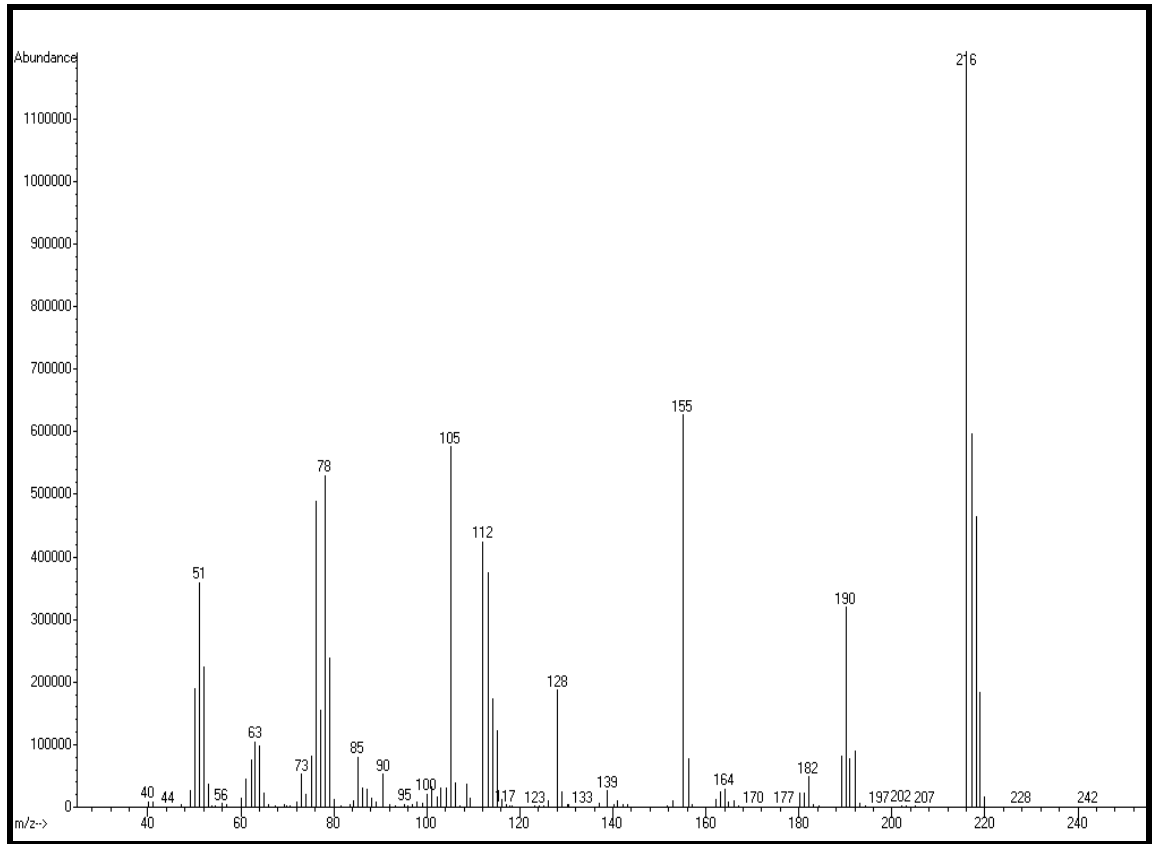
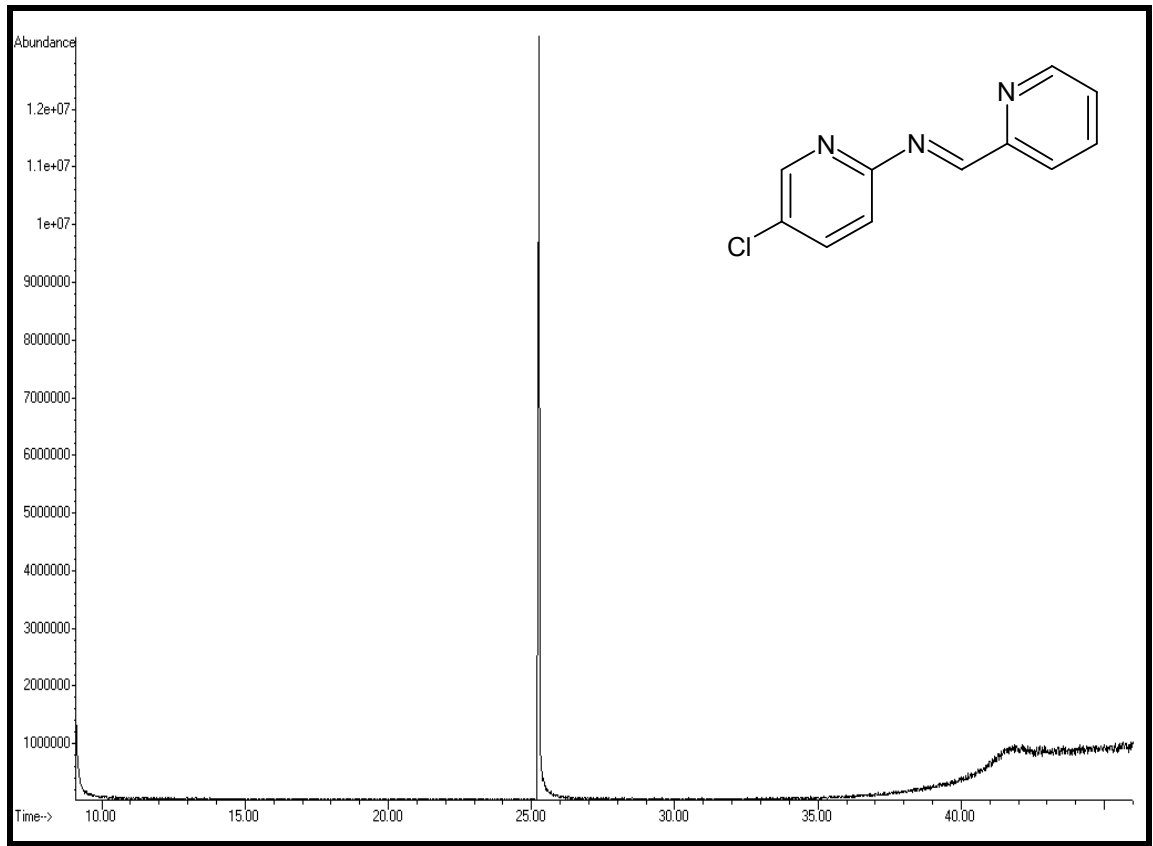
Şekil 6.51 Bileşik 13'ün FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.52 Bileşik 13'ün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



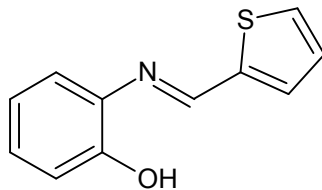
Şekil 6.53 Bileşik 13'ün ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 6.54 Bileşik 13'ün GC-MS spektrumu

6.3.12 2-[(*E*)-Tiyofen-2-ilmetiliden]amino}fenol (Bileşik 14)

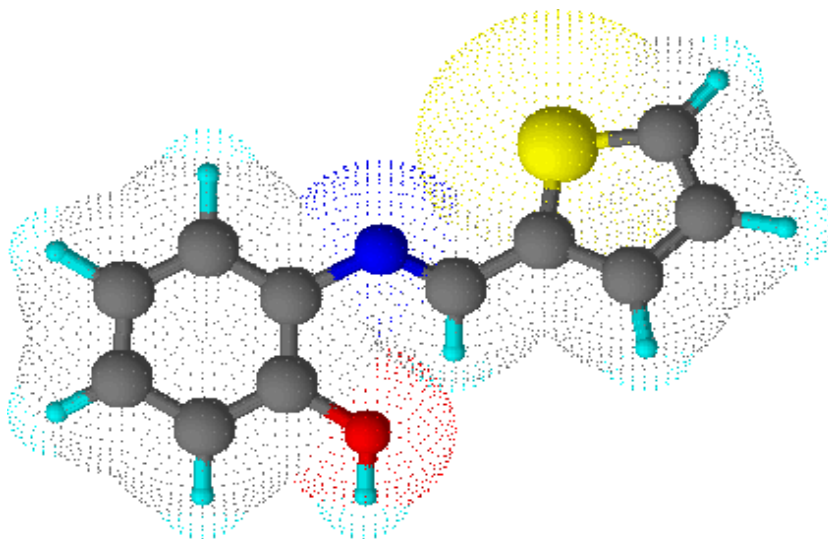
(*E*)-2-(Tiyofen-2-ilmetilenamino)fenol



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.545 g (5.0 mmol) 2-aminofenol ile 0.560 g (5.0 mmol) tiyofen-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.86 g (% 85), sarı tabaka kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 83–84 °C



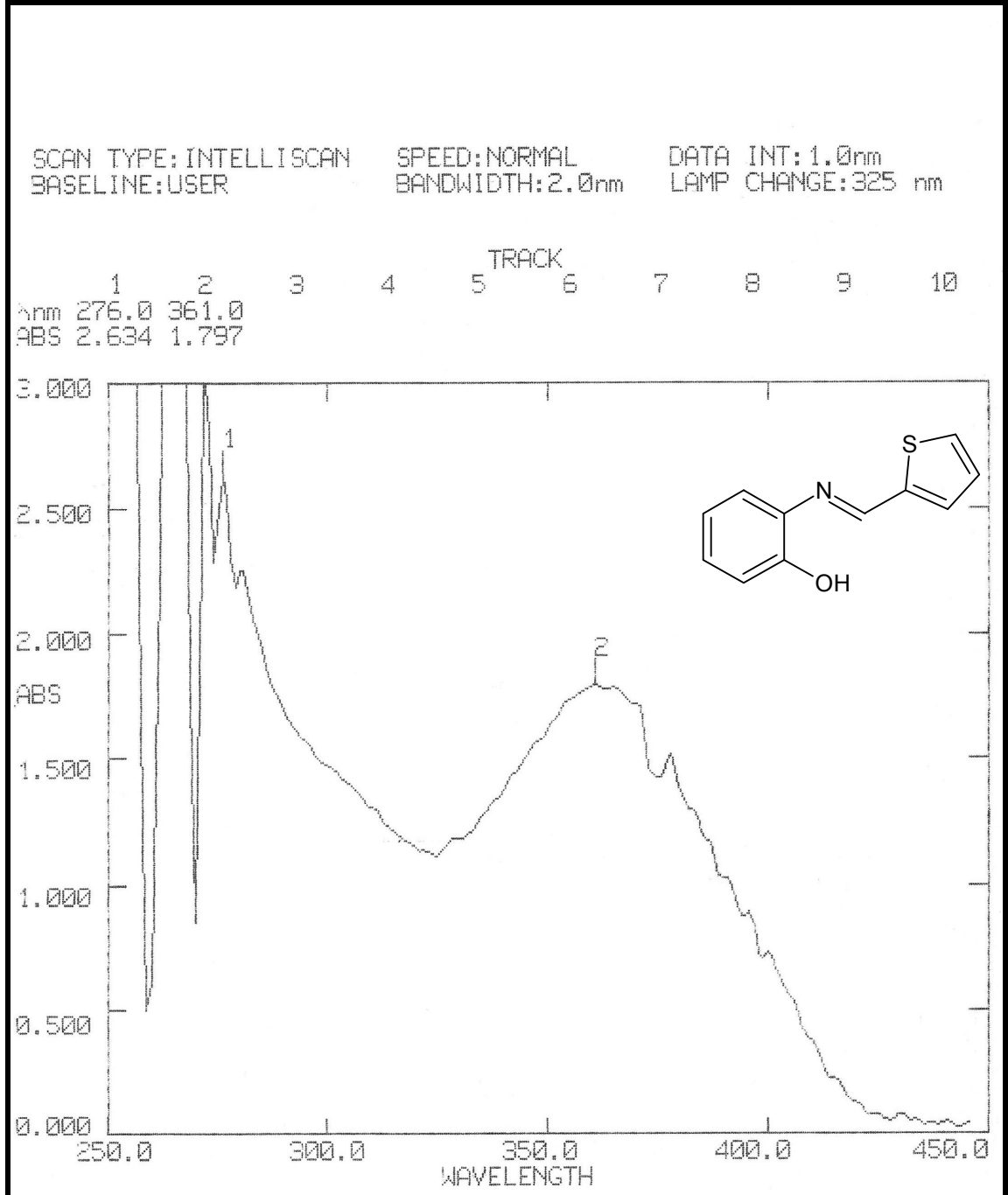
Şekil 6.55 Bileşik 14'ün moleküler modeli

6.3.12.1 Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri

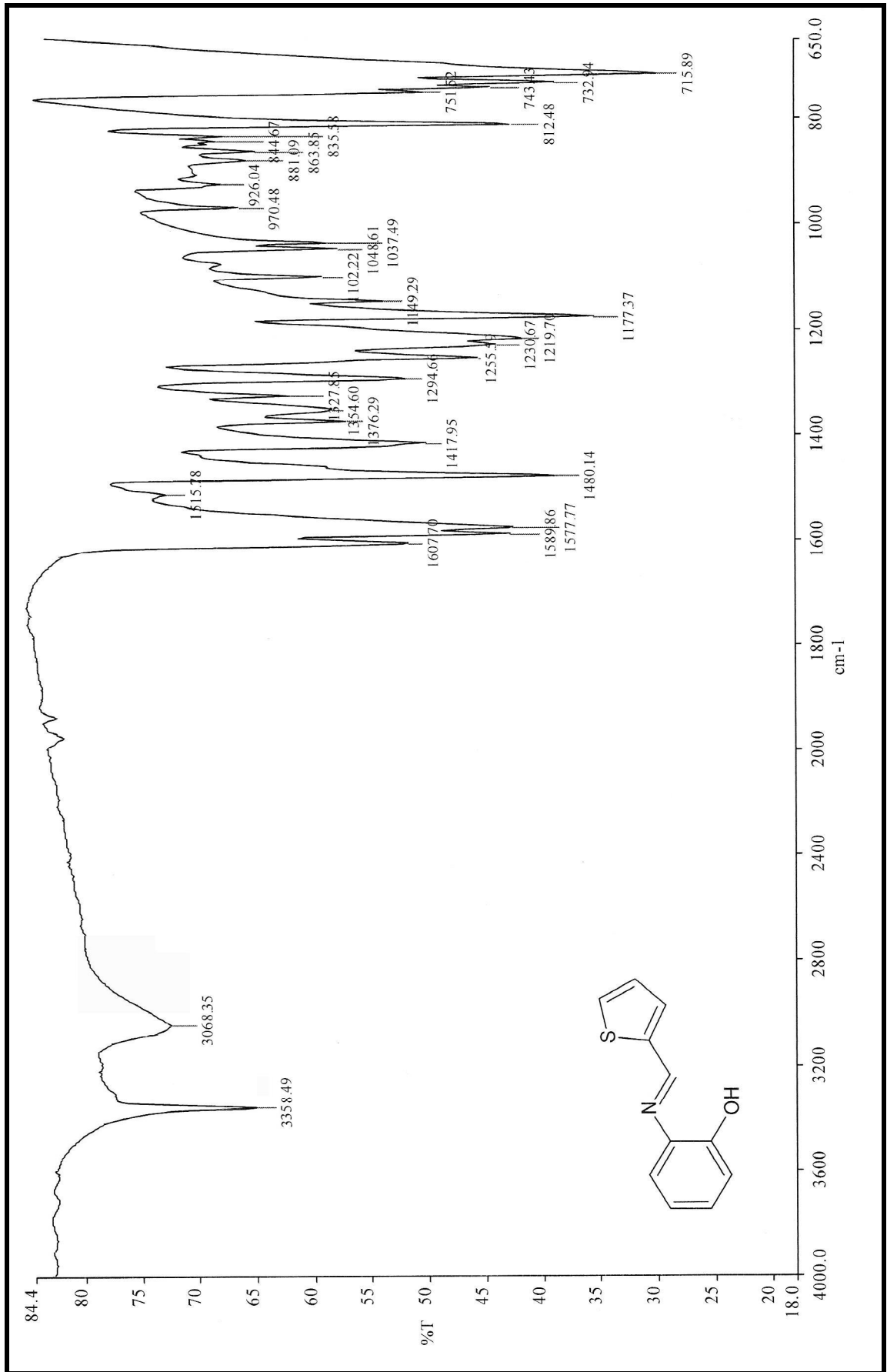
UV (CHCl₃) : λ_{max} 276.0 ve 361.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3358 (fenol, O–H gerilimi), 3068 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1607 (imin, C=N– gerilimi), 1589 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1255, 1177 ve 1149 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 926 (C-S-C gerilimi), 812 ve 715 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm⁻¹.

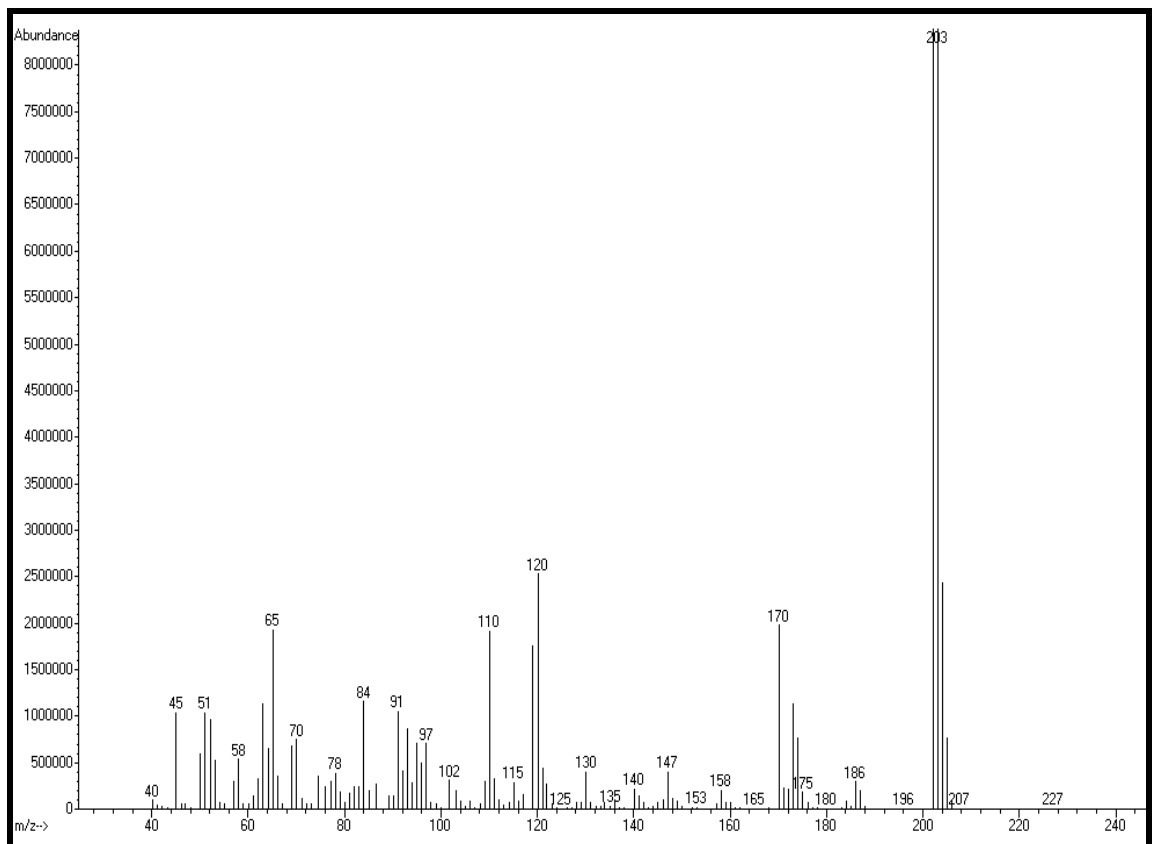
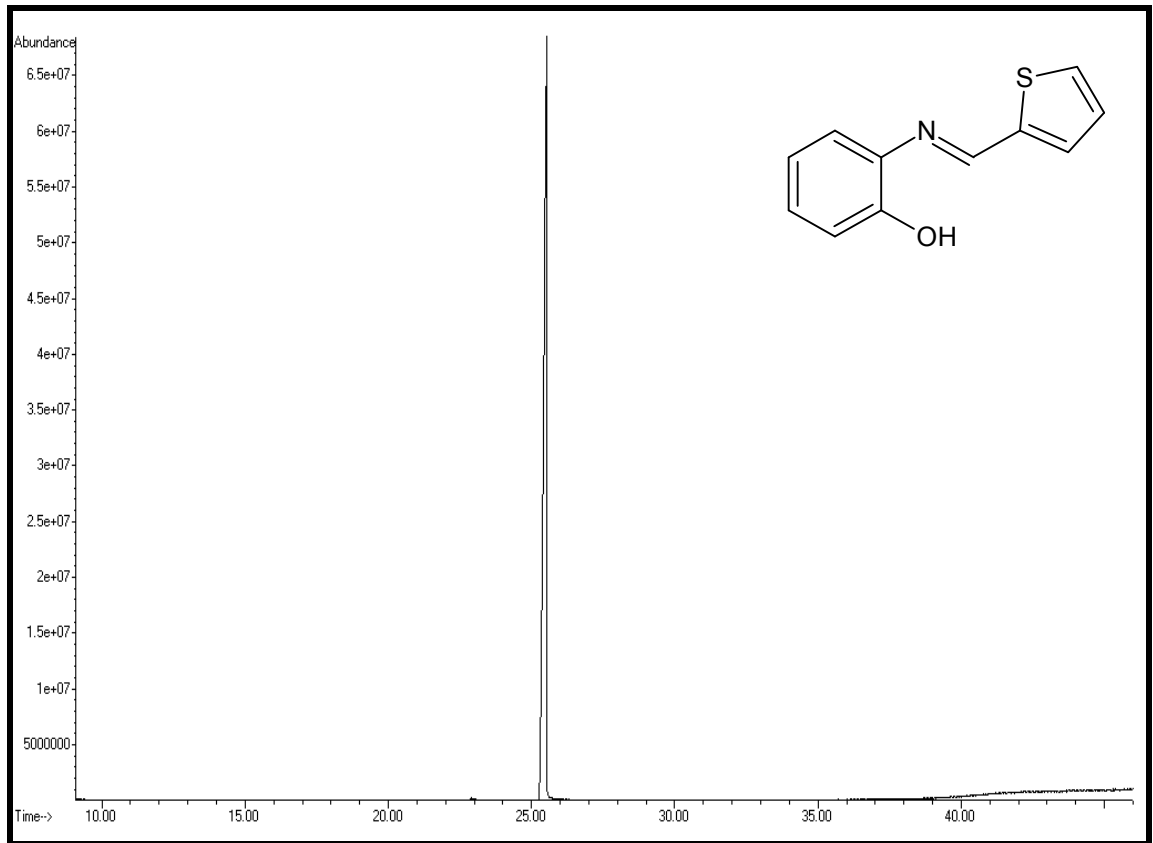
MS m/z (%) : 203 (M^+ , 100), 186 (M-OH, 6), 120 (M-C₄H₃S, 33), 110 (M-C₆H₄OH, 25), 84 (C₄H₃S, 15).



Şekil 6.56 Bileşik 14'ün UV spektrumu (CHCl₃)



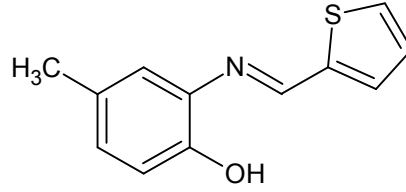
Şekil 6.57 Bileşik 14'ün FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.58 Bileşik 14'ün GC-MS spektrumu

6.3.13 4-Metil-2-{{(E)-tiyofen-2-ilmetiliden}amino}fenol (Bileşik 15)

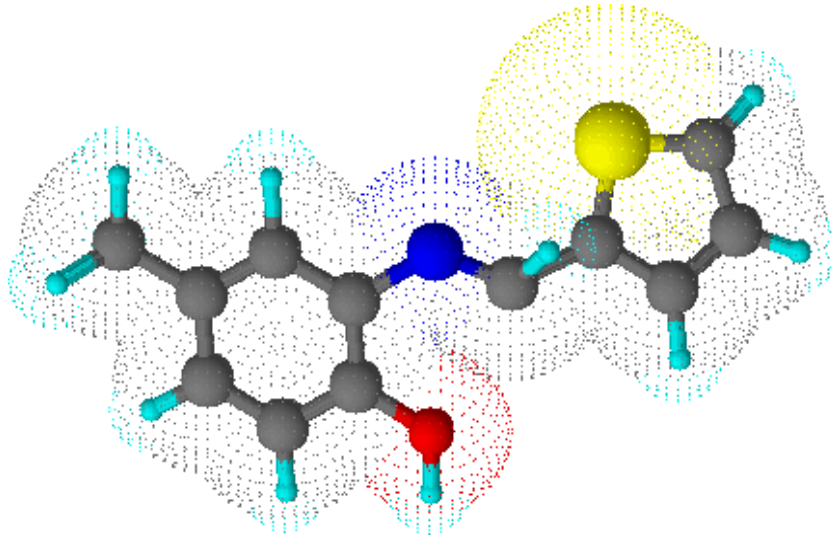
(E)-4-Metil-2-(tiyofen-2-ilmetilenamino)fenol



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.62 g (5.0 mmol) 2-amino-4-metilfenol ile 0.560 g (5.0 mmol) tiyofen-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.88 g (% 81), sarı tabaka kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 80–82 °C



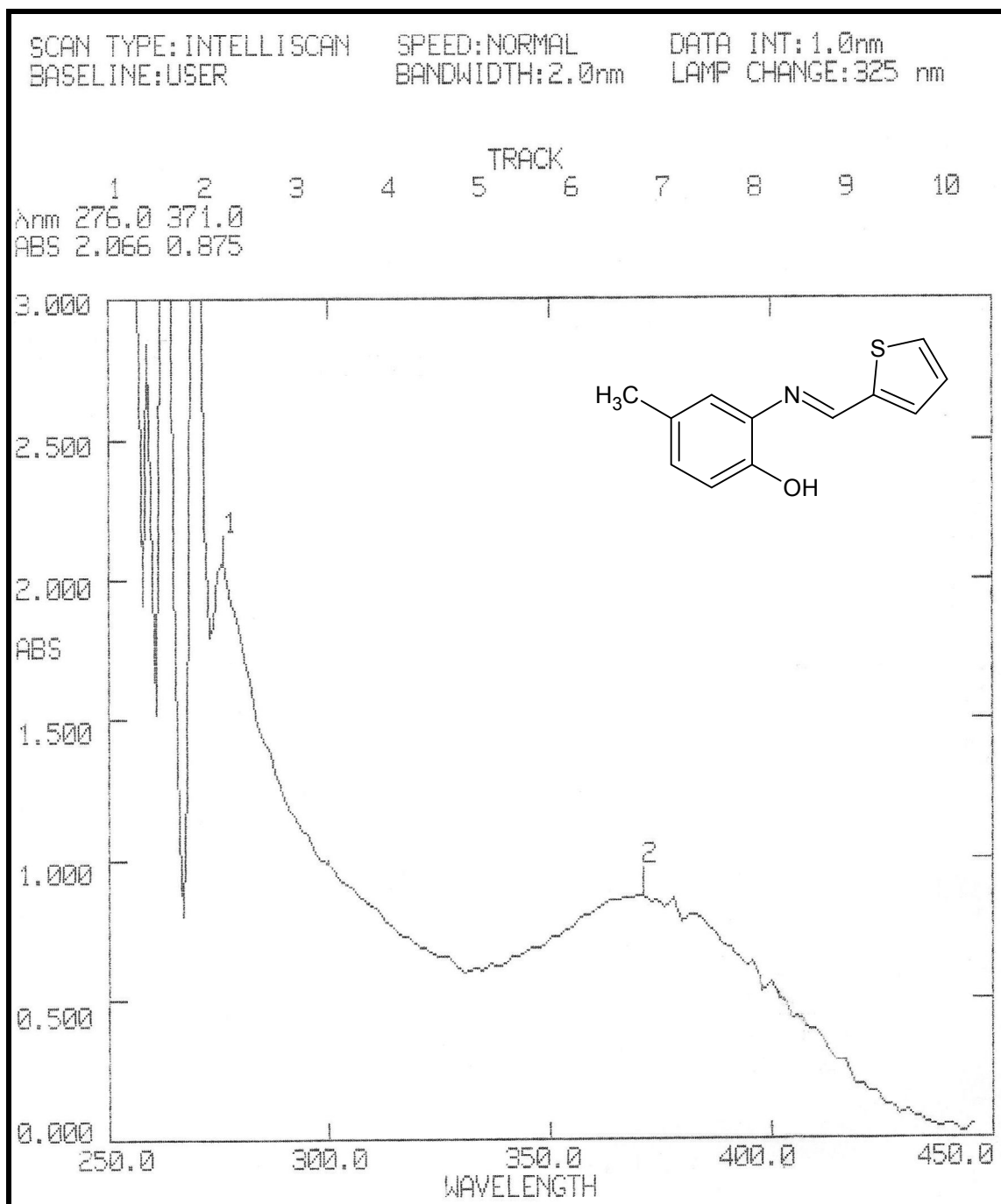
Şekil 6.59 Bileşik 15'in moleküler modeli

6.3.13.1 Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri

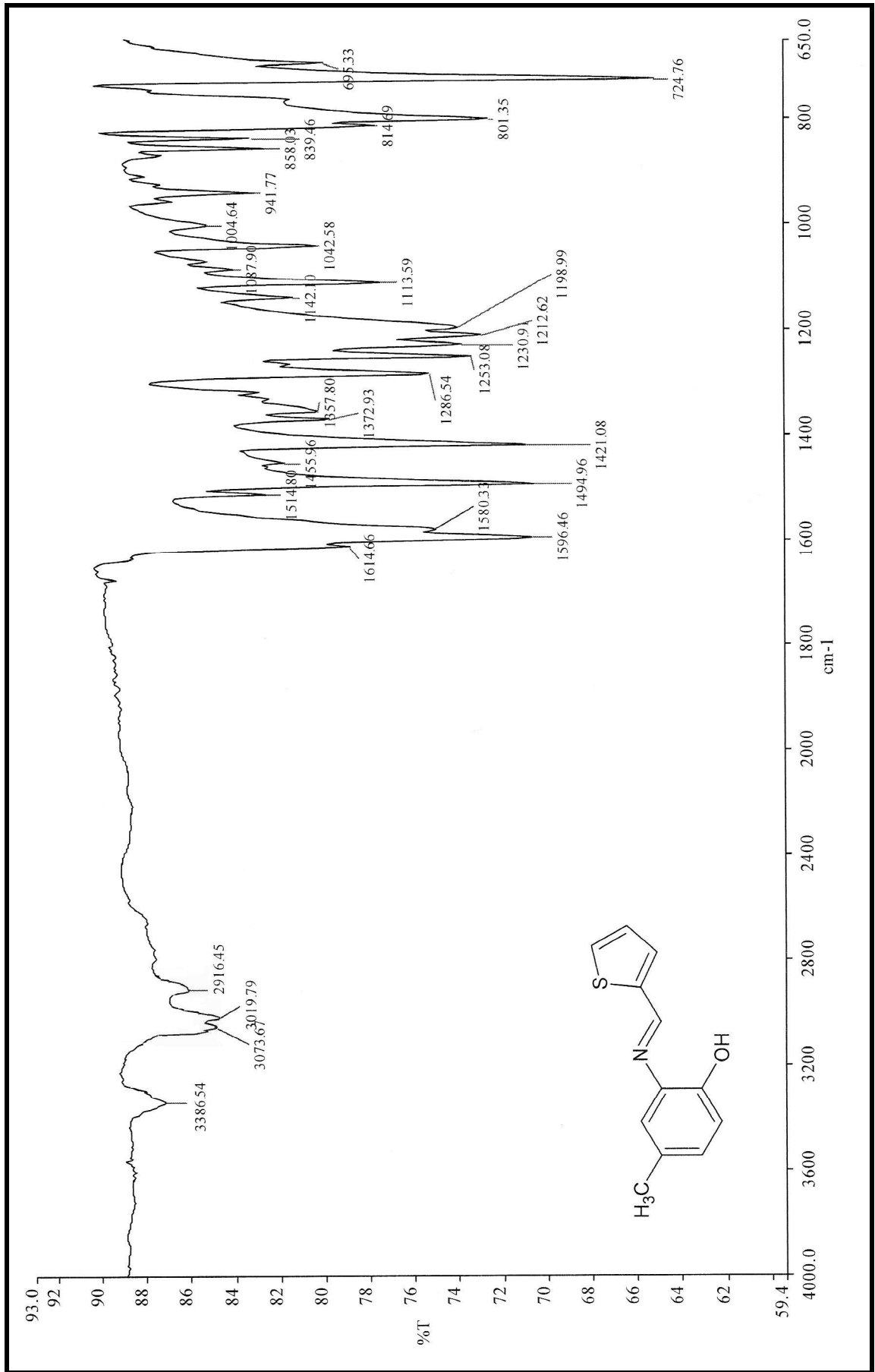
UV (CHCl₃) : λ_{max} 276.0 ve 371.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3386 (fenol, O–H gerilimi), 3073 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2916 (alifatik C–H gerilimi), 1614 (imin, C=N– gerilimi), 1596 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1253, 1198 ve 1142 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 941 (C–S–C gerilimi), 801 ve 724 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm⁻¹.

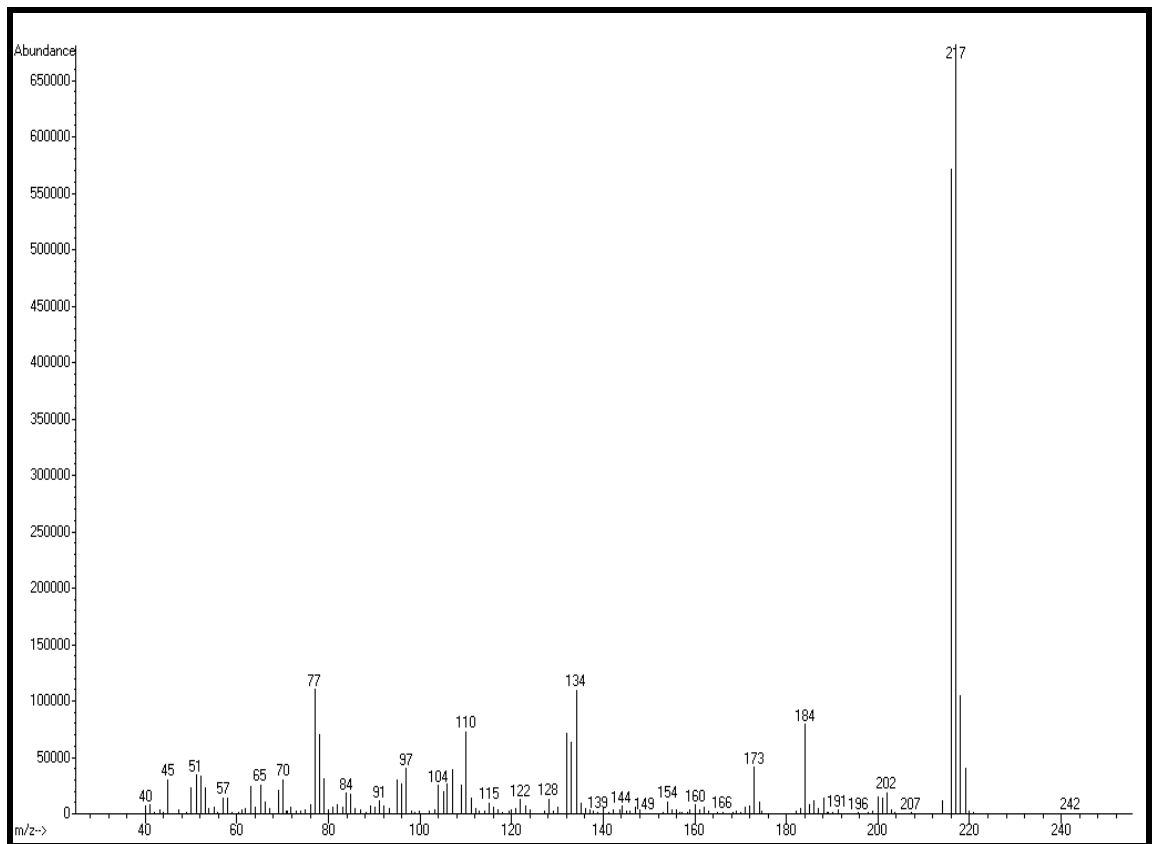
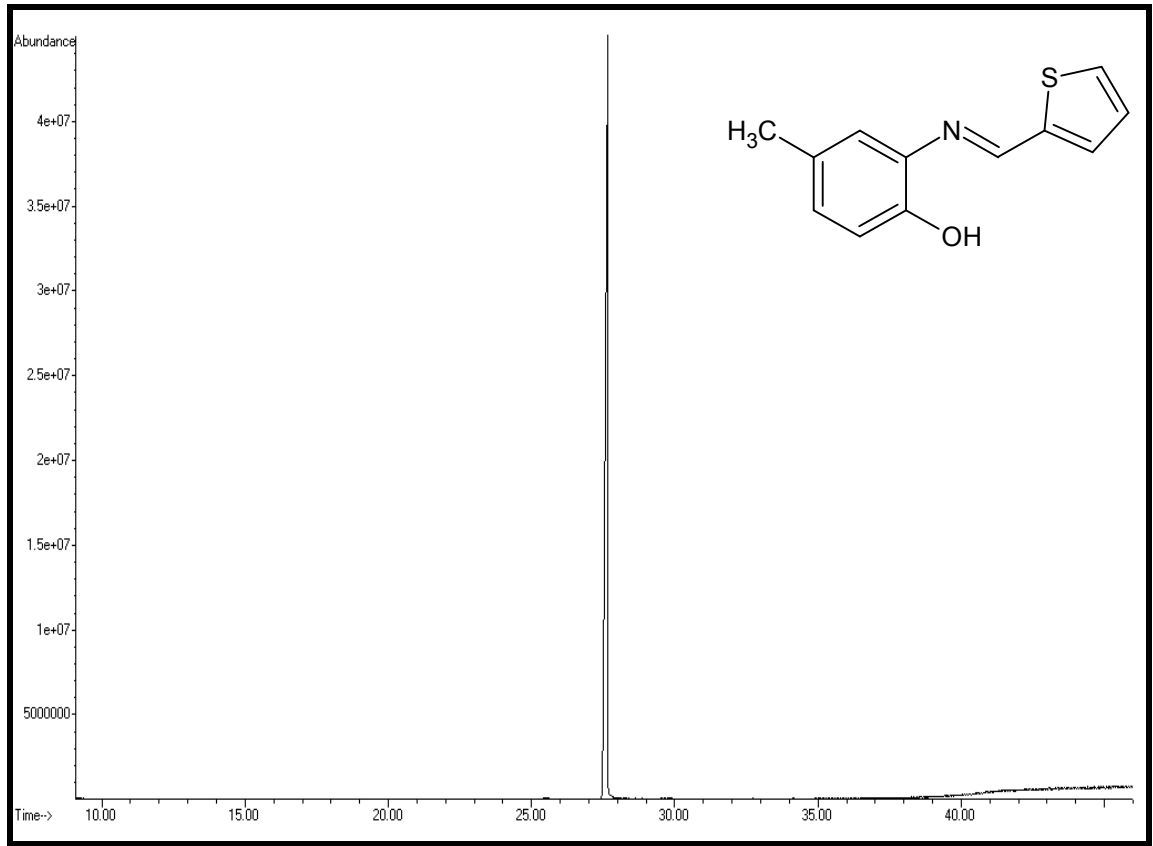
MS m/z (%) : 217 (M^+ , 100), 134 ($M-C_4H_3S$, 19), 110 ($M-4-MeC_6H_4OH$, 12), 84 (C_4H_3S , 3).



Şekil 6.60 Bileşik 15'in UV spektrumu ($CHCl_3$)



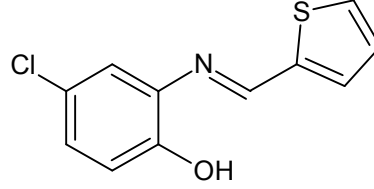
Şekil 6.61 Bileşik 15'in FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.62 Bileşik 15'in GC-MS spektrumu

6.3.14 4-Kloro-2-[(*E*)-tiyofen-2-ilmetiliden]amino}fenol (Bileşik 16)

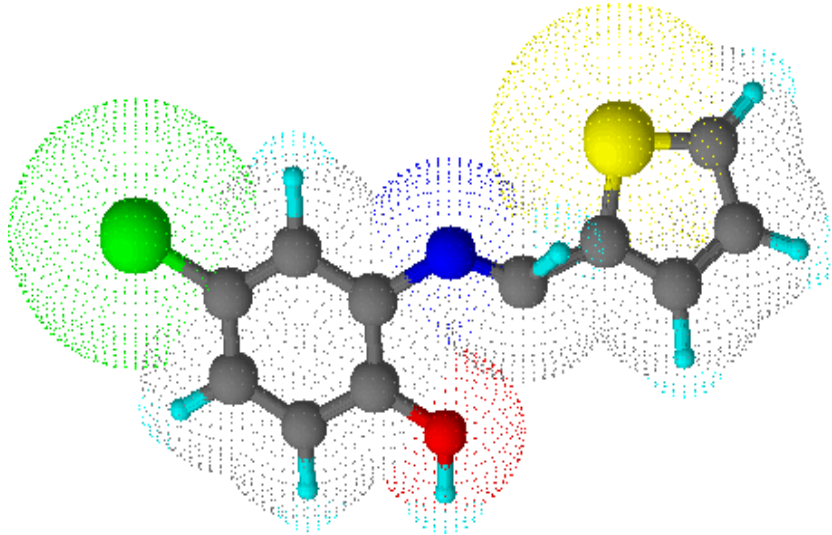
(*E*)-4-Kloro-2-(tiyofen-2-ilmetilenamino)fenol



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.715 g (5.0 mmol) 2-amino-4-klorofenol ile 0.560 g (5.0 mmol) tiyofen-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.76 g (% 64), sarı çubuk kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 94–95 °C



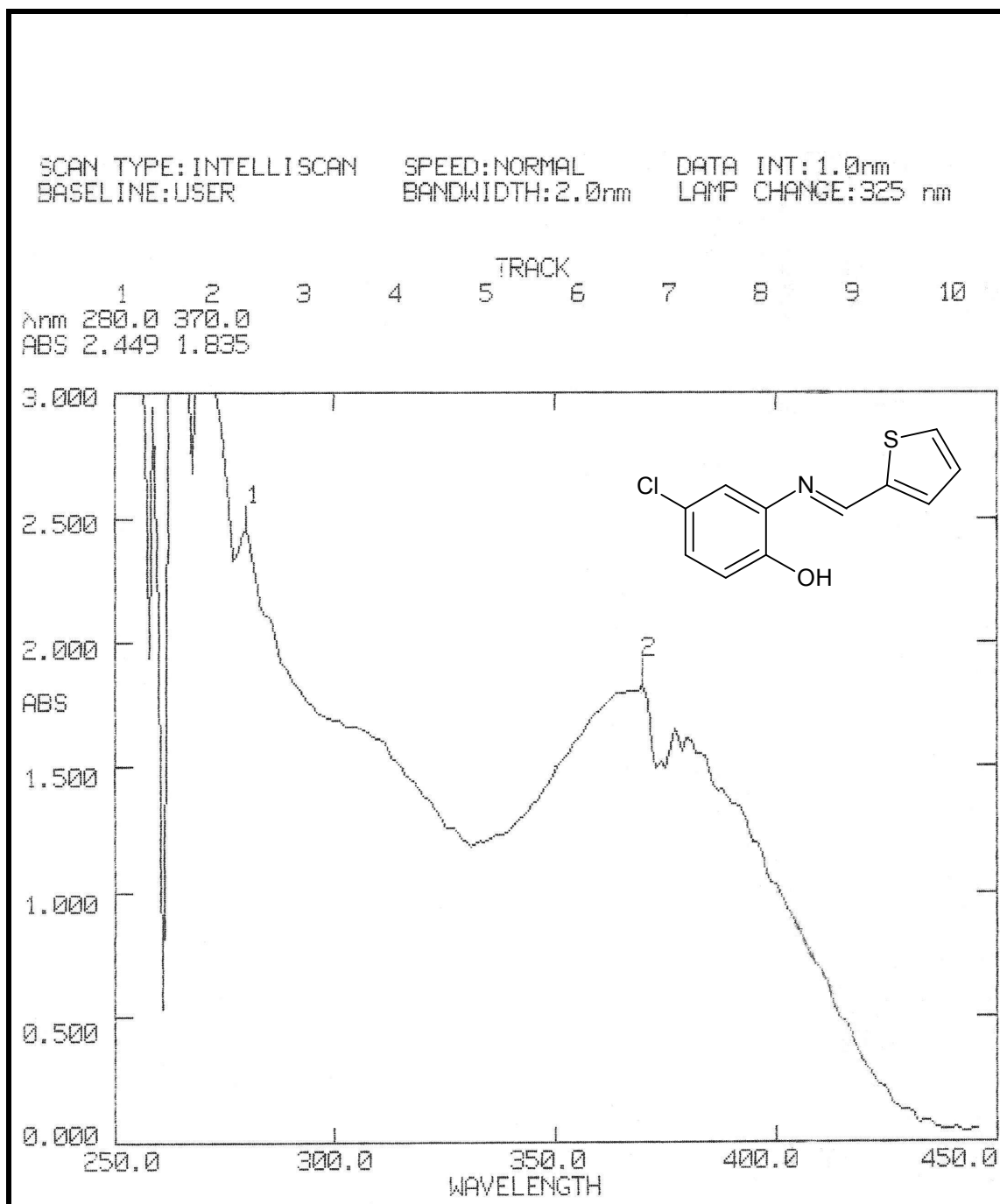
Şekil 6.63 Bileşik 16'nın moleküler modeli

6.3.14.1 Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri

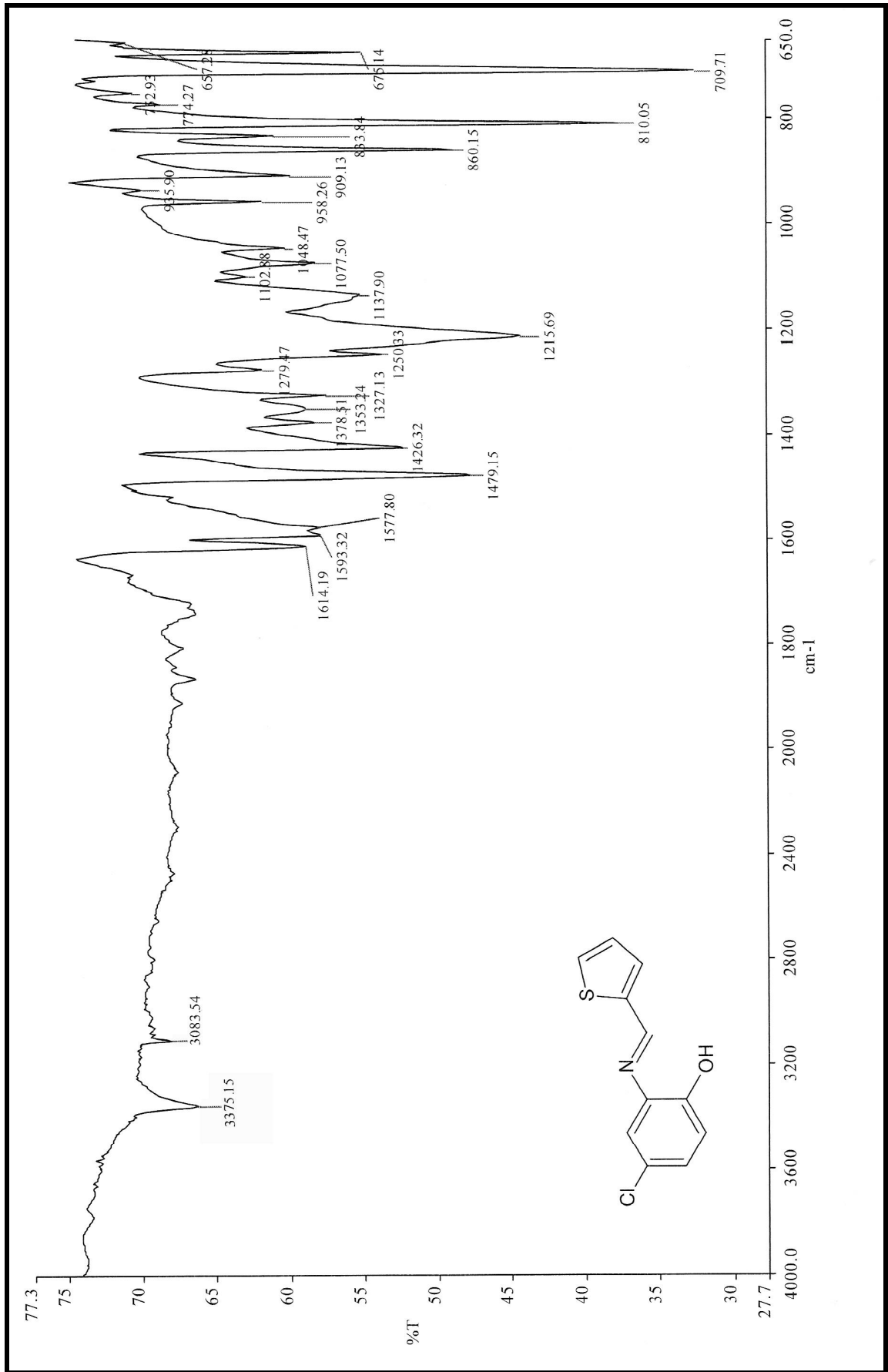
UV (CHCl₃) : λ_{max} 280.0 ve 370.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3375 (fenol, O–H gerilimi), 3083 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1614 (imin, C=N– gerilimi), 1593 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1250, 1215 ve 1137 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 958 (C–S–C gerilimi), 810 ve 709 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm⁻¹.

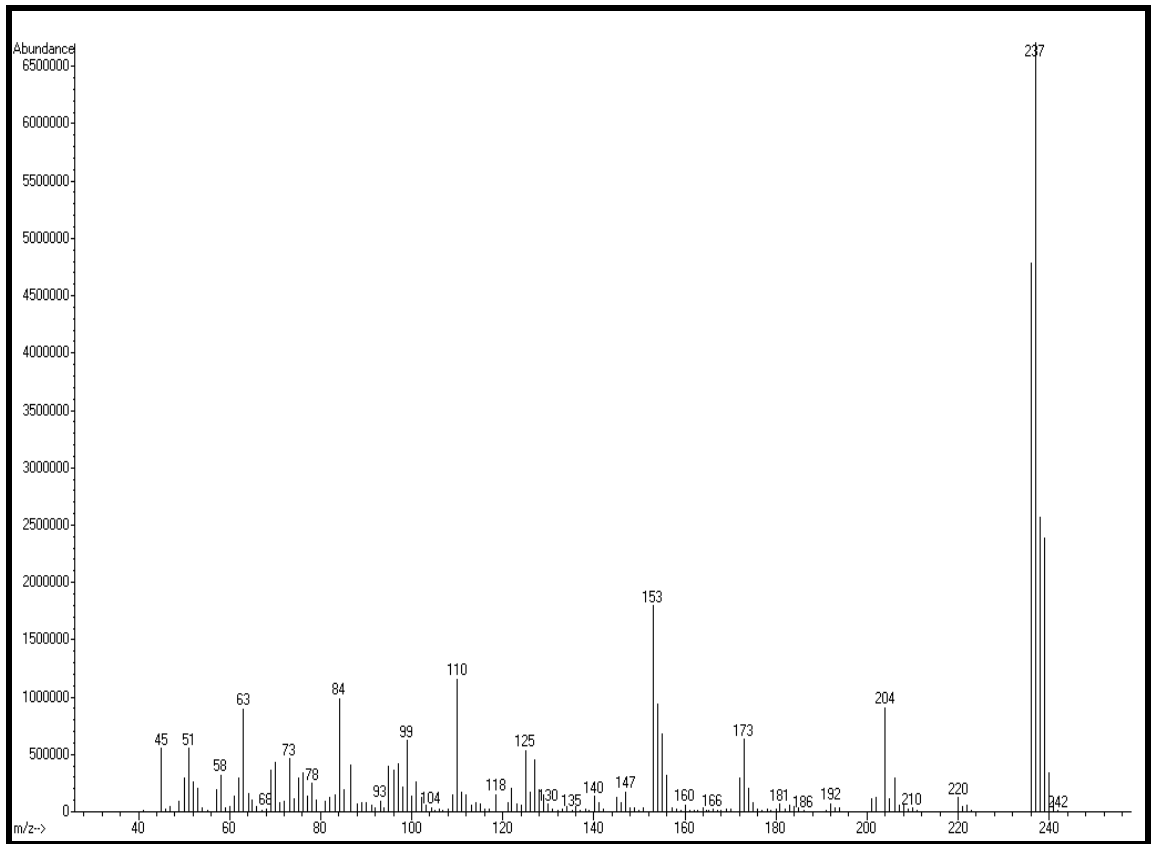
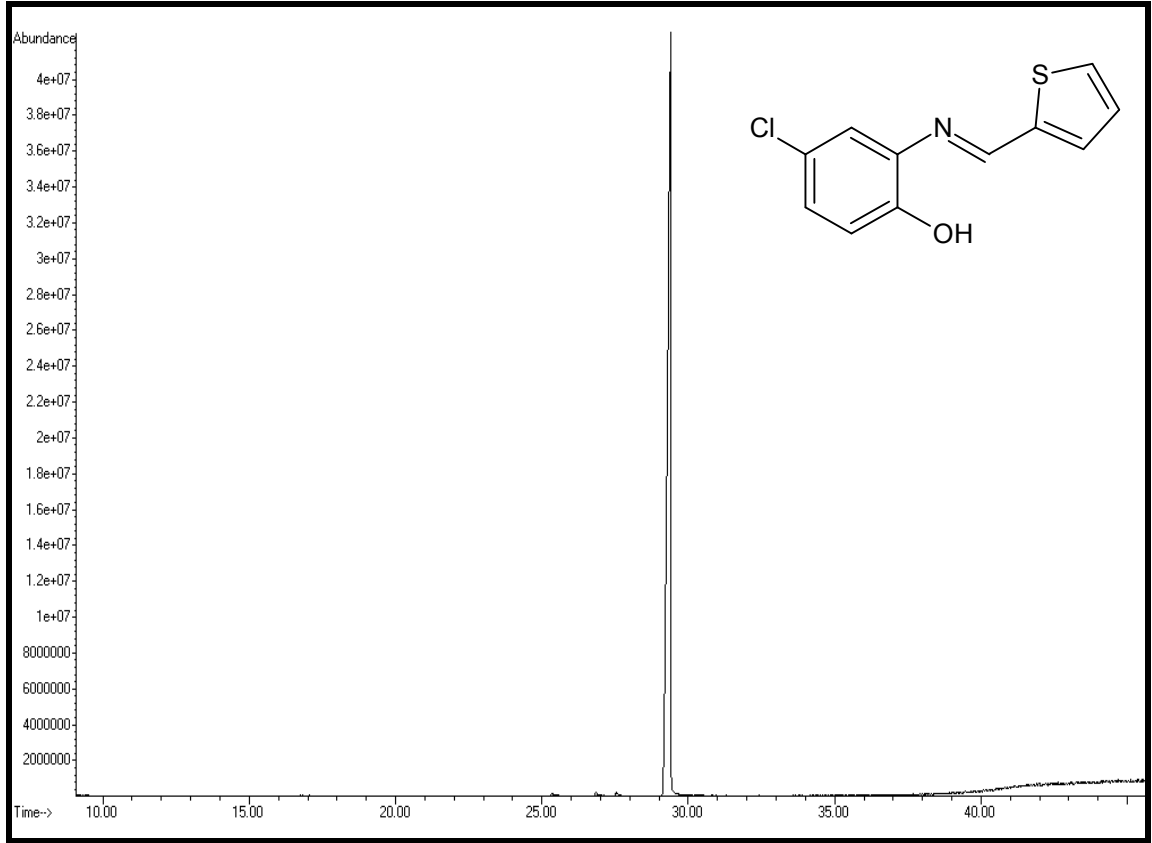
MS *m/z* (%) : 237 (M^+ , 100), 220 (M-OH, 2), 153 (M-C₄H₃S, 29), 110 (M-4-ClC₆H₄OH, 18), 84 (C₄H₃S, 15).



Şekil 6.64 Bileşik 16'nın UV spektrumu (CHCl₃)



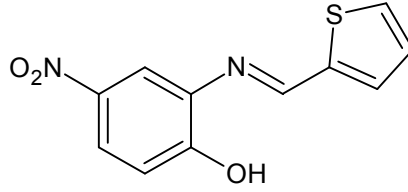
Şekil 6.65 Bileşik 16'nın FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.66 Bileşik 16'nın GC-MS spektrumu

6.3.15 4-Nitro-2-{{(E)-tiyofen-2-ilmetiliden}amino}fenol (Bileşik 17)

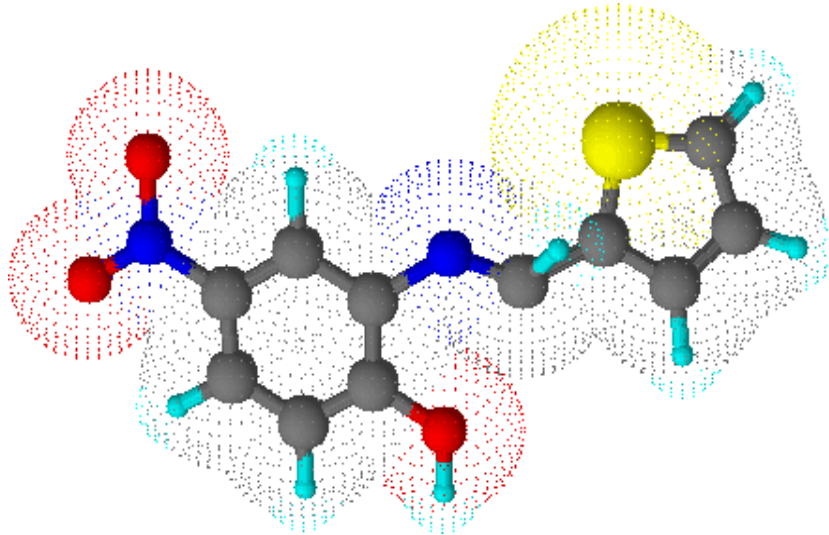
(E)-4-Nitro-2-(tiyofen-2-ilmetilenamino)fenol



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.545 g (5.0 mmol) 2-amino-4-nitrofenol ile 0.560 g (5.0 mmol) tiyofen-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

1.07 g (% 86), parlak koyu sarı iğne kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 194–195 °C



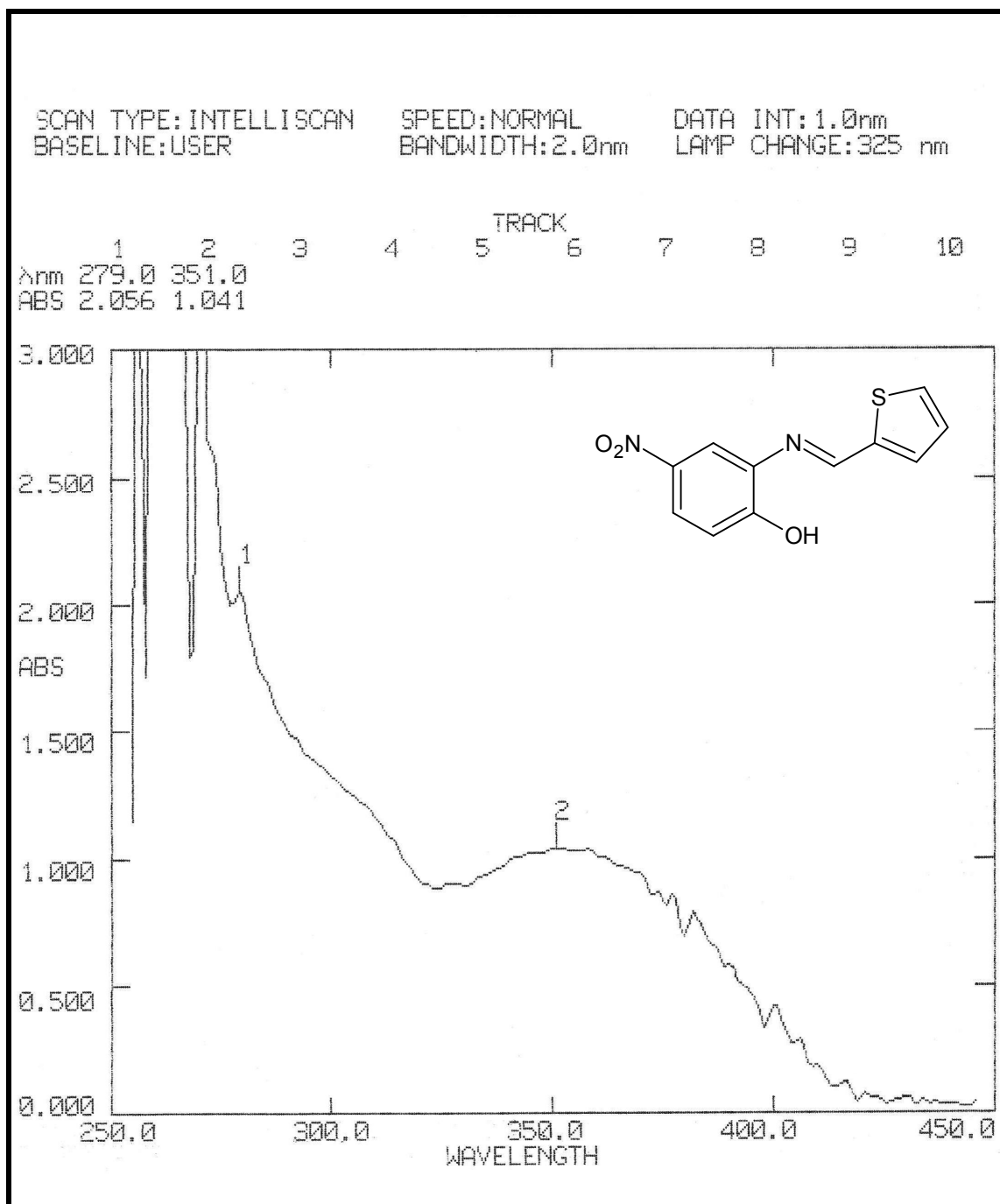
Şekil 6.67 Bileşik 17'nin moleküler modeli

6.3.15.1 Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri

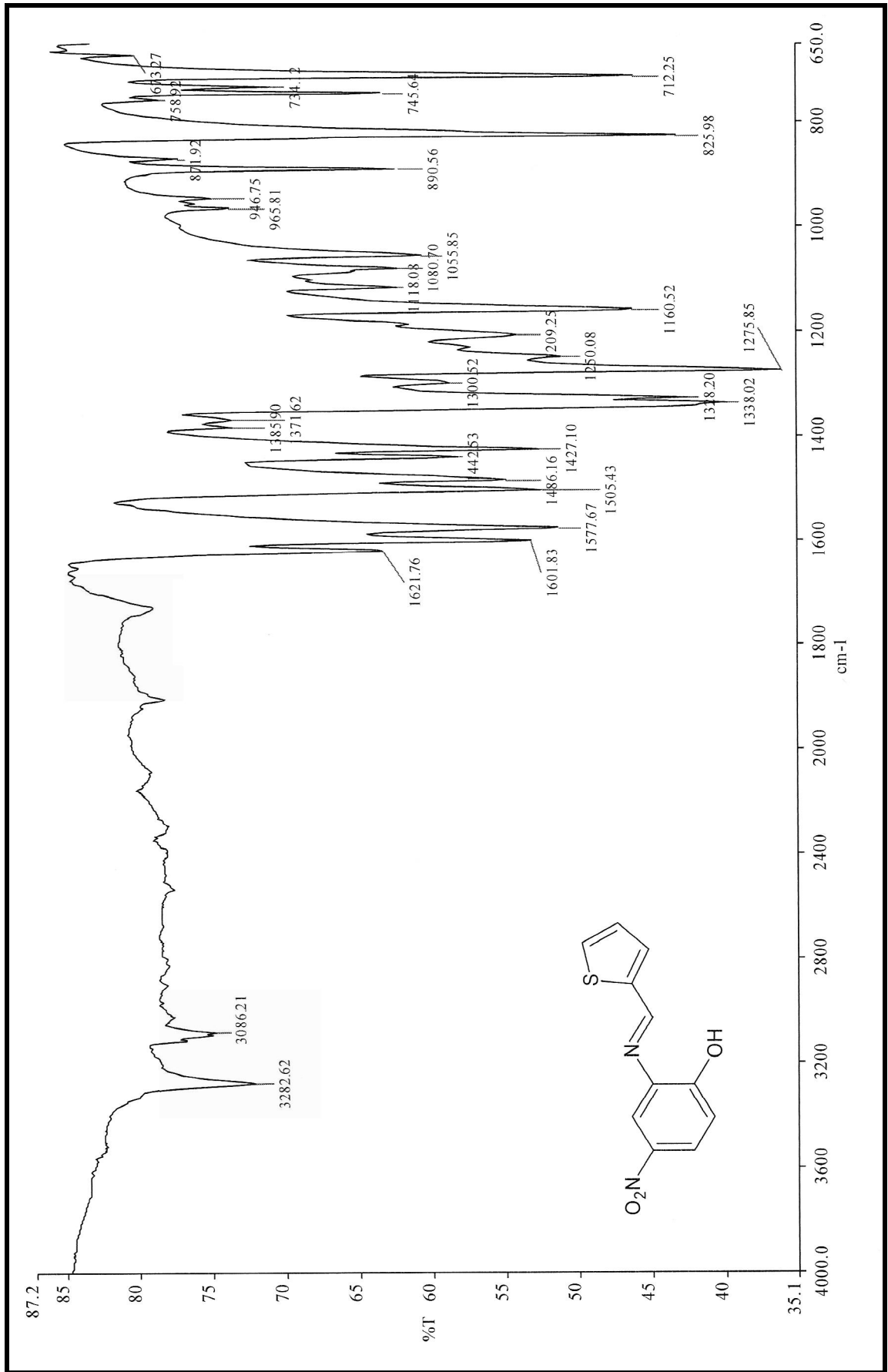
UV (CHCl₃) : λ_{max} 279.0 ve 351.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3282 (fenol, O–H gerilimi), 3086 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1621 (imin, C=N– gerilimi), 1601 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1275, 1209 ve 1160 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 965 (C–S–C gerilimi), 825 ve 712 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm⁻¹.

