

TEMMUZ 2019

Yüksek Lisans Tezi-Kimya

MERVE FIRAT SARCIHAN

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

5-AMİNOİZOKİNOLİN TÜREVLERİNİN HAZIRLANMASI,  
KARAKTERİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL  
ÇALIŞMALARI

KİMYA  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

MERVE FIRAT SARCIHAN  
TEMMUZ 2019

**5-AMİNOİZOKİNOLİN TÜREVLERİNİN HAZIRLANMASI,  
KARAKTERİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL  
ÇALIŞMALARI**

**Gaziantep Üniversitesi**

**Kimya**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Danışman**

**Doç. Dr. Gülay ZENGİN**

**Merve FIRAT SARCIHAN**

**Temmuz 2019**



© 2019 [Merve FIRAT SARCIHAN]

T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

Tezin Adı: 5-Aminoizokinolin Türevlerinin Hazırlanması, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Çalışmaları

Öğrencinin, Adı Soyadı: Merve FIRAT SARCIHAN

Tez Savunma Tarihi: 24.07.2019

Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof. Dr. Ahmet Necmeddin YAZICI

FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

  
Prof. Dr. Mehmet SONMEZ

Enstitü ABD Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

  
Doç. Dr. Gülay ZENGİN

Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

Doç. Dr. Gülay ZENGİN

Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK

Doç. Dr. Muhammet KÖSE

İmzası

  
.....  
  
.....  
  
.....

**İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.**

**Merve FIRAT SARCIHAN**

## ABSTRACT

### PREPARATION, CHARACTERIZATION AND ANTIMICROBIAL STUDIES OF 5-AMINOISOQUINOLINE DERIVATIVES

FIRAT SARCIHAN, Merve

M.Sc. in Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Gülay ZENGİN

July 2019

78 pages

Synthesis and characterization of new 5-aminoisoquinoline derivatives was carried out. 5-Aminoisoquinoline derivatives were prepared for possible applications in the field of medicine and pharmacology and therapeutics. Aminoquinolines bear a quinoline core and are known to be the first class of compounds to successfully treat malaria, with the drugs chloroquine and amodiaquine being the commonly encountered anti-malarials. Isoquinoline is a structural isomer of quinoline and has been implicated for anti-malarial activity also. In this study, the isoquinoline structure was combined with naphthalene groups to provide new aminoisoquinoline derivatives for possible drug applications. The chemical structures of the compounds synthesized were examined by Elemental Analysis, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR), Liquid Chromatography Mass-Mass Spectroscopy (LC-MS-MS), Ultraviolet-Visible Spectroscopy (UV-Vis), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR) and Photoluminescence (PL) methods. Antimicrobial activity studies of the aminoisoquinoline derivatives were conducted to evaluate their anti-bacterial and anti-fungal effects, and physicochemical parameters were also examined and discussed.

**Keywords:** Isoquinoline derivatives, Naphthalene, Antimicrobial activity, Physicochemical parameters, Photoluminescence.

## ÖZET

### 5-AMİNOİZOKİNOİN TÜREVLERİNİN HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL ÇALIŞMALARI

**FIRAT SARCIHAN, Merve**  
**Yüksek Lisans Tezi, Kimya**  
**Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Gülay ZENGİN**  
**Temmuz 2019**  
**78 sayfa**

Yeni 5-aminoizokinolin türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. 5-Aminoizokinolin türevleri, tıp ve farmakoloji ve terapötikler alanındaki olası uygulamalar için hazırlanmıştır. Aminokinolinlerin bir kinolin çekirdeği vardır ve sıtmayı başarılı bir şekilde tedavi eden birinci sınıf bileşikler olduğu bilinmektedir. Klorokin ve amodiakin ilaçları, sıklıkla karşılaşılan anti-malaryallerdir. İzokinolin, kinolinin yapısal bir izomeridir ve anti-malarial aktivite için de kullanılmıştır. Bu çalışmada, olası ilaç uygulamaları için yeni aminoizokinolin türevleri sağlamak üzere izokinolin yapısı naftalen grupları ile birleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları Elementel Analiz, Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi ( $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR), Sıvı Kromatografi Kütle-Kütle Spektroskopisi (LC-MS-MS), Ultraviyole Görünür Spektroskopisi (UV-Vis), Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) ve Fotoluminesans (FL) yöntemleri ile incelenmiştir. Aminoizokinolin türevlerinin antimikrobiyal aktivite çalışmaları anti-bakteriyel ve anti-fungal etkilerini değerlendirmek için yapılmış ve fizikokimyasal parametreler de incelenmiş ve tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İzokinolin türevleri, Naftalin, Antimikrobiyal aktivite, Fizikokimyasal parametreler, Fotoluminesans.



*Çok kıymetli ailem'e...*



## TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde, deneysel çalışmalarında ve yazım aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen çok kıymetli danışman hocam sayın Doç. Dr. Gülay ZENGİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Master eğitimim ve tez çalışmalarına yapmış olduğu katkı ve yardımlar için değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin ZENGİN'e ayrıca teşekkürlerimi borç bilirim. Tezimin değerlendirilmesi için yapmış olduğu katkı ve yardımlardan dolayı jüri üyelerim olan Doç. Dr. Tuğba TAŞKIN TOK ve Doç. Dr. Muhammet KÖSE'ye teşekkür ederim.

Master eğitimim boyunca laboratuvar ortamını paylaştığım ve desteklerini benden esirgemeyen sevgili çalışma arkadaşlarım Adem MERT, Ali Muayad Nafea AL-KAWAZ, Nazan ALBAYRAM ŞAHİN ve Orhan KANAT'a teşekkür ederim.

Biyolojik aktivite ölçümlerinin yapılmasında bana imkan sağlayan Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Biyoloji Bölümüne teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamda TÜBİTAK (Proje No: 104M367) ve Gaziantep Üniversitesi (Proje No: FEF.11.07) tarafından sağlanan madde, malzeme ve cihazların kullanılması ve laboratuvar çalışma ortamı imkanı sağlaması nedeniyle maddi destek sağlamış olan bu her iki değerli kurumumuza da teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak eğitim hayatım boyunca her zaman benim arkamda sapaşağlam duran, bana güç veren annem Nejla FIRAT, babam İbrahim FIRAT ve abim Ceyhun FIRAT'a, tez yazım aşamamda bana maddi ve manevi olarak desteğini sabırla benden esirgemeyen sevgili eşim Eren SARCIHAN ve annem Aynur SARCIHAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Son olarak da mutluluk kaynağım canım oğlum Birkan SARCIHAN'a bana bu enerjiyi verdiği için çok teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>ÖZET</b> .....	vi
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	viii
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	ix
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	xi
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	xii
<b>SEMBOLLER LİSTESİ</b> .....	xiii
<b>BÖLÜM 1: GİRİŞ</b> .....	1
<b>BÖLÜM 2: GENEL VE TEORİK BİLGİLER</b> .....	4
2.1 Kinolinler .....	4
2.1.1 Kinolinlerin Genel Özellikleri .....	4
2.2 Kinolinlerin Kullanım Alanları .....	5
2.2.1 Sağlık Alanında Kullanımı .....	5
2.2.2 Tarımsal Alanda Kullanımı .....	5
2.2.3 Boya Endüstrisinde Kullanımı .....	6
2.3 Kinolin Sentez Yöntemleri .....	6
2.3.1 Skroup Kinolin Sentezi .....	6
2.3.2 Combes Kinolin Sentezi .....	6
2.3.3 Conrad-Limpach Sentezi .....	7
2.3.4 Doebner Miller Reaksiyonu .....	7
2.3.5 Friedländer Sentezi .....	8
2.3.6 Camps Kinolin Sentezi .....	8
2.3.7 Knorr Kinolin Sentezi .....	9
2.3.8 Niementowski Kinolin Sentezi .....	9
2.4 Kinolinlerin Reaksiyonları .....	9
2.5 Anti-malaryal İlaçların Etki Mekanizması .....	10

2.6 Sıtma Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Yan Etkileri .....	10
2.6.1 Kinin .....	10
2.6.2 Mepakrin .....	11
2.6.3 Klorokin.....	11
2.6.4 Primakin .....	12
2.6.5 Proguanil .....	13
2.6.6 Primetamin .....	13
2.6.7 Sulfonamid .....	14
2.6.8 Tetrasiklinler .....	14
2.7 İzokinolin .....	15
2.8 Naftalin.....	15
2.8.1 Naftalin Hakkında Genel Bilgiler.....	15
2.8.2 Naftalin Bileşiminin Genel Yapısı .....	16
2.9 Kannabinoidler.....	17
2.9.1 Kannabinoidlerin Tarihi .....	17
2.9.2 Doğal Kannabinoidler .....	18
2.9.3 Endokannabinoidler.....	19
2.9.4 Kannabinoid Reseptörleri.....	20
2.9.5 <i>N</i> -Araşidonoil Etanolamin (Anandamid, AEA).....	21
2.9.6 Araşidonoil Gliserol .....	21
2.9.7 Araşidonoil Gliserol Eter (Noladin Eter) .....	22
2.9.8 <i>N</i> -Araşidonoil Dopamin (NADA) .....	22
2.9.9 Virodamin (OAE).....	22
2.9.10 Sentetik Kannabinoidler .....	23
2.9.11 Kannabinoidlerin Etkileri .....	24
<b>BÖLÜM 3: DENEYSEL PROSEDÜRLER .....</b>	<b>25</b>
3.1 Materyal .....	25
3.2 Araştırmada Kullanılan Cihazlar.....	26
3.2.1 Erime Noktası Tayini .....	26
3.2.2 UV-Vis Spektrumları .....	26
3.2.3 FTIR Spektrumları .....	26
3.2.4 İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) İle Reaksiyonların Takibi .....	26
3.2.5 Fotolüminesans Spektrometre (FL).....	26

3.2.6 NMR Spektrumları .....	27
3.2.7 Elementel Analiz (C, H, N, S).....	27
3.2.8 Kütle Spektrumları (MS).....	27
3.2.9 Antimikrobiyal Aktivitelerin Belirlenmesi .....	27
3.3 Genel Sentez Yöntemi .....	28
3.4 Alkil-1 Naftil Ketonların Genel Sentezi .....	30
3.5 Alkil-1 Naftil Keton Semikarbazonların Sentezi .....	30
3.6 Alkil Naftalin Sentezi.....	31
3.7 4-Alkil- <i>N,N</i> -difenil-1-naftilamid Sentezi .....	31
3.8 4-Alkil-1-naftoik Asit Sentezi.....	32
3.9 (4-Alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid Türevleri .....	32
3.9.1 (4-Metil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid Sentezi .....	32
3.9.2 (4-Etil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid Sentezi.....	33
3.9.3 (4-Propil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid Sentezi.....	34
3.9.4 (4-Butil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid Sentezi.....	35
<b>BÖLÜM 4: BULGULAR VE TARTIŞMA .....</b>	<b>36</b>
4.1 Kimya.....	36
4.2 Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi (UV-Vis) Ölçümleri.....	37
4.3 Fotoluminesans Spektrometre (FL) Ölçümleri .....	39
4.4 Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR) Ölçümleri .....	43
4.5 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi ( <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR).....	50
4.5.1 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) .....	50
4.5.2 <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) .....	50
4.6 Kütle Spektrumları (LC-MS) .....	50
4.7 Antimikrobiyal Aktivite .....	63
4.8 Yapı-Aktivite İlişkileri.....	65
<b>BÖLÜM 5: SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>67</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>69</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>78</b>

## TABLÖLAR LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 3.1</b> Kullanılan kimyasal maddeler.....	25
<b>Tablo 4.1</b> 5-Aminoizokinolin (70) ve türevlerinin (71-74) UV-Vis verileri.....	39
<b>Tablo 4.2</b> 5-Aminoizokinolin (70) ve (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevleri (71-74) için fotolüminesans verileri .....	42
<b>Tablo 4.3</b> 5-Aminoizokinolin türevinin FT-IR verileri .....	46
<b>Tablo 4.4</b> 5-Aminoizokinolin türevleri için FT-IR verileri .....	49
<b>Tablo 4.5</b> (4-Alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevlerinin (71-74) antimikrobiyal aktivite sonuçları .....	64
<b>Tablo 4.6</b> (4-Alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevlerinin (71-74) fizikokimyasal özellikleri.....	65

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.1 Kinolin ve İzokinolin Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı .....	4
Şekil 2.2 Kinin Bileşiğinin Kimyasal Yapısı .....	5
Şekil 2.3 Skroup Kinolin Sentezi .....	6
Şekil 2.4 Combes Kinolin Sentezi .....	7
Şekil 2.5 Conrad-Limpach Sentezi .....	7
Şekil 2.6 Doebner-Miller Reaksiyonu .....	8
Şekil 2.7 Friedländer Sentezi .....	8
Şekil 2.8 Camps Kinolin Sentezi .....	8
Şekil 2.9 Knorr Kinolin Sentezi .....	9
Şekil 2.10 Niementowski Kinolin Sentezi .....	9
Şekil 2.11 Bazı Önemli Kinolin Reaksiyonları .....	10
Şekil 2.12 Mepakrin Bileşiğinin Kimyasal Yapısı .....	11
Şekil 2.13 Klorokin Bileşiğinin Kimyasal Yapısı .....	12
Şekil 2.14 Primakin Bileşiğinin Kimyasal Yapısı .....	12
Şekil 2.15 Proguanil Bileşiğinin Kimyasal Yapısı .....	13
Şekil 2.16 Primetamin Bileşiğinin Kimyasal Yapısı .....	14
Şekil 2.17 Sulfonamid Bileşiğinin Kimyasal Yapısı .....	14
Şekil 2.18 Tetrasiklin Bileşiğinin Kimyasal Yapısı .....	15
Şekil 2.19 İzokinolin Bileşiğinin Kimyasal Yapısı .....	15
Şekil 2.20 Naftalin Bileşiğinin Kimyasal Yapısı .....	16
Şekil 2.21 Bazı Aromatik Bileşiklerin kcal/mol Cinsinden Rezonans Enerjileri .....	16
Şekil 2.22 Naftalin Molekülündeki Karbon Bağları Arasındaki Uzunluklar .....	17
Şekil 2.23 THC, CBN, CBD Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları .....	18
Şekil 2.24 Bazı Doğal Kannabinoid Örnekleri .....	19
Şekil 2.25 AEA ve 2-AG Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları .....	20
Şekil 2.26 CB1 ve CB2 Kannabinoid Reseptörlerinin Şematik Gösterimi Literatürden Adapte Edilmiştir .....	21
Şekil 2.27 2-AGE Bileşiğinin Kimyasal Yapısı .....	22
Şekil 2.28 NADA Bileşiğinin Kimyasal Yapısı .....	22
Şekil 2.29 OAE Bileşiğinin Kimyasal Yapısı .....	23

<b>Şekil 2.30</b> JWH-018 ve WIN55, 212-2 sentetik kannabinoid bileşiklerinin kimyasal yapısı.....	23
<b>Şekil 3.1</b> Hedeflenen (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevleri için önerilen reaksiyonların şematik diyagramı.....	29
<b>Şekil 3.2</b> Etil-1-naftil keton ve Propil-1-naftil keton bileşiklerinin kimyasal yapısı.....	30
<b>Şekil 3.3</b> Etil-1-naftil keton ve Propil-1-naftil keton semikarbazon bileşiklerinin kimyasal yapısı .....	30
<b>Şekil 3.4</b> 1-Propilnaftalin ve 1-bütılnaftalin bileşiklerinin kimyasal yapısı .....	31
<b>Şekil 3.5</b> 4-Etil- <i>N,N</i> -difenil-1-naftilamid, 4-propil- <i>N,N</i> -difenil-1-naftilamid, ve 4-butıl- <i>N,N</i> -difenil-1-naftilamid bileşiklerinin kimyasal yapısı .....	31
<b>Şekil 3.6</b> 4-Etil-1-naftoik asit, 4-propil-1-naftoik asit ve 4-bütıl-1-naftoik asit bileşiklerinin kimyasal yapısı .....	32
<b>Şekil 3.7</b> (4-Metil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid kimyasal yapısı .....	32
<b>Şekil 3.8</b> (4-Etil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid kimyasal yapısı .....	33
<b>Şekil 3.9</b> (4-Propil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid kimyasal yapısı .....	34
<b>Şekil 3.10</b> (4-Butil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid kimyasal yapısı.....	35
<b>Şekil 4.1</b> (4-Alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid sentezi .....	36
<b>Şekil 4.2</b> 5-Aminoizokinolin ve türevlerinin UV-Vis spektrumları .....	38
<b>Şekil 4.3</b> 5-Aminoizokinolin ve (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevlerinin DCM çözücüsündeki fotoluminesans spektrumları; numuneler 262 nm'de uyarılmıştır. ....	41
<b>Şekil 4.4</b> 5-Butil-1-aminoizokinolinin türevinin DCM deki ( $c = 1 \times 10^{-5}$ M) farklı dalga boylarında uyarılmış emisyon spektrumları.....	43
<b>Şekil 4.5</b> 5-Aminoizokinolin ve türevlerinin FT-IR spektrumları .....	45
<b>Şekil 4.6</b> (4-Metil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	51
<b>Şekil 4.7</b> (4-Metil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	52
<b>Şekil 4.8</b> (4-Etil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	53
<b>Şekil 4.9</b> (4-Etil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	54
<b>Şekil 4.10</b> (4-Propil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid $^1\text{H}$ NMRspektrumu.....	55
<b>Şekil 4.11</b> (4-Propil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	56
<b>Şekil 4.12</b> (4-Butil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid $^1\text{H}$ NMR .....	57
<b>Şekil 4.13</b> (4-Butil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	58
<b>Şekil 4.14</b> (4-Metil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid kütle spektrumu .....	59
<b>Şekil 4.15</b> (4-Etil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid kütle spektrumu .....	60
<b>Şekil 4.16</b> (4-Propil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid kütle spektrumu .....	61
<b>Şekil 4.17</b> (4-Butil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid kütle spektrumu.....	62

## SEMBOLLER LİSTESİ

<b>AEA</b>	: Anandamid, N-Araşidonoil Etanolamin
<b>CA</b>	: Karbonik Anhidraz
<b>CB1</b>	: Kannabinoid reseptör tip 1
<b>CB2</b>	: Kannabinoid reseptör tip 2
<b>2-AG</b>	: 2-Araşidonoil Gliserol
<b>DCM</b>	: Diklormetan
<b>DMF</b>	: Dimetilformamid
<b>DMSO</b>	: Dimetil Sülfoksit
<b>THF</b>	: Tetrahidrofuran
<b>HCl</b>	: Hidroklorik Asit
<b>İTK</b>	: İnce Tabaka Kromatografisi
<b>UV-Vis</b>	: Ultraviyole-Görünür Bölge Spektrofotometresi
<b>FL</b>	: Fotoluminesans Spektrometresi
<b>FT-IR</b>	: Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
<b>LC/MS</b>	: Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektrometresi
<b>NMR</b>	: Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>m</b>	: Multiplet
<b>s</b>	: Singlet
<b>t</b>	: Triplet
<b>FGI</b>	: Fonksiyonel grup iç değişimi
<b>IC50</b>	: Enzimin %50'sini İnhibe Eden İnhibitörün Molar Konsantrasyonu



## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

İnsanlık eski tarihlerde avlanıp yaşamını sürdürürken sonrasında tarım dönemine hızlıca geçiş yapmıştır [1]. Tarım, birçok bakteri, mantar ve virüsleri bir araya getirip insan yaşamının her alanında sağlığını tehdit etmeye başlamıştır. Bununla birlikte nüfusun artışı ve tarım arazilerinin gelişmesiyle yeni parazitlerin de ortaya çıkışı kolaylaştı. Nüfusun artmasıyla ve toprakların işlenmesiyle keneler, fareler, pireler, sivrisinekler çoğaldı. Böylelikle insanlar ile daha yakın olmaya başladılar. Zararlı hayvanların gelişi veba, sıtma tifüs, gibi ölümcül hastalıkları da beraberinde getirdi. Nüfusun artmasıyla birlikte kentleşmeler de çoğaldı. Böylelikle binlerce insanın yaşadığı şehirler çoğaldı, hastalıklar daha kolay ve hızlıca yayılmaya başladı. Meydana gelen mikrop ve parazitler sebebiyle bulaşıcı hastalıklar hızlıca ilerledi ve ölümler arttı. Bu sebeple sağ kalan insanlar, daha sakin kesimlere topluluktan uzak yerlere göç etmek zorunda kaldılar [2]. Sıtma mikrobu, özellikle tropikal iklim bölgelerinde olmak üzere tüm dünyada çok fazlaca görülen, yüzyıllar öncesinden beri bilinen ve her dönemde yaşayan insan topluluklarının sağlığını büyük ölçüde zarara uğratmış parazit hastalığıdır [3].

En küçük canlı olarak bilinen ve dünyadaki en zararlı olarak görülen Plasmodium parazitinin etki yelpazesi hala günümüzde bile hüküm sürmektedir. Sıtma mikrobu, her yıl yaklaşık olarak 600 milyon insanın vücudunu etkisi altına almakta ve milyonlarca Afrikalı bebeklerin canına kıymaktadır. Mikrop öyküleri anlatıcılarından Sir Macfarlane Burnet “Bütün bulaşıcı hastalıklar arasından farklılık ve çoğunluk açısından insanlara en büyük zararı veren şüpheli malarya olmuştur” demiştir

Yüzyıllar öncesinde Çin ve Hindistan başta olmak üzere sıtma hastalığı vardı. İlerleyen zamanlarda Mezopotamya, Yunan ve Hitit gibi uygarlıkların çökmesinde sıtma hastalığının neden olduğu bilinmektedir. Roma ve eski Yunan topluluklarında su kenarlarından ve bataklıklardan gelen ağır kokunun insanlar tarafından solunmasıyla hastalığın çıktığı ve yayıldığı düşünülürdü [4]. Makedonya Kralı Büyük İskender bile malarya hastalığına yakalanmış ve bu sebeple imparatorluk büyük kayıplar vermiştir

Tarihin başlangıcından beri sıtma hastalığı önemli sayıda insan kaybına neden olmuştur. Sıtma vakalarının fazlalığı savaş, kıtlık ve diğer salgınların önüne geçmiştir. İkinci Dünya Savaşına dek ölümlerin çoğu sıtma hastalığı yüzünden olmuştur. İnsanların doğaya sahip olma hırsı ile sıtma hastalığı daha çok yaygınlaştı. Nüfusun artışıyla birlikte daha fazla yiyecek üretme isteği ormanları bile tarım arazilerine dönüştürmeye başlamalarını arttırdı. Bu sebepten dolayı sıtma hastalığı daha fazla kitlelere yayıldı. Afrikalı çiftçiler patates ve nişasta ürünleri yetiştirmek amacıyla yağmur ormanlarını katlederek anofellerin hızla ürediği güneşin ısıttığı içleri su ile dolu çamurlu göllerin ortaya çıkmasına sebep oldular. Uç noktalardaki ağaçları bile kesen gemi imalatçıları, sivrisineklerin kolay çoğalabileceği bir alan oluşturdu. Bulaşıcı hastalığın nedeninin bataklıktan salgılanan kötü kokunun neden olduğuna inanılarak o zamanlarda kimse Roma'da bulunmak istemiyorlardı. Papalığın Romadan ayrılıp Avignon'a yerleşmesinin sebeplerinden biri de sıtma mikrobudur [1].

Sıtma, başlıca tropikal bölgelerde yaygın olarak görülmekle birlikte tüm dünyada etkili olan parazit hastalığıdır. Çok eski çağlardan bu döneme dek toplum sağlığını ileri boyutta tehdit altına almış bir hastalıktır [3]. Ortalama sıcaklığın 16 °C den yüksek seyrettiği zamanlarda anofel cinsi prazitler çoğalırdı. Sıcaklığın 18-27 °C olduğu yerler ise bu parazitlerin çoğalabilmeleri için bulunmaz bir alan olmaktadır [5].

Güneydoğu Asya'da maymunlar üzerinde rastlanan Plasmodium knowlesii parazitinin insanlarda enfeksiyona yol açtığı bulgularına rastlanmıştır. Sıtma mikrobu bir insandan başka bir insana dişi enfekte Anofel cinsi sivrisineğin sokmasıyla bulaşır, insandan insana doğrudan bulaşmaz. Daha önceden sıtma mikrobu taşıyan

bir taşıyıcıdan kan emip enfeksiyonu taşıyan sivrisinek, sağlıklı bir insanı ısırduğunda hastalık direkt bulaşmış olur. Sıtma mikrobu aynı zamanda hamile bir anneden bebeğe plasental yol ile veya doğum sırasında da geçebilmektedir [6]. Sıtma tedavisinde anti-palutik (anti-parazitik) ilaçlar kullanılır. Parazitin türü ve yaşam evresine göre ilaçların etkileri de farklı olmaktadır. Bazı eritrositler, doku evresinde yeterli etkiyi sağlayabilirken diğer evrelerde etkinlik yok denecek kadar az ya da olmamaktadır. Daha yüksek doz artışı yan etkileri doğuracağından dolayı, sıtma tedavisinde hangi evresinde hangi parazite karşı ilaç tedavisi uygulanması gerektiği iyi bilinmelidir [7].

Bu tez çalışmasında, 5-aminoizokinolin türevlerinin sentezlenmesi, karakterizasyonu, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin incelenmesi konusunda araştırmalar yapılmıştır. Sentezlenen 5-aminoizokinolin türevlerinin, günümüzde sıtma tedavisinde kullanılan kinolin türevi ilaçlara ek olarak yan etkileri daha düşük, iyileştirici etkisi ise yüksek olan yeni bir ilaç etken maddesi sentezlenmesi hedeflenmektedir.

Hazırlanan bu tez, toplamda 5 ana bölümden oluşmaktadır.

Bölüm 1: Giriş; Bu bölümde tez konusuna giriş ve tezin amacı hakkında bilgiler verilmiştir.

Bölüm 2: Literatür bilgisi; Bu bölümde tez konusu ve içeriği hakkında daha önceden yapılmış çalışmaların, yayınlanmış makalelerin araştırılması yapılmıştır.

Bölüm 3: Bu bölümde tez aşamasında kullanılan sarf malzemeler ve cihazlar hakkında bilgiler verilmiş olup, deneysel kısımda çalışmanın aşamalarından bahsedilmiştir.

Bölüm 4: Bu bölümde deneysel sonuçlara ilişkin verilerin spektroskopik, antimikrobiyal ve fizikokimyasal açıdan değerlendirilmeleri yapılmıştır.

Bölüm 5: Son bölümde ise sonuç ve tartışmaya yer verilmiştir.

## BÖLÜM 2

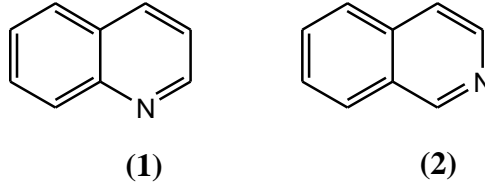
### GENEL VE TEORİK BİLGİLER

#### 2.1 Kinolinler

##### 2.1.1 Kinolinlerin Genel Özellikleri

Kinolinler,  $C_9H_7N$  moleküler formüle sahip, molekül ağırlığı 129,16 g/mol olan, kaynama noktası 239 °C olarak bilinen heterosiklik aromatik organik bir bileşiktir [8]. Piridin ile kaynaşmış benzen halkası olarak karakterize edilir. Kinolin ayrıca, benzo [b] piridin benzopiridin ya da azanaftalinler olarak da bilinir. Kinolinler, nem çekici (higroskopik), keskin kokulu sarımsı yağlı bir sıvıdır. Suda az çözünür, alkol ve eter gibi birçok organik çözücüde çözünebilirler [9].

Alman kimyager Runge, 1834 yılında kinolin (Şekil 2.1.1), 1885 yılında ise izokinolini (Şekil 2.1.2) kömür katranından doğal olarak ilk defa izole etmiştir. Cinchonamine alkaloidinin yüksek sıcaklıkla parçalanması ile ayrıştırılan madde, kinin bileşiğinin yapısına benzediği için kinolin ismini almıştır [10].



Şekil 2.1 Kinolin (1) ve izokinolin (2) bileşiklerinin kimyasal yapısı [10]

Doğada kinolin türevleri pek çok bitkide bulunur. Kınakına ağacının kabuğundan izole edilen kinin ve türevleri doğal kinolin bileşikleridir. Kinolinin bir başka türevleri olan klorokin ve amodiakin sıtma hastalığı tedavisinde, siyanin ise boyar madde olarak kullanılan yapay bileşiklerdir [11].

