

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ 6-AMİNOKİNOLİN TÜREVLERİ:
HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU,
FİZİKOKİMYASAL VE ANTİMİKROBİYAL
DEĞERLENDİRMELERİ

KİMYA BÖLÜMÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DÜRDANE ÇANDAR
TEMMUZ 2016

TEMMUZ 2016

YÜKSEK LİSANS – KİMYA BÖLÜMÜ

DÜRDANE ÇANDAR

**Yeni 6-Aminokinolin Türevleri: Hazırlanması,
Karakterizasyonu, Fizikokimyasal ve Antimikrobiyal
Değerlendirmeleri**

Gaziantep Üniversitesi

Kimya Bölümü

Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Doç.Dr. Gülay ZENGİN

Dürdane ÇANDAR

Temmuz 2016



© 2016 [Dürdane ÇANDAR]

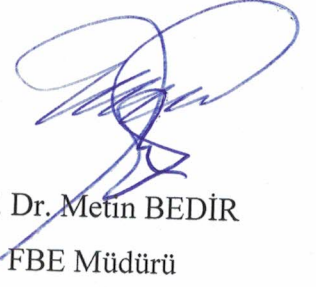
T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Tezin Adı: Yeni 6-Aminokinolin Türevleri: Hazırlanması, Karakterizasyonu, Fizikokimyasal ve Antimikrobiyal Değerlendirmeleri

Öğrencinin, Adı Soyadı: Dürdane ÇANDAR

Tez Savunma Tarihi: 15.07.2016


Fen Bilimleri Enstitüsü onayı


Prof. Dr. Metin BEDİR
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylanım.


Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Enstitü ABD Başkanı

Bu tez tarafımca 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/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.




Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Hasan TÜRKMEN

Doç. Dr. Gülay ZENGİN

Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

İmzası


.....

.....

.....

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

Dürdane ÇANDAR

ÖZET

YENİ 6-AMINOKİNOLİN TÜREVLERİ:HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU, FİZİKOKİMYASAL VE ANTİMİKROBİYAL DEĞERLENDİRMELERİ

ÇANDAR, Dürdane

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Bölümü

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Gülay ZENGİN

Temmuz 2016

85 sayfa

Bu çalışmada, yeni 6-aminokinolin türevleri sentezlenmiştir. Yeni 6-aminokinolin türevleri, analjezik, antiinflamatuvar, antikanser, antimalaryal ve antimikrobiyal özelliklere sahip antibiyotik ilaçların geliştirilmesine katkıda bulunmak için tasarlanmıştır. İlaç endüstrisinde antimalaryal amaçlı kullanılan aminokinolinlerin kinolin halkası ile Winthrop grubunun modelleme çalışmaları ile keşfettiği kannabimimetik aminoalkilindollerin (AAIs) naftil grubu birleştirilerek (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen aminokinolin tabanlı türevler ilaç uygulamaları için analiz edilmiş ve bileşiklerin kimyasal yapıları Elementel Analiz, Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi (^1H ve ^{13}C NMR), Sıvı Kromatografisi-Kütle-Kütle Spektroskopisi (LC-MS-MS), Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi (UV-Vis), Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) ve Fotolüminesans (FL) yöntemleriyle karakterize edilmiştir. Son olarak fizikokimyasal parametreler ölçülmüş ve antibakteriyal ve antifungal etkisinin değerlendirilmesi için biyolojik aktivite çalışmaları yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler:Kinolin, Kinolin türevleri, Naftalin,Sıtma, Antimikrobiyal aktivite