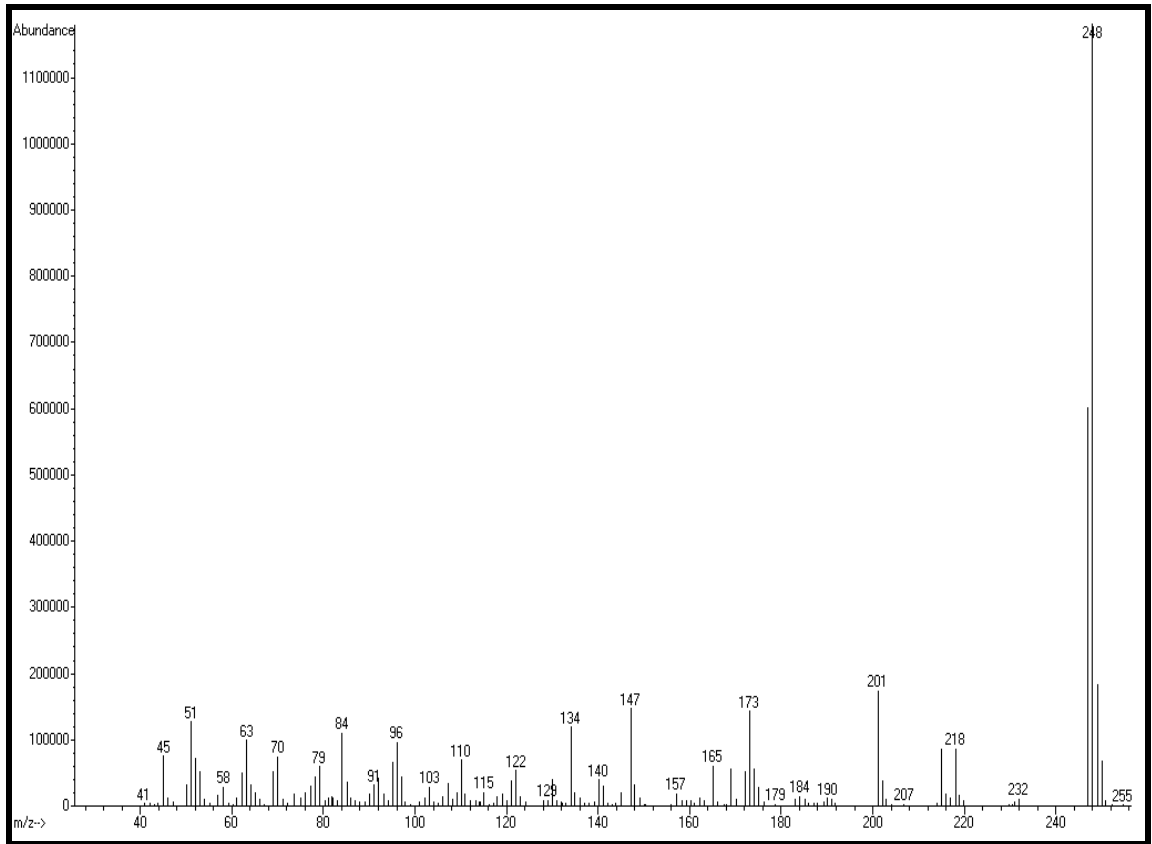
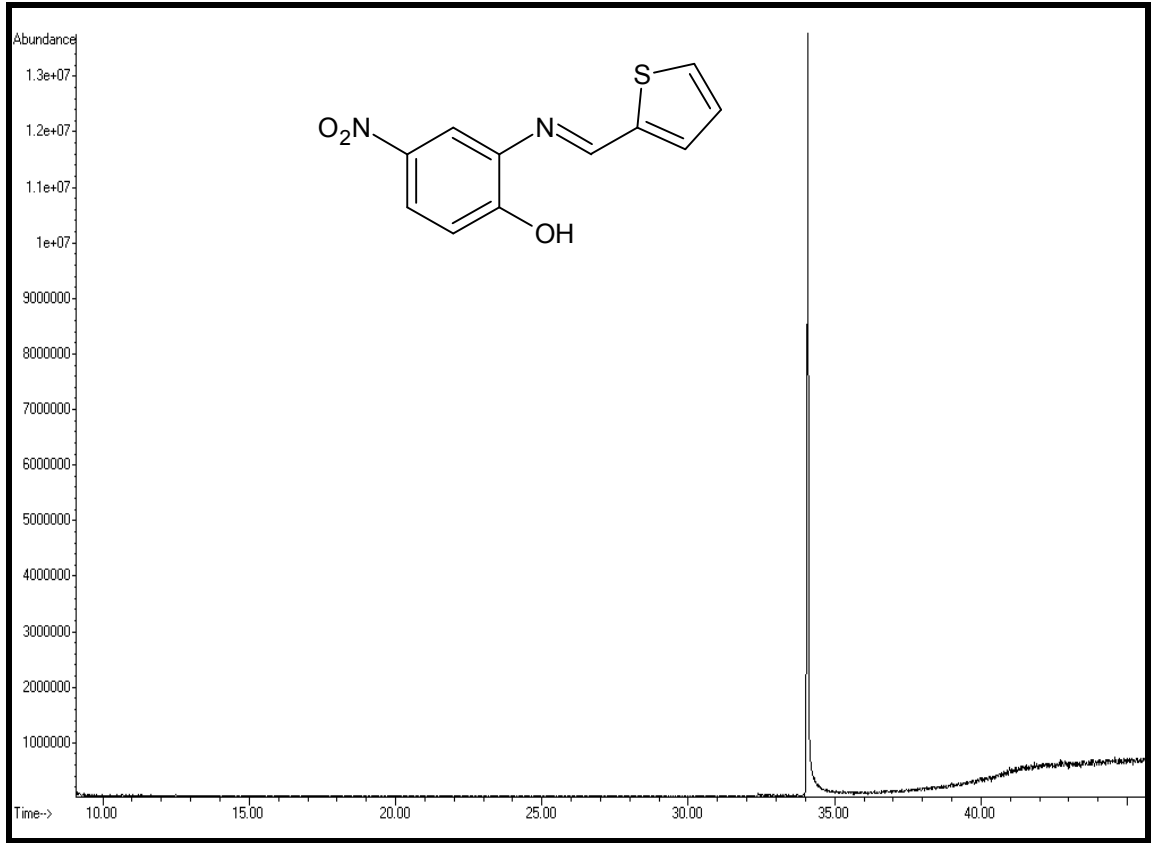
MS *m/z* (%) : 248 (M^+ , 100), 201 (M-NO₂, 16) 165 (M-C₄H₃S, 7), 110 (M-4-NO₂C₆H₄OH, 10), 84 (C₄H₃S, 12).



Şekil 6.68 Bileşik 17'nin UV spektrumu (CHCl₃)



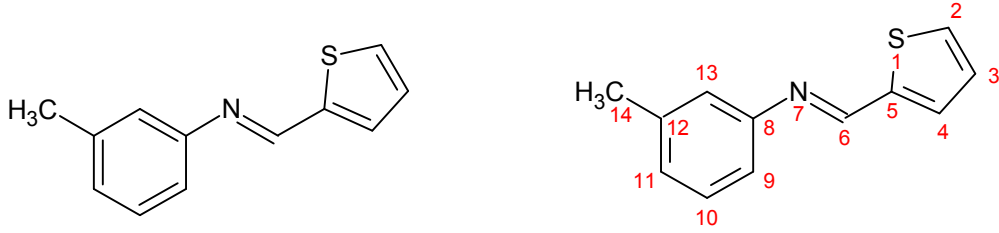
Şekil 6.69 Bileşik 17'nin FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.70 Bileşik 17'nin GC-MS spektrumu

6.3.16 3-Metil-*N*-[(*E*)-tiyofen-2-ilmetiliden]anilin (Bileşik 18)

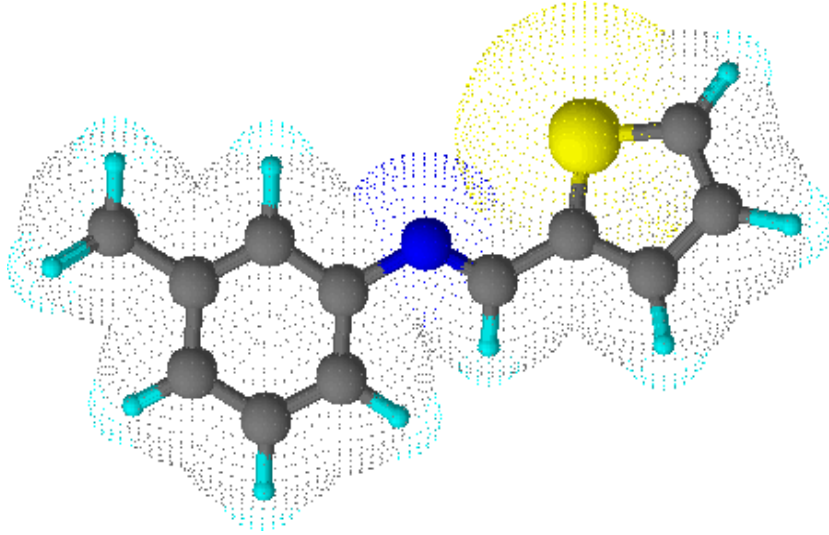
(*E*)-3-Metil-*N*-(tiyofen-2-ilmetilen)anilin



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.535 g (5.0 mmol) m-metilanilin ile 0.560 g (5.0 mmol) tiyofen-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.70 g (% 69), açık sarı tabaka kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 34–36 °C



Şekil 6.71 Bileşik 18'in moleküler modeli

6.3.16.1 Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri

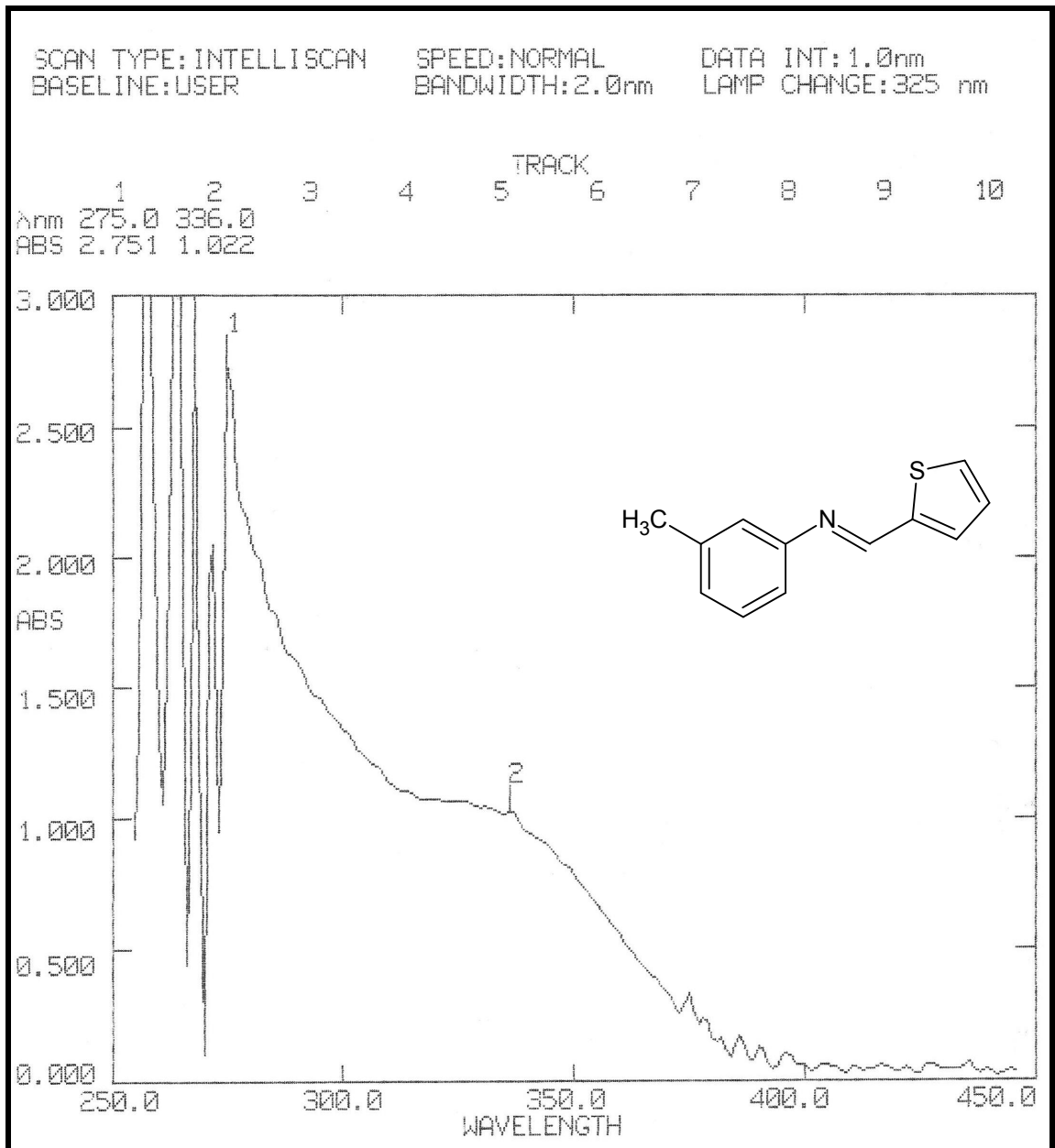
UV (CHCl₃) : λ_{max} 275.0 ve 336.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3063 ve 3037 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2947 (alifatik C–H gerilimi), 1610 (imin, C=N– gerilimi), 1591 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1232, 1212 ve 1152 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 963 (C–S–C gerilimi), 856 ve 791 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm⁻¹.

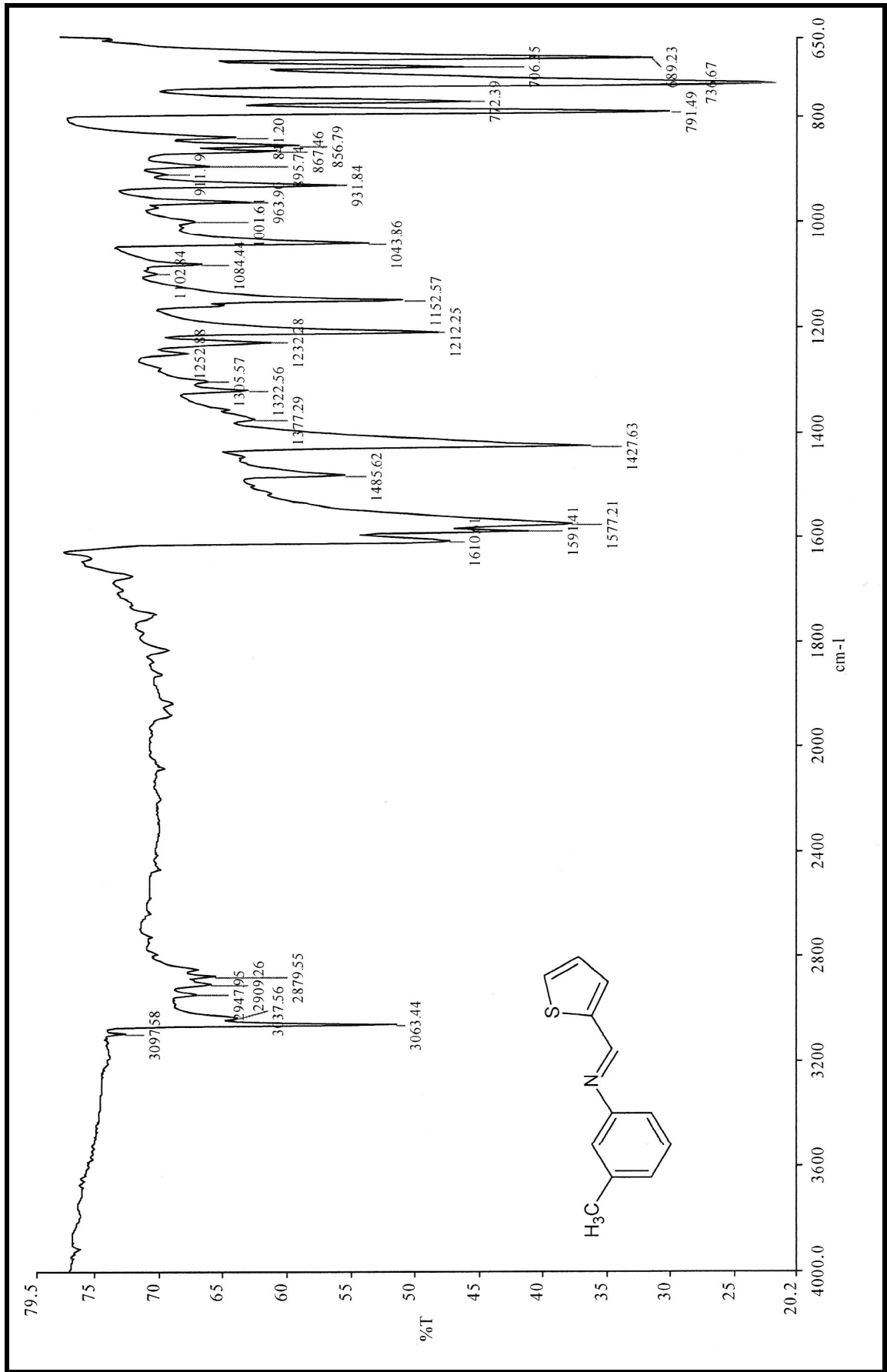
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.37 (3H, s, **H-14**), 7.02 (1H, s, **H-13**), 7.03-7.04 (2H, m, **H-9** ve **H-11**), 7.11 (1H, dd, $J=5.1; 3.5$ Hz, **H-3**), 7.25 (1H, t, $J=7.8$ Hz, **H-10**), 7.45 (1H, dd, $J=3.5; 1.2$ Hz, **H-2**), 7.48 (1H, dt, $J=5.1; 1.2$ Hz, **H-4**), 8.54 (1H, s, **H-6**) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : δ 21.40 (CH_3), 118.06, 121.71, 121.88, 125.11, 127.55, 129.07, 136.81, 139.10, 149.53, 150.24 (Ar-C), 154.58 (imin, $\text{C}=\text{N}$) ppm.

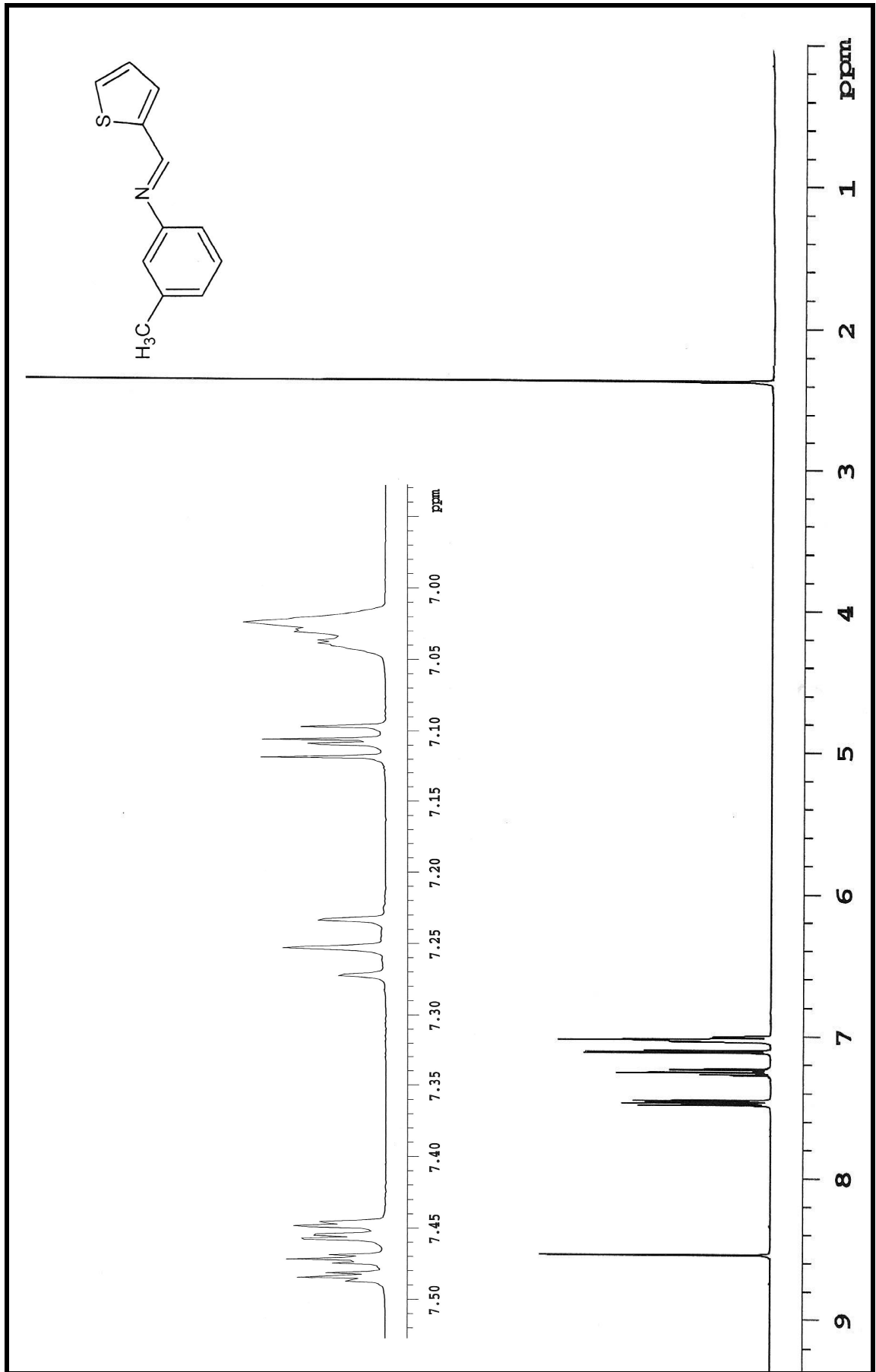
$\text{MS } m/z$ (%) : 201 (M^+ , 100), 186 ($\text{M}-\text{CH}_3$, 20), 91 ($\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$, 39).



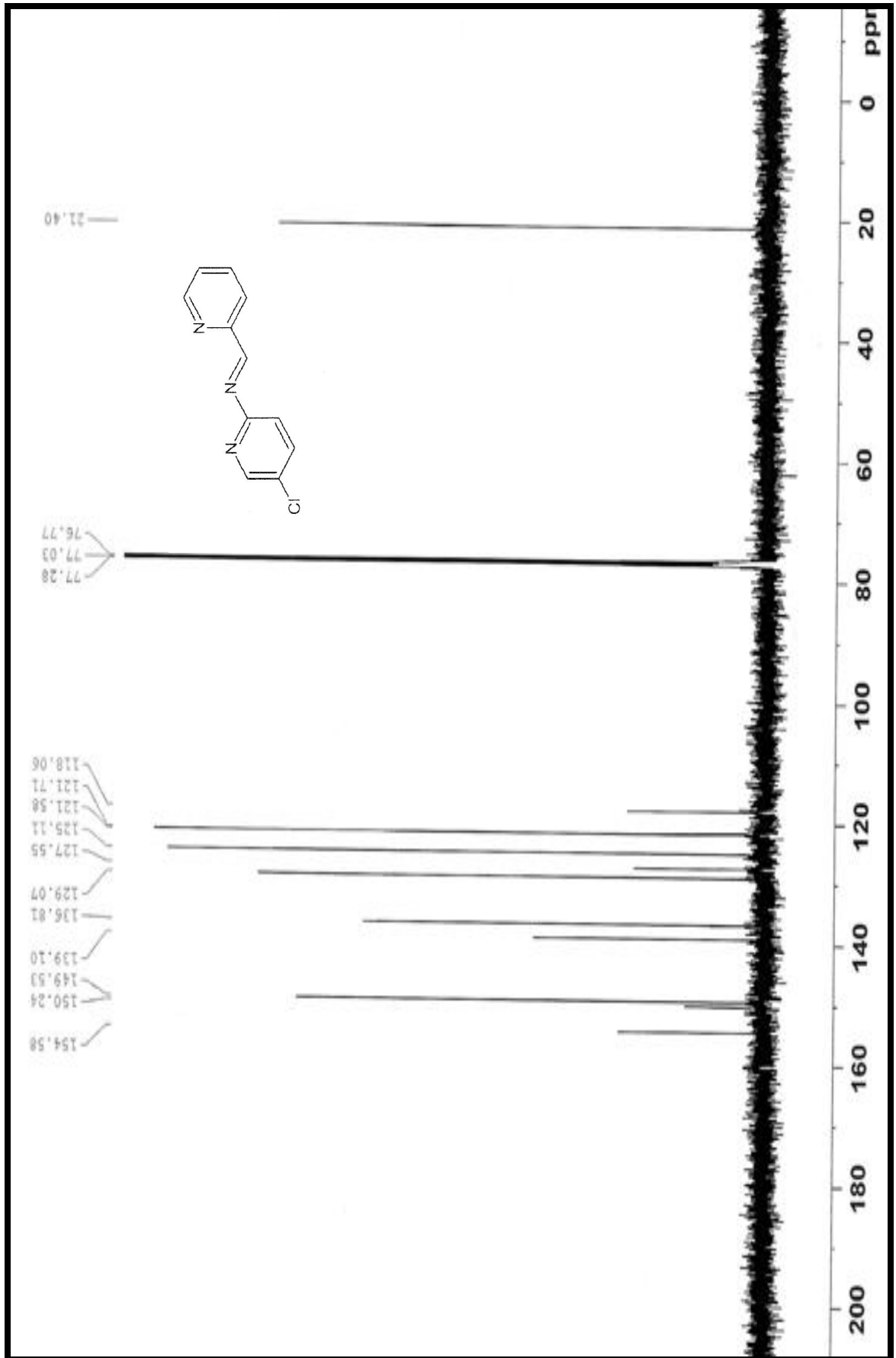
Şekil 6.72 Bileşik 18'in UV spektrumu (CHCl_3)



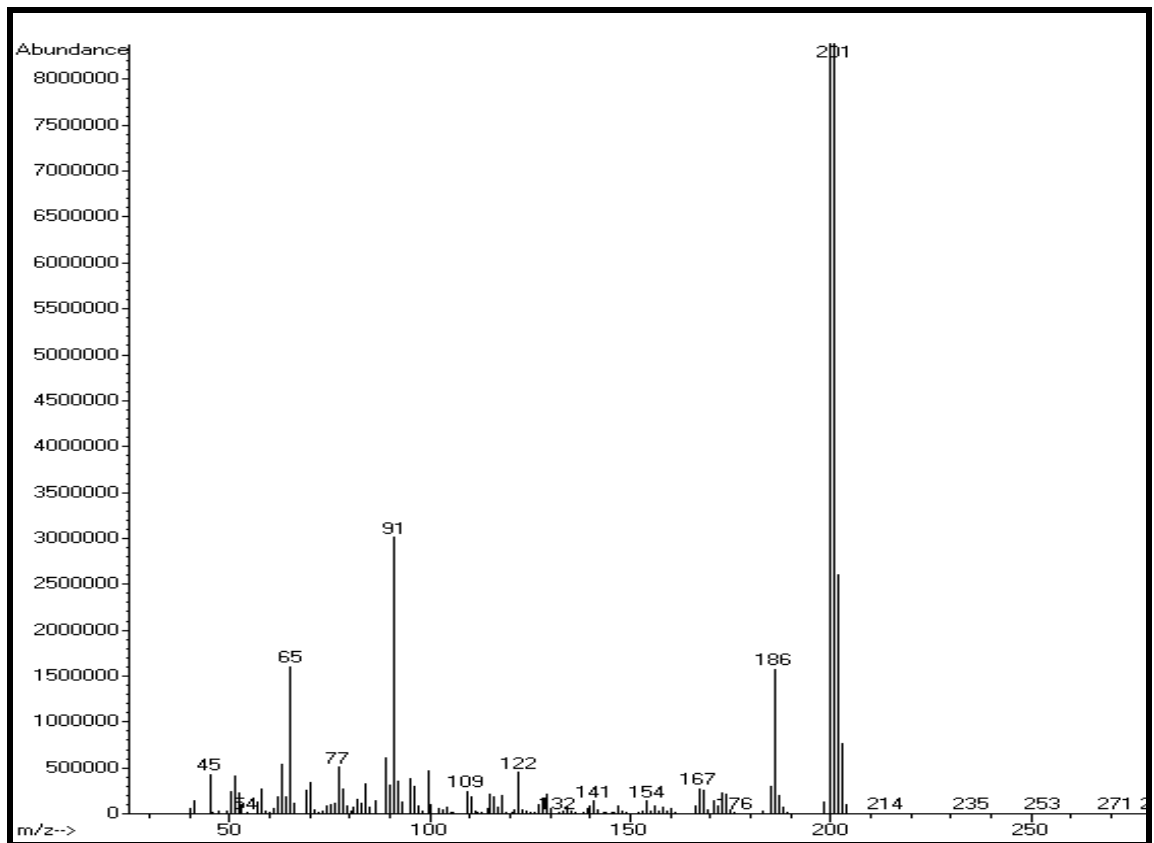
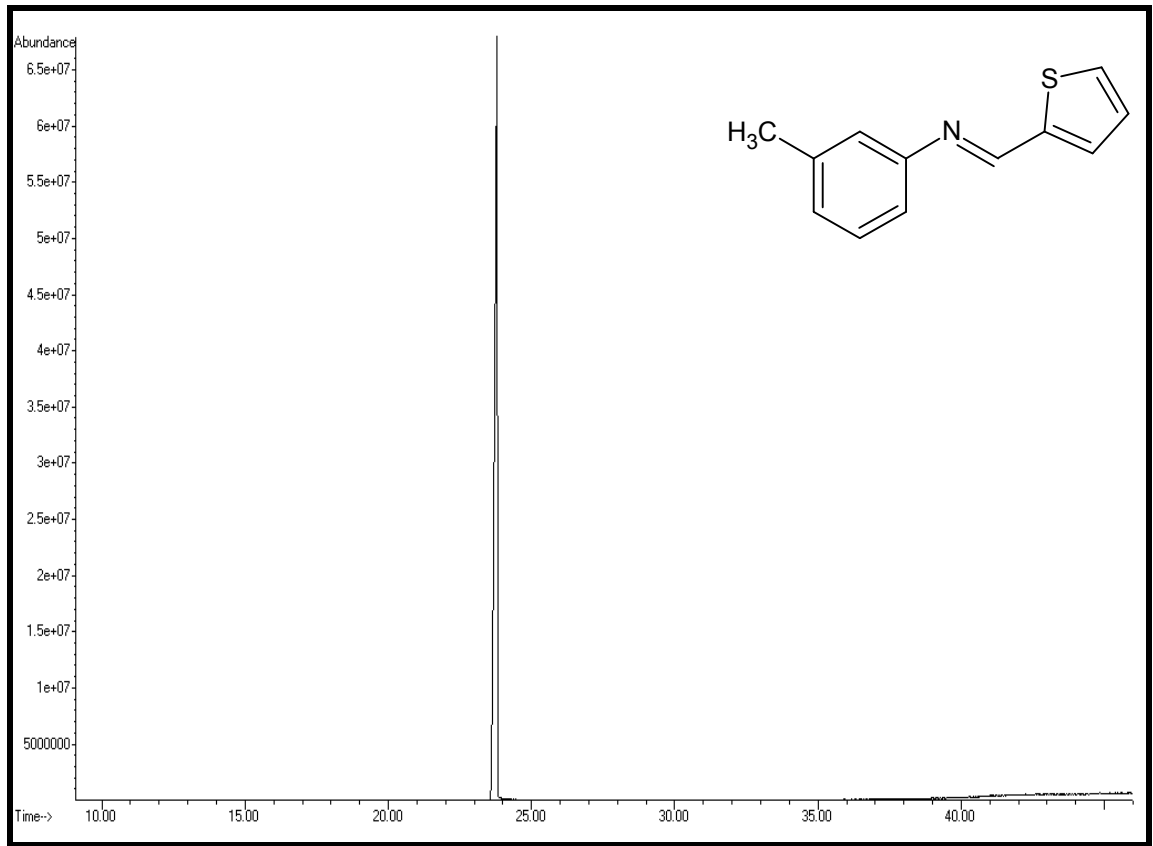
Şekil 6.73 Bileşik 18'in FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.74 Bileşik 18'in ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



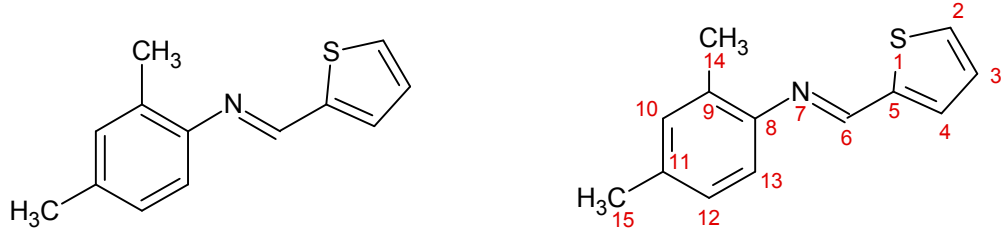
Şekil 6.75 Bileşik 18'in ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 6.76 Bileşik 18'in GC-MS spektrumu

6.3.17 2,4-Dimetil-N-[(E)-tiyofen-2-ilmetiliden]anilin (Bileşik 19)

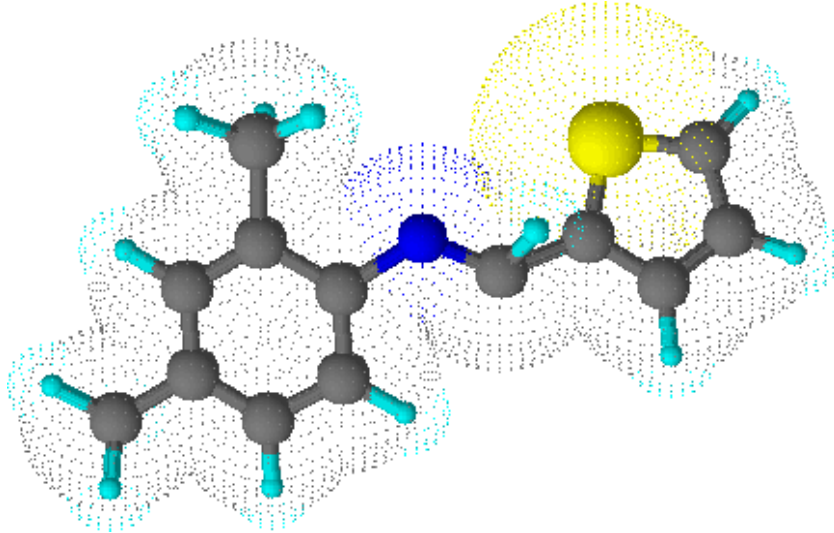
(E)-2,4-Dimetil-N-(tiyofen-2-ilmetilen)anilin



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.605 g (5.0 mmol) 2,4-dimetilanilin ile 0.560 g (5.0 mmol) tiyofen-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.78 g (% 72), sarı çubuk kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 68–69 °C



Şekil 6.77 Bileşik 19'un moleküler modeli

6.3.17.1 Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri

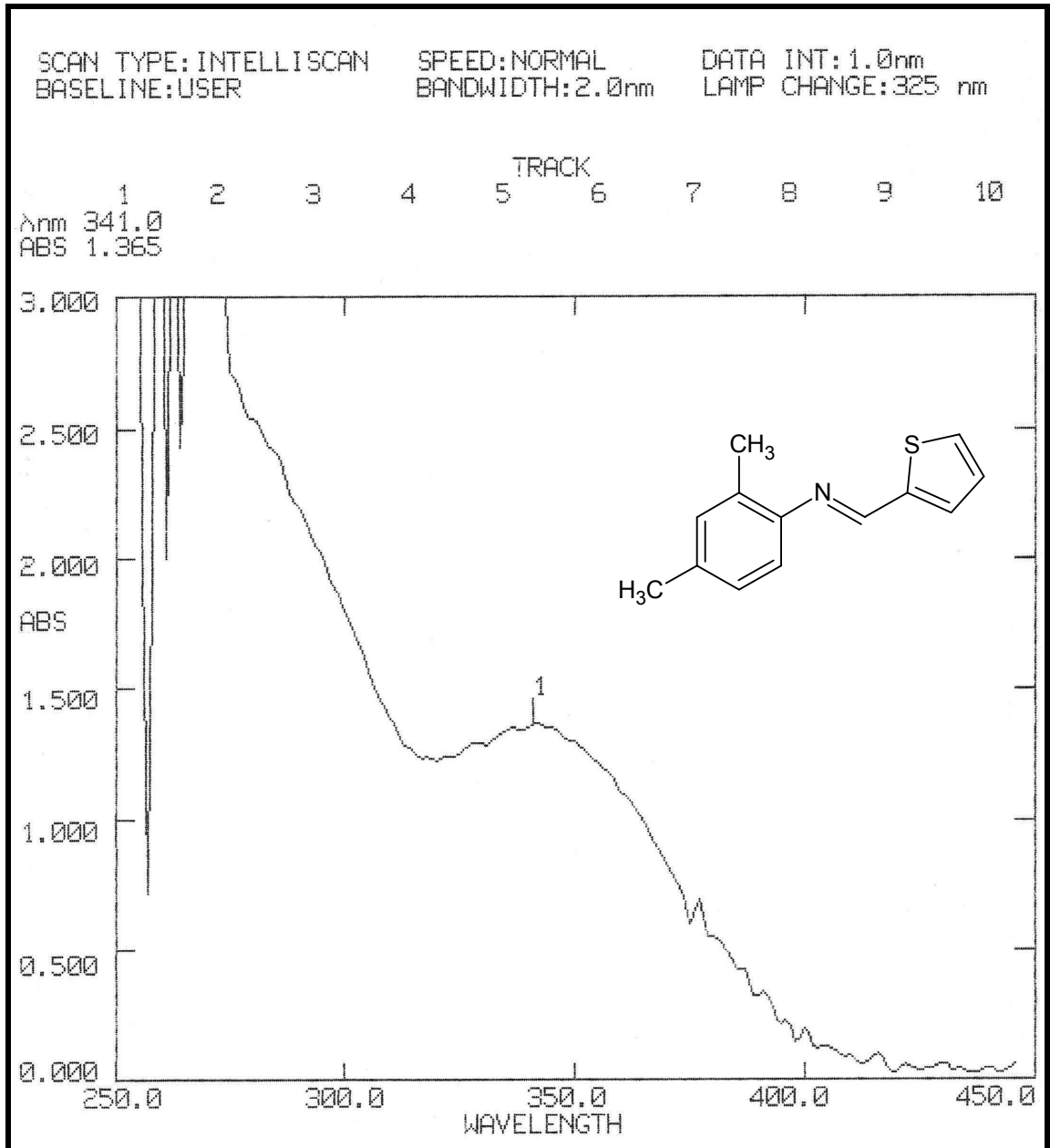
UV (CHCl₃) : λ_{max} 341.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3097 ve 3083 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2945 (alifatik C–H gerilimi), 1616 (imin, C=N– gerilimi), 1596 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1232, 1196 ve 1153 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 960 (C–S–C gerilimi), 831 ve 717 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm⁻¹.

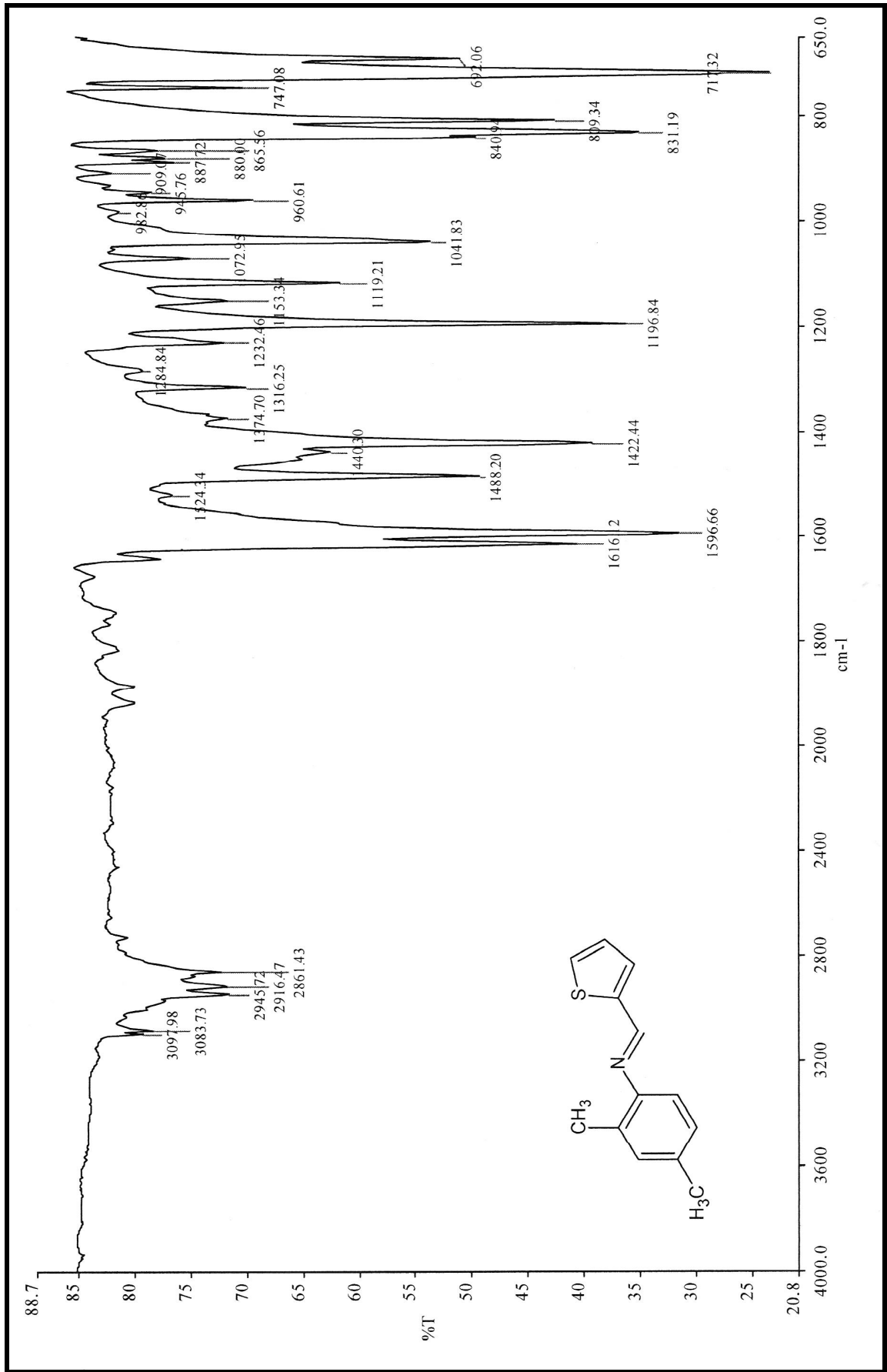
^1H NMR (CDCl_3) : δ 2.31 ve 2.33 (6H, s, **H-14** ve **H-15**), 6.85 (1H, d, $J=8.6$ Hz, **H-13**), 6.98 (1H, d, $J=8.6$ Hz, **H-12**), 7.03 (1H, brs, **H-10**), 7.11 (1H, dd, $J=5.1$; 3.5 Hz, **H-3**), 7.43 (1H, dd, $J=3.5$; 1.2 Hz, **H-2**), 7.46 (1H, dt, $J=5.1$; 1.2 Hz, **H-4**), 8.45 (1H, s, **H-6**) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 17.77 ve 20.95 (CH_3), 117.41, 127.16, 127.64, 129.87, 131.15, 131.39, 132.23, 135.49, 143.50, 147.90 (Ar-C), 151.55 (imin, $\text{C}=\text{N}$) ppm.

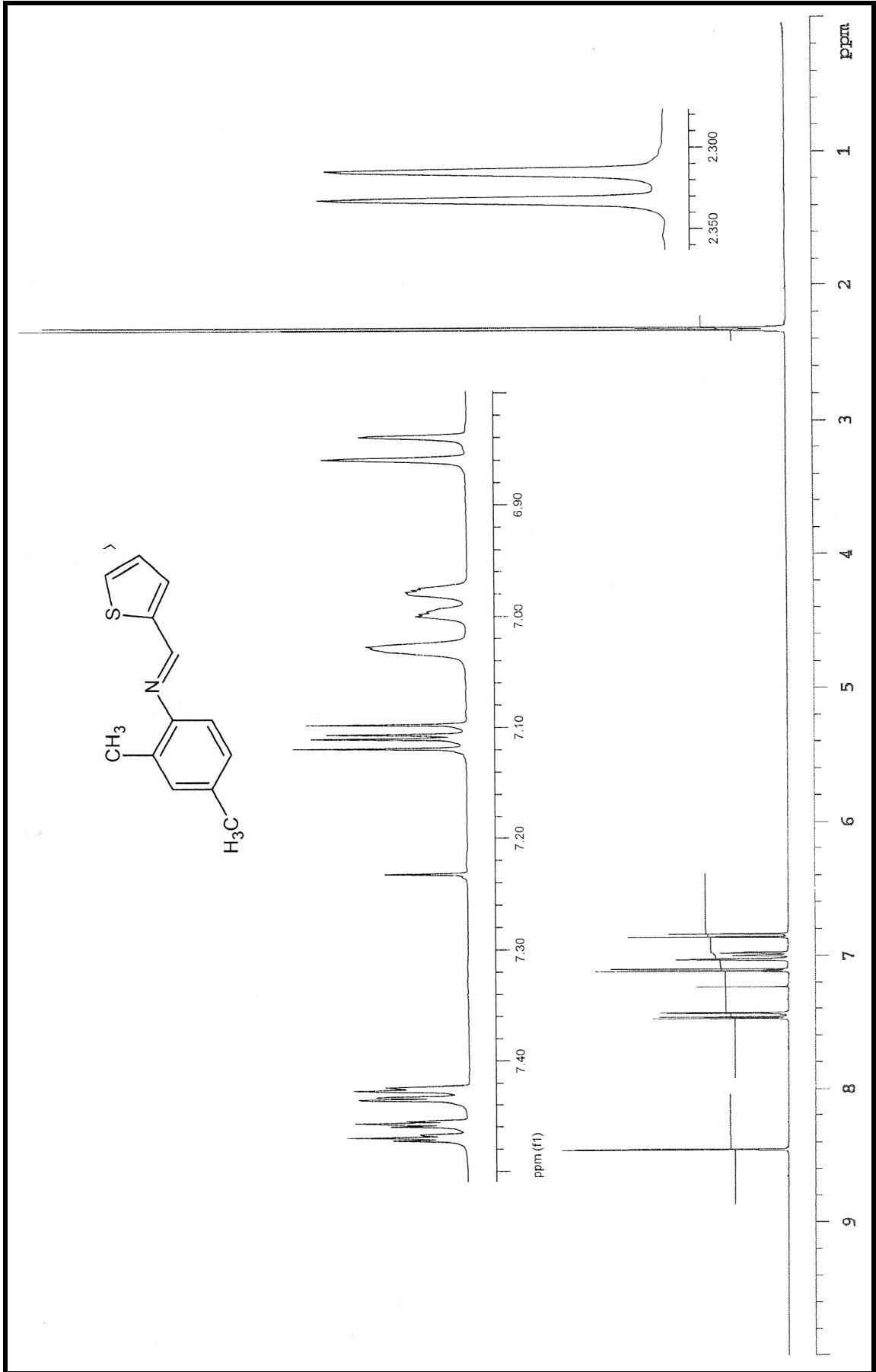
MS m/z (%) : 215 (M^+ , 100), 199 ($\text{M}-\text{CH}_3$, 20), 130 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$, 15).



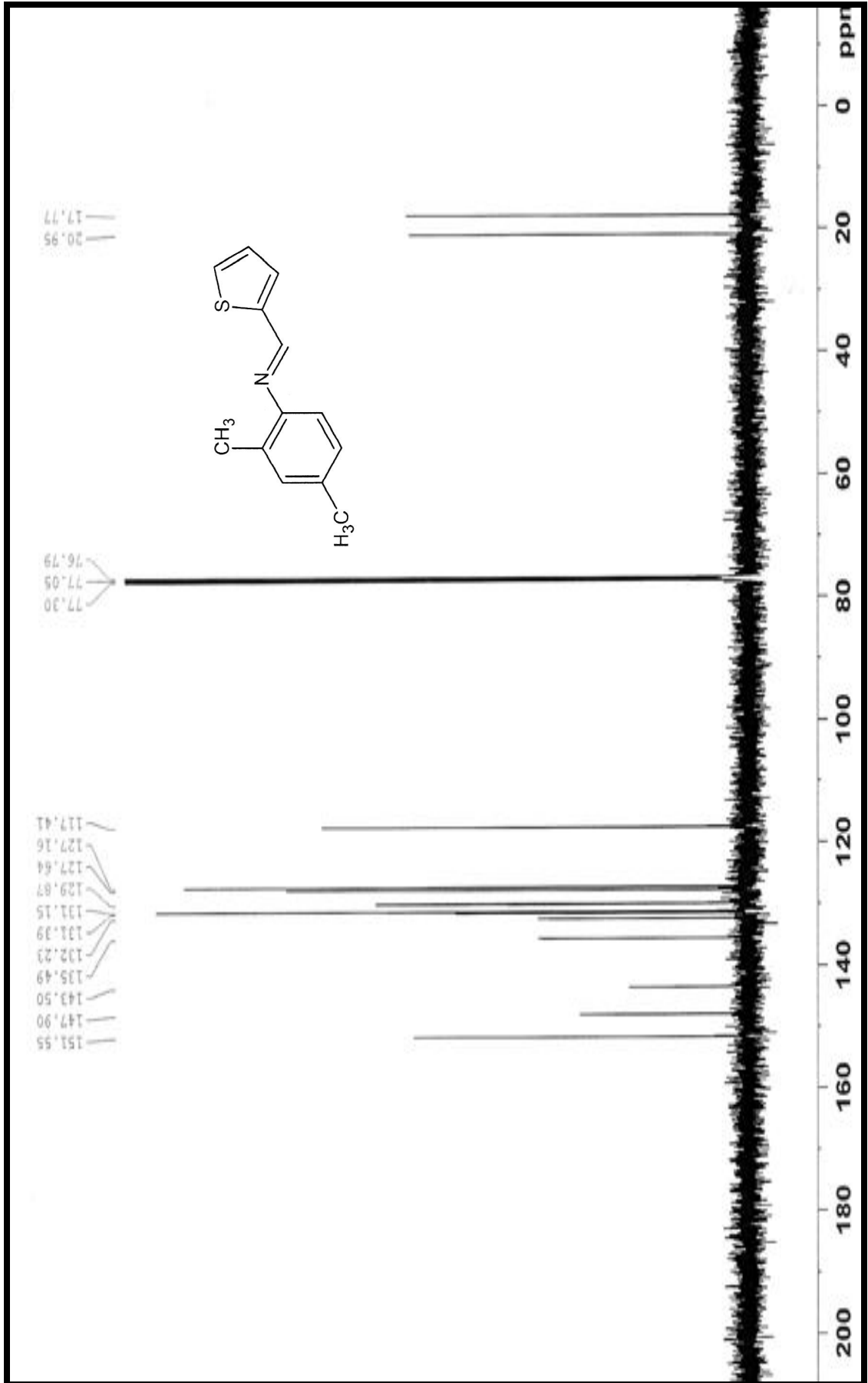
Şekil 6.78 Bileşik 19'un UV spektrumu (CHCl_3)



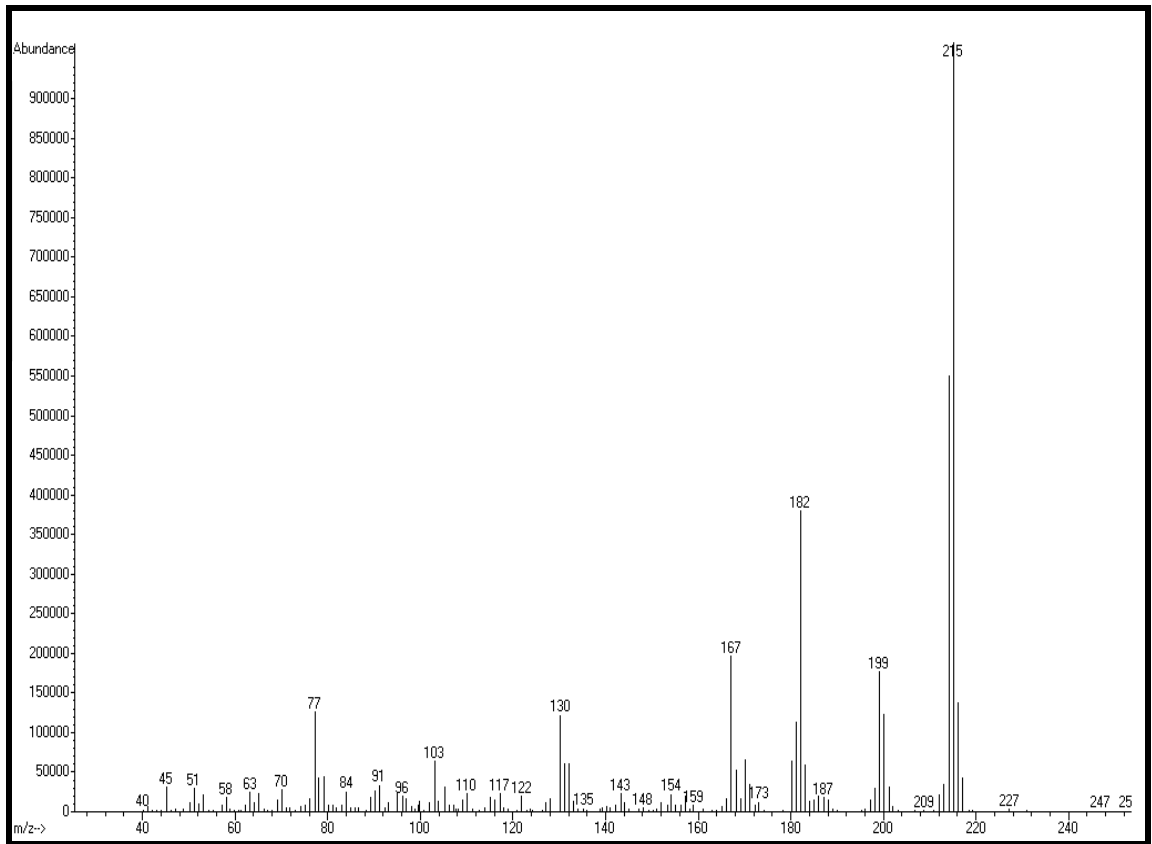
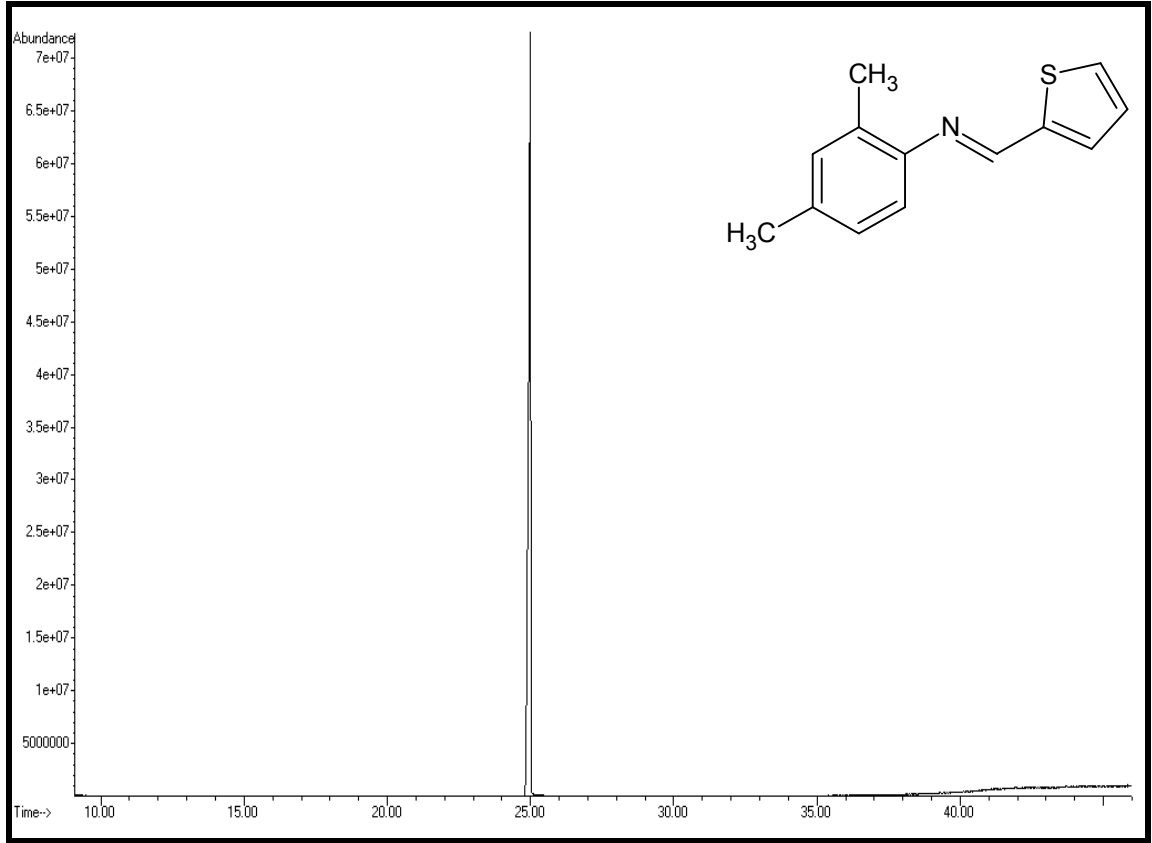
Şekil 6.79 Bileşik 19'un FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.80 Bileşik 19'un ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



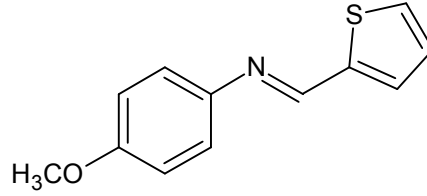
Şekil 6.81 Bileşik 19'un ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 6.82 Bileşik 19'un GC-MS spektrumu

6.3.18 4-Metoksi-*N*-[(*E*)-tiyofen-2-ilmetiliden]anilin (Bileşik 20)

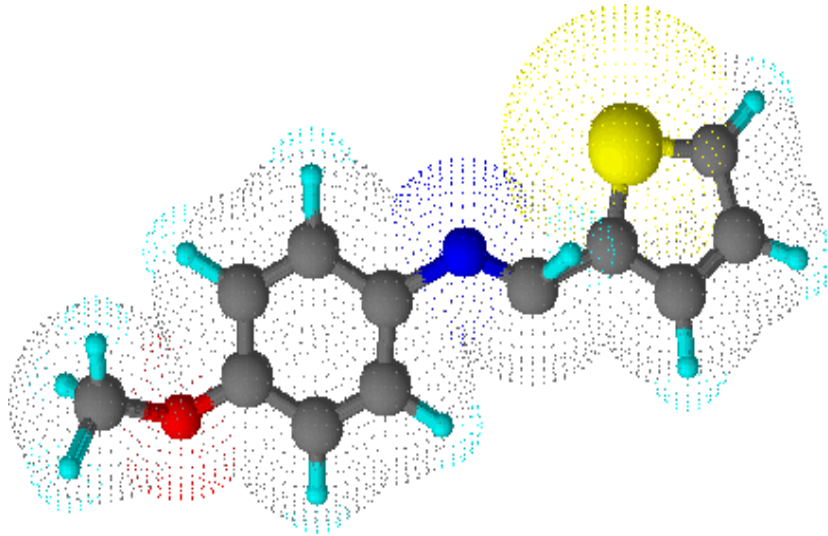
(*E*)-4-Metoksi-*N*-(tiyofen-2-ilmetilen)anilin



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.615 g (5.0 mmol) p-metoksianilin ile 0.560 g (5.0 mmol) tiyofen-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.81 g (% 74), açık sarı toz (küçük kübik) kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 50–52 °C



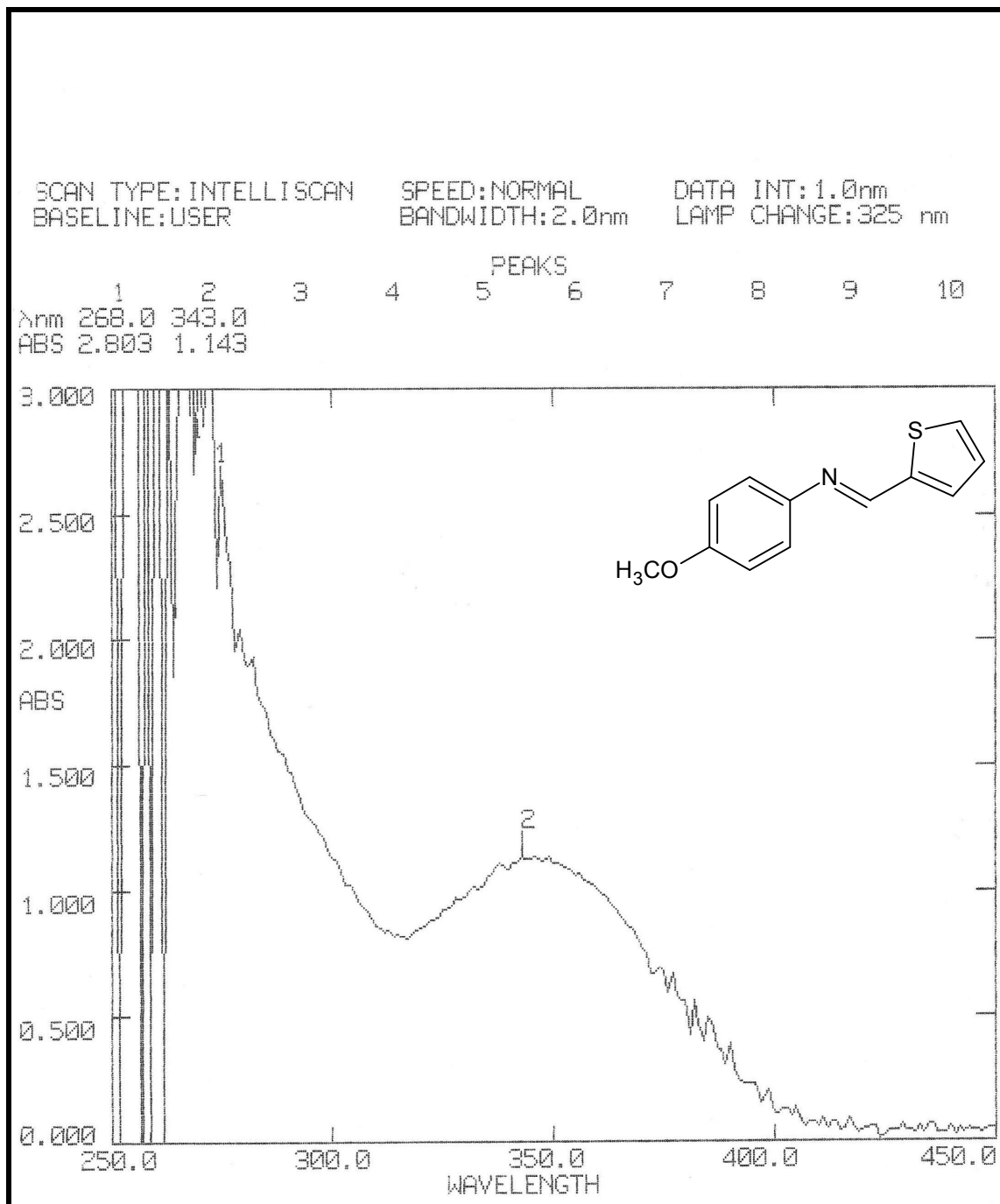
Şekil 6.83 Bileşik 20'nin moleküler modeli

6.3.18.1 Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri

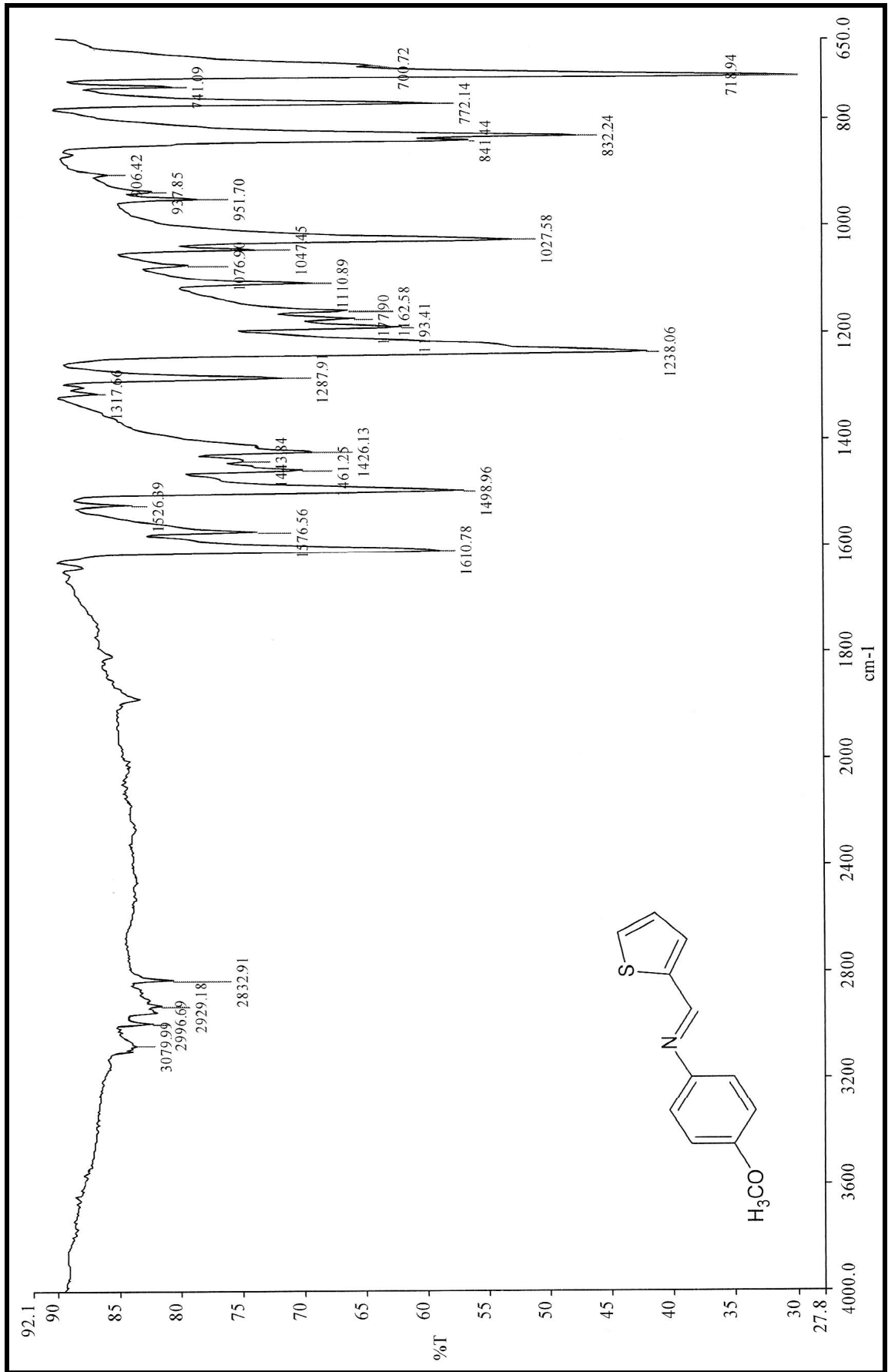
UV (CHCl₃) : λ_{max} 268.0 ve 343.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3079 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2929 (alifatik C–H gerilimi), 1610 (imin, C=N– gerilimi), 1576 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1238, 1193 ve 1162 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 951 (C–S–C gerilimi), 832 ve 772 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm⁻¹.