Kinolin ve türevlerinin sıtma önleyici anti-malaryal [12], anti-tümör [13], kemoterapik aktivite [14], anti-bakteriyel [15], glukagon ve kanabinoid reseptörü

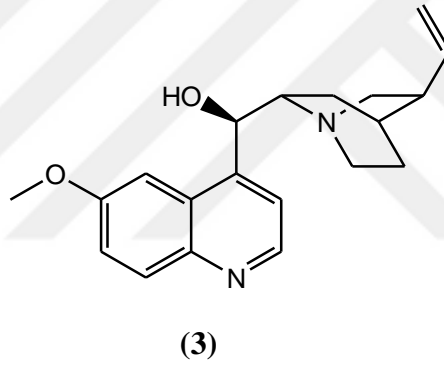
[16] anti-protozoal [17], 8-hidroksikinolin türevlerinin mantar ve bitki öldürücü [18], anti-kanserojen [19] etki gösterdiği literatürde rapor olarak sunulmuştur.

## 2.2 Kinolinlerin Kullanım Alanları

### 2.2.1 Sağlık Alanında Kullanımı

Kinolin ve türevleri büyük bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip olmaları sebebiyle özellikle tıp alanında yoğun araştırmalara konu olmaktadır. Kinolin ve türevlerinin sentezi üzerine birçok çalışmalar mevcuttur.

Birkaç yüzyıl öncesinde Cinchona (kınakına) ağacının kabuklarından sıtma mikrobunun yok edilmesinde kullanılmıştır. Sonrasında kınakına ağacının yapı taşları incelenmiş ve en önemli bileşenin kinin olduğu görüşüne varılmıştır. (Şekil 2.2.3)



Şekil 2.2 Kinin bileşiğinin (3) kimyasal yapısı [11]

### 2.2.2 Tarımsal Alanda Kullanımı

Kinolinler aynı zamanda özel kimyasallar için ara ürün olarak kullanılır. Örneğin pestisit ana maddesi olan 8-hidroksikinolin'e başlangıç maddesi olarak şelat ajan görevinde kullanılmaktadır [20]. Zararlı otların mücadelesinde herbisit olarak 7-klorokinolin kullanılmakta olup, çevre kirliliğini en aza indirdiği için avantajlıdır. Ditiyokarbamik asidin yer değiştiren kinolin esterleri ise yabancı ot öldürücü etkiye sahip oldukları sonucuna varılmıştır. Etkili birer fungusit olan 8-hidroksikinolin'in bakır tuzları ve kinolin karbamat türevlerinden de haşere ilacı olarak tarım alanında faydalanılmaktadır [21]. Kinolin ve türevleri, sağlık alanının dışında, oksitleme inhibitörü, anti-oksidan, metalürji, tarım kimyasal ilaçları, katalizör, polimer

maddesi, boya ve analitik reaktif gibi birçok alanda da yaygın olarak kullanılmaktadır [22].

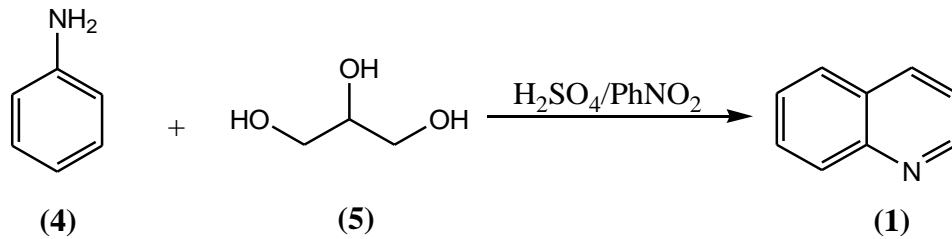
### 2.2.3 Boya Endüstrisinde Kullanımı

Boya endüstrisinde sıkça kullanılan kinolin türevleri mevcuttur. Bunlardan en önemlisi 2-(2-kinolinil)-1,3-indandion bileşiği olan kinolin sarısıdır. Kinolin sarısı, gıda boyalarında, tekstil alanında ve verniğin renklendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.

## 2.3 Kinolin Sentez Yöntemleri

### 2.3.1 Skraup Kinolin Sentezi

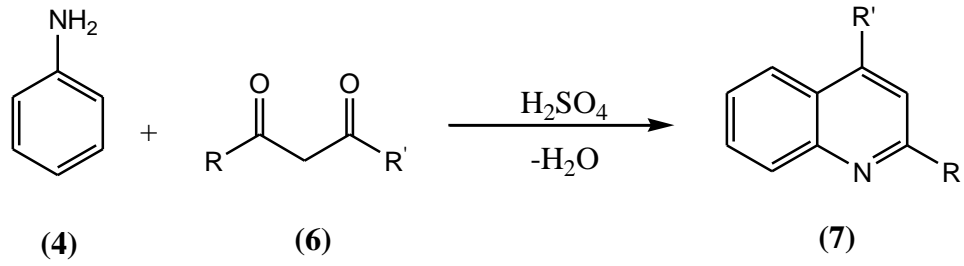
Kimyager Zdenko Hans Skraup (1850-1910) tarafından sentezlenmiş, kinolin sentez metodlarından en yaygın kullanıma sahiptir [23]. Asıl Skraup reaksiyonunda anilin ve gliserinin derişik sülfirik asit ve oksitleyici bir maddeyle birlikte 130 °C'de ısıtılıp kinolin sentezlenir [24]. Reaksiyonun daha hızlı gerçekleşmesi için katalizör olarak demir sülfat kullanılır. Reaksiyonda ilk önce derişik sülfirik asitin gliserin ile dehidrasyonu sonucu akrolein oluşur. Bunun aniline katılmasından sonra aromatikleşme sonucunda kinolin oluşur [25].



Şekil 2.3 Skraup Kinolin Sentezi [25]

### 2.3.2 Combes Kinolin Sentezi

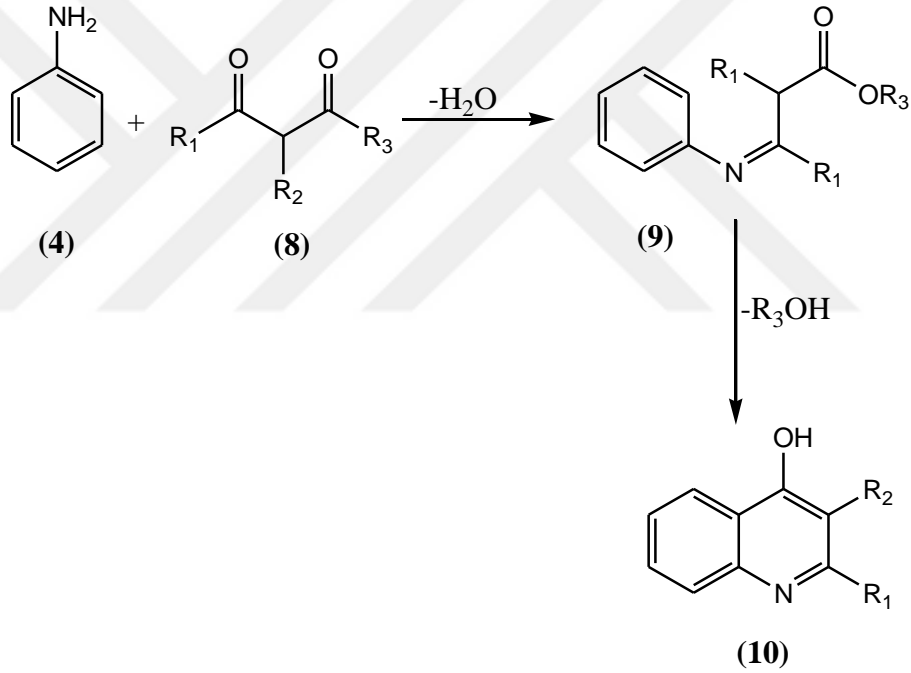
Reaksiyon ilk olarak Combes tarafından 1888 yılında sentezlenmiştir. Bir Schiff bazının halka açılma reaksiyonundan sonra oluşturmak üzere β-diketonlarla süstitüe olmayan anilinlerin kondensasyona uğradığı bir reaksiyonudur [26].



Şekil 2.4 Combes Kinolin Sentezi [26]

### 2.3.3 Conrad-Limpach Sentezi

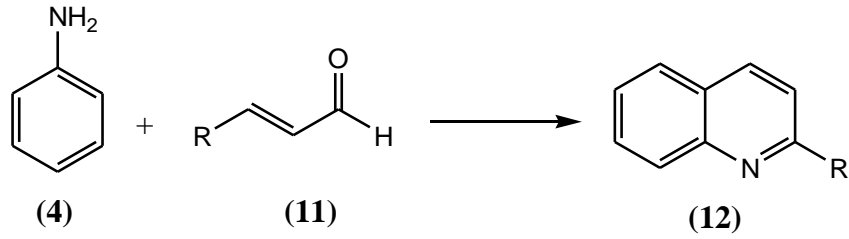
Bu reaksiyon 1887'de Max Conrad ve Leonhard Limpach tarafından sentezlenmiştir [27].  $\beta$ -ketoesterler ile anilinın bir Schiff baz aracılığı ile 4-hidroksikınon açığa çıkardığı kimyasal reaksiyondur [28].



Şekil 2.5 Conrad-Limpach Sentezi [28]

### 2.3.4 Doebner-Miller Reaksiyonu

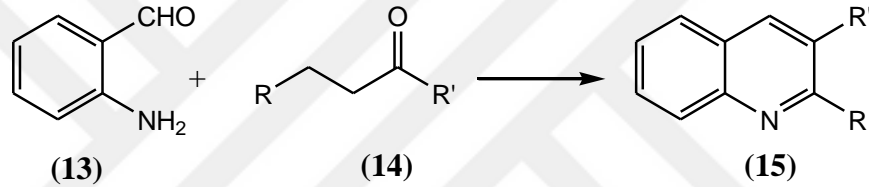
Bu reaksiyon ünlü kimyagerler Zdenko Hans Skraup, William Miller ve Oskar Doebner tarafından sentezlenmiştir. Bu reaksiyonlar  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiği anilin ile aldol kondensasyonu formunda hazırlanmıştır. Reaksiyon skandiyum(III) triflat ve kalay tetraflorür gibi Lewis asitleri ve perklorik asit, p-toluen sülfonik asit ve iyot gibi Brönsted asitleri ile katalizlenir [29].



Şekil 2.6 Doebner-Miller Reaksiyonu [29]

### 2.3.5 Friedländer Sentezi

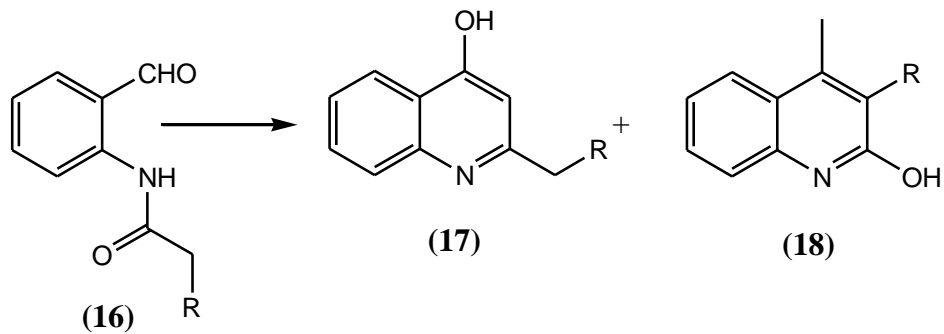
Alman kimyacı Paul Friedländer, 1883 yılında 2-aminobenzaldehit ile keton bileşiklerinden kinolin ve türevlerini sentezlemeyi başarmıştır. Bu reaksiyon, trifloroasetik asit, toluensülfonik asit, iyot gibi Lewis asitlerinin katalizör olarak kullanılmasıyla oluşur [30].



Şekil 2.7 Friedländer Sentezi [30]

### 2.3.6 Camps Kinolin Sentezi

Bu reaksiyon, hidroksil iyonu kullanılarak orto-açilaminoasetofenonun iki farklı hidroksi kinoline (ürün A ve B) dönüşmesiyle oluşur [31].

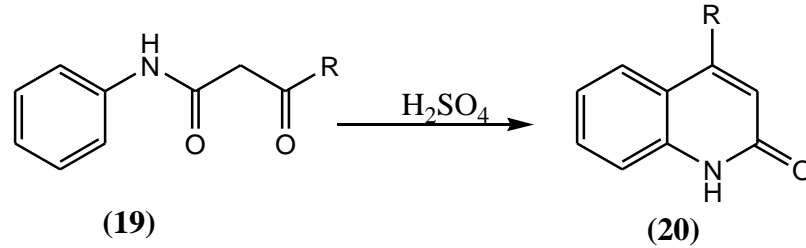


Şekil 2.8 Camps Kinolin Sentezi [31]



### 2.3.7 Knorr Kinolin Sentezi

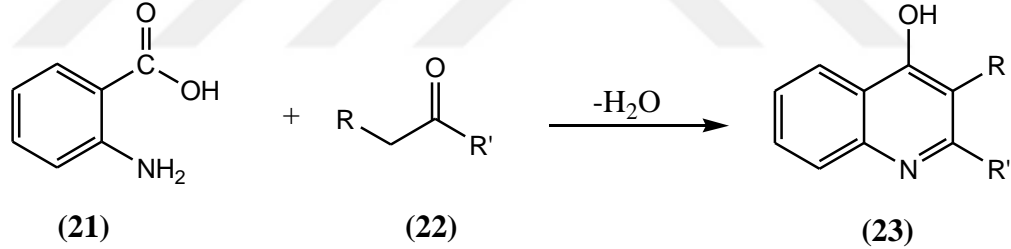
Bu reaksiyon Alman kimyager Knorr tarafından 1886 yılında sentezlenmiştir.  $\beta$ -ketoanilini sülfirik asit ile birlikte kullanılarak molekül içi tepkime oluşturup 2-hidroksikinoline dönüştürmeyi başarmıştır [32].



Şekil 2.9 Knorr Kinolin Sentezi [32]

### 2.3.8 Niementowski Kinolin Sentezi

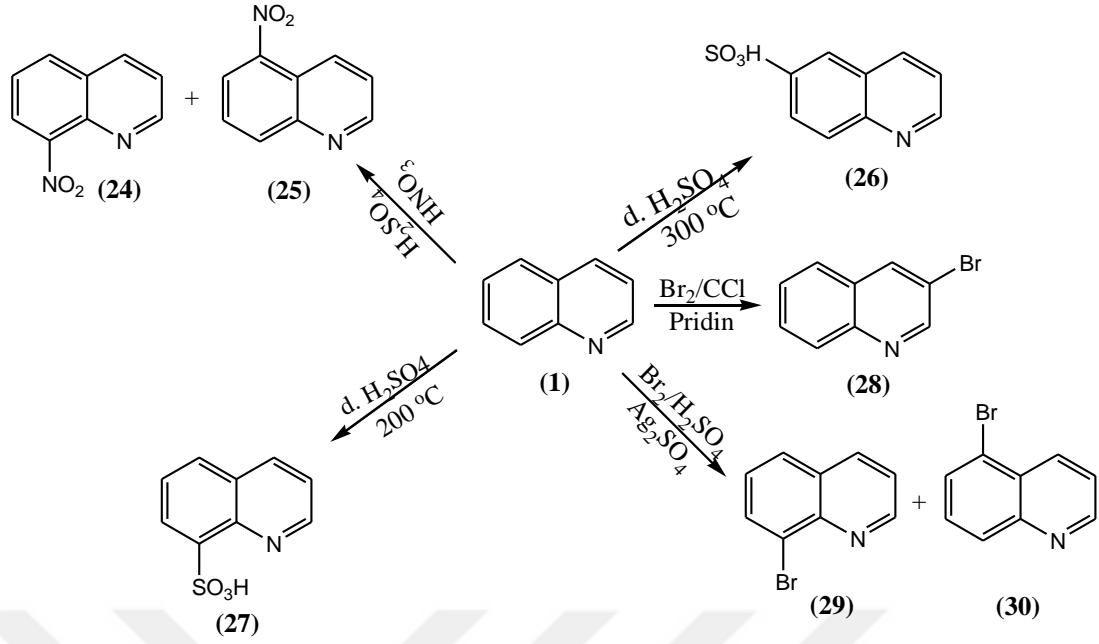
Rus kimyager Niementowski tarafından 1894 yılında sentezlenmiştir. Antranilik asitler ile keton ya da aldehitleri tepkimeye sokarak  $\gamma$ -hidroksikinolin ve türevlerini sentezlemeyi başarmıştır [33].



Şekil 2.10 Niementowski Kinolin Sentezi [33]

## 2.4 Kinolinlerin Reaksiyonları

Kinolin bileşiklerinin yapılarında yer alan piridin halkası nükleofilik yer değiştirmelere meyilli ilken, benzen halkası ise elektrofilik yer değiştirmelerde etkili olmaktadır. Bazı önemli kinolin reaksiyonları aşağıda gösterildiği gibidir;



Şekil 2.11 Bazı Önemli Kinolin Reaksiyonları

## 2.5 Anti-malaryal İlaçların Etkileri

Sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlar, yapılarına ve aktivitelerine göre sınıflandırılır [34]. Plasmodium parazitlerinin etki mekanizması eritrositlere yönelikken, kinolin ve türevlerinin etkisi ise sıtma parazitinin sahip olduğu Hem Polimeraz enzimi üzerinden gerçekleşir. Parazit, eritrositlerde yer alan hemoglobini parçalayıp toksik bir yan ürün oluşturur. Açığa çıkan bu yan ürün, sıtma parazitinin sahip olduğu hem polimeraz enzimi aktivitesi ile toksik olmayan sıtma pigmentine çevirir. Kinin, klorokin gibi ilaçlar, sıtma parazitinin Hem Polimeraz enzimini engelleyerek paraziti öldürmektedir [35]. Prietamin veya sulfadoksin gibi anti-folat içeriğe sahip olan ilaçlar, sıtma parazitinin Dihidropteroat Sentaz (DHPS) ve Dihidrofolat Redüktazı (DHFR) engelleyerek etki ederler [36]. Sıtma parazitinin folat sentez yolu inhibe edildiğinde, Plasmodium da DNA eşleşmesi engellenmiş olur [37].

## 2.6 Sıtma Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Yan Etkileri

### 2.6.1 Kinin

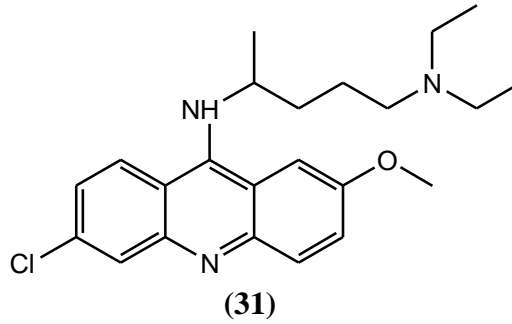
Kınakına ağacının kabuklarından elde edilen kınakına alkaloidlerinden birisi olup, geçmişte sıtma tedavisine karşı uygulanan tek doğal ilaçtır. Daha sonra, daha etkili ve daha az toksik olan sentetik sıtma ilaçlarının üretilmesiyle kinin popülerliğini

yitirmiştir. Son yıllarda kinin tekrar popülerliğini kazanmaya başlamıştır. Bunun sebebi, sentetik ilaçlara karşı direnç artmasıdır [38].

Kinin (Şekil 2.2), tüm parazit türleri için etkili bir şizontosittir. İlacın kanda kalış süresinin kısa oluşundan dolayı gametositlere etkisi yeterli değildir. Bu sebeple korunmada etkili bir ilaç değildir. Doku formlarına ve sporozoitlere etkisi yoktur. Genel olarak klinik atak tedavisinde kullanılır. Kinin, uygun dozajlarda enjekte edilmesi durumunda çok etkili bir ilaçtır. Buna rağmen yan etkileri açısından dikkatli olmak gereklidir. Bazı hastalarda normal dozlarda bile kulak çınlaması, baş dönmesi, bulanık görme gibi yan etkiler verebilir. Ancak ilaç tedavisi kesilince bu şikayetler kaybolur. Damar içine ani ve hızlı şekilde verilmesi tansiyonu düşürür ve hasta şok haline geçebilir. Bu yüzden serum içinde damar yolu ile verilmesi gerekir [39].

### 2.6.2 Mepakrin

Mepakrin (Şekil 2.12) 1930'larda anti-malaryal ilaç olarak onaylandı. Geçmiş yıllarda sıtma hastalığının tedavisinde kullanılan etkili bir şizontosittir. Anti-protozal, anti-romatizmal ve intraplevral sklerozan alanlarında kullanılmaktadır. Vücutta birikim yaparak etkisini yavaşça gösterir. Yan etkilerinin çok fazla olması kullanım değerini düşürmüştür. Bu nedenle günümüzde sıtma tedavisinde kullanımı gerekli görülmemektedir [40].

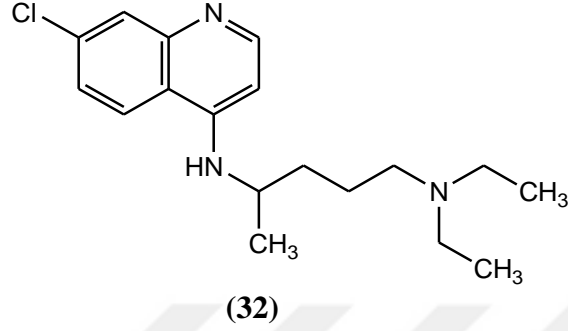


Şekil 2.12 Mepakrin (31) bileşiğinin kimyasal yapısı [40]

### 2.6.3 Klorokin

Klorokin (Şekil 2.13), 1934 yılında Alman kimyacı Hans Andersag tarafından bulunmuştur [41]. Klorokin, 4-Aminokinolinler grubunun çok tanınan ve yaygın biçimde kullanılan bir türüdür [42]. Klorokin, uygun dozajlarda verildiğinde tüm

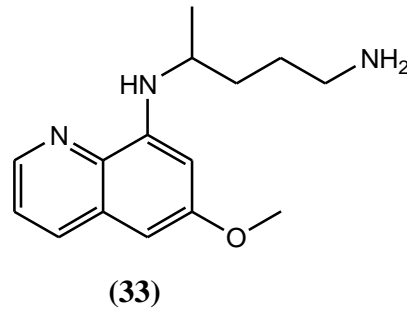
parazitlerde olumlu sonuçlar verir. Toksisitesi düşüktür. Uygun dozla verildiği takdirde yan etkisi görülmemektedir. Klorokinin aşırı dozda verilmesi çok tehlikelidir. Yan etkileri olarak baş ağrısı, uyuşukluk, görme bozuklukları, bulantı ve kusma, kardiyovasküler çöküş, nöbet ve ani solunum ve kalp durması gibi komplikasyonlar görülebilir [43].



Şekil 2.13 Klorokin (32) bileşiğinin kimyasal yapısı [43]

#### 2.6.4 Primakin

Primakin (Şekil 2.14), 1946 yılında yapılan yapay sıtma ilaçlarındandır. 8-Aminokinolinler grubu üyesidir. Primakin, plasmodium ovale ve plasmodium vivax parazitlerine karşı güçlü bir şizontositir [44]. Toksik etkisinin yüksek olması sebebiyle uzun süreli kullanım için uygun değildir. Parazitin eritrosit evresinde etkisi çok zayıf olmasından dolayı etkiyi arttırmak için gerekli yüksek dozlara çıkılamaz. Bu yüzden de klinik atak tedavisinde tek başına kullanılmaz [45]. Normal dozda yan etkisi görülmemekle beraber, doz alımı arttırıldıkça bulantı, kusma, mide krampları gibi komplikasyonlar görülebilir [46].

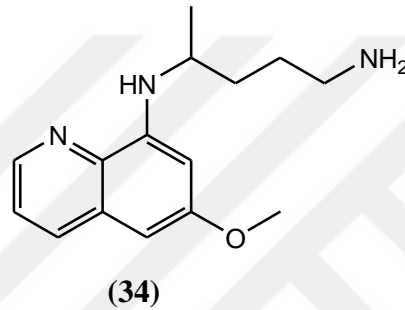


Şekil 2.14 Primakin (33) bileşiğinin kimyasal yapısı [44]

### 2.6.5 Proguanil

1945 yılından beri kullanılan proguanil (Şekil 2.15), falsiparium türünde çok güçlü etkiye sahiptir. Etkili bir koruma şizontositidir. Tüm türlere olumlu etki vermesine rağmen, hızı çok yavaştır. Bu nedenle atak tedavisinde kullanılmaz. Genellikle klorokin ya da atovakuon ile birlikte kullanılır [47].

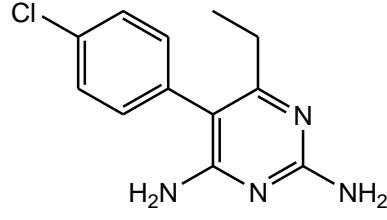
Proguanil kolay bulunabilir ve toksitesinin azlığından dolayı sıtmanın etkili ve popüler ilaçlarından. Diare, kabızlık, saç döküntüsü ve kaşıntı gibi yan etkiler görülebilir [48]. En büyük dezavantajı ilacın diğer ilaçlara direnç göstermesidir. Bu nedenle özenli kullanılmalıdır.



Şekil 2.15 Proguanil (34) bileşiğinin kimyasal yapısı [47]

### 2.6.6 Primetamin

Primetamin (Şekil 2.16), 1952 yılında keşfedilmiş, 1953 yılında da tıpta kullanılmaya başlanmıştır [49]. Primetamin, plasmodium falciparum'a karşı, aynı zamanda plasmodium vivax'a karşı da aktiftir [50]. Tüm parazitlere karşı güçlü bir etkiye sahiptir. Etkisi yavaştır ve bundan dolayı da klinik atak tedavisinde kullanımı düşüktür. Haftalık olarak uygulanan düşük dozlarla etkili bir koruma sağlanır. Yan etkileri arasında gastrointestinal rahatsızlık, ciddi alerjik reaksiyonlar ve kemik iliği baskılanması gibi komplikasyonlar yer almaktadır [51].

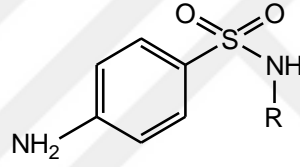


(35)

Şekil 2.16 Primetamin (35) bileşiğinin kimyasal yapısı [51]

### 2.6.7 Sulfonamid

Sulfadiazine, Sulfadoxine, Sulfalene, Dapsone ve Acedapsone bu grubun sıtma hastalığında kullanılan türlerinden bazılarıdır. Sulfonamidlerin (Şekil 2.17) hastalık sürecine etkisi yavaştır. Bu yüzden akut ataklarında tek başına kullanılmaz. İlacın daha iyi etki edebilmesi için kininle beraber enjekte edilir. Plasmodium falsiparum dışındaki diğer türlere etkisi çok zayıftır.

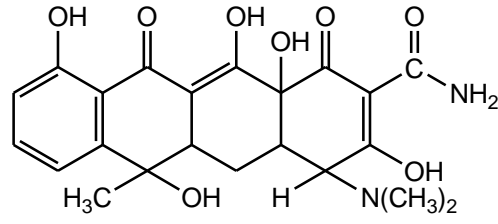


(36)

Şekil 2.17 Sulfonamid (36) bileşiğinin kimyasal yapısı

### 2.6.8 Tetrasiklinler

Sıtma tedavisinde kullanılan başlıca türleri, tetrasiklin, toksisiklin ve minosiklidir. Tetrasiklinler (Şekil 2.18) klasik sıtma ilaçlarına direnç kazanmış plasmodium falsiparumun akut tedavisinde kullanılır. Genellikle kinin ve türevleri ile birlikte kullanılır. Sindirim sistemi, cilt, karaciğer gibi yapılarda çeşitli negatif yan etkiler gösterebilir [52].

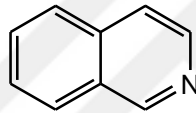


(37)

Şekil 2.18 Tetrasiklin (37) bileşiğinin kimyasal yapısı [52]

## 2.7 İzokinolin

Heterosiklik aromatik bir organik bileşik olan izokinolin (Şekil 2.19) pridin ile kaynaşmış benzen halkasından oluşur [53]. Suda çözünürlüğü düşük olup, etanol, dietil eter, aseton gibi organik çözücülerde çözünen higroskopik bir sıvıdır. 1885 yılında Hoogewerf ve van Drop tarafından kömür katranından izole edilmiştir [54]. 2-Benzanin olarak da adlandırılır.



(2)

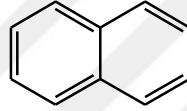
Şekil 2.19 İzokinolin (2) bileşiğinin kimyasal yapısı [53].