ABSTRACT

NOVEL 6-AMINOQUINOLINE DERIVATIVES: PREPARATION, CHARACTERIZATION, PHYSICOCHEMICAL AND ANTIMICROBIAL EVALUATIONS

CANDAR, Durdane

M.Sc. in Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Gulay ZENGİN

July 2016

85 pages

In this study, new 6-aminoquinoline derivatives were designed. New 6-aminoquinoline derivatives were designed and screened for antimicrobial activity to assist in the development of antibiotic drugs with analgesic, antiinflammatory, anticancer, anti malarial properties. Pharmaceutical industries in antimalarial used for the aminoquinoline of the quinoline ring Winthrop group of modeling studies to discover that cannabimimetic aminoalkylindoles of naphthyl groups are combined (4-alkyl-1-naphthyl)-quinolin-6-ylamide derivatives were designed. Aminoquinoline based derivatives synthesized were analyzed for drug administration and these compounds chemicals structures were analysed by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (^1H and ^{13}C NMR), Liquid Chromatography-Mass-Mass Spectroscopy (LC-MS-MS), Ultraviolet-Visible Spectroscopy (UV-Vis), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Photoluminescence (PL). Finally the derivatives were evaluated for antimicrobial activity and examined for various physicochemical parameters.

Keywords: Quinoline, Quinoline derivatives, Naphthalene, Malaria, Antimicrobial activity



ECE'me....

TEŞEKKÜR

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

Master eğitimim ve tez çalışmalarına yapmış olduğu katkı ve yardımlar için değerli hocam Doç.Dr. Hüseyin ZENGİN'e ayrıca teşekkür ederim. Tezimin değerlendirilmesi için yapmış olduğu katkı ve yardımlardan dolayı jüri üyelerim olan Doç.Dr. Ayşegül İYİDOĞAN ve Prof.Dr. Hasan TÜRKMEN'e teşekkür ederim.

Master eğitimim boyunca laboratuvar ortamını paylaştığım ve her zaman yardımlarını benden esirgemeyen sevgili çalışma arkadaşlarım Adem MERT, Ali AL-KAWAZ, Gülşen AKSİN ve Nazan ALBAYRAM'a teşekkür ederim.

Biyolojik aktivite ölçümlerinin yapılmasında yardımcı olan Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Biyoloji Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Metin DIĞRAK'a teşekkür ederim.

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 yanımda olan varlıklarıyla bana güç veren annem Songül ÖZBAY ve babam Semih ÖZBAY'a, maddi ve manevi olarak desteğini sabırla benden esirgemeyen sevgili eşim Hakan ÇANDAR'a, mutluluk ve huzur kaynağım kızım Ece ÇANDAR'a ve onu emanet ederek çalışmalarımı gönül rahatlığı ile yürüttüğüm babam Şevket ÇANDAR'a sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLOLAR LİSTESİ	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
SİMGELER DİZİNİ	xvi
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	6
GENEL BİLGİLER	6
2.1 Kinolinler	6
2.1.1 Kinolinlerin Kanser Tedavisinde Kullanılması	7
2.1.2 Kinolinlerin Sıtma Tedavisinde Kullanılması	7
2.3 Başlıca Sıtma İlaçları ve Yan Etkileri	9
2.3.1 Kinin	9
2.3.2 Klorokin	10
2.3.3 Amodiakin	11
2.3.4 Primakin	12
2.3.6 Proguanil	13
2.3.7 Primetamin	14
2.3.8 Tetrasiklinler	14
2.4 Naftalin ve Önemi	15
2.5 Kannabinoidler ve Önemi	17
2.6 Kannabinoidlerin Yapısı	20
2.7 Doğal Kannabinoidler	21
2.8 Endokannabinoidler	23