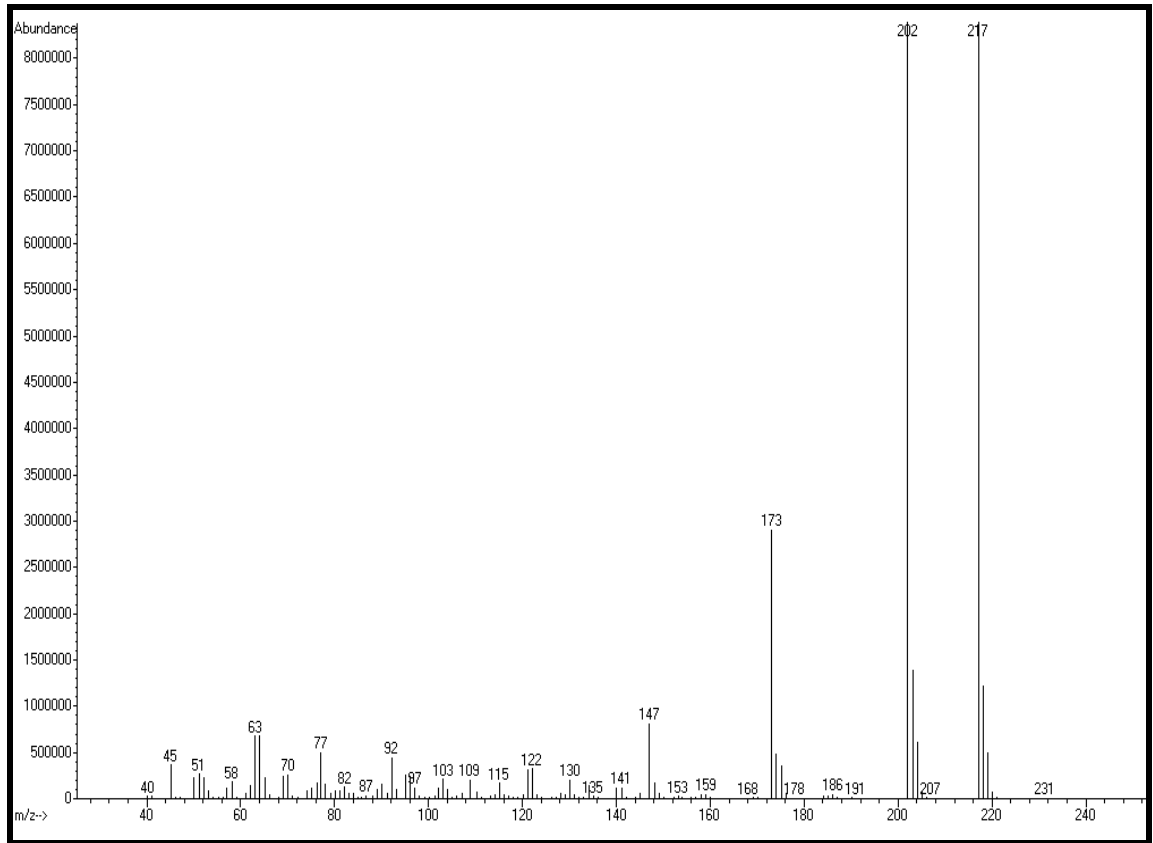
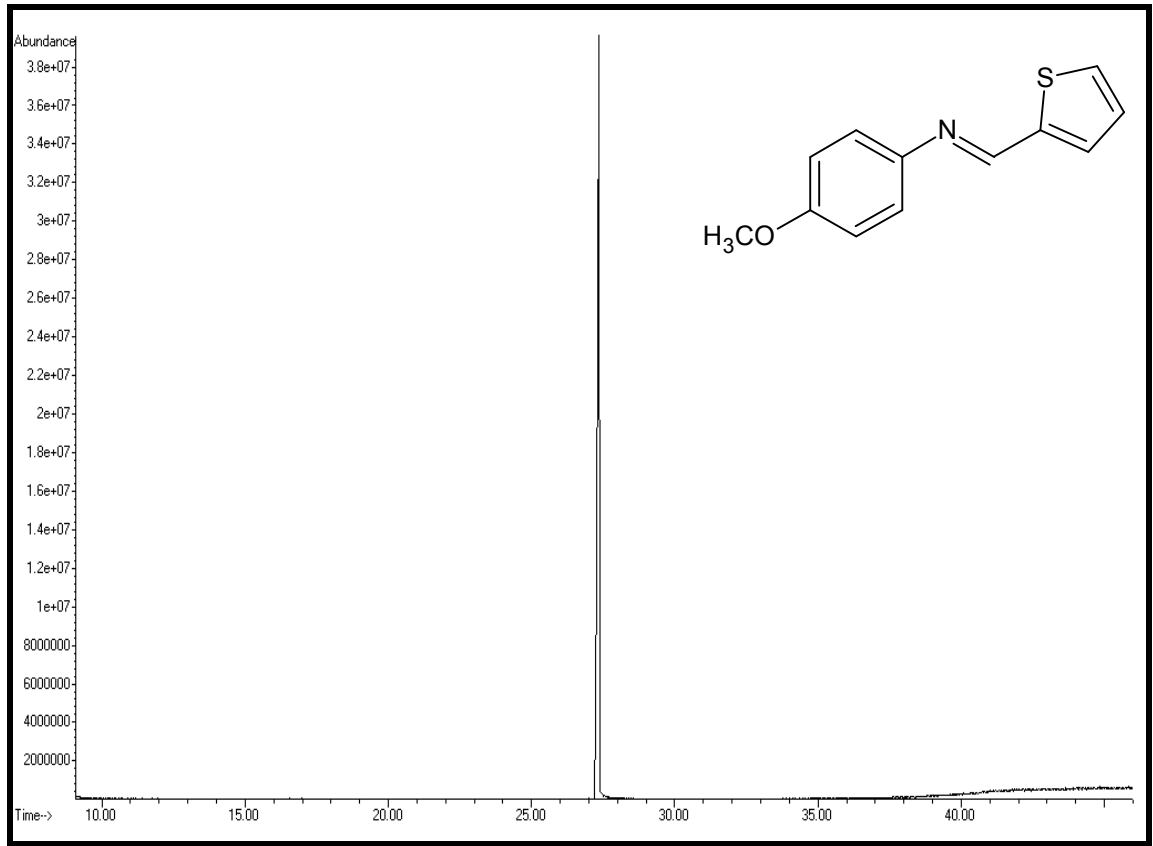
MS *m/z* (%) : 217 (M^+ , 100), 202 ($M-CH_3$, 100), 135 ($M-C_4H_3S$, 3), 110 ($M-C_6H_4OCH_3$, 5) .



Şekil 6.84 Bileşik 20'nin UV spektrumu ($CHCl_3$)



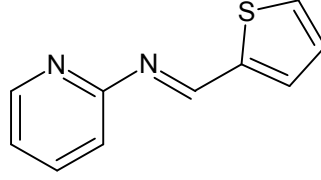
Şekil 6.85 Bileşik 20'nin FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.86 Bileşik 20'nin GC-MS spektrumu

6.3.19 *N*-[(*E*)-Tiyofen-2-ilmetiliden]piridin-2-amin (Bileşik 21)

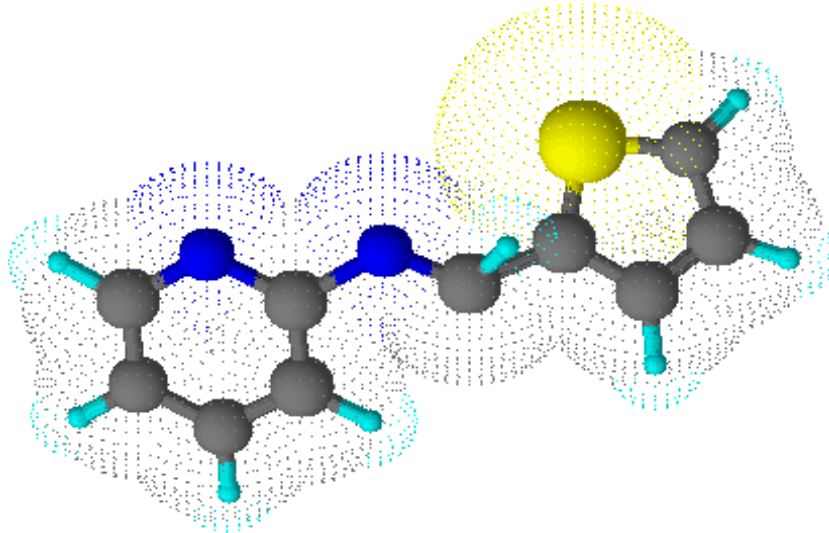
(*E*)-*N*-(Tiyofen-2-ilmetilen)]piridin-2-amin



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.470 g (5.0 mmol) 2-aminopiridin ile 0.560 g (5.0 mmol) tiyofen-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.69 g (% 73), açık sarı tabaka kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 98–99 °C



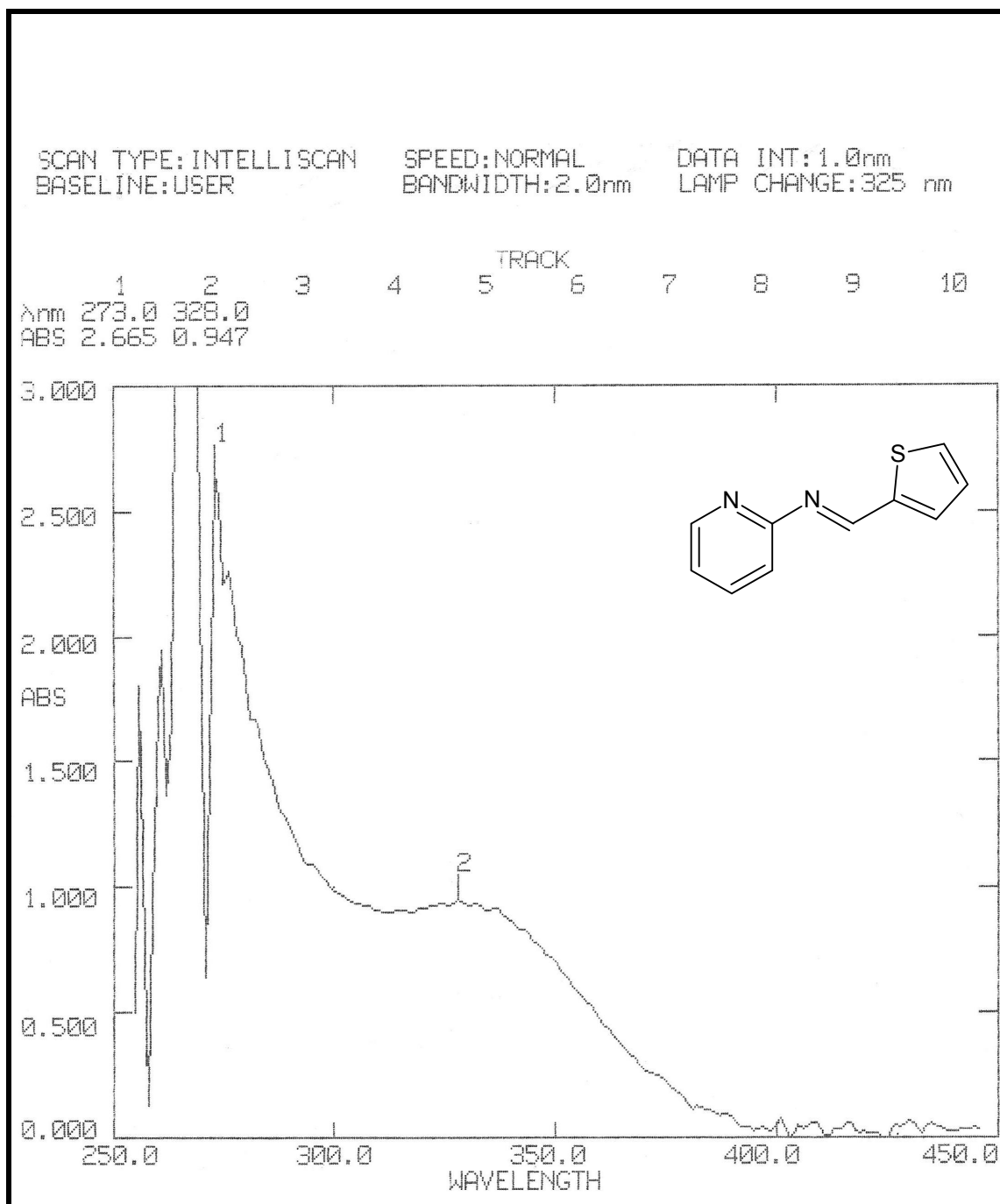
Şekil 6.87 Bileşik 21'in moleküler modeli

6.3.19.1 Bileşik 21'in Spektroskopik Analiz Verileri

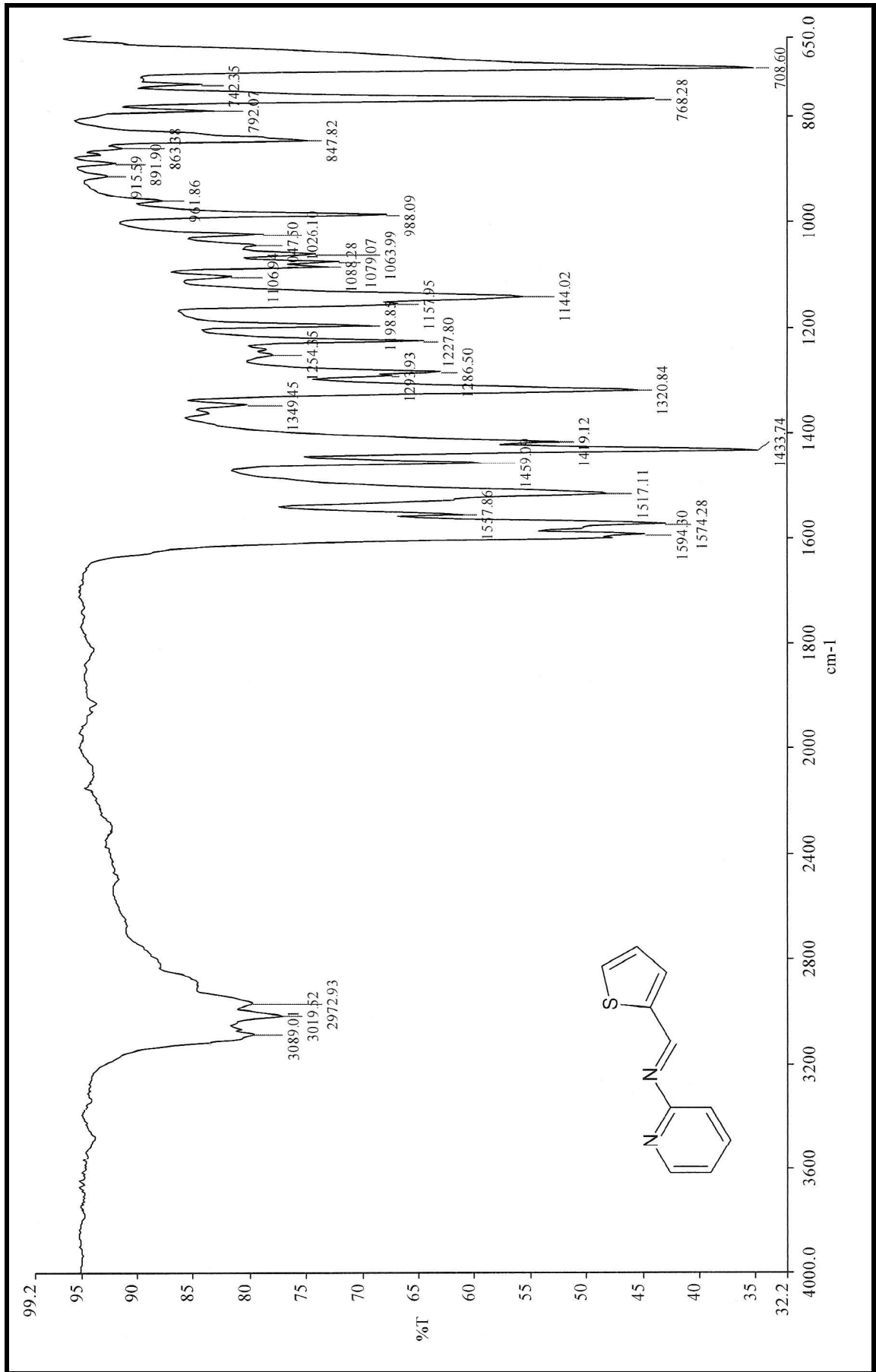
UV (CHCl₃) : λ_{max} 273.0 ve 328.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3089 ve 3019 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1594 (imin, C=N–gerilimi), 1574 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1557 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1320 (–C–N=C gerilimi), 1227, 1157 ve 1144 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 961 (C–S–C gerilimi), 847 ve 768 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{–1}.

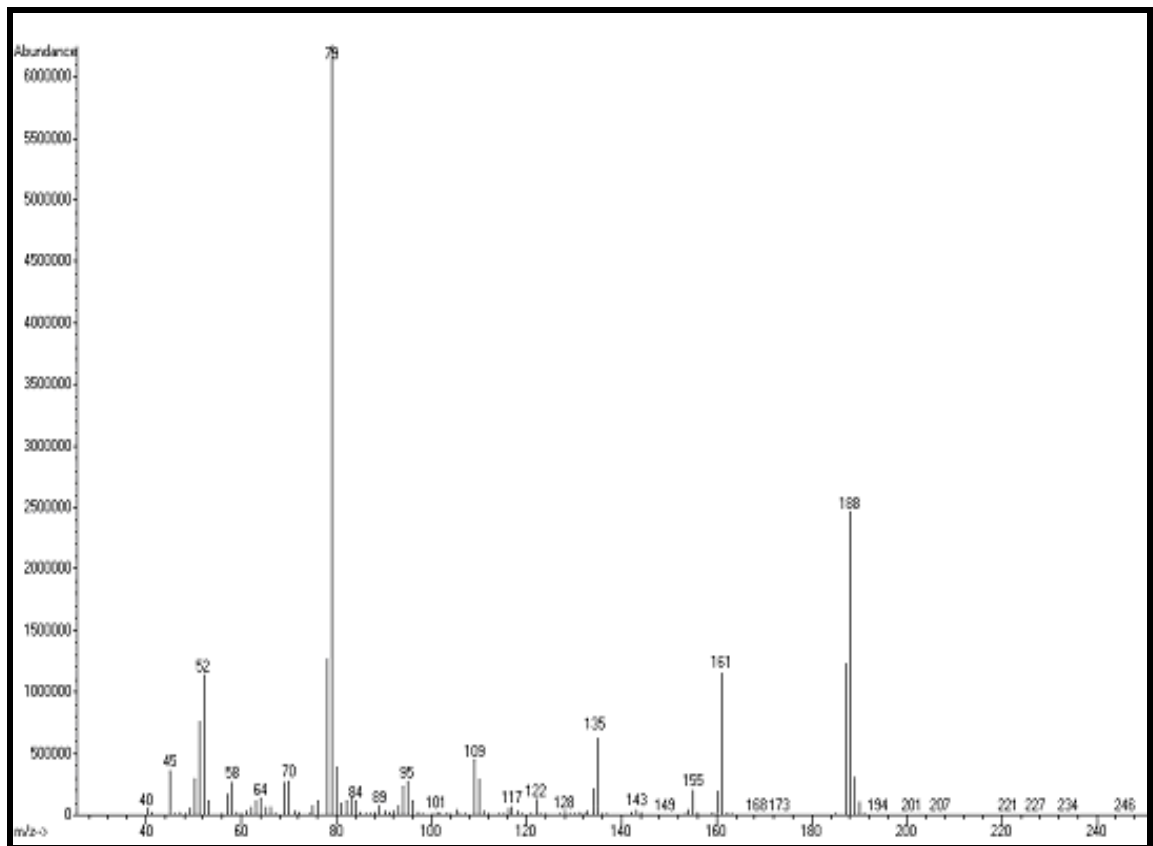
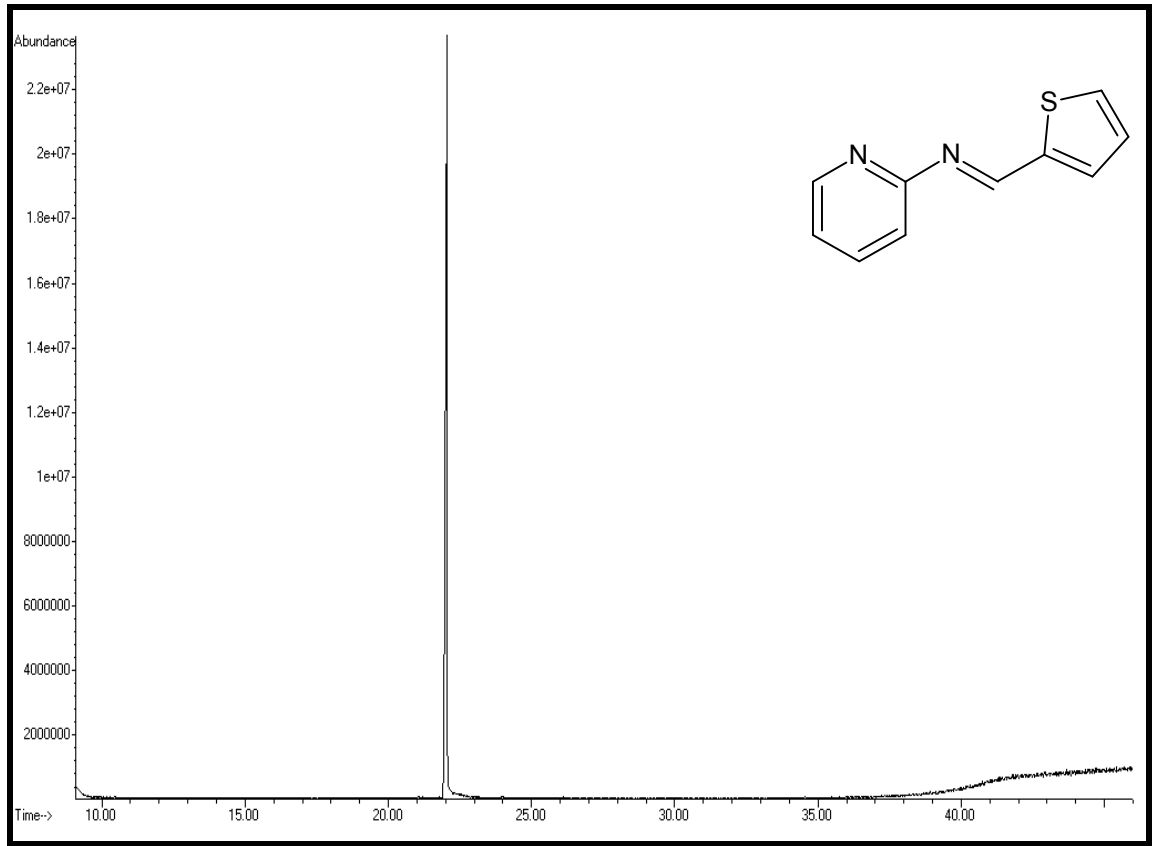
MS m/z (%) : 188 (M^+ , 42), 161 (M-CHN, 22), 110 (M-C₅H₄N, 8), 79 (C₅H₄N, 100).



Şekil 6.88 Bileşik 21'in UV spektrumu (CHCl₃)



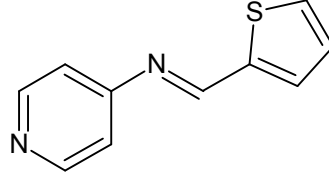
Şekil 6.89 Bileşik 21'in FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.90 Bileşik 21'in GC-MS spektrumu

6.3.20 *N*-[(*E*)-Tiyofen-2-ilmetiliden]piridin-4-amin (Bileşik 22)

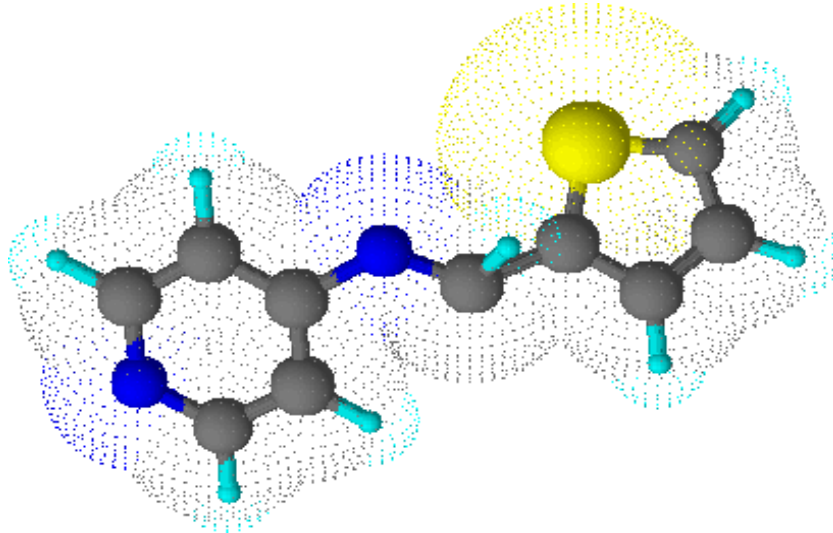
(*E*)-*N*-(Tiyofen-2-ilmetilen)]piridin-4-amin



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.470 g (5.0 mmol) 4-aminopiridin ile 0.560 g (5.0 mmol) tiyofen-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.69 g (% 73), açık turuncu toz kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 158–159 °C



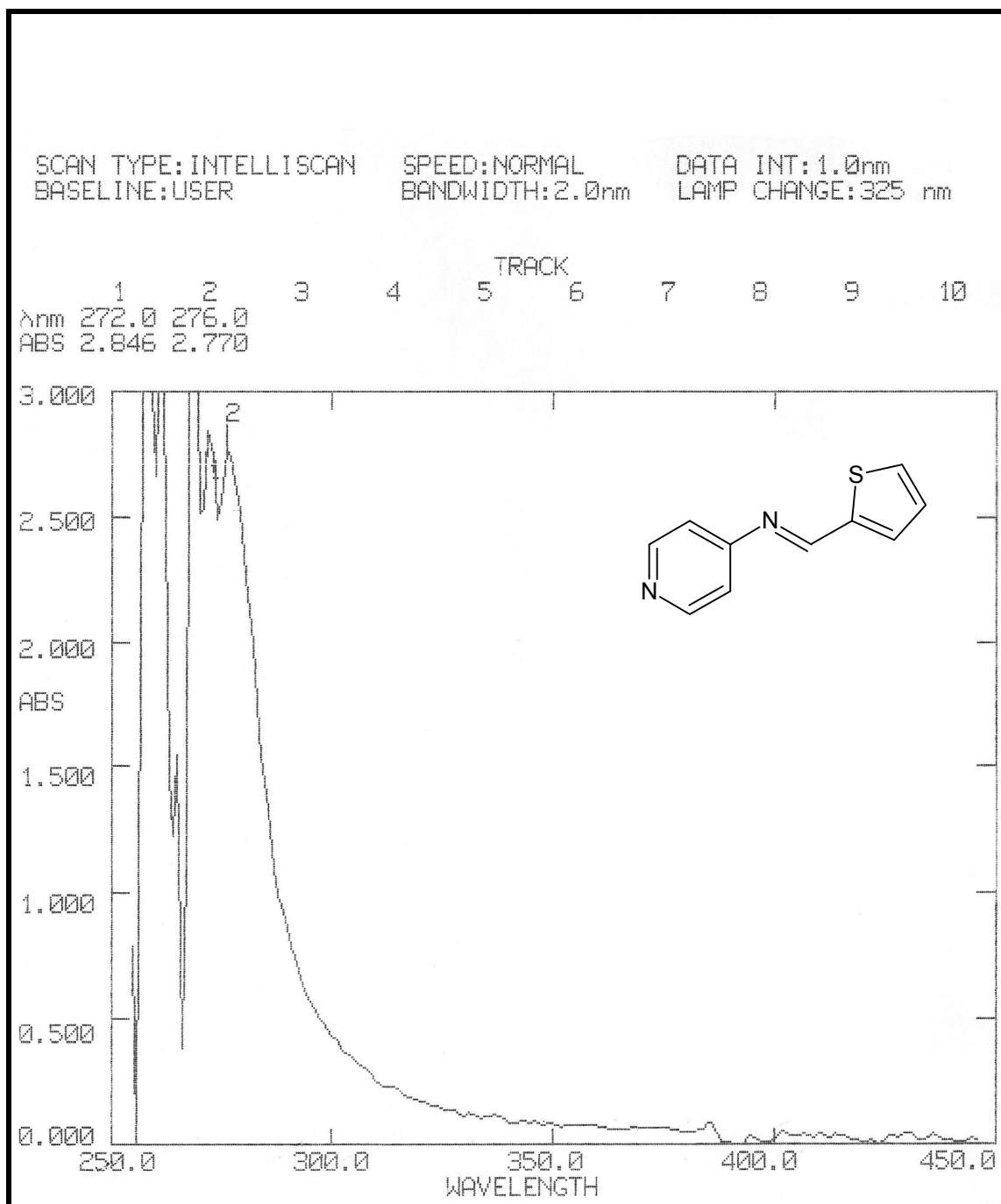
Şekil 6.91 Bileşik 22'nin moleküler modeli

6.3.20.1 Bileşik 22'nin Spektroskopik Analiz Verileri

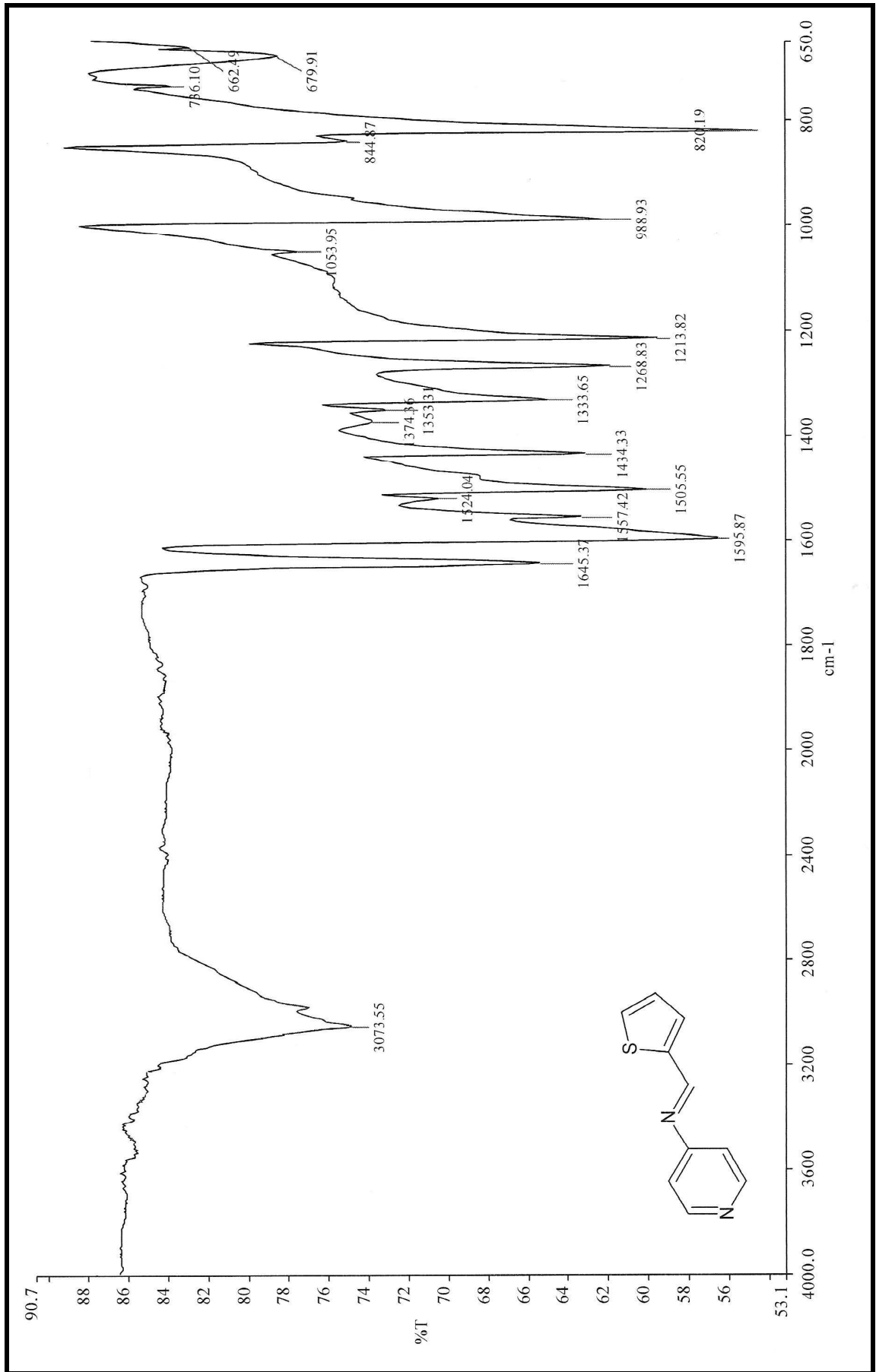
UV (CHCl₃) : λ_{max} 272.0 ve 276.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3073 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1645 (imin, C=N– gerilimi), 1595 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1557 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1333 (C-N=C gerilimi), 1268, 1213 ve 1053 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 988 (C-S-C gerilimi), 844 ve 820 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm⁻¹.

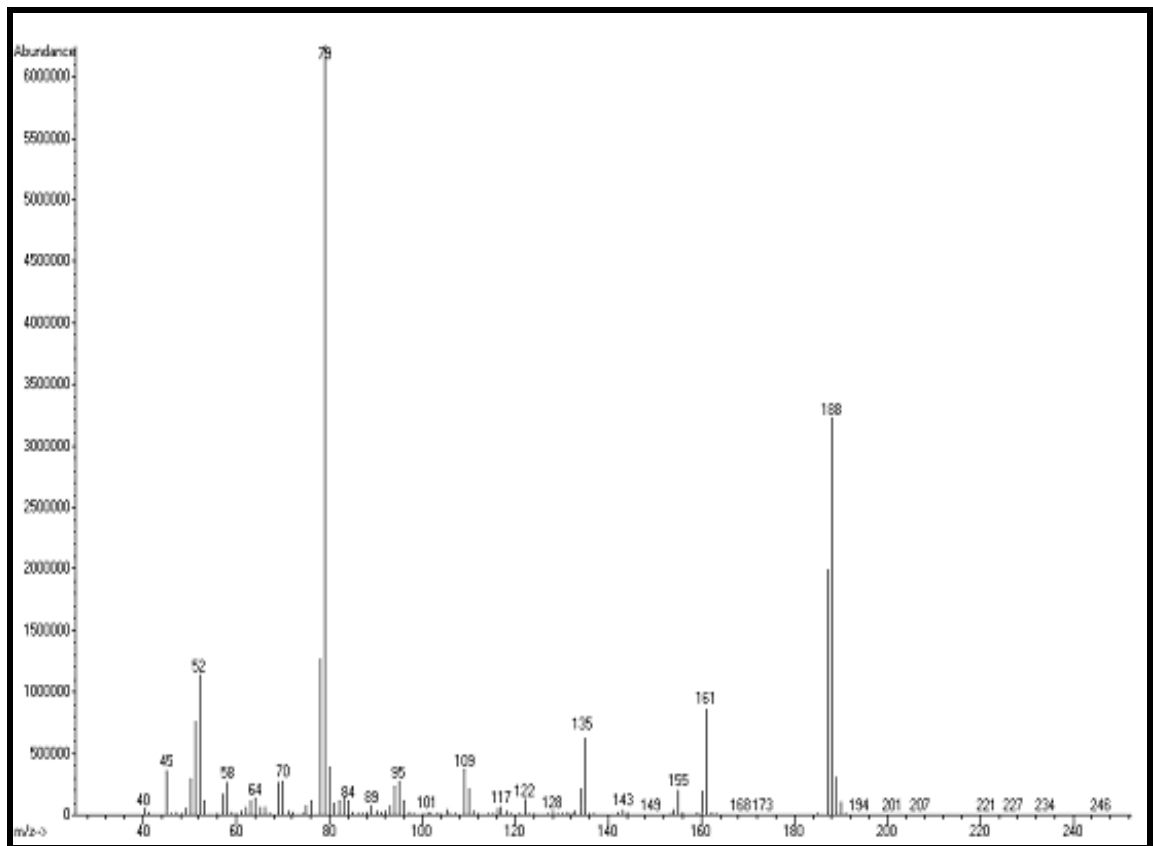
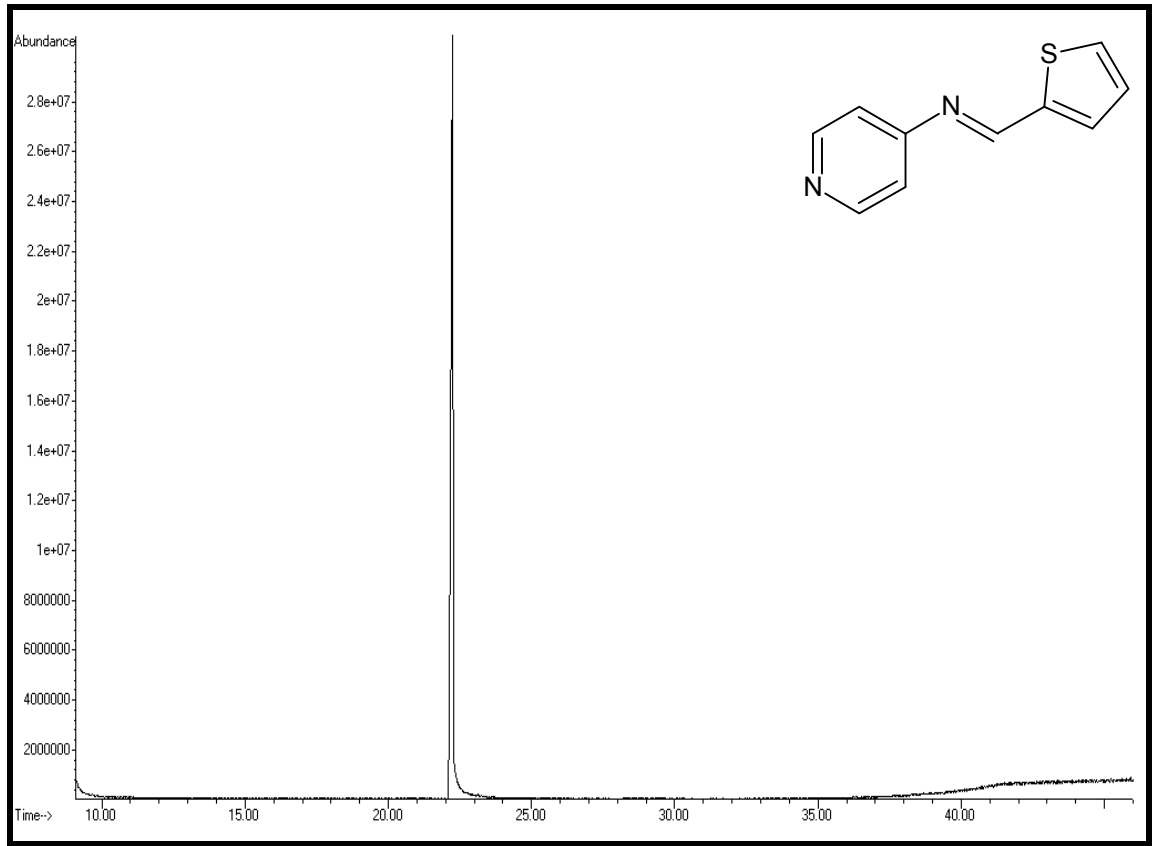
MS m/z (%) : 188 (M^+ , 55), 161 ($M-CHN$, 13), 110 ($M-C_5H_4N$, 7), 79 (C_5H_4N , 100).



Şekil 6.92 Bileşik 22'nin UV spektrumu ($CHCl_3$)



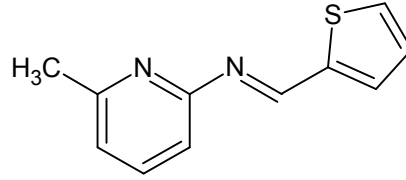
Şekil 6.93 Bileşik 22'nin FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.94 Bileşik 22'nin GC-MS spektrumu

6.3.21 6-Metil-*N*-[(*E*)-tiyofen-2-ilmetiliden]piridin-2-amin (Bileşik 23)

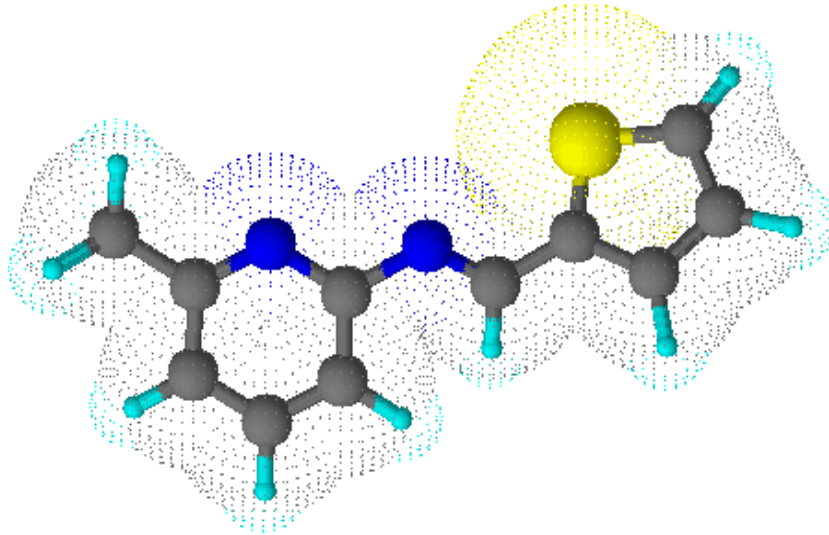
(*E*)-6-Metil-*N*-(tiyofen-2-ilmetilen)piridin-2-amin



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.540 g (5.0 mmol) 4-metil-2-aminopiridin ile 0.560 g (5.0 mmol) tiyofen-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.69 g (% 68), sarı tabaka kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 57–58 °C



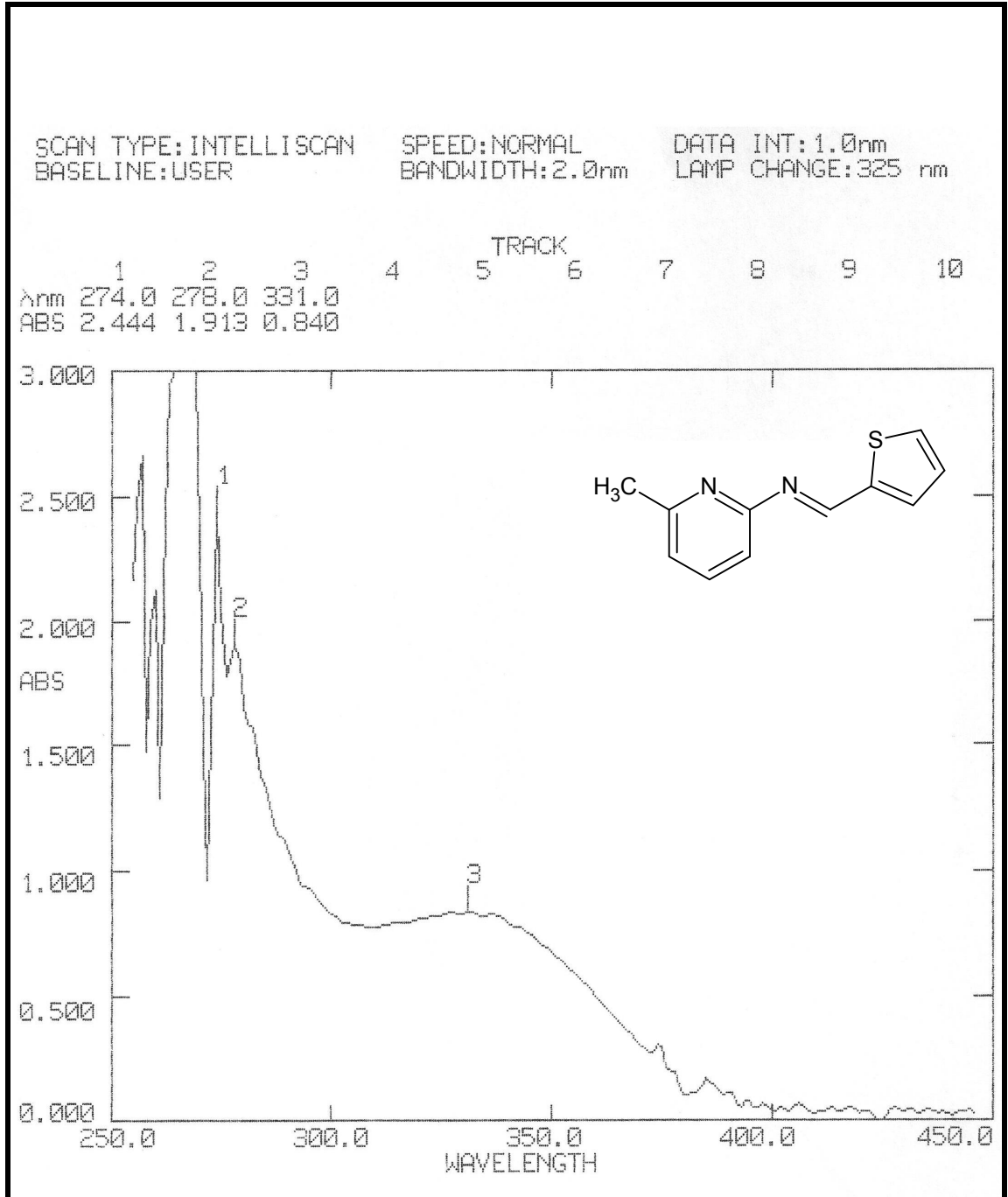
Şekil 6.95 Bileşik 23'ün moleküler modeli

6.3.21.1 Bileşik 23'ün Spektroskopik Analiz Verileri

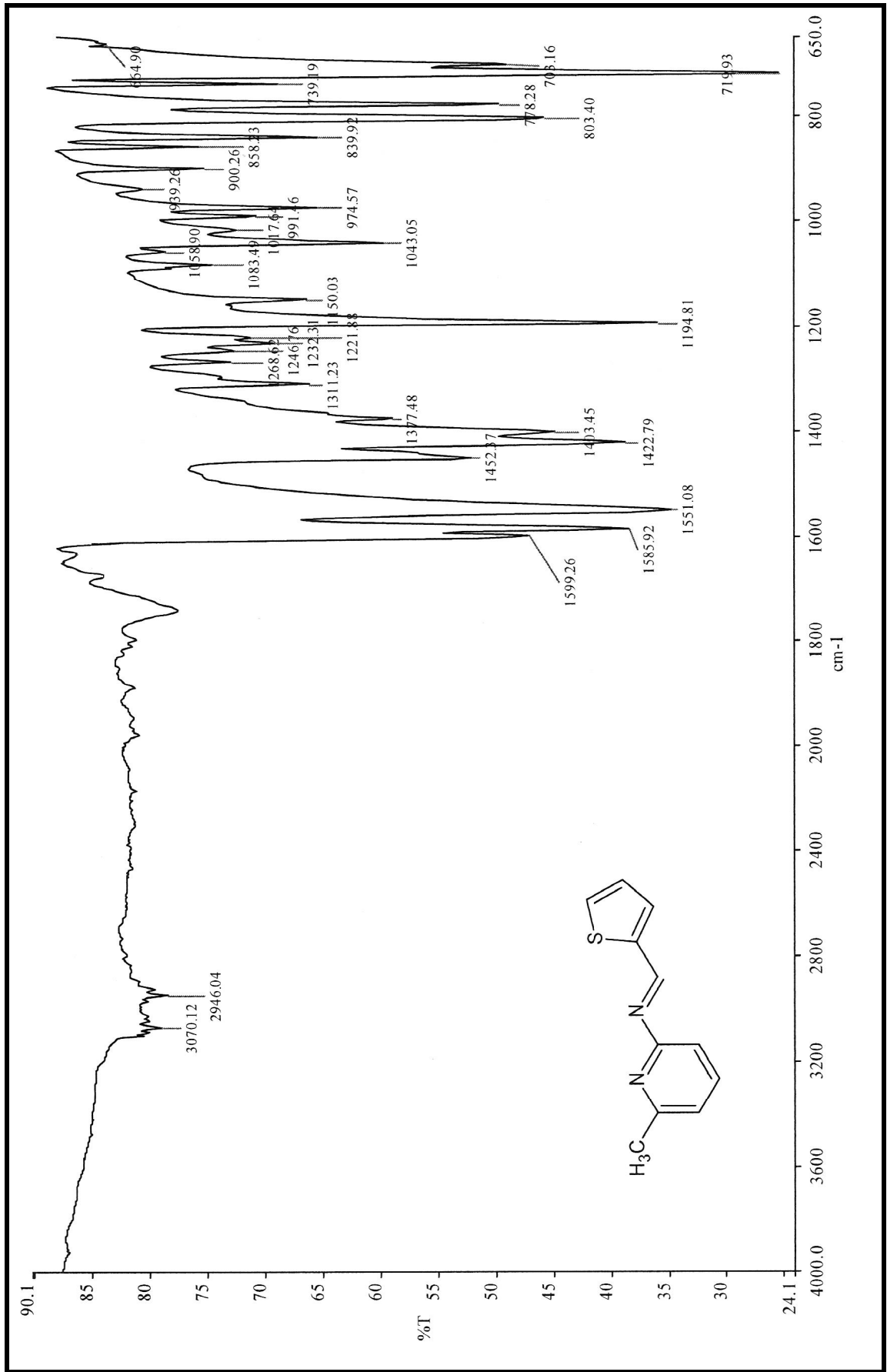
UV (CHCl₃) : λ_{max} 274.0, 278.0 ve 331.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3070 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2946 (alifatik C–H gerilimi), 1599 (imin, C=N– gerilimi), 1585 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1551 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1377 (–C–N=C gerilimi), 1221, 1194 ve 1150 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 974 (C–S–C gerilimi), 839 ve 778 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{–1}.

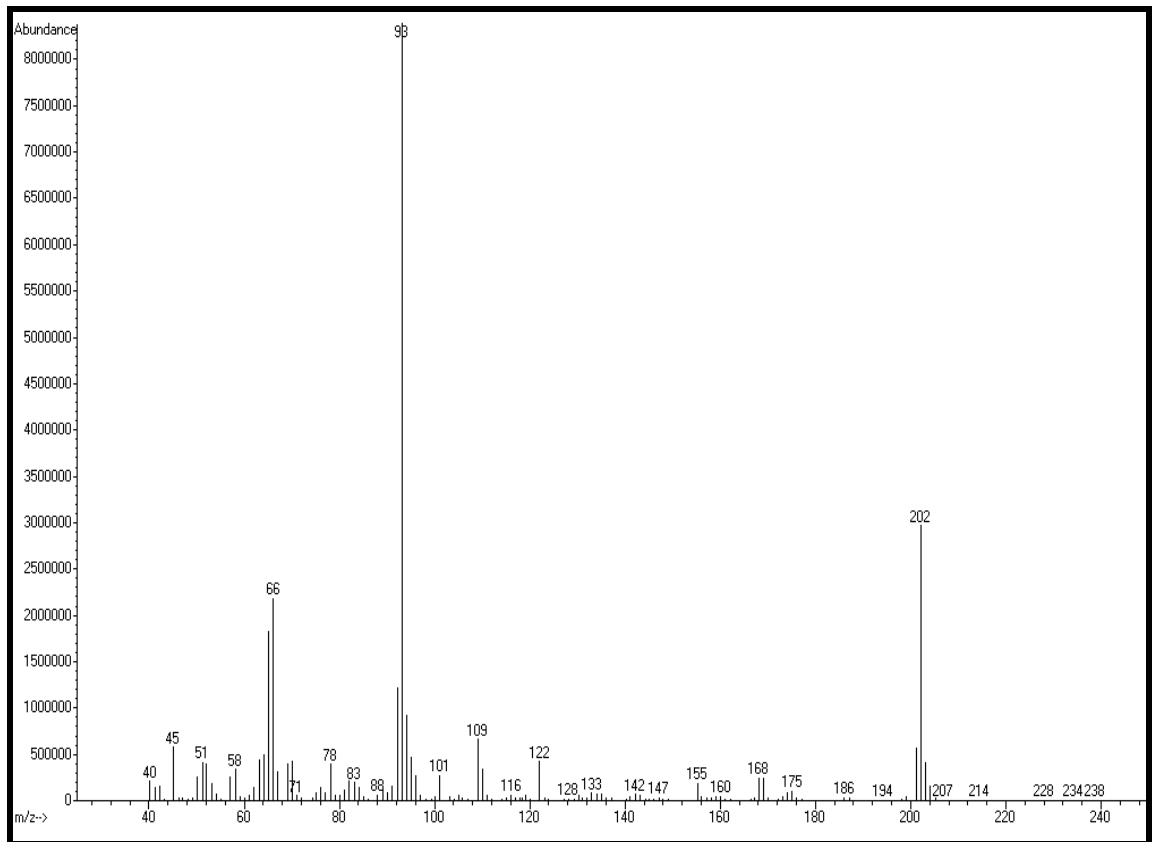
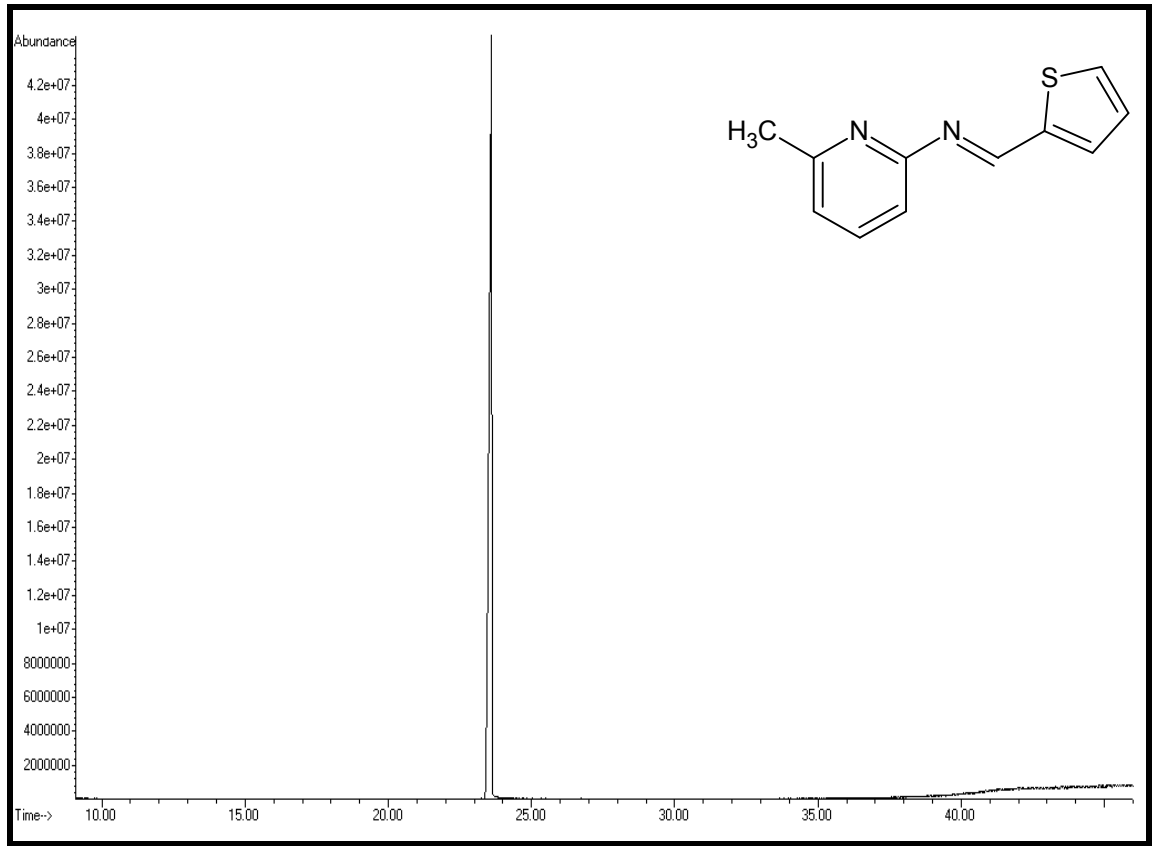
MS m/z (%) : 202 (M^+ , 39), 122 ($M-C_4H_4S$, 6), 110 ($M-C_5H_4N-CH_3$, 10), 93 ($C_5H_4N-CH_3$, 100).



Şekil 6.96 Bileşik 23'ün UV spektrumu ($CHCl_3$)



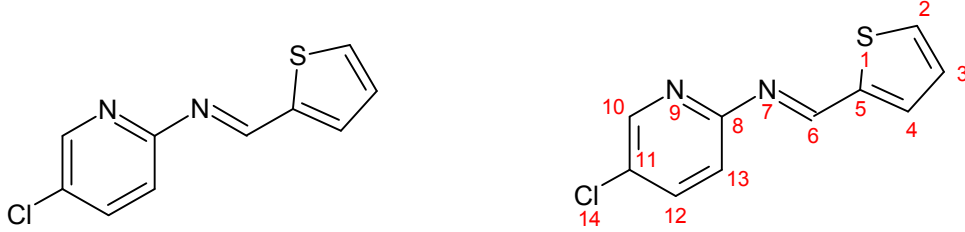
Şekil 6.97 Bileşik 23'ün FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.98 Bileşik 23'ün GC-MS spektrumu

6.3.22 5-Kloro-*N*-[(*E*)-tiyofen-2-ilmetiliden]piridin-2-amin (Bileşik 24)

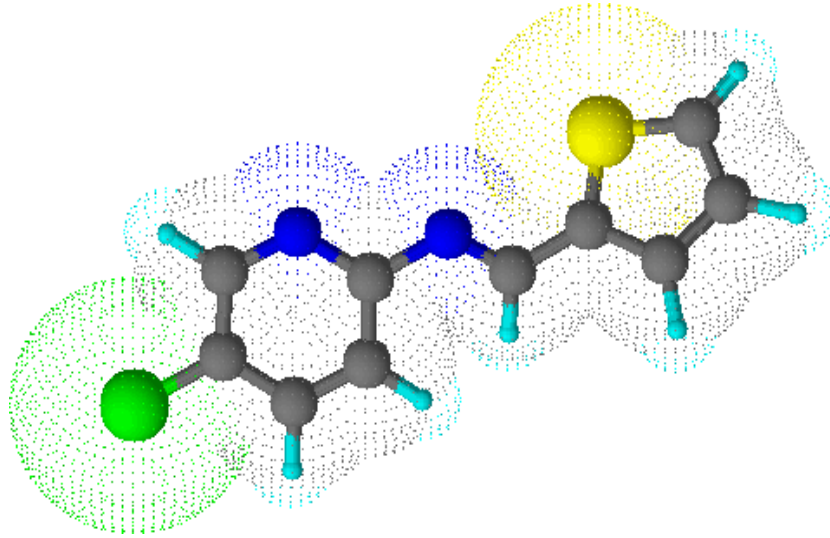
(*E*)-5-Kloro-*N*-(tiyofen-2-ilmetilen)piridin-2-amin



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.643 g (5.0 mmol) 2-amino-5-kloropiridin ile 0.560 g (5.0 mmol) tiyofen-2-aldehid'in reaksiyonundan hazırlandı.

0.73 g (% 65), turuncu çubuk kristaller (petrol eteri, 60-80⁰)

Erime noktası : 80–81 °C



Şekil 6.99 Bileşik 24'ün moleküler modeli

6.3.22.1 Bileşik 24'ün Spektroskopik Analiz Verileri

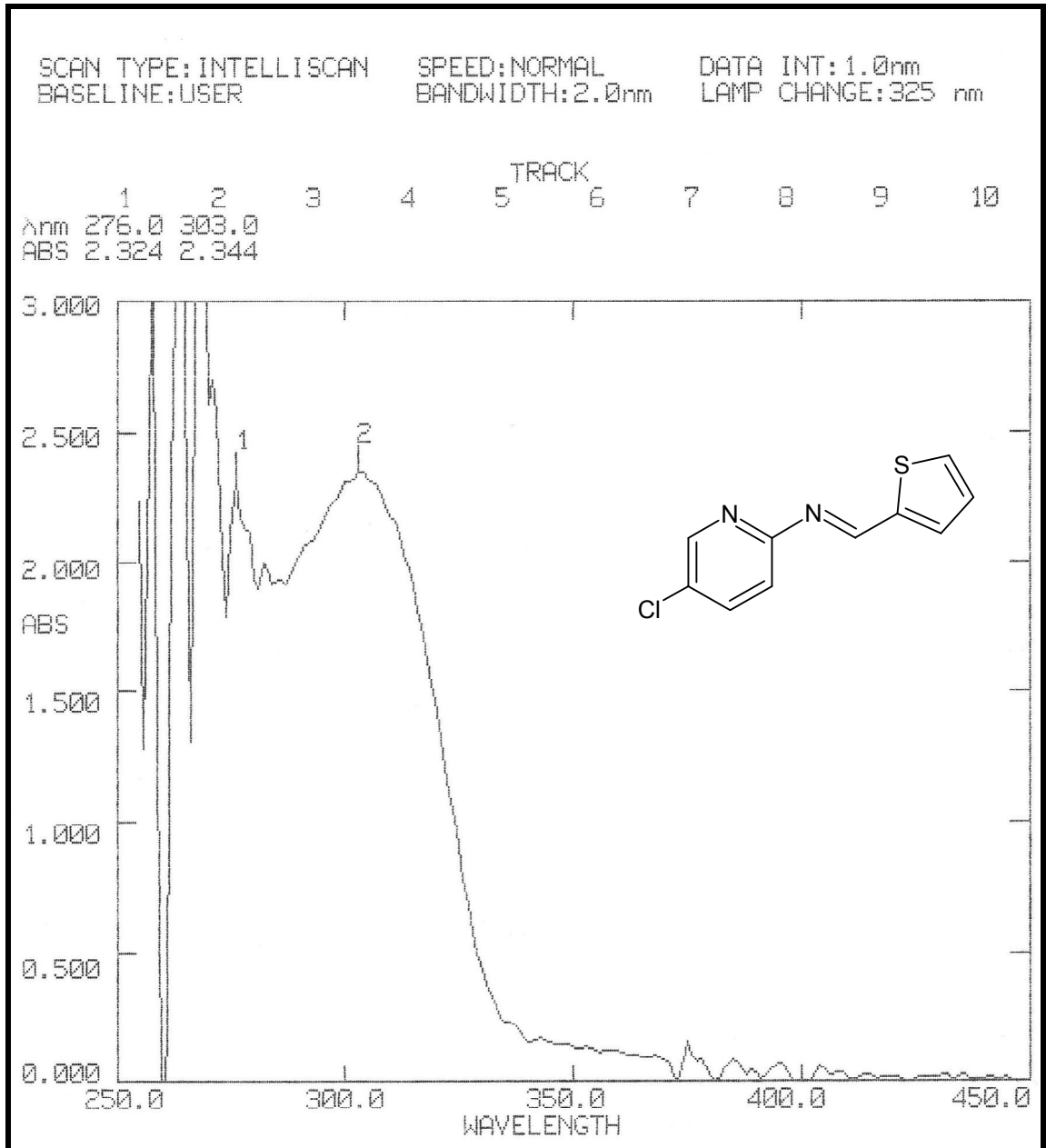
UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 276.0 ve 303.0 nm.

FT-IR (ATR) : 3063 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 1604 (imin, C=N– gerilimi), 1594 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1569 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1374 (–C–N=C gerilimi), 1225, 1196 ve 1123 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 979 (C–S–C gerilimi), 848 ve 761 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{–1}.

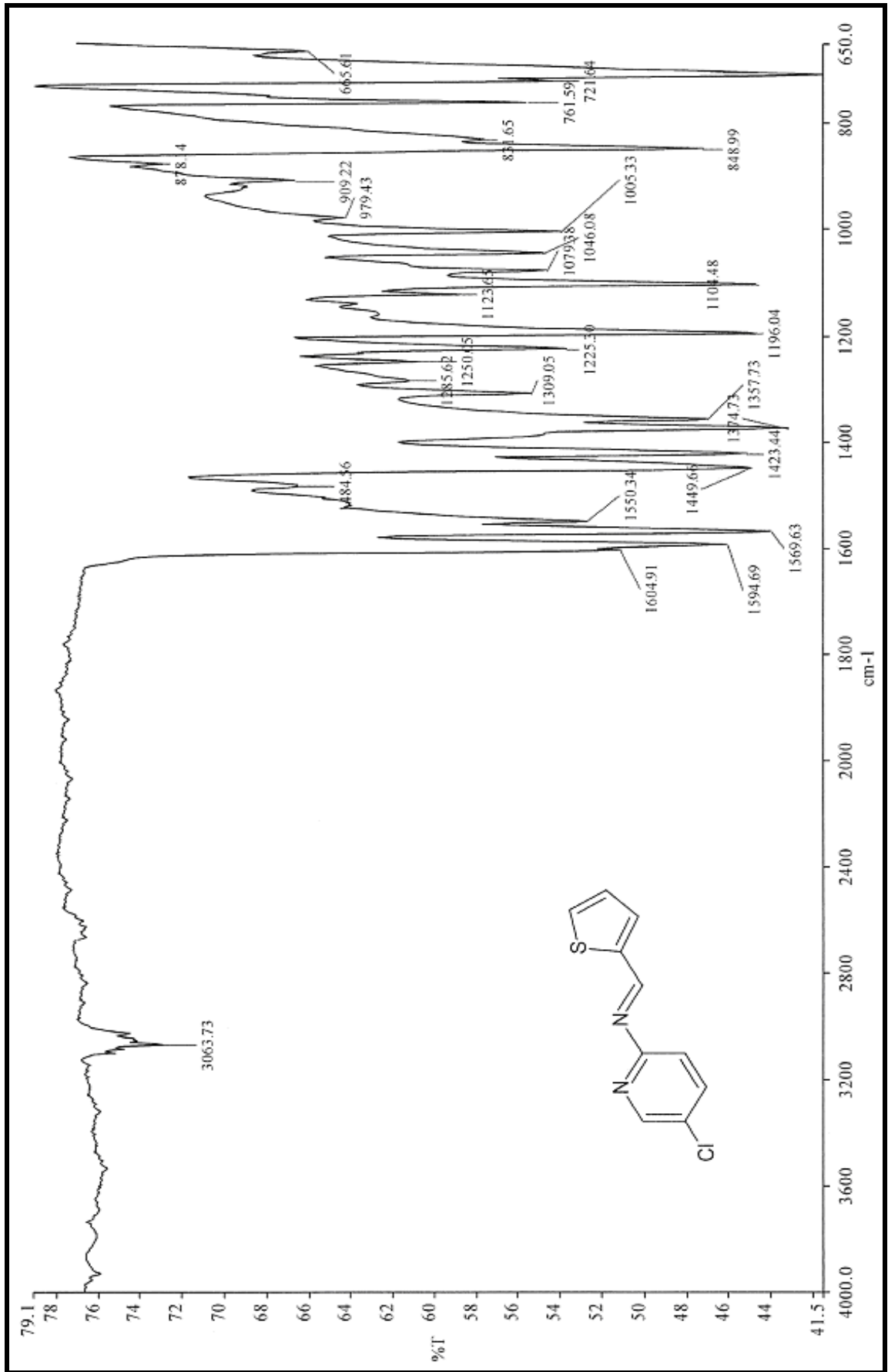
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.17 (1H, dd, $J=5.1$; 3.5 Hz, **H-3**), 7.29 (1H, dd, $J=8.6$; 0.8 Hz, **H-13**), 7.38 (1H, dd, $J=8.6$; 2.7 Hz, **H-12**), 7.58 (1H, dt, $J=5.9$; 1.2 Hz, **H-4**), 7.61 (1H, dd, $J=3.9$; 1.2 Hz, **H-2**), 8.41 (1H, d, $J=2.7$ Hz, **H-10**), 9.35 (1H, s, **H-6**) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) : δ 121.15, 128.31, 129.72, 131.72, 134.42, 135.12, 137.75, 142.35, 146.03 (Ar-C), 155.80 (imin, C=N) ppm.

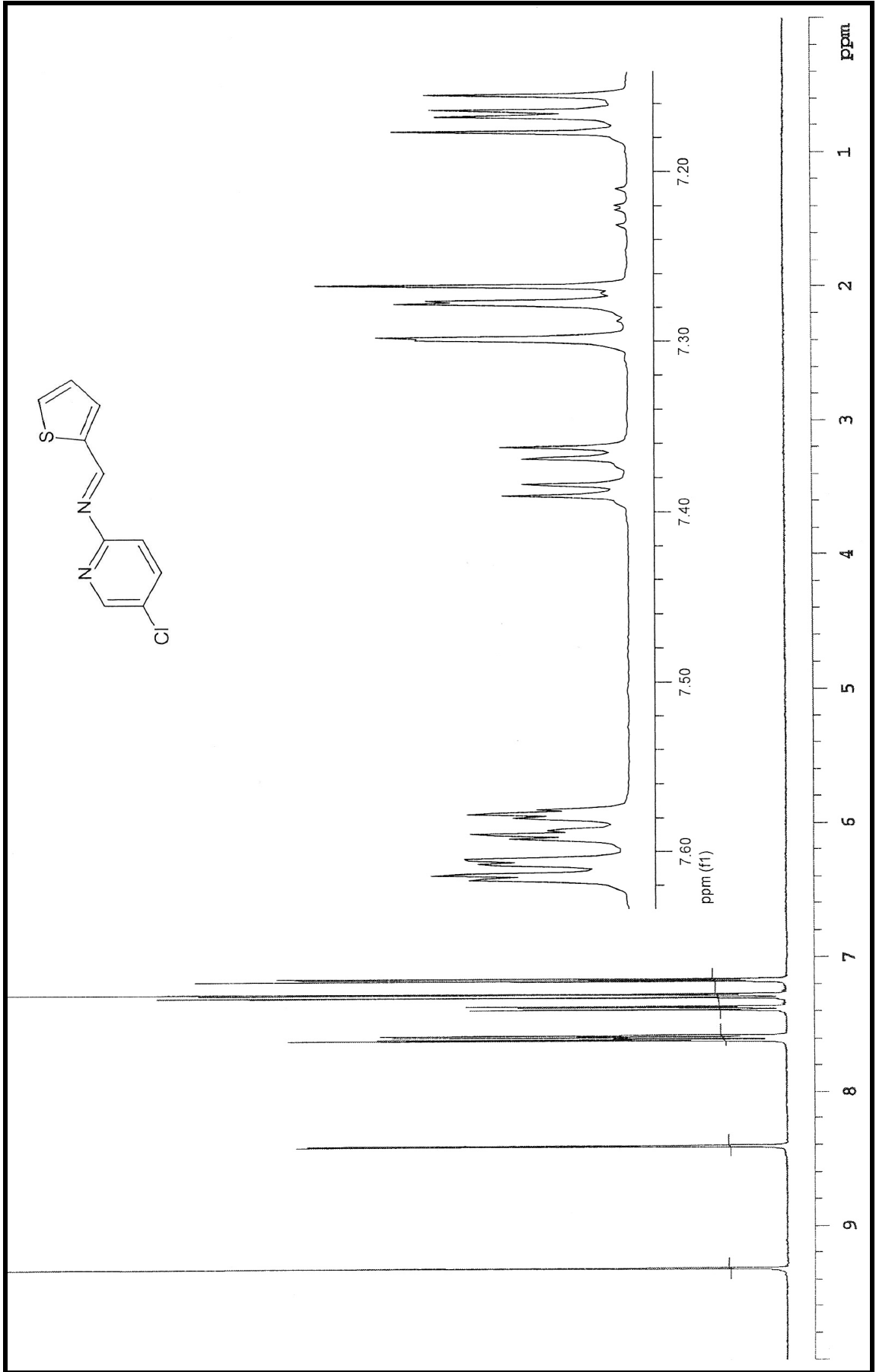
MS m/z (%) : 222 (M^+ , 49), 189 ($\text{M}-\text{Cl}$, 13), 113 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{N}-\text{Cl}$, 100), 78 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, 29).