## 2.8 Naftalin

### 2.8.1 Naftalin Bileşiği Hakkında Genel Bilgiler

Naftalin (Şekil 2.20),  $C_{10}H_8$  kapalı formülüne sahip, karakteristik kokuya sahip beyaz kristal görünümlü polisiklik aromatik hidrokarbondur. Naftalin'in yapısı birbirine kaynaşmış benzen halkalarından oluşur [55]. 1820 li yılların başında maden kömürlerinin damıtılması sonucunda orta ve ağır yağlardan ayrıştırılarak elde edilmiştir. Naftalin, katı beyaz ve buharlaşabilen bir maddedir. Kömür ve petrol gibi fosil yakıtlar doğal olarak naftalin içerir. Temelde PVC plastiklerinin içeriğinde kullanılırlar da naftalinler günümüzde genellikle toz olarak kullanılmaktadır [56]. Ayrıca boyacılıkta, sanayide, böcek kovucuların üretiminde ve eczacılık ürünleri alanında da kullanımı yaygındır. Temizlik malzemesi olarak yoğun şekilde kullanılmaktadır [57]. Ayrıca naftalin, tüm dünyada arıcılar tarafından peteklerin

saklanması esnasında peteklerin büyük balmumu güvesine karşı (*Galleria mellonella*) korunması amacıyla kullanılmaktadır [58]. Süblimleşen naftalini tenefüs edilmesi sonucunda alyuvarlar zarar görmektedir. Uluslar arası Kanser Araştırma Ajansı kayıtlarına göre, hayvanlarda ve insanlarda kanser etkisi gösterdiği bilinmektedir. 2008 yılından beri Avrupa’da güve ilacı olarak kullanılan tablet naftalinlerde dahil olmak üzere tüm naftalin çeşitlerinin kullanımı yasaklanmıştır [59]. Yüksek dozda naftaline maruz kalmak, kan hücrelerinde haemolytic anaemia denilen rahatsızlığa yol açmaktadır. Göz, deri ve mukoza mebranlarda tahrişe neden olur. Sıkça görülen bulgular ağız yoluyla alımda karşılaşılmıştır. Solunum ve deri teması ile de ortaya çıkabilir. Naftalinin uzun süre etkisi altında kalındıktan sonra, aşırı terleme, şiddetli baş ağrısı, gözde görme kaybı, mide bulantısı, kusma, anemi gibi koplikasyonlar meydana gelebilir [60].

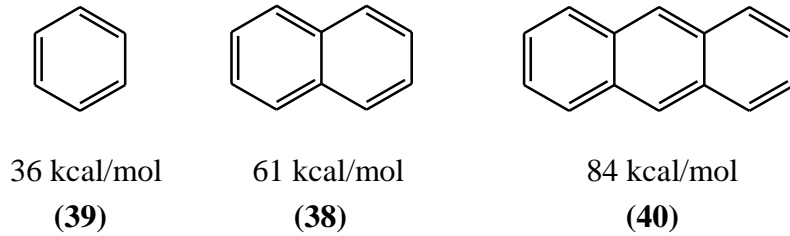


(38)

Şekil 2.20 Naftalin (38) bileşiğinin kimyasal yapısı [55]

### 2.8.2 Naftalin Bileşiğinin Genel Yapısı

Benzen halkasında görüldüğü gibi, çok halkalı aromatik bileşiklerde kendilerine karşılık gelen  $\pi$ -elektronlarının lokalize olduğu hayali polienlerden daha kararlıdırlar. Örnek olarak bazı aromatik bileşiklerin rezonans enerjileri kcal/mol cinsinden şöyledir;

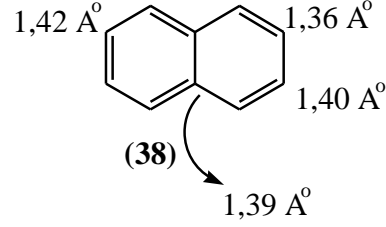


Şekil 2.21 Bazı aromatik bileşiklerinin kcal/mol cinsinden rezonans enerjileri

Pek çok aromatik halkalı bileşiğin rezonans enerjisi, taşıdığı benzen halkasının rezonans enerjilerinin toplamından daha azdır. Benzen halkasındaki  $\pi$ -elektronlarının



halka etrafında düzgün bir biçimde dağılmasından dolayı karbon-karbon bağ uzunlukları aynıdır. Fakat bunun aksine birçok halkalı aromatik bileşiklerin karbon-karbon bağ uzunlukları aynı değildir [61]. Naftalin molekülünde de karbon bağları arasındaki uzunları (Şekil 2.22) de verilmiştir.



Şekil 2.22 Naftalin molekülündeki (38) karbon bağları arasındaki uzunluklar [61]

## 2.9 Kannabinoidler

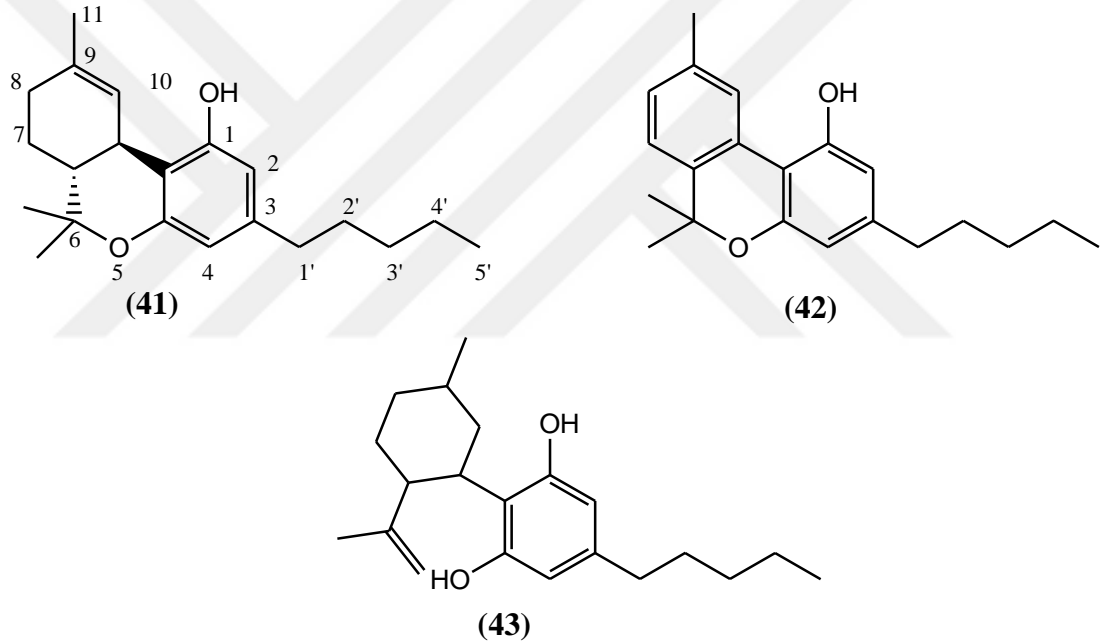
### 2.9.1 Kannabinodilerin Tarihi

Kannabis kullanımı çok eski tarihlere dayanır. Sarhoşluk, sersemlik hali ve keyif verici etkisinden başka birçok alanda hammadde olarak kullanılır. Kannabis bitkisi, tarihte genellikle psikolojik tedavi gören hastaların iyileştirilmesinde kannabis bitkisinden yararlanılmaktadır.

Dünyanın bilinen en eski psikoaktif maddelerinden biri olan Hint keneviri (Cannabis Sativa) bitkisidir. Dünya da ilk olarak Hindistan'da sarhoş edici içki olarak Hindu kültürünün bir parçası olmuştur. Çin'de ise kıyafet ve ilaç yapımında kullanılmıştır. Kral Shen Nung yüzyıllar öncesinde kannabisin malarya ve romatizmal hastalıklarına karşı olumlu sonuç verdiğini söylemiştir [62]. Günümüzde analjezik, anti-konvulsan, anti-emetik ve iç göz basıncı düşürücü etkisinin yanı sıra multiplskleroz, epilepsi, Alzheimer, Parkinson, Huntington gibi birçok hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [63]. Yüksek miktarlarda alınması sonucunda görmede bozukluklar ve halüsinasyonlar yaşama gibi nörolojik sonuçların doğduğu saptanmıştır.

Keyif verici maddeler, santral sinir sistemde kendisini göstermeye başlar, beynin işlevini farklılaştırarak hafıza kaybı ve değişen davranış bozukluklarına sebep olmaktadır [64]. Kannabinoidler G<sub>i</sub> protein birbirine bağlanmış reseptör ileticiler aracılığı ile beynin merkezine uyarı gönderen psikoaktif maddelerdir. Bunlar, CB1 ve CB2 adı verilen reseptörler yoluyla vücudun büyük bir bölümünü etkisi altına alır.

Kannabinoid üç ana grupta sınıflandırılır. Bunlar, doğal kannabinoidler, endokannabinoidler ve sentetik kannabinoidlerdir. Halk dilinde esrar olarak bilinen Hint keneviri bağımlılık yapan bir bitki gibi görünse de yüzyıllar öncesinden bugüne kadar kullanılan en eski tedavi edicilerdendir. 1899 yılında esrar reçinesinden kannabinoid elde edilmiştir [65]. CB1 ve CB2 kannabinoid reseptörlerinin ve doğal kannabis olan ( $\Delta^9$  - THC, tetrahidrokannabinol) un keşfinden sonra sağlık alanında kullanılmak üzere pek çok reseptör bileşikleri üretilmiştir. Kannabis bitkisinde bulunan 483 değişik kimyasal bileşen mevcuttur. Bunlardan en göze çarpan ve özel olan kannabinoidlerdir. Bunlardan.  $\Delta^9$ - tetrahidrokannabinol (Şekil 2.23 41) en etkili bileşiktir [66]. 1930 yılında kannabinoidlerden kannabinol (CBN Şekil 2.23 42) ve kannabidiol (CBD Şekil 2.23 43) izole edildi [67].

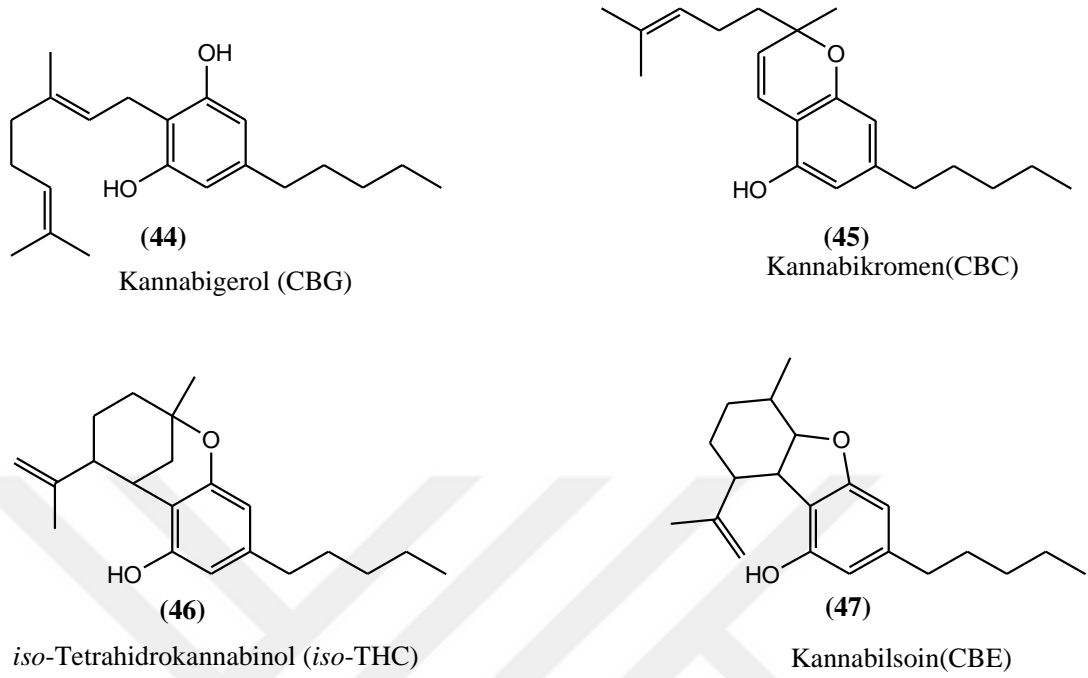


Şekil 2.23 THC (41), CBN (42), CBD (43) bileşiklerinin kimyasal yapıları [66]

## 2.9.2 Doğal Kannabinoidler

Fitokannabinoidler, 21 karbonlu bir alkoloid içerirler. Doğal kannabinoidlere en güzel bilinen örnek  $\Delta^9$ -tetrahidrokannabinol (THC Şekil 2.23 41), esrarın ana aktif bileşenidir. Bunlara ek olarak, Kannabis Sativa-rudensis-indica, Ekinezya angustifolia-pallida-purpurea, Helichrysum umbraculigerum doğal kannabinoidlere

örnektir [68]. Bunlar, doğrudan bitki üzerinden sentezlenir. Birçok kannabinoid kenevir bitkisinden izole edilmiştir. Bunlardan bazıları (Şekil 2.24) de gösterilmiştir.

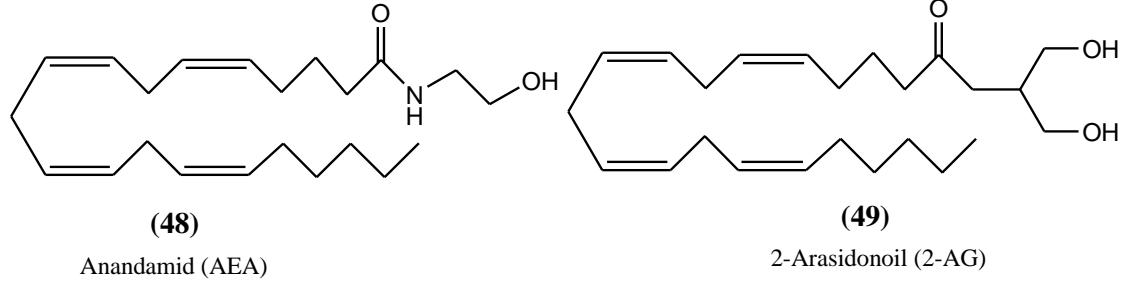


Şekil 2.24 Bazı doğal kannabinoid örnekleri [68]

### 2.9.3 Endokannabinoidler

Endojen kannabinoidler veya endokannabinoidler vücutta üretilen maddelerdir [69]. 1988 yılında esrarın etken ana madesi olan tetrahidrokannabinol'un sıçanların beyinde olası bir reseptör proteininin var olduğunu keşfetmiş, bir bağlanma bölgesi olduğunu öngörmüşlerdir [70]. Endokannabinoidlerin işlevinin anlaşılmasında önemli olan nokta, endokannabinoid sistemin hücre içi kalsiyum seviyelerinde artış olduğu ve bu artışa yanıt olarak talep üzerine endokannabinoidler üretilmesidir. 1990 yılında ilk kannabinoid reseptörü CB1 klonlanmıştır. Kannabinoid reseptörlerinin klonlanmasından sonra araştırmacılar, bu reseptörleri aktif hale getiren endojen ligandlar aramaya başlamışlardır. 1992 senesinde domuz beyinde bulunan endojen bir yağ yapısına sahip olan ve CB1 reseptörüne bağlandığı tespit edilen yapı keşfedilmiştir. Bu yapıya içerisinde var olan "amid" ve keyif verici anlamına gelen "Ananda" kelimelerinin bileşimi olan "Anandamid, N-Araşidonoil Etanolamin (AEA)" (Şekil 2.25 48) ismi verilmiştir. Anandamid'in keşfinden birkaç yıl sonra "2-

araşidonoil gliserol (2-AG)’’(Şekil 2.25 49) ikinci endojen ligand olarak keşfedilmiştir [71].

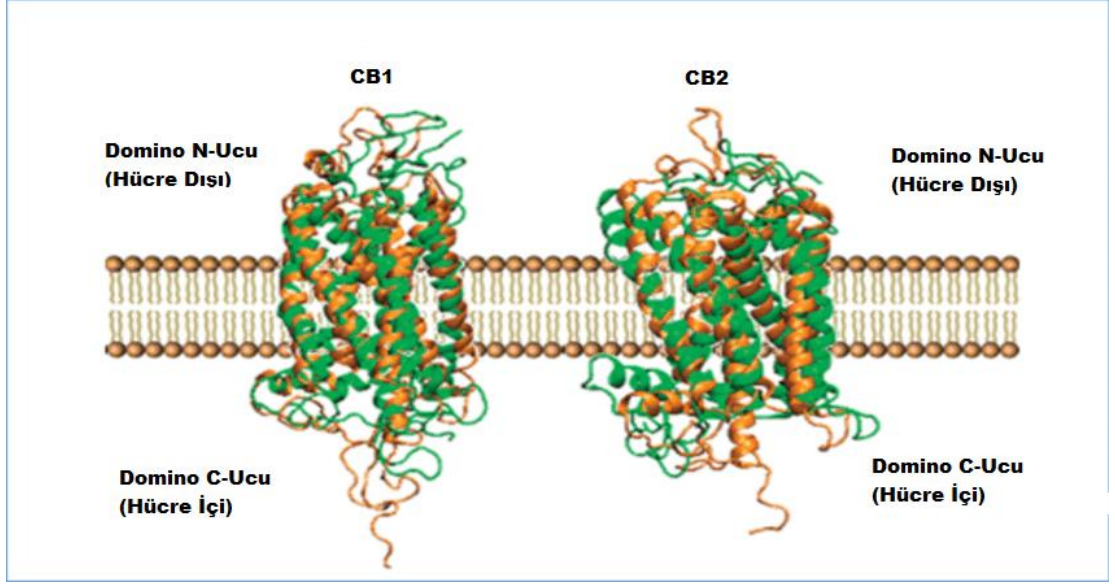


Şekil 2.25 AEA (48) ve 2-AG (49) bileşiklerinin kimyasal yapıları [71]

#### 2.9.4 Kannabinoid Reseptörleri

Kannabinoid reseptör sistemi, vücudumuzda iştah kontrolü, ağrı, memnuniyet duygusu, nörolojik sistem, immün sistem gibi fiziksel olayların düzenlenmesini sağlar [72]. Kannabinoid sistemin en önemli parçası reseptörlerdir. İki tip reseptör vardır. Bunlar, CB1 ve CB2 reseptörlerdir. CB1 reseptörü anti-konvulsan ve öforik etki, CB2 reseptörü ise inflamatuvar etkilerin ortaya çıkmasından sorumludur. Bu reseptörler, G proteinine bağlı olarak adenil siklaz aktivitesini baskırlar. CB1 reseptörü, merkezi sinir sisteminde, CB2 reseptörü de bağışıklık sisteminde yoğun olarak bulunurlar [73].

Sıçan da var olduğu keşfedilen CB1 reseptörü aynı zaman da insan ve fare dokularından da klonlanmıştır. CB1 reseptörü, beyinde yüksek oranda fakat hücrelerde daha az oranda periferel doku bulundurulur. CB2 reseptörü ise bağışıklık sisteminde ve periferel dokularda daha yaygın bulunduğu gibi beyinde de tespit edilmiştir.(Şekil 2.26) CB2 reseptörü makrofajlardan klonlanmıştır [74].



**Şekil 2.26** Reseptör CB1 ve reseptör CB2 nin şema gösterimi literatürden adapte edilmiştir [74]

### 2.9.5 *N*-Araşidonoil Etanolamin (Anandamid, AEA)

Anandamid (Şekil 2.25 48) 1992 de ilk olarak Raphael Mechoulam ve çalışma arkadaşları tarafından beyinde anarşidonik asitten üretilmiş ve adlandırılmıştır [75]. Yapılan araştırmalar sonucunda domuz yavrularında yüksek yağlı diyet beslenme beyindeki anandamid seviyesini etkilediğini gösterirken [76] farelerde ise karaciğerlerindeki lipogenezin yükselmesiyle anandamid seviyesinin arttırdığı tespit edilmiştir. Bu da kemirgenlerde obezitenin gelişiminde anandamid'in etkisinin olduğunu göstermektedir [77]. Anandamidin etkileri merkezi sinir sisteminde ve bağışıklık sisteminin işlevinde yer almaktadır. Merkezi sinir sisteminde CB1, periferel sinir sisteminde ise CB2 kannabinoid reseptörleri ile işlev görmektedir. Anandamid, beslenme davranışlarının düzenlenmesi, motivasyon ve memnuniyet duygusunun oluşumunda rol oynar [78]. Anandamid insanlarda meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını engeller [79]. Yapılan araştırmalar sonucunda çikolatanın içinde zevk verici etkiye sahip olan anandamid varlığı tespit edilmiştir [80].

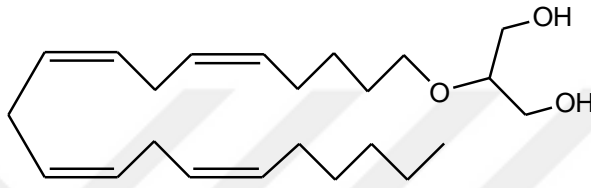
### 2.9.6 Araşidonoil Gliserol

2-Araşidonoil gliserol (2-AG, Şekil 2.25 49) hem CB1 hem de CB2 reseptörlerine bağlanan endokannabinoiddir [81]. 2-AG, anandamide göre beyinde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır [82]. Laboratuvar ortamında yapılan çalışmalar

sonucunda 2-AG nin anandamide göre daha yüksek G-protein aktivasyonunu uyardığı gözlemlenmiştir. Ancak bu bulgunun henüz fizyolojik sonuçları bilinmemektedir [83].

### 2.9.7 Araşidonoil Gliserol Eter (Noladin Eter)

2-Araşidonoil gliserol eter (Noladin eter, 2-AGE, **Şekil 2.27**) 2001 yılında domuz beyninden izole edilerek bulunmuştur [75]. 2-AGE, öncelik olarak CB1 reseptörüne, zayıf olarak CB2 reseptörüne bağlanır. 2-AGE eter tipi kannabinoid, sıçanlarda sedasyon, hipotermi, bağırsak hareketsizliği ve hafif anti-osisepsiyona yol açar [84].

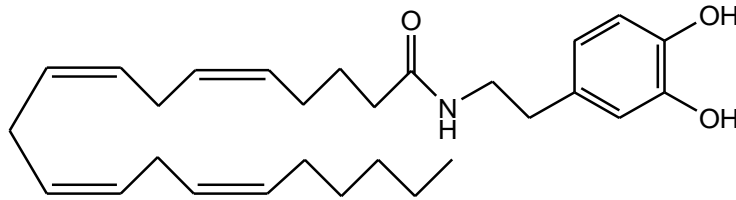


(50)

**Şekil 2.27** 2-AGE (50) bileşiğinin kimyasal yapısı [87]

### 2.9.8 N-Anarşidonoil Dopamin (NADA)

N-Anarşidonoil Dopamin (NADA, **Şekil 2.28**), 2000 yılında sığır beyinde görülmüş ve tanımı yapılmıştır [85]. CB1 reseptörüne bağlanır. NADA, vanilloid reseptör ailesinin bir üyesi olan TRPV1 için agonisttir [86]. Farelerde analjezi, hipomotilite ve hipotermiye yol açar [87].



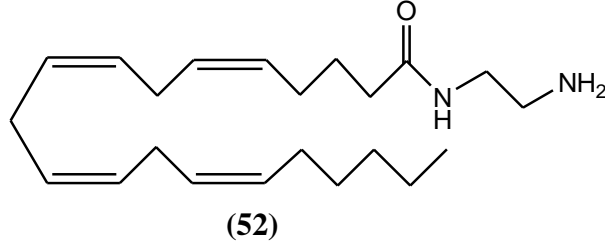
(51)

**Şekil 2.28** NADA (51) bileşiğinin kimyasal yapısı [85]

### 2.9.9 Virodamin (OAE)

Virodamin ya da orto-Araşidonoil etanolamin (OAE, **Şekil 2.29**) 2002 yılında izole edilmiştir [88]. CB1 reseptöründe kısmi, CB2 reseptöründe ise maksimum seviyede

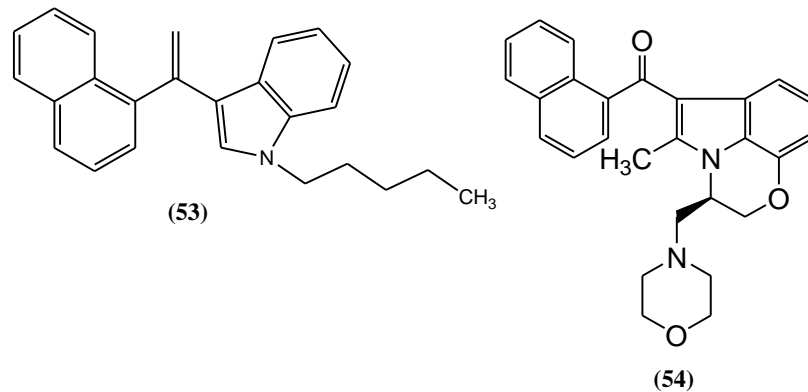
agonist olarak davranır [88]. Çevresel dokularda virodamin konsantrasyonu anandamid konsantrasyonundan 9 kat daha fazladır. Virodamin, sıçanlarda hipotermiye neden olmaktadır [88].



Şekil 2.29 OAE (52) bileşiğinin kimyasal yapısı [88]

### 2.9.10 Sentetik Kannabinoidler

Sentetik kannabinoidler, dünyada madde kullanıcıları arasında giderek ilgi gören psikoaktif maddedir. Saf halde iken katı ya da yağ formunda bulunurlar. Sentetik kannabinoidlerin çoğu düşük polariteye sahip çözücülerde iyi çözünüp, lipofilik etki gösteriler [89]. John William Huffman ve çalışma ekibi tarafından JWH maddeleri olarak tanınan kannabinoid reseptör aktivitesi bulunan JWH-018 (Şekil 2.30 53) bileşikleri, naftoilpirolleri ve naftoilindollerini sentezlemeyi başarmışlardır [90]. Şekil 2.30 54 de gösterilen WIN 55,212-2 sentetik kannabinoidlere örnek olarak verilebilir. Sentetik kannabinoidler, kannabinoid reseptörlerine daha yüksek bağlantı kurarlar. Araştırmacılar, sentetik kannabinoidlerin esrardan daha zararlı olduğunu sonucuna varmışlardır [91]. Türkiye’de “Bonzai, Jamaika” olarak bilinirken yurtdışında “Spice, K2” olarak tanınmaktadır [92].



Şekil 2.30 JWH-018 (53) ve WIN55,212-2 (54) sentetik kannabinoid bileşiklerinin kimyasal yapısı [90]

### **2.9.11 Kannabinoidlerin Etkileri**

Kannabinoidler, vücutta etkilerini reseptörleri uyararak gösterirler. Sentetik kannabinoidler diğerlerine göre daha çok uyarıcı olduğundan etkisi daha uzun sürelidir [93]. Kişilerde kullanıma bağlı sıkça ölüm vakaları görülür. Sentetik kannabinoid kullanımı sonucunda kişilerde terleme, titreme, bulantı, kusma, hipertansiyon, konfüzyon gibi komplikasyonlar görülür [94]. Aynı zamanda merkezi sinir sistemi, kalp damar, solunum, sindirim, gastrointestinal, kas ve iskelet sistemi ve metabolik dengeyi çökertir ve ölümle sonuçlanır [95].





## BÖLÜM 3

### DENEYSEL PROSEDÜRLER

#### 3.1 Materyal

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve cihazlar uygun niteliktedir. Cam malzemeler Sigma-Aldrich, İsolab ve Fischer firmalarından satın alınmıştır. Kullanılan kimyasal maddelerin tablosu aşağıda listelenmiştir.

**Tablo 3.1** Kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal Adı	Marka
Petrol eteri	Sigma-Aldrich
Etil asetat	Sigma-Aldrich
Hegzan	Sigma-Aldrich
Difenilkarbamoil klorür	Sigma-Aldrich
Dietil eter	Merck
1-etilnaftalin	Merck
Dikloro metan	Sigma-Aldrich
1,2-dikloreten	Merck
Susuz alüminyum klorür	Sigma-Aldrich
Metanol	Sigma-Aldrich
Hidroklorik asit	Merck
Okzalil klorür	Merck
Aseton	Sigma-Aldrich
Dietilen glikol	Sigma-Aldrich
Tetrahidrofuran (THF)	Sigma-Aldrich
<i>N,N</i> -dimetilformamid (DMF)	Sigma-Aldrich
Celit 545	Merck
Etanol	Sigma-Aldrich
Etilmagnezyum bromür	Sigma-Aldrich
Propilmagnezyum klorür	Sigma-Aldrich
1-siyanonafalin	Sigma-Aldrich

## **3.2 Araştırmada Kullanılan Cihazlar**

### **3.2.1 Erime Noktası Tayini**

Isolab marka kapiler tüpün bir ucu ateşte eritilerek kapatılmıştır. Katı maddelerin erime noktasını belirlemek amacıyla kullanılan EZ Melting Point cihazı kullanılmıştır.