2.8.1 Anandamid.....	24
2.8.2 2-Araşidonoil Gliserol	25
2.8.3 2-Araşidonoil Gliserol Eter.....	26
2.8.4 Virodamin	26
2.8.5 <i>N</i> -Araşidonoil-dopamin	26
2.9 Sentetik Kannabinoidler	27
2.9.1 Klasik Kannabinoidler	27
2.9.2. Klasik Olmayan Kannabinoidler	27
2.9.3 Hibrid Kannabinoidler	27
2.9.4 Aminoalkilindoller (AAI).....	27
2.9.5 Eikozanoidler	28
2.9.6 Diğer Sentetik Kannabinoidler	28
2.10 Kannabinoid Reseptörleri.....	28
2.11 Kannabinoid Reseptör Etkileşimi.....	29
2.12 Kannabinoidlerin Farmakolojik Etkileri.....	30
2.12.1. Kanser Tedavisinde	30
2.12.2. Ağrı	30
2.12.3. Sıtma	31
BÖLÜM 3	33
MATERYAL VE METOT	33
3.1 Materyal.....	33
3.2 Araştırmada Kullanılan Cihazlar	34
3.2.1 Erime Noktası Tayini.....	34
3.2.2 NMR Spektrumları	34
3.2.3 Elementel Analiz (C, H, N, S).....	34
3.2.4 FTIR Spektrumları.....	34
3.2.5 UV-Vis Spektrumları.....	34
3.2.6 Kütle Spektrumları (MS).....	34
3.2.7 İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Reaksiyonların Takibi.....	35

3.2.8 Fotoluminesans Spektrometre (FL)	35
3.2.9 Antimikrobiyal Aktivitelerin Belirlenmesi.....	35
3.3 (4-Alkil-1-Naftil)-Kinolin-6-ilamid Türevlerinin Retrosentetik Analizi	36
3.4 (4-Alkil-1-Naftil)-Kinolin-6-İlamid Türevlerinin Muhtemel Reaksiyonları....	37
3.5 (4-Alkil-1-Naftil)-Kinolin-6-ilamid Türevlerinin Toplam Sentezi	38
3.6 4-Metilnaftalin 1-Karboksilikasit Kinolin 6-İlamid (33) Sentezi.....	40
3.7 4-Etildifenil Karbamid (41) Sentezi	41
3.8 4-Etilnaftoikasit (38) Sentezi.....	41
3.9 4-Etilnaftalin 1-Karboksilikasit Kinolin 6-İlamid (34) Sentezi.....	42
3.10 1-Etilnaftil Keton (49) Sentezi	43
3.11 Etilnaftilketon Semikarbazon (47) Sentezi.....	43
3.12 1-Propilnaftalin (45) Sentezi	44
3.13 4-Propildifenil Karbamid (42) Sentezi	44
3.14 4-Propilnaftoikasit (39) Sentezi.....	45
3.15 4-Propilnaftalin 1-Karboksilikasit Kinolin 6-ilamid (35) Sentezi.....	45
3.16 Propilnaftil Keton (50) Sentezi.....	46
3.17 Propilnaftil Keton Semikarbazon (48) Sentezi.....	46
3.18 1-Bütilnaftalin (46) Sentezi	47
3.19 4-Bütil Difenilkarbamid (43) Sentezi.....	47
3.20 4-Bütilnaftoikasit (40) Sentezi	48
3.21 4-Bütilnaftalin 1-Karboksilikasit Kinolin 6-İlamid (36) Sentezi	48
BÖLÜM 4	50
BULGULAR VE TARTIŞMA	50
4.1 Kimya	50
4.2 Antimikrobiyal Aktivite	51
4.3 Yapı-Aktivite İlişkileri	53
4.4 Ultraviole-Görünür Bölge Spektroskopisi (UV-Vis) Ölçümleri	54
4.5 Fotoluminesans Spektrometre (FL) Ölçümleri.....	56
4.6 Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR) Ölçümleri.....	59

4.7 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (^1H ve ^{13}C NMR)	65
4.7.1 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)	65
4.7.2 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6)	65
4.8 Kütle Spektrumları (LC-MS)	65
BÖLÜM 5	78
SONUÇ VE ÖNERİLER	78
KAYNAKLAR	80
ÖZGEÇMİŞ	85