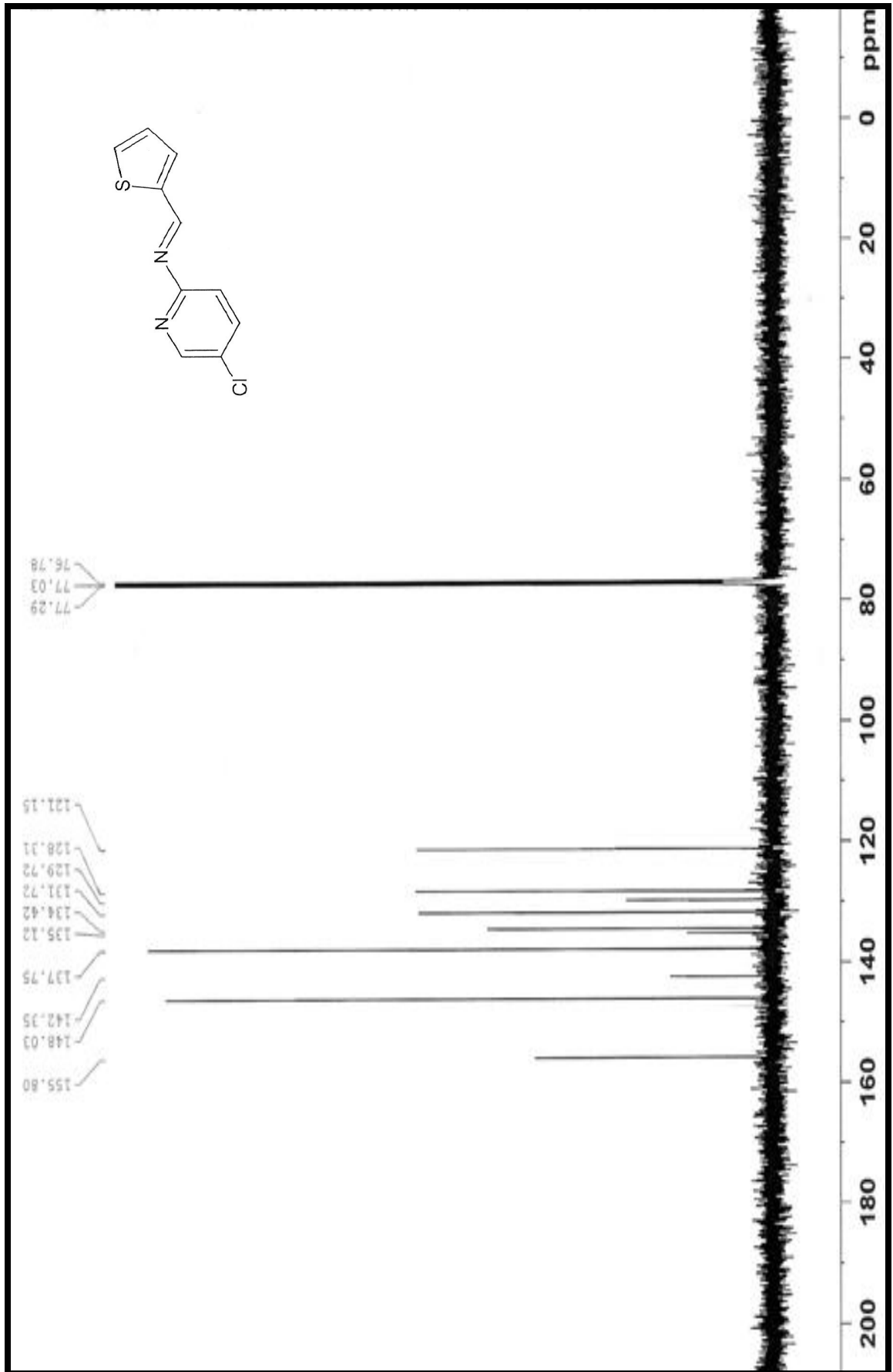
Şekil 6.100 Bileşik 24'ün UV spektrumu (CHCl_3)



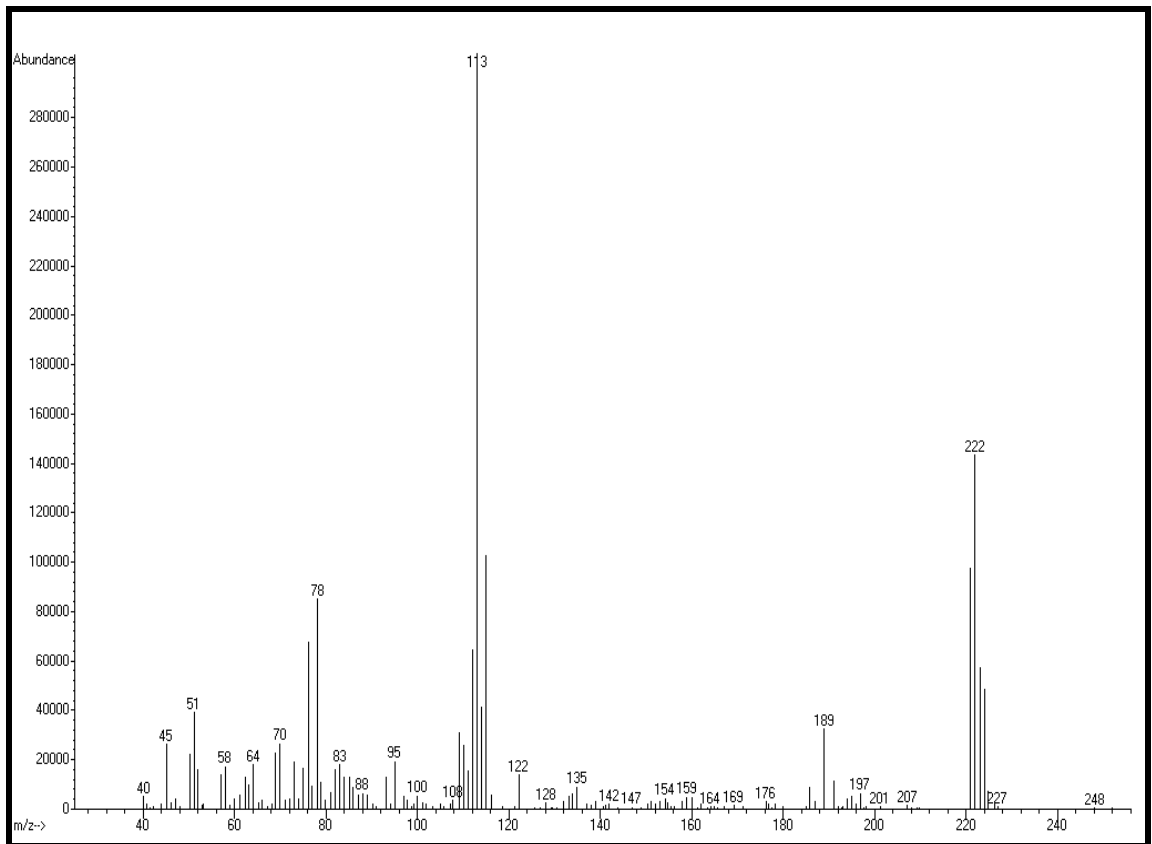
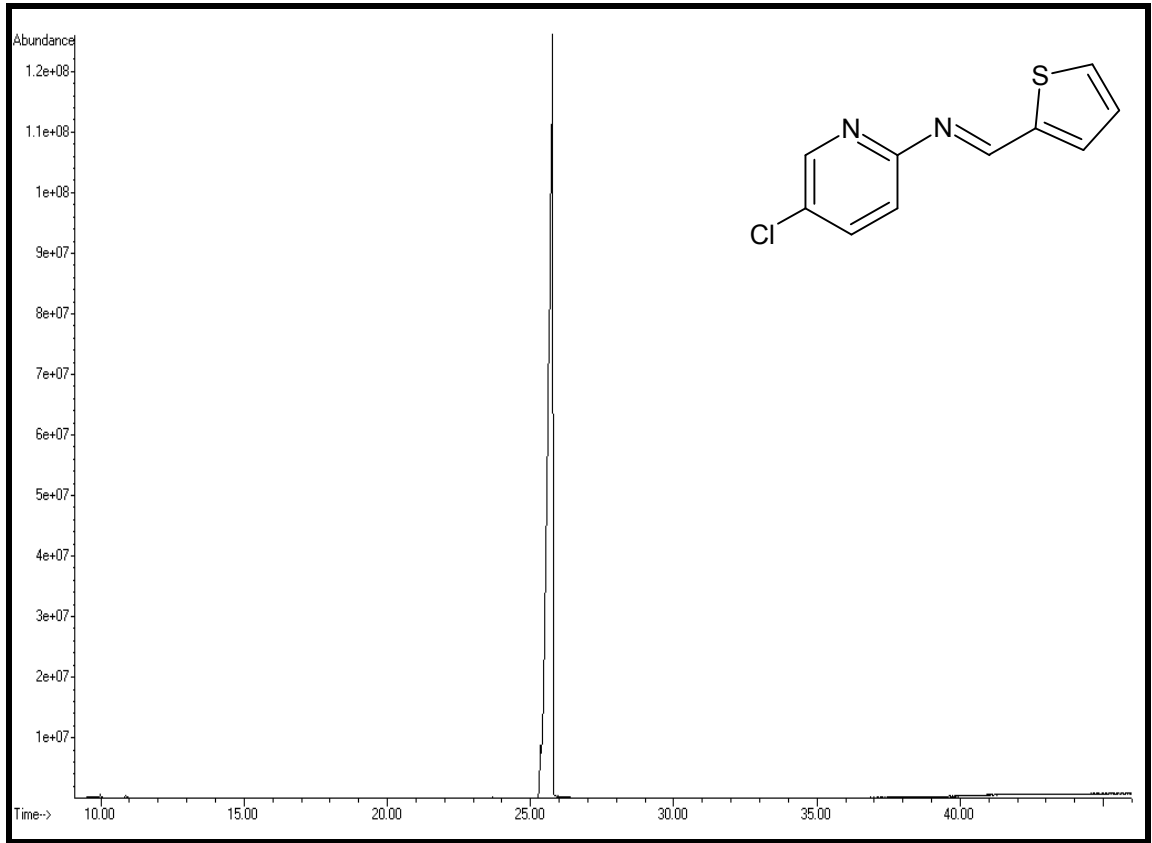
Şekil 6.101 Bileşik 24'ün FT-IR spektrumu (ATR)



Şekil 6.102 Bileşik 24'ün ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 6.103 Bileşik 24'ün ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 6.104 Bileşik 24'ün GC-MS spektrumu

6.4 Etiketleme Reaksiyonları ve Kalite Kontrol

EDTMP ve PhDTMP (**Bileşik 1, 2 ve 2a**)'nin Tc-99m ve Sm-153 radyonüklidleri ile; piridil- ve tiyenil-substitue Schiff bazlarının (**Bileşik 3-24**) ise sadece Tc-99m radyonüklidi ile etiketleme reaksiyonları yapılmış ve kalite kontrol çalışmaları ile etiketlenme verimleri bulunmuştur.

6.4.1 Bileşik 1, 2 ve 2a'nın ^{99m}Tc Radyonüklidi ile Etiketlenmesi ve Kalite Kontrol

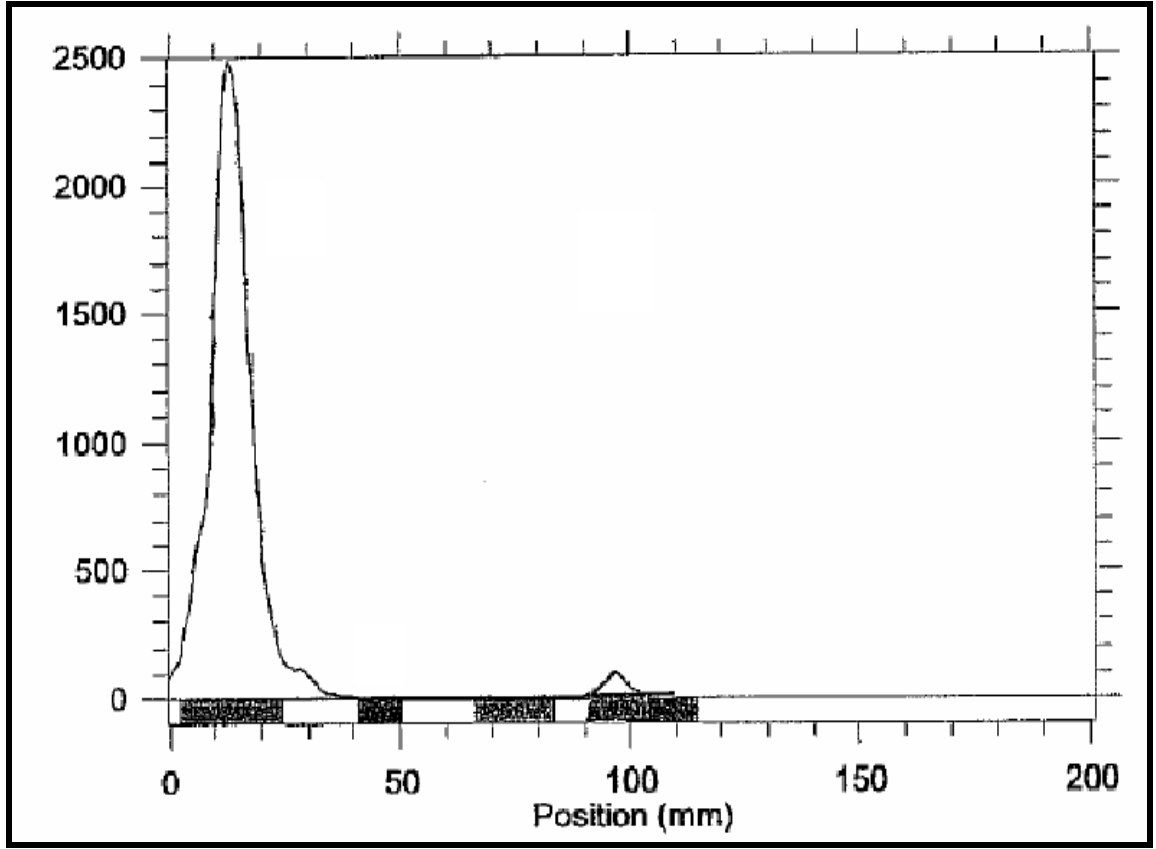
Bir vialde bulunan EDTMP (2.0 mg) ya da PhDTMP (veya Na tuzu) (2.0 mg), 1 mL NaOH (1 M) çözeltisi içinde çözüldü ve üzerine 1 mL SnCl₂.2H₂O (0.4 mg/mL) çözeltisi eklendi. Çözeltinin pH'ı 5.5 – 6.0 arasına HCl veya NaOH çözeltisi ile ayarlandıktan sonra, üzerine taze sağılmış Tc-99m çözeltisi (8-10 mCi) eklendi. Oda sıcaklığında 20 dakika çalkalanarak etiketleme reaksiyonu gerçekleştirildi [25].

Etiketleme reaksiyonu bitirildikten sonra derhal kalite kontrol işlemine geçildi. ^{99m}Tc-EDTMP (^{99m}Tc-PhDTMP, ^{99m}Tc-PhDTMPNa) ve serbest perteknetat (^{99m}TcO₄⁻) oranlarının tespiti için silika jel ITLC-SG kromatografi kâğıdı kullanıldı. Kromatogramlar 10 cm olarak geliştirildi ve yürütücü faz olarak salin (% 0.9'luk NaCl) çözeltisi kullanıldı. ^{99m}Tc-EDTMP (^{99m}Tc-PhDTMP, ^{99m}Tc-PhDTMPNa)'nin R_f değeri 0 ve Na^{99m}TcO₄'ın R_f değeri ise 0.9 – 1.0'dir. Geliştirilen kromatogram, önce TLC görüntüleme cihazında okundu ve sonra 1.0 cm'lik parçalar halinde kesilerek gama sayıcıda sayıldı; bulunan sayım miktarları ve spektrumdaki pikler birbirine oranlanarak ^{99m}Tc-EDTMP, ^{99m}Tc-PhDTMP, ^{99m}Tc-PhDTMPNa ve bağlanmamış ^{99m}Tc oranları hesaplandı [25].

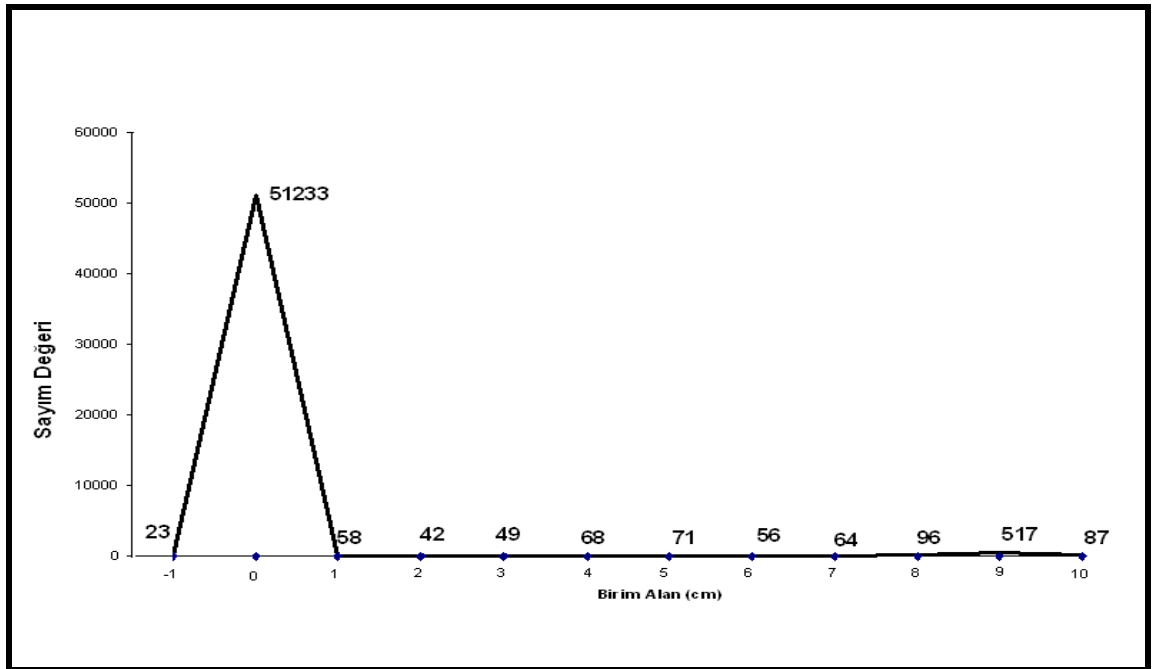
Her biri için bulunan etiketlenme verimleri aşağıda verilmiştir:

^{99m} Tc-EDTMP	: % 98
^{99m} Tc-PhDTMP	: % 98
^{99m} Tc-PhDTMPNa	: % 97

6.4.1.1 Bileşik 1'in Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

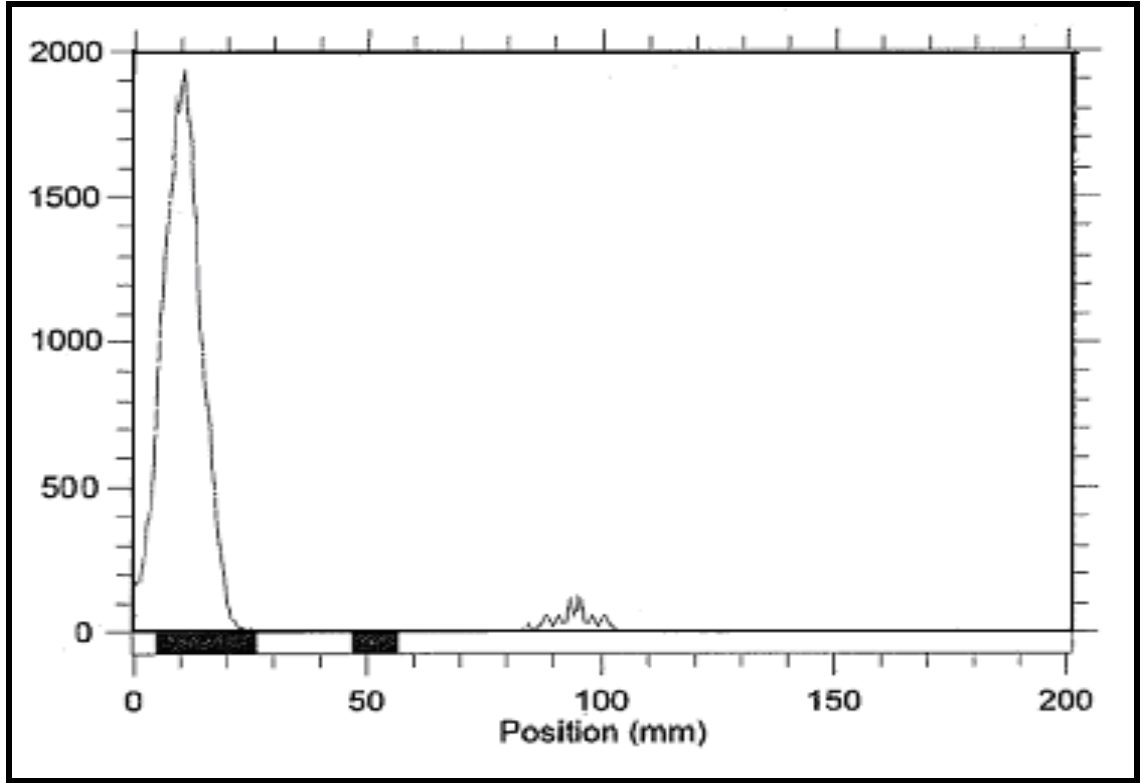


Şekil 6.105 ^{99m}Tc -EDTMP Kompleksi için ITLC Spektrumu

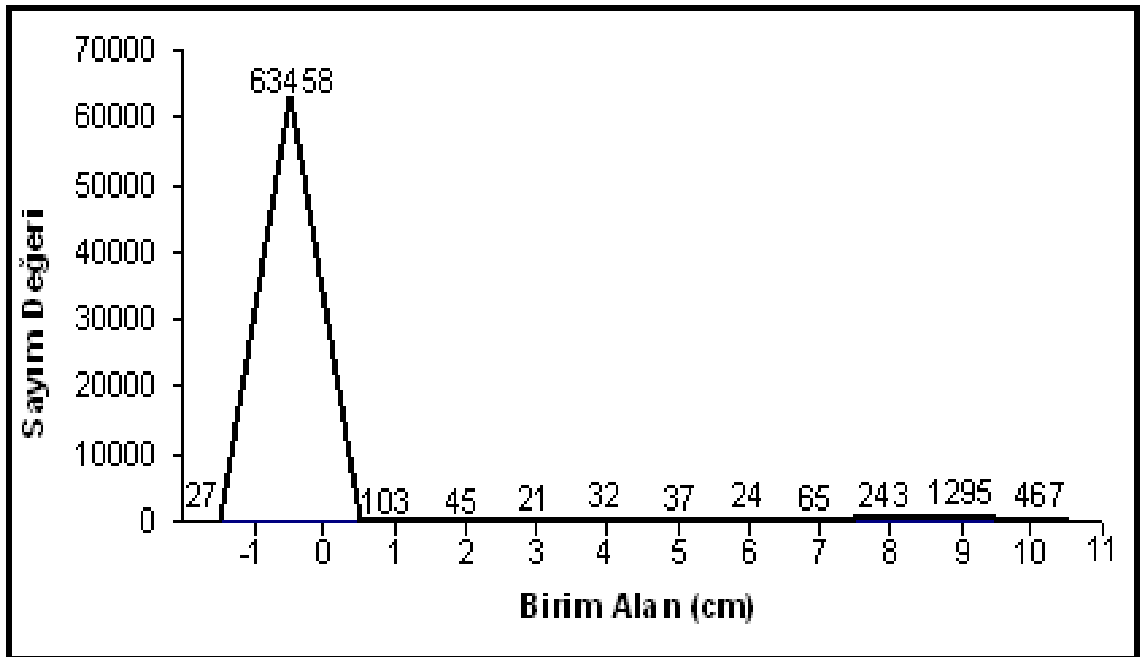


Şekil 6.106 ^{99m}Tc -EDTMP Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

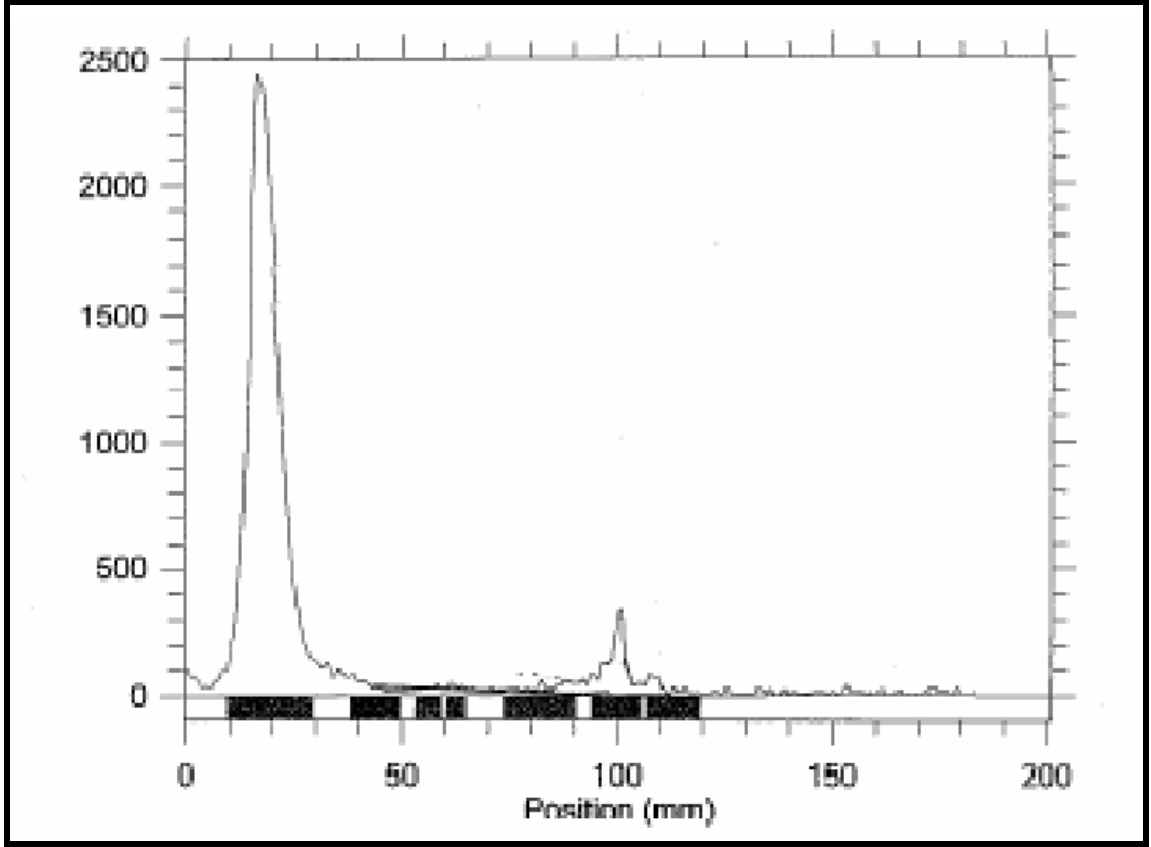
6.4.1.2 Bileşik 2 ve 2a'nın Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları



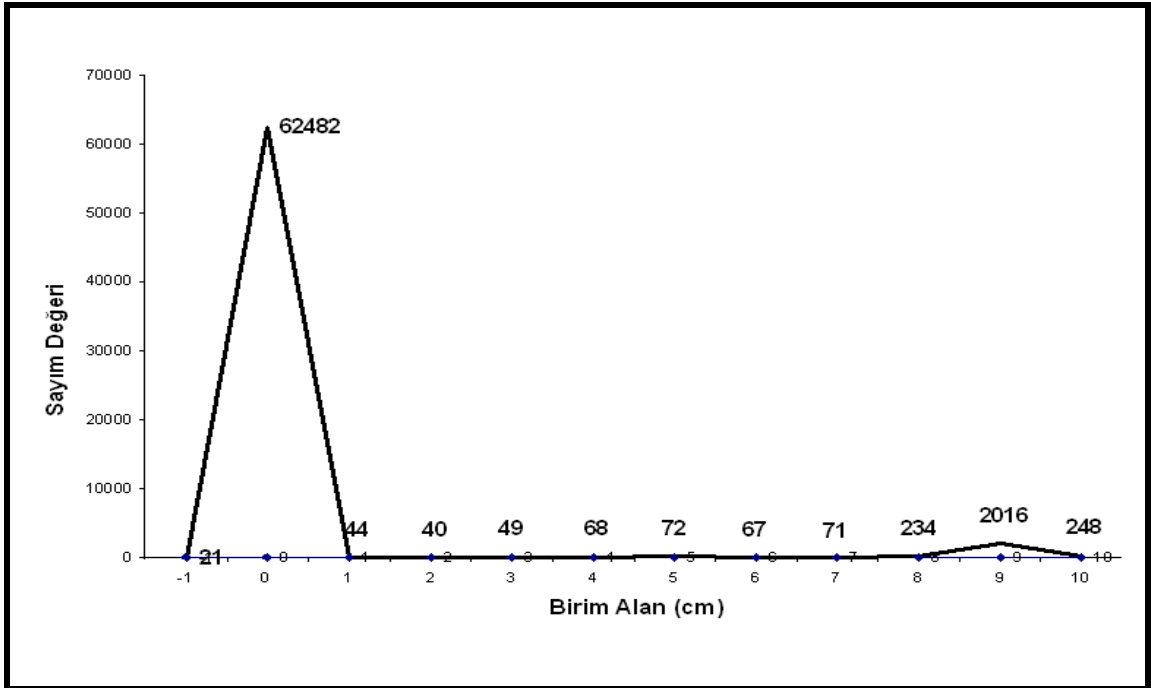
Şekil 6.107 ^{99m}Tc -PhDTMP Kompleksi için ITLC Spektrumu



Şekil 6.108 ^{99m}Tc -PhDTMP Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği



Şekil 6.107a ^{99m}Tc -PhDTMPNa Kompleksi için ITLC Spektrumu



Şekil 6.108a ^{99m}Tc -PhDTMPNa Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.2 Bileşik 1 ve 2a'nın Sm-153 Radyonüklidi ile Etiketlenmesi ve Kalite Kontrol

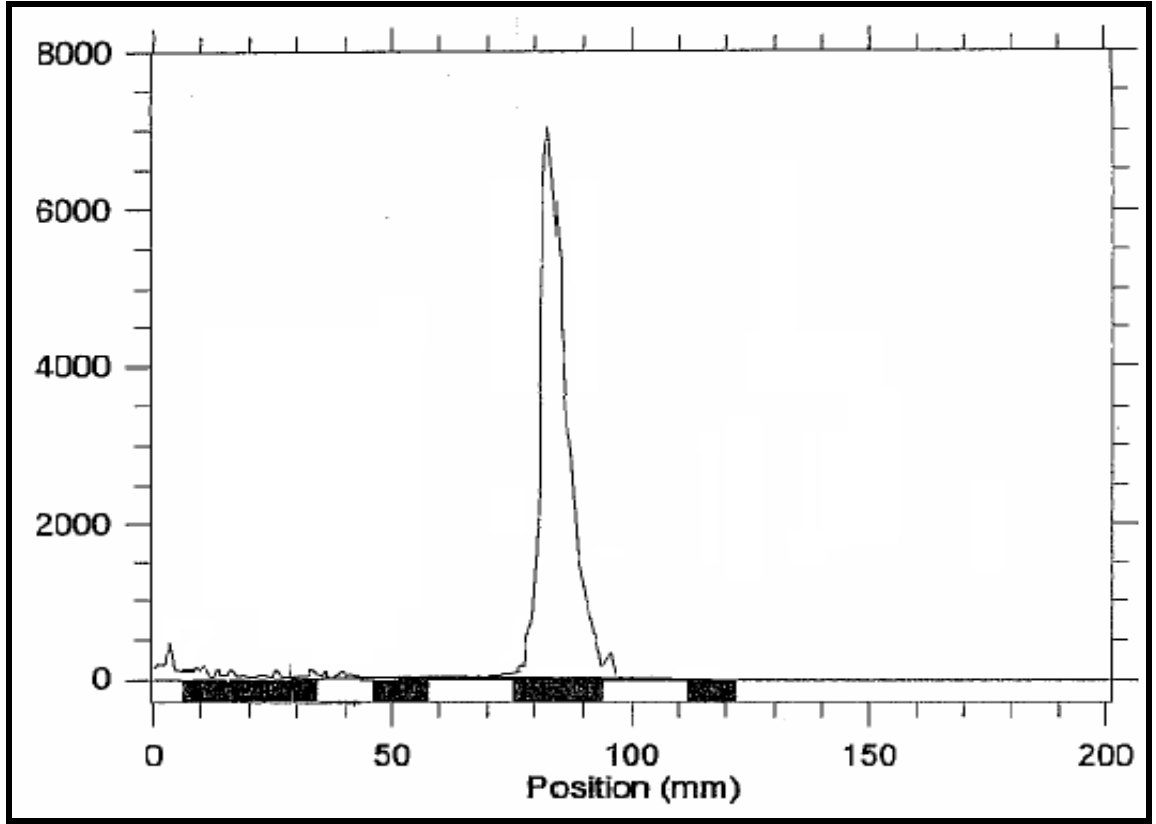
Bir vialde, 20.0 mg EDTMP (ya da 25.0 mg PhDTMPNa) 1 mL NaOH (1 M) çözeltisi içinde çözüldü ve bunun üzerine $^{153}\text{SmCl}_3$ çözeltisi (5-6 mCi/ml) eklendi. Çözeltinin pH'ı 7 – 7.5 arasına HCl veya NaOH çözeltisi ile ayarlandıktan sonra oda sıcaklığında 45 dakika çalkalanarak etiketleme reaksiyonu gerçekleştirildi [53], [54].

Etiketleme reaksiyonu bitirildikten sonra derhal kalite kontrol işlemine geçildi. ^{153}Sm -EDTMP ve ^{153}Sm -PhDTMPNa ile $^{153}\text{SmCl}_3$ oranlarının tespiti için silika jel ITLC-SG kromatografi kağıdı kullanıldı. Kromatogramlar 10 cm olarak geliştirildi ve yürütücü faz olarak “Amonyum hidroksid / Metil alkol / Su” (1 / 2 / 4 v/v) karışımı kullanıldı. ^{153}Sm -EDTMP'nin (ya da ^{153}Sm -PhDTMPNa'nın) R_f değeri 0.9-1.0 ve $^{153}\text{SmCl}_3$ 'ün R_f değeri ise 0'dır. Geliştirilen kromatogram, önce TLC görüntüleme cihazında okundu ve sonra 0.5 cm'lik parçalar halinde kesilerek gama sayıcıda sayıldı ve bulunan sayım miktarları ve spektrumdaki pikler birbirine oranlanarak ^{153}Sm -EDTMP (^{153}Sm -PhDTMPNa) ve $^{153}\text{SmCl}_3$ 'ün oranları hesaplandı [53], [54].

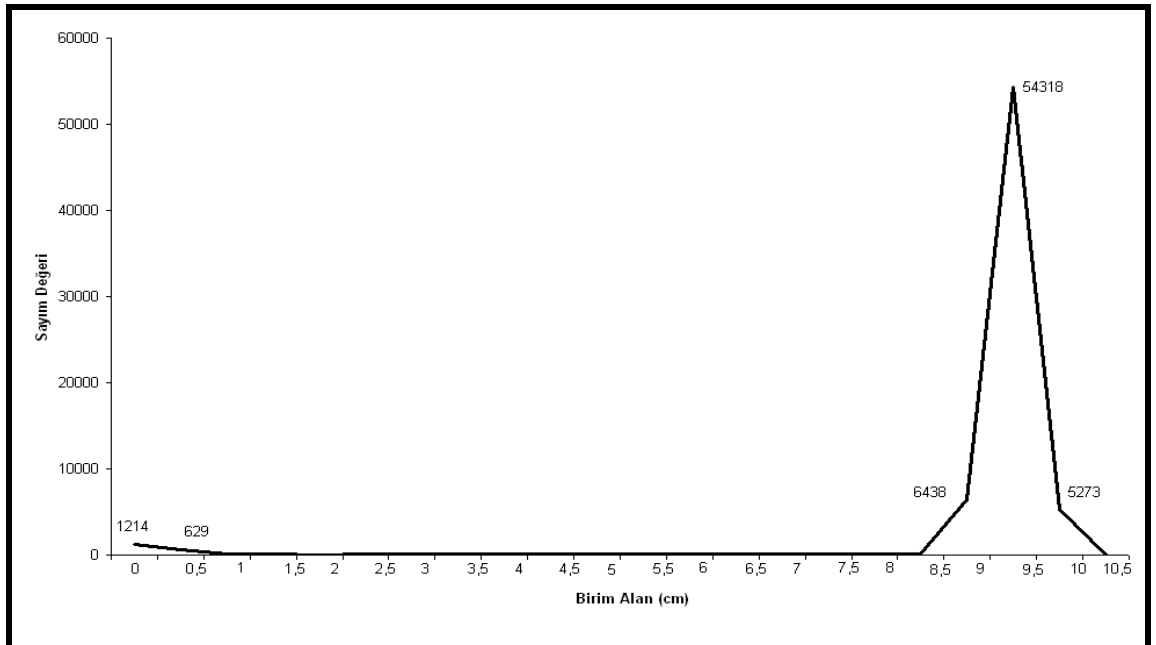
Etiketlenme verimleri, her biri için aşağıda verilmiştir:

^{153}Sm -EDTMP : % 98
 ^{153}Sm -PhDTMPNa : % 95

6.4.2.1 Bileşik 1'in Sm-153 ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

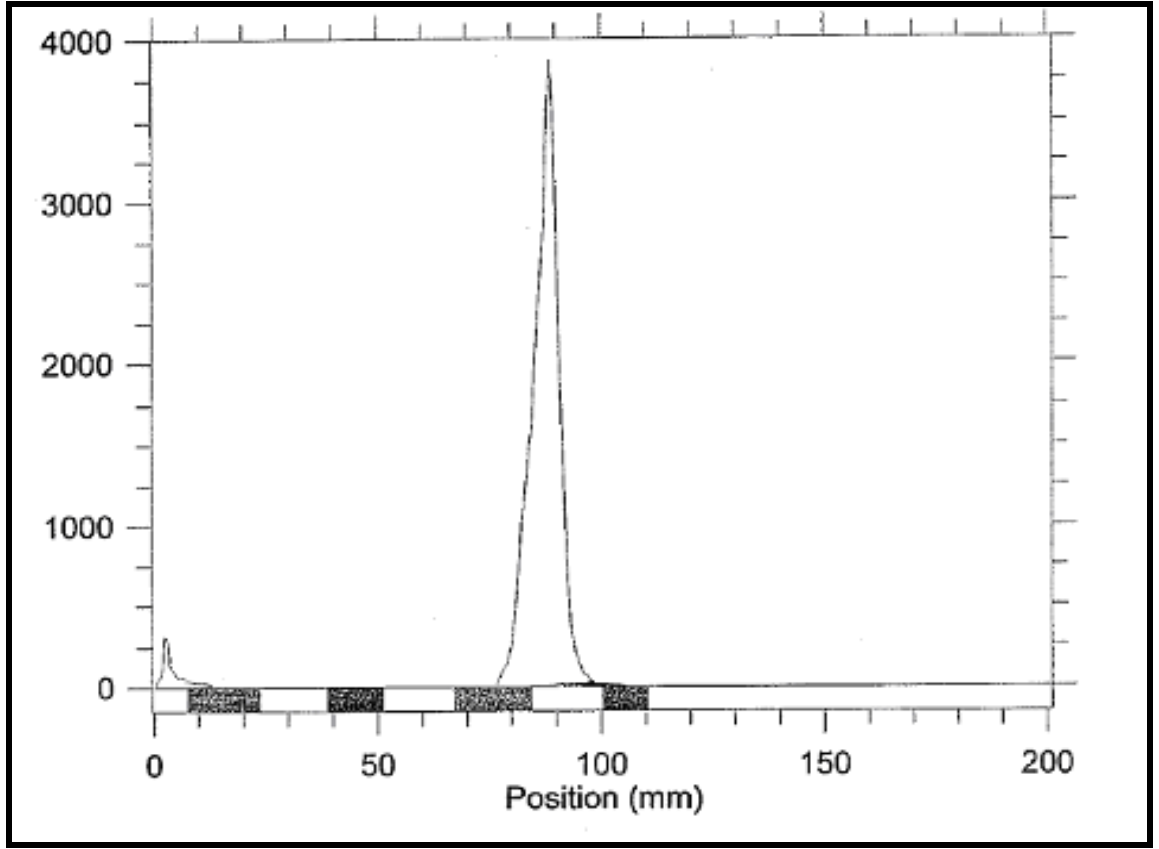


Şekil 6.109 ^{153}Sm -EDTMP Kompleksi için ITLC Spektrumu

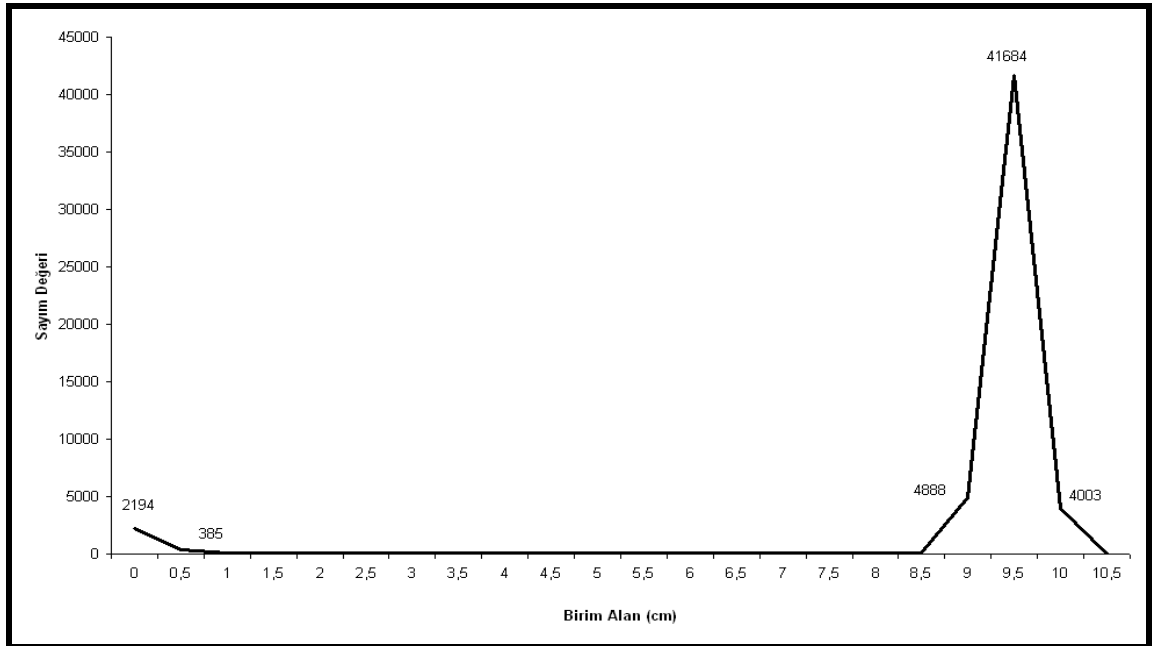


Şekil 6.110 ^{153}Sm -EDTMP Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.2.2 Bileşik 2a'nın Sm-153 ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları



Şekil 6.111 ^{153}Sm -PhDTMPNa Kompleksi için ITLC Spektrumu



Şekil 6.112 ^{153}Sm -PhDTMPNa Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.3 Bileşik 3 – 24'ün Tc-99m Radyonüklidi ile Etiketlenmesi ve Kalite Kontrol

Genel yöntem aşağıda belirtilmiş olup, her bir Schiff bazının etiketlenmesi için gerekli olan reaksiyon süresi, sıcaklık ve etiketlenme verimleri ise toplu halde Çizelge 6.1'de verilmiştir.

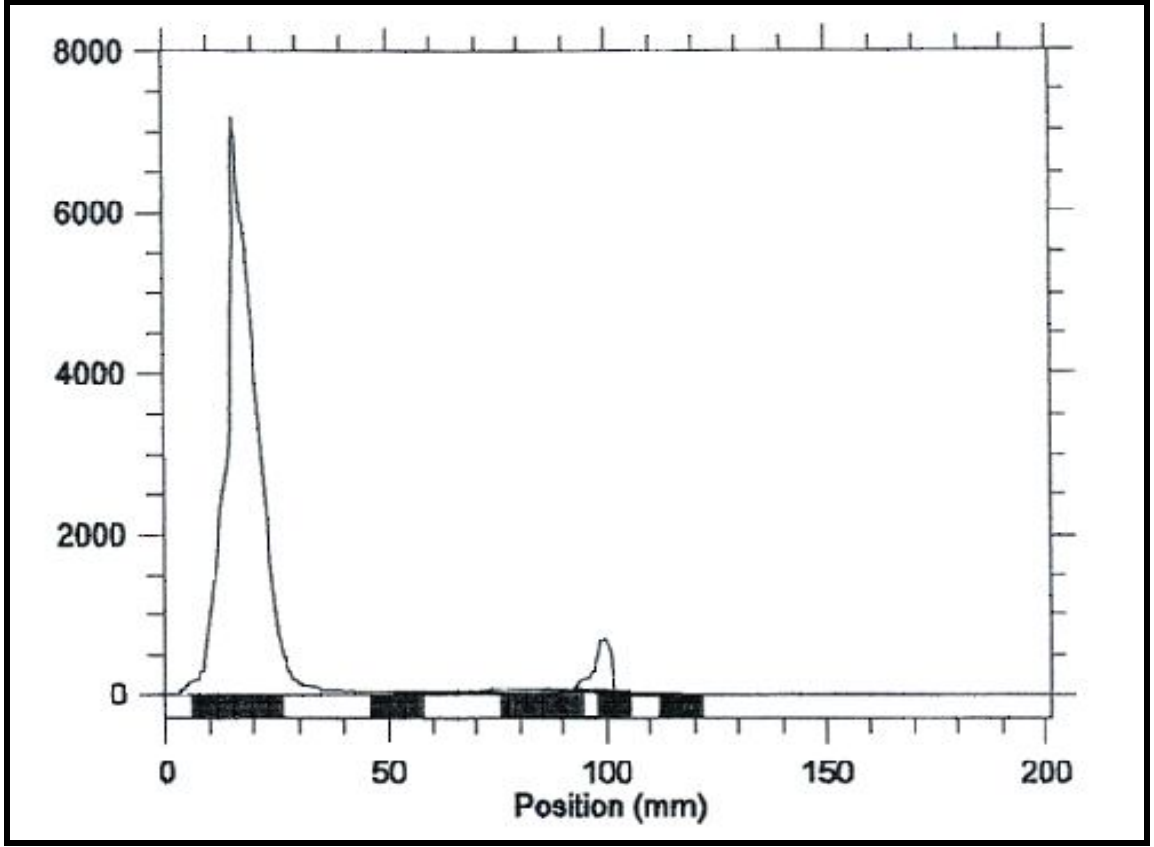
Bir vialde 5.0 mg Schiff bazı 1 mL etil alkol içinde çözüldü; üzerine sırasıyla 1 mL $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.4 mg/mL) çözeltisi ve taze sağılmış Tc-99m çözeltisi (8-10 mCi) eklendi. Çözeltinin pH'ı NaOH veya HCl çözeltisi ile 6.5 – 7.0 arasına ayarlandıktan sonra, Tablo 6.1'de belirtilen sürede, oda sıcaklığında karıştırılarak ya da su banyosu üstünde karıştırılarak ısıtılmak suretiyle etiketleme reaksiyonu gerçekleştirildi.

Daha sonra kalite kontrol işlemine geçildi. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schiff bazı kompleksi ve serbest perteknetat ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) oranlarının tespiti için silika jel ITLC-SG kromatografi kâğıdı kullanıldı. Kromatogramlar 10 cm olarak geliştirildi ve yürütücü faz olarak salin (% 0.9'luk NaCl) çözeltisi kullanıldı. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schiff bazının R_f değeri 0 ve $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ 'ın R_f değeri ise 0.9 – 1.0'dir. Kromatogramlar, önce TLC görüntüleme cihazında okundu ve sonra 1.0 cm'lik parçalar halinde kesilerek gama sayıcıda sayıldı. Bulunan sayım miktarları ve spektrumdaki pikler birbirine oranlanarak $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schiff bazı ve bağlanmamış $^{99\text{m}}\text{Tc}$ oranları hesaplandı. Ayrıca, özelliklerine göre, örnek olarak seçilen bazı Schiff bazlarının etiketlenme verimleri HPLC ile de kontrol edildi.

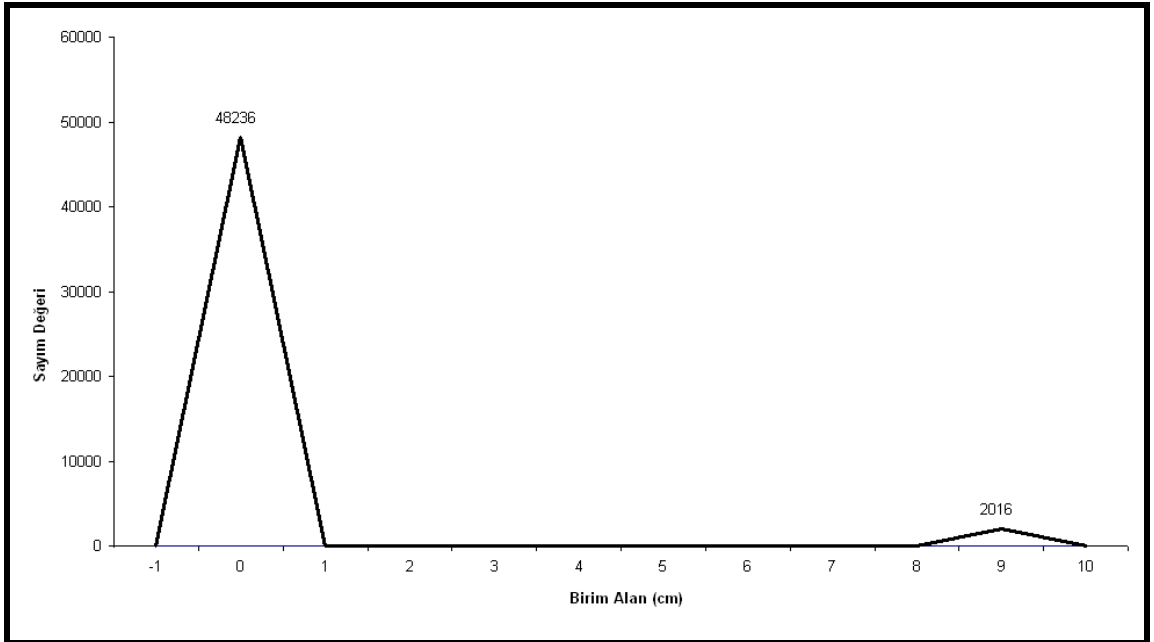
Çizelge 6.1 Schiff bazı bileşiklerinin etiketlenme reaksiyon değerleri

Bileşik	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon Süresi (dakika)	Etiketlenme Verimi (%)
3	Oda Sıcaklığı	45	96
4	Oda Sıcaklığı	30	95
5	Oda Sıcaklığı	60	93
6	Oda Sıcaklığı	30	95
7	60	60	98
8	60	60	97
9	60	60	96
10	60	60	91
11	60	60	90
12	60	60	96
13	80	90	91
14	Oda Sıcaklığı	30	95
15	Oda Sıcaklığı	30	97
16	Oda Sıcaklığı	60	92
17	Oda Sıcaklığı	30	94
18	60	60	96
19	60	60	96
20	60	60	92
21	60	60	91
22	60	60	91
23	60	60	94
24	80	90	93

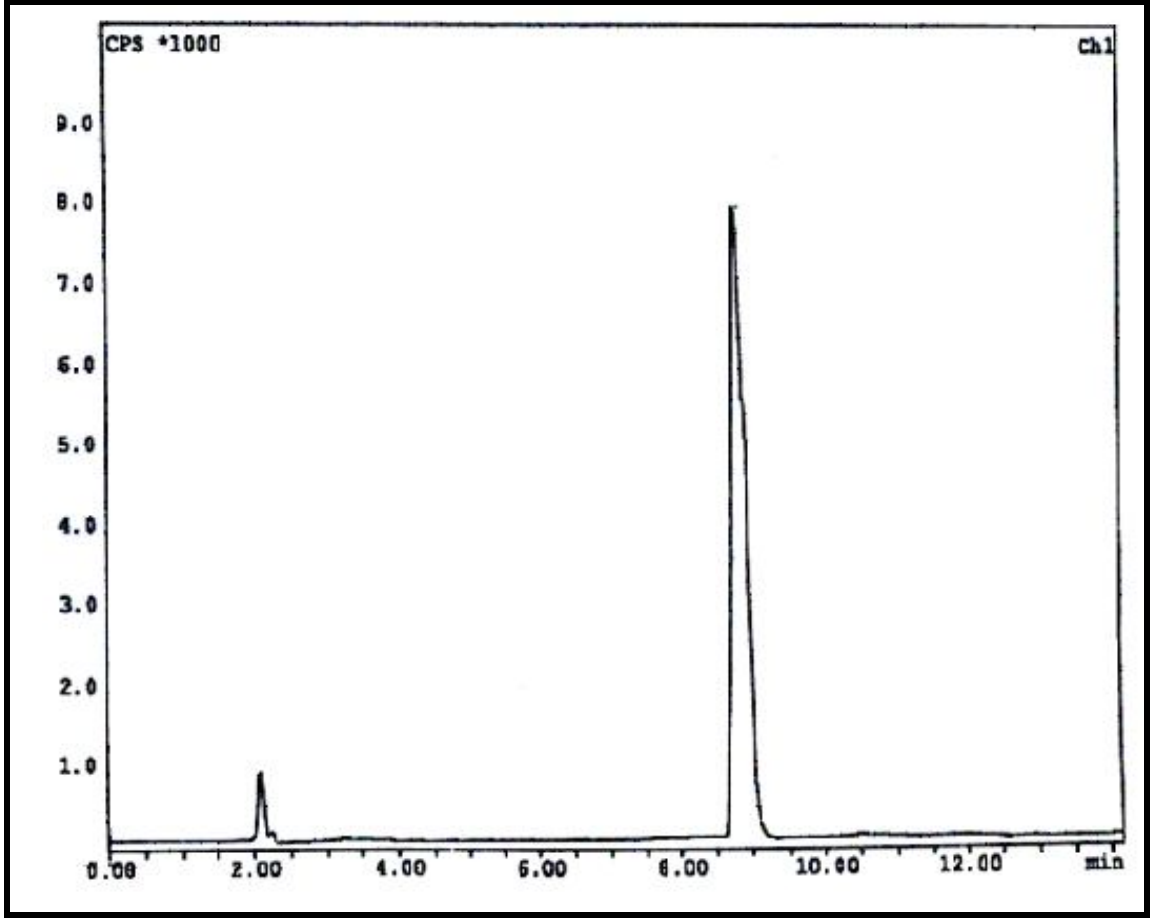
6.4.3.1 Bileşik 3'ün Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları



Şekil 6.113 ^{99m}Tc -Bileşik 3 Kompleksi için ITLC Spektrumu

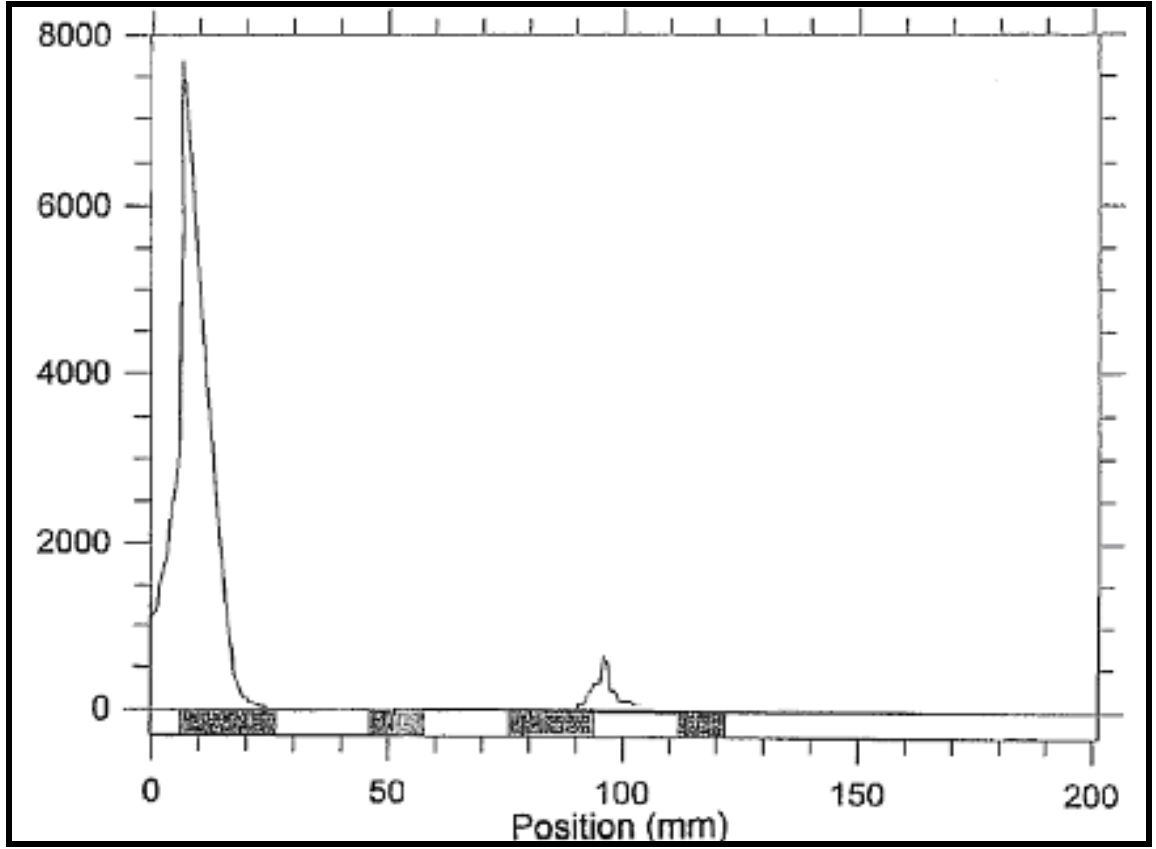


Şekil 6.114 ^{99m}Tc -Bileşik 3 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

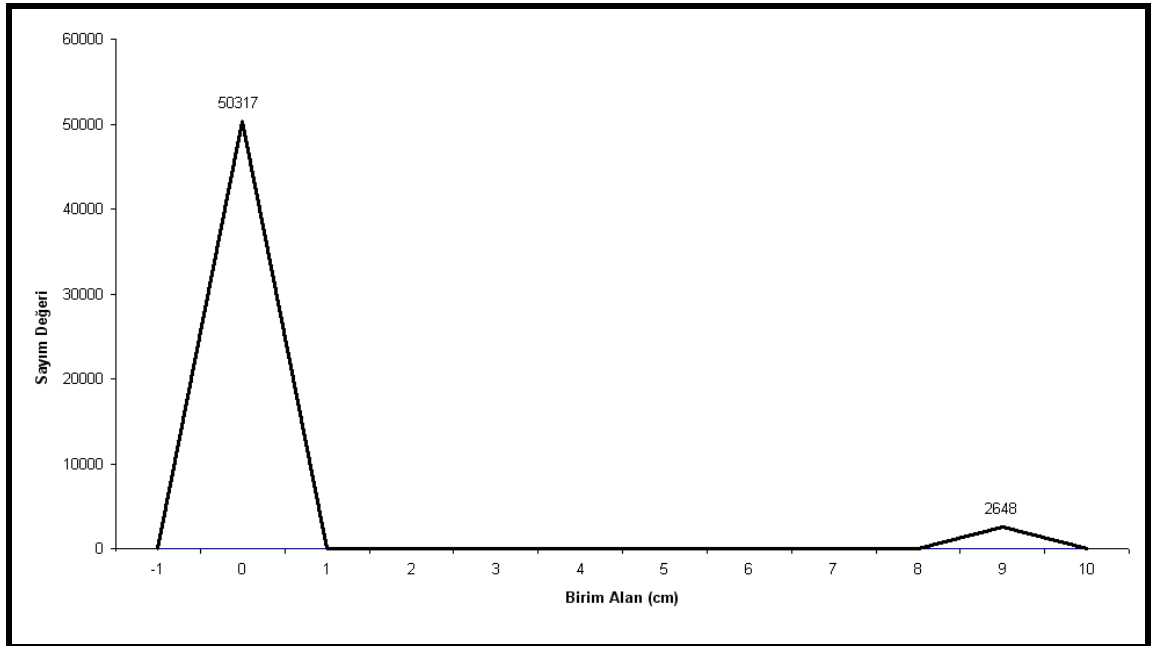


Şekil 6.115 ^{99m}Tc -Bileşik 3 Kompleksi için HPLC Spektrumu

6.4.3.2 Bileşik 4'ün Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

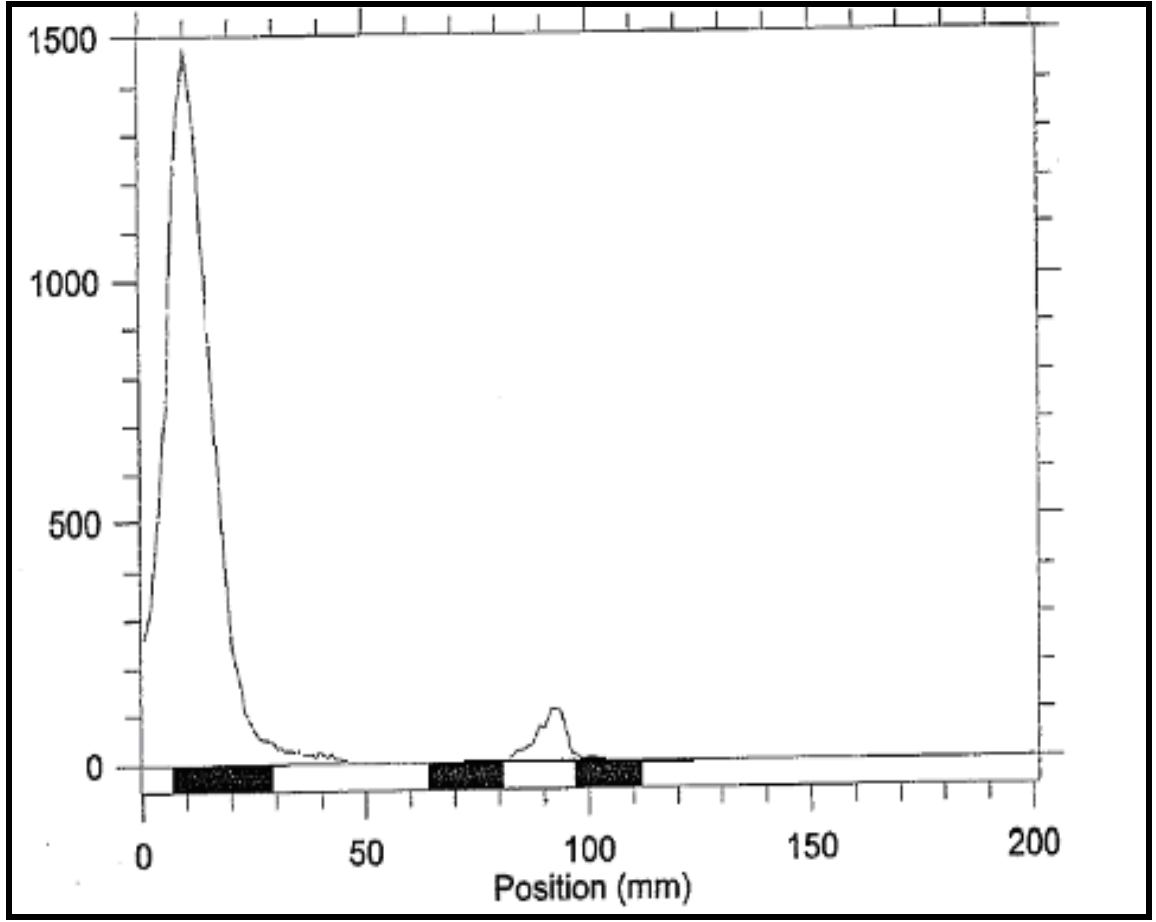


Şekil 6.116 ^{99m}Tc -Bileşik 4 Kompleksi için ITLC Spektrumu

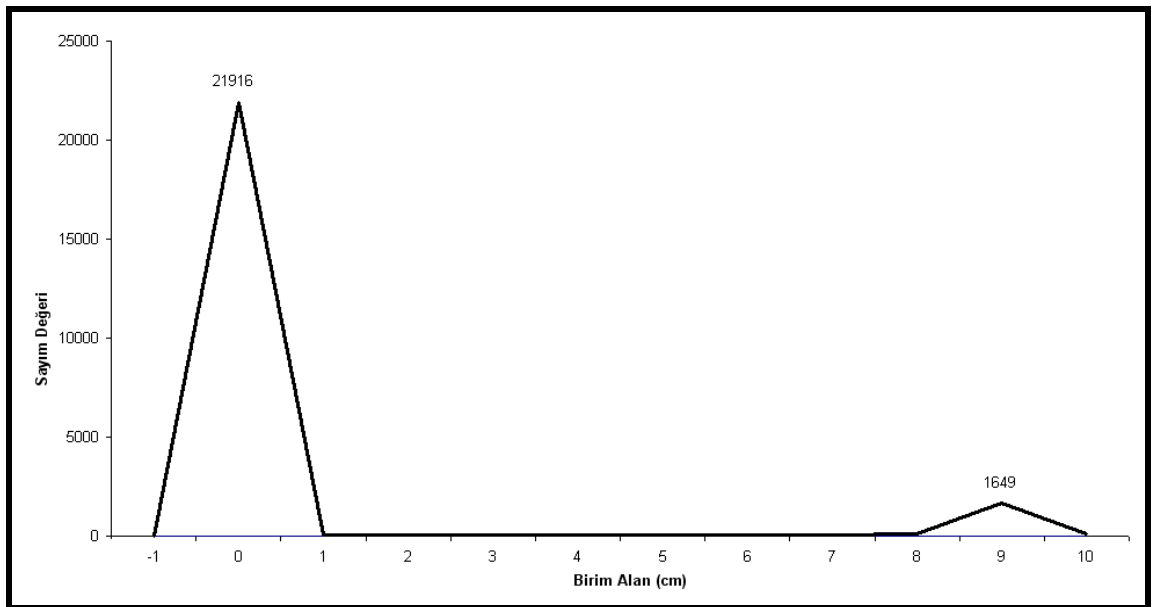


Şekil 6.117 ^{99m}Tc -Bileşik 4 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.3.3 Bileşik 5'in Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