### **3.2.2 UV-Vis Spektrumları**

PG Instruments Ltd T80<sup>+</sup> UV/VIS Spectrophotometer model taramalı spektrofotometre cihazı kullanılmıştır. UV-Vis spektrumlarının ölçümleri 190-1100 nm aralığında kaydedilmiştir. Numuneler,  $2.0 \times 10^{-5}$  mol/L olmak üzere spektrofotometrik grade CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zcs içinde hazırlanmıştır.

### **3.2.3 FTIR Spektrumları**

Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spektrometre cihazı ile FT-IR spektrum ölçümleri yapılmıştır. Yapılan lmler  $1 \text{ cm}^{-1}$  hassasiyetinde ve onaltı kez tarama yapılarak kayda alınmıştır.

### **3.2.4 İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Reaksiyonların Takibi**

Sentezlenen maddenin saflık derecesinin tesbiti ve reaksiyonun takibini gözlemleyebilmek için ince tabaka kromatografisinden faydalanılmıştır. Sabit faz olarak 25 mm kalınlığında Silika Jel 60 F254 (Merck) ile kaplanmış hazır alüminyum plaklar (20x20 cm) ile çalışılmıştır. Mobil faz içerisinde yürütme işlemi gerçekleştirilmiştir. Üzücü olarak farklı zlti ve oranlarda karışımlar hazırlanmıştır.

### **3.2.5 Fotoluminesans Spektrometre (FL)**

Perkin Elmer LS55 Model Luminesans Spektrometre kullanılarak sentezlenen maddelerin fotoluminesans ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen maddelerin üzücü CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içerisinde değişik derişimleri hazırlanıp ölçülmüştür. Numunelerin uyarımı 261 nm de gerçekleşmiştir. 9,10-difenilantrasin standart olarak kullanılmış ve buna göre sentezlenen maddelerin fotoluminesans verimlerinin hesapları yapılmıştır [96].

### 3.2.6 NMR Spektrumları

Elde edilen maddeler, Bruker Avance 400 MHz spektrometre cihazı kullanılarak Giresun Üniversitesi'nde ölçülmüştür. Numunelerin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları, yaklaşık 10-20 mg maddenin CDCl<sub>3</sub> ve DMSO-d<sub>6</sub> çözültisi içerisinde hazırlanarak alınmıştır. Elde edilen piklerin etkileşme sabitleri Hz, kimyasal kayma değerleri ise milyonda bir (ppm) cinsinden değerlendirilmiştir.

### 3.2.7 Elementel Analiz (C, H, N, S)

Thermo Scientific Flash 2000 CHNS Organik Elementel Analyzer cihazı kullanılarak karbon (C), hidrojen (H), azot (N) ve kükürt (S) için analizler yapılmıştır.

### 3.2.8 Kütle Spektrumları (MS)

AB SCIEX 3200 QTrap LC-MS/MS System model cihaz kullanılarak MS spektrum çıktıları alınmıştır. Maddeler metanol çözücüsü içerisinde 200 ppb konsantrasyon ile hazırlanmıştır. Elektron sprey iyonlaştırma yöntemi kullanılarak ölçülen spektrumlar kayda alınmıştır.

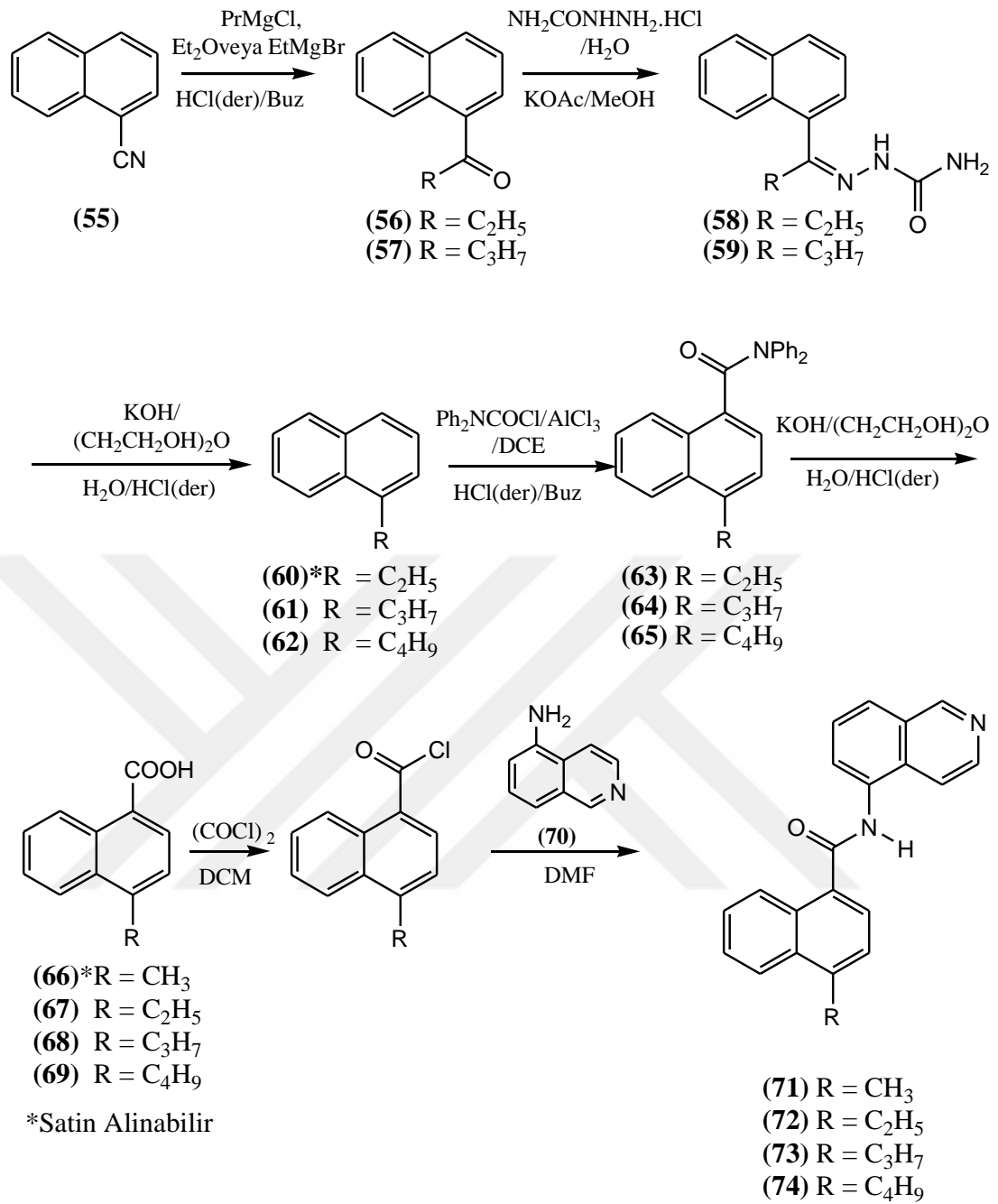
### 3.2.9 Anti-mikrobiyal Aktivitelerin Belirlenmesi

Sentezlenen dört alkil türevlerinin anti-bakteriyel ve anti-fungal aktivite ölçümü yapılmıştır [97]. Bu maddeler, uygun çözücüler içerisinde çözülmüş ve 20 µL alınaak 6 mm çapındaki steril antibiyotik disklerle ekimleri yapılmıştır. Mikroorganizmalar, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Mikrobiyoloji laboratuvarından temin edilmiştir. Analizde, *Bacillus subtilis* IMG 22, *Enterobacter aerogenes* CCM 2531, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* FMC3, *Bacillus megaterium* DSM 32, *Pseudomonas aeruginosa* 9027, bakterileri ile, *Yarrowia lipolytica* MB3, *Candida albicans* ATCC 1023, *Saccharomyces cerevisiae* WET 136 ve *Candida utilis* NRRL-Y-900 mantarları kullanılmıştır. Araştırmada kullanılan bakteri suşları Nutrient Buyyon'a aşılınmış ve 37°C' de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Maya suşları ise Sabourand Dekstroz Broth (SDB)' a aşılınarak 30 °C' de 24 saat süre inkübe edilmiştir. Besiyerleri Sabourand Dekstroz Agar (SDA, Difco) ve Mueller Hinton Agar (MHA, Oxford) petrilere yayılarak hazırlanmıştır. Sentezlenen maddeler sırasıyla uygun konsantrasyon ve sıcaklıklarda kağıt disklerle enjekte edilmiştir. Son aşamada mantarlar 25 °C, bakteriler ise 37 °C de 24 saat inkübe

edilmiştir. 24 saat sonrasında meydana gelen zon çaplarının ölçümü hesaplanmıştır. Analizler üç tekrar olarak çalışılmıştır.

### 3.3. Genel Sentez Yöntemi

Tasarlanan bileşiklerin sentezi için önerilen reaksiyonlar Şekil 3.1’de şema halinde sunulmuştur. Naftil keton türevleri (56-57) 1-siyanonaftalenlerin uygun bir Grignard reaktifi ile reaksiyonu sonucunda sentezlenebilirler. Daha sonra semikarbazonlar (58-59), alkil naftalinler (60-62), *N,N*-difenilkarbamid türevleri (63-65) ve son olarak karboksilik asit türevleri sırası ile sentezlenebilmektedir (Şekil 3.1). Yeni (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevleri, açıl klorürler ile 5-aminoizokinolin sırasıyla reaksiyona girerek sentezlenmiştir. Önceki çalışmalarda olduğu gibi, karboksillik asitten naftil klorür türevlerine kadar verilmiştir [98].

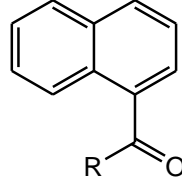


**Şekil 3.1** Hedeflenen (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevleri için önerilen reaksiyonların şematik diyagramı önceki çalışmalardan adapte edilmiştir [98].

Bu çalışmada (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevlerinin (71-74) farklı serileri sentezlenmiştir. Bu sentezlerin yapılabilmesi için ilk olarak ilgili 1-alkilnaftalinin

yapılması hedeflenmiştir. Yapılan reaksiyonlar **Şekil 3.1**'de önerildiği gibi gerçekleşmiştir.

### 3.4 Alkil-1-Naftil Ketonların (56-57) Genel Sentezi

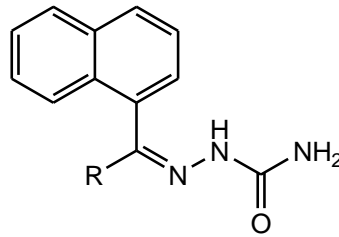


(56) R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
(57) R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

**Şekil 3.2** Etil-1-naftil keton (56) ve Propil-1-naftil keton (57) bileşiklerinin kimyasal yapıları

22.85 mmol 1-siyanonaftalin, kuru dietil eter, 94.14 mmol 3.0 M etilmagnezyum bromür etil-1-naftil keton (56) için veya 94.1 mmol 2.0 M *n*-propilmagnezyum klorür propil-1-naftil keton (57) için, ve 1.67 g/ mL oranda buz (g)/ derişik (mL) HCl kullanılarak literatür'de verildiği gibi yapıldı [98]. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyonun bittiği belirlendi.

### 3.5 Alkil-1-Naftil Keton Semikarbazonların (58-59) Sentezleri



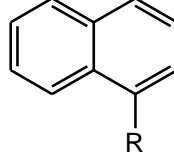
(58) R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
(59) R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

**Şekil 3.3** Etil-1-naftil keton (58) ve Propil-1-naftil keton semikarbazonların (59) bileşiklerinin kimyasal yapıları

Etil-1-naftil keton semikarbazon (58) ve propil-1-naftil keton semikarbazon (59) bileşiklerini hazırlamak için 16.8 mL semikarbazon 69.58 mmol semikarbazit hidroklorür, 1.00 mol saf su, 1.12 mol metanol, 0.12 mol potasyum asetat reaktifinden hazırlanılarak 3.4 mL semikarbazon reaktifi/g etil naftilketon veya

propil naftilketon oranında metanol de çözdürülerek literatür de verildiği gibi yapıldı [98].

### 3.6 1-Alkilnaftalin (61-62) Sentezleri



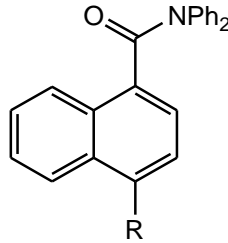
(61) R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

(62) R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

**Şekil 3.4** 1-Propilnaftalin (61) ve 1-bütilnaftalin (62) bileşiklerinin kimyasal yapıları

1-Propilnaftalin ve 1-bütilnaftalin bileşiklerini, sırasıyla, hazırlamak için 12.23 mmol etil naftilketon semikarbazon veya 11.55 mmol propil naftilketon ve potasyum hidroksit, dietilen glikol çözücü ve saf su kullanılarak literatürdeki gibi yapıldı [98]. Yağlı formda sarı renkli bir ürün elde edildi. Saf ürünlere kolon kromatografisi yapıldı. Verim: %78-80. Spektral veriler literatürde verilenler ile uyumludur [98]. Ayrıca, 1-etilnaftalin sentezlenmedi, çünkü, ticari olarak bulunmaktadır.

### 3.7 4-Alkil-*N,N*-Difenil-1-Naftilamid (63-65) Sentezleri



(63) R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

(64) R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

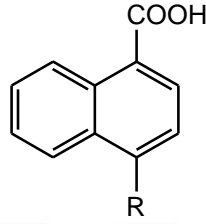
(65) R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

**Şekil 3.5** 4-Etil-*N,N*-difenil-1-naftilamid (63), 4-propil-*N,N*-difenil-1-naftilamid (64), ve 4-butil-*N,N*-difenil-1-naftilamid (65) bileşiklerinin kimyasal yapıları

4-Etil-*N,N*-difenil-1-naftilamid (63), 4-propil-*N,N*-difenil-1-naftilamid (64) ve 4-butil-*N,N*-difenil-1-naftilamid (65) bileşiklerini, sırasıyla, hazırlamak için 9.60 mmol 1-etilnaftalen, 7.75 mmol 1-propilnaftalen veya 6.51 mmol 1-butilnaftalen,

difenilkarbamoil klorür, kuru AlCl<sub>3</sub>, etilen diklorür çözücü ve 1.66 g buz/mL der.HCl oranında kullanılarak literatür de verildiği gibi yapıldı [98]. Sentezlenen 4-alkil-*N,N*-difenil-1-naftilamidlerin hepsi beyaz renk katı ürün olarak elde edilmiştir. Elde edildi: Verim: %62-70. Erime noktası ve spektral veriler literatür’de verilenler ile uyumludur [98].

### 3.8 4-Alkil-1-naftoik Asit (67-69) Sentezi



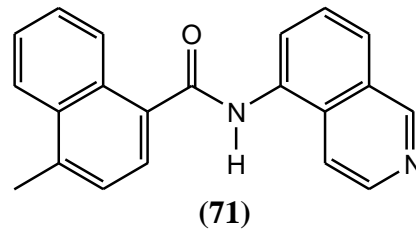
- (67) R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
(68) R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>  
(69) R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

**Şekil 3.6** 4-Etil-1-naftoik asit (67), 4-propil-1-naftoik asit (68) ve 4-bütül-1-naftoik asit (69) bileşiklerinin kimyasal yapıları

4-Etil-1-naftoik asit, 4-propil-1-naftoik asit ve 4-butül-1-naftoik asitleri, sırasıyla, hazırlamak için 5.69 mmol 1-etilnaftalin, 6.02 mmol 1-propilnaftalin veya 5.53 mmol 1-butülnaftalin kullanıldı. Difenilkarbamoil klorür, kuru AlCl<sub>3</sub>, dikloroetan (DCE) çözücü ve 1.62 g buz/mL der.HCl oranında kullanılarak literatür de verildiği gibi hazırlandı [98]. 4-Alkil-1-naftoik asitler hepsi beyaz renk katı ürün olarak elde edildi. Verim: %74-80. Erime noktası ve spektral veriler literatür’de verilenler ile uyumludur [98].

### 3.9 (4-Alkil-1-naftil)-izokinolin-5-İlamid (71-74) Türevleri

#### 3.9.1 (4-Metil-1-naftil)-izokinolin-5-İlamid Sentezi

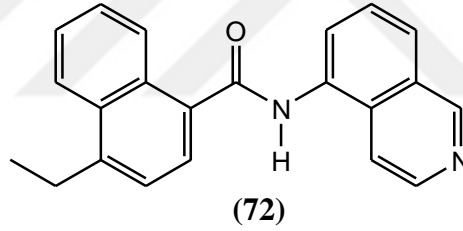


**Şekil 3.7** (4-Metil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (71) kimyasal yapısı



0.20 g (1.07 mmol) 4-metil-1-naftoik asit, 5.4 mL diklormetan (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 0.45 mL/ 5.37 mmol) oksalil klorür, 0.20 mL *N*-etilmorfolin (NEM) ve 5.5 mL DMF içerisinde çözülmüş 0.16 g (1.14 mmol) 5-aminoizokinolin kullanılarak literatür de verildiği yöntemle göre elde edildi [98]. Ürün turuncu yağ, verim: %70. UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) λ<sub>max</sub>: 272, 283, 293, 299 nm; FTIR (ATR): 3692 (NH- sekonder amin), 2956 (C-H, aromatik halka) 2931 (C-H, alkan), 1635, 1629, 1515, 1396 ve 1260 (C=O, karbonil grup; C=N, C=C, C-C, C-N, aromatik halka), 1457 (CH<sub>2</sub>, alkan), 1384 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>, alkan) 1059 (C-N, amid); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ppm): δ 3.12 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.88 (s, 1H, N-H), 7.31 (d, 1H, J=6.8 Hz, Ar-H) 7.40 (d, 1H, J=7.6 Hz, Ar-H), 7.56-7.64 (m, 8H, Ar-H), 7.71 (d, 1H, J=8.4 Hz, Ar-H), 8.09 (d, 1H, J=7.6 Hz, Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 19.5 (CH<sub>3</sub>), 123.9, 125.1, 125.7 (2xC), 126.3, 126.8 (3xC), 127.1 (4xC), 129.5 (3xC), 132.4, 133.8, 135.4, 141.2, 170.0 (C=O); MS (EI) m/z 312 ([M]<sup>+</sup>, 100), 183 (71), 119 (30), 80 (43); Anal. Hesap C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: C, 80.75, H, 5.16, N, 8.97. Bulunan: C, 80.50, H, 5.43, N, 9.05.

### 3.9.2 (4-Etil-1-naftil)-izokinolin-5-İlamid Sentezi

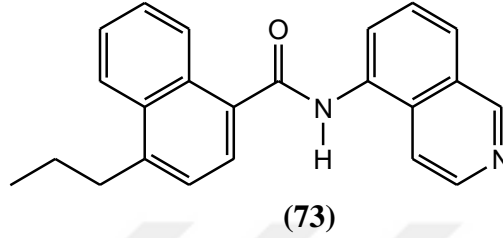


Şekil 3.8 (4-Etil-1-naftil)-izokinolin-5-İlamid (72) kimyasal yapısı

0.20 g (1.00 mmol) 4-etil-1-naftoik asit, 5.0 mL diklormetan (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 0.42 mL/ 4.99 mmol) oksalil klorür, 0.19 mL *N*-etilmorfolin (NEM) ve 5.2 mL DMF içerisinde çözülmüş 0.15 g (1.06 mmol) 5-aminoizokinolin kullanılarak literatür de verildiği yöntemle göre elde edildi [98]. Ürün turuncu yağ, verim: %69. UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) λ<sub>max</sub>: 271, 282, 292, 298 nm; FTIR (ATR): 3696 (NH- sekonder amin), 2955 (C-H, aromatik halka) 2930 (C-H, alkan), 1632, 1925, 1512, 1394 ve 1263 (C=O, karbonil grup; C=N, C=C, C-C, C-N, aromatik halka), 1453 (CH<sub>2</sub>, alkan), 1381 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>, alkan) 1057 (C-N, amid); <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, DMSO-d<sub>6</sub> ppm): δ 1.32 (t, J=7.4 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.09 (q, J=7.9 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 6.88 (s, 1H, N-H), 7.35 (d, 1H, J=7.2 Hz, 1H, Ar-H) 7.41 (d, 1H, J=7.2 Hz, Ar-H), 7.55-7.62 (m, 8H, Ar-H), 7.72 (d, 1H, J=7.6

Hz, Ar-H), 8.15 (d, 1H, J=7.6 Hz, Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 15.4 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 124.0, 124.6, 124.7 (2xC), 125.9, 126.8 (3xC), 127.0 (4xC), 129.8 (3xC), 131.6, 133.8 (2xC), 141.2, 170.0 (C=O); MS (EI) m/z 327 ([M<sup>+</sup>]<sup>+</sup>, 15), 228 (100), 183 (22), 100 (52), 99 (88), 81 (15), Anal. Hesap. C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: C, 80.96, H, 5.56, N, 8.58. Bulunan: C, C, 80.92, H, 5.50, N, 8.95.

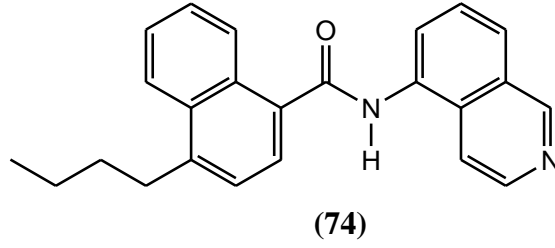
### 3.9.3 (4-Propil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid Sentezi



Şekil 3.9 (4-Propil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (73) kimyasal yapısı

0.20 g (0.97 mmol) 4-propil-1-naftoik asit, 4.58 mL diklormetan (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 0.40 mL (4.66 mmol) oksalil klorür, 0.18 mL *N*-etilmorfolin (NEM) ve 4.8 mL DMF içerisinde çözülmüş 0.14 g (0.98 mmol) 5-aminoizokinolin kullanılarak literatür de verildiği yönteme göre elde edildi [98]. Ürün turuncu yağ, verim: %65. UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) λ<sub>max</sub>: 271, 281, 291, 297 nm; FTIR (ATR): 3692 (NH- sekonder amin), 2954 (C-H, aromatik halka) 2927 (C-H, alkan), 1630, 1924, 1513, 1393 ve 1262 (C=O, karbonil grup; C=N, C=C, C-C, C-N, aromatik halka), 1454 (CH<sub>2</sub>, alkan), 1380 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>, alkan) 1058 (C-N, amid); <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, DMSO-d<sub>6</sub> ppm): δ 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.67-1.76, (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.05 (t, J=7.4 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 6.88 (s, 1H, N-H), 7.33 (d, 1H, J=6.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.39 (d, 1H, J=7.2 Hz, Ar-H), 7.54-7.61 (m, 8H, Ar-H), 7.70 (d, 1H, J=7.2 Hz, Ar-H), 8.14 (d, 1H, J=8.0 Hz, Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.5 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 34.6, 123.8, 124.8, 125.8 (2xC), 125.9, 126.7 (3xC), 126.9 (4xC), 129.8 (3xC), 131.8, 133.9 (2xC), 139.7, 170.0 (C=O); MS (EI) m/z 340 (M<sup>+</sup>, 100), 183 (43), 119 (18), 80 (22); Anal. Hesap. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: C, 81.15, H, 5.92, N, 8.23. Bulunan: C, 81.33, H, 5.73, N, 8.41.

### 3.9.4 (4-Butil-1-naftil)-izokinolin-5-İlamid Sentezi



**Şekil 3.10** (4-Butil-1-naftil)-izokinolin-5-İlamid (**74**) kimyasal yapısı

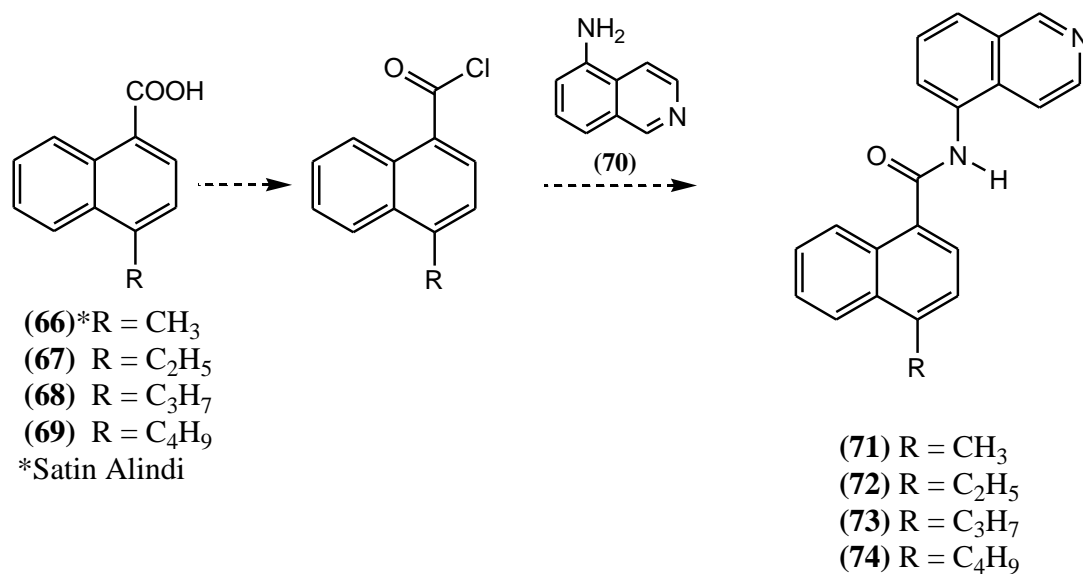
Reaksiyon 0.25 g (1.10 mmol) 4-butil-1-naftoik asit, 5.9 mL diklormetan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 0.46 mL (5.48 mmol) oksalil klorür, 0.21 mL *N*-etilmorfolin (NEM) ve 5.7 mL DMF içerisinde çözülmüş 0.17 g (1.16 mmol) 5-aminoizokinolin kullanılarak literatür de verildiği yönteme göre elde edildi [98]. Ürün turuncu yağ, verim: %60. UV-Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$ : 270, 280, 290, 296 nm; FTIR (ATR): 3695 (NH- sekonder amin), 2953 (C-H, aromatik halka) 2925 (C-H, alkan), 1631, 1923, 1514, 1396, 1260 (C=O, karbonil grup; C=N, C=C, C-C, C-N, aromatik halka), 1456 ( $\text{CH}_2$ , alkan), 1381  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ , alkan) 1056 (C-N, amid);  $^1\text{H}$  NMR (400 Hz,  $\text{DMSO-d}_6$  ppm):  $\delta$  0.94 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.34-1.46 (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ ), 1.63-1.71, (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ ), 3.07 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2$ ), 6.88 (s, 1H, N-H), 7.32 (d, 1H,  $J=7.2$  Hz, 1H, Ar-H) 7.39 (d, 1H,  $J=7.2$  Hz, Ar-H), 7.54-7.63 (m, 8H, Ar-H), 7.71 (d, 1H,  $J=7.2$  Hz, Ar-H), 8.14 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1, 34.6, 123.8, 124.8, 125.7 (2xC), 125.9, 126.7 (3xC), 126.9 (4xC), 129.8 (3xC), 131.7, 133.8 (2xC), 139.9, 170.0 (C=O); MS (EI)  $m/z$  354 ( $[\text{M}^{+1}]^+$ , 48), 267 (24), 251 (10), 73 (100); Anal. Hesap.  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ : C, 81.33, H, 6.26, N, 7.90. Bulunan: C, 81.53, H, 5.95, N, 8.13.

## BÖLÜM 4

### BULGULAR VE TARTIŞMA

#### 4.1 Kimya

Bu çalışmada (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid olan aminoizokinolin bileşiğinin türevleri (71) sentezlenmiştir. Bu bileşik dizini, 4-alkil grubunun en düşük karbon atomlu metil grubundan başlayıp daha büyük karbon zincirlerinin bağlanmasıyla farklı bileşikler geliştirilerek oluşturulmuştur. 4-Alkil grubu, alkilnaftoik asit bölümünden elde edilerek, genel sentez yönteminde anlatıldığı gibi literatür takip edilerek sentezlenmiştir [98]. 4-Metil-1-naftoik asit (Şekil 4.1 66), satın alındı. Naftalin tabanlı (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (71-74) türevleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir. 4-Alkil-naftoik asitler (66-69) literatürde tarif edildiği gibi sentezlenmiştir [98].