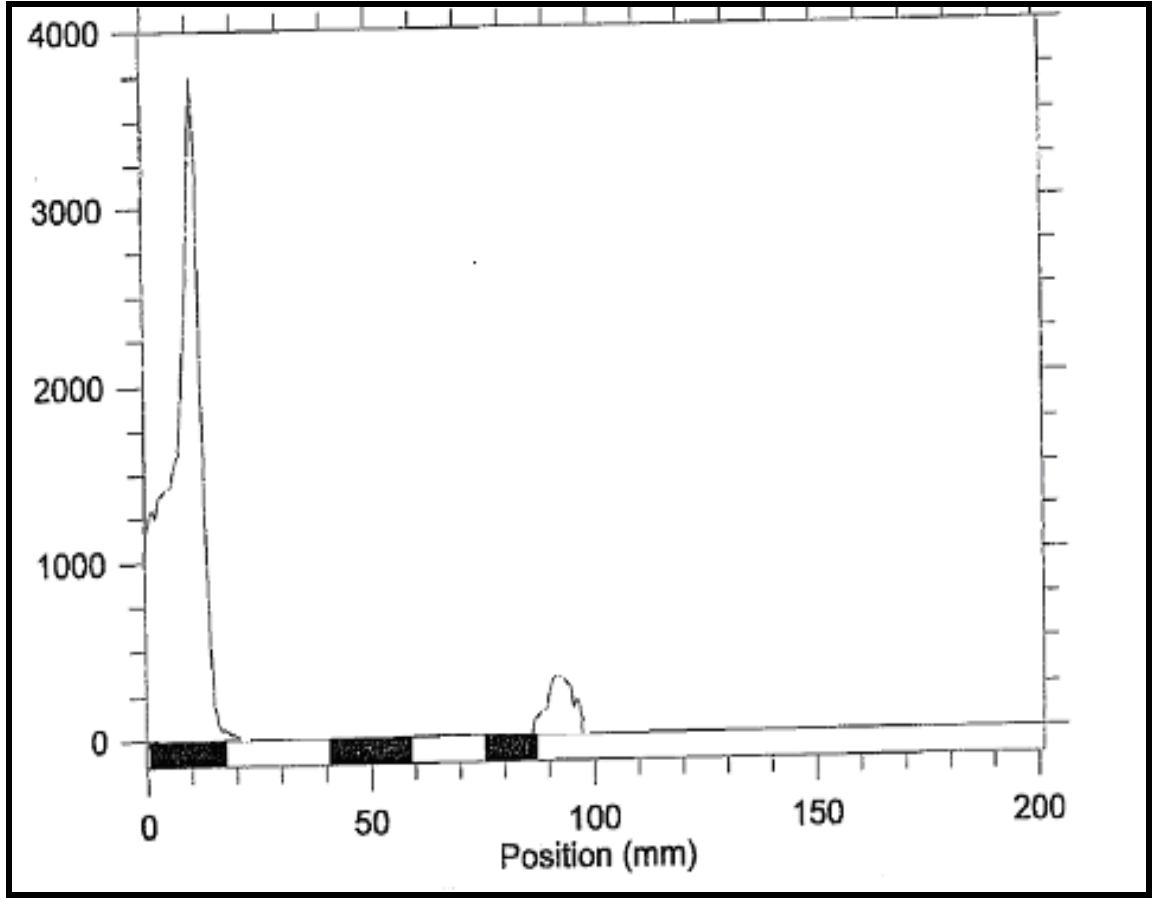


Şekil 6.118 ^{99m}Tc -Bileşik 5 Kompleksi için ITLC Spektrumu

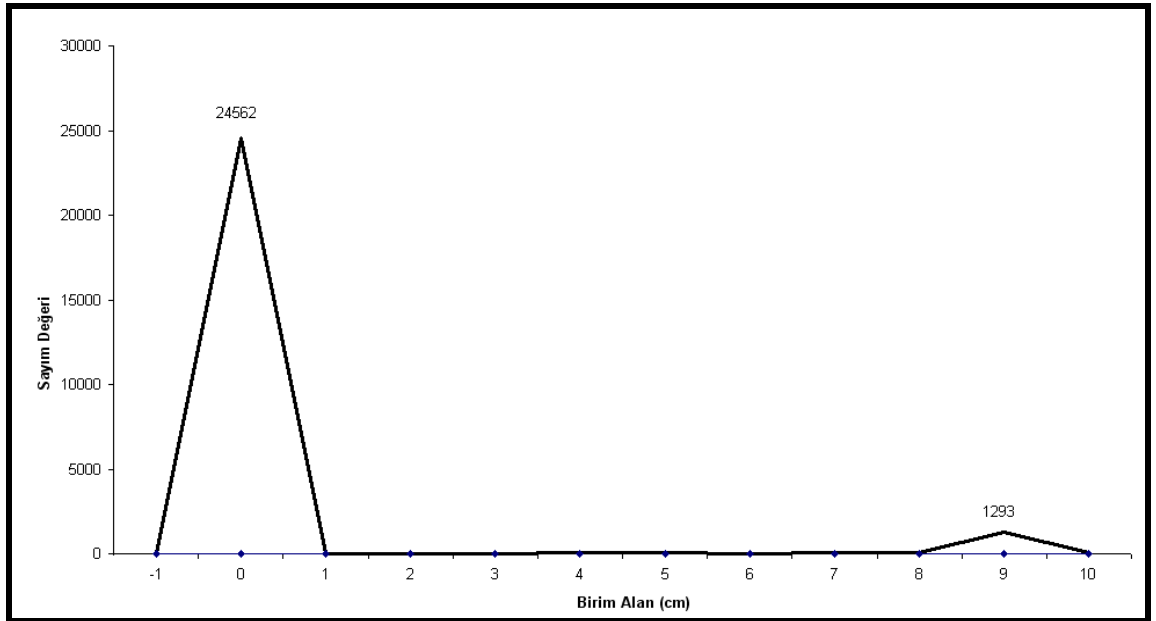


Şekil 6.119 ^{99m}Tc -Bileşik 5 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.3.4 Bileşik 6'nın Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

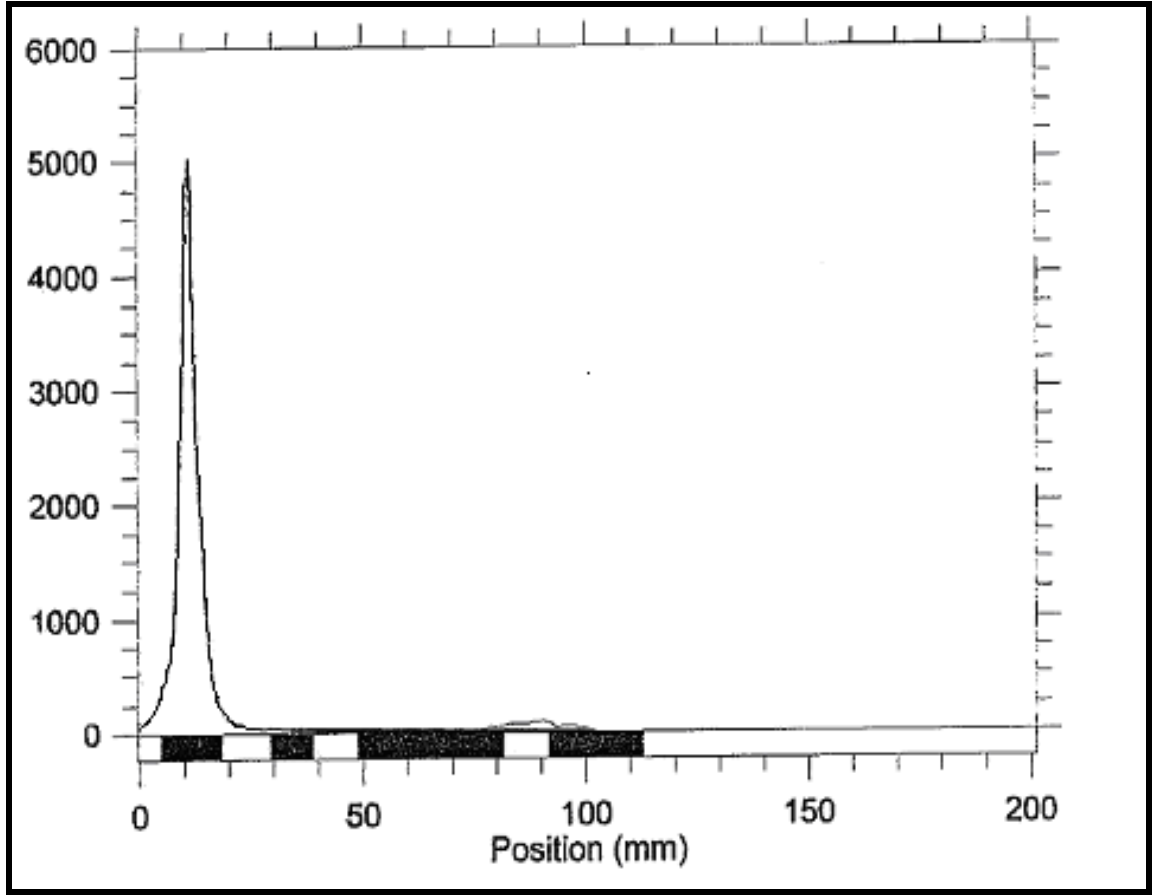


Şekil 6.120 ^{99m}Tc -Bileşik 6 Kompleksi için ITLC Spektrumu

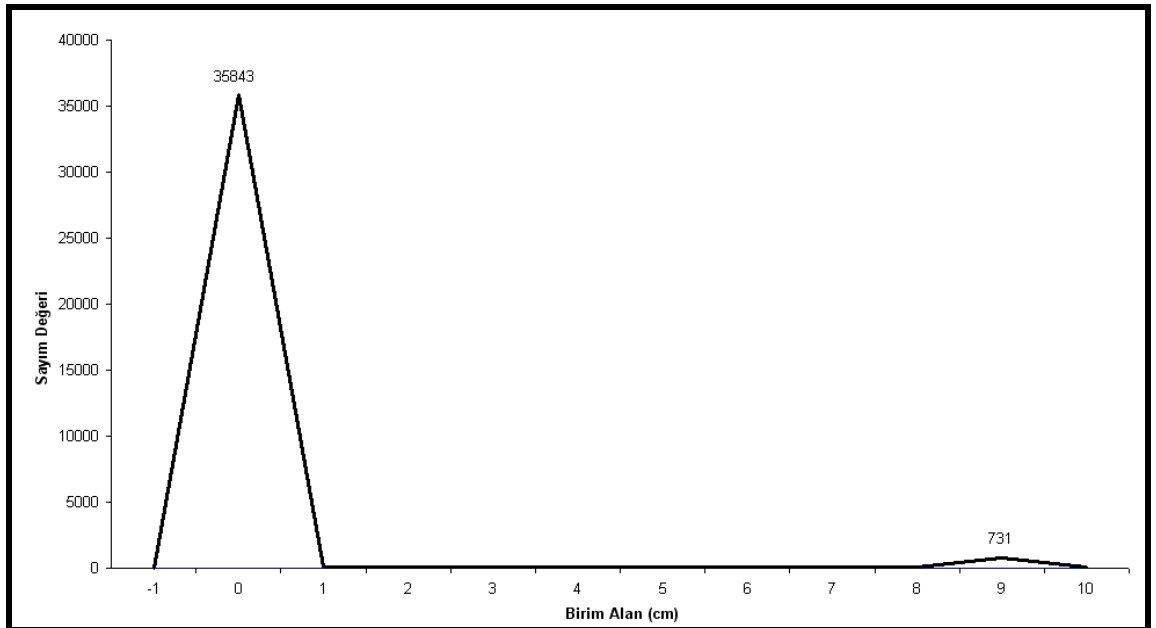


Şekil 6.121 ^{99m}Tc -Bileşik 6 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

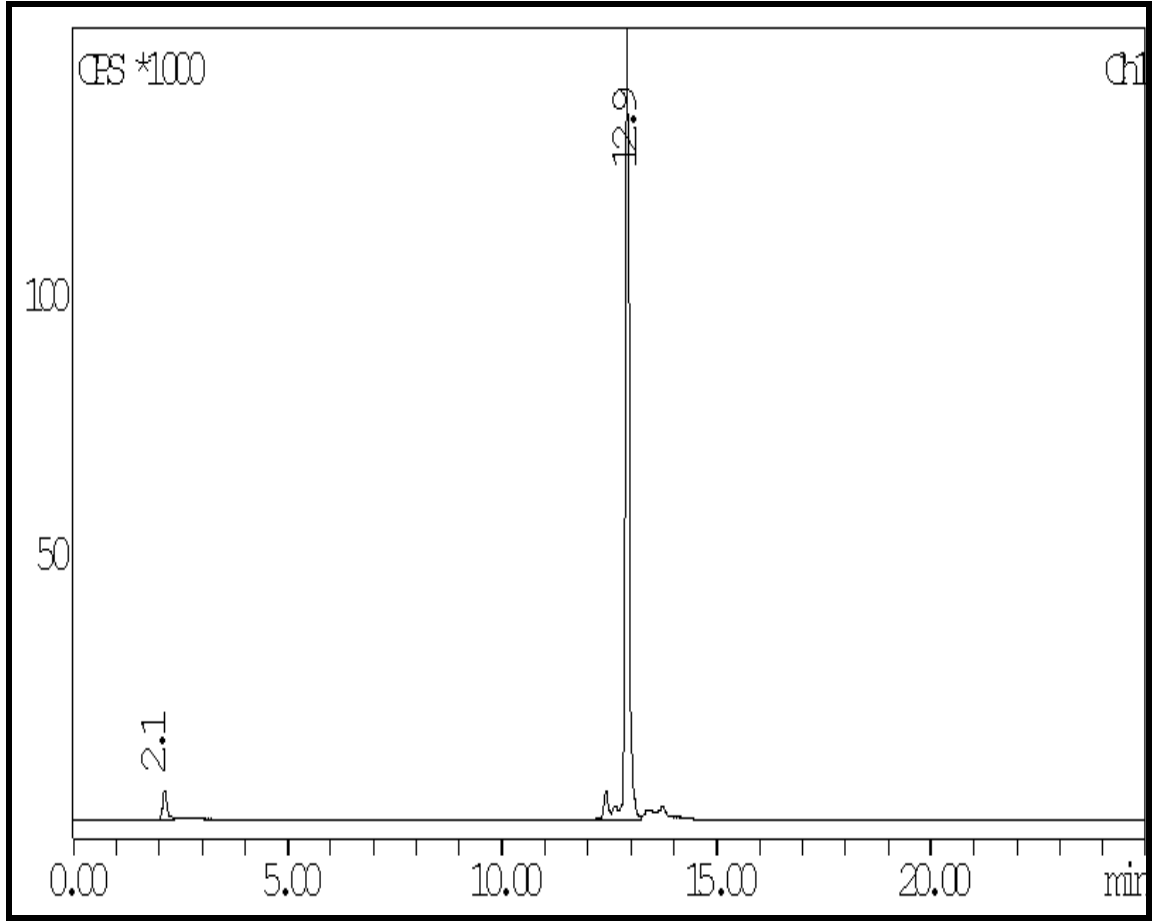
6.4.3.5 Bileşik 7'nin Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları



Şekil 6.122 ^{99m}Tc -Bileşik 7 Kompleksi için ITLC Spektrumu

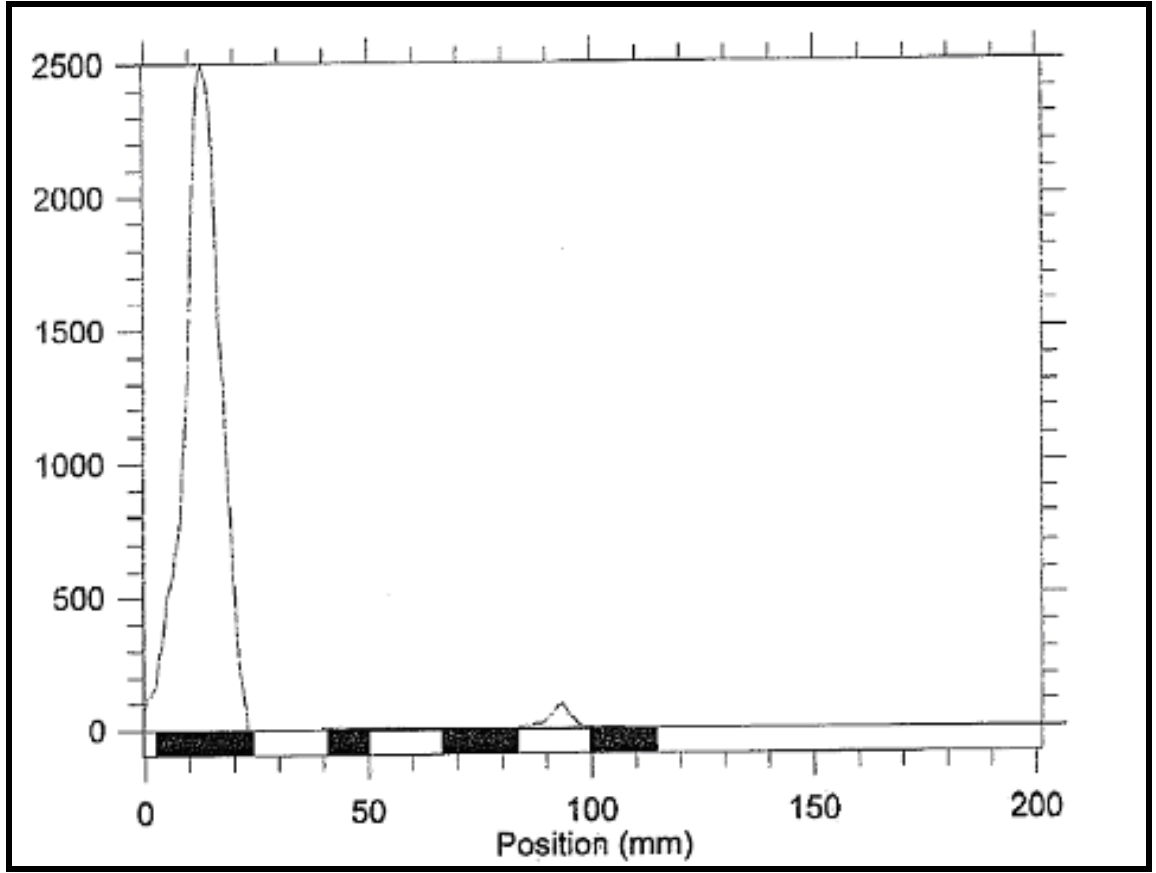


Şekil 6.123 ^{99m}Tc -Bileşik 7 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

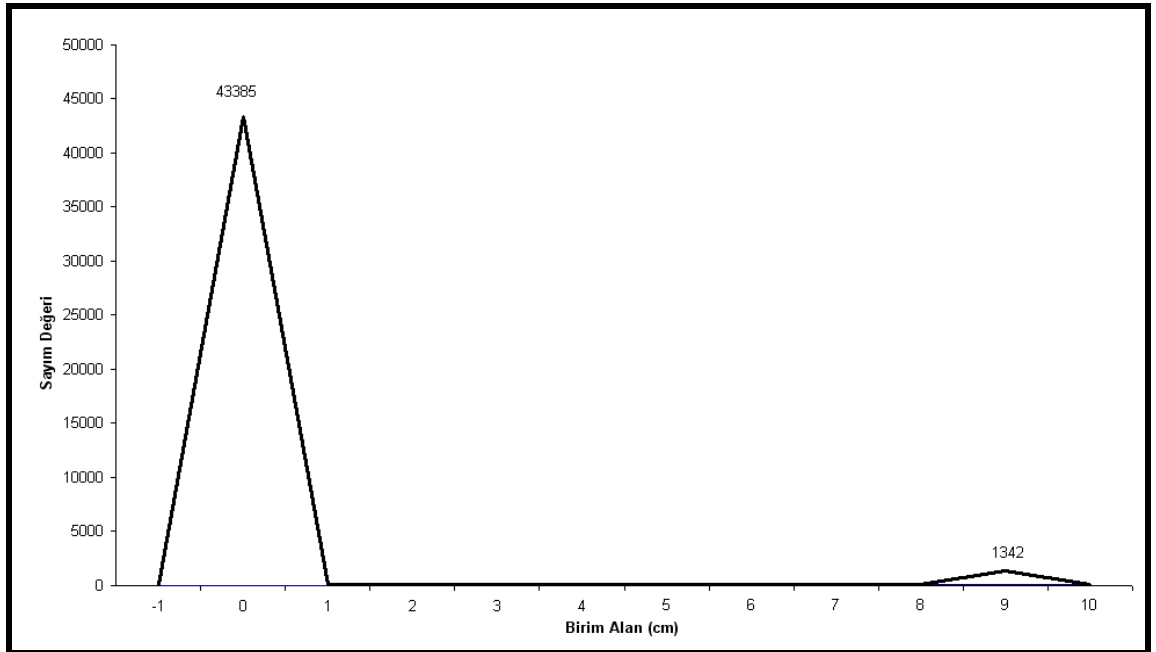


Şekil 6.124 ^{99m}Tc -Bileşik 7 Kompleksi için HPLC Spektrumu

6.4.3.6 Bileşik 8'in Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

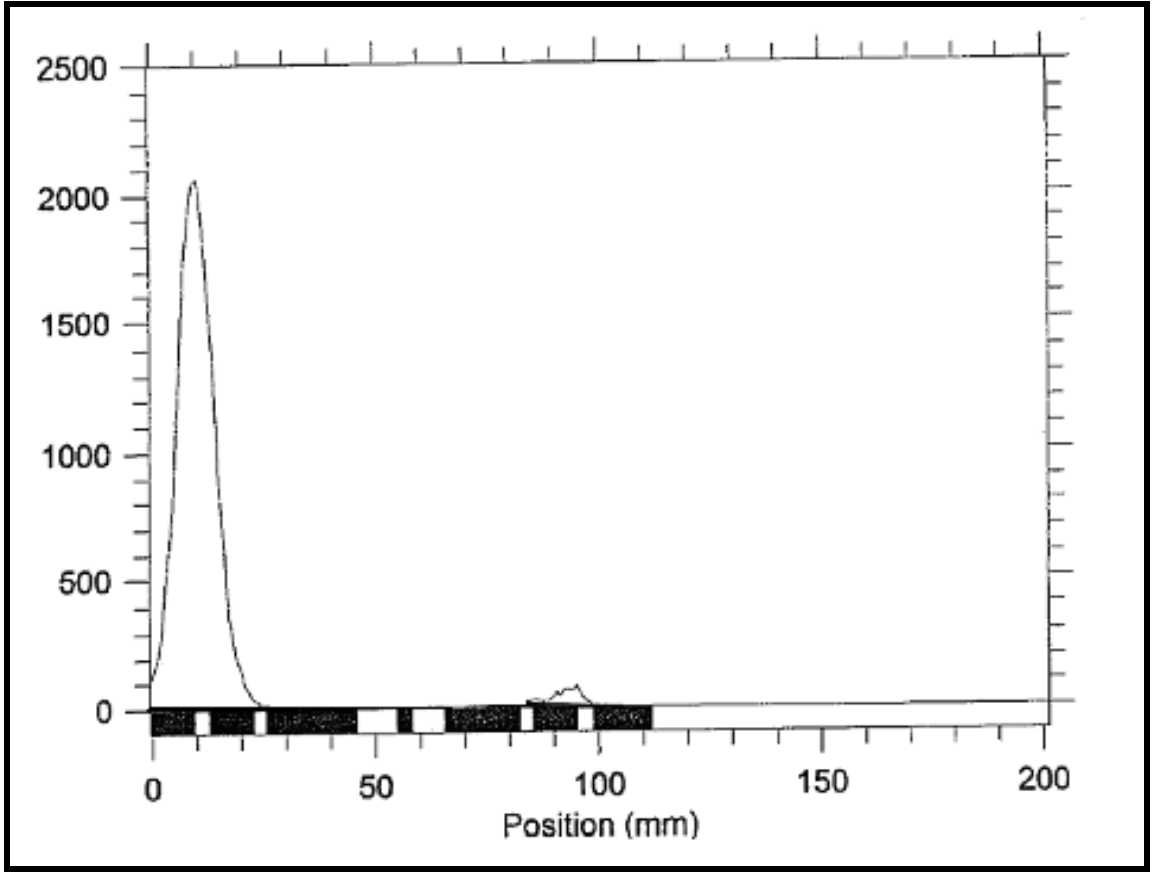


Şekil 6.125 ^{99m}Tc -Bileşik 8 Kompleksi için ITLC Spektrumu

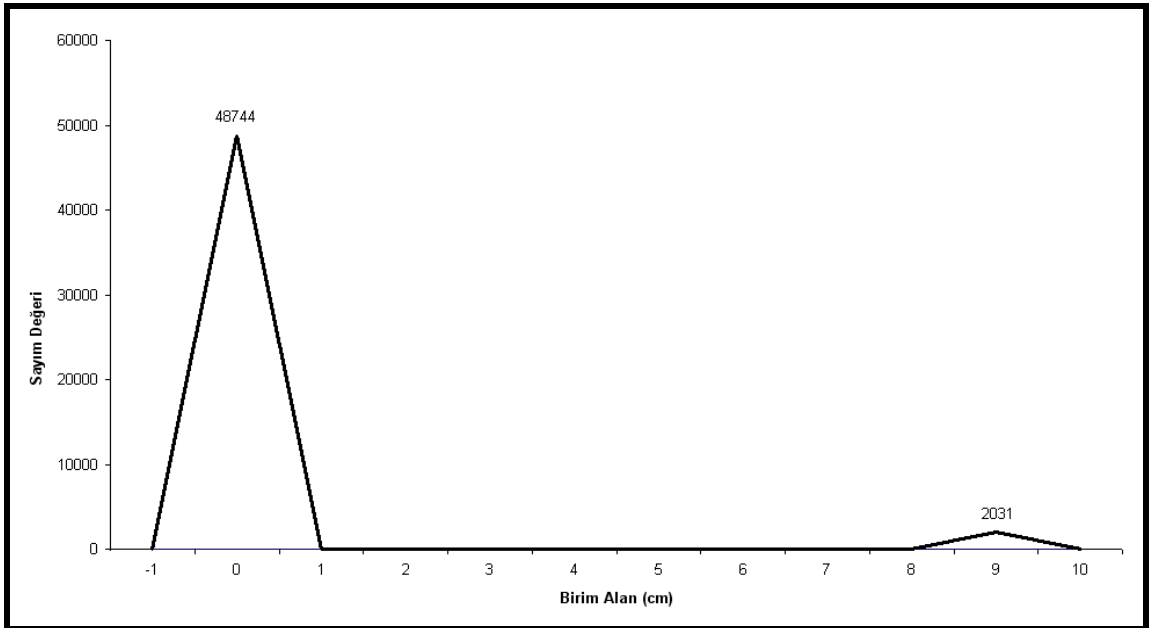


Şekil 6.126 ^{99m}Tc -Bileşik 8 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.3.7 Bileşik 9'un Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

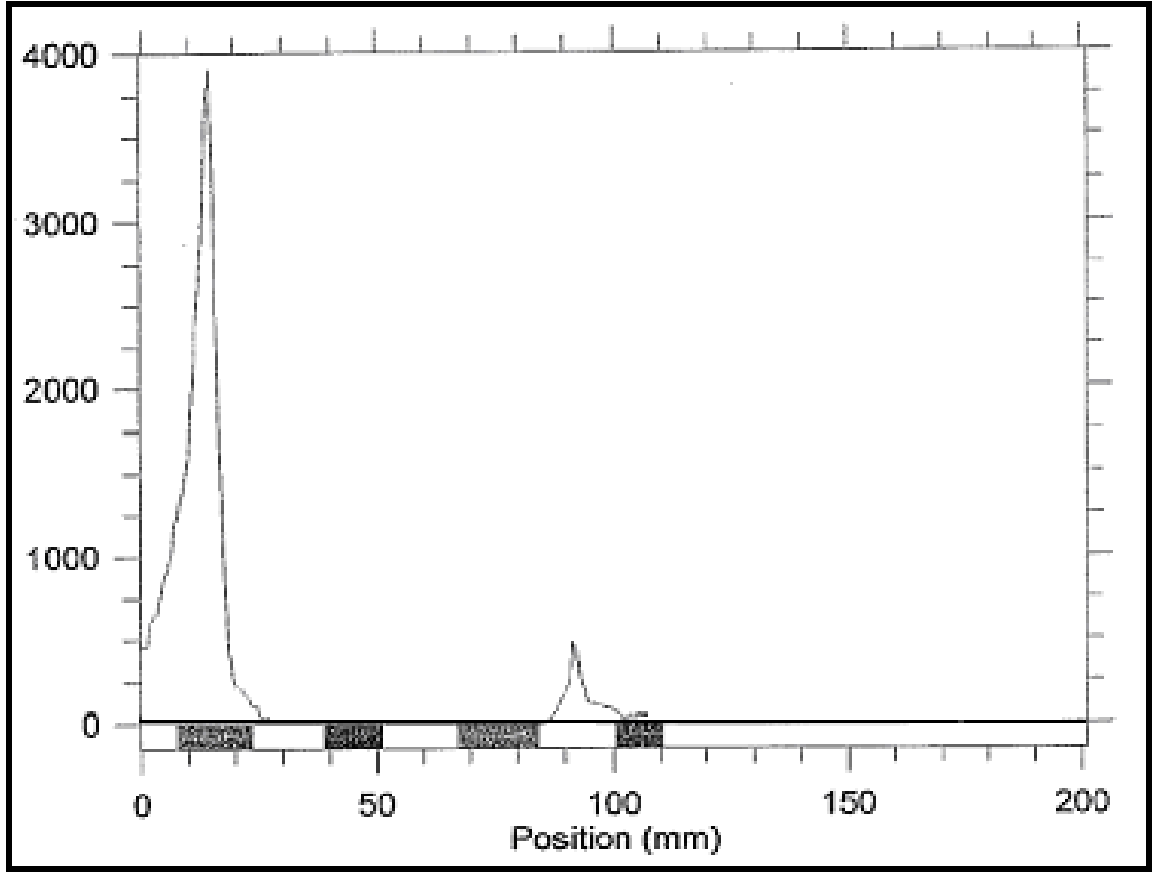


Şekil 6.127 ^{99m}Tc -Bileşik 9 Kompleksi için ITLC Spektrumu

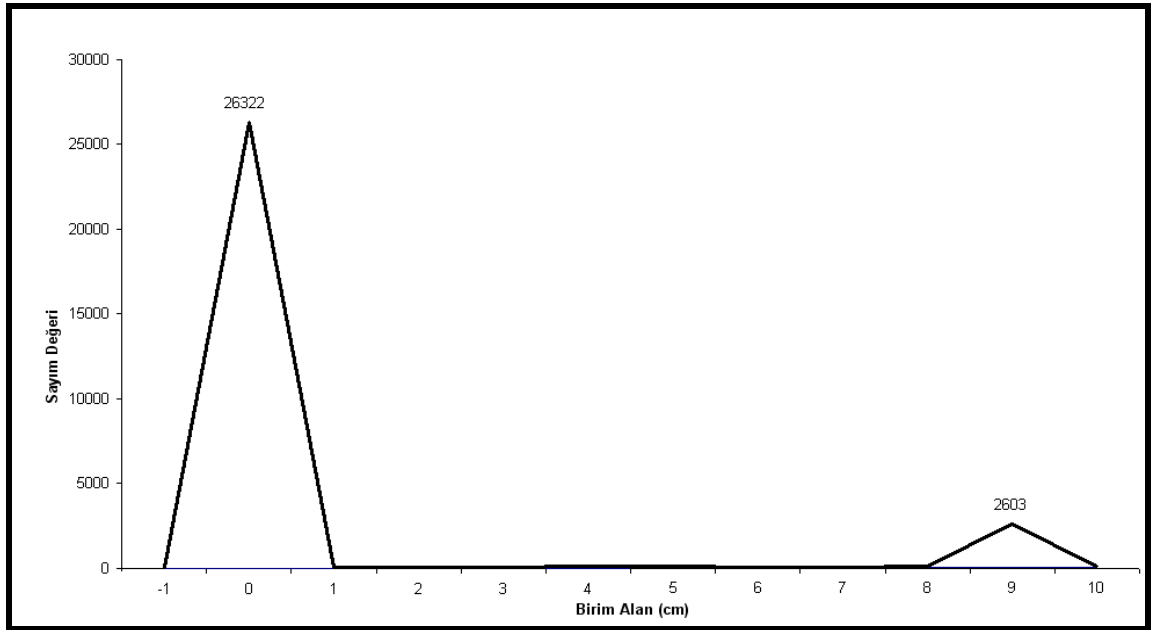


Şekil 6.128 ^{99m}Tc -Bileşik 9 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.3.8 Bileşik 10'un Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

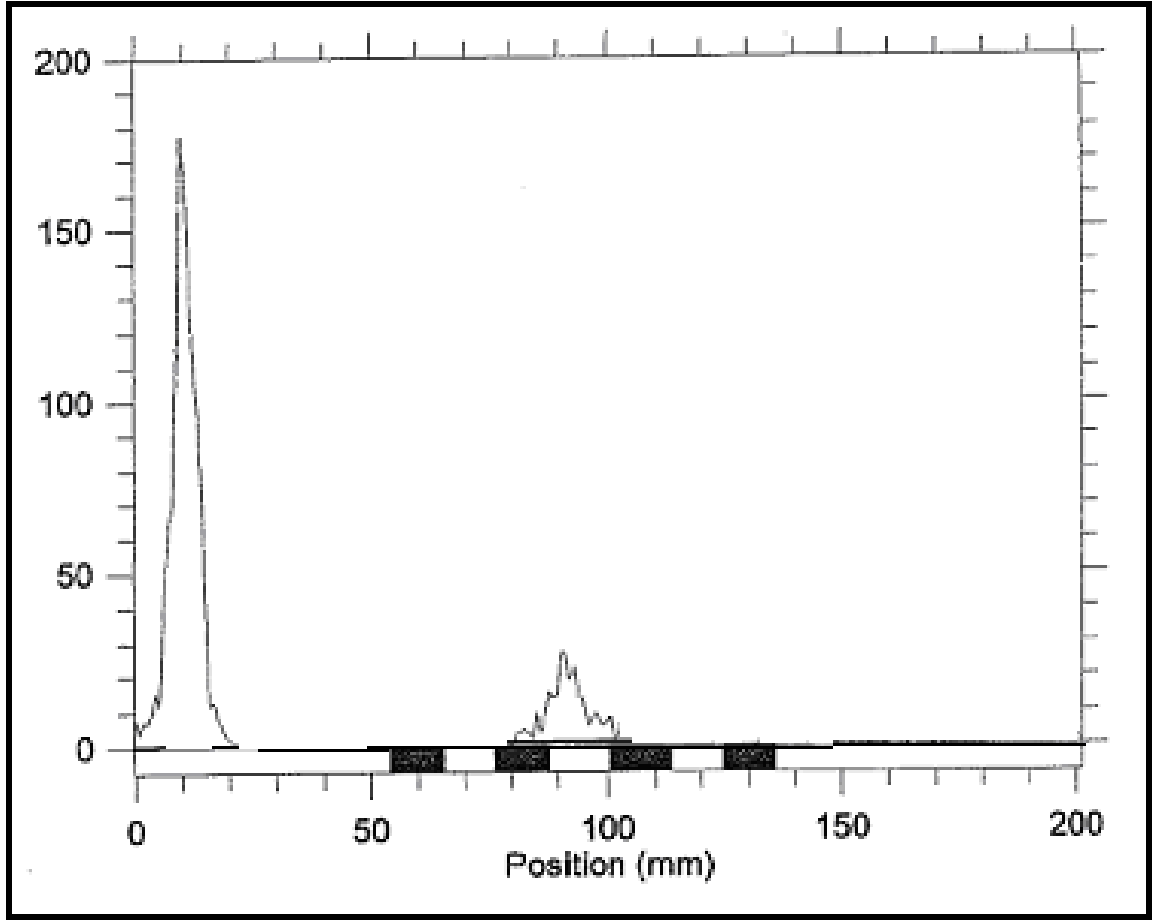


Şekil 6.129 ^{99m}Tc -Bileşik 10 Kompleksi için ITLC Spektrumu

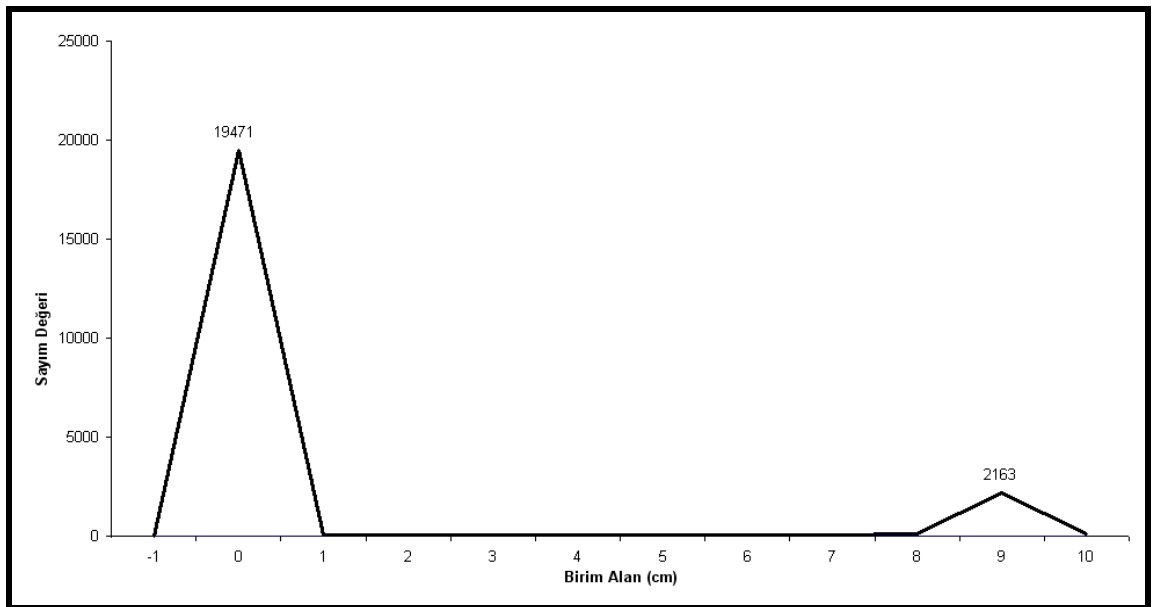


Şekil 6.130 ^{99m}Tc -Bileşik 10 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.3.9 Bileşik 11'in Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

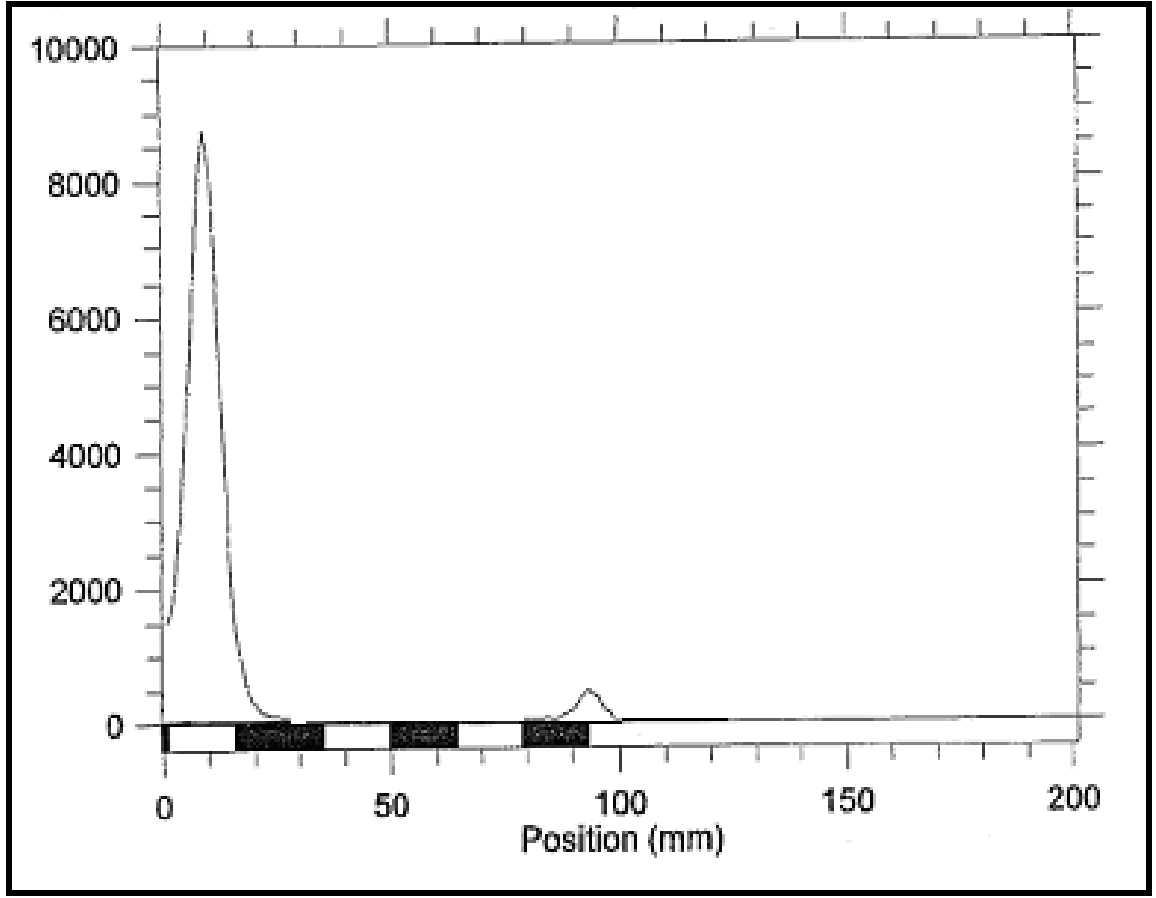


Şekil 6.131 ^{99m}Tc -Bileşik 11 Kompleksi için ITLC Spektrumu

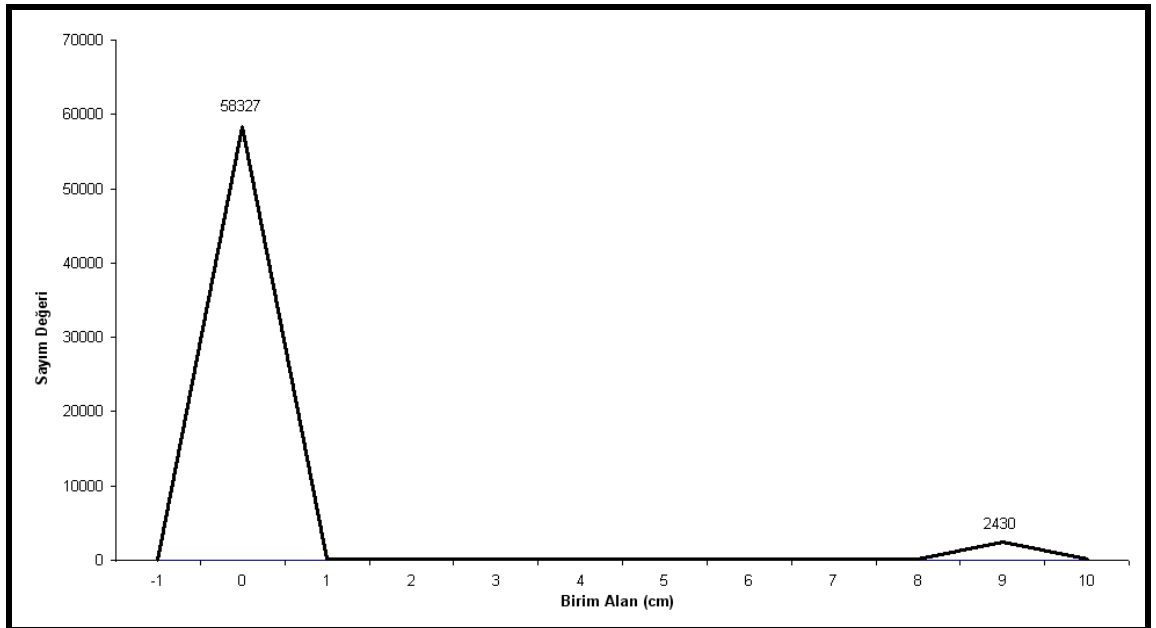


Şekil 6.132 ^{99m}Tc -Bileşik 11 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.3.10 Bileşik 12'nin Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

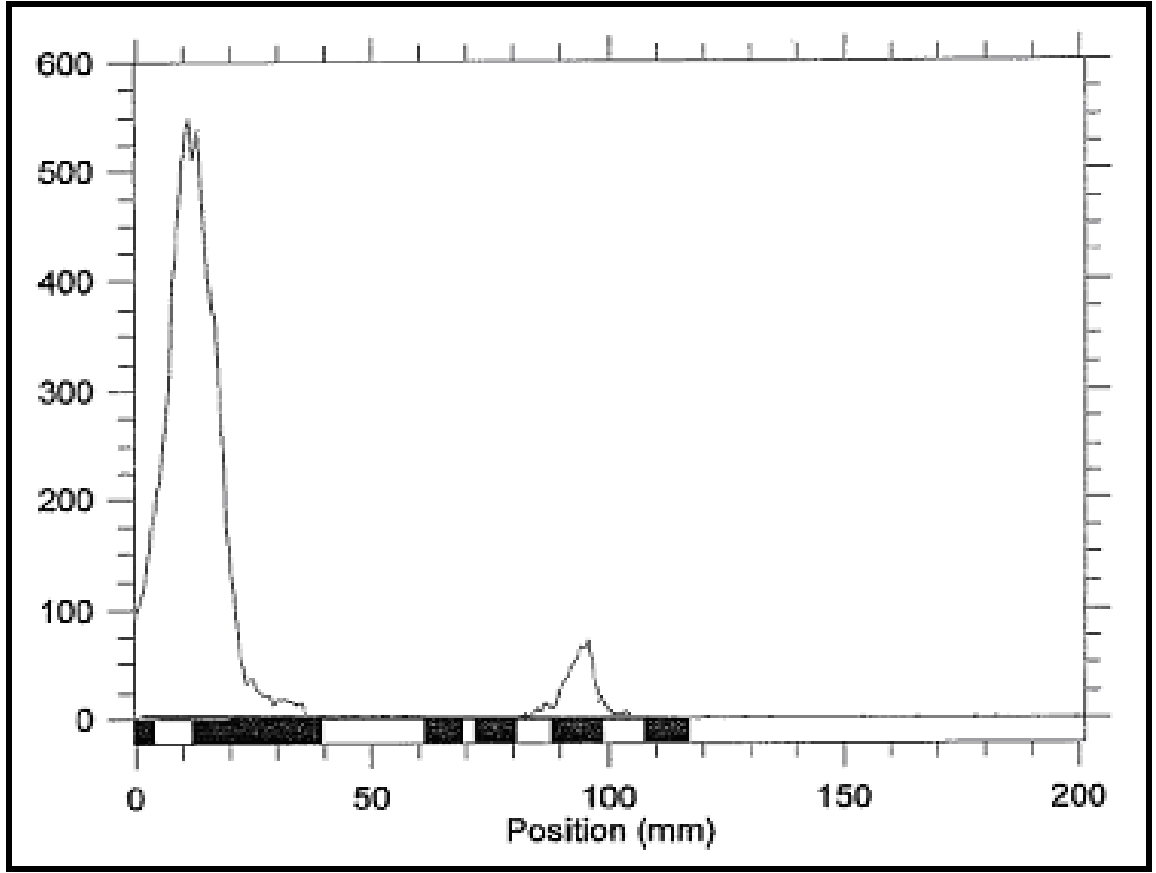


Şekil 6.133 ^{99m}Tc -Bileşik 12 Kompleksi için ITLC Spektrumu

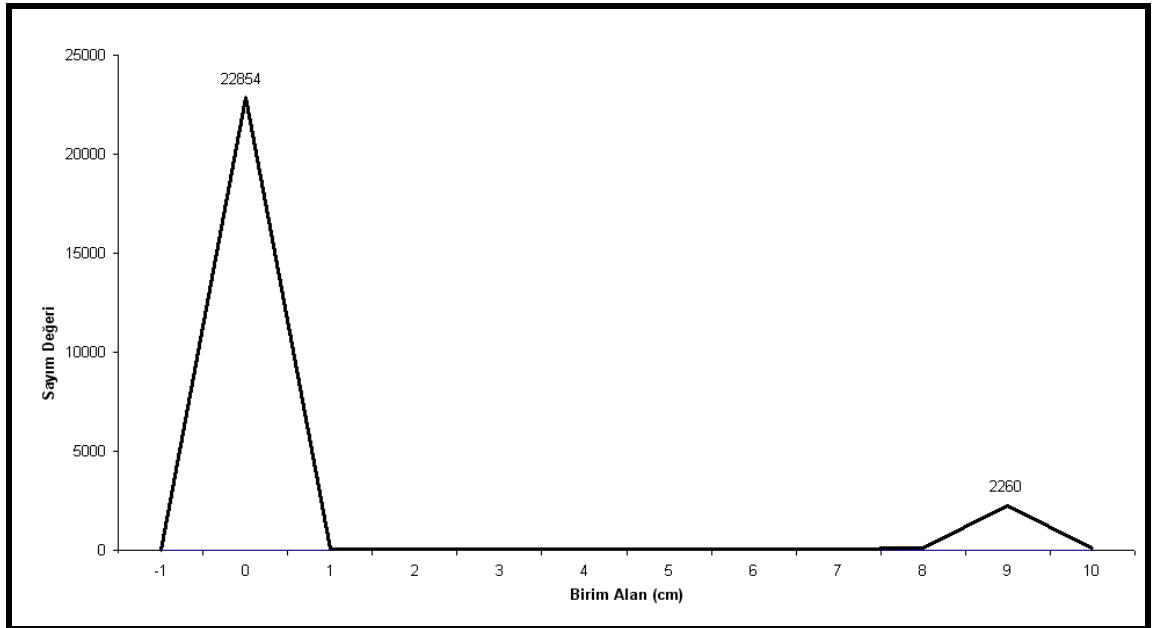


Şekil 6.134 ^{99m}Tc -Bileşik 12 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

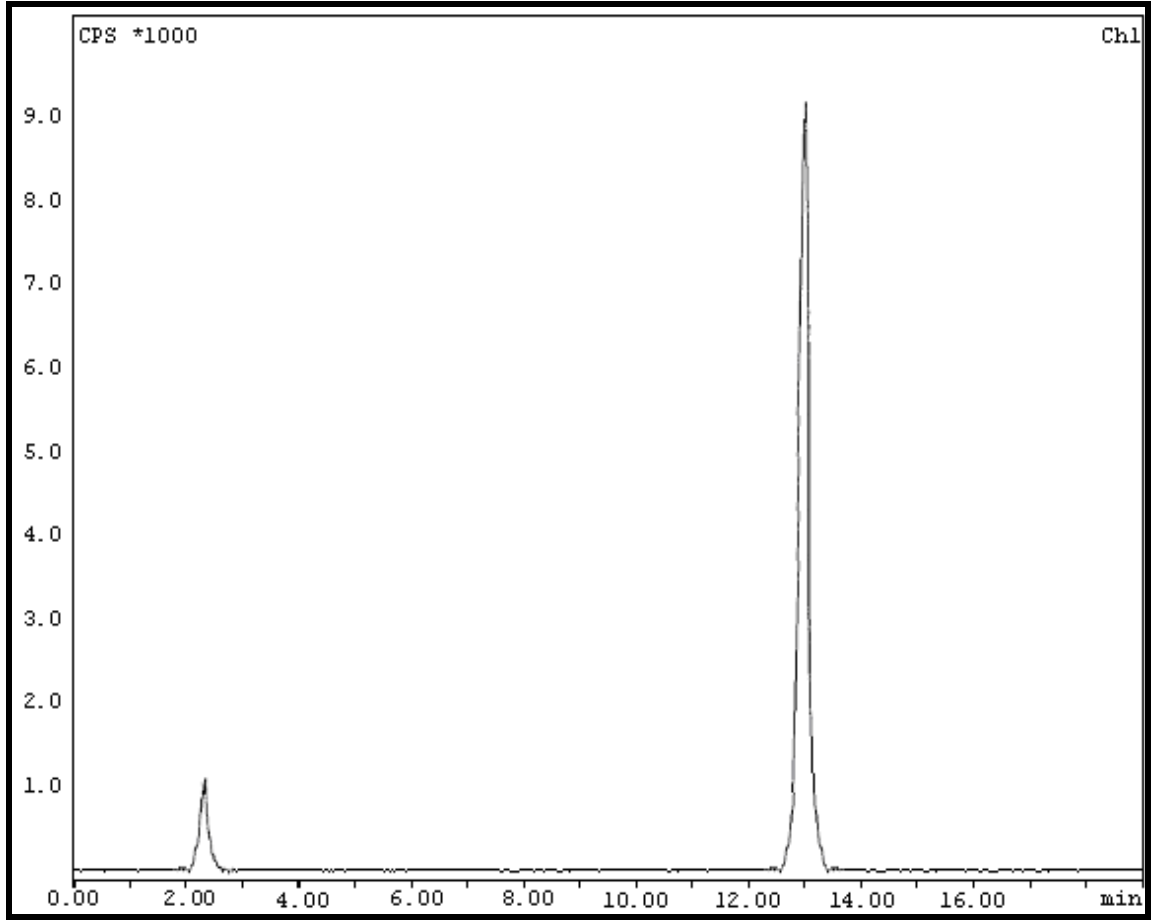
6.4.3.11 Bileşik 13'ün Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları



Şekil 6.135 ^{99m}Tc -Bileşik 13 Kompleksi için ITLC Spektrumu

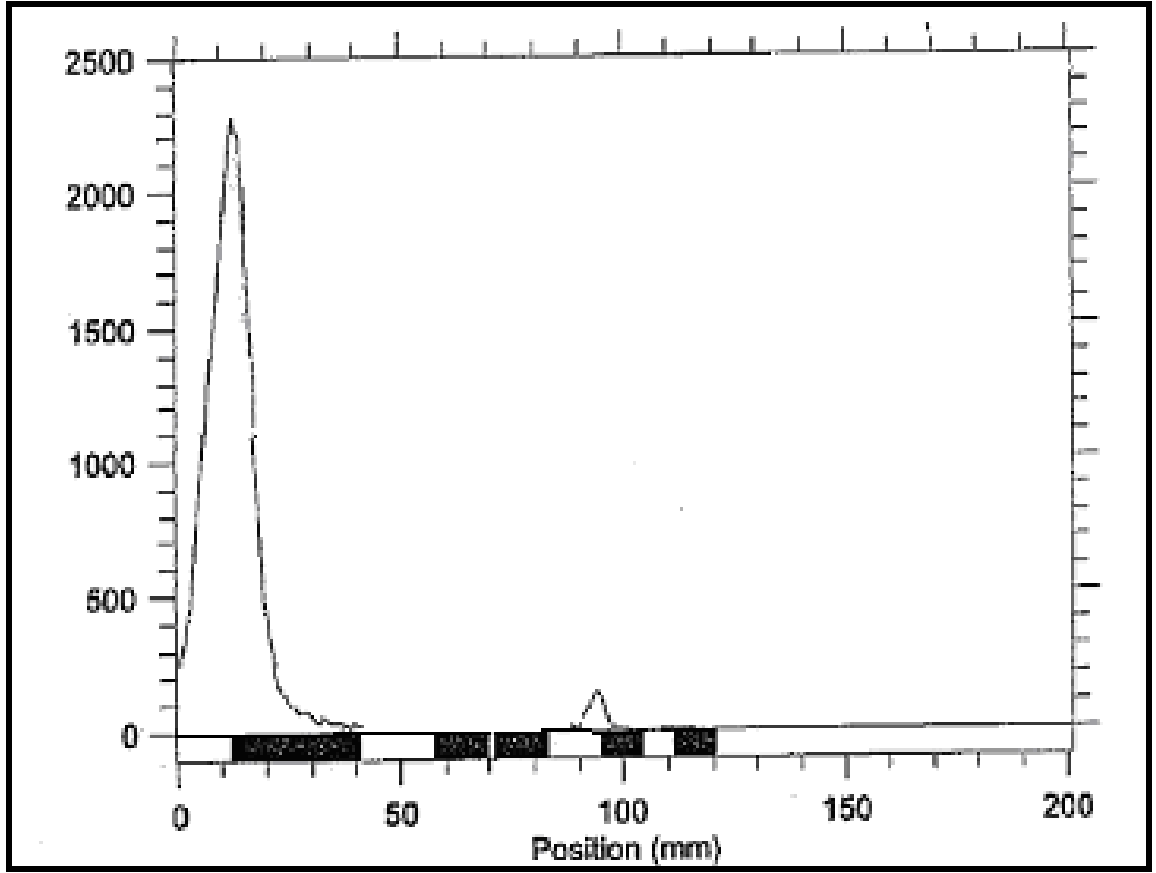


Şekil 6.136 ^{99m}Tc -Bileşik 13 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

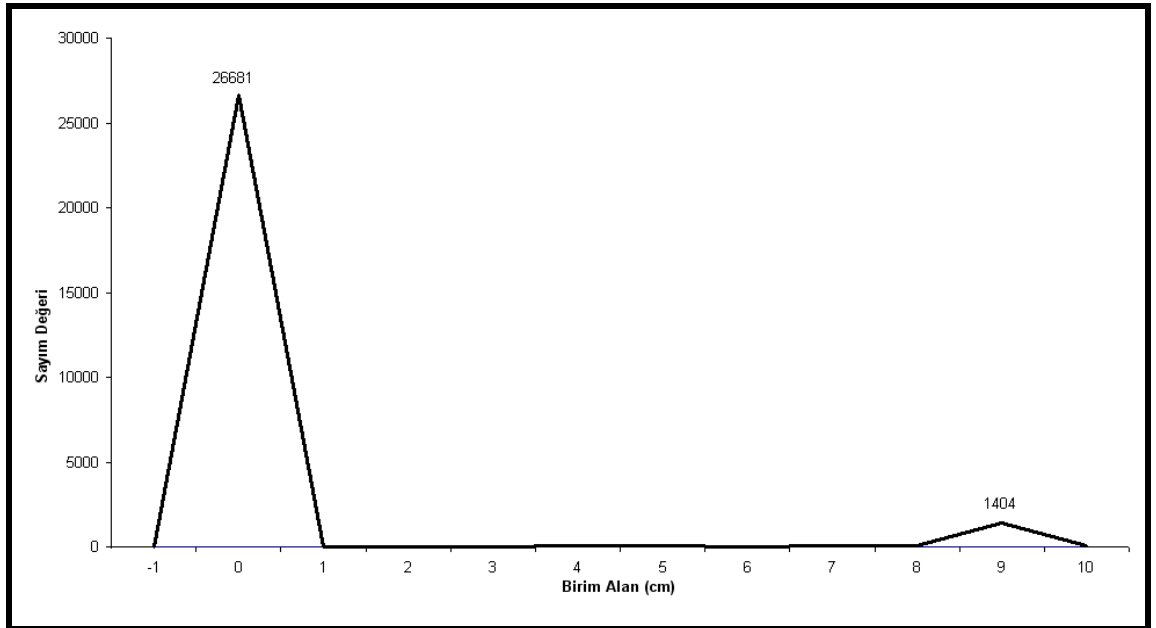


Şekil 6.137 ^{99m}Tc -Bileşik 13 Kompleksi için HPLC Spektrumu

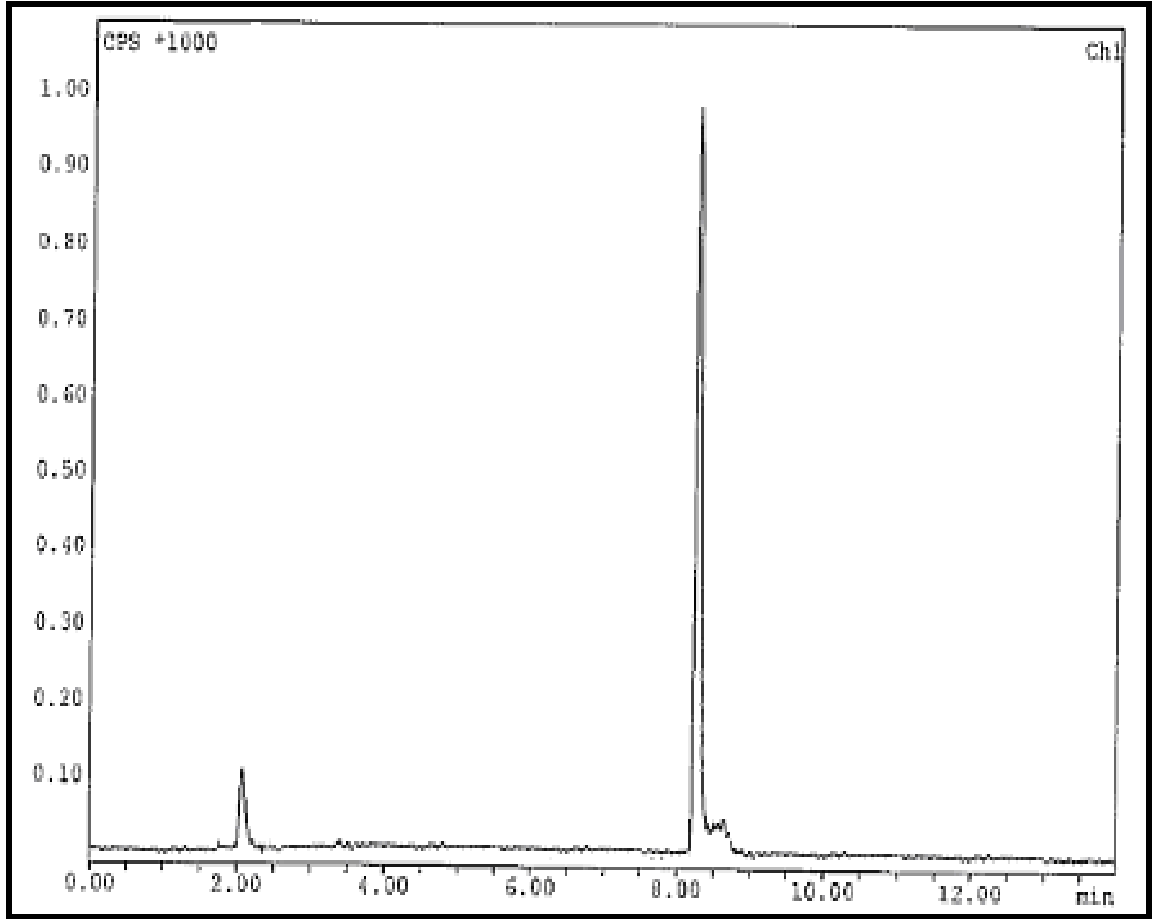
6.4.3.12 Bileşik 14'ün Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları



Şekil 6.138 ^{99m}Tc -Bileşik 14 Kompleksi için ITLC Spektrumu

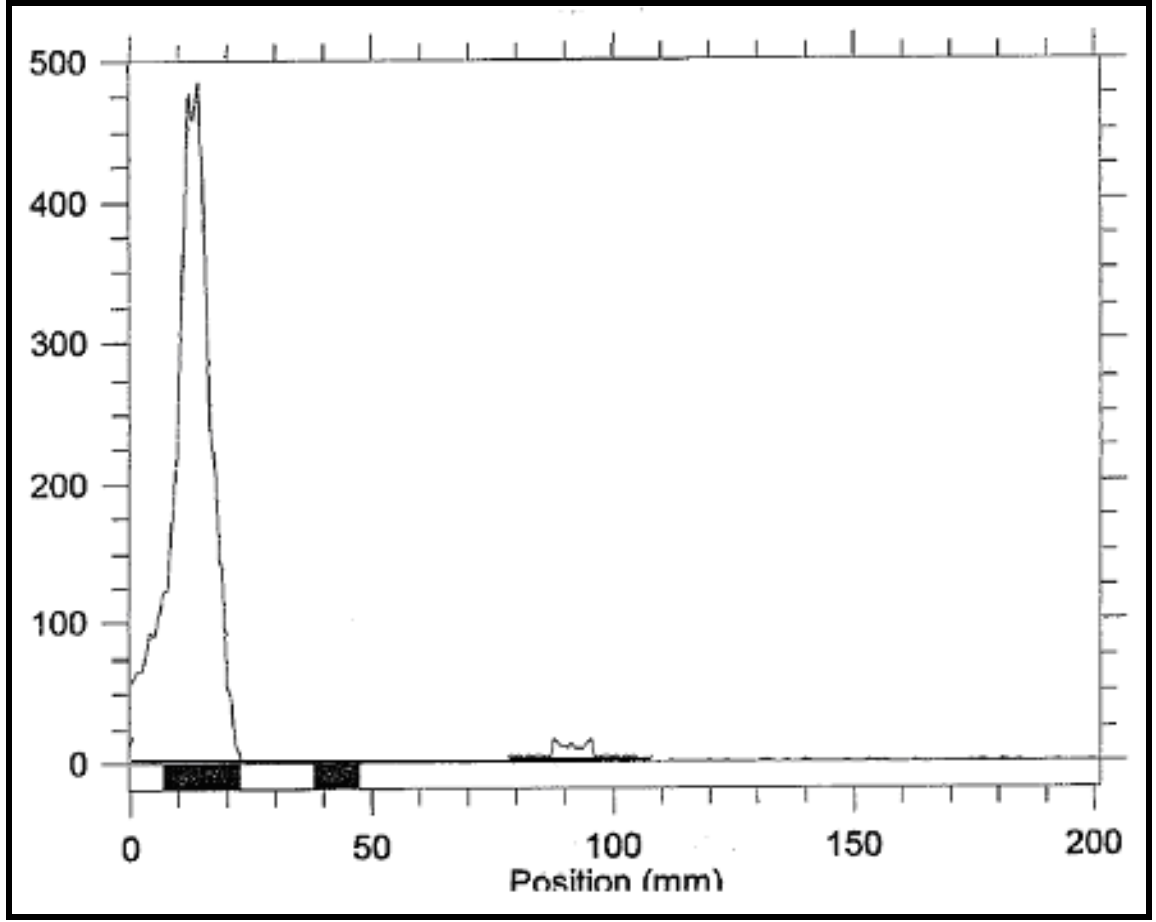


Şekil 6.139 ^{99m}Tc -Bileşik 14 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