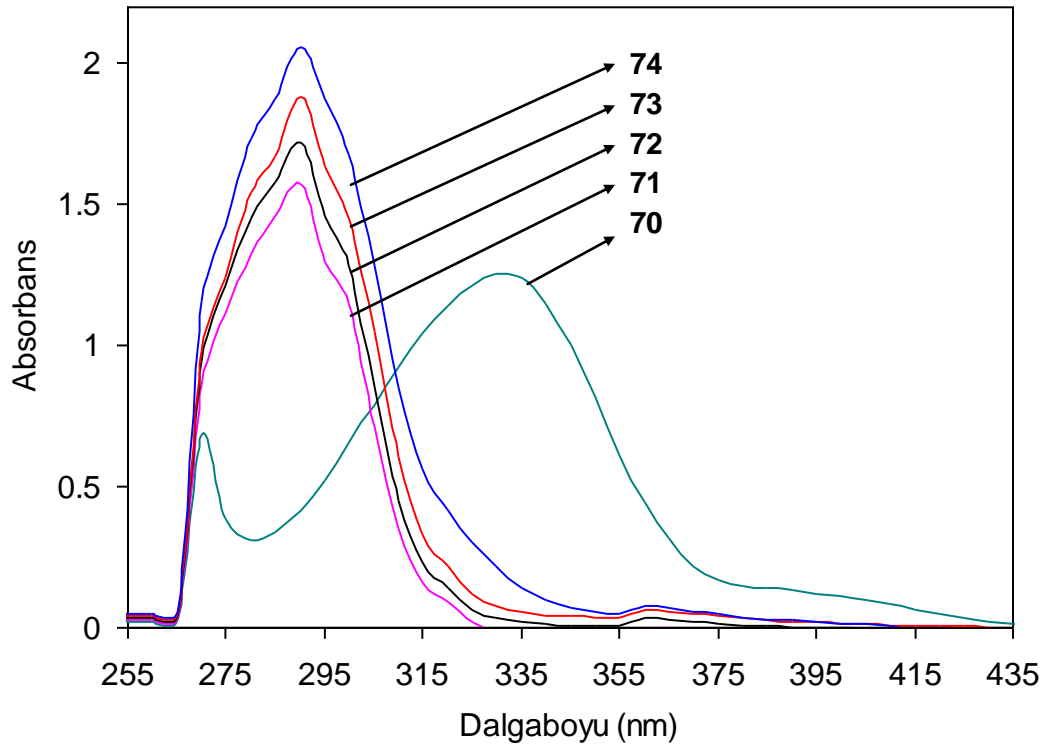


Şekil 4.1 (4-Alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid sentezi literatürden adapte edilmiştir [98].

## 4.2 Ultraviole-Görünür Bölge Spektroskopisi (UV-Vis) Ölçümleri

Başlangıç bileşiği 5-aminoizokinolin (**70**) ve sentezlenen türevlerinin (**71-74**) UV-Vis spektrumları spektrofotometrik düzeyde diklorometan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) çözücüsünde incelenmiştir. Bileşik 5-aminoizokinolin ve türevlerinin UV-Vis spektrumları **Şekil 4.2**'de gösterilmiştir. 3.1 polarite indeksine sahip diklorometan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) çözücüsünde, 5-aminoizokinolin bileşiği için 273 ve 334 nm'de iki absorpsiyon piki görülmüştür. Spektrumdaki 334 nm'de gözlemlenen absorpsiyon, benzenoid halkalarındaki  $\pi-\pi^*$  geçişini ifade eder. Spektrumda 273 nm de gözlemlenen absorpsiyon ise 5-aminoizokinolin halkasının farklı izomerik yapısındaki  $\pi-\pi^*$  geçişini temsil eder. Böylece, 5-aminoizokinolin bileşiğinin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  çözeltisi içinde iki pikin varlığı, 5-aminoizokinolin yapısında, yani benzenoid ve izokinolin halkaları olarak adlandırılan kimyasal olarak eşdeğer olmayan iki tür halkaların mevcut olduğunun bir göstergesidir. **Şekil 4.2**'de yaklaşık 290 nm'de  $\lambda_{\text{max}}$  ile gözlemlenen bir absorpsiyon bandı vermesi nedeniyle 5-aminoizokinolin türevlerinin tamamen farklı bir yapıda olduğunu göstermektedir. Spektrumlarda 290 nm'deki gözlemlenen absorpsiyon 5-aminoizokinolin türevlerinin benzenoid halkalarında bir  $\pi-\pi^*$  geçişini ifade eder. Ayrıca, 5-aminoizokinolin türevleri 290 nm'deki ana pike ek olarak yaklaşık 270, 280 ve 295 nm'de üç büyük omuz piki göstermiştir. İlave olarak, 5-aminoizokinolin bileşiği için 334 nm'de gözlemlenen absorpsiyon piki, 5-aminoizokinolin in tüm türevleri için gözlemlenmemiştir. Bu 5-aminoizokinolin türevlerinde izomerik halkasal geçişin olmadığını gösterir. Başka bir deyişle, tüm elektronik enerji seviyesi geçişi 5-aminoizokinolin türevlerinde tek tür  $\pi-\pi^*$  geçişine dönüşmüştür. Daha büyük halkalı yapıdaki moleküllerin oluşmasının bir sonucu olarak ana 5-aminoizokinolin bileşiği ile karşılaştırıldığında, bütün 5-aminoizokinolin türevlerinin spektrumlarından  $\pi-\pi^*$  geçiş pikinin şiddetinin arttığı görülebilir. Bu artışın nedeni, tüm 5-aminoizokinolin türevlerinin oluşumuyla daha fazla  $\pi$ -elektron ile bağlanan daha halkalı yapıdaki organik moleküllerin elde edilmesi ve böylece bu moleküllerin zengin elektronik yapılarının 5-aminoizokinolin türevlerinin maksimum absorpsiyon şiddetinde önemli bir artışa neden olmasıdır. Bununla birlikte, bu maksimum absorpsiyon şiddeti artışı 5-aminoizokinolin türevleri arasında çok düşük olmuştur. Bu maksimum absorpsiyon şiddeti artışı 5-aminoizokinolin türevleri arasında da gözlemlenmiştir, çünkü daha uzun alkil zinciri

daha iyi bir elektron veren grup olarak işlev görmüştür. Ayrıca, 5-aminoizokinolin türevlerinin tümünün maksimum absorpsiyon dalgaboyları (290 nm) 5-aminoizokinolin bileşiğinin maksimum absorpsiyon dalgaboyuna (334 nm) kıyasla daha düşük maksimum absorpsiyon dalgaboyuna kaymıştır. Bu **Şekil 4.2**'de açıkça görülebilir. Bu sonuçlar, 5-aminoizokinolin türevlerinin oluşumuyla daha çok  $\pi$  bağ elektronları ile bağlanan daha büyük halkalı organik moleküllerin elde edildiğini göstermiştir. Bu organik moleküllerin  $\pi$ -bağlarının sayısındaki artış  $\pi$ - $\pi^*$  geçiş pikinin arasındaki band boşluğunu arttırmış ve böylece elektronların geçişi daha yüksek enerjide ortaya çıkabilmektedir. 5-Aminoizokinolin bileşiği ve türevleri için UV-Vis verileri Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Tüm 5-aminoizokinolin türevlerinin molar absorptivite katsayısı değerleri 5-aminoizokinolin bileşiğinin değerine kıyasla artmıştır. Bu artışın nedeni, 5-aminoizokinolin türevlerinin oluşumuyla daha çok  $\pi$  elektronla bağlanan daha halkalı yapıdaki organik moleküller elde edilmiş ve böylece bu moleküllerin zengin elektronik yapıları 5-aminoizokinolin in türevlerinin tümünün molar absorplama kapasitesinde önemli bir artışa neden olmuştur diye açıklanabilir. Bununla birlikte, molar absorptivite katsayı değerlerindeki bu artış 5-aminoizokinolin türevleri arasında çok düşüktür.



**Şekil 4.2** 5-Aminoizokinolin (**70**) ve türevlerinin (**71-74**) UV-Vis spektrumları

**Tablo 4.1** 5-Aminoizokinolin (**70**) ve türevlerinin (**71-74**) UV-Vis verileri

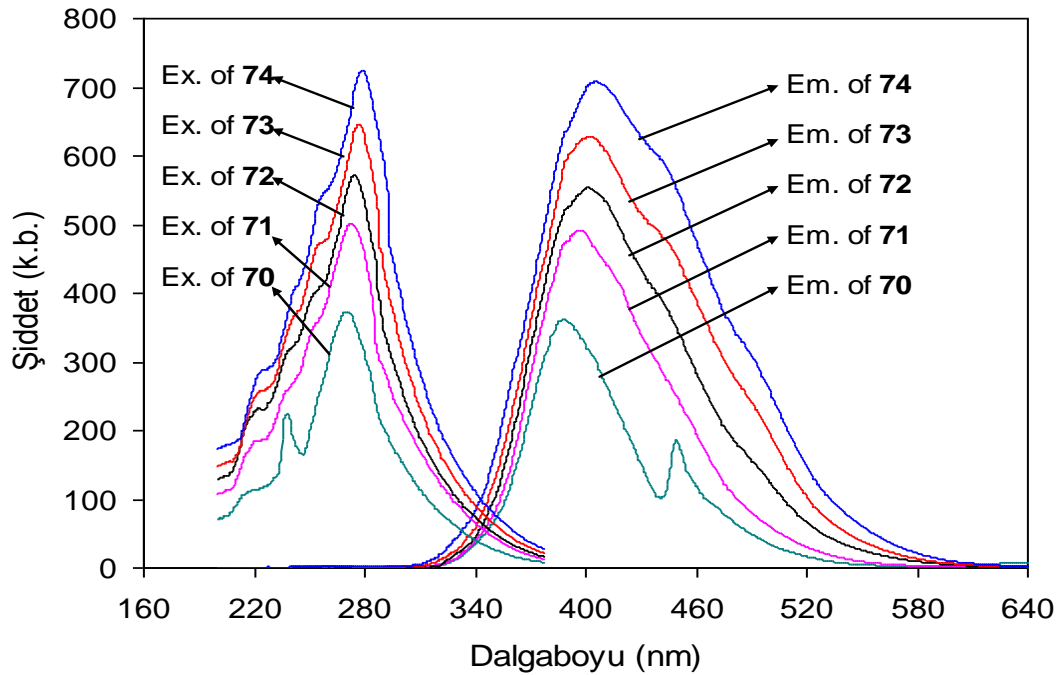
Bileşik	$\epsilon$ (L mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	$\lambda_{\max}$ Abs (nm)	In Abs
<b>70</b>	6.27x10 <sup>4</sup>	334	1.253
<b>71</b>	7.85x10 <sup>4</sup>	293	1.569
<b>72</b>	8.59x10 <sup>4</sup>	292	1.718
<b>73</b>	9.41x10 <sup>4</sup>	291	1.882
<b>74</b>	10.31x10 <sup>4</sup>	290	2.062

$\lambda_{\max}$  Abs: maksimum absorpsiyon dalgaboyu, In Abs: maksimum absorpsiyon şiddeti,  $\epsilon$ : molar absorptivite katsayısı, numune konsantrasyonları: 2.0x10<sup>-5</sup> mol/L

### 4.3 Fotoluminesans Spektrometre (FL) Ölçümleri

Fotoluminesans, tıp ile ilgili bilimlerde düzenli olarak kullanılan paha biçilemez bir araçtır. Sentezlenen bileşiklerin fotofiziksel özellikleri, medikal görüntülemeye olası kullanımlar için incelenmiştir. Absorpsiyon ve fotoluminesans spektrumları, 262 nm'de uyarılmış olan 5-aminoizokinolin (**70**) ve (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevleri (**71-74**) çözeltileri üzerinde çalışılmıştır. UV ışını ile ışınlama üzerine önemli bir özellik olarak 5-aminoizokinolin'in zayıf emisyon gösterdiği, ancak türevlerinin yoğun bir yayılım sağladığı dikkat çekmiştir. Bu bileşiklerin diklorometan (DCM) çözücüsü içerisindeki fotoluminesans spektrumları **Şekil 4.3**'de gösterilmiştir. 5-aminoizokinolin (**70**) bileşiği için 389 nm'de zayıf bir maksimum luminesans şiddeti gözlemlenmiş ve bu spektrumun yarı maksimumda tam dalga boyu genişliği 55 nm olarak bulunmuştur. 5-aminoizokinolin (**70**) bileşiği % 20'lik bir fotoluminesans kuantum verimini ve 1.86 ns'lik bir uyarılmış-durum ömrü sergilemiştir. Sentezlenen türevlerden (4-metil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (**71**) bileşiği için maksimum luminesans şiddeti 400 nm'de gözlenmiş ve spektrumun yarı maksimumda tam dalga boyu genişliği 74 nm olarak belirlenmiştir. Bu (4-metil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (**71**) bileşiği % 26'lık bir fotoluminesans kuantum verimi

ve 2.40 ns'lik bir uyarılmış-durum ömrü sergilemiştir. Sentezlenen bileşiklerin daha büyük siklik moleküler yapıların oluşturması sonucunda, (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamidlerin (71-74) piklerinin fotoluminesans şiddetleri ve kuantum verimleri, çıkış maddesi olan 5-aminoizokinolin (70) bileşiğinin değerleriyle karşılaştırıldığında önemli miktarda artış göstermiştir. Ayrıca, türevlerin halkalı yapılarının para-pozisyonundaki yerlere daha fazla elektron verici grupların eklenmesi, ana piklerin şiddetlerinde bir artışa neden olmuş ve bu maksimum emisyon piklerinin daha yüksek emisyon dalga boylarına (389'dan 409 nm'ye) kaymıştır. Yüksek kuantum verimi gözlenmesi, türevlerin büyük moleküler yapılarındaki yaygın  $\pi$ -elektron delokalizasyonu nedeniyledir. Böylece, bileşiğin floresans emisyon şiddeti, daha büyük bileşikte olduğu gibi  $\pi$  bağlarının artmasıyla veya elektron açısından zengin bir halkalı molekülün oluşumu ile artış gösterir; halkalı moleküller, (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid'in uyarılmış-durumundan elektron delokalizasyonunu ve/veya enerji transferini artırır. Bu, (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid'in uyarılmış-durumunun radyasyonsuz geçişinde bir azalmaya ve dolayısıyla floresans emisyonunda bir artışa yol açar.



**Şekil 4.3** 5-Aminoizokinolin (70) ve (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevlerinin (71-74) DCM çözücüsündeki fotoluminesans spektrumları; numuneler 262 nm'de uyarılmıştır.

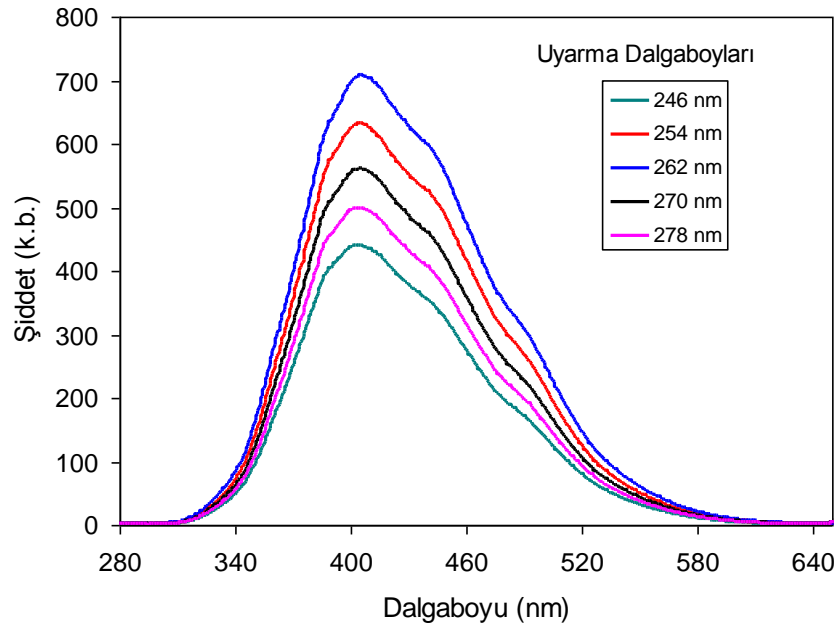


5-Aminoizokinolin (**70**) ve (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevlerinin (**71-74**) floresans davranışı, farklı uyarım dalga boylarında ayrıca incelenmiştir. 5-Aminoizokinolin (**70**) ve (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevlerinin (**71-74**) floresans davranışlarının uyarım dalga boyuna bağlı olmadığı ve emisyonun iyi-bilinen Kasha'nın uyarım dalga boyu bağımsızlığı kuralına uygun olarak ilk elektronik durumun en düşük titreşimsel seviyesinde olduğunu doğrulayan gerçeği ortaya çıkmıştır. Örnek olarak, 5-butil-1-aminoizokinolin (**74**) türevinin DCM çözücüsündeki farklı dalga boylarında uyarılmış emisyon spektrumları **Şekil 4.4**'de sunulmuştur. Başlangıç bileşiği 5-aminoizokinolin (**70**) ve (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevlerinin (**71-74**) fotoluminesans verileri Tablo 4.2'de özetlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin fotoluminasyon özellikleri, sayısız optik uygulama ve tıbbi biyobelirteçler için büyük bir potansiyele sahip olduğunu işaret edebilir. Stoke kayma değerleri ( $\nu_{ss}$ ) 5-aminoizokinolin (**70**) ve bunun türevleri için Tablo 4.2'de ayrıca verilmiştir. Maksimum emisyon ( $\lambda_{max}$ ) 409 nm'de 5-butil-5-aminoizokinolin (**74**) için Stoke kayması ( $\nu_{ss}$ )  $\sim 5504 \text{ cm}^{-1}$  (128 nm) iken, başlangıç materyali olan 5-aminoizokinolin için maksimum emisyon ( $\lambda_{max}$ ) 389 nm'de Stoke kayması ( $\nu_{ss}$ )  $\sim 5031 \text{ cm}^{-1}$  (117 nm) olarak belirlenmiştir. Başlangıç materyali 5-aminoizokinolin ile karşılaştırıldığında türevleri için büyük olan Stoke kayması değerleri, moleküller arası eksimerlerin oluşumuna bağlanmıştır. Bu büyük Stoke kayması, uyarılan molekülün yapısal gevşemesini yansıtır, moleküler konformasyonun uyarılma üzerine değiştiğini gösterir. Ayrıca, türevler için Stoke kayma değerleri, türevlerin yapısına bağlı oldukları için benzer değildir. İlaveten, başlangıç maddesi 5-aminoizokinolin için (55 nm) ve bunun 5-butil-5-aminoizokinolin türevi için (103 nm) olan spektrumun yarı maksimumda tam genişlikler (FWHM) benzer değildir. Diğer türevler için FWHM değerleri de bu başlangıç maddesinin değerinden daha büyüktür.

**Tablo 4.2** 5-Aminoizokinolin (**70**) ve (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevleri (**71-74**) için fotolüminesans verileri

Bileşik	$\lambda_{\max}$ Ex (nm)	In Ex	$\lambda_{\max}$ Em (nm)	In Em	$\phi_f$ (%)	$\tau_f$ (ns)	$\nu_{ss}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>70</b>	272 (219;239;283)	368	389 (375;406;451)	361	20	1.86	5031
<b>71</b>	275 (222;240;254;284)	495	400 (389;420;456)	486	26	2.40	5375
<b>72</b>	277 (224;241;255;286)	559	403 (390;442;489)	548	28	2.66	5418
<b>73</b>	279 (225;242;256;288)	636	406 (391;447;493)	623	32	2.95	5461
<b>74</b>	281 (227;244;258;291)	719	409 (391;449;496)	704	35	3.25	5504

$\lambda_{\max}$  Ex: maksimum eksitasyon dalgaboyu; In Ex: :maksimum eksitasyon şiddeti;  
 $\lambda_{\max}$  Em: maksimum emisyon dalgaboyu; In Em: maksimum emisyon şiddeti;  
 $\phi_f$ : kuantum verimi;  $\tau_f$ : uyarılmış-hal ömrü;  $\nu_{ss}$ : Stoke kayması.



**Şekil 4.4** 5-Butil-1-aminoizokinolinin (**74**) türevinin DCM deki ( $c = 1 \times 10^{-5}$  M)

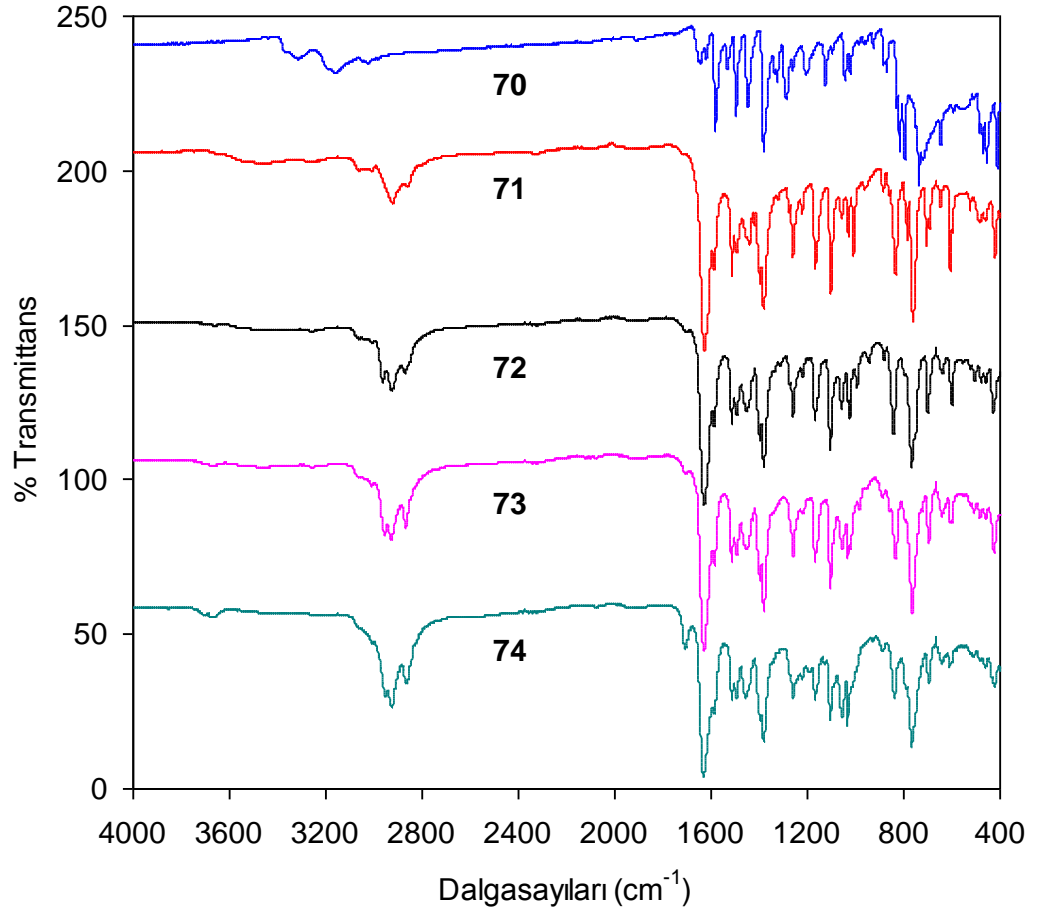
farklı dalga boylarında uyarılmış emisyon spektrumları

#### 4.4 Fourier Transform Infrared Spektroskopi (FT-IR) Ölçümleri

Bileşik 5-aminoizokinolin ve sentezlenen türevlerinin FT-IR spektrumları çalışılmıştır. Bileşik 5-aminoizokinolin ve türevlerinin FT-IR spektrumları Şekil 4.5'de gösterilmiştir. 5-Aminoizokinolin ve türevlerinin karşılaştırması, tüm piklerin şiddetlerinin önemli ölçüde değiştiğini, yani, türevler için tüm piklerin şiddetlerinin arttığını ve 5-aminoizokinolin bileşiğine kıyasla daha keskin olduğunu göstermiştir. Ayrıca, birleştirme (eşleşme veya kenetleme) reaksiyonu ile türevlerin oluşumu üzerine yeni pikler ortaya çıkmıştır. Bu da tüm reaksiyonların başarıyla gerçekleştirildiğini göstermektedir.

Bileşik 5-aminoizokinolin (70) ve bunun türevlerinin (71-74) FT-IR spektrumlarının karşılaştırması Şekil 4.5'de gösterilmiştir. Bileşik 5-aminoizokinolin (70, Şekil 4.5)'in FT-IR spektrumundan görülebileceği gibi, beklenen tüm pikleri 5-aminoizokinolin in kimyasal yapısına göre gözlenmiştir. Bileşiğin kimyasal yapısını aydınlatabilmek için bu pikler aşağıdaki gibi analiz edilebilir. Bileşik 5-aminoizokinolin , FT-IR'de farklı önemli bölgelere sahiptir. İlk bölge 3500-3100  $\text{cm}^{-1}$  arasındadır. Bu, amin ve amid bileşikleri için N-H gerilme bölgesidir. Bu bölgedeki 5-aminoizokinolin bileşiğinin (70) absorbanı, orta şiddette veya güçlüdür ve tüm pikler, zayıf omuz pikleri ile birlikte gözlenmiştir. Ana absorban pikleri, 3358  $\text{cm}^{-1}$  ve 3184  $\text{cm}^{-1}$  deki omuz pikleriyle birlikte 3315  $\text{cm}^{-1}$  ile 3160  $\text{cm}^{-1}$  aralığında bulunur. Spektrumdaki 3315 ve 3160  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler, 5-aminoizokinolin in primer amin grubundaki (-NH<sub>2</sub>) N-H gerilme titreşimlerinin farklı modlarına aittir. İkinci bölge, 3100 ile 2800  $\text{cm}^{-1}$  arasındadır; bu aromatik halkalardaki C-H gerilme bölgesidir. Bu bölgedeki 5-aminoizokinolin absorbanı daha zayıftır, ancak 3027  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlemlenebilir. 1532 ve 1496  $\text{cm}^{-1}$ 'deki orta şiddetdeki ve güçlü pikler aromatik halka veya benzenoid halkalarındaki C=C gerilme titreşimlerine aittir. Üçüncü bölge 1600 ile 1450  $\text{cm}^{-1}$  arasındadır; aromatik halka gerilmesi, N-H deformasyonu ve C=N gerilmesinin hepsi bu bölgede absorban vermektir. Genel olarak, N-H deformasyon bandı çok zayıftır. Yaklaşık olarak 1446 ve 1380  $\text{cm}^{-1}$ 'deki güçlü modlar, aromatik halka veya benzenoid halka gerilmesi ile ilişkilidir; yani bu halkalı yapıdaki C-C gerilme titreşimleridir. Yaklaşık 1644  $\text{cm}^{-1}$ 'deki güçlü mod, aromatik halka veya benzoit halka yapısındaki C=N gerilme titreşimleri ile ilişkilidir. Dördüncü bölge 1400 ile 1240  $\text{cm}^{-1}$  arasındadır; bu, aromatik aminler için C-N

gerilme bölgesidir. Bu bileşik 5-aminoizokinolin bu bölgede birkaç pik gösterir. Farklı dalga boylarında orta şiddette ve güçlü absorpsiyon pikleri vardır. Yaklaşık 1325, 1285 ve 1260  $\text{cm}^{-1}$ 'deki güçlü pikler, aromatik halka veya benzenoid halka yapısındaki C-N gerilme titreşimlerine aittir. Yaklaşık 1206, 1126, 1097, 1044 ve 1022  $\text{cm}^{-1}$ 'deki zayıf, orta kuvvetteki ve kuvvetli pikler, aromatik halka ve birincil amin grubu arasındaki C-N gerilme titreşimlerine aittir. Son bölge 1200 ile 500  $\text{cm}^{-1}$  arasındadır; bu aralık, aromatik halkalar üzerindeki C-H bağlarının düzlem-içi ve düzlem-dışı eğilme bölgesidir. Bileşik 5-aminoizokinolin için ana absorpsiyon bandları 869, 816, 795, 737, 720, 646 ve 470  $\text{cm}^{-1}$ 'de bulunur ve bazı zayıf bandlar görülebilir. Yaklaşık 966, 869 ve 829  $\text{cm}^{-1}$ 'deki orta şiddetteki ve güçlü pikler, aromatik halka veya Ar-H halka yapısındaki C-H düzlem-içi bükülme modlarından gelmektedir. Yaklaşık 926, 816 ve 795  $\text{cm}^{-1}$ 'deki orta şiddetteki ve güçlü pikler, aromatik halka veya Ar-H halka yapısındaki C-H düzlem-dışı bükülme modlarından kaynaklanmaktadır. Yaklaşık 737, 646, 594 ve 470  $\text{cm}^{-1}$ 'deki bandlar, aromatik halkada veya Ar-H siklik yapısında aromatik halka deformasyon pikleridir. Yaklaşık 720, 486, 454 ve 410  $\text{cm}^{-1}$ 'deki orta şiddetteki ve güçlü absorpsiyon biçimleri, aromatik halka veya Ar-H siklik yapısındaki farklı C-H gerilme titreşimleri veya C-H kıvrılma biçimine ait olabilir. 5-Aminoizokinolin (**70**)'nin gözlenen piklerinin tüm FT-IR verileri Tablo 4.3'de özetlenmiştir.