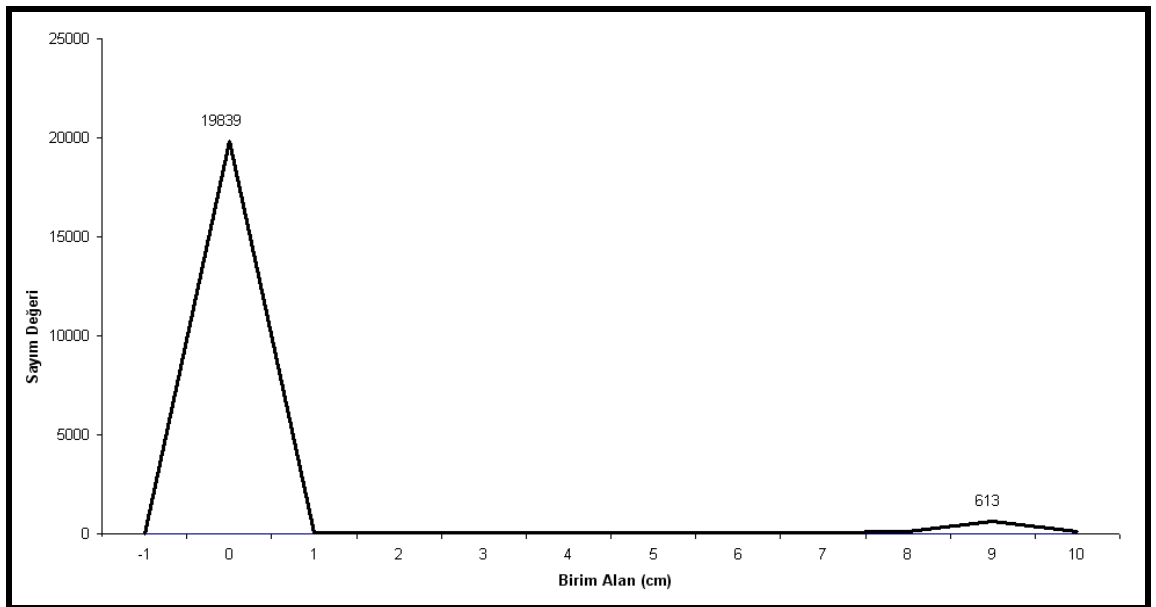


Şekil 6.140 ^{99m}Tc -Bileşik 14 Kompleksi için HPLC Spektrumu

6.4.3.13 Bileşik 15'in Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

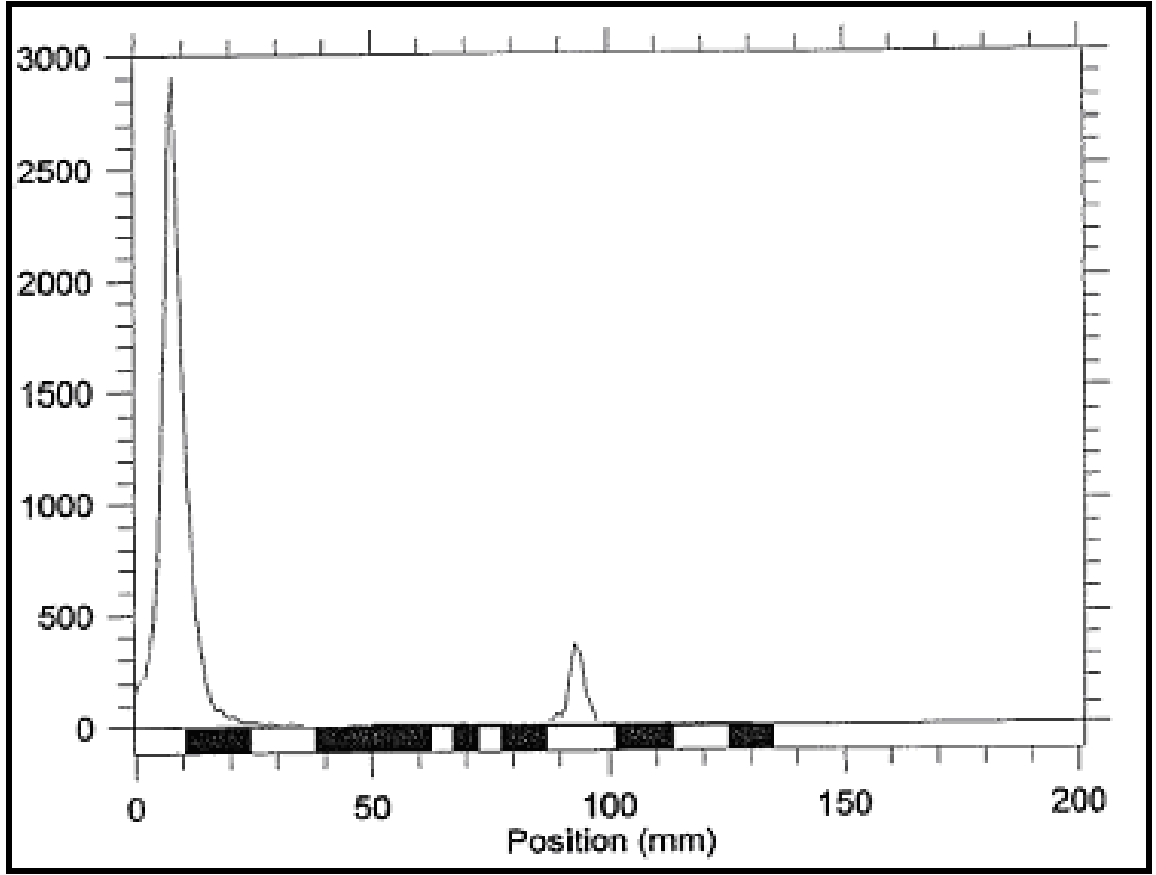


Şekil 6.141 ^{99m}Tc -Bileşik 15 Kompleksi için ITLC Spektrumu

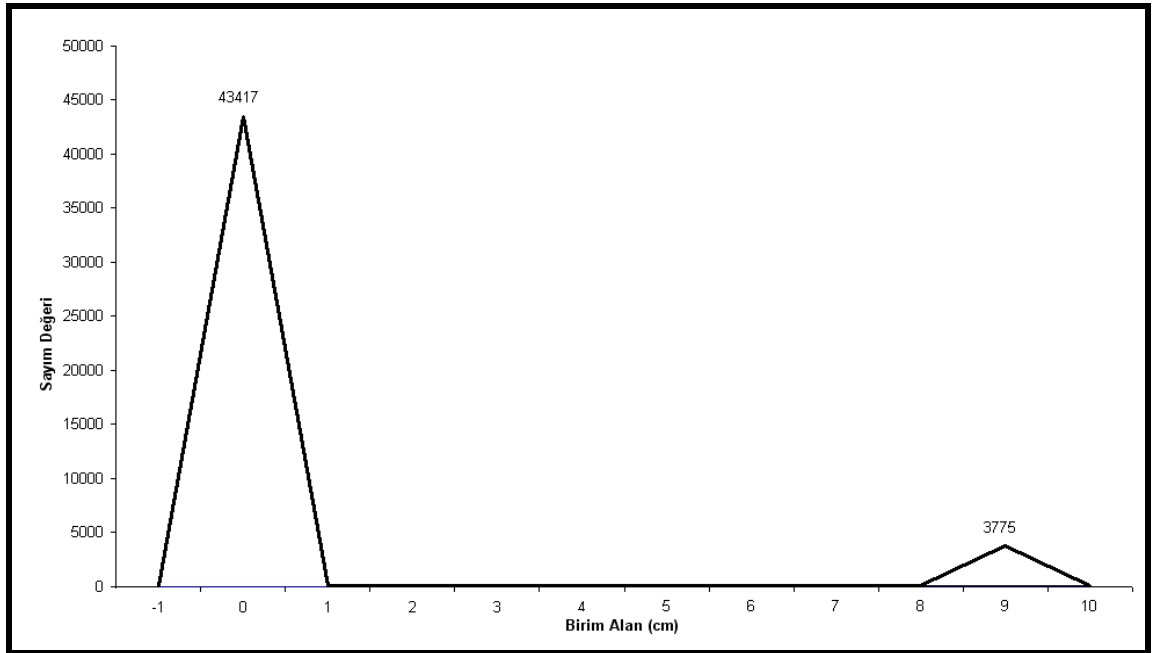


Şekil 6.142 ^{99m}Tc -Bileşik 15 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.3.14 Bileşik 16'nın Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

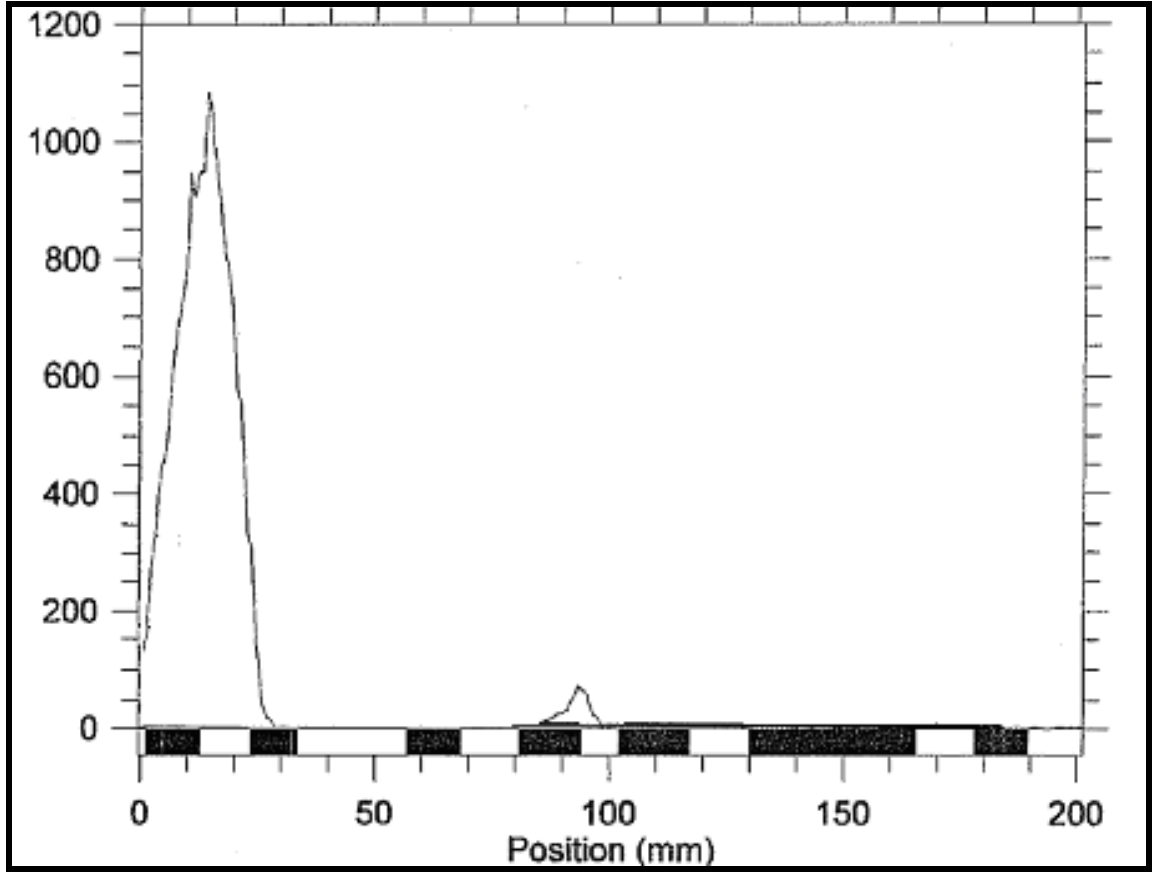


Şekil 6.143 ^{99m}Tc -Bileşik 16 Kompleksi için ITLC Spektrumu

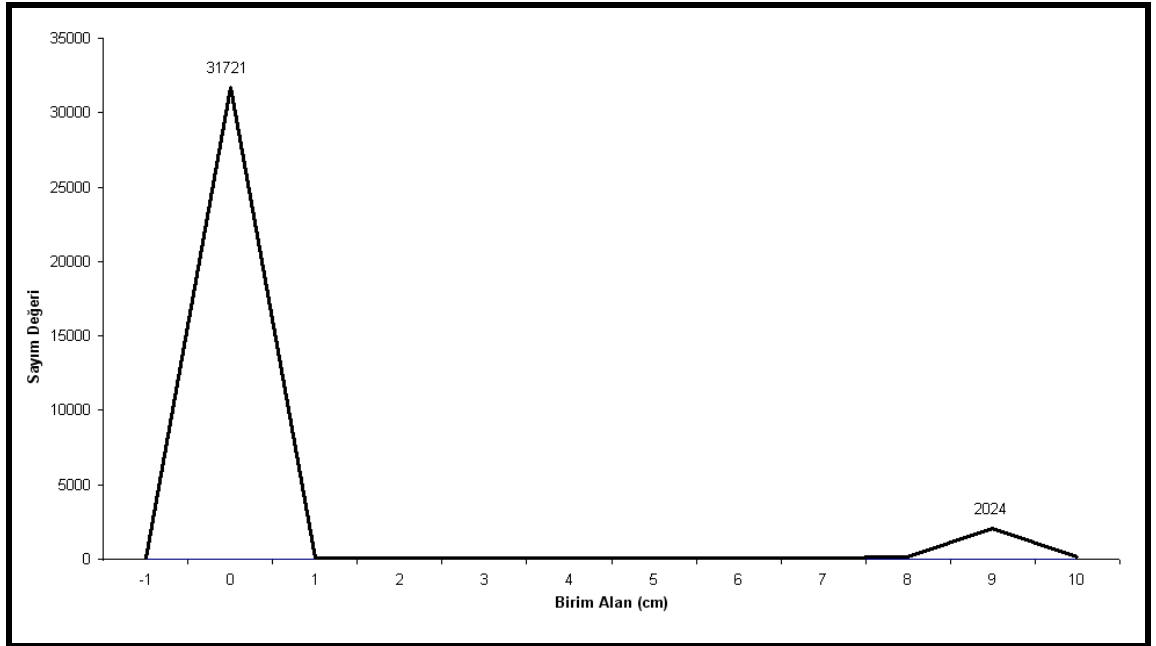


Şekil 6.144 ^{99m}Tc -Bileşik 16 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.3.15 Bileşik 17'nin Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

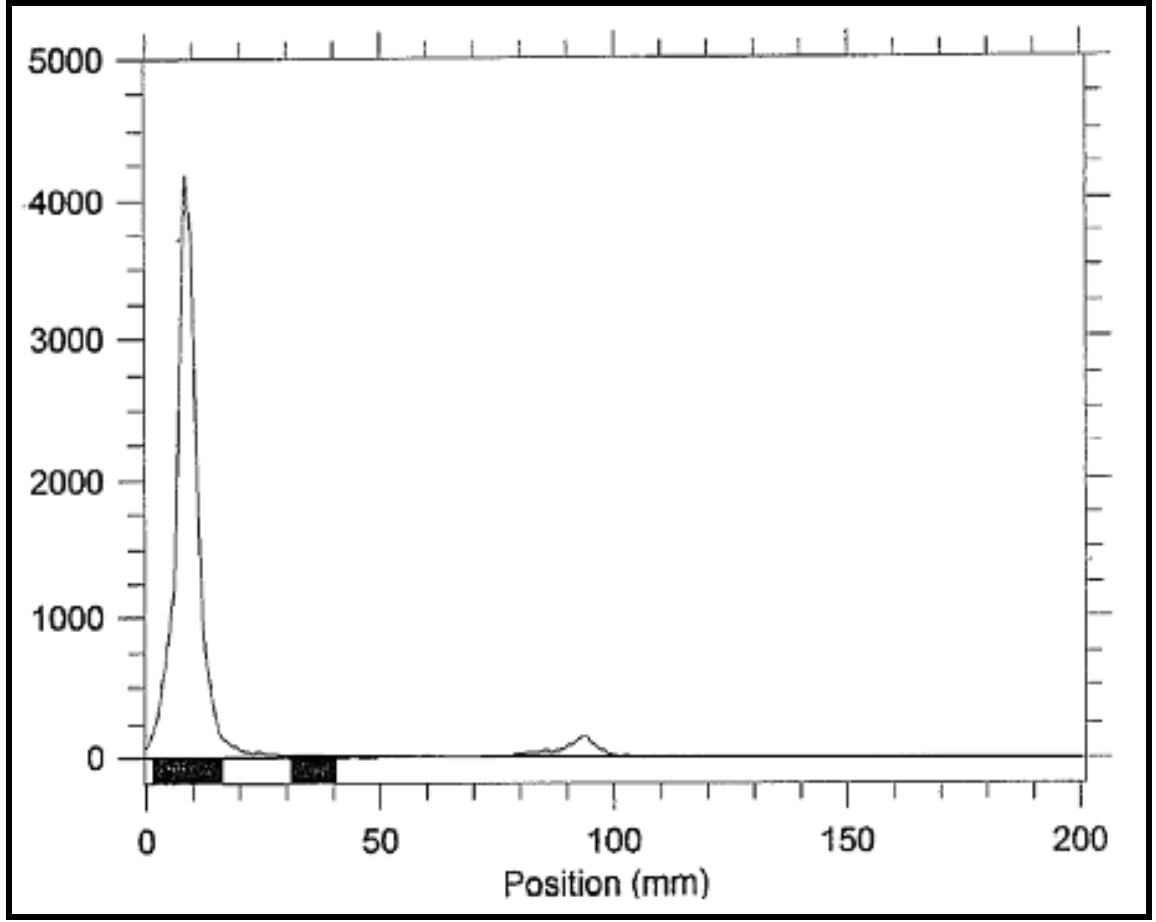


Şekil 6.145 ^{99m}Tc -Bileşik 17 Kompleksi için ITLC Spektrumu

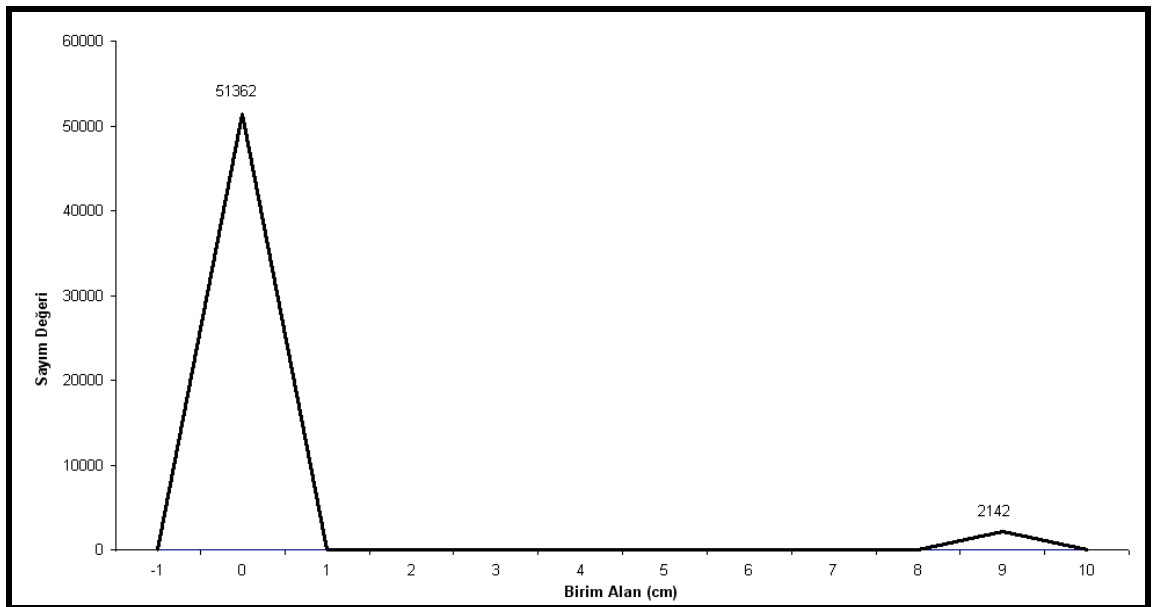


Şekil 6.146 ^{99m}Tc -Bileşik 17 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

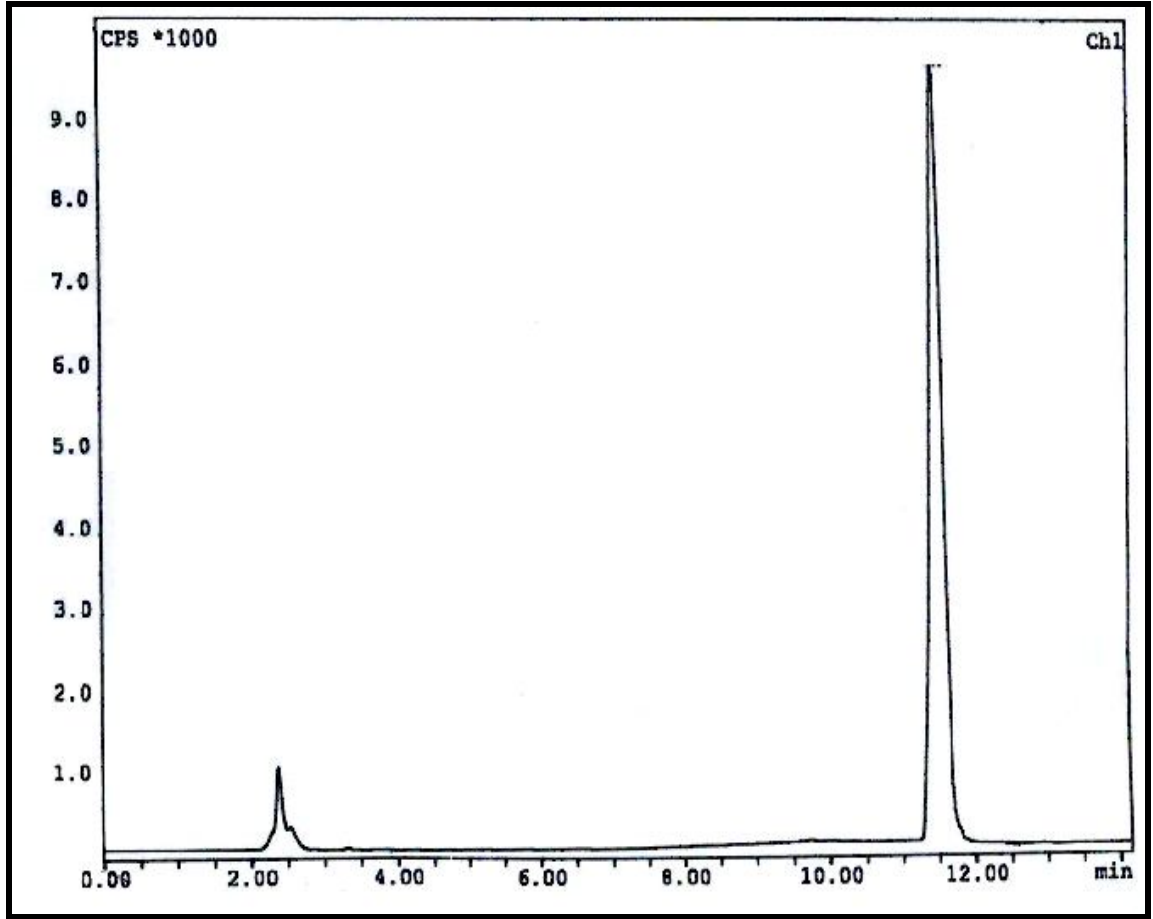
6.4.3.16 Bileşik 18'in Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları



Şekil 6.147 ^{99m}Tc -Bileşik 18 Kompleksi için ITLC Spektrumu

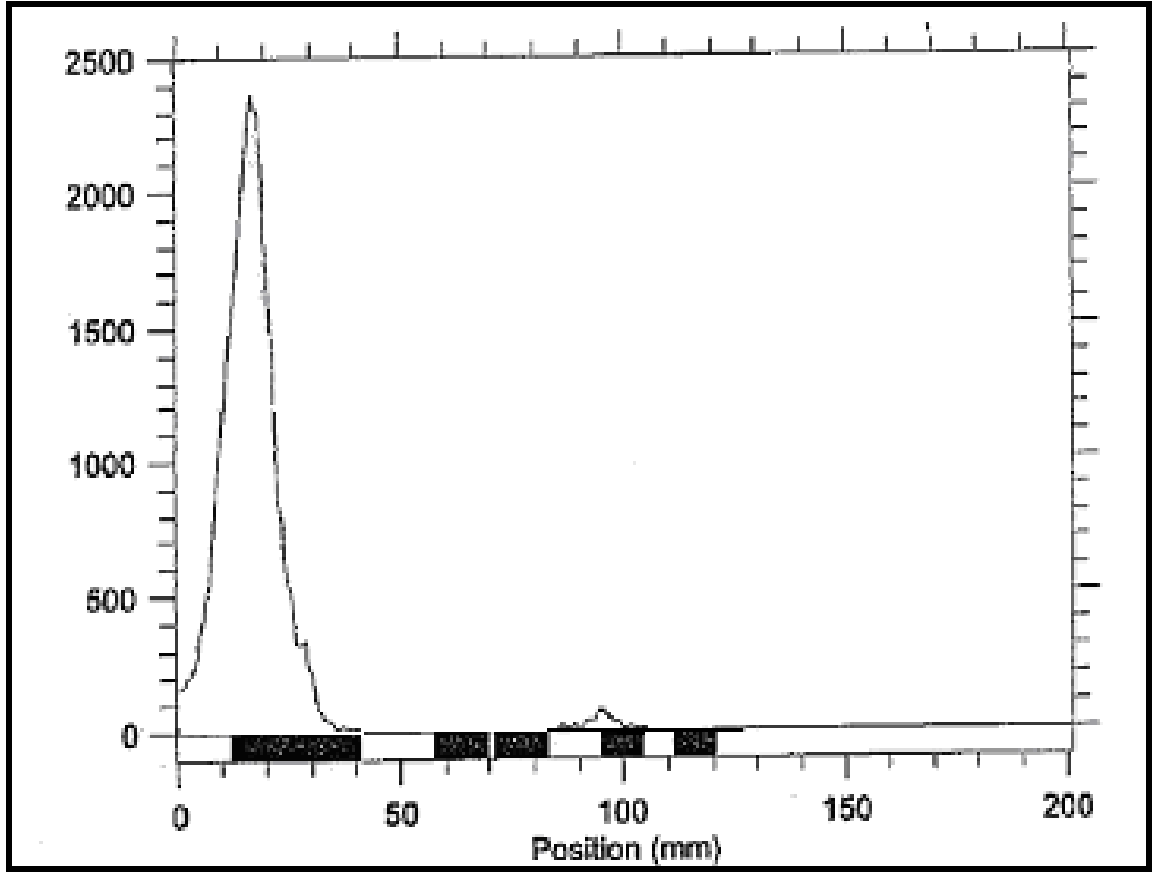


Şekil 6.148 ^{99m}Tc -Bileşik 18 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

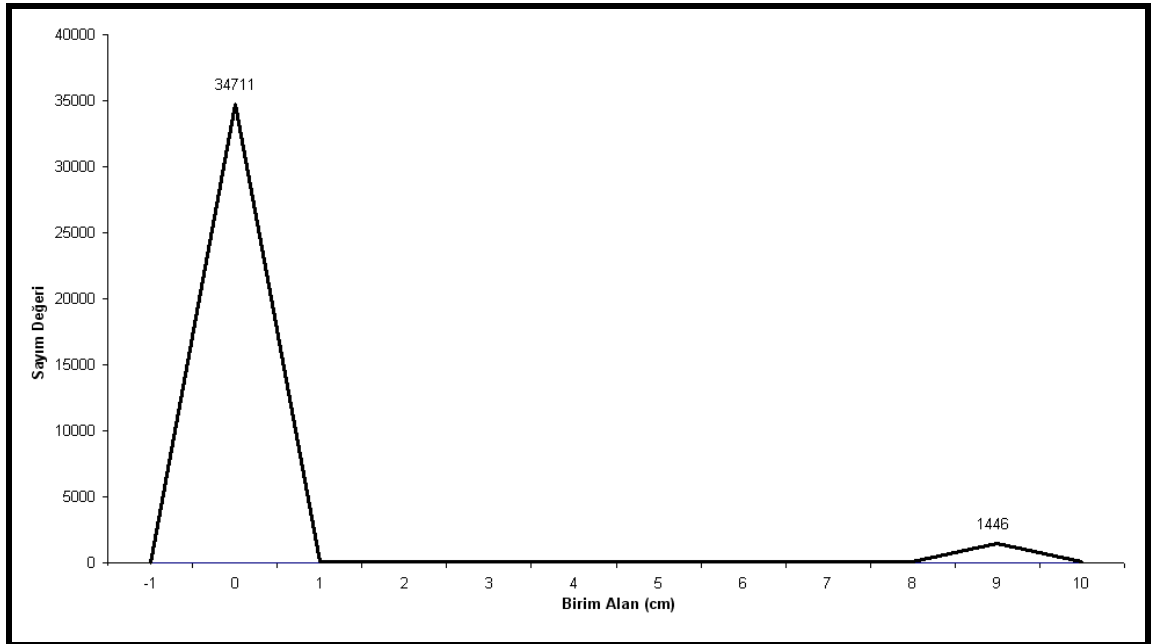


Şekil 6.149 ^{99m}Tc -Bileşik 18 Kompleksi için HPLC Spektrumu

6.4.3.17 Bileşik 19'un Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

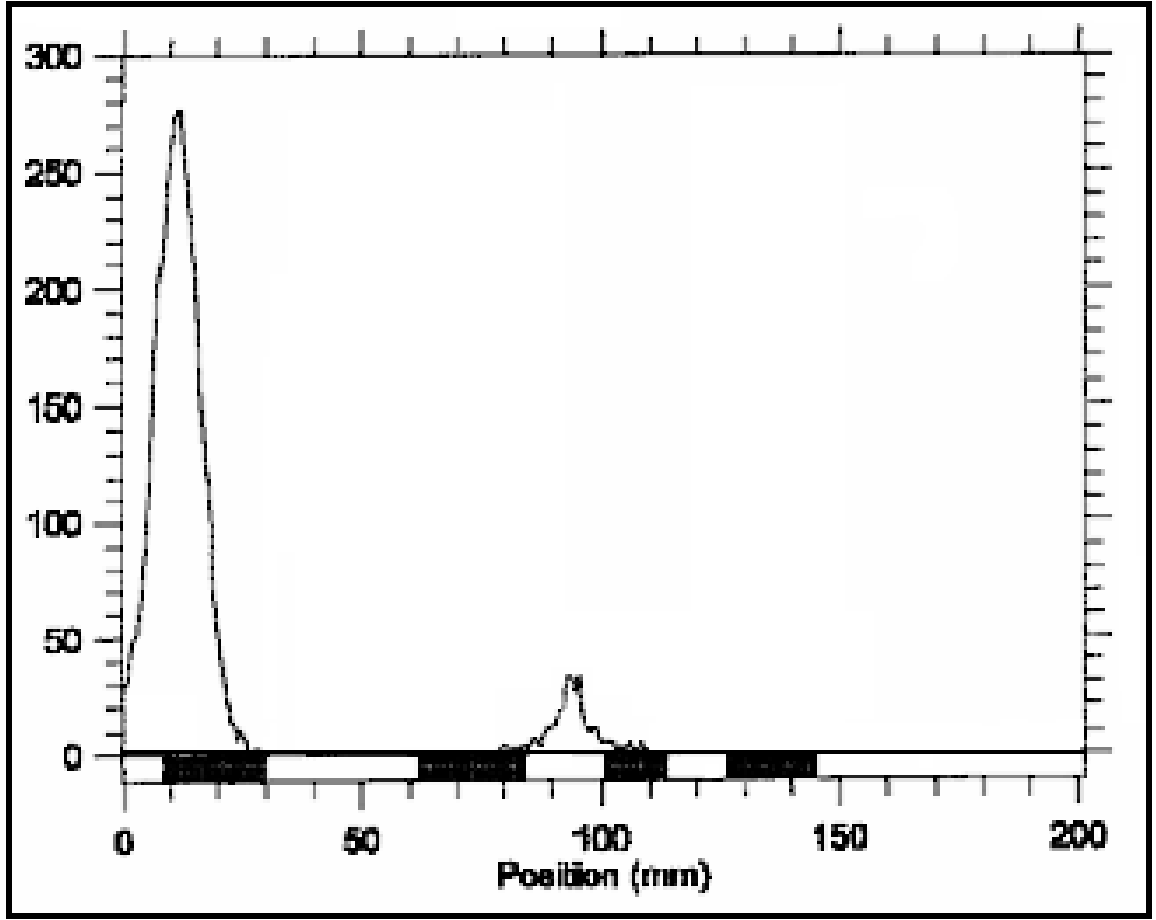


Şekil 6.150 ^{99m}Tc -Bileşik 19 Kompleksi için ITLC Spektrumu

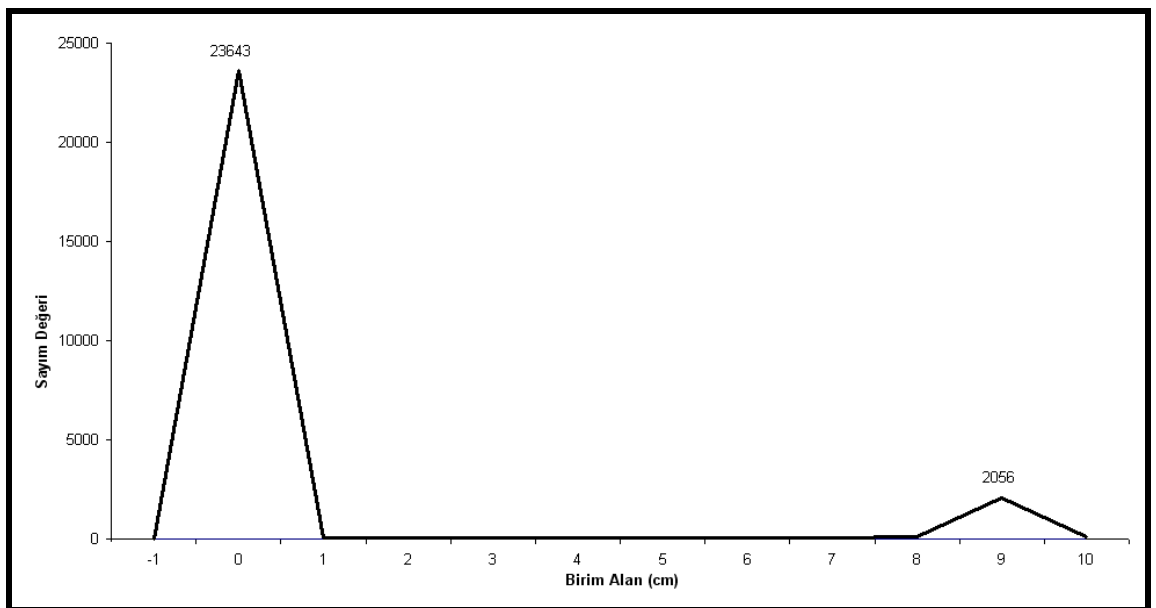


Şekil 6.151 ^{99m}Tc -Bileşik 19 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.3.18 Bileşik 20'nin Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

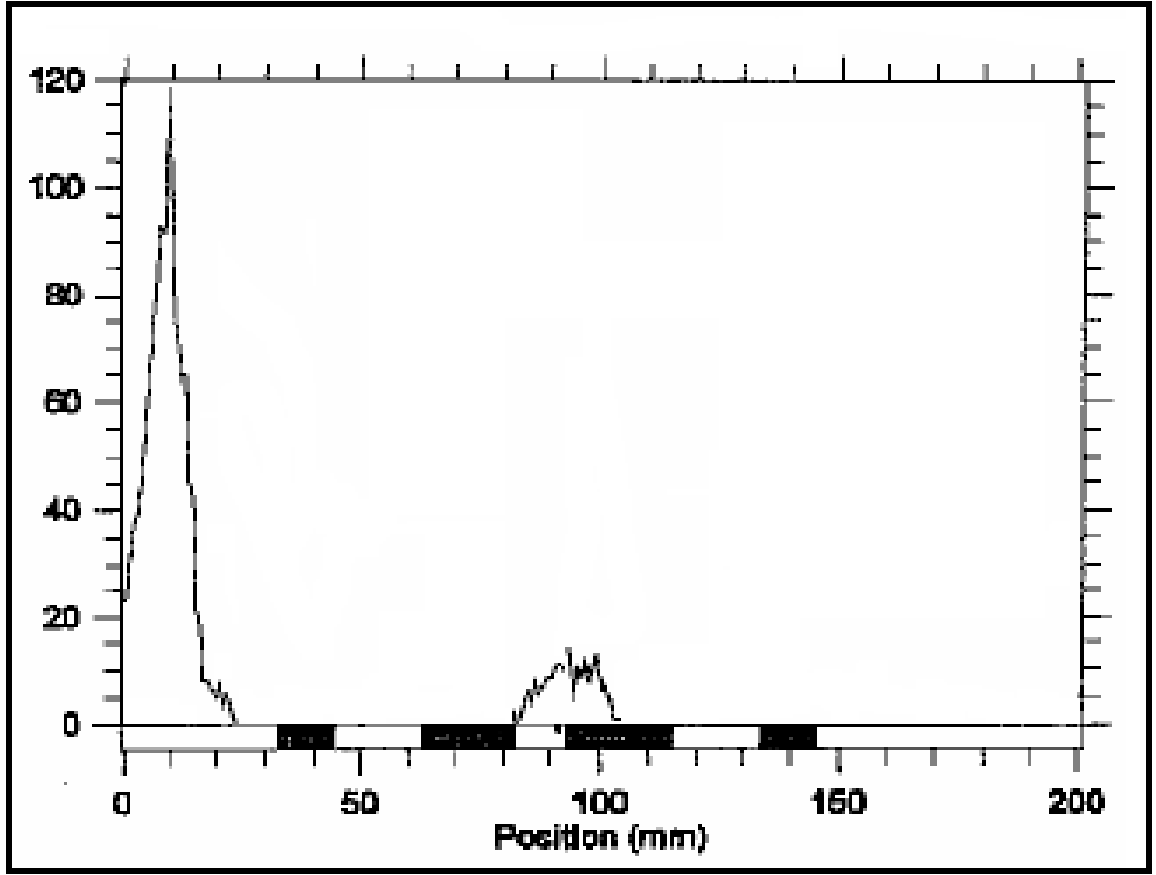


Şekil 6.152 ^{99m}Tc -Bileşik 20 Kompleksi için ITLC Spektrumu

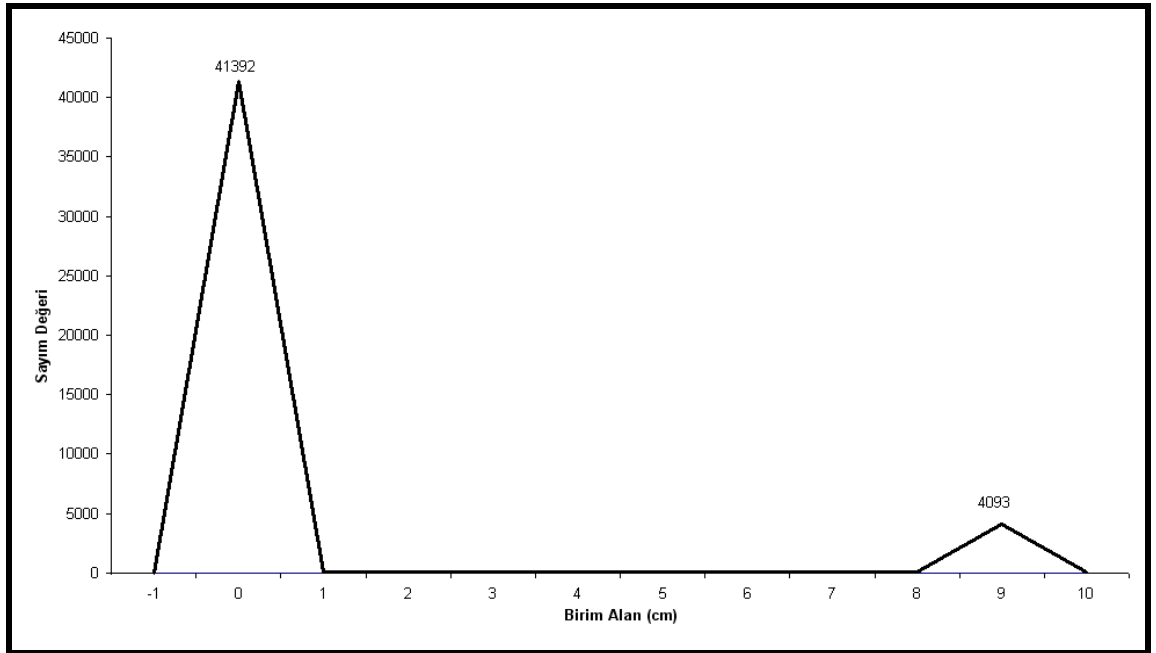


Şekil 6.153 ^{99m}Tc -Bileşik 20 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.3.19 Bileşik 21'in Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

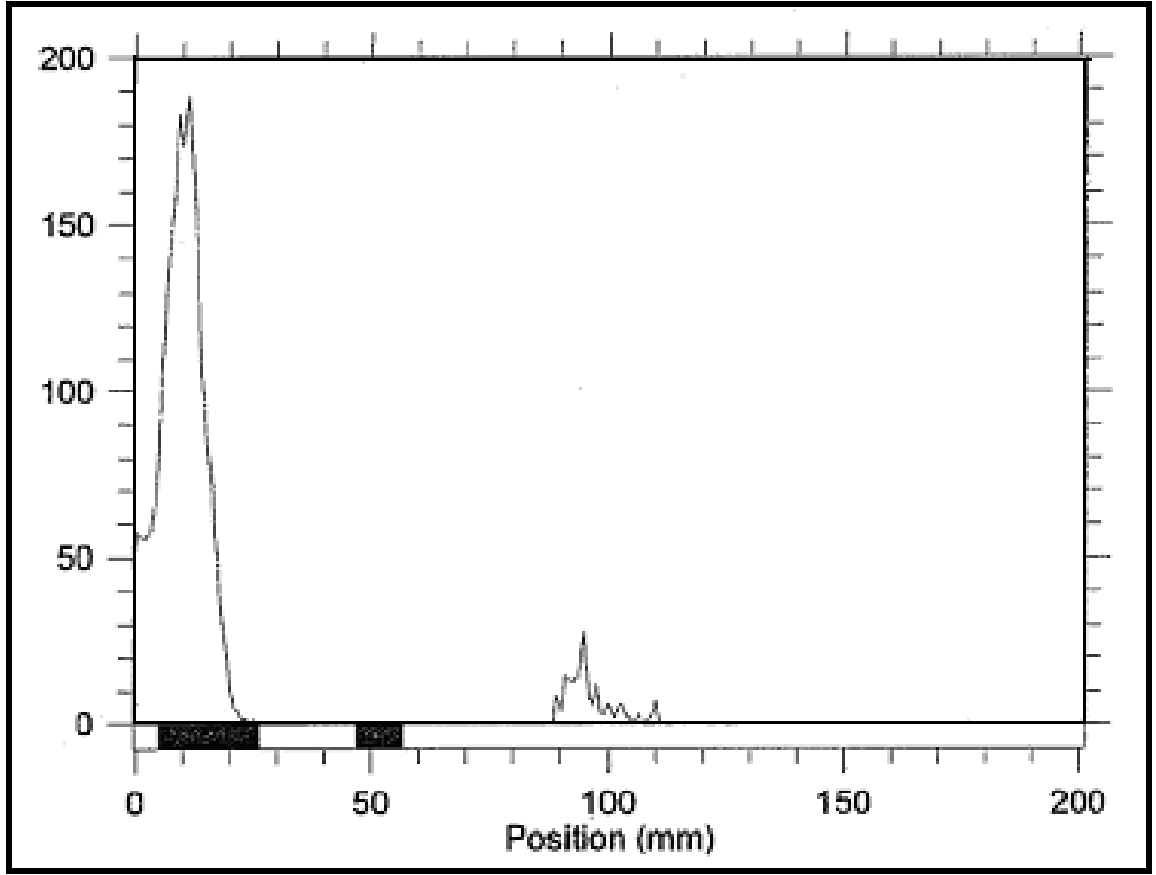


Şekil 6.154 ^{99m}Tc -Bileşik 21 Kompleksi için ITLC Spektrumu

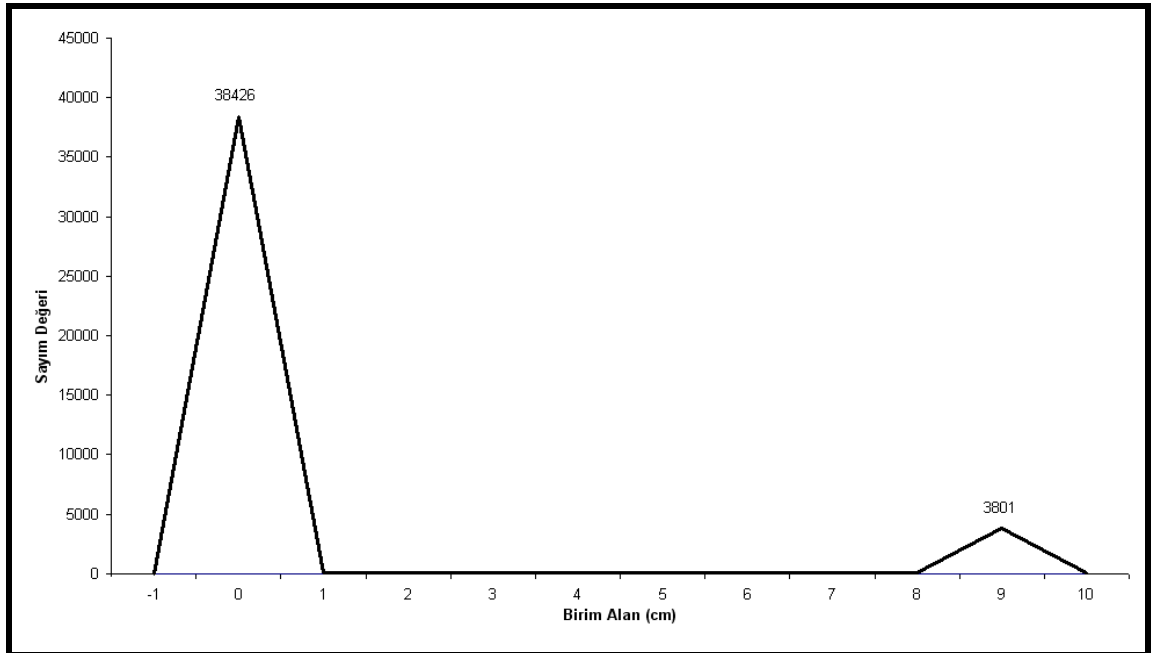


Şekil 6.155 ^{99m}Tc -Bileşik 21 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.3.20 Bileşik 22'nin Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

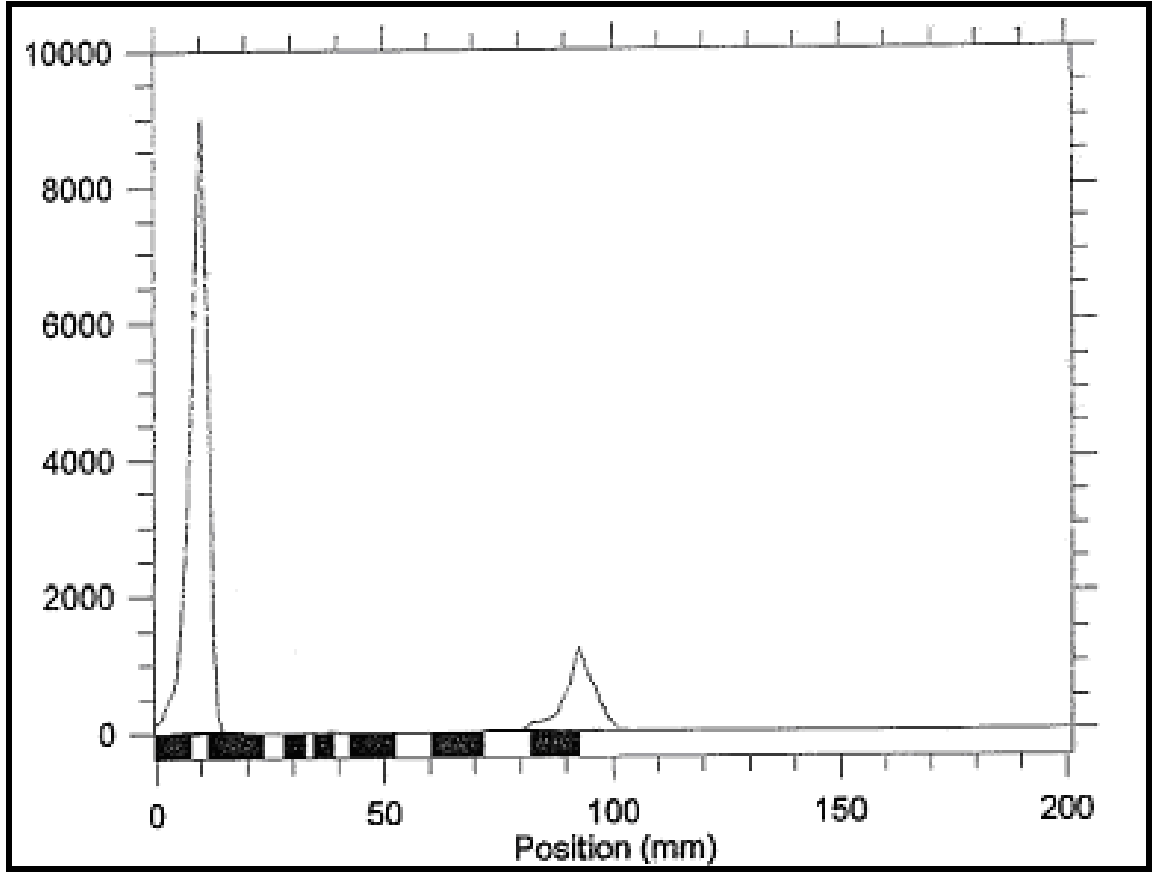


Şekil 6.156 ^{99m}Tc -Bileşik 22 Kompleksi için ITLC Spektrumu

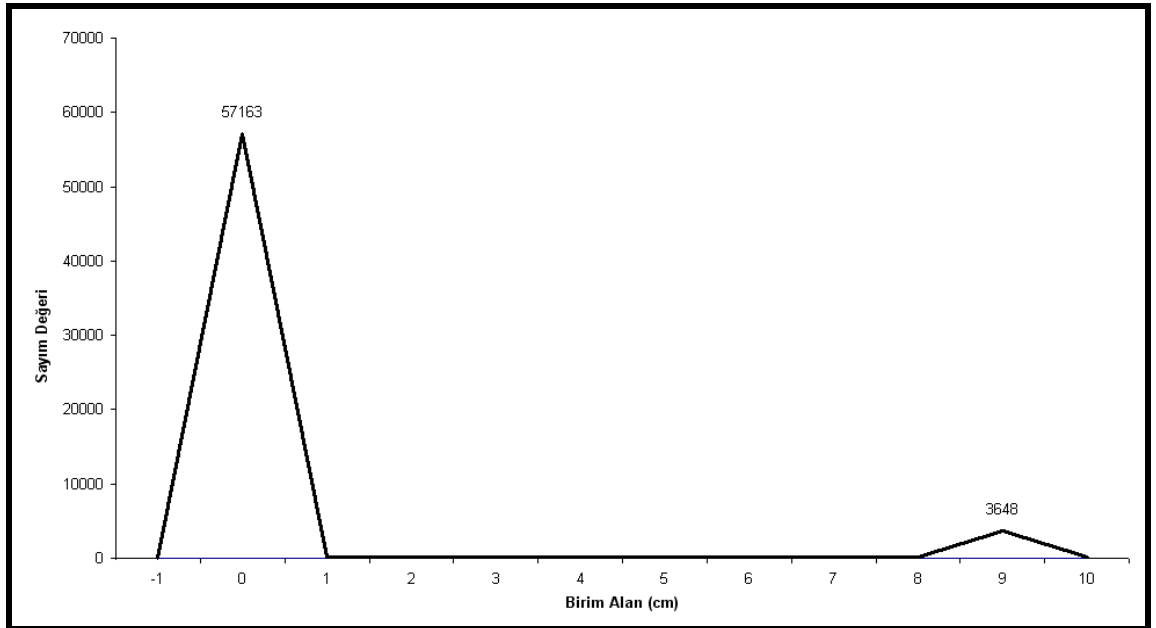


Şekil 6.157 ^{99m}Tc -Bileşik 22 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

6.4.3.21 Bileşik 23'ün Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları

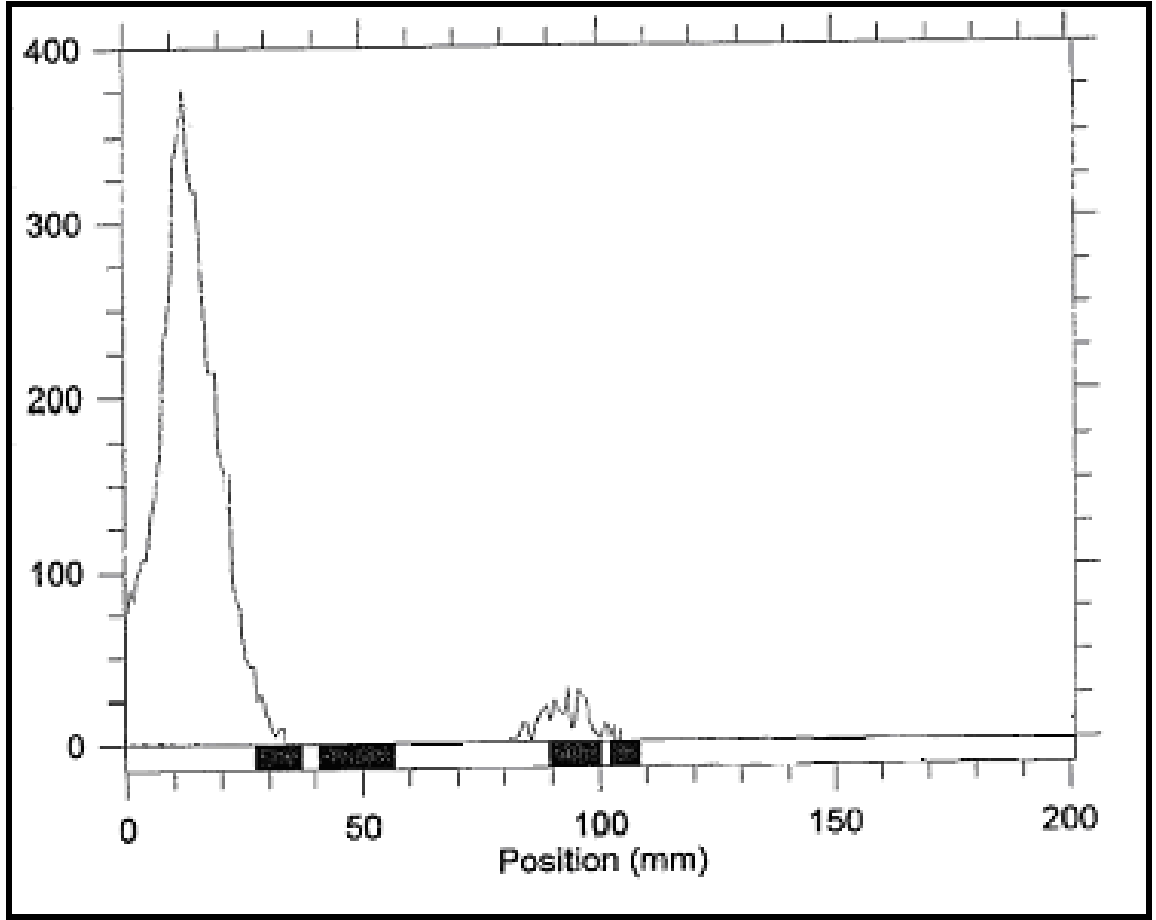


Şekil 6.158 ^{99m}Tc -Bileşik 23 Kompleksi için ITLC Spektrumu

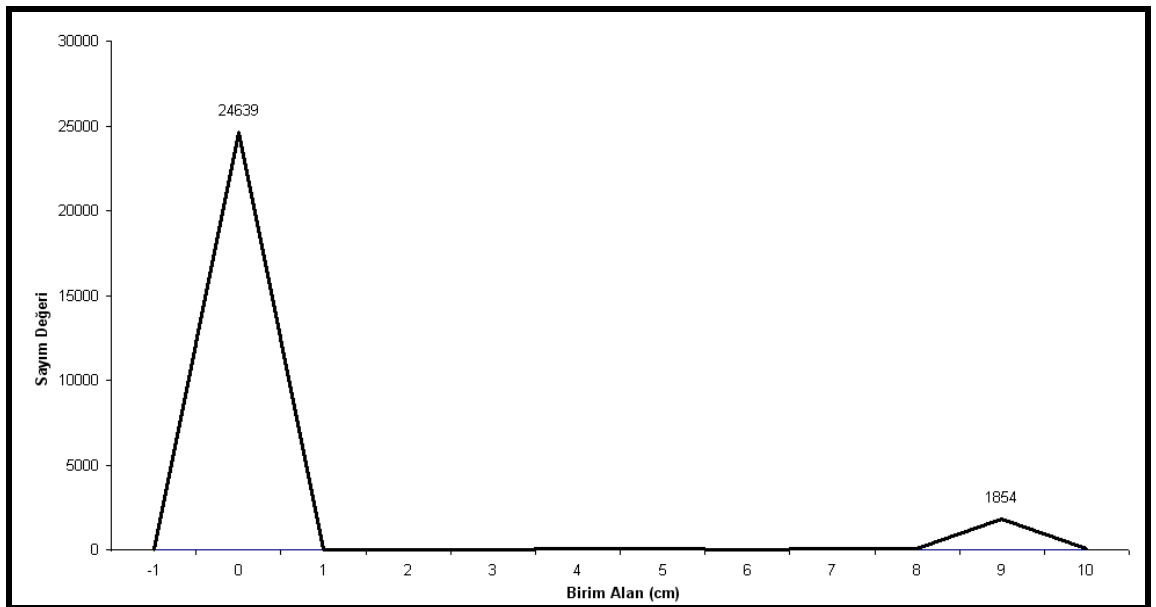


Şekil 6.159 ^{99m}Tc -Bileşik 23 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği

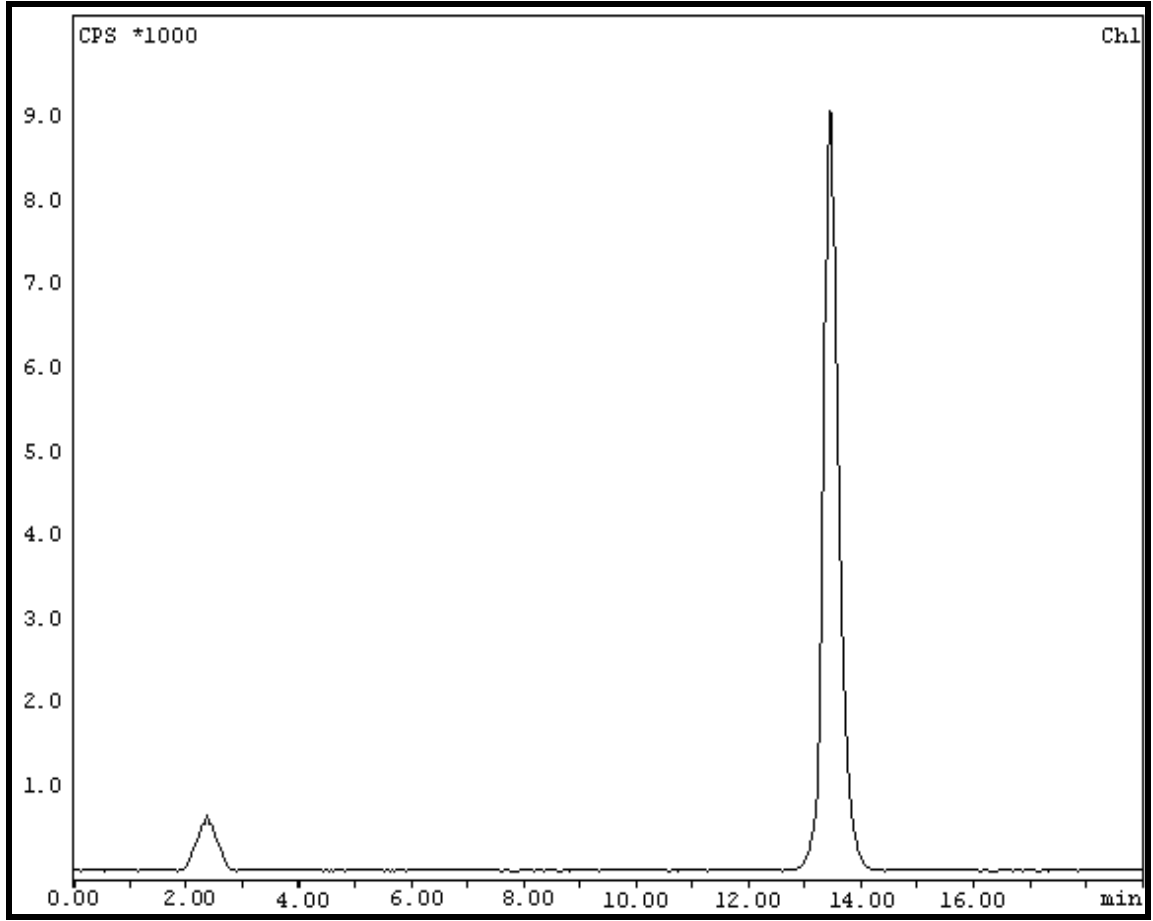
6.4.3.22 Bileşik 24'ün Tc-99m ile Etiketlenme Reaksiyonu Kalite Kontrol Spektrumları



Şekil 6.160 ^{99m}Tc -Bileşik 24 Kompleksi için ITLC Spektrumu



Şekil 6.161 ^{99m}Tc -Bileşik 24 Kompleksi Gama Sayım Veri Grafiği



Şekil 6.162 ^{99m}Tc -Bileşik 24 Kompleksi için HPLC Spektrumu

SONUÇ VE ÖNERİLER

Radyofarmasötikler, Nükleer Tıp alanında hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan, yapılarında radyoaktif kısım (radyonüklid) içeren farmasötik dozaj şekilleri olarak bilinmektedirler. Bir radyofarmasötik istenilen organda lokalize olabilen bir biyoaktif bileşen (radyonüklid ile işaretlendikten sonra onu vücutta istenilen hedefe götüren madde) ile ona bağlanabilen bir radyonüklidden oluşmaktadır. Günümüzde görüntüleme ve tedavi amacıyla uygun radyofarmasötiklerin geliştirilmesi için uygun taşıyıcı moleküllerin tasarlanması, sentezlenmesi ve uygun radyonüklidlerle işaretlenmesi son derece önemlidir. Yeni sistematik tedaviler ile ilgili araştırma alanlarından biri de radyonüklidlerin veya işaretli bileşiklerinin kullanılmasıdır.

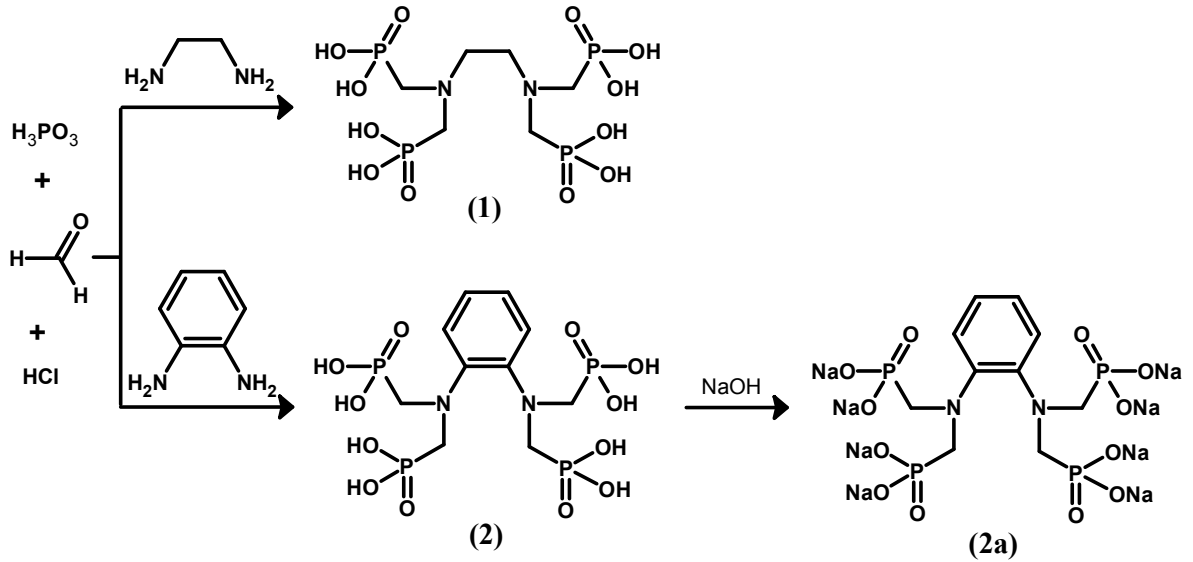
Radyofarmasötiklerin yapıları incelendiğinde, genel olarak fosfor, azot, kükürt ya da karboksilik asid gruplarını içerdiği görülmektedir. Böbrek, tiroit, prostat, akciğer, göğüs ve cilt kanseri hastalarında büyük bir sıklıkla kemik metastasının olduğu bilinmektedir. Bu nedenle gerek teşhis ve gerekse tedavi amacıyla, iskelet sisteminde lokalize olabilen polifosfonat grubu içeren radyofarmasötiklerin geliştirilmesi ve üretilmesi önem arz etmektedir. Diğer taraftan, antihistaminik, antikanser, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal ve antitümör gibi aktivitelerinden dolayı sağlık alanlarında yararlanılmakta olan Schiff bazlarının da, bir radyoizotopla etiketlenerek teşhis ve tedavi amacıyla nükleer tıbbın kullanımına kazandırılmasına yönelik çalışmaların son yıllarda ilgi çekmeğe başladığı gözlenmiştir.

Yapılan çok sayıda literatür araştırmalarının ışığında gerçekleştirilen bu çalışmada; hem bu tür bileşikler sınıfına önemli katkıda bulunulması, ve hem de nükleer tıpta radyofarmasötik olarak yararlanılmakta olan EDTMP'nin ülkemizde hazırlanması ve onunla aynı özelliklere sahip olabileceği düşünülen yeni bir bileşik olan PhDTMP'nin sentezlenmesi hedeflenerek tıpta yararlanılmakta olan ve yararlanılabilecek yeni kitlerin

ülkemizde hazırlanılarak ülke ekonomisine destek olunabilmesi amaçlanmıştır. Bunların yanı sıra, 2 tanesi orijinal bileşik olmak üzere 22 adet piridil- ve tiyenil-substitue Schiff bazı sentezlenmiş ve daha sonra tüm bu bileşiklerin Sm-153 ve Tc-99m radyonüklidleriyle etiketlenmeleri oldukça yüksek verimlerle (>%90) gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışması, polifosfonat grubu içeren moleküllerin sentezi, Schiff bazı bileşiklerinin hazırlanması ve ilk iki aşamada elde edilen moleküllerin radyonüklidlerle etiketlenmesi olmak üzere başlıca üç bölümden oluşmaktadır.

İlk bölümde: EDTMP ve PhDTMP bileşikleri, etilendiamin ile o-fenilendiaminin her birinin, HCl’li ortamda formaldehid ve H_3PO_3 ile reaksiyonundan elde edilmişlerdir:



Şekil 7.1 **Bileşik 1**, **Bileşik 2** ve **2a**’nın reaksiyon şeması

Optimum koşulların belirlenmesi amacıyla yapılan çok sayıda deneme sonucunda, EDTMP bileşiği (**Bileşik 1**) % 62, PhDTMP bileşiği (**Bileşik 2**) % 53 ile onun sodyum tuzu (**Bileşik 2a**) % 48 verimle elde edilmiştir. Literatürde EDTMP bileşiğinin sentez yöntemi “reaksiyon bittikten sonra etil alkolün aşırısına damlatılarak ürün çöktürülür ve ayrılır” şeklinde tarif edilmektedir [22], [51], [52]. Çalışmamızda **Bileşik 1** ve **2** için literatürde belirtilmiş olan yöntem kullanılmıştır. **Bileşik 1**’in reaksiyon ortamından ayrılmasında herhangi bir problemle karşılaşılmamış ve literatürde belirtilen verimle elde edilmiştir. Fakat **Bileşik 2**’yi aynı yöntemle reaksiyon ortamından ayırmak mümkün olmamıştır. Reaksiyon bittikten sonra etil alkolün aşırısına damlatıldığında ürün önce çökmeye başlamakta, fakat çok kısa bir süre içinde (damlatma işlemi devam

ederken) yağimsı hale dönmektedir. Defalarca tekrarlanan denemelerde; kullanılan başlangıç maddelerinin saflığı (yeniden kristallendirerek kullanma gibi), farklı sıcaklıkların uygulanması, azot atmosferi altında çalışma, farklı çöktürücü (metil alkol, aseton, hekzan gibi) kullanılması, farklı pH, değişik reaksiyon süreleri gibi parametrelerde çalışılmıştır. Yapılan bu denemelerde reaksiyon karışımına aseton eklendiğinde önce beyaz bir bulanıklık oluştuğu ve ardından ürünün tekrar yağ damlacıkları halinde kabın dibine toplandığı gözlenmiştir. Sıvı faz dekanete edilerek ortamdan uzaklaştırılmış, geriye kalan yağimsı ürün tekrar aseton ile çöktürülmeye çalışılmıştır. Eğer ürün yağimsı hale geri dönerse, bu işlem katı ürün (**Bileşik 2**) çökene kadar tekrarlanmıştır. Ayrıca reaksiyon sona erdikten sonra aseton ilâvesi ile yağ halinde ayrılan ham ürün su ile çözülmüş ve ortama çökme başlayana kadar azar azar katı NaOH katılarak Bileşik 2'nin sodyum tuzu (**Bileşik 2a**) elde edilmiştir.