**Şekil 4.5** 5-Aminoizokinolin (**70**) ve türevlerinin FT-IR spektrumları (**71-74**)

**Tablo 4.3** Başlangıç bileşiği 5-aminoizokinolin in FT-IR verileri (70)

Bağ (Bileşik türü)	Dalga sayısının referansı (cm <sup>-1</sup> ) [99]	Gözlemlenen dalga sayısı (cm <sup>-1</sup> )	Şiddet
N-H (Amin, Amid)	3100-3500 (Gerilme)	3315, 3160 (Birincil amin)	o-g
	1550-1640 (Eğilme)	1620, 1582	o-g
C-H (Aromatik Halka)	3050-3150 (Gerilme)	3027	o
	690-900 (Eğilme)	966, 926, 869, 829, 816, 795	z-o-g
C=C (Aromatik Halka)	1450-1600	1532, 1496	o-g
C-C (Aromatik Halka)	1450-1600	1446, 1380	g
C=N (Aromatik Halka)	1640-1690	1644	o
C-N (Aromatik Halka)	1250-1350	1325, 1285, 1260	o-g
C-N (Amin, Amid)	1000-1350	1206, 1126, 1097, 1044, 1022 (Birincil amin)	z-o-g

g: güçlü, o: orta, z: zayıf

Bileşik 5-aminoizokinolin türevlerinin FT-IR spektrumlarından görülebileceği gibi (71-74, Şekil 4.5), 5-Aminoizokinolin türevlerinin kimyasal yapılarına göre beklenen tüm pikler gözlenmiştir. Bu pikler, 5-aminoizokinolin türevlerinin kimyasal yapılarını açıklamak için aşağıdaki gibi yorumlanabilir. 5-Aminoizokinolin in (70) primer amin grubundaki (-NH<sub>2</sub>) farklı N-H modlarına ait 3315 ve 3160 cm<sup>-1</sup>'deki orta kuvvetteki ve kuvvetli pikler, 5-aminoizokinolin türevlerinin tamamı için ortadan kaybolmuştur (71-74). Bu piklerin ortadan kalkması, 5-aminoizokinolin 'in birincil amin grubunun (-NH<sub>2</sub>) ortadan kalktığını ve başarılı birleştirme reaksiyonu üzerine yeni amid bağının oluştuğunu göstermiştir. Ayrıca, amid bağına sahip olan 5-aminoizokinolin türevleri için 1631 cm<sup>-1</sup>'de güçlü yeni pik ortaya çıkmıştır ve bu pik 5-aminoizokinolin türevlerindeki C=O karbonil grubu titreşimsel gerilmelerini göstermiştir. Bu yeni piklerin ortaya çıkması, birleştirme reaksiyonlarının başarılı bir

şekilde gerçekleştirildiğini ve yeni amid bağı oluşumu gösteren ek kanıtlar olarak yorumlanabilir. 3695 ve 3680  $\text{cm}^{-1}$ 'deki orta şiddetteki pikler, 5-aminoizokinolin türevlerinin amid grubundaki N-H gerilme titreşimlerinin farklı modlarını gösterir. 1587  $\text{cm}^{-1}$ 'deki kuvvetli pik, 5-aminoizokuinolin türevlerinin amid grubundaki N-H eğilme modunu gösterir. Bu yeni piklerin ortaya çıkması, başarılı kenetlenme reaksiyonu sonucu amid bağı oluşumuna ilişkin ilave kanıtlar olarak kabul edilebilir. 3100 ile 2800  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki bölge, aromatik halkada C-H gerilme bölgesidir. Bu bölgedeki 5-aminoizokinolin türevlerinin absorbandsı, 2953  $\text{cm}^{-1}$ 'de bir orta kuvvetle gözlemlenebilir. 2925, 2867 ve 2342  $\text{cm}^{-1}$ 'deki güçlü pikler alifatik zincirin C-H gerilmesine aittir. Aromatik halka yapısı üzerine para-pozisyonunda metil gruptan butil grup karbon zincir ilavesiyle 2925, 2867 ve 2342  $\text{cm}^{-1}$ 'deki bu piklerin şiddetleri yavaş yavaş artmıştır. 1456  $\text{cm}^{-1}$ 'de orta kuvvetteki pik,  $-\text{CH}_2$ -alifatik zincirdeki C-H eğilme biçimine aittir. 1381  $\text{cm}^{-1}$ 'deki kuvvetli pik,  $\text{CH}_3$  alifatik zincirdeki C-H eğilme moduna aittir. 1514 ve 1495  $\text{cm}^{-1}$ 'deki güçlü pikler, aromatik halka veya benzenoid halka yapısındaki C=C gerilme titreşimlerine aittir. Yaklaşık 1396  $\text{cm}^{-1}$ 'deki güçlü mod, aromatik halka veya benzenoid halka gerilme titreşimleri ile ilişkilidir; yani, 5-aminoizokinolin türevlerinin halkalı yapısındaki C-C gerilme titreşimlerini göstermektedir. Yaklaşık 1923 ve 1707  $\text{cm}^{-1}$ 'de orta şiddetteki pikler, aromatik halka veya benzenoid halka yapısındaki C=N gerilme titreşimleri ile ilişkilidir. 1923 ve 1707  $\text{cm}^{-1}$ 'deki bu piklerin şiddetleri, aromatik halka yapısı üzerine para-pozisyonunda metil gruptan bütül grubu karbon zinciri ilavesiyle kademeli olarak artmıştır. 1400 ile 1240  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki bölge aromatik aminler için C-N gerilme bölgesidir. 5-aminoizokinolin türevleri, bu bölgedeki farklı dalga boylarında birkaç orta şiddette ve güçlü absorbands pikleri göstermiştir. Yaklaşık 1260, 1222 ve 1193  $\text{cm}^{-1}$ 'deki kuvvetli pikler, aromatik halka veya benzenoid halka yapısındaki C-N gerilme titreşimlerine aittir. Yaklaşık 1168, 1129, 1105 ve 1056  $\text{cm}^{-1}$ 'deki güçlü pikler aromatik halka ve amid grubu arasında veya amid yapıları arasında C-N titreşimsel gerilmelerine aittir. 1200 ile 500  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki bölge aromatik halkalar üzerindeki C-H bağlarının düzlem-içi ve düzlem-dışı bükülme bölgesidir. Bileşik 5-aminoizokinolin türevleri için ana absorpsiyon bandları 1032, 888, 838, 767, 696, 609, 512 ve 461  $\text{cm}^{-1}$ 'de bulunur ve bazı zayıf bandlar görülebilir. Yaklaşık 1032, 929 ve 838  $\text{cm}^{-1}$ 'de orta şiddetteki ve güçlü pikler aromatik halkada veya Ar-H halkalı yapısındaki C-H düzlem-içi eğilme biçimlerinden

gelmektedir. Yaklaşık 888, 791 ve 767  $\text{cm}^{-1}$ 'deki orta şiddetteki ve güçlü pikler, aromatik halkada veya Ar-H halkalı yapısındaki C-H düzlem-dışı bükülme biçimlerinden gelmektedir. Yaklaşık 696, 609 ve 461  $\text{cm}^{-1}$ 'deki bandlar aromatik halkada veya Ar-H siklik yapıda meydana gelen aromatik halka deformasyon pikleridir. Yaklaşık 641, 624, 512 ve 422  $\text{cm}^{-1}$ 'de orta şiddetteki ve güçlü absorpsiyon modları, aromatik halka veya Ar-H siklik yapısındaki farklı C-H gerilme titreşimleri veya C-H eğilme modlarının kombinasyonuna ait olabilir. Diğer 5-aminoizokinolin türevlerinin FT-IR spektrumlarında, bu tarif edilen tüm piklere benzer biçimde pikler oluşmuş ve bu piklerin açıklamaları benzer bir şekilde yapılabilir. 5-aminoizokinolin türevinin (**74**) gözlenen piklerinin tüm FT-IR verileri Tablo 4.4'da özetlenmiştir.





**Tablo 4.4** 5-Aminoizokinolin türevinin FT-IR verileri (74)

Bağ (Bileşik türü)	Dalga sayısının referansı (cm <sup>-1</sup> ) [99]	Gözlemlenen dalga sayısı (cm <sup>-1</sup> )	Şiddet
N-H (Amin, Amid)	3100-3300 (Gerilme)	3695, 3680 (İkincil)	z-o
	1550-1640 (Eğilme)	1587	g
C-H (Aromatik Halka)	3050-3150 (Gerilme)	2953	g
	690-900 (Eğilme)	1032, 929, 888, 838, 791, 767	z-o-g
C-H (Alifatik, Alkan)	2850-3000 (Gerilme)	2925, 2867, 2342	g
C=O (Karbonil Grup)	1630-1680	1631	g
C=C (Aromatik Halka)	1450-1600	1514, 1495	z-o
C-C (Aromatik Halka)	1450-1600	1396	o-g
C-C (Alkan)	Çok sayıda zayıf pik: Yorum için faydalı değil	-	-
C=N (Aromatik Halka)	1640-1690	1923, 1707	z-o
C-N (Aromatik Halka)	1250-1350	1260, 1222, 1193	o-g
C-N (Amin, Amid)	1000-1350	1168, 1129, 1105, 1056	z-o-g
-CH <sub>2</sub> - (Alifatik, Alkan)	1465 (Eğilme)	1456	o-g
-CH <sub>3</sub> (Alifatik, Alkan)	1375, 1450 (Eğilme)	1381	g

g: güçlü, o: orta, z: zayıf

#### 4.5 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (<sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR)

Sentezlenen (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevlerinin (71-74) <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları Şekil 4.6 ve 4.7' de verilmiştir.

##### 4.5.1 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

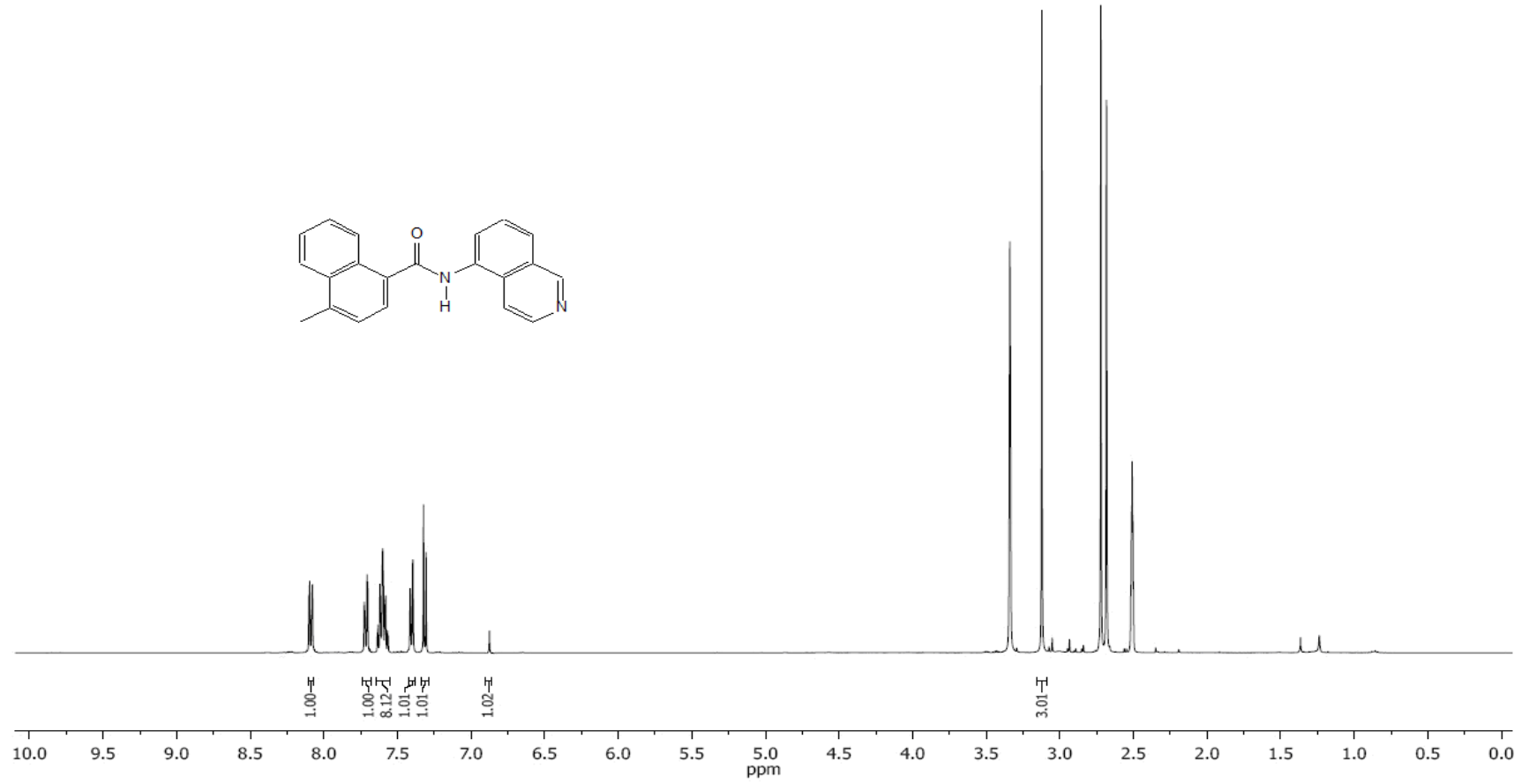
Sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR spektrumlarında δ 0.98-3.12 ppm de alifatik protonlar, δ 7.30-8.15 ppm de ise aromatik protonlar gözlemlenmiştir. δ 7.55-7.65 ppm de üst üste çakışan çoğul pikler izokinolin ve naftalin halkalarının her ikisinin de aromatik protonlarını temsil etmektedir. Naftalin halkasının aromatik C-H protonlarını temsil eden dört tip çift pik vardır. İzokinolin bileşiğinin N-H protonunun piki tekli olup 6.90 ppm de gözlemlenmiştir.

##### 4.5.2 <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

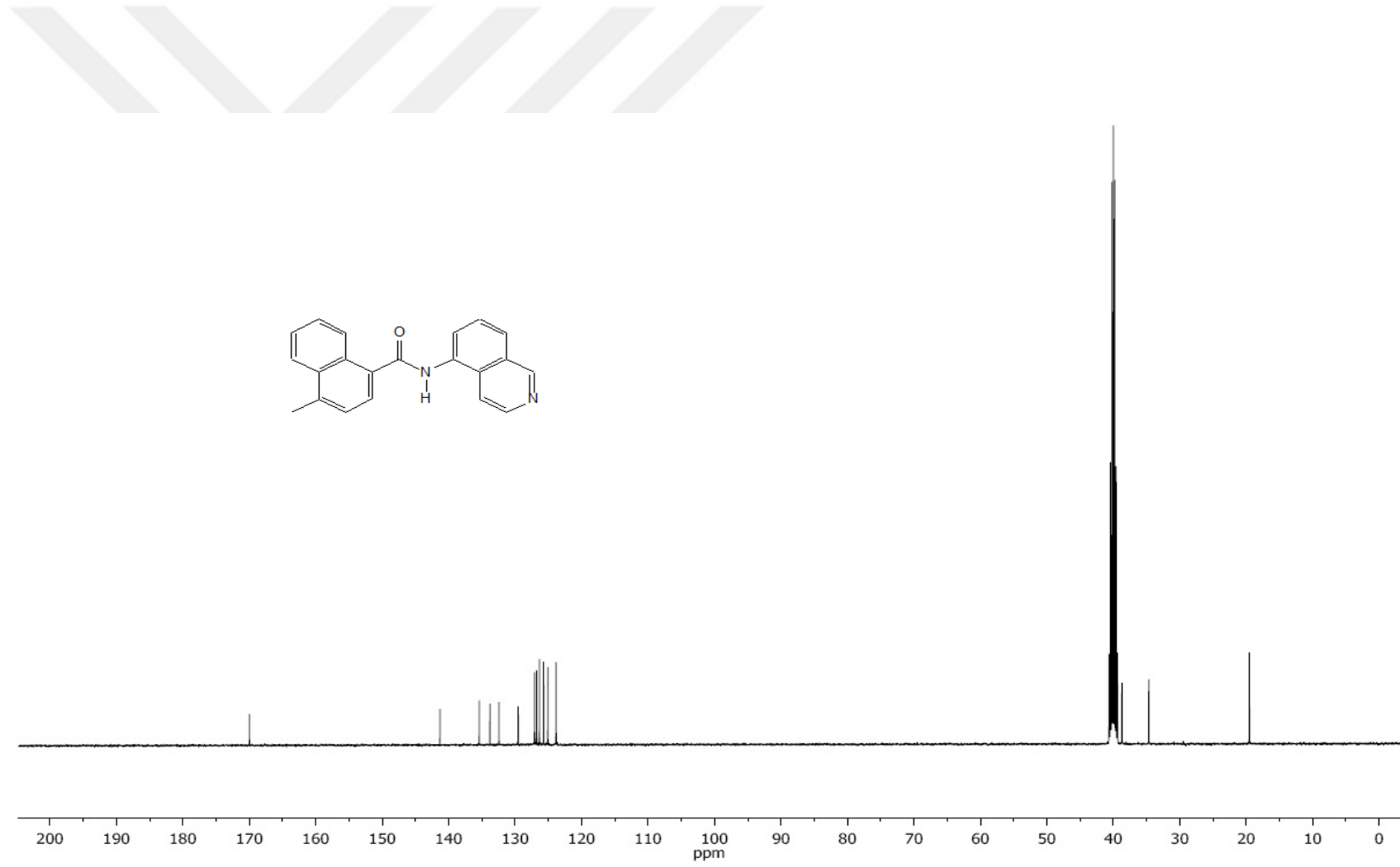
Alifatik karbonlar δ 14.3-35.1 ppm de aromatik karbonlar ise δ 123.8-144.5 ppm de gözlenmiştir. Karbonil karbonu (C=O) 170.0 ppm civarında görülmüştür. Bileşiklerin bazı karbonlarında simetri sonucunda veya tesadüfen aynı NMR pikleri saptanmıştır. Genel olarak hidrojeni olan karbonlarda, hidrojen bulundurmayan karbonlara göre daha büyük pikler görülmüştür. Sentezlenen bileşik 71, 72, 73 ve 74 ün <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla Şekil 4.8-4.13' de verilmiştir.

#### 4.6 Kütle Spektrumları (LC-MS)

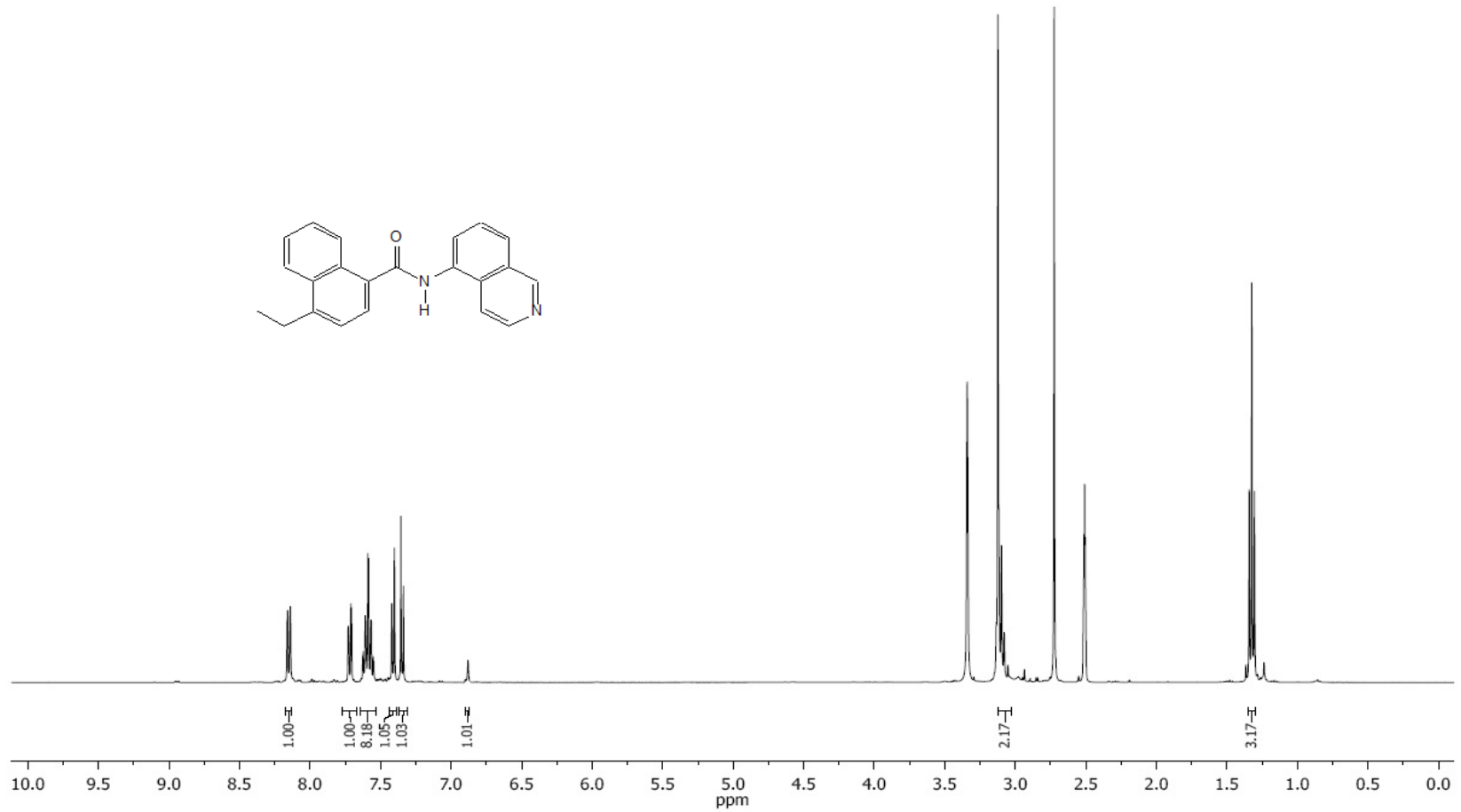
Sentezlenen aminoizokinolin (70) ve aminoizokinolin türevlerinin (71-74) LC-MS spektrumları alınarak bileşiklerin analizleri çalışılmıştır. Bütün bileşiklerin kütle spektrumları (MS) bileşiklerin kimyasal yapılarına göre molekül ağırlığı değerlerini ve molekülün parçalanma fraksiyonlarını ve yüzde dağılımlarını açık bir şekilde göstermiştir. Bileşik 71, 72, 73 ve 74'nin MS spektrumları sırasıyla Şekil 4.14, 4.15, 4.16 ve 4.17' de gösterilmiştir.



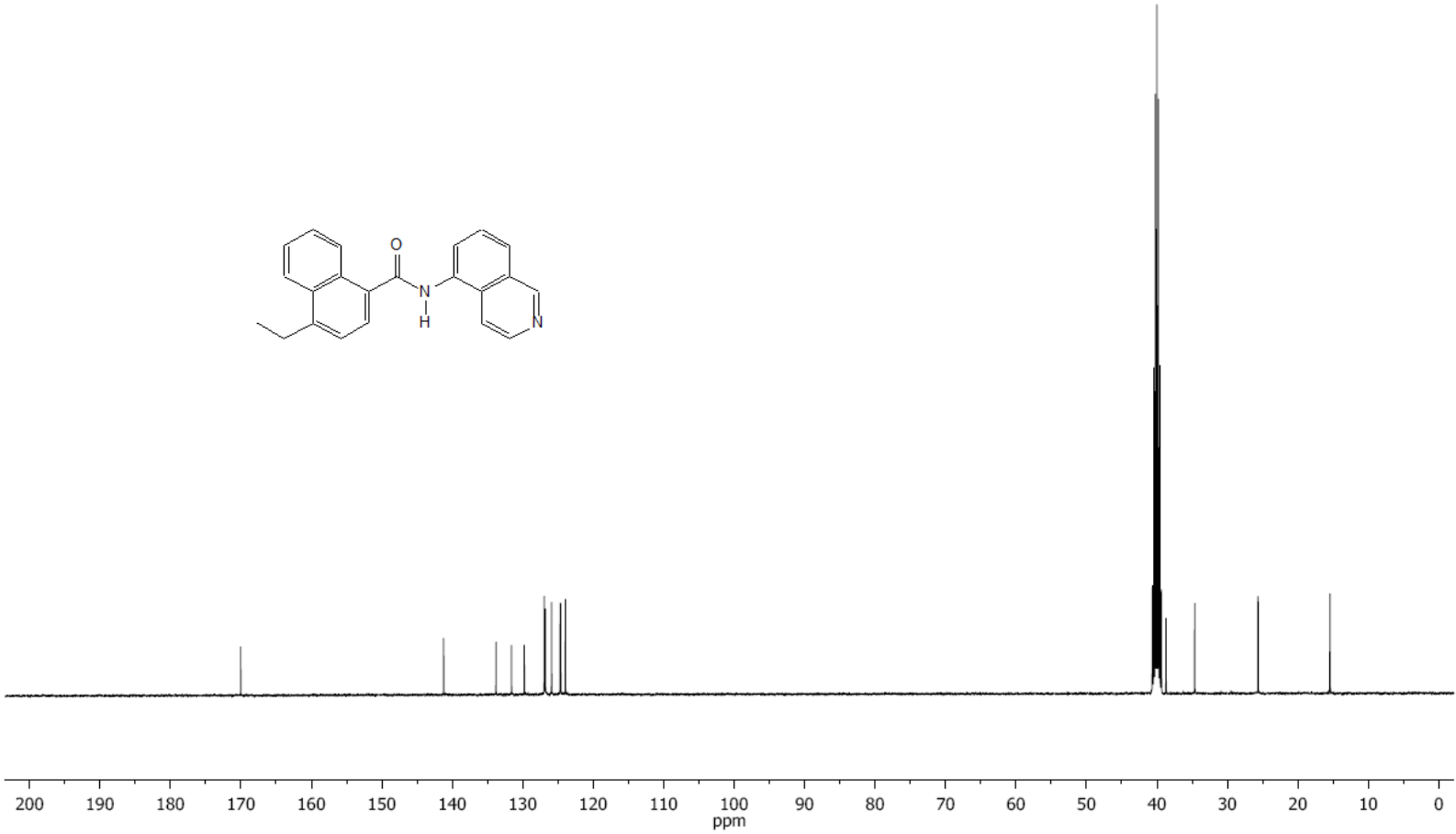
Şekil 4.6 (4-metil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (71) <sup>1</sup>H NMR spektrumu