Sentezlenen bu bileşiklerin (**1**, **2** ve **2a**) infrared spektrumları incelendiğinde (sayfa 50, 56 ve 57); 2630 ile 2320 cm^{-1} arasındaki bölgede **Bileşik 1** ve **Bileşik 2** için P-OH gerilimleri mevcut iken **Bileşik 2a** Na tuzu olduğundan dolayı P-OH gerilimleri görülmemektedir. 1290 ile 950 cm^{-1} arasındaki bölgede P=O ve P-O gerilimleri ve 840 ile 740 cm^{-1} arasındaki bölgede ise C-P gerilimleri gözlenmektedir. Ayrıca 2940 – 2920 cm^{-1} arasındaki bölgede CH_2 , CH gerilimleri ile 1520 – 1320 cm^{-1} arasındaki bölgede de CH_2 eğilimleri ve C-N gerilimleri görülmektedir. Bu değerler, özellikle **Bileşik 1** için literatürle [52], [55] örtüşmekte, **Bileşik 2** ve **2a** için de uyum göstermektedir. 3065 cm^{-1} civarında gözlenen aromatiklik bandı da **Bileşik 2** ve **2a**'nın yapısına açıklık getirmektedir.

Reaksiyonlarda reaktif olarak kullanılmış olan aminlerin infrared spektrumlarında 3460-3430 ve 3360-3320 cm^{-1} aralıklarında ortaya çıkan primer aminlere özgü iki adet şiddetli ikili bant halindeki asimetric ve simetric NH gerilimlerinin yanı sıra aldehidler için karakteristik olan ve 1720 cm^{-1} civarında beliren karbonil grubuna özgü şiddetli ve keskin C=O geriliminin, bileşiklerin spektrumlarında görülmemesi de EDTMP ve PhDTMP'nin oluştuğunun bir diğer kanıtıdır.

Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu incelendiğinde (sayfa 51); 3.51 ppm'de görülen ve komşu azot ile fosfor atomlarının etkisi nedeniyle ortaya çıkan dubletin integrasyonu 8 protona karşılık gelmekte olup 4 adet N- CH_2 -P protonlarına aittir. Etilen grubundaki komşu protonlar eşdeğer yani kimyasal kaymaları aynı olduğu için, 3.85 ppm'deki 4 protonluk singlet CH_2 protonlarına karşılık gelmektedir. ^{13}C NMR spektrumu

(sayfa 52) incelendiğinde ise 51.11 ppm'de N-CH₂-P ve 52.48 ppm'de etilen grubunun CH₂ karbonlarına ait pikler görülmektedir. Gözlemlenen bu değerler kaynaklarla da uyum göstermektedir [21], [51], [55], [56], [57], [58]. ¹H NMR spektrumu D₂O ile alındığı için yapıda bulunan OH gruplarına ait pikler görülmemektedir. Ayrıca, 10.00 ppm civarında aldehid protonuna özgü singletin ve amin bileşiklerinin spektrumlarında 4.50-4.90 ppm arasındaki bölgede gözlenen NH₂ grubuna ait yaygın singletlerin, **Bileşik 1**'in spektrumunda yer almaması, EDTMP'nin oluştuğunu ve saflığını göstermektedir.

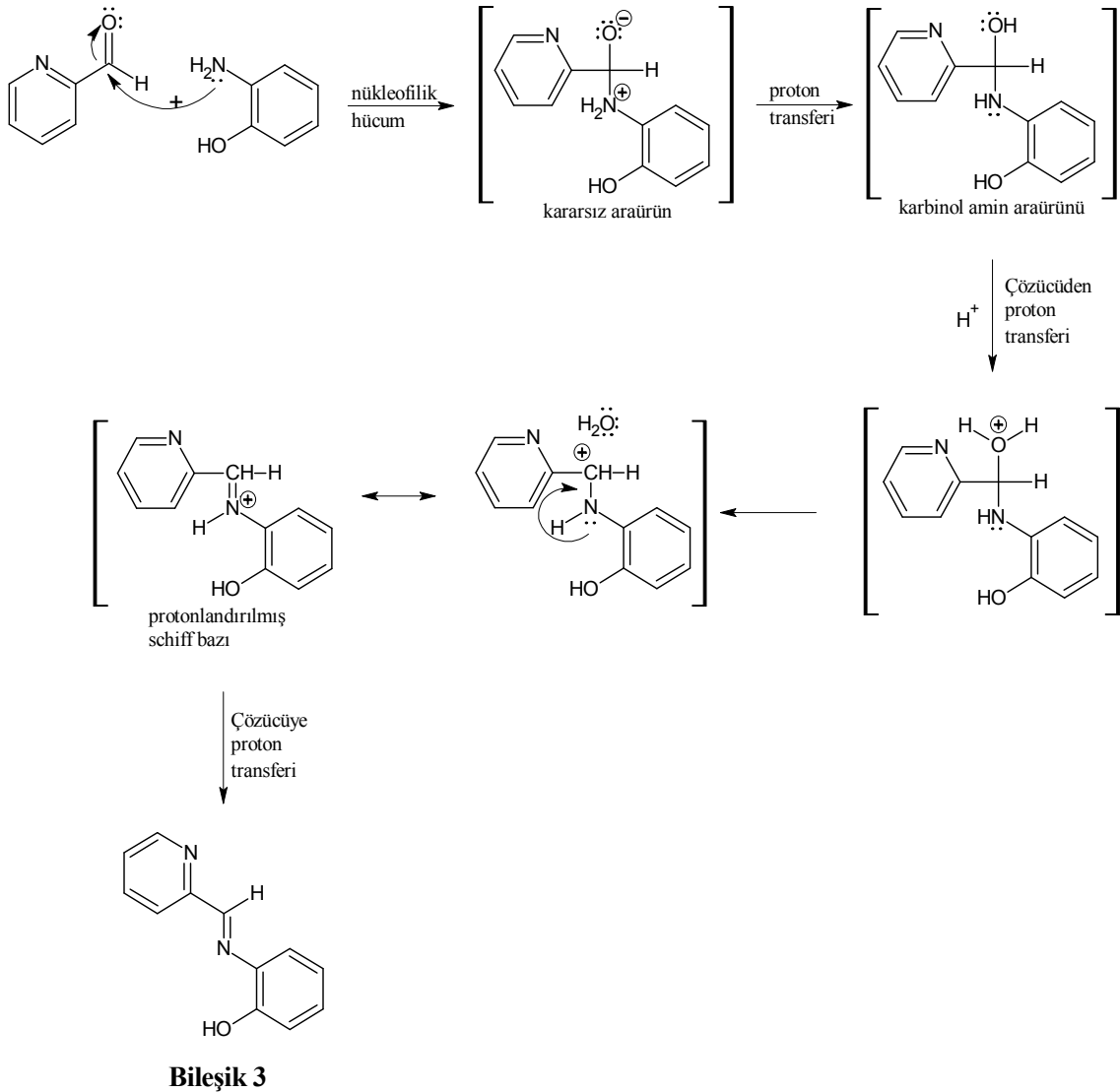
Bileşik 2'nin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde (sayfa 58): 3.30 ppm'de görülen 8 protonluk dubletin N-CH₂-P protonlarına; 7.10 ppm'de görülen 2 protona karşılık gelen ddd'nin fenil grubunun **H3** ve **H6** protonlarına; 7.70 ppm'de ortaya çıkan ddd'nin ise fenil grubunun **H4** ve **H5** protonlarına ait olduğu görülmektedir. **Bileşik 2a**'nın ¹H NMR spektrumu incelendiğinde ise (sayfa 59): 3.60 ppm'de görülen 8 protonluk dubletin N-CH₂-P protonlarına, 7.15 ppm'de görülen ve 2 protona karşılık gelen broad dubletin fenil grubunun **H3** ve **H6** protonlarına, 7.60 ppm'de gözlenen triplet pikin ise fenil grubunun **H4** ve **H5** protonlarına ait olduğu görülmektedir. **Bileşik 2**'nin yapısında bulunan OH gruplarına ait pikler ¹H-NMR spektrumu D₂O ile alındığı için görülmemektedir. Ayrıca 10.00 ppm civarında aldehid protonuna özgü singletin ve amin bileşiğinin spektrumunda 4.50-4.90 ppm arasındaki bölgede gözlenen NH₂ grubuna ait yaygın singletlerin, **Bileşik 2** ve **2a**'nın spektrumunda yer almaması, PhDTMP molekülünün oluştuğunu kanıtlamaktadır.

Bileşik 2'nin ¹³C-NMR spektrumu (sayfa 60) incelendiğinde 52.89 ppm'de N-CH₂-P, 117.78 ppm'de fenil halkasının **3** ve **6** nolu, 120.81 ppm'de fenil halkasının **4** ve **5** nolu ve 135.95 ppm'de de fenil halkasının **1** ve **2** nolu karbonlarına ait pikler görülmektedir.

İkinci bölümde: piridin-2-aldehid ve tiyofen-2-aldehid bileşiklerinin her birinin, aminofenol, anilin ve aminopiridin türevi bileşikler ile kondenzasyon reaksiyonlarından ikisi orijinal olmak üzere toplamda 22 adet Schiff bazı (Çizelge 7.1) sentezlenmiştir. Bu tür bileşiklerden, özellikle farmasötik amaçlı kimyasal maddelerin, böcek öldürücülerinin ve bazı plastik maddelerin hazırlanmasında ara maddeler olarak yararlanıldığı da bilinmektedir.

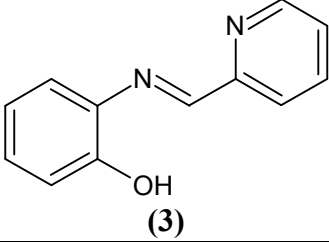
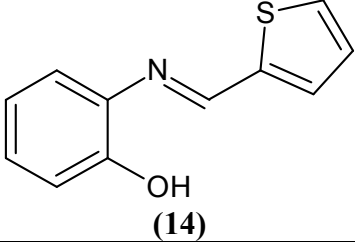
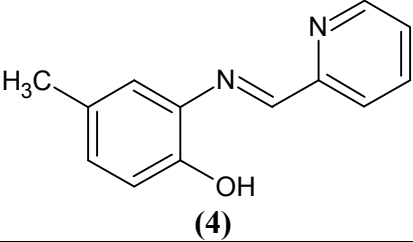
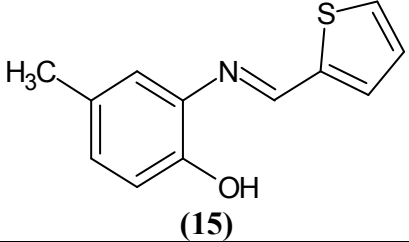
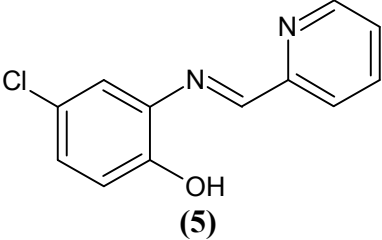
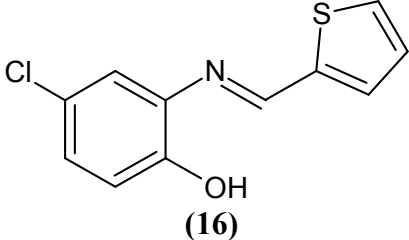
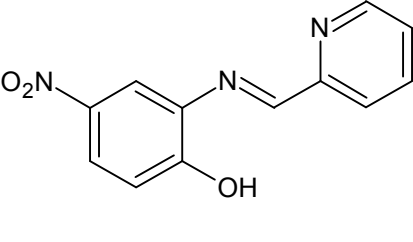
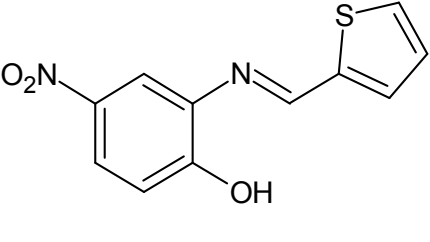
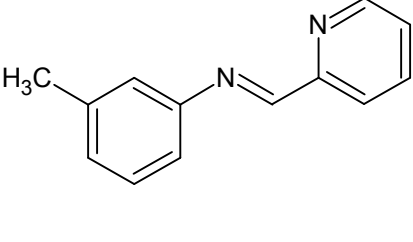
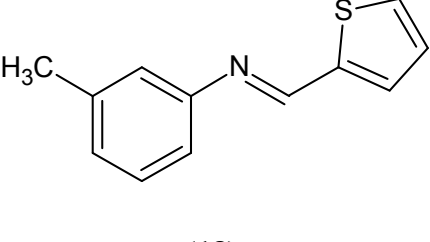
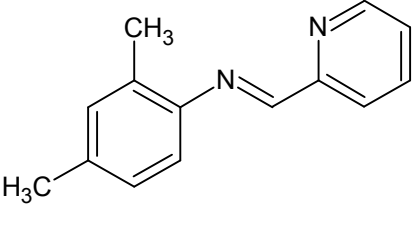
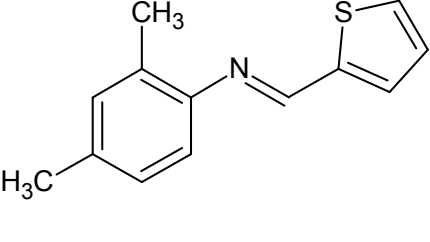
Çalışmada kullanılmış olan heteroçiklik karboksaldehidlerin substrat görevini üstlendiği bu Schiff bazı sentezlerinde reaktif olarak kullanılan aromatik aminlerin nukleofilik

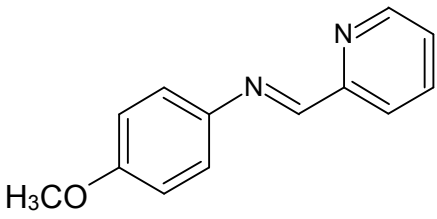
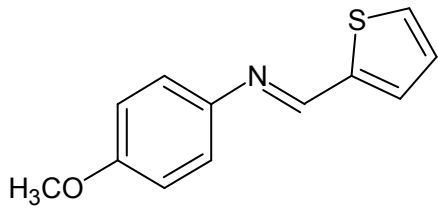
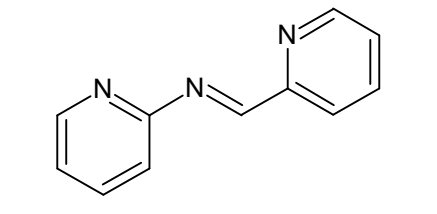
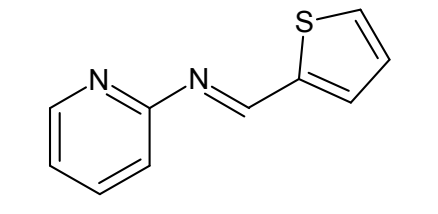
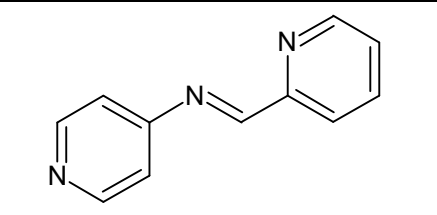
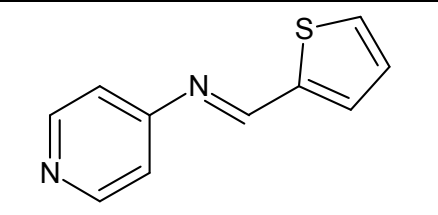
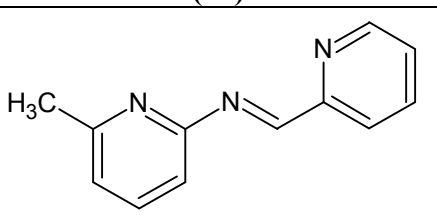
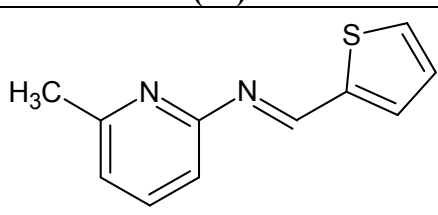
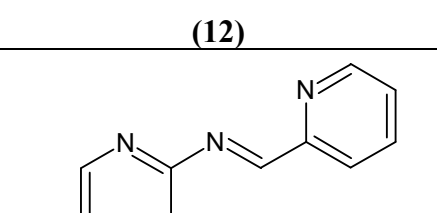
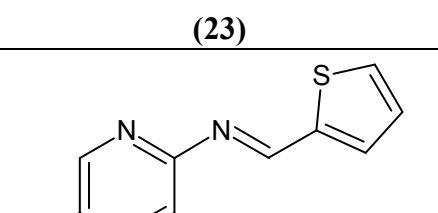
gücü, içerdikleri substituentlerin mezomerik ve nukleofilik etkileri nedeniyle oldukça fazladır. Bu nedenle, gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonlarında, pozitif bir merkez oluşturabilmek için asid ilâve ederek substratın etkinliğinin arttırılmasına gerek duyulmamıştır. Nitekim, aldehidin karbonil grubundaki π elektronlarının mezomerik etkiyle oksijene delokalizasyonu sonucu oluşan pozitif yüklü karbon merkezine, kullanılan aminler azot atomlarında bulunan ortaklanmamış elektron çiftiyle hücum ederek nukleofilik katılmayı gerçekleştirmekte; ve bunu takiben meydana gelen üründen nukleofilik bir ayrılma ile reaksiyon tamamlanmaktadır. Genel bir örnek olarak, piridin-2-aldehid ile 2-aminofenol bileşiklerinden elde edilen **Bileşik 3**'ün oluşum mekanizması aşağıda gösterilmektedir:



Şekil 7.2 Schiff bazı bileşiklerinin oluşum mekanizması

Çizelge 7.1 Elde Edilmiş Olan Schiff Bazları

Amin	Piridin-2-aldehid	Tiyofen-2-aldehid
2-Aminofenol	 (3)	 (14)
2-Amino-4-metilfenol	 (4)	 (15)
2-Amino-4-klorofenol	 (5)	 (16)
2-Amino-4-nitrofenol	 (6)	 (17)
3-Metilanilin	 (7)	 (18)
2,4-Dimetilanilin	 (8)	 (19)

4-Metoksianilin	 (9)	 (20)
2-Aminopiridin	 (10)	 (21)
4-Aminopiridin	 (11)	 (22)
2-Amino-6-metilpiridin	 (12)	 (23)
2-Amino-5-kloropiridin	 (13) Yeni	 (24) Yeni

Optimum koşulların belirlenmesi amacıyla yapılan çok sayıda deneme sonucunda, susuz etil alkollü ortamda gerçekleştirilmiş olan kondenzasyon reaksiyonlarından elde edilen ürünlerin verimi % 63 - 86 arasında değişmektedir. Ürünlerin optimum verimlerle oluşturulması 6 saat içerisinde meydana gelmiştir. Sentezlenen bu 22 adet Schiff bazının (3 - 24) infrared spektrumları incelendiğinde (sayfa 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 110, 114, 118, 122, 126, 132, 138, 142, 146, 150 ve 154), aromatik =C-H gerilimi ile substitue halka düzlem dışı =C-H eğilim salınımlarının yanı sıra heteroatom içeren halkalı bileşikler için karakteristik olan C=C, C=N ve C-S

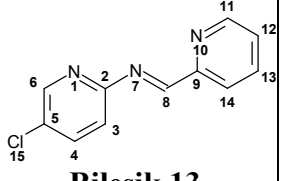
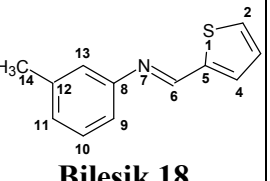
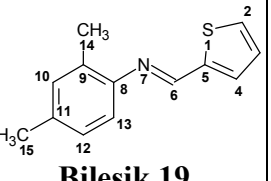
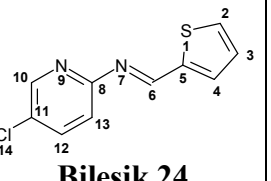
gerilim bandları kendileri için belirgin olan bölgelerde ve kaynaklarda belirtilen değerlerde gözlemlenmektedir [59], [60], [61]. 1645-1594 cm^{-1} arasındaki bölgelerde gözlenen C=N (imin) gerilimlerinin yanı sıra, substitue aminofenollerle oluşturulan Schiff bazlarında 3386 ile 3282 cm^{-1} arasındaki bölgede sadece tek bir absorpsiyon bandı halinde serbest bir O-H gerilimi belirlemektedir. Bir başka deyişle, reaksiyonlarda reaktif olarak kullanılmış olan o-aminofenollerin spektrumlarında 3128-2485 cm^{-1} bölgesinde geniş (yaygın) bir bant şeklinde gözlenen çelat yapıdaki O-H gerilimi, sentezlenen imin bileşiklerinde daha keskin bir bant olarak ortaya çıkmaktadır. Diğer taraftan, 3467-3438 ve 3315-3360 cm^{-1} aralıklarında ortaya çıkan iki adet şiddetli primer aminlere özgü ikili bant halindeki asimetric ve simetric NH gerilimlerine de ürünlerin spektrumlarında rastlanılmamaktadır. Bütün bunlara ek olarak, reaksiyonlarımızda substrat görevini üstlenmiş olan karboksaldehidlerin infrared spektrumlarının karakteristiği olan ve 1670 cm^{-1} civarında keskin bir bant halinde görülen C=O gerilimi ile 2840-2820 cm^{-1} deki aldehid C-H gerilimleri ürünlerin spektrumlarında gözlenilmemektedir. Ayrıca, 2949-2916 cm^{-1} aralığında gözlenen absorpsiyon bandları da yapıda alifatik substituentlerin varlığını belirtmektedir.

Elde edilen imin bileşiklerinin ikisi orijinal (**13** ve **24**), iki tanesinin ise spektral verilerine ait bilgileri bulunmadığı için (**18** ve **19**) yalnızca dört maddenin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları alınmıştır. Genel bir sistematik incelemesi yapıldığında, bileşiklerin yapısında bulunan heteroaromatik ve aromatik halkalara ait proton rezonansları kendilerine özgü bölgede çoklu pikler halinde gözlenilmektedir [60], [62], [63]. Bileşiklerin proton magnetik rezonans spektrumları (sayfa 105, 127, 133 ve 155) başlangıç maddelerinkilerle karşılaştırıldığında; piridin-2-aldehid ve tiyofen-2-aldehidin 10.00 ppm civarında gözlenen aldehid protonuna özgü singleti ve amin bileşiklerinin spektrumlarında 4.37-4.80 ppm arasındaki bölgede gözlenen NH_2 grubuna ait yaygın singletleri (omuz) ürünlerin spektrumlarında yer almamaktadır. Bunların yanı sıra, **Bileşik 18** ve **19** spektrumlarında (sayfa 127 ve 133), aromatik halkada yer alan metil substituentlerine ait singletlerin 2.31 ile 2.37 ppm aralığında gözlenmesi sentezlenen bileşiklerin yapısını açıklamaktadır. ^{13}C NMR spektrumlarında (sayfa 106, 128, 134 ve 156) ise 151-156 ppm civarında imin (C=N) karbonuna ait piklerin görülmesi, piridin- ve tiyofen-aldehidlerin karbonil karbonlarına ait sırasıyla 193 ve 183 ppm'de gözlenmesi gereken piklerin ürünlerin spektrumlarında yer almaması kondenzasyon reaksiyonunun gerçekleştiğini ve Schiff bazlarının oluştuğunu

ispatlamaktadır. **Bileşik 13, 18, 19 ve 24**’ün ^1H NMR verileri toplu olarak Çizelge 7.2’de verilmiştir.

Sentezlenen Schiff Bazı bileşiklerinin (**Bileşik 3-24**) spektral analiz bilgilerini içeren literatürler Çizelge 7.3’te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

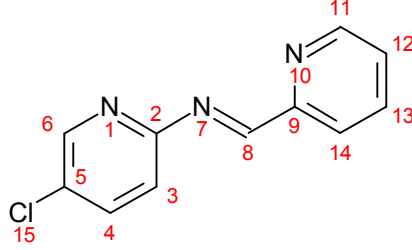
Çizelge 7.2 Bileşik 13,18,19 ve 24’ün ^1H -NMR verileri

H	 Bileşik 13	 Bileşik 18	 Bileşik 19	 Bileşik 24
2		7.45 (1H, dd) J=3.5; 1.2 Hz	7.43 (1H, dd) J=3.5; 1.2 Hz	7.61 (1H, dd) J=3.9; 1.2 Hz
3	6.77 (1H, d) J=7.4 Hz	7.11 (1H, dd) J=5.1; 3.5 Hz	7.11 (1H, dd) J=5.1; 3.5 Hz	7.17 (1H, dd) J=5.1; 3.5 Hz
4	7.55 (1H, brd) J=7.8 Hz	7.48 (1H, dt) J=5.1; 1.2 Hz	7.46 (1H, dt) J=5.1; 1.2 Hz	7.58 (1H, dt) J=5.9; 1.2 Hz
6	8.57 (1H, brd) J=1.6 Hz	8.54 (1H, s)	8.45 (1H, s)	9.35 (1H, s)
8	9.20 (1H, s)			
9		7.03-7.04 (2H, m)		
10		7.25 (1H, t) J=7.8 Hz	7.03 (1H, brs)	8.41 (1H, d) J=2.7 Hz
11	7.26 (1H, dd) J=7.4; 1.2 Hz	7.03-7.04 (2H, m)		
12	7.69 (2H, td) J=7.8; 1.2 Hz		6.98 (1H, d) J=8.6 Hz	7.38 (1H, dd) J=8.6; 2.7 Hz
13	7.69 (2H, td) J=7.8; 1.2 Hz	7.02 (1H, s)	6.85 (1H, d) J=8.6 Hz	7.29 (1H, dd) J=8.6; 0.8 Hz
14	7.25 (1H, dd) J=7.4; 1.2 Hz	2.37 (3H, s)	2.33 (3H, s)	
15			2.31 (3H, s)	

Çizelge 7.3 Bileşik 3-24'e ait literatür bilgileri

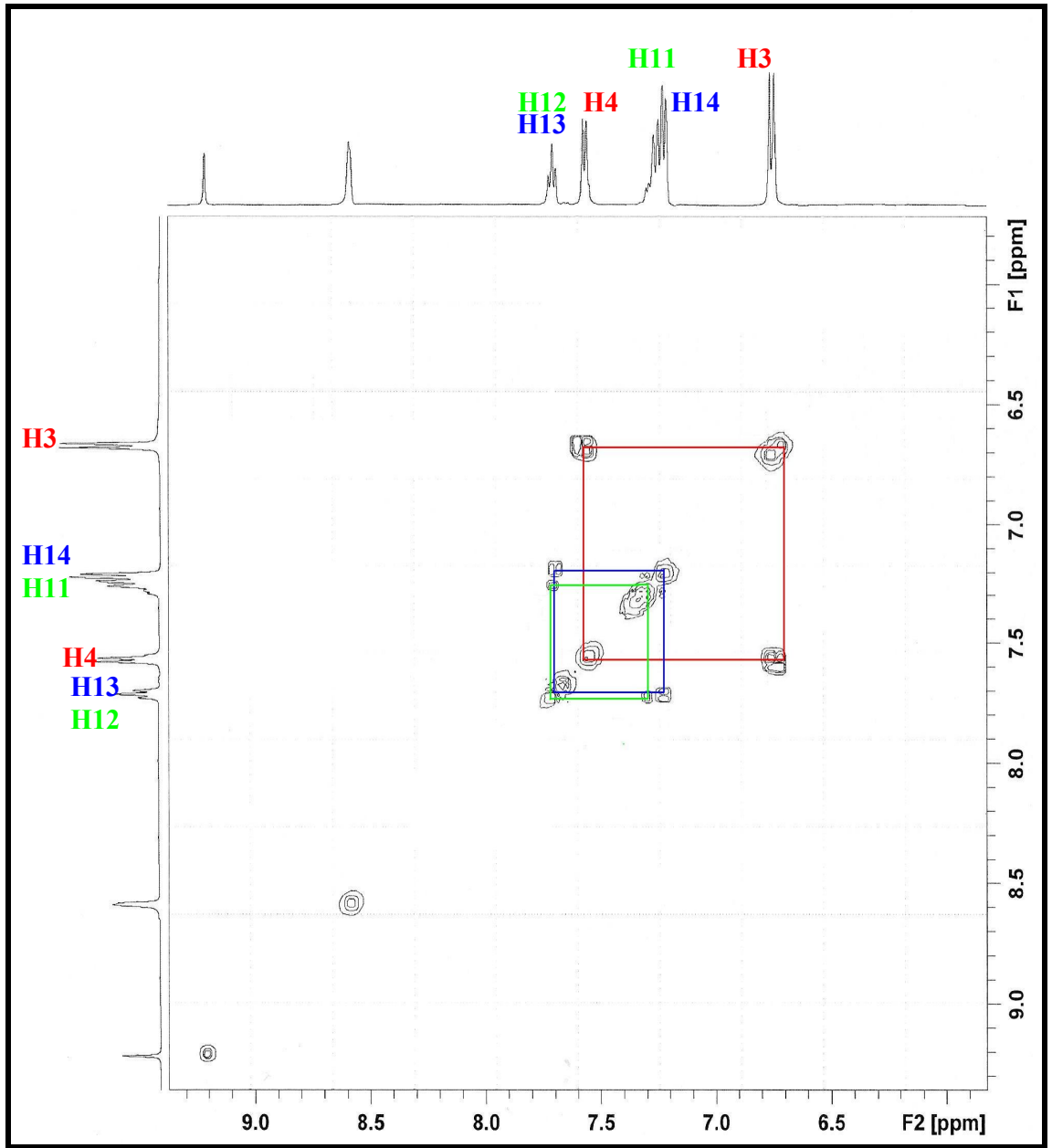
Bileşik	EN	UV	IR	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	MS	EA
3	Pursche vd, [64] Reddig vd, [65]	Kaya v.d., [66]	Pursche vd, [64] Reddig vd, [65]	Pursche vd, [64] Reddig vd, [65]	Pursche vd, [64] Reddig vd, [65]	Pursche vd, [64] Reddig vd, [65]	Pursche vd, [64] Reddig vd, [65]
4	Otono v.d., [67]	---	Otono v.d., [67]	Hillairet vd, [68]	Hillairet vd, [68]	---	Otono v.d., [67]
5	Otono v.d., [67]	---	Otono v.d., [67]	Hillairet vd, [68]	Hillairet vd, [68]	---	Otono v.d., [67]
6	Narayanan, [69]	---	---	Hillairet vd, [68]	Hillairet vd, [68]	---	Narayanan, [69]
7	Miyano vd, [70]	---	Diez v.d., [71]	Friaiza v.d., [72] Diez v.d., [71]	Diez v.d., [71]	Friaiza v.d., [72] Diez v.d., [71]	Friaiza v.d., [72] Diez v.d., [71]
8	---	---	Diez v.d., [71]	Diez v.d., [71]	Diez v.d., [71]	Diez v.d., [71]	Diez v.d., [71]
9	Miyano vd, [70]	---	Diez v.d., [71]	Diez v.d., [71]	Diez v.d., [71]	Diez v.d., [71]	Diez v.d., [71]
10	Lovel v.d., [73]	Gonzalez, [74]	Gonzalez, [74]	Gonzalez, [74]	Gonzalez, [74]	Gonzalez, [74]	Lovel v.d., [73]
11	---	Gonzalez, [74]	Gonzalez, [74]	Gonzalez, [74]	Gonzalez, [74]	Gonzalez, [74]	---
12	Lovel v.d., [73]	---	---	Lovel v.d., [73]	---	Lovel v.d., [73]	Lovel v.d., [73]
13	---	---	---	---	---	---	---
14	Tauer v.d., [75]	Tauer v.d., [75]	Kumar v.d., [76]	Kumar v.d., [76]	---	Kumar v.d., [76]	Eschorn vd, [77]
15	Eschorn vd, [77]	---	Kumar v.d., [76]	Kumar v.d., [76]	---	Kumar v.d., [76]	Eschorn vd, [77]
16	Kumar v.d., [76]	---	Kumar v.d., [76]	Kumar v.d., [76]	---	Kumar v.d., [76]	---
17	Narayanan, [69]	Narayanan, [69]	Narayanan, [69]	---	---	---	Narayanan, [69]
18	Head v.d., [78]	Head v.d., [78]	---	---	---	---	---
19	---	---	---	---	---	---	---
20	Patel v.d., [79]	---	Patel v.d., [79]	Patel v.d., [79]	Patel v.d., [79]	---	Patel v.d., [79]
21	Lovel v.d., [80]	---	Spinu v.d., [81]	Spinu v.d., [81]	Spinu v.d., [81]	Lovel v.d., [80]	Lovel v.d., [80]
22	Lovel v.d., [80]	---	Spinu v.d., [81]	Spinu v.d., [81]	Spinu v.d., [81]	Lovel v.d., [80]	Lovel v.d., [80]
23	Lovel v.d., [80]	---	Lovel v.d., [80]	Lovel v.d., [80]	Lovel v.d., [80]	Lovel v.d., [80]	Lovel v.d., [80]
24	---	---	---	---	---	---	---

Bileşik 13 ve 24 orijinal moleküller olduklarından dolayı H-H ve C-H etkileşimlerini tam belirleyebilmek için APT, COSY, HMBC ve HSQC spektrumları da alınmış ve bulunan sonuçlar tahmin edilen yapıları kanıtlamıştır.



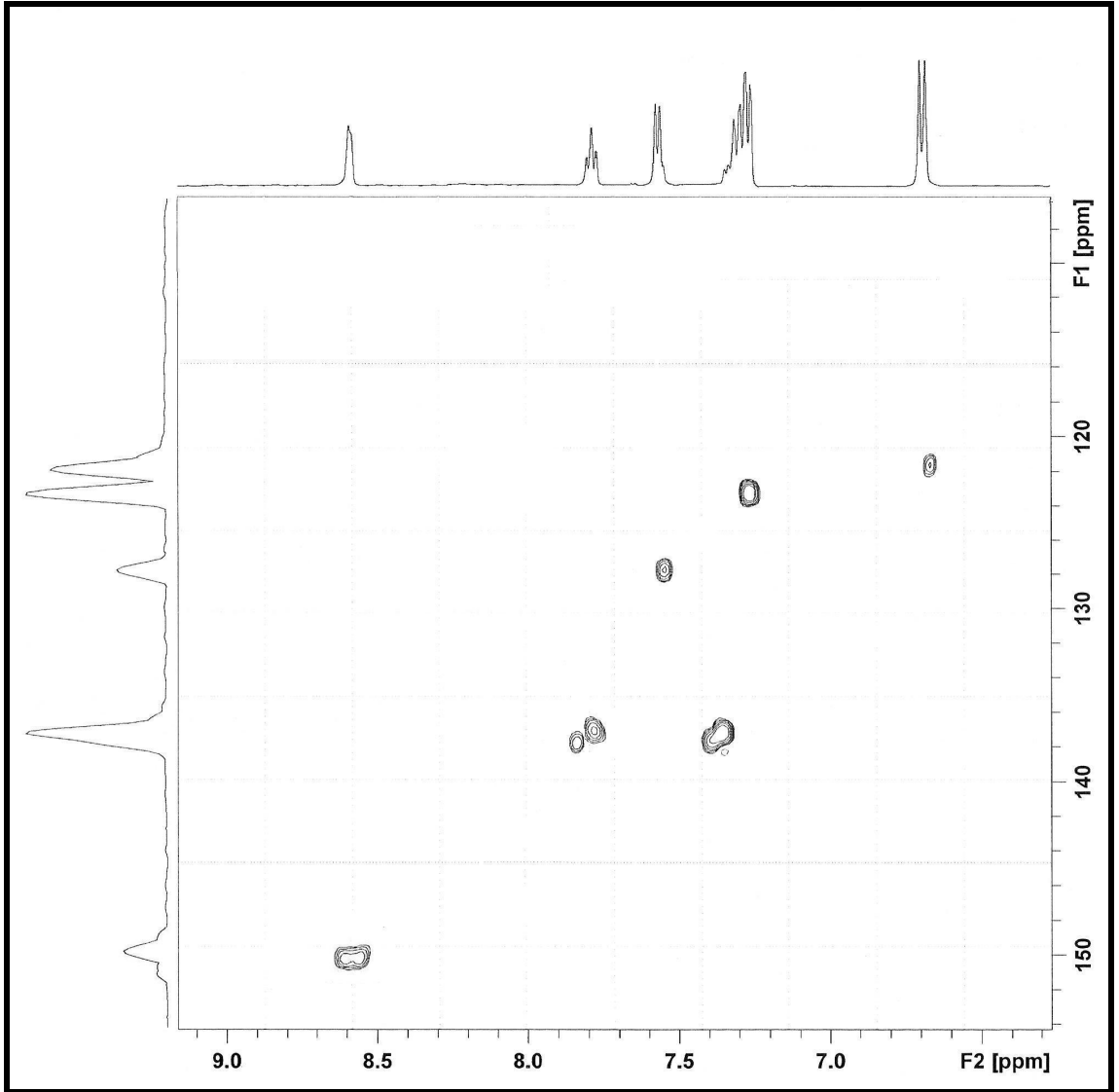
Şekil 7.3 Bileşik 13'ün yapısı

Bileşik 13'ün COSY spektrumunda (Şekil 7.4); 6.77 ppm'de beliren dubletin 7.55 ppm'de görülen broad dublet pik ile etkileştiği gözlenmektedir. 6.77 ve 7.55 ppm'de görülen piklerin başka etkileşmelerinin olmaması ise bu piklere ait protonların sadece birbirlerine komşu olduğunu ve başka komşu proton bulunmadığını göstermektedir. Bu veriler ışığında 6.77 ve 7.55 ppm'de gözlemlenen piklerin sırasıyla kloropiridil halkasındaki H-3 ve H-4'e ait olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca, 7.25 ve 7.26 ppm'deki dubletin dubleti piklerin 7.69 ppm'deki tripletin dubleti pikle ayrı ayrı etkileştiği gözlenmektedir. Bu etkileşim ilk olarak 7.69 ppm'deki pike ait protonun 7.25 ve 7.26 ppm'deki piklere ait protonların ikisine birden komşu olduğunu düşündürmektedir. Fakat piridil halkasında geriye kalan son protonun komşusuyla olan etkileşiminin COSY spektrumunda görülmemesi ve ^1H -NMR spektrumunda 7.69 ppm'de görülen pikin integrasyonunun 2 protona karşılık gelmesi 7.69 ppm'deki protonların her birinin ayrı ayrı protonlara komşu olduğunu göstermektedir. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde proton NMR spektrumunda 7.25, 7.26 ve 7.69 ppm'de görülen piklerin sırasıyla piridil halkasındaki H-14, H-11, H-12 ve H-13'e ait olduğu anlaşılmaktadır. Bunlara ilâveten COSY spektrumunda başka etkileşimin olmaması yapıda yukarıda açıklananların dışında birbirine komşu proton olmadığını göstermekte ve bileşiğin yapısı da bu görüşe uyum sağlamaktadır.

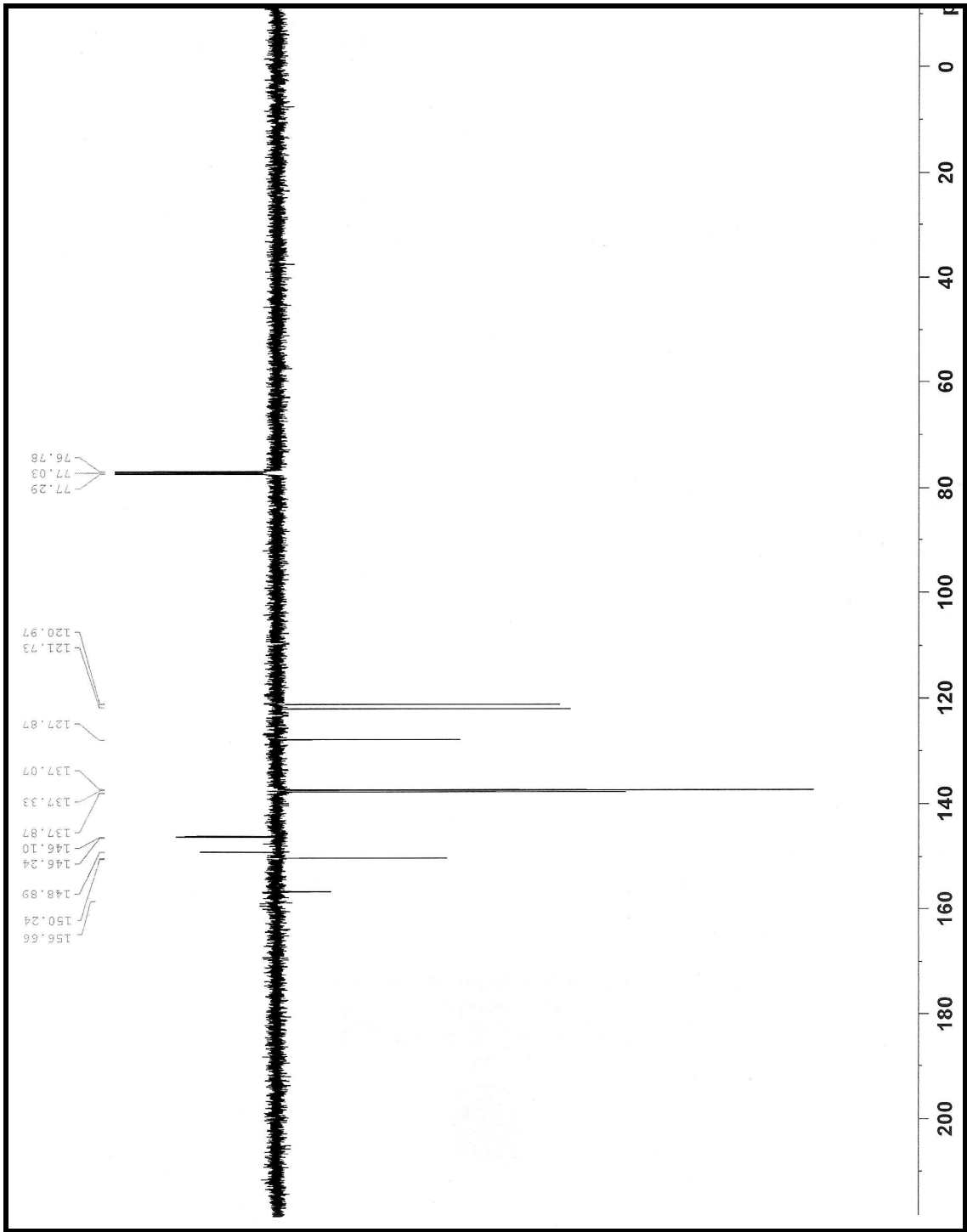


Şekil 7.4 Bileşik 13'ün COSY Spektrumu

Bileşik 13'ün HSQC spektrumunu (Şekil 7.5) incelediğimiz zaman bileşikteki hangi karbonun hangi protonla etkileşimde bulunduğu gözlenmektedir. Proton NMR skalasında 6.77, 7.25, 7.26, 7.55, 7.69, 8.57 ve 9.20 ppm'de belirmiş olan piklerin, karbon NMR skalasındaki sırasıyla 120.95(C-3), 121.74(C-14), 137.09(C-11), 127.89(C-4), 137.48(C-12), 137.96(C-13), 150.25(C-6) ve 156.52(C-8) ppm'de belirmiş olan pikler ile etkileşimde bulunduğu görülmektedir. **Bileşik 24**'ün yapısında bulunan 11 adet karbonun sadece 8'inin HSQC spektrumunda görülmesinin sebebi diğer 3 karbonun kuaterner yapıda olmasıdır. Alınmış olan APT spektrumu da (Şekil 7.6) bu görüşü desteklemekte ve 145.60, 145.98 ve 148.83 ppm'de 3 adet kuaterner karbona ait pikler görülmektedir.



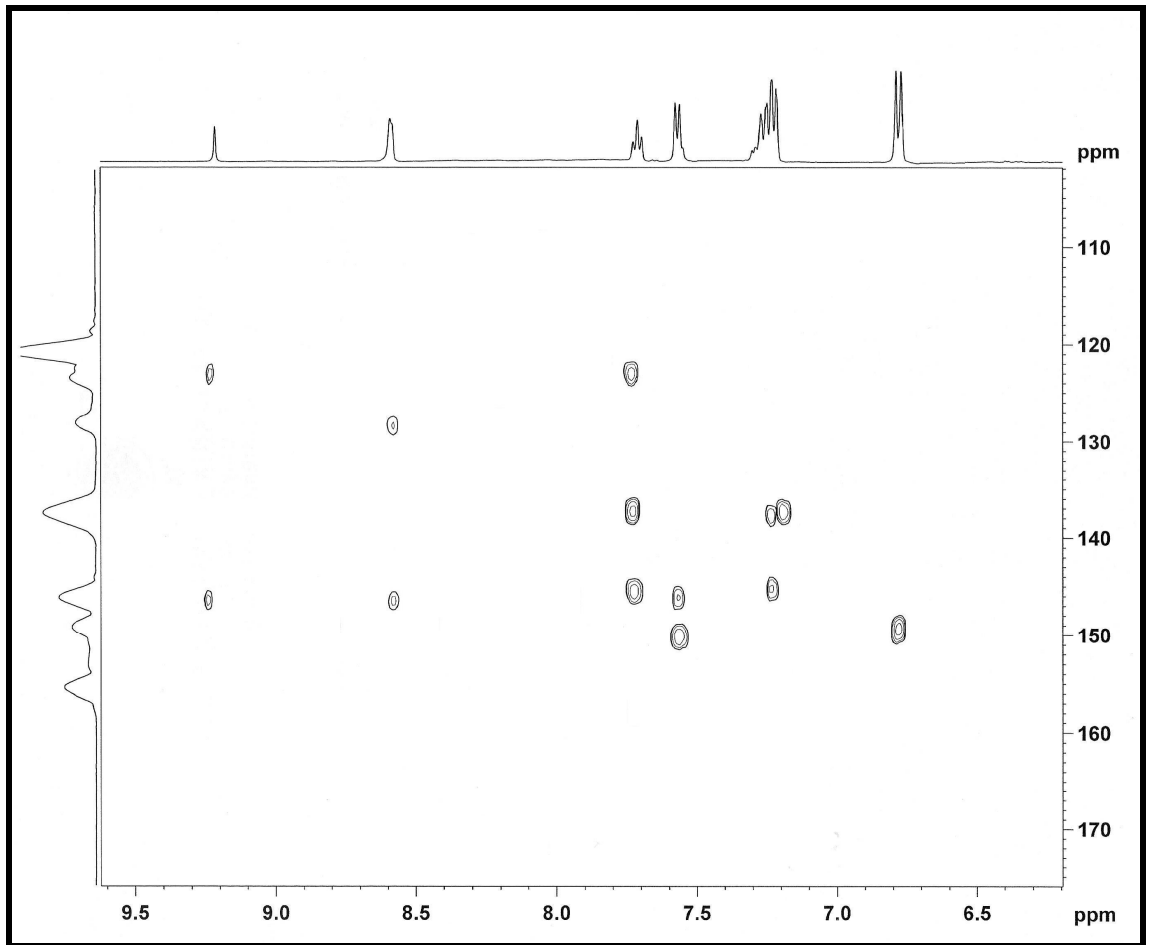
Şekil 7.5 Bileşik 13'ün HSQC Spektrumu



Şekil 7.6 Bileşik 13'ün APT Spektrumu

Bileşik 13'ün HMBC spektrumundan (Şekil 7.7) ise; iki veya üç bağ üzerinden C-H etkileşimleri gözlenmektedir. Spektrum incelendiğinde 7.25 ppm'deki H-14 protonunun 137.48 ppm'deki C-12 karbonuyla; 7.26 ppm'deki H-11 protonunun 137.96 ppm'deki

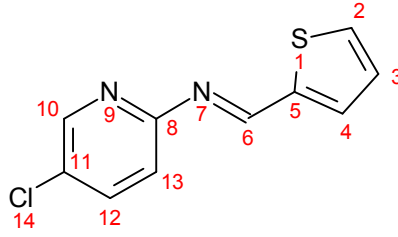
C-13 karbonuyla; 7.55 ppm'deki H-4 protonunun 150.25 ppm'deki C-6 karbonuyla; 7.69 ppm'deki H-12 protonunun 121.74 ppm'deki C-14 karbonuyla; 7.69 ppm'deki H-13 protonunun 137.09 ppm'deki C-11 karbonuyla; 8.57 ppm'deki H-6 protonunun 127.89 ppm'deki C-4 karbonuyla ve 9.20 ppm'deki H-8 protonunun 121.74 ppm'deki C-14 karbonuyla yapmış olduğu etkileşimler HSQC ve COSY spektrumundan elde edilen verilerle uyum göstermekte ve desteklemektedir. Ayrıca 7.26 ve 7.69 ppm'deki H-11 ve H-13 protonlarının 142.35 ppm'deki C-9 karbonuyla; 7.55, 8.57 ve 9.20 ppm'deki H-4, H-6 ve H-8 protonlarının 145.98 ppm'deki C-2 karbonuyla ve 6.77 ppm'deki H-3 protonunun 148.83 ppm'deki C-5 karbonuyla yapmış olduğu etkileşimler molekülün yapısında bulunan kuaterner karbonların ^{13}C -NMR spektrumundaki yerlerinin açıklanmasını sağlamıştır. Böylece yapının tam anlamıyla aydınlatılması gerçekleştirilmiştir. **Bileşik 13**'ün NMR spektrumlarında gözlemlenen pikler ve etkileşimler toplu olarak Çizelge 7.4'te gösterilmiştir.



Şekil 7.7 Bileşik 13'ün HMBC Spektrumu

Çizelge 7.4 Bileşik 13'ün NMR verileri

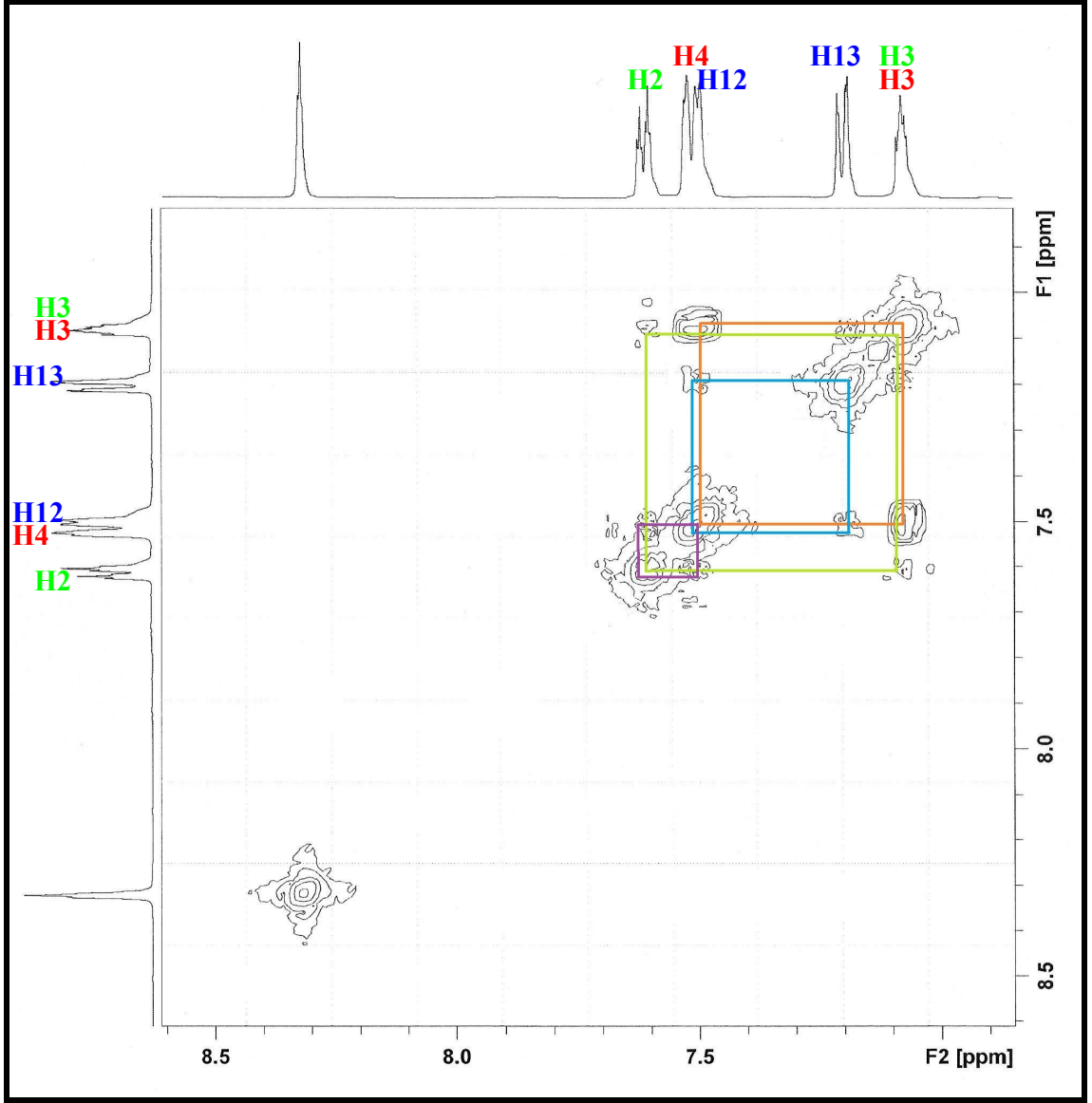
H	¹ H-NMR	COSY	HSQC	HMBC	C	APT
2	---	---	---	---	2	145.98
3	6.77 (1H, d) J=7.4 Hz	H-4	C-3	C-5	3	120.95
4	7.55 (1H, brd) J=7.8 Hz	H-3	C-4	C-2 C-6	4	127.89
5	---	---	---	---	5	148.83
6	8.57 (1H, brd) J=1.6 Hz	---	C-6	C-2 C-4	6	150.25
8	9.20 (1H, s)	---	C-8	C-2 C-14	8	156.52
9	---	---	---	---	9	145.60
11	7.26 (1H, dd) J=7.4; 1.2 Hz	H-12	C-11	C-9 C-13	11	137.09
12	7.69 (2H, td) J=7.8; 1.2 Hz	H-11 H-13	C-12	C-14	12	137.48
13	7.69 (2H, td) J=7.8; 1.2 Hz	H-12 H-14	C-13	C-9 C-11	13	137.96
14	7.25 (1H, dd) J=7.4; 1.2 Hz	H-13	C-14	C-12	14	121.74



Şekil 7.8 Bileşik 24'ün yapısı

Bileşik 24'ün COSY spektrumunda (Şekil 7.9); 7.17 ppm'de beliren dubletin dubleti pikinin 7.58 ve 7.61 ppm'de görülen dubletin tripleti ve dubletin dubleti pikleri ile etkileştiği gözlenmektedir. Buradan 7.17 ppm'de görülen pikin 7.58 ve 7.61 ppm'de görülen piklere ait protonların ikisine birden komşu olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca, 7.58 ve 7.61 ppm'de görülen piklerin birbirleri ile uzak etkileşimleri de gözlenmektedir. Bu verilerin ışığında 7.17, 7.58 ve 7.61 ppm'de gözlemlenen piklerin sırasıyla tiyenil halkasındaki H-3, H-4 ve H-2'ye ait olduğu anlaşılmaktadır. Bunun yanı sıra, 7.29 ppm'deki dubletin dubleti pikinin 7.38 ppm'deki dubletin dubleti piki ile etkileştiği gözlenmekte ve bu piklerin de sırasıyla piridil halkasındaki H-13 ve H-12'ye ait olduğu anlaşılmaktadır. Bunlara ilâveten COSY spektrumunda başka etkileşimin olmaması yapıda yukarıda açıklananların dışında birbirine komşu proton olmadığını göstermekte ve bileşiğin yapısı da bu görüşe uyum sağlamaktadır.

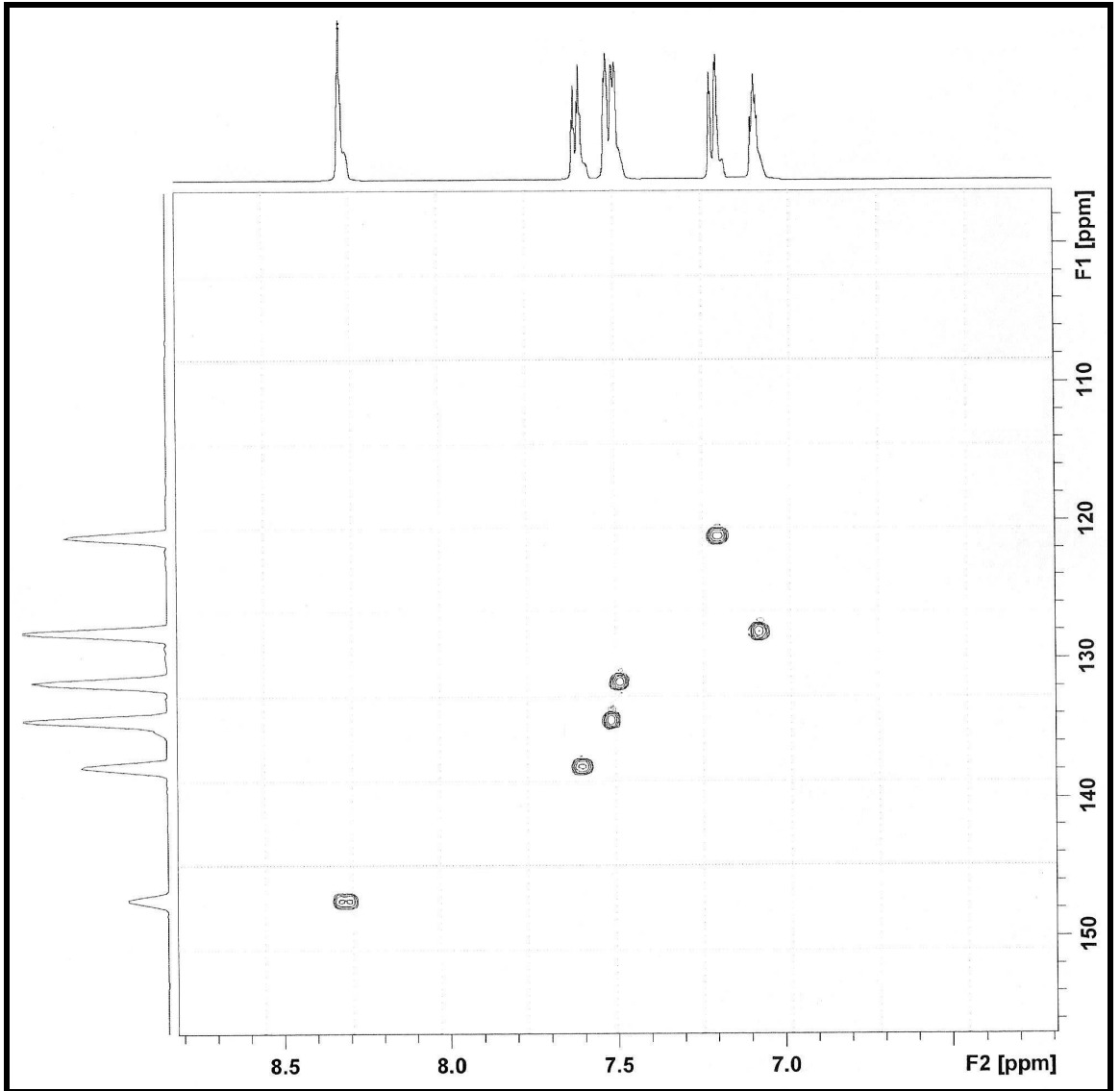
Bileşik 24'ün HSQC spektrumunu (Şekil 7.10) incelediğimiz zaman bileşikteki hangi karbonun hangi protonla etkileşimde bulunduğu gözlenmektedir. Proton NMR skalasında 7.17, 7.29, 7.38, 7.58, 7.61, 8.41 ve 9.35 ppm'de belirmiş olan piklerin, karbon NMR skalasındaki sırasıyla 128.31(C-3), 121.15(C-13), 131.72(C-12), 134.42(C-4), 137.75(C-2), 146.03(C-10) ve 155.80(C-6) ppm'de belirmiş olan pikler ile etkileşimde bulunduğu görülmektedir. **Bileşik 24**'ün yapısında bulunan 10 adet karbonun sadece 7'sinin HSQC spektrumunda görülmesinin sebebi diğer 3 karbonun kuaterner yapıda olmasıdır. Alınmış olan APT spektrumu da (Şekil 7.11) bu görüşü desteklemekte ve 129.72, 135.12 ve 142.35 ppm'de 3 adet kuaterner karbona ait pikler görülmektedir.



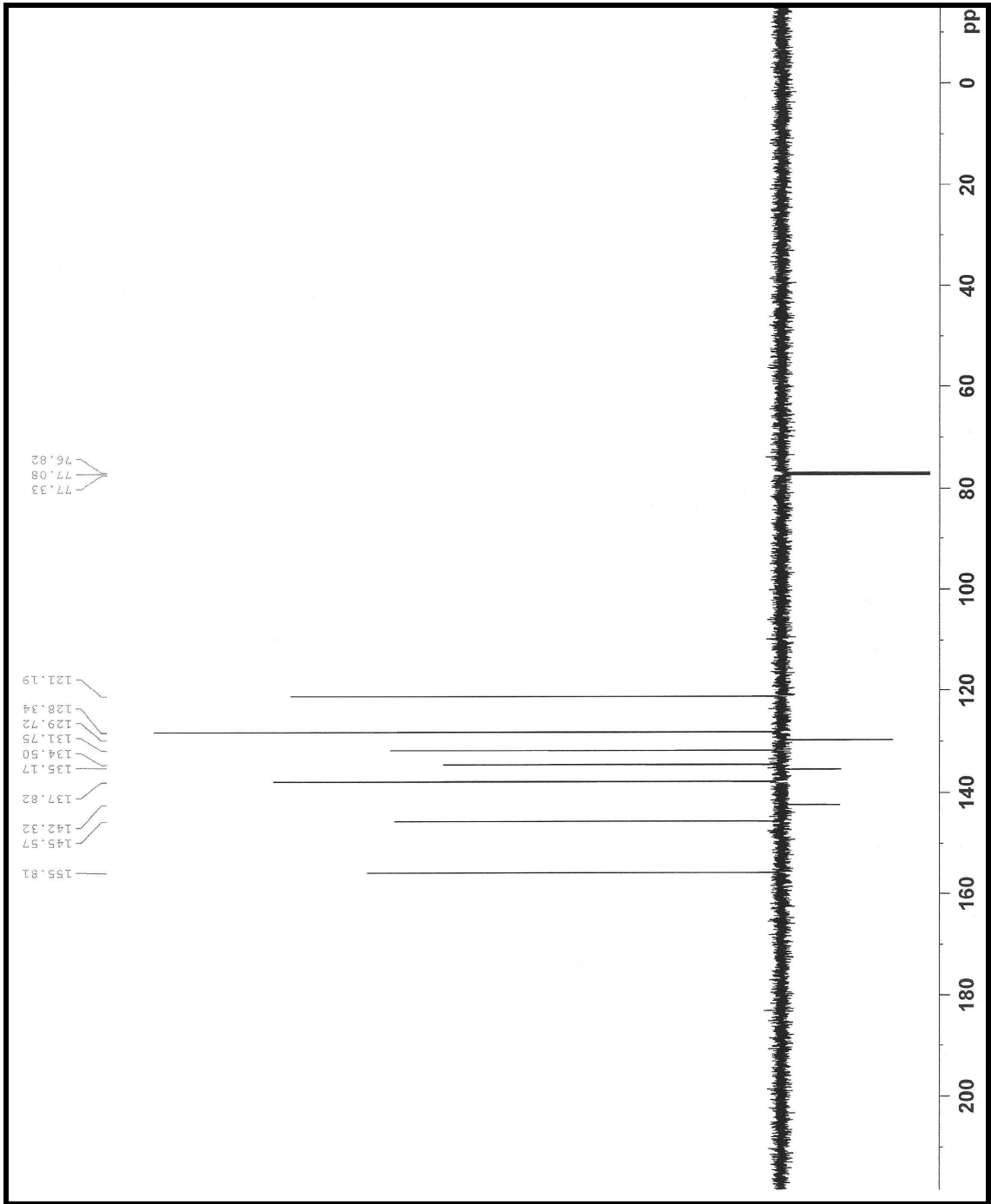
Şekil 7.9 Bileşik 24'ün COSY Spektrumu

Bileşik 24'ün HMBC spektrumundan (Şekil 7.12) ise; iki veya üç bağ üzerinden C-H etkileşimleri gözlenmektedir. Spektrum incelendiğinde 7.58 ppm'deki H-4 protonunun 137.75 ppm'deki C-2 ve 155.80 ppm'deki C-6 karbonlarıyla; 7.61 ppm'deki H-2 protonunun 134.42 ppm'deki C-4 karbonuyla; 9.35 ppm'deki H-6 protonunun 134.42 ppm'deki C-4 karbonuyla; 8.41 ppm'deki H-10 protonunun 131.72 ppm'deki C-12 karbonuyla ve 7.38 ppm'deki H-12 protonunun 146.03 ppm'deki C-10 karbonuyla yapmış olduğu etkileşimler HSQC ve COSY spektrumundan elde edilen verilere uyum göstermekte ve desteklemektedir. Ayrıca 7.17, 7.61 ve 9.35 ppm'deki H-3, H-2 ve H-6 protonlarının 142.35 ppm'deki **C-5** karbonuyla; 7.38, 8.41 ve 9.35 ppm'deki H-12,

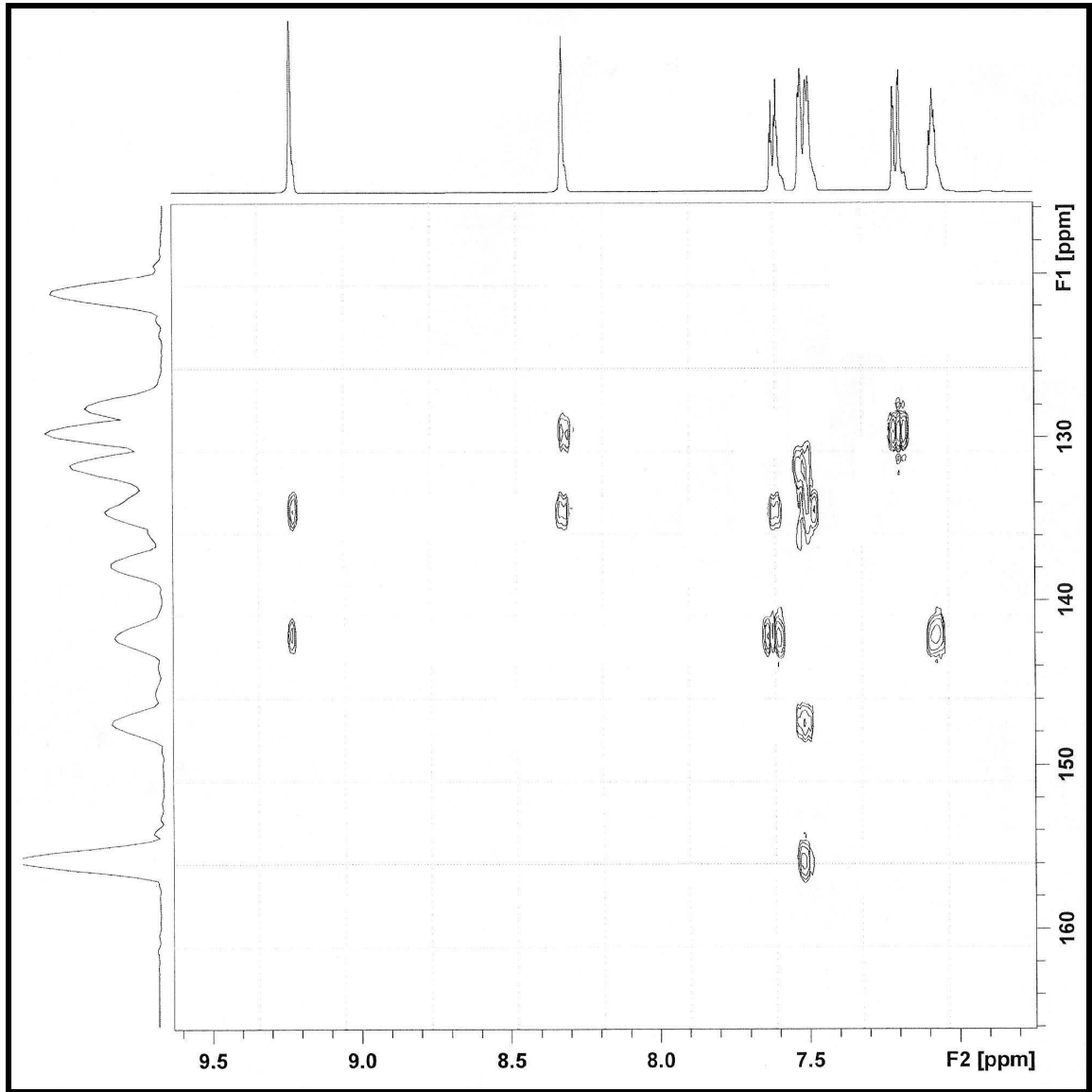
H-10 ve H-6 protonlarının 135.12 ppm'deki **C-8** karbonuyla ve 7.29 ppm'deki H-13 protonunun 129.72 ppm'deki **C-11** karbonuyla yapmış olduğu etkileşimler molekülün yapısında bulunan kuaterner karbonların ^{13}C -NMR spektrumundaki yerlerinin açıklanması ve yapının tam anlamıyla aydınlatılmasını sağlamıştır. **Bileşik 24**'ün NMR spektrumlarında gözlemlenen pikler ve etkileşimler toplu olarak Çizelge 7.5'te gösterilmiştir.



Şekil 7.10 Bileşik 24'ün HSQC Spektrumu



Şekil 7.11 Bileşik 24'ün APT Spektrumu

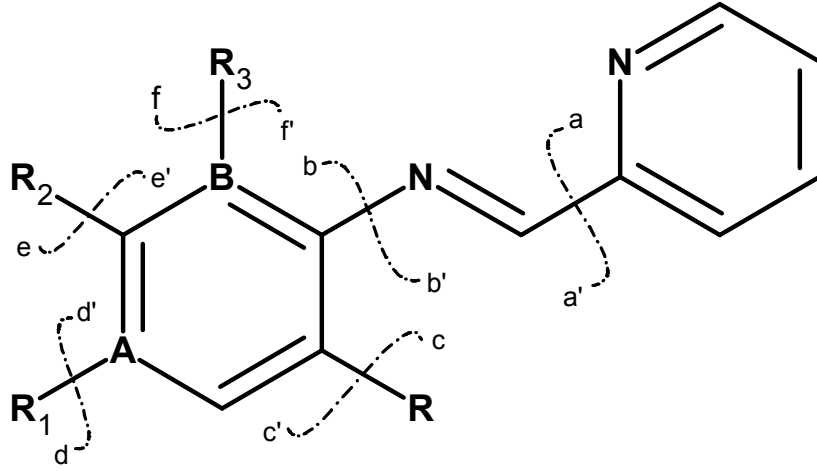


Şekil 7.12 Bileşik 24'ün HMBC Spektrumu

Çizelge 7.5 Bileşik **24**'ün NMR verileri

H	¹H-NMR	COSY	HSQC	HMBC	C	APT
2	7.61 (1H, dd) J=3.9; 1.2 Hz	H-3	C-2	C-4 C-5	2	137.75
3	7.17 (1H, dd) J=5.1; 3.5 Hz	H-2 H-4	C-3	C-5	3	128.31
4	7.58 (1H, dt) J=5.9; 1.2 Hz	H-3	C-4	C-2 C-6	4	134.42
5	---	---	---	---	5	142.35
6	9.35 (1H, s)	---	C-6	C-4 C-8 C-5	6	155.80
8	---	---	---	---	8	135.12
10	8.41 (1H, d) J=2.7 Hz	---	C-10	C-8 C-12	10	146.03
11	---	---	---	---	11	129.72
12	7.38 (1H, dd) J=8.6; 2.7 Hz	H-13	C-12	C-8 C-10	12	131.72
13	7.29 (1H, dd) J=8.6; 0.8 Hz	H-12	C-13	C-11	13	121.15

İmin bileşiklerinin yapılarını ve saflıklarını doğrulamak amacıyla bileşiklerin kütle spektral analizleri yaptırılmıştır. Nitekim, yapılan MS analizleri sonucunda sağlanan kütle spektrumlarında (sayfa 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 107, 111, 115, 119, 123, 129, 135, 139, 143, 147, 151 ve 157) görülen M^+ moleküler iyon pikleri sentezlenen ürünlerin molekül ağırlıklarını belirlemektedir. Gerek bu moleküler iyon pikleri ve gerekse bunların kaynaklarca da desteklenen aşağıdaki genel fragmentasyonu bileşiklerin önerilen yapılarını kanıtlamaktadır [60], [61], [82]. Ayrıca GC kromatogramlarında gözlemlenen tek pik ürünlerin saflığını ispatlamaktadır:



Bileşik 3: A,B=CH; R=OH; R₂=H

Bileşik 4: A,B=CH; R=OH; R₂=CH₃

Bileşik 5: A,B=CH; R=OH; R₂=Cl

Bileşik 6: A,B=CH; R=OH; R₂=NO₂

Bileşik 7: A,B=CH; R=H; R₂=CH₃

Bileşik 8: A,B=C; R,R₂=H; R₁,R₃=CH₃

Bileşik 9: A,B=C; R,R₂,R₃=H; R₁=OCH₃

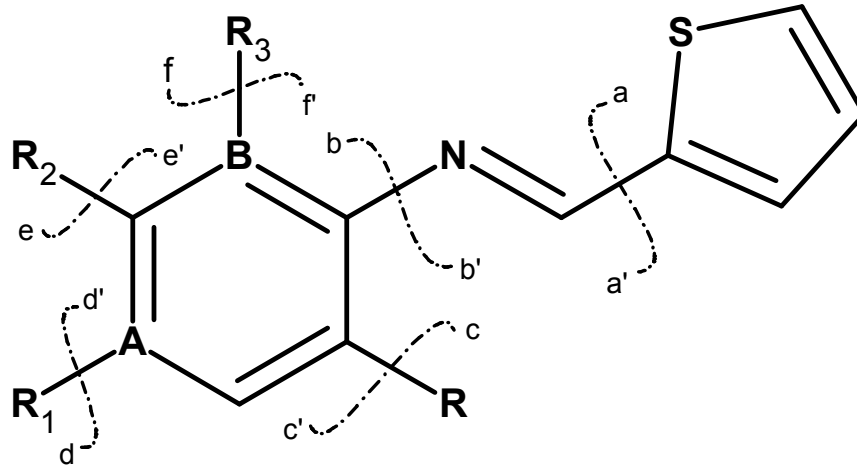
Bileşik 10: A=C; B=N; R,R₁,R₂=H

Bileşik 11: A=N; B=C; R,R₂,R₃=H

Bileşik 12: A=C; B=N; R,R₁=H; R₂=CH₃

Bileşik 13: A=C; B=N; R,R₂=H; R₁=Cl

Şekil 7.13 Piridil-substitue Schiff bazı bileşiklerinin ortak parçalanması



Bileşik 14: A,B=CH; R=OH; R₂=H

Bileşik 15: A,B=CH; R=OH; R₂=CH₃

Bileşik 16: A,B=CH; R=OH; R₂=Cl

Bileşik 17: A,B=CH; R=OH; R₂=NO₂

Bileşik 18: A,B=CH; R=H; R₂=CH₃

Bileşik 19: A,B=C; R,R₂=H; R₁,R₃=CH₃

Bileşik 20: A,B=C; R,R₂,R₃=H; R₁=OCH₃

Bileşik 21: A=C; B=N; R,R₁,R₂=H

Bileşik 22: A=N; B=C; R,R₂,R₃=H

Bileşik 23: A=C; B=N; R,R₁=H; R₂=CH₃

Bileşik 24: A=C; B=N; R,R₂=H; R₁=Cl

Şekil 7.14 Tiyenil-substitue Schiff bazı bileşiklerinin ortak parçalanması

Diğer spektroskopik yöntemlerle sağlanan yapı aydınlatılması çalışmalarına yardımcı olması amacıyla, sentezlenen bütün bileşiklerin UV spektrumları alınmıştır. Her ne kadar bu spektrumlardan tek başına fazla bir bilgi çıkarmak güçse de, diğer yapı değerlendirme sonuçlarıyla birleştirildiğinde çift bağlar, aromatik ve heteroaromatik sistemler için destekleyici bir kanıt oluşturmaktadırlar. Spektrumlar incelendiğinde, yapıda bulunan heteratomlardaki bağ yapmamış elektronlar nedeniyle $n \rightarrow \pi^*$, C=C ve C=heteroatom çift bağlarından dolayı da $\pi \rightarrow \pi^*$ absorpsiyonları gözlenmekte ve bu geçişlerin bir kombinasyonu olan bandlar ürünlerin spektrumlarında 268.0-280.0 nm ile

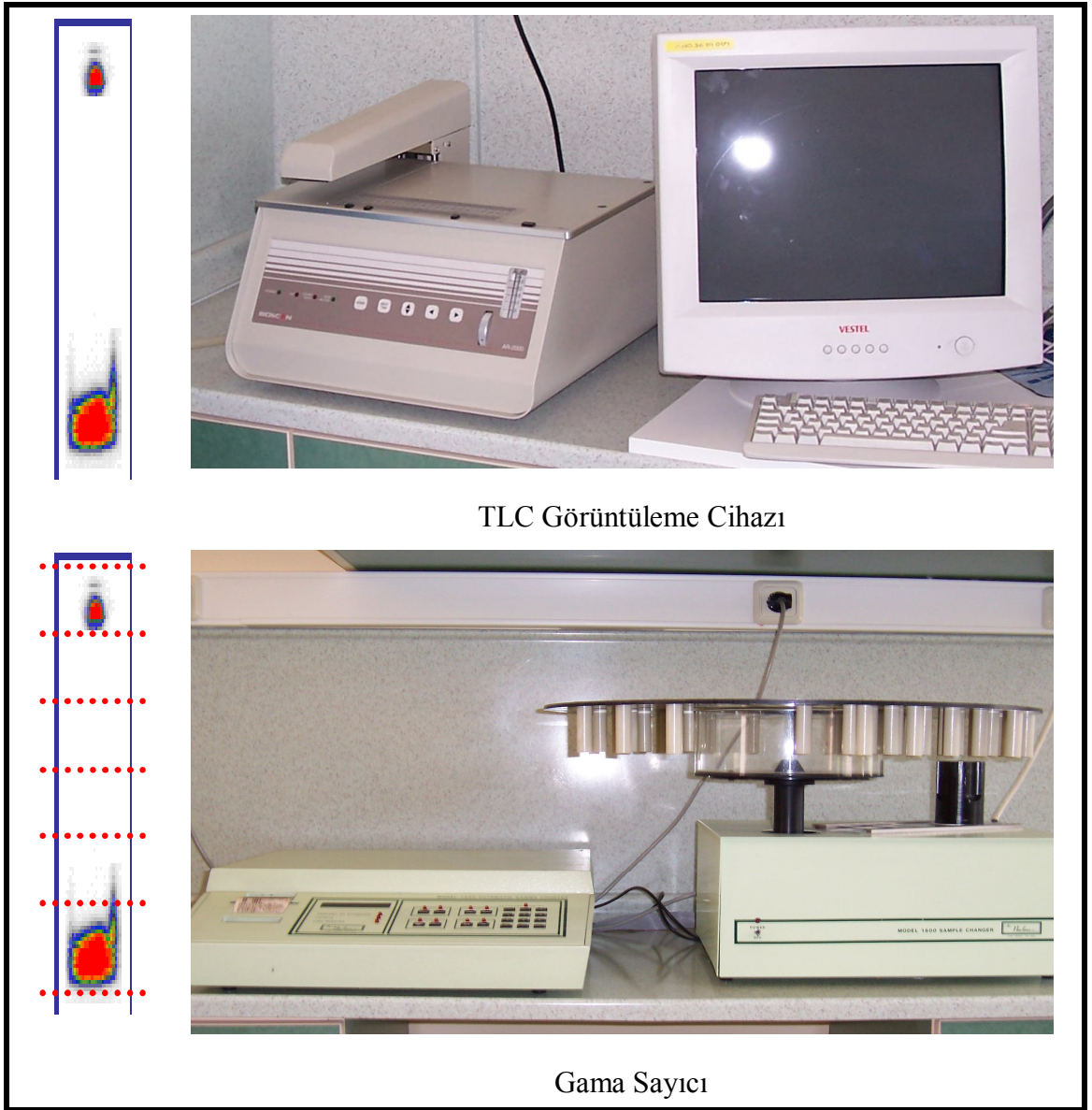
276.0-372.0 nm arasındaki bölgelerde ortaya çıkmaktadırlar. Bir başka deyişle, sentezlenen bileşiklerin yapılarındaki konjugasyondan ötürü, bu bandlar basit izole kromoforlara oranla daha yüksek dalga boyuna kaymış olarak gözlenmektedirler. Konjugasyonun artması, daha az enerjili bir geçişe olanak veren uyarılmış bir durumu yaratmaktadır [60], [61].

Üçüncü bölümde: EDTMP ve PhDTMP bileşiklerinin Tc-99m ve Sm-153 radyonüklidleri ile, Schiff bazlarının ise sadece Tc-99m radyonüklidi ile etiketleme reaksiyonları yapılmış ve etiketlenme verimleri > %90 olacak şekilde optimize edilmiştir.

Çizelge 7.6 Bileşiklerin etiketlenme verimleri

Kompleks	Etiketlenme Verimi (%)	Kompleks	Etiketlenme Verimi (%)
^{99m} Tc-Bileşik1	98	^{99m} Tc-Bileşik12	96
^{99m} Tc-Bileşik2	98	^{99m} Tc-Bileşik13	91
^{99m} Tc-Bileşik2a	97	^{99m} Tc-Bileşik14	95
¹⁵³ Sm-Bileşik1	98	^{99m} Tc-Bileşik15	97
¹⁵³ Sm-Bileşik2a	95	^{99m} Tc-Bileşik16	92
^{99m} Tc-Bileşik3	96	^{99m} Tc-Bileşik17	94
^{99m} Tc-Bileşik4	95	^{99m} Tc-Bileşik18	96
^{99m} Tc-Bileşik5	93	^{99m} Tc-Bileşik19	96
^{99m} Tc-Bileşik6	95	^{99m} Tc-Bileşik20	92
^{99m} Tc-Bileşik7	98	^{99m} Tc-Bileşik21	91
^{99m} Tc-Bileşik8	97	^{99m} Tc-Bileşik22	91
^{99m} Tc-Bileşik9	96	^{99m} Tc-Bileşik23	94
^{99m} Tc-Bileşik10	91	^{99m} Tc-Bileşik24	93
^{99m} Tc-Bileşik11	90		

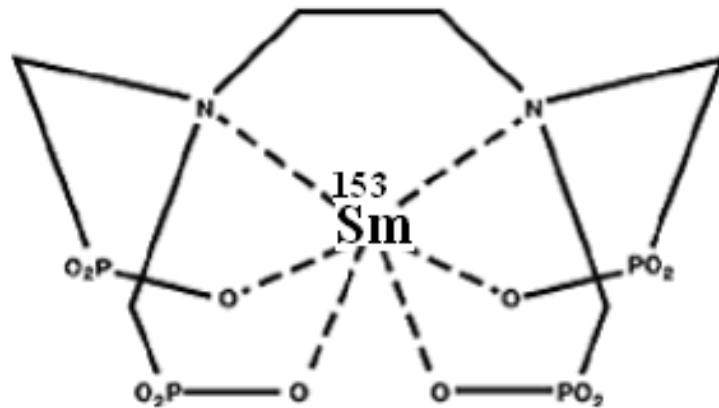
Etiketleme reaksiyonlarının kalite kontrolünde verim (etiketlenme oranları) hesaplamalarında kromatografik yöntemlerden yararlanılmıştır. TLC ile yapılan kalite kontrollerde verim hesabı 2 yolla yapılmıştır ve her iki yöntemde de bağlı radyonüklid ile serbest radyonüklidin birbirlerine oranlarından yararlanılmıştır. Birinci yöntemde; oluşturulan kromatogramın bütün olarak TLC görüntüleme cihazında okunması sonucu elde edilen spektrumda görülen piklerin alan hesabından birbirlerine yüzde oranları cihaz tarafından hesaplanması ile etiketlenme verimleri bulunmuştur. İkinci yöntemde ise kromatogram 1 cm'lik parçalar halinde kesildikten sonra her bir parça gama sayıcıda sayılmıştır. Elde edilen sayım değerleri ile gerekli oranlama hesapları yapılarak yüzde verim bulunmuştur. Kalite kontrol işlemlerinde kullanılan TLC görüntüleme cihazı ve gama sayıcı aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 7.15 Etiketleme Kalite Kontrolünde Kullanılan Cihazlar

Etiketleme reaksiyonları sonucunda elde edilmiş olan komplekslerin yapısının belirlenmesine yönelik herhangi bir analiz yapılmamıştır. Çalışmamızda kullanmış olduğumuz Tc-99m radyonüklidi her ne kadar nükleer tıbbın görüntülemeye kullandığı radyonüklidlerin % 85'lik kısmını oluştursa da, literatürde Tc-99m'in herhangi bir kompleks yapısı hakkında kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Bunun sebebi Tc-99m'in elde ediliş yöntemidir. Tc-99m, ya reaktörde Mo-98 ışınlaması sonucu oluşan Mo-99'dan kimyasal yöntemlerle ayırma şeklinde ya da fisyon ürünü Mo-99 kullanılarak üretilen ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratörlerinden elde edilmektedir. Her iki yöntemde de elde edilen Tc-99m miktarı nanogramlar mertebesinde. Bu miktarlardaki Tc-99m'in radyoaktivitesi kullanım açısından yeterli olmakla birlikte kompleks yapısının aydınlatılabilmesi için gerekli analizlerin yapılmasına yeterli değildir. Ayrıca Tc'un herhangi bir izotopunun da ticari olarak bulunmaması, inaktif çalışmalar ile kompleks yapılarının aydınlatılmasını imkansızlaştırmaktadır.

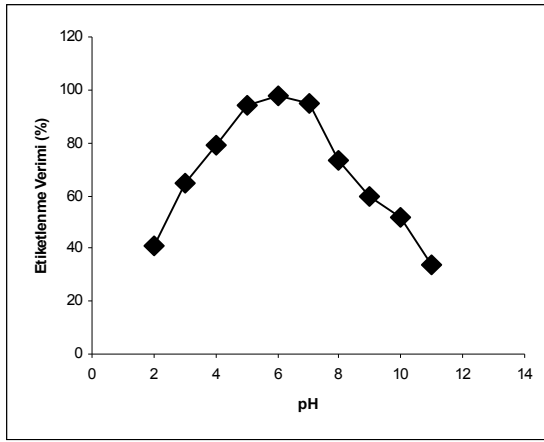
Çalıştığımız bir diğer radyonüklid olan Sm-153'ün EDTMP ile oluşturduğu kompleksin yapısı literatürde [58] mevcuttur ve Şekil 7.16'da sunulmuştur. Elde ettiğimiz orijinal moleküllerden PhDTMP ile oluşturduğu kompleksin de benzer formda olduğu tarafımızca düşünülmektedir. ^{153}Sm -EDTMP kompleksinin yapısı incelendiğinde, Sm-153'ün yapıda bulunan azotlar ve fosfonat gruplarındaki oksijenler ile bağ yaptığı görülmektedir. EDTMP ile PhDTMP bileşikleri arasındaki tek farkın $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ köprüsü yerine fenil halkasının yer aldığı göz önünde bulundurulduğunda, PhDTMP'nin de benzer şekilde EDTMP gibi bir kompleks yapısı oluşturabileceği öngörülmektedir.



Şekil 7.16 ^{153}Sm -EDTMP Kompleksinin Yapısı

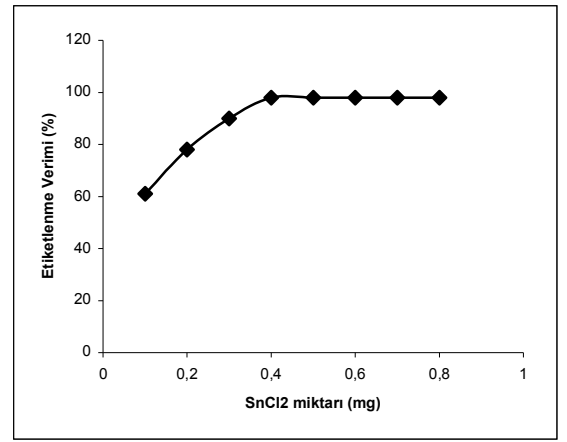
Etiketleme reaksiyonlarında verimi etkileyen faktörler: $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ miktarı, ligand-radyonüklid oranı, pH, reaksiyon süresi ve sıcaklıktır. 24 adet bileşiminin her biri için, benzer literatürlerin ışığında bu parametreler kombinasyonlar halinde değiştirilerek optimum etiketlenme verimlerine ulaşılmıştır.

Bileşik 1'in Tc-99m ile optimum etiketlenme çalışmaları, literatürlere uygun olarak yapılmıştır [25], [52]. pH (Şekil 7.17), SnCl_2 miktarı (Şekil 7.18), ligand miktarı (Şekil 7.19) ve reaksiyon süresi (Şekil 7.20) parametrelerinin her biri, diğerleri sabit tutularak farklı değerler için denenmiştir. Optimum koşullar; 2.0 mg EDTMP, 0.4 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, pH = 5,8 ve 20 dakika reaksiyon süresi olarak belirlenmiştir.



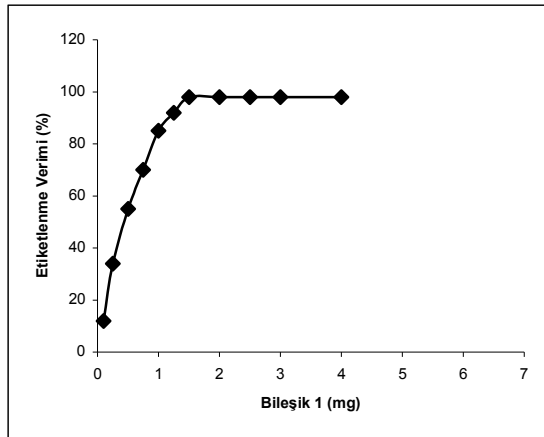
Bileşik 1: 2 mg, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 0.4 mg,
Reaksiyon süresi : 30 dakika

Şekil 7.17 Tc-99m ile Bileşik 1'in kompleksleşmesinde pH etkisi



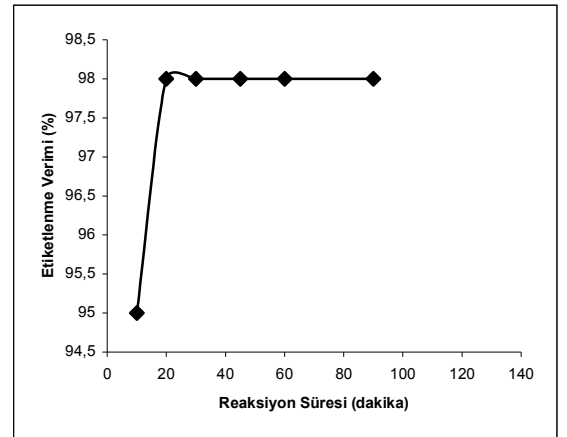
Bileşik 1: 2 mg, pH : 5.8
Reaksiyon süresi : 30 dakika

Şekil 7.18 Tc-99m ile Bileşik 1'in kompleksleşmesinde $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ miktarının etkisi



pH : 5.8 mg, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 0.4 mg,,
Reaksiyon süresi : 30 dakika

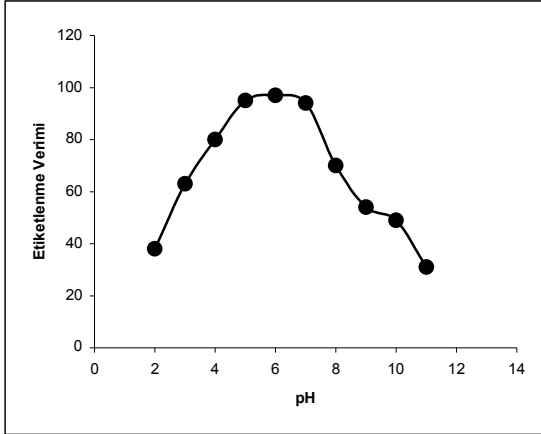
Şekil 7.19 Tc-99m ile Bileşik 1'in kompleksleşmesinde ligand miktarının etkisi



Bileşik 1: 2 mg, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 0.4 mg, pH : 5.8

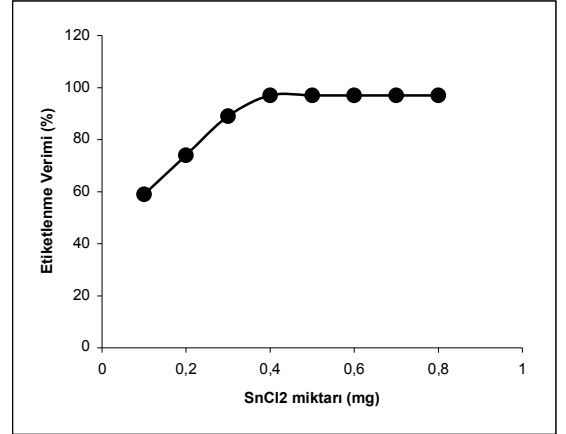
Şekil 7.20 Tc-99m ile Bileşik 1'in kompleksleşmesinde reaksiyon süresinin etkisi

Bileşik 2'nin Tc-99m ile optimum etiketlenme çalışmaları, **Bileşik 1** için yapılmış olan denemeler göz önüne alınarak yapılmıştır. pH (Şekil 7.21), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ miktarı (Şekil 7.22), ligand miktarı (Şekil 7.23) ve reaksiyon süresi (Şekil 7.24) parametrelerinin her biri, diğerleri sabit tutularak farklı değerler için denenmiştir. Optimum koşullar; 2.0 mg PhDTMP, 0.4 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, pH = 5,8 ve 20 dakika reaksiyon süresi olarak belirlenmiştir.



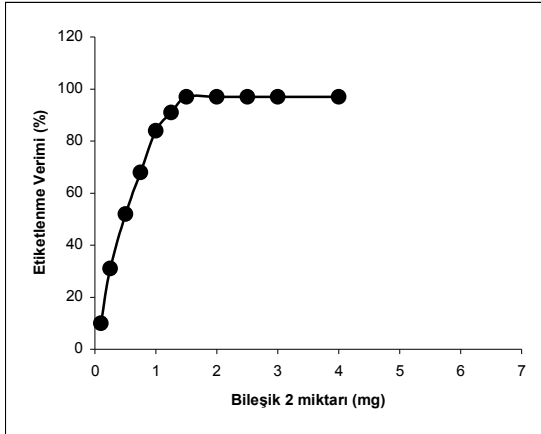
Bileşik 2: 2 mg, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 0.4 mg,
Reaksiyon süresi : 30 dakika

Şekil 7.21 Tc-99m ile Bileşik 2'nin kompleksleşmesinde pH etkisi



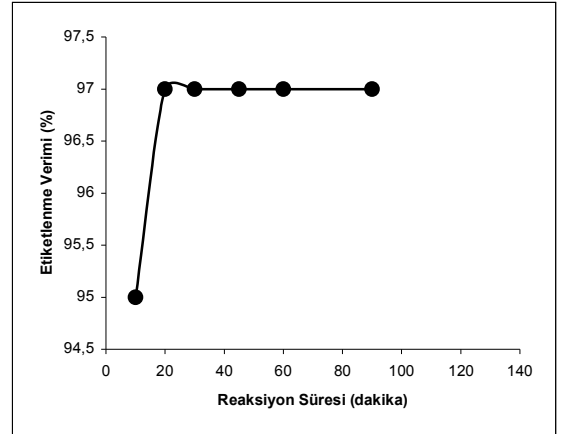
Bileşik 2: 2 mg, pH : 5.8
Reaksiyon süresi : 30 dakika

Şekil 7.22 Tc-99m ile Bileşik 2'nin kompleksleşmesinde $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ miktarının etkisi



pH : 5.8 mg, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 0.4 mg,,
Reaksiyon süresi : 30 dakika

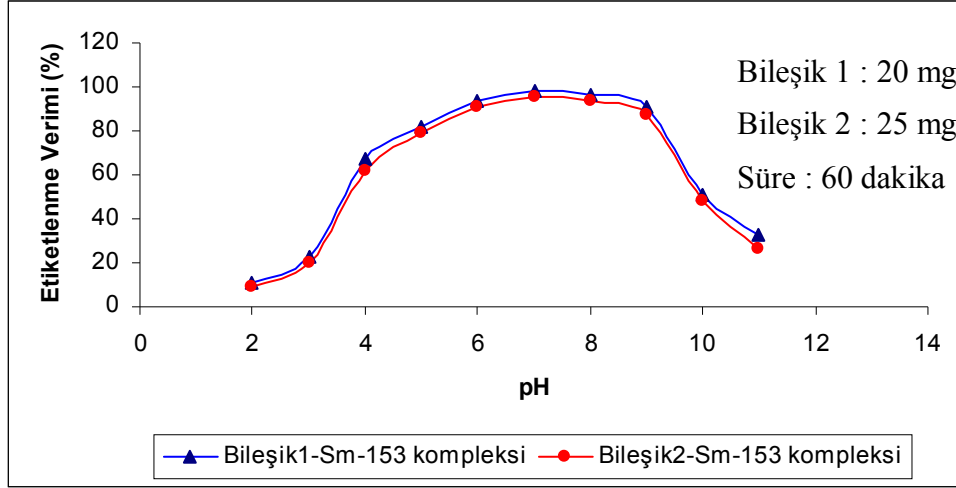
Şekil 7.23 Tc-99m ile Bileşik 2'nin kompleksleşmesinde ligand miktarının etkisi



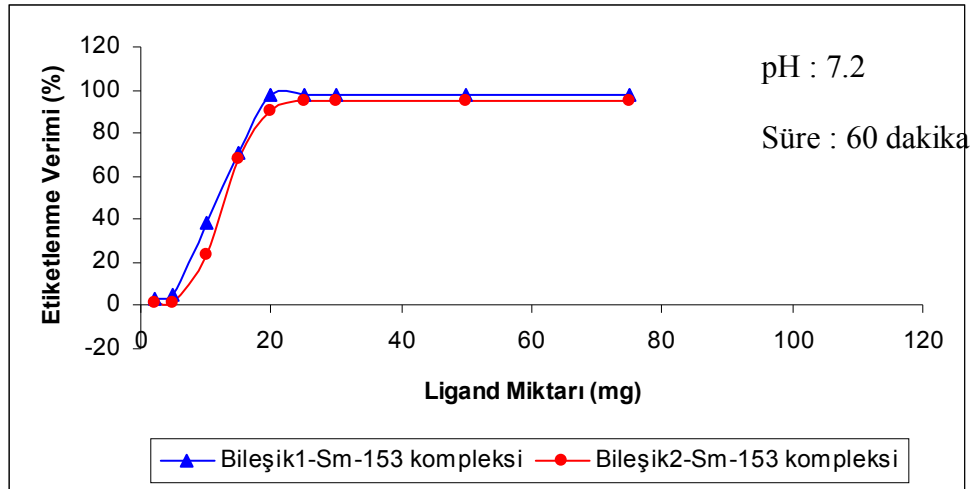
Bileşik 2: 2 mg, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 0.4 mg, pH : 5.8

Şekil 7.24 Tc-99m ile Bileşik 2'nin kompleksleşmesinde reaksiyon süresinin etkisi

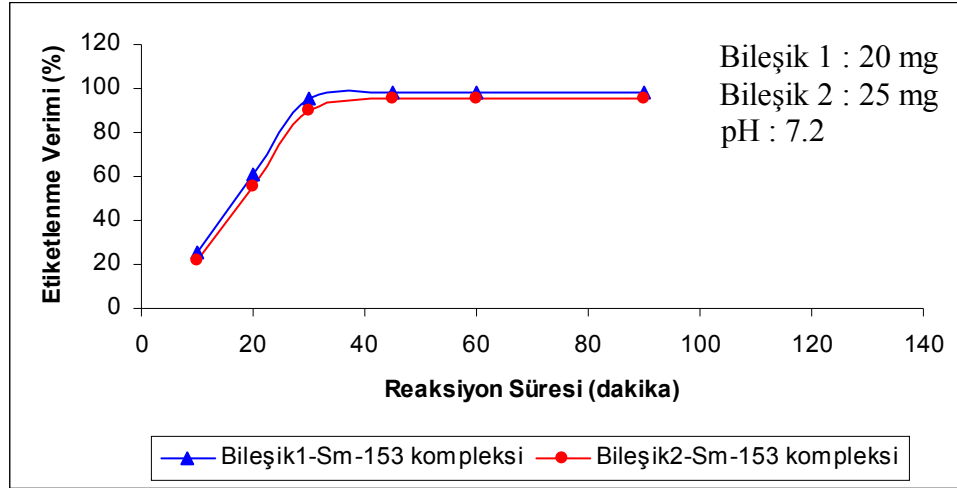
Bileşik 1 ve 2a'nın Sm-153 ile optimum etiketlenme çalışmalarında; **Bileşik 1** için literatürden [58], [83] yararlanılırken, **Bileşik 2a** içinse daha önce elde edilen sonuçlardan yararlanılmıştır. pH (Şekil 7.25), ligand miktarı (Şekil 7.26) ve reaksiyon süresi (Şekil 7.27) parametrelerinin her biri, diğerleri sabit tutularak farklı değerler için denenmiştir. Optimum koşullar; 20.0 mg EDTMP, 25 mg PhDTMP, pH = 7.2 ve 45 dakika reaksiyon süresi olarak belirlenmiştir.



Şekil 7.25 Sm-153 ile Bileşik 1 ve 2a'nın kompleksleşmesinde pH etkisi

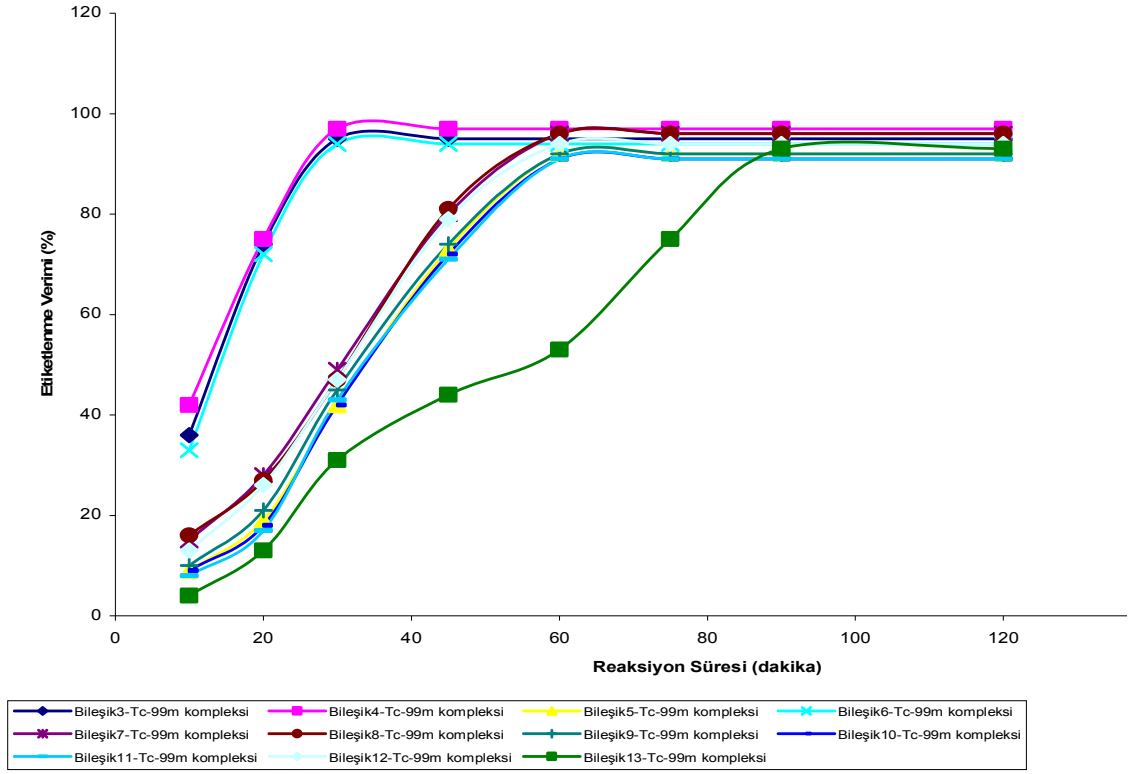


Şekil 7.26 Sm-153 ile Bileşik 1 ve 2a'nın kompleksleşmesinde ligand miktarının etkisi

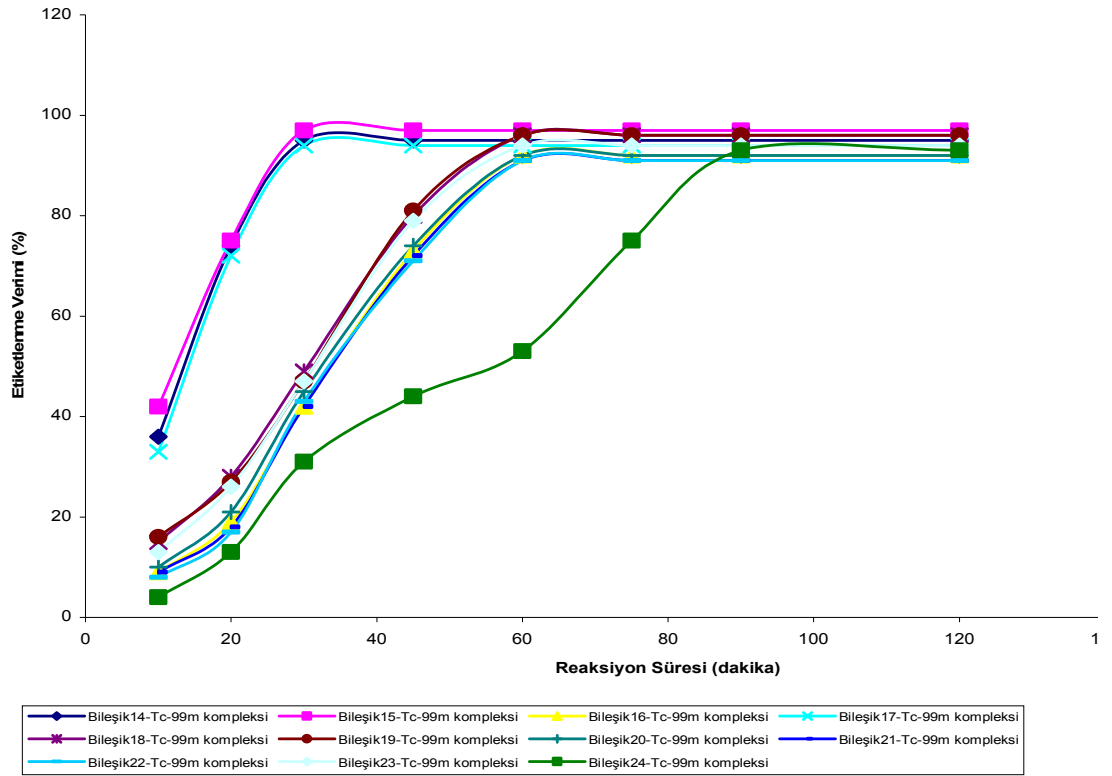


Şekil 7.27 ^{153}Sm ile Bileşik 1 ve 2a'nın kompleksleşmesinde reaksiyon süresinin etkisi

Bileşik 3-24 ile Tc-99m radyonüklidinin etiketleme çalışmalarında literatürde [84] benzer Schiff bazlarının etiketleme çalışmalarında sunulan değerler ve **Bileşik 1 ve 2**'nin etiketleme denemelerinde edinilen tecrübelerden yararlanılmıştır. Bu bağlamda, ligand miktarı (5 mg), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.4 mg) ve pH (6.5-7.0 aralığı) parametreleri sabit tutularak, reaksiyon süresi ve sıcaklık değerleri değiştirilmek suretiyle optimum şartlar sağlanmaya çalışılmıştır. Reaksiyon süresi, sıcaklık ve etiketlenme verimlerine ait değerler Çizelge 6.1'de (sayfa 151) daha önce verilmişti. Piridin-2-aldehid ve tiyofen-2-aldehid kullanılarak hazırlanmış olan Schiff bazı bileşiklerinin (sırasıyla **Bileşik 3-13** ve **Bileşik 14-24**) etiketleme çalışmalarında reaksiyon süresi değişimleri Şekil 7.28 ve 7.29'de gösterilmiştir. Etiketleme reaksiyonları oda sıcaklığı ile 80°C aralığında değiştirilerek optimum şartlar sağlanmıştır.



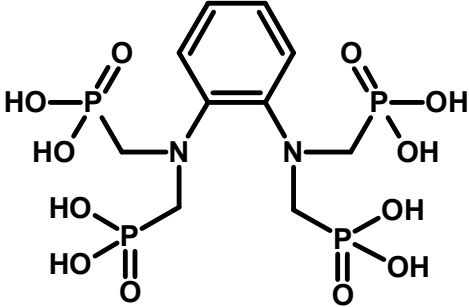
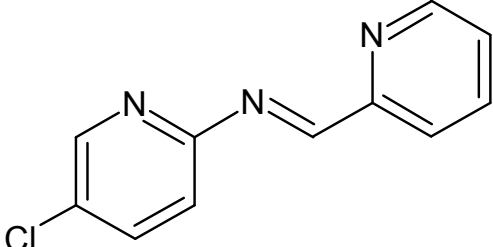
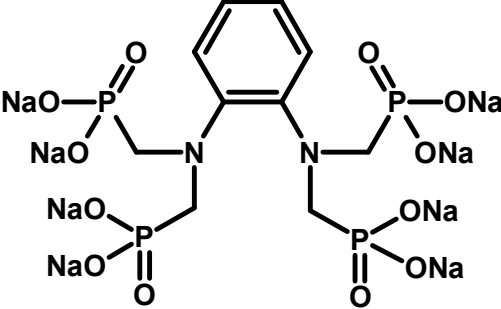
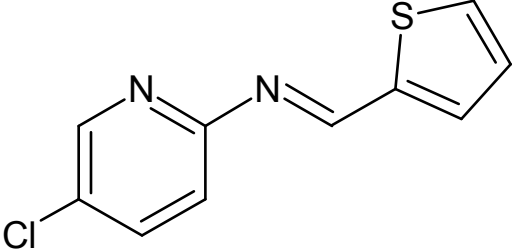
Şekil 7.28 Tc-99m ile Bileşik 3-13'ün kompleksleşmesinde reaksiyon süresinin etkisi



Şekil 7.29 Tc-99m ile Bileşik 14-24'ün kompleksleşmesinde reaksiyon süresinin etkisi

Sonuç olarak, yapılan bu tez çalışmasında 3 tane yapısında polifosfonat grubu içeren bileşik (2'si yeni) ve 22 adet (2'si yeni **Bileşik 13** ve **24**) Schiff bazı bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilmiş olan bileşiklerden yeni olanlar Çizelge 7.7'de verilmiştir. Ayrıca, 24 adet yeni Tc-99m kompleksi ve 1 adet yeni Sm-153 kompleksi oluşturulmuştur. Bu komplekslerden, radyofarmasötikler için kabul edilebilir minimum etiketleme verimi olan % 95 ve üstü oranlara sahip olanlar 16 adet olup Çizelge 7.8'de gösterilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden daha önceden yapılmış olanlar için UV, IR ve GC-MS spektrumları alınarak moleküllerin oluşup oluşmadığı ile saflıkları tespit edilmiş ve eksik spektral ölçümler tamamlanmıştır. Orijinal olan bileşikler içinse UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, APT, COSY, HMBC, HSQC ve GC-MS spektrumları alınmış ve yapıları aydınlatılmıştır. Ayrıca etiketlenme verimlerinin bulunması için kromatografik yöntemlerden (TLC, HPLC) yararlanılmış ve oluşturulan kromatogramların değerlendirilmesi TLC görüntüleme ve gama sayıcı cihazları ile yapılmıştır.

Çizelge 7.7 Elde Edilmiş Yeni Bileşikler

 Bileşik 2	 Bileşik 13
 Bileşik 2a	 Bileşik 24

Çizelge 7.8 Etiketleme Verimi % 95'ten Büyük Olan Kompleksler

Kompleks	Etiketlenme Verimi (%)	Kompleks	Etiketlenme Verimi (%)
^{99m} Tc-Bileşik1	98	^{99m} Tc-Bileşik7	98
^{99m} Tc-Bileşik2	98	^{99m} Tc-Bileşik8	97
^{99m} Tc-Bileşik2a	97	^{99m} Tc-Bileşik9	96
¹⁵³ Sm-Bileşik1	98	^{99m} Tc-Bileşik12	96
¹⁵³ Sm-Bileşik2a	95	^{99m} Tc-Bileşik14	95
^{99m} Tc-Bileşik3	96	^{99m} Tc-Bileşik15	97
^{99m} Tc-Bileşik4	95	^{99m} Tc-Bileşik18	96
^{99m} Tc-Bileşik6	95	^{99m} Tc-Bileşik19	96

Sentezlenen bileşiklerden EDTMP molekülünün, liyofilize formda soğuk kit olarak üretilmesi için formülüzasyon çalışmalarının yapılması ve sonrasında Sağlık Bakanlığından ruhsatlandırılarak Nükleer Tıp alanında kullanıma sunulması plânlanmaktadır. Bunun yanı sıra, EDTMP ile aynı özelliklere sahip olacağı düşünülen PhDTMP bileşiği için biyodağılım, in-vivo ve in-vitro kararlılık, toksisite gibi incelemelerin ardından elde edilecek sonuçlar doğrultusunda patent başvurusunun yapılmasını takiben disiplinlerarası çalışmalar ile farmasötik onayın alınması hedeflenmektedir. Ayrıca, elde edilen Schiff bazı moleküllerinin de toksisite ve biyodağılım çalışmalarından sonra gerekli özellikleri gösterenler için farmasötik onay amaçlı ileri işlemlerin yapılması düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Zimmermann, R., (2007). Nuclear Medicine Radioactivity for Diagnosis and Therapy, EDP Sciences, ISBN 978-2-86883-962-6.
- [2] Türkiye Nükleer Tıp Derneği, Nükleer Tıp Tarihi, www.snm.org/nuclear/history.html, 06 Ocak 2010
- [3] Ünak P., (2003). Ulusal Radyofarmasi Kursu Ders Notları, Bölüm I.
- [4] Chilton, H.M. ve Witcofski, R.L., (1986). Nuclear Pharmacy: An Introduction to the Clinical Applications of Radiopharmaceuticals, Lea&Febiger, Philadelphia.
- [5] Cherry, S.R., Sorenson, J.A. ve Phelps, M.E., (2003). Physics in Nuclear Medicine, Saunders, Pennsylvania.
- [6] Okarvi, S.M., (2004). "Peptide-Based radiopharmaceuticals: futuretools for diagnostic imaging of cancers and other diseases", Medicinal Research Reviews, 24(3):357-397.
- [7] Özker, K., (1979). "Meme tümörlerini sintigrafik olarak incelenmesinde kullanılmak amacıyla İyot radyoizotoplarıyla etiketli bir Östron türevinin sentezi", Çekmece Nükleer Araştırma Merkezi, Rapor No:199.
- [8] Qaim, S. M., (2001). "Nuclear Data Relevant to the Production and Application of Diagnostic Radionuclides", Radiochim Acta, 89:223-232.
- [9] Srivastava, S. C., Mausner, L. F., ve Mease, R. C., (1991). "Criteria for the selection of radionuclides for tumor radioimmunotherapy", Synth. Appl. Isot. Label. Comp., 116-121.
- [10] Yangfang, L., ve Chuanchu, W., (1991). "Radiolabeing of monoclonal antibodies with metal chelates", Pure & Appl. Chem., 68(3):427-463.
- [11] Krane, K.S., (1988). Introductory Nuclear Physics, John Wiley&Sons, N.York.
- [12] Sampson, C.B., (1994). Textbook of Radiopharmacy, Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam.
- [13] Demir, M., (2000). Nükleer Tıp Fiziği, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul.
- [14] Welch, M.J. ve Redvanly, C.S., (2003). Handbook of radiopharmaceuticals, John Wiley & Sons, New York.
- [15] Sampson, C. B., (1999). Textbook of Radiopharmacy Theory and Practice, Gordon and Breach Science Publishers, ISBN 90-5699-154-X

- [16] Zhang, A.Z., Wang, X.B., Tang, Z.G. ve Zhang, J.B., (2001). "Effects of Tween-80 on the Biodistribution of Several Lipophilic Technetium-99m Complexes", *Nuclear Medicine & Biology*, 28:303-308.
- [17] Skaddan, M. B., Wüst, F. R., Jonson, S., Syhre, R., Welch, J. M., Spies, H. ve Katzenellenbogen J. A., (2000). "Radiochemical Synthesis and Tissue Distribution of Tc-99m-Labeled 7 α -Substituted Estradiol Complexes", *Nuc. Med. and Biology*, 27:269–278.
- [18] Zolle, I., (2007). *Technetium-99m Pharmaceuticals*, Springer Berlin Heidelberg, ISBN-13 978-3-540-33989-2.
- [19] *European Pharmacopoeia*, (2002). 4th. Edition, Strasbourg-France.
- [20] Loussouarn, A., Duflos, M., Benoist, E., Chatal, J.F., Baut, G. ve Gestin, J.F., (1998). "Synthesis of New Bifunctional Chelating Agents: 4-ICMP and 4-ICEP", *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 237-241.
- [21] Hassfjell, S.P., Bruland, Q.S. ve Hoff, P., (1997). "²¹²Bi-DOTMP: An Alpha Particle Emitting Bone-Seeking Agent for Targeted Radiotherapy", *Nuclear Medicine & Biology*, 24:231-237.
- [22] Majali, M.A., Mathakar, A.R., Shimpi, H.H., Banerjee, S. ve Samuel, G., (2000). "Studies on the Preparation and Stability of Samarium-153 PDTMP Complex as a Bone Seeker", *Applied Radiation and Isotopes*, 53:987-991.
- [23] Panwar, P., Singh, S., Kumar, N., Rawat H. ve Mishra, A.K., (2007). "Synthesis, Characterization and in-vivo Skeletal Localization of a New ^{99m}Tc-based Multidentate Phosphonate Chelate", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15:1138-1145.
- [24] Yang, Y., Luo, S., Pu, M., Wang, W., Wang, G., He, J., Liu, G., Bing, W. ve Wei, H., (2005). "Labeling Conditions, In-vitro Properties and Biodistributions of Various Sn-labeled Complexes", *Applied Radiation and Isotopes*, 62:597-603.
- [25] Mushtaq, A., (1998). "Formulation of ^{99m}Tc-Sn-EDTMP: Freze Dried Kit for Bone Scanning", *Nuclear Medicine & Biology*, 25:313-315.
- [26] Saraswathy, P., Mehra, K.S, Ranganatha, D.K., Das, M.K., BalasubraManian, P.S., Ananthakrishnan, M. ve Ramamoorthy, N., (2001). "Radiochemical and Biological Studies, Including in Non-human Primates, Towards Indigenous Development of ¹⁵³Sm-EDTMP for Metastatic Bone Pain Palliation", *IAEA TECDOC*, 1228:236-246.
- [27] Garnuszek, P., Pawlak, D., Licinska, I. ve Kaminska, A., (2003). "Evaluation of a Freze-dried Kit for EDTMP Based Bone-Seeking Radiopharmaceuticals", *Applied Radiation and Isotopes*, 58:481-488.
- [28] Hassfjell, S.P., Hoff, P., Bruland, O.S. ve Alstad, J., (1994). "²¹²Pb/²¹²Bi-EDTMP Synthesis and Biodistribution of a Novel Bone Seeking Alpha Emitting Radiopharmaceutical", *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 34:717–734.
- [29] Nowak, M., Garnuszek, P., Licinska, I., Lukasiewicz, A., Wozniak, I. ve Zulczyk, W., (1995). "Preparation and Examination of Properties of Samarium-153-EDTMP Complex", *Polish. IAE Report 18/A*.

- [30] Rosch, F., Herzog, H., Plag, C., Neumaier, B., Braun, U., Muller-Gartner, H.W. ve Stocklin, G., (1996). "Radiation Doses of Yttrium-90 Citrate and Yttrium-90 EDTMP as Determined via Analogous Yttrium-86 Complexes and Positron Emission Tomography", *Eur. J. Nucl. Med.*, 23:958–966.
- [31] Louw, W.K., Dormehl, I.C., Rensburg, A.J., Hugo, N., Alberts, A.S., Forsyth, O.E., Beverley, G., Sweetlove, M.A., Marais, J., Lotter, M.G. ve Aswegen, A., (1996). "Evaluation of Samarium-153 and Holmium-166-EDTMP in the Normal Baboon Model", *Nucl. Med. Biol.*, 23:935–940.
- [32] Hassfjell, S.P., Skretting, A., Bruland, O.S. ve Hoff, P., (1998). "Predicting Detectability in Radioguided Surgery: a Study Based on Physical Characterization of the Probe and on Tissue Uptake Ratios of I-125, Sm-153 and Er-165 Labelled Radiopharmaceuticals", *Nucl. Med. Commun.*, 19:207–217.
- [33] Ando, A., Ando, I., Tonami, N., Kinuya, S., Kazuma, K., Kataiwa, A., Nakagawa, M. ve Fujita, N., (1998). "Lu177-EDTMP: a Potential Therapeutic Bone Agent", *Nucl. Med. Commun.*, 19:587–591.
- [34] Sola, G.A.R., Arguelles, M.G., Bottazzini, D.L., Furnari, J.C., Parada, I.G., Rojo, A. ve Ruiz, H.V., (2000). "Lutetium-177-EDTMP for Bone Pain Palliation. Preparation, Biodistribution and Pre-clinical Studies", *Radiochim. Acta*, 88:157–161.
- [35] Hashimoto, K., (1999). "Labelling of Aminomethylenephosphonate Derivatives with Generator Produced Re-188 and a Study of Their Stability", *Applied Radiation & Isotopes*, 51:307-313.
- [36] Ando, A., Ando, I., Tonami, N., Kinuya, S., Okamoto, N., Sugimoto, M., Fukuda, N. ve Matsumoto, S., (2000). "Production of ^{105}Rh -EDTMP and its Bone Accumulation", *Appl. Radiat. Isot.*, 52:211–215.
- [37] Oh, S.J., Won, K.S., Moon, D.H., Cheon, J.H., Ha, H.-J., Jeong, J.M. ve Lee, H.K., (2002). "Preparation and Biological Evaluation of ^{188}Re -ethylenediamine- $\text{N,N,N}^0,\text{N}^0$ -tetrakis (methylene phosphonic acid) as Potential Agent for Bone Pain Palliation", *Nucl. Med. Commun.*, 23:75–81.
- [38] Mitterhauser, M., Wadsak, W., Eidherr, H., Krcal, A., Kletter, K., Dudczak, R., Viernstein, H. ve Pirich, C., (2004). "Labelling of EDTMP with In-111, Tc-99m and Re-188 Using Different Carriers for Cross Complexation", *Applied Radiation and Isotopes*, 60:653-658.
- [39] Washiyama, K., Amano, R., Sasaki, J., Kinuya, S., Tonami, N., Shiokawa, Y. ve Mitsugashira, T., (2004). " ^{227}Th -EDTMP: A Potential Therapeutic Agent for Bone Metastasis", *Nuclear Medicine and Biology*, 31:901-908.
- [40] Toegel, S., Wadsak, W., Mien, L.K., Viernstein, H., Kluger, R., Eidherr, H., Haeusler, D., Kletter, K., Dudczak, R. ve Mitterhauser, M., (2008). "Preparation and Pre-vivo Evaluation of no Carrier Added and Cross Complexed ^{68}Ga -EDTMP Formulations", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68:406-412.
- [41] Sandler, S.R. ve Karo, W., (1986). *Organic Functional Group Preparations*, Academic Press, San Diego.
- [42] Layer, R. W., (1963). "The Chemistry of Imines", *Chem. Rev.*, 68:489-510.

- [43] Reeves, R.L., (1966). The Chemistry of Carbonyl Group, Interscience Publishers, London.
- [44] Smith, P.A.S., (1965). Open-Chain Nitrogen Compounds, W.A. Benjamin Inc., New York.
- [45] O'leary, M. H., (1976). Contemporary Organic Chemistry, Mc Graw-Hill, New York
- [46] Sollenberger, P.Y. ve Martin, R.B., (1970). The Chemistry of the Amino Group, Interscience Publishers, London.
- [47] Schiff, H., (1864), Ann. Chem., 55:112, 131-132.
- [48] Buxton, S.R. ve Roberts, S.M., (1998). Organic Stereochemistry, Longman Group Ltd., Singapore.
- [49] Potapow, V.M., (1979). Stereochemistry, MIR Publishers, Moscow.
- [50] Royals, E.E., (1959). Advanced Organic Chemistry, Prentice-Hall Inc., USA.
- [51] Simon, J., Garlich, J.R., Wilson, D.A. ve Kenneth, M., (1989). "Bone Marrow Suppressing Agents", United States Patent, 4,882,142.
- [52] Princz, E., Szilagyi, I., Mogyrosi, K. ve Labadi, I., (2002). "Lanthanide Complexes of Ethylenediaminetetramethylene-phosphonic Acid", J. of Thermal Analysis and Calorimetry, 69:427-439.
- [53] Bai, H., Jin, H.X., Fan, H.Q., Du, J., Wang, F., Chen, D.M. ve Cheng, Z., (1998). "Study on Analysis of ^{153}Sm -EDTMP Stability In-vitro and Vivo by HPLC", J. of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 236:87-95.
- [54] Gasiglia, H.T. ve Gonçalves da Silva, C.P., (2002). "Evaluation of the ^{153}Sm -EDTMP Radiochemical Purity Using Three Chromatographic Methods", J. of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 251:43-46.
- [55] Labadi, I., Mogyrosi, K. ve Princz, E., (2009). "Possible Use of Metal Complexes of Polyaminopolymetaphosphonic Acids", J. of Engineering Annals of Faculty of Engineering Hunedoara, Fasikül 3:34-36.
- [56] Chakraborty, S., Banerjee, S., Nair, K.V., Chirayil V. ve Venkatesh, M., (2009). " ^{177}Lu -EDTMP: A New Radiopharmaceutical for Palliation of Bone Pain in Cancer Patients with Skeletal Metastases", Dr. Homi Bhabha Centenary Year Journal, Issue 305:2-11.
- [57] Daha, F.J., Shafiei, M., Sheibani, S., Tavakoli, Y.H., Mirfalah, M.H., Babaei, M.H., (2010). "Production of ^{177}Lu and Formulation of Ethylenediaminetetramethylene phosphonate (EDTMP) Kits as a Bone-Seeking Radiopharmaceutical", Iran. J. Radiat. Res., 7:229-234.
- [58] Samani, A.B., Maragheh, M.G., Jalilian, A.R., Meftahi, M., Arani, S.S. ve Moradkhani, S., (2010). "Production, Quality Control and Biological Evaluation of ^{153}Sm -EDTMP in Wild-Type Rodents", Iran J Nucl Med, 17:12-19.
- [59] Colthup, N.B., Daly, L.H. ve Wiberley, S.E., (1975). Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, Academic Press, New York.
- [60] Silverstein, R.M., Bassler, G.C. ve Morrill, T.C., (1981). Spectrometric Identification of Organic Compounds, 4th Ed., John Wiley and Sons Inc., New York.

- [61] Erdik, E., (1993). Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Büro Kitapevi, Ankara.
- [62] Pavia, D.L., Lampman, G.M. ve Kriz, G.S., (1979). Introduction to Spectroscopy, W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- [63] Balcı, M., (1986). Nükleer Magnetik Rezonans, Tur Yayın Ltd. Şti., İstanbul.
- [64] Pursche, D., Triller, M.U., Reddig, N., Rompel, A. ve Krebs, B., (2003). "Synthesis and Characterization of $[\text{Mn}_3(\text{ppi})_2(\mu\text{-OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{MeOH}$ -Unusual Structural Properties of a Trinuclear Oxygen-Rich Manganese Complex", Z. Anorg. Allg. Chem., 629:24-28.
- [65] Reddig, N., Triller, M.U., Pursche, D., Rompel, A. ve Krebs, B., (2002). "A Tetranuclear Manganese Cluster with a Star-Shaped Mn_4O_6 Core Motif: Directed Synthesis using a Mononuclear Precursor Complex", Z. Anorg. Allg. Chem., 628:2458-2462.
- [66] Kaya, İ., Moral, F. ve Erdener, D., (2004). "Synthesis, Characterization, and Optimum Reaction Conditions of Oligo-2-[(pyridine-2-yl-methylene) amino] Phenol", Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry, 42:2717-2724.
- [67] Otomo, M. ve Kodama, K., (1973). "Heterocyclic Azomethine Compounds and Their Reduction Products as Analytical Reagents", Bulletin of the Chemical Society of Japan, 46:2421-2424.
- [68] Hillairet, C., Michaud, G. ve Sirol, S., (2007). "Polymerisation of Ethylene and Alpha-olefins with Pyridino-iminophenol Complexes", WIPO, WO 2007/122139 A1
- [69] Narayanan, V.L. ve Haugwitz, R.D., (1976). "Pyridine Containing Isothiocyanobenzoxazoles", United State Patent, 3985755
- [70] Miyano S. ve Abe, A., (1970). "Method for the Production of Pyridine Derivatives", United State Patent Office, 3,531,476
- [71] Diez, V., Cuevas, J.V., Herbosa, G., Aullon, G., Charmant, J.P.H., Carbayo, A., ve Munoz, A., (2007). " ^1H -NMR Direct Observation of Enantiomeric Exchange in Palladium(II) and Platinum(II) Complexes Containing N, N' Bidentate Aryl-pyridin-2-ylmethyl-amine Ligands", Inorg. Chem., 46:568-577.
- [72] Friaza, G.G., Botello, A.F., Perez, J.M., Prieto, M.J. ve Moreno, V., (2006). "Synthesis and characterization of palladium(II) and platinum(II) complexes with Schiff bases derivatives of 2-pyridinecarboxaldehyde. Study of their interaction with DNA", J. of Inorganic Biochemistry, 100:1368-1377.
- [73] Iovel, I., Golomba, L., Popelis, Y., Grinberga, S., Belyakov, S. ve Lukevics, E., (2002). "Synthesis of N-Pyridylmethylidene-2-aminopyridines and Their Methyl-Substituted Derivatives in the Presence of Molecular Sieves", Chemistry of Heterocyclic Compounds, 38:1210-1229.
- [74] Gonzales, R.M. ve Castolo A.A., (2003). "Molecular Structure of di-aryl-aldimines by Multinuclear Magnetic Resonance and X-ray Diffraction", J. of Molecular Structure, 655:375-389.
- [75] Tauer, E. ve Grellmann, K.H., (1981). "Photochemical and Thermal Reactions of Aromatic Schiff Bases", J. Org. Chem., 46:4252-4258.

- [76] Kumar, R., Nair, R.R., Dhiman, S.S., Sharma, J. ve Prakash, O., (2009). "Iodine (III)-Mediated Synthesis of Some 2-aryl/hetarylbenzoxazoles as Antibacterial/antifungal Agents", *Med. Chem. Res.*, 44:565-575.
- [77] Eichhorn, G.L., ve Bailar, J.C., (1953). "Metal Ion Catalysis in the Hydrolysis of Schiff Bases", 75:2905-2907.
- [78] Head, R.J. ve Jones, R.A., (1966). "The Electronic and Infrared Spectra of N-Arylfurfurylidene- and Thenylidene-imines", *Aust. J. Chem.*, 19:1747-1749.
- [79] Patel, M., Chhasatia, M. ve Bhatt, B., (2010). "In Vitro Bacteriostatic and DNA Interaction Studies of Drug-based Mixed-ligand Complexes of cobalt(II)", *Med. Chem. Res.*, 45:121-140.
- [80] Iovel, I., Golomba, L., Popelis, Y., Grinberga, S. ve Lukevics, E., (2000). "Synthesis of 2-(Pyridylazo)-2-furyl- and 2-(Pyridylazo)-2-thienylmethines and Other Heterocyclic Schiff Bases in the Presence of Molecular Sieves", *Chem. of Heterocyclic Compounds*, 36:779-786.
- [81] Spinu, C., Pleniceanu, M. ve Tigae, C., (2008). "Biologically Active Transition Metal Chelates with a 2-Thiophenecarboxaldehyde-Derived Schiff Base: Synthesis, Characterization and Antibacterial Properties", *Türk J. Chem*, 32:487-493.
- [82] Porter, Q.N. ve Baldas J., (1971). *Mass Spectra of Heterocyclic Compounds*, John Wiley and Sons Inc., New York.
- [83] Clearfield, A., (2006). "Coordination Chemistry of Phosphonic Acids with Special Relevance to Rare Earths", *J. Of Alloys and Compounds*, 418:128-138.
- [84] Sinha, D., Tiwari, A.K., Singh, S., Shukla, G., Mishra, P., Chandra, H. ve Mishra, A.K., (2008). "Synthesis, Characterization and Biological Activity of Schiff Base Analogues of indole-3-carboxaldehyde", *European J. of Medicinal Chemistry*, 43:160-165.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Fikret BÜYÜKKAYA
Doğum Tarihi ve Yeri : 11/10/1976 – İstanbul
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : fikret.buyukkaya@taek.gov.tr
fikretbkaya@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Organik Kimya	Çanakkale 18 Mart Üniv.	2002
Lisans	Kimya	Çanakkale 18 Mart Üniv.	1999
Lise	Türkçe-Matematik	Otakçılar Lisesi	1994

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2002-...	Türkiye Atom Enerjisi Kurumu	Kimyager
1999-2002	Çanakkale 18 Mart Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

YAYINLARI

Makale

1. Betül Taşdelen, Aysun Ergün, Fikret Büyükkaya, “Rapid Isocratic HPLC Investigation of Radiochemical Purity for ⁹⁰Y-DOTATATE”, J. Radioanal. Nucl. Chem., 2011, 289:573-575

Bildiri

1. Mustafa Yıldız, Fikret Büyükkaya, “Bazı Düz Zincirli Schiff Bazı Polieter Ligandlarının Sentezi ve Karakterizasyonu”, 15. Ulusal Kimya Kongresi, 2001
2. Fikret Büyükkaya, Mehmet Ay, Gülaçtı Topçu, “*Sideritis Trojana* (Sarıköz Çayı) Bitkisinin Organik Bileşenlerinin İncelenmesi”, 16. Ulusal Kimya Kongresi, 2002
3. Gökhan Özokan, Şeniz Kaban, Fikret Büyükkaya, “Nükleer Tıpta Kullanılan Radyofarmasötiklerden **MAG3’nin** (S-Benzoilmerkaptotrilglisin) Sentezi ve Tc-99m ile Etiketlenmesi”, 1st International Nuclear Chemistry Congress, 22-29 Mayıs 2005.
4. Ahu Özkan, Fikret Büyükkaya, Fadıl Akgün, Yasemin Yazar, “Development of a Cs-137/Ba-137m Radioisotope Generator”, 23rd International Physics Congress, 13–16 Eylül 2005.
5. Fikret Büyükkaya, Tülay Tuğcu, Şeniz Kaban, “Piridil ve Tiyenil-Substitue Schiff Bazlarının Hazırlanması ve Tc-99m ile Etiketlenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, 29/06/2010 – 02/07/2010.
6. Fikret Büyükkaya, Mustafa Gümüş, Şeniz Kaban, “Nükleer Tıpta Kullanılan Radyofarmasötiklerden EDTMP ve PhDTMP Bileşiklerinin Sentezi ve Etiketlenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, 29/06/2010 – 02/07/2010.