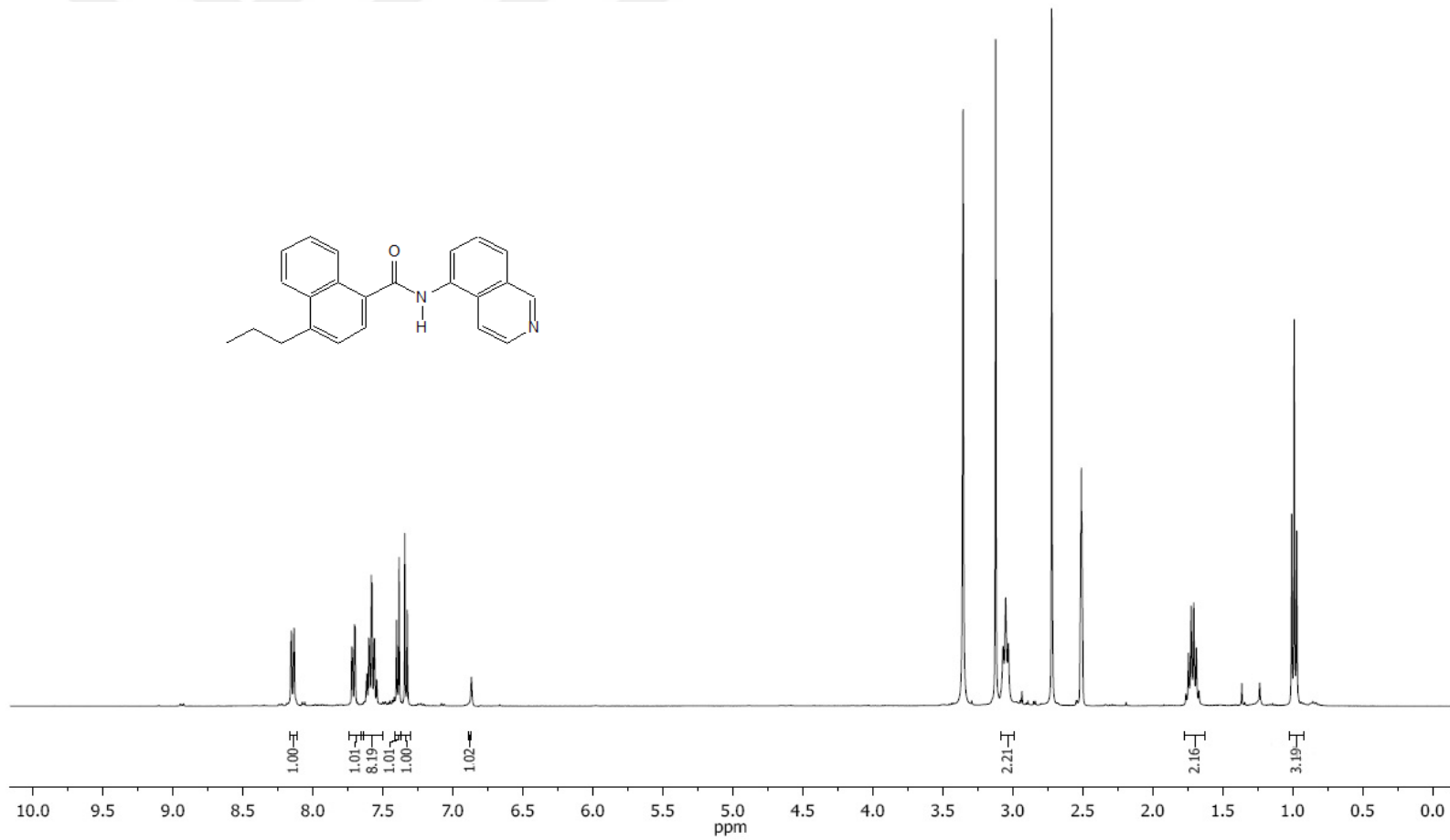
Şekil 4.7 (4-Metil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (71)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



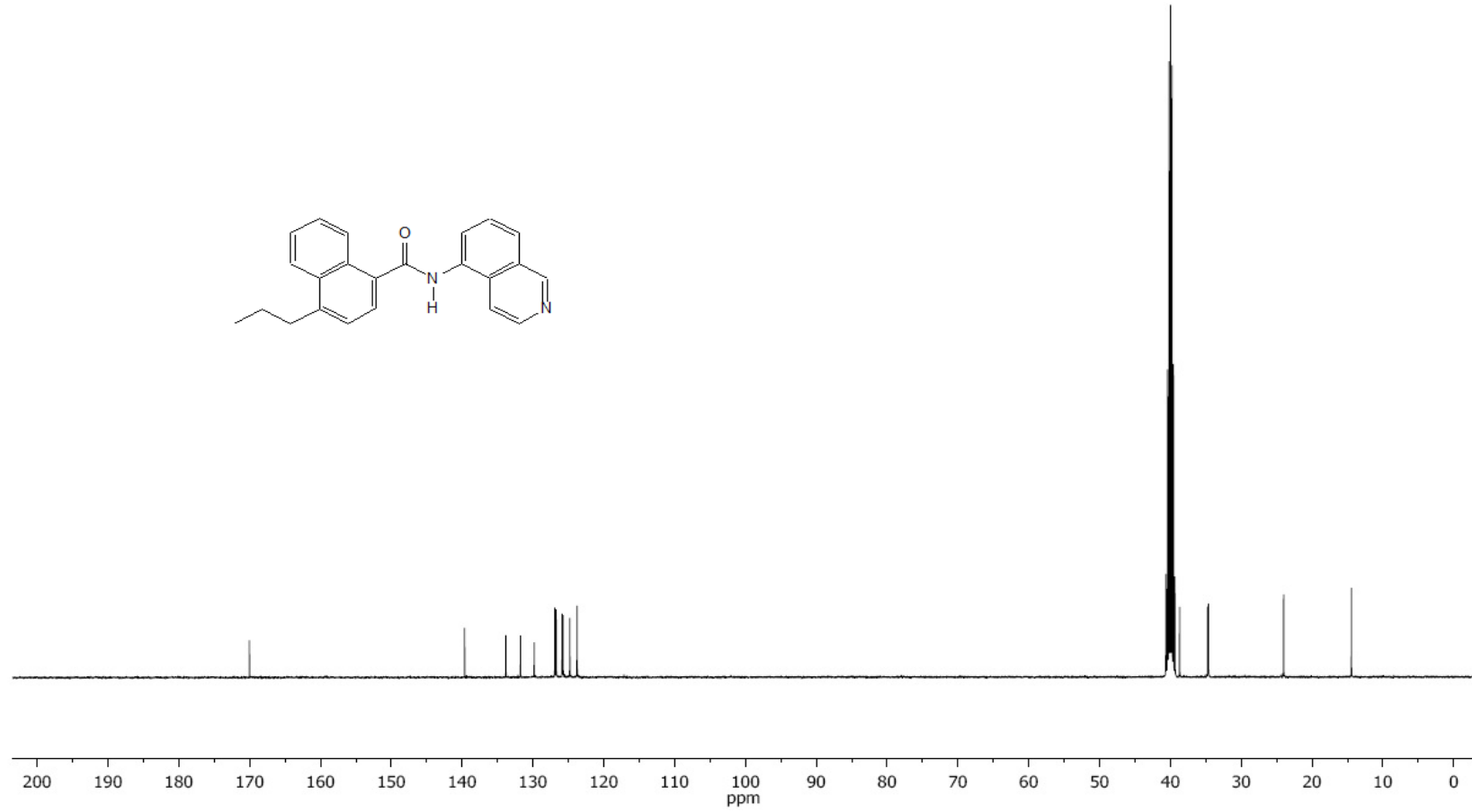
Şekil 4.8 (4-Etil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (72) <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 4.9 (4-Etil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (72) <sup>13</sup>C NMR spektrumu

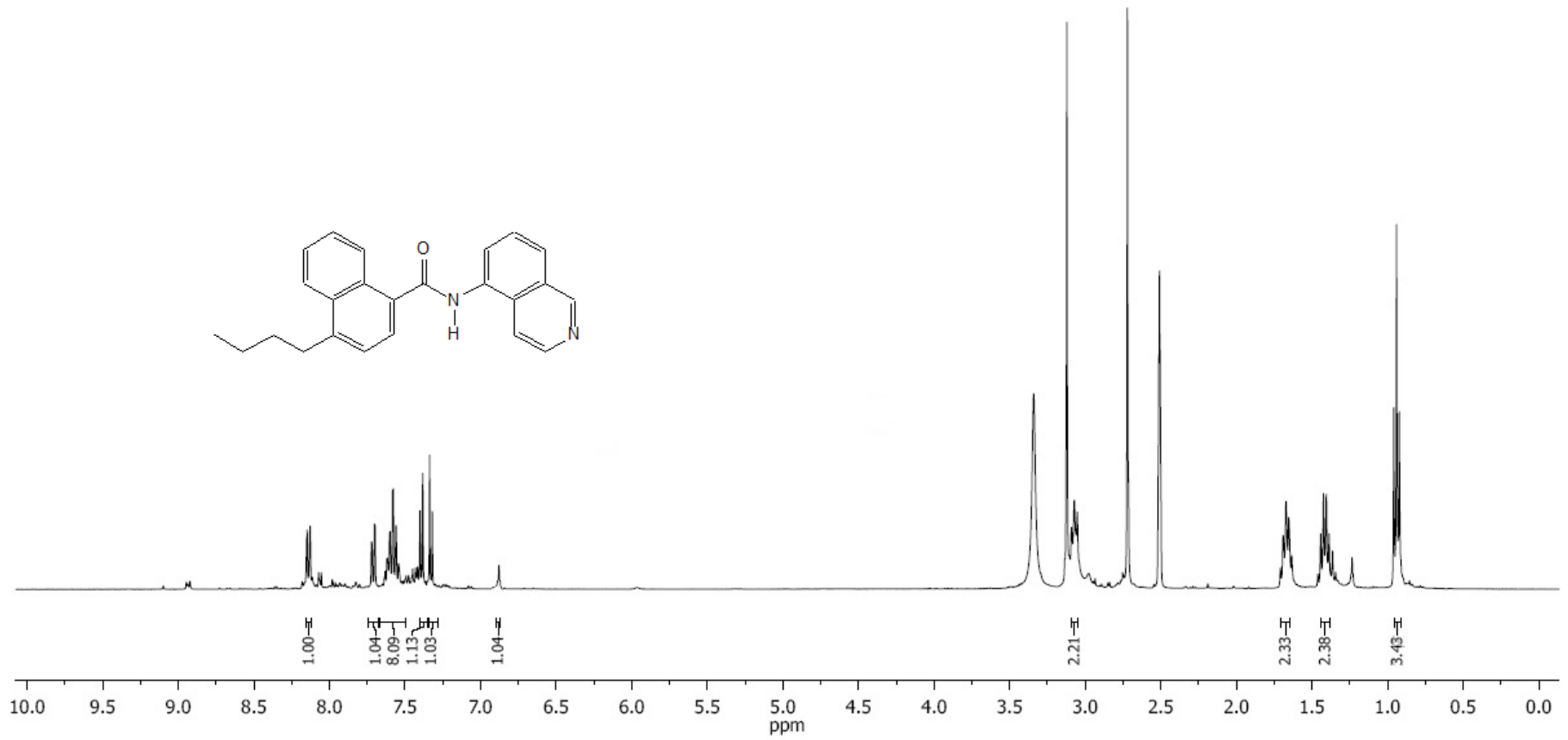


Şekil 4.10 (4-Propil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (73) <sup>1</sup>H NMRspektrumu

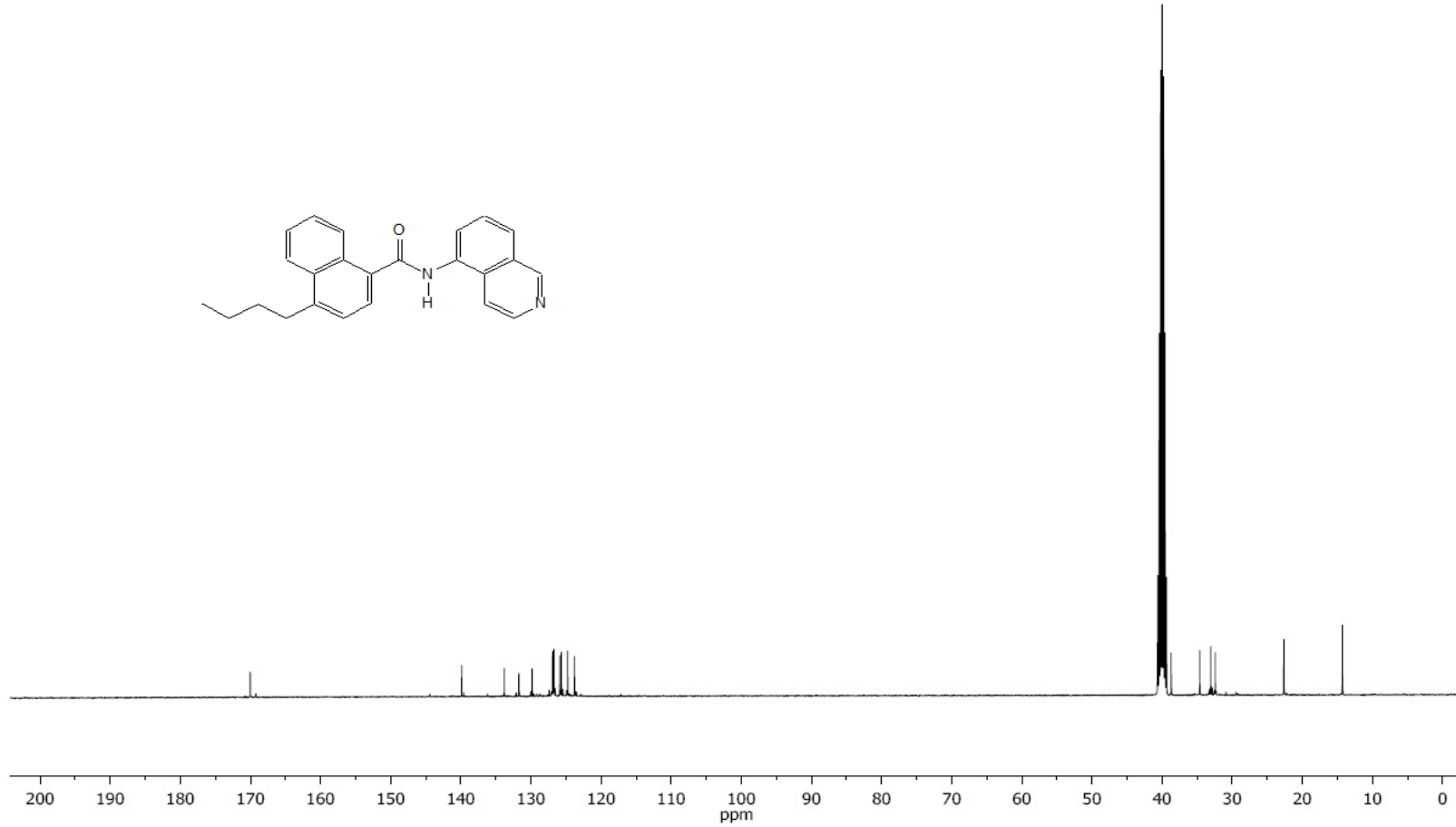


Şekil 4.11 (4-Propil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (**73**) <sup>13</sup>C NMR spektrumu

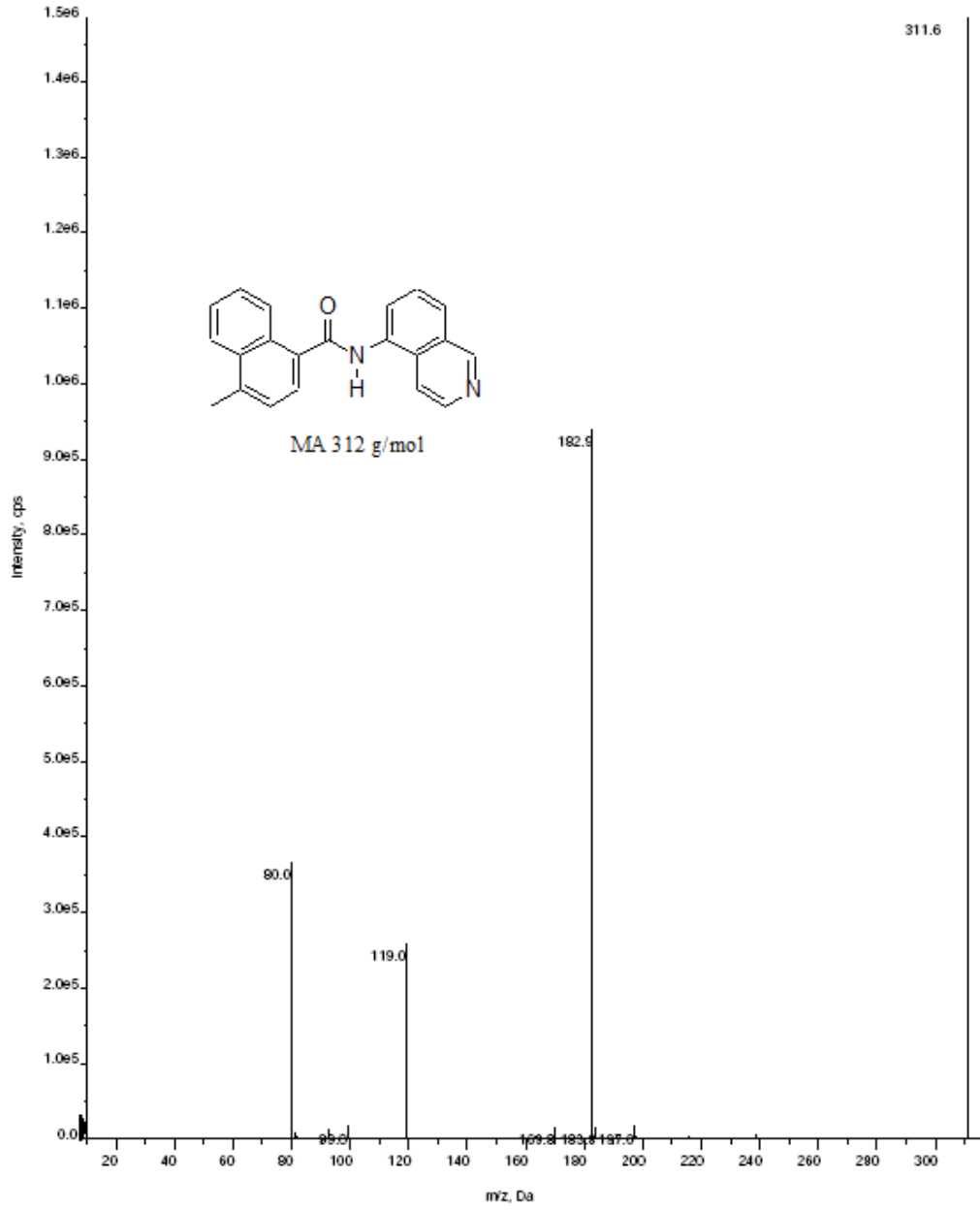




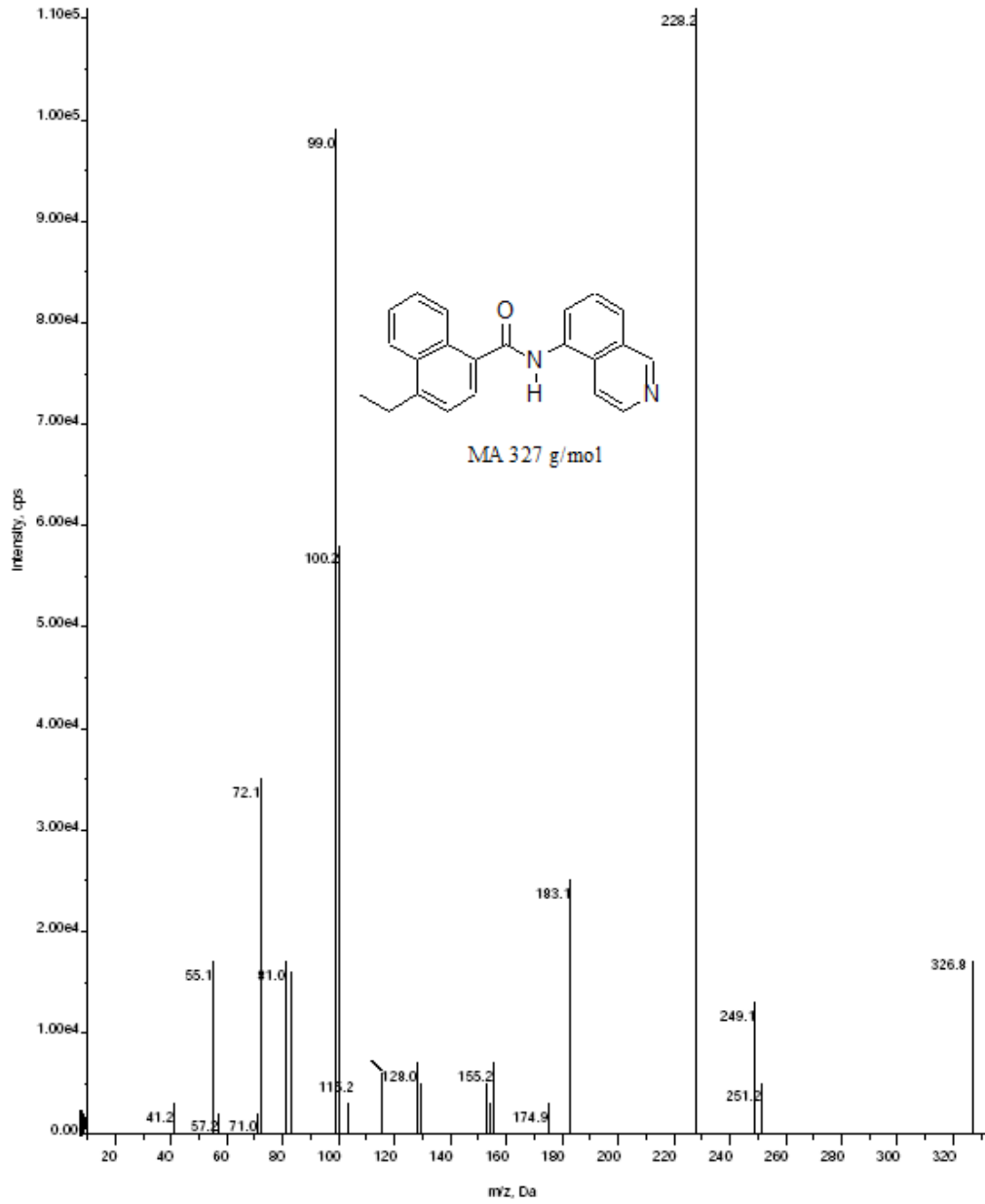
Şekil 4.12 (4-Butil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (74) <sup>1</sup>H NMR



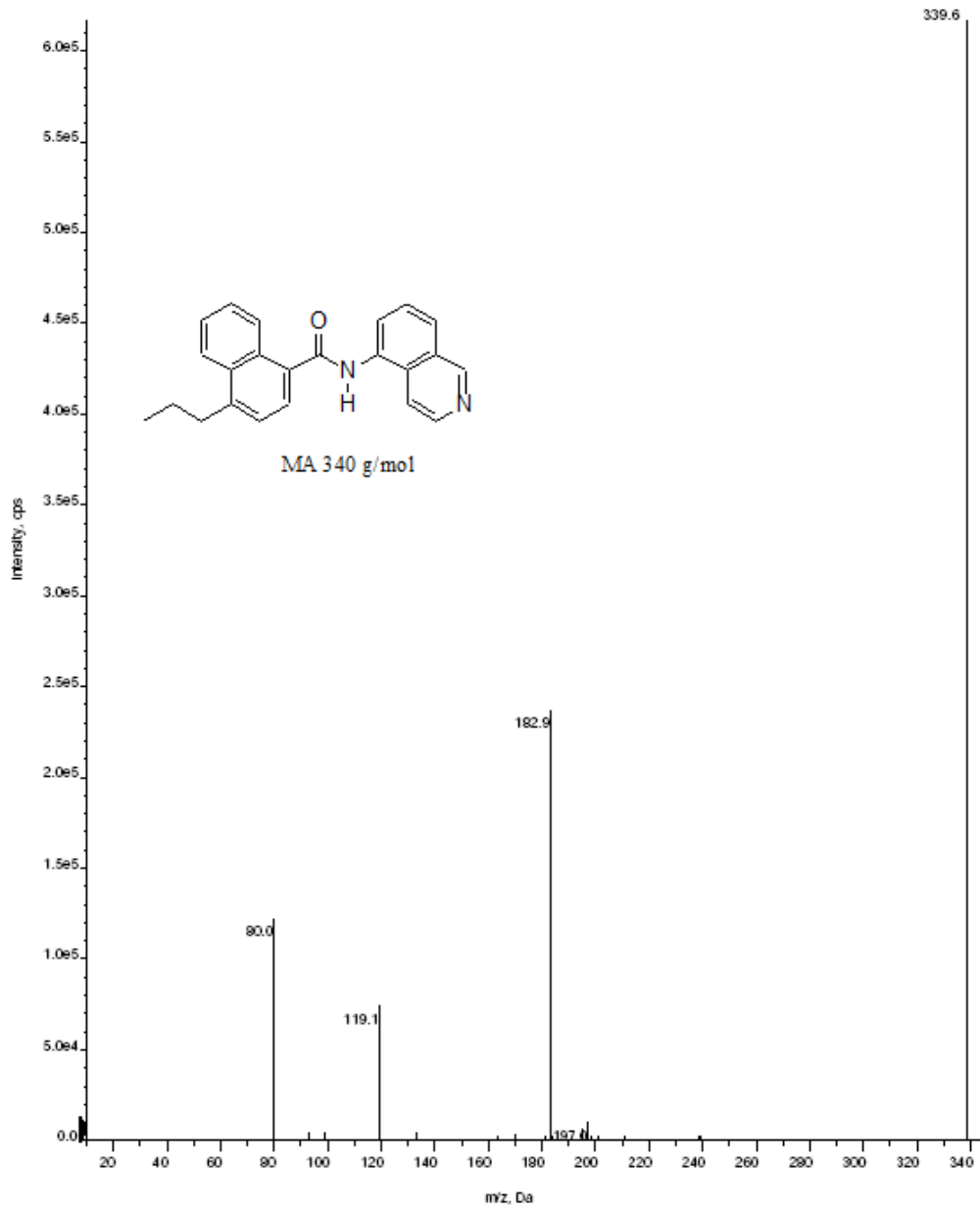
Şekil 4.13 (4-Butil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (74)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



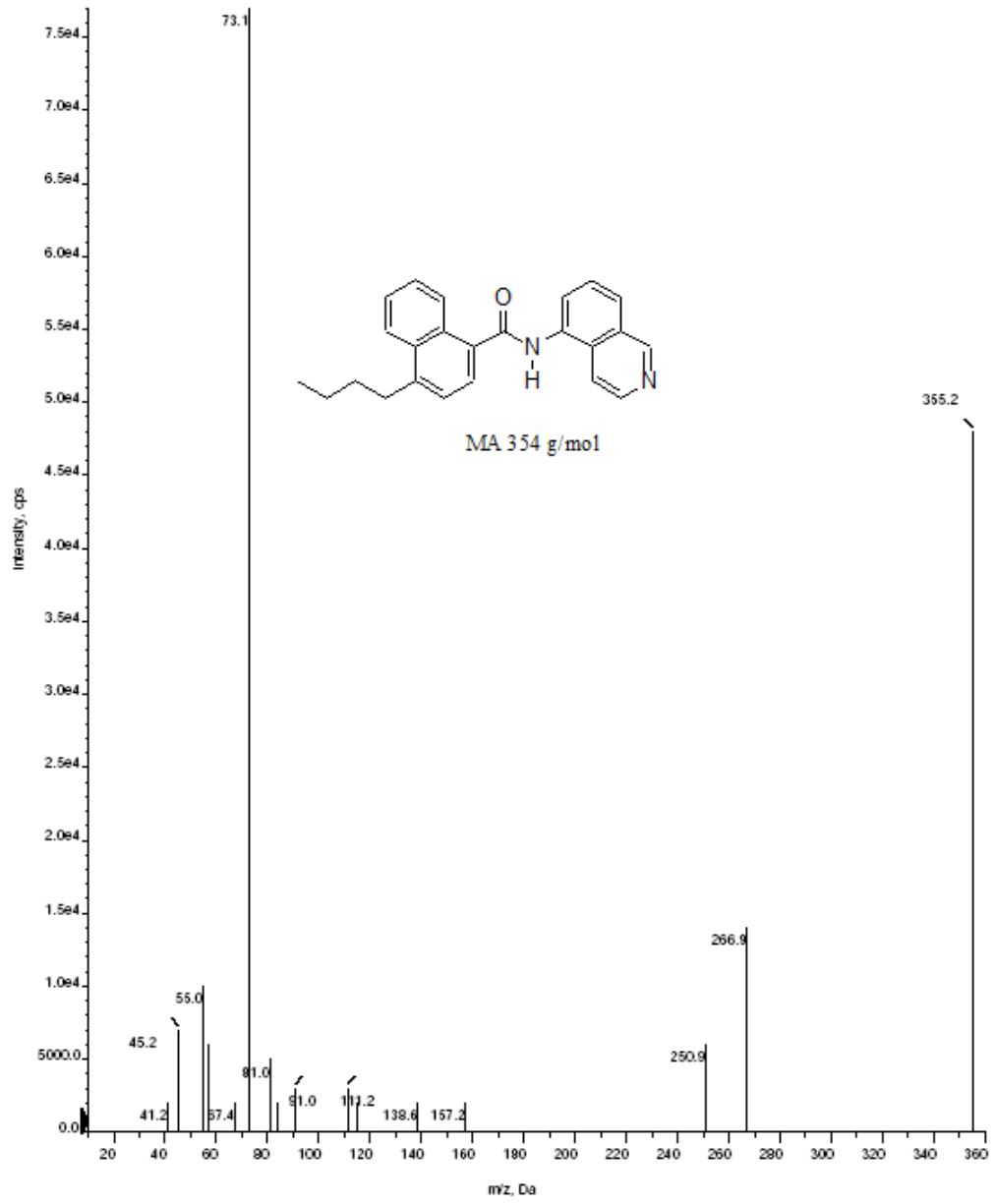
Şekil 4.14 (4-Metil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (71) kütle spektrumu



Şekil 4.15 (4-Etil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (72) kütle spektrumu



Şekil 4.16 (4-Propil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (73) kütle spektrumu



Şekil 4.17 (4-butil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid (74) kütle spektrumu

#### 4.7 Antimikrobiyal Aktivite

Sentezlenen madde ve türevleri metanol çözeltisi içerisinde hazırlanıp, petri kaplarına ekimleri yapıldı. Yapılan ölçümler sonucunda büyüme inhibisyonları mm olarak Tablo 4.5’de ifade edilmiştir. Sonuçlara göre, (4-alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevlerinden her birinin farklı sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir. Başlangıç maddesi zon çapı yaklaşık olarak 12-17 mm olarak gözlemlenmiş olup, sentezlenen türevler ise (**71-74**) genişçe bir zon çapı vermiş ve çap ortalamaları 13-30 mm olarak ölçülmüştür. Sentezlenen türevlerden en küçük alkil grubuna sahip olan bileşik (**70**) dahada yüksek aktivite gösterirken, 4-alkil yan zincirlerinin fazlalaşmasıyla antimikrobiyal aktivitenin arttığı saptanmıştır.

Laboratuvar ekibimizde daha öncesinde sentezlenen kinolin türevlerine yan zincirler eklendikçe antimikrobiyal aktivitenin arttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada 4-alkil bulunduran 5-aminoizokinolin türevlerinde yan zincir uzunluğu artıkça antimikrobiyal aktivitenin arttığı ölçülmüştür.

**Tablo 4.5** (4-Alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevlerinin (71-74) antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bileşik	Mikroorganizmalar <sup>b</sup>									
	Gr (+)			Gr (-)				Mantar		
	<i>B.Subtilis</i>	<i>B.megaterium</i>	<i>S.aureus</i>	<i>E.aerogenes</i>	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>C.albicans</i>	<i>S.cerevisiae</i>	<i>Y.lipolytica</i>
70 <sup>a</sup>	14	13	14	12	12	17	12	11	11	14
71	26	14	13	13	13	14	16	18	24	20
72	26	20	20	22	24	22	22	17	20	18
73	26	26	22	26	26	24	23	16	24	16
74	24	22	22	24	30	24	22	14	16	12

<sup>a</sup> başlangıç madde

<sup>b</sup> mm büyüme inhibisyonu

<sup>c</sup> konsantrasyonu: 1,2 mg/disk



#### 4.8 Yapı-Aktivite İlişkileri

Kemometriklerin uygulandığı kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR) biyokimya dalında önem taşır. QSAR yaklaşımı ile bileşiklerin kimyasal yapılarının nitelikleri, biyolojik aktivitelerinin arasındaki ilişkiler, çevresel ve toksikolojik davranışlarının belirlenmesi kolaylaşır. Lipofilik etkinlikler, biyolojik bir olayın ortaya çıkışı esnasında, ilaç etki maddelerinin organizmada dağılması ve etki alanına aktarımı veya hedefle etkileşimlerini içeren olaylarda, büyük bir rol oynarlar. LogP ise kimyasal bileşiğin organik faz ile su fazındaki ayrılma katsayısını açıklayan P'nin logaritmik ifadesidir. Bu değer oktanol/su olarak ifade edilir. LogP değerinin artması hücre zarlarında bulunan yağ katmanları üzerinden bileşiklerin iyi bir şekilde adsorblandığını gösterir. Lipofilité (LogP), molekül ağırlığı (MW), moleküler hacim (MV), moleküler kırıcılık (MR), en yüksek dolu orbital (HOMO), en düşük boş orbital (LUMO) ve toplam enerji farklarını belirlemek amacıyla başangıç maddesi ve sentezlenen türevlerin birbirleri arasında yapı-aktivite ilişkisinin karşılaştırılması yapılmıştır [100]. (4-Alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevlerinin (71-74) fizikokimyasal özellikleri Tablo 4.6'de verilmiştir.

**Tablo 4.6** (4-Alkil-1-naftil)-izokinolin-5-ilamid türevlerinin (71-74) fizikokimyasal özellikleri

Fizikokimyasal Özellikleri									
Bileşik	logP	MW	MV(Å <sup>3</sup> )	MR(Å <sup>3</sup> )	HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE (eV)	Toplam Enerji (eV)	Dipol Moment (μ)
70	-1.39	144.18	456.15	49.21	-8.517	-0.648	7.869	-1513.40	2.635
71	-0.19	312.37	910.58	105.44	-9.030	-0.867	8.163	-3351.58	4.923
72	0.21	326.40	959.84	110.04	-9.042	-0.854	8.188	-3501.10	4.692
73	0.60	340.42	1013.03	114.64	-8.883	-0.853	8.030	-3650.71	2.841
74	1.00	354.45	1045.16	119.25	-8.993	-0.963	8.030	-3800.22	3.675

Tablo 4.6 ya göre başnağıç maddesi olan (4-metil-1-naftil) izokinolin 5-ilamid'e yan zincir metil grupları eklendikçe lipofilitenin arttığı gözlemlenmiştir. Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında da yan zincir uzunluğu arttıkça antimikrobiyal aktivitenin de arttığı gözlemlenmişti. Bu sebeple lipofilite ile antimikrobiyal aktivitenin arasında bir doğru orantı olduğunun kanısına varıldı. Ayrıca moleküler kırıcılık (MR) arttıkça logP değerinin arttığı da görülmüştür. Böylece MR arttıkça antimikrobiyal aktivitenin de arttığı tahmin edilebilir. Naftalin molekülü, kutuplanabilir özelliğı bakımından ilginç bir aromatik gruptur. Literatür, naftelinin ve çeşitli türevlerinin dipol momentleri üzerine ve polarize edilebilirliğı üzerine birkaç çalışma sunmuştur. Sentezlenen bileşiklerin moleküler yapılarının elektronik dipol momentlerinin ( $\mu$ ) incelemeleri de sunulmuş ve veriler Tablo 4.6'de verilmiştir. Bileşik ve türevlerinin dipol momentleri düzensiz olarak artmıştır. Zincirler, yüksek dipol momentlerine kaymıştır ve daha sonra düşük dipol momentlerine keskin şekilde geri dönmüştür.

## BÖLÜM 5

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında aşağıda sıralanan önemli sonuçlar elde edilmiştir.

- Bu çalışmada sıtma hastalığının tedavisinde kullanılabilme potansiyeli olan 5-aminoizokinolin ve türevleri uygun koşullar altında sentezlenmiş olup, UV-VIS, NMR, FT-IR, MS, FL gibi spektroskopik analiz yöntemleri kullanılarak analiz edilmiştir.
- İncelenen UV-Vis spektroskopik çalışmalarda 5-aminoizokinolin bileşiği ve türevleri için ayrı absorpsiyon görülmüştür. Tüm türevlerin maksimum absorpsiyon dalga boyları kendisinden daha düşük dalga boylarına kaymıştır. Böylelikle maksimum absorpsiyon şiddetleri artmıştır. Sentezlenen 5-aminoizokinolin bileşiği ve türevleri için NMR, MS ve FT-IR spektrumları ölçülmüş olup, bileşiklerin kimyasal yapılarına göre karakteristik pikler gözlemlenmiştir. Zengin elektronlara sahip halkaların oluşmasıyla ve  $\pi$ -bağlarının artmasıyla sentezlenen bileşiklerin de floresan emisyon şiddetlerinde de artış olmuştur.
- 5-Aminoizokinolin bileşiği ve türevlerinin biyolojik aktivitelerinde alkil grubunun küçülmesi ile aktivitenin arttığı gözlemlenmiştir. Sentezlenen 5-aminoizokinolin bileşiği ve türevlerinin fiziksel özellikleri incelenmiş ve bazı fizikokimyasal sabitleri lipofilité (hidrofobik veya hidrofilik) açısından değerlendirilmiştir.
- Gelecekte, sentezlenen bu bileşiklerin diğer farmakolojik özellikleri de incelenebilir. Örneğin sentezlenen bu bileşiklerin kannabinoid aktivitelerinin ölçümleri de yapılabilir. Bu bileşiklerin *in-vitro* ve *in-vivo* test çalışmaları gerçekleştirilebilir.

- Çalışmada sentezlenen moleküllere benzer aminoizokinolin türevleri sentezlenerek biyolojik aktivite çalışmalarına devam edilebilir. Ayrıca elde edilecek moleküllerden tek kristal elde edilirse, bunların tek kristal X-ışını spektrumları alınarak kimyasal yapıları ve kristalik formlarının analizleri yapılabilir.
- Sonuç olarak bu çalışmada sentezlediğimiz yeni biyolojik aktif bileşiklerin yeni çalışmalara olanak sağlayacağını ümit etmekteyiz.



## KAYNAKLAR

- [1] Nikiforuk, A. (2000). *Mahşerin Dördüncü Atlısı, Salgın ve Bulaşıcı Hastalıklar Tarihi*. (Çev: Selahattin Erkanlı), İstanbul: İletişim Yayınları.
- [2] Nikiforuk, A. (2007). *Mahşerin Dördüncü Atlısı, Salgın ve Bulaşıcı Hastalıklar Tarihi*. İletişim Yayınları, İstanbul, **28**, 29, 31, 45, 47.
- [3] Özcel, M.A. (1999). *Sıtmanın önemi, korunma ve sıtma savaş.* Türkiye Parazitol Derneği, yayın no 16, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir.
- [4] Krogstad, D.J. (2000). *Plasmodium Species (Malaria.)* (Eds.Mandel GL, Bennett, E.J., Dolin, R.)
- [5] Tekeli, İ., İlkin, S. (2004). *Türkiye’de Sıtma Mücadelesinin Tarihi, Cumhuriyetin Harcı, Köktenci Modernitenin Ekonomik Politikasının Gelişimi*, İstanbul Bilgi Üniversitesi Yayınları, İstanbul, **124**, 140-154.
- [6] Yıldız Zeyrek, F. (2014). *Sıtma. Bulaşıcı Hastalıkların Laboratuvar Tanısı için Saha Rehberi*. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara.
- [7] Ecemiş, S. (2015). *Sıtma hastalığı ve bu hastalığın tedavi ve profilaksisinde etkili bileşikleri*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Lisans Araştırma Projesi, Danışman: Alp, M.
- [8] Acharya, B.N., Thavaselvam, D., Kaushik, M.B. (2008). Synthesis and anti-malarial evaluation of novel pyridine quinoline hybrids. *Med. Chem. Res.* **17**, 487–494.

- [9] Ferlin, M.G., Chiarello, G., Gasparotto, V., Dalla, V.L., Pezzi, V., Barzon, L., Palu', G. Castagliuolo, I. (2005). Synthesis and in Vitro and in Vivo Antitumor Activity of 2-Phenylpyrroloquinolin-4-ones. *J. Med. Chem.* **48**, 3417.
- [10] Acheson, R.M. (1975). *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 3rd edition, Wiley Interscience.
- [11] Desai N.C., Maheta A.S., Rajpara K.M., Joshi V.V., Vaghani H.V., Satodiya H.M. (2011). Green synthesis of novel quinoline based imidazole derivatives and evaluation of their antimicrobial activity. *Journal of Saudi Chemical Society*, **18**, 963-971.
- [12] Craig, J.C., Pearson, P.E. (1971). Potential anti-malarials. 7. tribromomethylquinolines and positive halogen compounds. *J. Med. Chem.*, **14**, 1221-1222.
- [13] Sukhova, N.M., Lidak, M., Zidermane, A., Pelevina, I.S., Voronia, S.S. (1989). N-substituted nitrofurilvinyl (butadienyl)-4-amino(hydrazine) quinolines: Synthesis, antitumoral, and antimicrobial activities, *Khim. Farm. Zh.*, **23**, 1226-1229.
- [14] Gottlieb, D., Shaw, P.D. (1967). *Antibiotics II, Biosynthesis*. Springer Verlag Inc., New York. **105**.
- [15] Patel, H.V., Vyas, K.V., Fernandes, P.S. (1990). Synthesis of substituted 6-(3',5'- dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)quinolines and evaluation of their biological activities. *Indian J. Chem. Sec. B.*, **29**, 836.
- [16] Goya, P., Jagerovic, N. (2000). Recent Advances in Cannabinoid Receptor Agonists and Antagonists. *Expert Opin. Ther. Pat.*, **10**, 1529-1538.
- [17] Das, B., Madhusudhan, P., Reddy, P.V., Anitha, Y. (2001). Synthesis and Evaluation of Antitumor Activity of Novel Quinoline-5,8-diones. *Indian J. Chem.*, **40**, 453-464.

- [18] Jampilek, J., Dolezal, M., Kunes, J., Buchta, V., Kralova, K. (2005). Quinaldine derivatives: preparation and biological activity. *Med. Chem.*, **1**, 591–599.
- [19] Singh, R.B., Garg, B.S., Singh, R.P. (1979). Oximes as Spectrophotometric Reagents. A Review. *Tetrahedron*, **26**, 425-44.
- [20] Saylam, A., Seferoğlu, Z., Ertan, N. (2008). Synthesis and spectroscopic properties of new hetarylazo 8-hydroxyquinolines from some heterocyclic amines. *Dyes and Pigments*, **76**, 470-476.
- [21] Marck, H.F. (1980). *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. **3**, 468.
- [22] Kroschwitz, I.J., Grant, H.M. (1992). *Encyclopedia of Chemical Technology*. Fourth Edition, John-Wiley Publication.
- [23] Skraup, Z.H. (1880). Eine Synthese des Chinolins. *Chemische Berichte*, **13**, 2086.
- [24] Manske, R.H.F. (1942). *Kinolinlerin Kimyası*. *Chem. Rev.*, **30**, 113.
- [25] İkizler, A. (1996). *Heterohalkalı Bileşikler*. II. Baskı, K.T.Ü. Basımevi, Trabzon.
- [26] Bergstrom, F.W. (1944). Heterosiklik Nitrojen Bileşikleri. Kısım IIA. Heksasiklik Bileşikler: Piridin, Kinolin ve İzokinolin. *Chem. Rev.*, **35**, 156.
- [27] Conrad, M., Limpach, L. (1887). Synthesen von Chinolinderivaten mittelst Acetessigester. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **20(1)**, 944-948.
- [28] Reynolds, G.A. (1955). Hauser, C.R. (1949). *Org. Synth.*, Coll. Vol. **3**, 593 Vol. **29**, 70.
- [29] Wang Z. (2009). *Comprehensive Organic Adı Reaksiyonlar ve Reaktifler, 3 birim kümesi*. John Wiley and Sons, Hoboken ISBN 978-0-471-70450-8 924-929.
- [30] Manske, R.H. (1942). Kinolinlerin Kimyası. *Chem. Rev.*, **30**, 113-144.
- [31] Jones, C.P., Anderson, K.W., Buchwald, S.L. (2007). Camps Quinoline Synthesis. *J. Org. Chem.*, **72**, 7698-7973.

- [32] Ludwig, K. (1886). *Synthetische Versuche mit dem Acetessigester Justus Liebig's Annalen der Chemie*. **236(1–2)**, 69–115.
- [33] Niementowski, S.V. (1894). Synthesen der Chinolinderivate. *Chemische Berichte*, **27(2)**, 1394–1403.
- [34] Ergüven S. (2012). Kan ve doku protozoonlarına karşı kullanılan yeni ilaçlar. *ANKEM Derg*, **26 (Ek 2)**, 108-115.
- [35] White N.J. (1996). The treatment of malaria. *N Engl J Med*, **335**, 11, 800-806.
- [36] Bloland, P.B. (2001). *Drug Resistance in Malaria*. A Background Document Forthe *WHO* Global Strategy For Containment of Antimicrobial Resistance. 5-15.
- [37] Ergüven., S. (2012). Kan ve doku protozoonlarına karşı kullanılan yeni ilaçlar. *ANKEM Derg*, **26(Ek 2)**, 108-115.
- [38] Recep, A. (2004). *Sıtma Temel Bilgiler*. Ankara, Palme Yayıncılık.
- [39] Balcıoğlu, İ.C., Kurt, Ö., Özbilgin, A. (2004). Antiparaziter ilaçlar. *ANKEM Derg*. **18**, 237-244.
- [40] Baird, J.K. (2011). Klorokin ağrısız vivax sıtma terapötiklerine direnç. *Antimicrob. Ajanlar Chemother*. **55(5)**, 1827-1830.
- [41] Zumla, edited by Gordon, C., Cook, Alimuddin, I. (2009). *Manson's tropical diseases(22nded.)*. Saunders. Archived from the original on 8 December 2015.
- [42] Aralen, P. (2015). *The American Society of Health-System Pharmacists*. Archived from the original on. retrieved 2 December 2015.
- [43] Aralen, C.P. (2015). *USP (PDF)*. Archived (PDF) from the original on retrieved 5 November 2015.
- [44] Vale, N., Moreira, R., Gomes, P. (2009). Primaquine revisited six decades after its discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44 (3)**, 937–953.



- [45] Morton, P.P (2016). *The American Society of Health-System Pharmacists*. (2016).
- [46] Arguin, P.M., Tan, K.R. (2016). *Malaria* Chapter 3. In Brunette, Gary W. CDC Health Information for International Travel. CDC and Oxford University Press. ISBN 978-0-19-937915-6.
- [47] Atovaquone and Proguanil Hydrochloride (2016). *The American Society of Health-System Pharmacists*. Archived from the original on. retrieved 8 December 2016.
- [48] WHO Model List of Essential Medicines (2015). (19th List), (PDF). *World Health Organization*. Archived (PDF) from the original on retrieved 8 December 2016.
- [49] Pyrimethamine. (2016). *The American Society of Health-System Pharmacists*. Archived from the original on retrieved 2 December 2016.
- [50] Sylvie, M., Pierre, C., Jean, M. (2008). *Biodiversity of Malaria in the world*. John Libbey Eurotext, **6**.
- [51] Brayfield, A. (2013). *Pyrimethamine*. Martindale, The Complete Drug.
- [52] Tetracycline (2016). *The American Society of Health-System Pharmacists*. Archived from the original on retrieved 8 December 2016.
- [53] Amoores, J.E., Hautala, E. (1983). Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatiles for 214 industrial chemicals in air and water dilution *J Appl Toxicology.*, **3 (6)**, 272–290.
- [54] Gilchrist, T.L. (1997). *Heterocyclic Chemistry* (3rd ed.). Essex, UK: Addison Wesley Longman.
- [55] Hoogewerf, S., Van Dorp, W.A. (1885). Sur un isomère de la quinoléine *On an isomer of quinoline*, Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas (Collection of Work in Chemistry in the Netherlands), vol.4, no. 4, 125–129.

- [56] Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2005). *Toxicological Profile for Naphthalene, 1-methylnaphthalene, and 2-methylnaphthalene*. U.S. Department of Health and Human Services, 2-22.
- [57] A.E.A. (2006). UK National Atmospheric Emissions Inventory (NAEI) <http://www.naei.org.uk/emissions/emissions.php>.
- [58] Bogdanov, S., Kilchenmann, V., Seiler, K., Prefferli, H., Frey, T.H. (2004). Residues of paradichlorobenzene in honey and bees wax. *J. Apic. Res.* **43**, 14-16.
- [59] ARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2016). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, *Naphthalene and Styrene*, Vol. **82(2002)** (p. 367).
- [60] Geçim, N., Harmancı, N. (2005). Evde Kullanılan Kimyasalların Toksikolojik Etkileri, Toxicologic Effects of Household Chemicals, *Türk Hijyen Biyol Derg* **62(1-3)**, 55-58.
- [61] Fessenden and Fessenden. (1992). *Organic Chemistry*, Güneş Kitabevi, Ankara, **866**.
- [62] Drummer, O., Odell, M. (2001). *The Forensic Pharmacology of Drugs of Abuse*, London (İngiltere).
- [63] Agar, E. (2015). The role of cannabinoids and leptin in neurological diseases. *Acta Neurol Scand.*, **132**, 371-80.
- [64] Aşıcıoğlu, F. (2013). *Yeni nesil psiko-aktif maddeler*. In Yeni Nesil Psiko-Aktif Maddeler Sempozyumu Kitabı, 3-5. İstanbul, Adli Tıp Kurumu.
- [65] Çınar, R., Çınar, G.Ö. (2011). Kannabinoid tip 1 reseptör (CB1) ve terapötik yaklaşımlara genel bakış-1. *MÜSBED*, **1(2)**, 149-154.
- [66] Kayaalp, S.O., Uzbay, İ.T. (2012). *Santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar ve anesteziyolojide kullanılan diğer bazı ilaçlar*. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 13. Baskı, Ankara (Türkiye) Pelikan Yayıncılık.
- [67] Mechoulam, R. (2000). Looking Back at Cannabis Research. *Curr. Pharm.*, **6**, 1313-22.

- [68] El-Alfy, A.T., Ivey, K., Robinson, K., Ahmed, S., Radwan, M., Slade, D., Khan, I., ElSohly, M., Ross, S. (2010). Antidepressant-like Effect of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and Other Cannabinoids Isolated from Cannabis Sativa L. *Pharmacol. Biochem.*, **95**(4), 434-42.
- [69] Lambert, D. (2009). Cannabinoids in Nature and Medicine. Wiley-Verlag *Helvetica Chimica Acta*. ISBN: 978-3-906390-56-7. Zurich, Switzerland.
- [70] Devane, W.A., Dysarz, F.A., Johnson, M.R., Melvin, L.S., Howlett, A.C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.*, **34**,605-613.
- [71] Sugiura, T., Kishimoto, S., Oka, S., Gokoh, M. (2006). Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, and endogenous cannabinoid receptor ligand. *Prog. Lipid Res.*, **45**, 405-446.
- [72] Pertwee, R.G. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther.*, **74**,129-180.
- [73] Liechti, M. (2015). Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Med Wkly.*, **14**(145), 140-143.
- [74] Cannabinoids: A promising tool for the development of novel therapies Scientific Figure on Research Gate.
- [75] Devane, W.; Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R., Stevenson, L., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **258** (5090), 1946–1949.
- [76] Berger, A., Crozier, G., Bisogno, T., Cavaliere, P., Innis, S., Di Marzo, V. (2001). Anandamide and diet: Inclusion of dietary arachidonate and docosahexaenoate leads to increased brain levels of the corresponding N-acylethanolamines in piglets. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* **98** (11), 6402–6406.
- [77] Osei-Hyiaman, D., DePetrillo, M., Pacher, P., Liu, J., Radaeva, S., Bátkai, S., Harvey-White, J., Mackie, K., Offertáler, L., Wang, L., Kunos, G. (2005). Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *Journal of Clinical Investigation.*, **115**(5), 1298–1305.
- [78] Pacher, P., Bátkai, S., Kunos, G. (2006). The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.*, **58**(3), 389–462.

- [79] De Petrocellis, L., Melck, D., Palmisano, A., Bisogno, T., Laezza, C., Bifulco, M., Di Marzo, V. (1998). The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **95(14)**, 8375-8380.
- [80] di Tomaso, E., Beltramo, M., Piomelli, D. (1996). *Brain cannabinoids in chocolate*.
- [81] Grotenhermen, F. (2004). *Pharmacology of cannabinoids Neuroendocrinol.* **25**, 14-23.
- [82] Savinainen, J.R., Järvinen, T., Laine, K., Laitinen, J.T. (2001). Önemli yıkıma rağmen, 2-araşidonilgliserol, sıçan serebellar zarlarında CB (1) reseptöre bağımlı G-protein aktivasyonunu aracılık eden güçlü bir tam etkililik agonistidir. *İngiliz Farmakoloji Dergisi*.
- [83] Hanus, L., Abu-Lafi, S., Frider, E., Breuer, A., Vogel, Z., Shalev, D.E., Kustanovich, I., Mechoulam, R. (2001). 2-arakidonil gliseril eter, kannabinoid CB1 reseptörünün endojen bir agonisti. *Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Bilimler Akademisi Bildirileri*.
- [84] Grotenhermen, F. (2005). Cannabinoids. *Current Drug Target -CNS & Neurological Disorders*, **4(5)**, 507-530.
- [85] Bisogno, T., Melck, D., Gretskaya, N.M., Bezuglov, V.V., De Petrocellis L, D. (2000). N-acyl-dopamines: novel synthetic CB(1) cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity *in-vitro* and *in-vivo*. *The Biochemical Journal*, **3(3)**, 817-24.
- [86] Bisogno, T., Ligresti, A., Di Marzo, V. (2005). The endocannabinoid signalling system: biochemical aspects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*.
- [87] Sönmezocak, O.H. (2011). *REM uyku yoksunluğuna bağlı hiperaljezide kanabinoidlerin rolü*. Yüksek lisans tezi, Trakya Üniverisitesi.
- [88] Porter, A.C., Sauer, J.M., Knierman, M.D., Becker, G.W., Berna, M.J., Bao, J., Felder, C.C. (2002). Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **3(301)**, 1020-1024.
- [89] Gurdal, F., Asirdizer, M., Aker, R.G., Korkut, S., Gocer, Y., Kucukbrahimoglu, E.E. (2013). Review of detection frequency and type of synthetic cannabinoids in herbal compounds analyzed by Istanbul Narcotic Department of the Council of Forensic Medicine, Turkey. *J Forensic Leg Med*, **20**.

- [90] Huffman, J.W., Dai, D., Martin, B.R., Compton, D.R. (1994). Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 563–6.
- [91] Hermanns-Clausen, M., Kneisel, S., Szabo, B., Auwärter, V. (2013). Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction.*, **108**, 534-544.
- [92] Yargıç, İ. (2013). *Sentetik kannabinoidler*. Yeni Nesil Psiko-Aktif Maddeler Sempozyumu Kitabı
- [93] Grotenhermen, F. (2003). *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids*. *Clin Pharmacokinetics*. **2002**, 2015-24.
- [94] Cohen, J., Morrison, S., Greenberg, J., Saidinejad, M. (2012). Clinical presentation of intoxication due to synthetic cannabinoids. *Pediatrics*. **129(4)**, 1064-7.
- [95] Derungs, A., Schwaninger, A.E., Mansella, G., Bingisser, R., Kraemer, T. (2013). Liechi ME Symptoms, toxicities, and analytical results for a patient after smoking herbs containing the novel synthetic cannabinoid MAM - 2201. *Forensic Toxicol.*, **31**, 64–71.
- [96] Gilbert, V.A., Bagott, J. (1991). *Essentials of Molecular Photochemistry*, CRC. Press. Boca. Raton. Inc. Florida.
- [97] Collins, C.H, Lyne, P.M., Grange, J.M. (1989). *Microbiological Methods* 6., Butterworths, London.
- [98] Zengin, G. (2003). Ph.D. Dissertation, *Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles*. Clemson University, USA.
- [99] Gary, M.L., Donald, L., George, S.K., James, R.V. (2008). *Spectroscopy 4th Edition*.
- [100] Hyper Chem 7.5 Program. (2002). Hypercube Inc. Toronto, Canada.

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

Adı ve Soyadı: Merve FIRAT SARCIHAN  
Uyruğu: T.C.  
Doğum yeri ve Tarihi: Yalova, 17.02.1992  
Email: firatmerve0777@gmail.com

### EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun olduğu okul	Mezuniyet yılı
Lise	Antalya 75.Yıl Cumhuriyet Lisesi	2009
Lisans	Gaziantep Üniversitesi Kimya Bölümü	2014
Yüksek Lisans	Gaziantep Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya ABD	2019

### BİLDİRİLER

1. G.Zengin, M.Firat, H.Zengin, "Synthesis, Characterization and Patch-Clamp Assessments of Some Novel Isoaminoquinoline Derivatives," International Symposium on Medicinal, Aromatic and Dye Plants", Inonu University, Reyhan, Malatya, Turkey, October 05–07, 2017, (Reyhan 2017), PID 072001, 497.