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler	33
Tablo 4.1 (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin antimikrobiyal aktivite sonuçları	52
Tablo 4.2 (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin fizikokimyasal özellikleri	53
Tablo 4.3 6-Aminokinolin ve (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin UV-Vis verileri	56
Tablo 4.4 6-Aminokinolin ve (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid bileşiklerinin fotoluminesans verileri.....	59
Tablo 4.5 6-Aminokinolin için FT-IR verileri	62
Tablo 4.6 6-Aminokinolin türevleri için FT-IR verileri.....	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1 Kinolin'in kimyasal yapısı.....	2
Şekil 1.2 Δ^9 -THC'nin kimyasal yapısı	4
Şekil 2.1 Kinin'in kimyasal yapısı.....	10
Şekil 2.2 Klorokin'in kimyasal yapısı	11
Şekil 2.3 Amodiakın'in kimyasal yapısı.....	11
Şekil 2.4 Primakin'in kimyasal yapısı	12
Şekil 2.5 Meflokin'in kimyasal yapısı.....	13
Şekil 2.6 Proguanil'in kimyasal yapısı	13
Şekil 2.7 Primetamin'in kimyasal yapısı	14
Şekil 2.8 Tetrasiklin'in kimyasal yapısı	15
Şekil 2.9 Naftalin'in kimyasal yapısı.....	15
Şekil 2.10 Anandamid ve 2-Araşidonoil gliserol' ün yapısı.....	19
Şekil 2.11 WIN 55,212-2' nin kimyasal yapısı	19
Şekil 2.12 Fitokannabinoidlerin bazı etken maddelerinin kimyasal yapıları.....	22
Şekil 2.13 Beyinden izole edilen bazı endokannabinoidlerin kimyasal yapıları	24
Şekil 2.14 Araşidoniletanolamin'in bazı analoglarının kimyasal yapıları.....	25
Şekil 2.15 CB ₁ -CB ₂ kannabinoid reseptörlerinin şematik gösterimi.....	28
Şekil 2.16 HU-210 Bileşiğinin kimyasal yapısı.....	29
Şekil 3.1 (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin retrosentetik analizi	36
Şekil 3.2 4-alkil-1-naftoik asit türevlerinin retrosentetik analizi.....	37
Şekil 3.3 (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin sentezinin önerilen şematik diyagramı	38
Şekil 3.4 (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin total sentezinin şematik diyagramı	39
Şekil 4.1 (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid sentezi	50

Şekil 4.2 6-Aminokinolin ve (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin UV-Vis spektrumları	56
Şekil 4.3 6-Aminokinolin ve (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin DCM çözücüsü içerisinde fotoluminesans spektrumları.....	58
Şekil 4.4 6-Aminokinolin bileşiğinin ve türevlerinin FT-IR spektrumları	61
Şekil 4.5 4-Metilnaftalin 1-karboksilikasit Kinolin 6-ilamidin ¹ H NMR spektrumu .	66
Şekil 4.6 4-Metilnaftalin 1-karboksilikasit Kinolin 6-ilamidin ¹³ C NMR spektrumu	67
Şekil 4.7 4-Etilnaftalin 1-karboksilikasit Kinolin 6-ilamidin ¹ H NMR spektrumu	68
Şekil 4.8 4-Etilnaftalin 1-karboksilikasit Kinolin 6-ilamidin ¹³ C NMR spektrumu..	69
Şekil 4.9 4-Propilnaftalin 1-karboksilikasit Kinolin 6-ilamidin ¹ H NMRspektrumu	70
Şekil 4.10 4-Propilnaftalin 1-karboksilikasit kinolin 6-ilamidin ¹³ C NMR spektrumu	71
Şekil 4.11 4-Butilnaftalin 1-karboksilikasit kinolin 6-ilamidin ¹ H NMR spektrumu	72
Şekil 4.12 4-Butilnaftalin 1-karboksilikasit kinolin 6-ilamidin ¹³ C NMR spektrumu	73
Şekil 4.13 4-Metilnaftalin 1-karboksilikasit kinolin 6-ilamidin kütle spektrumu	74
Şekil 4.14 4-Etilnaftalin 1-karboksilikasit kinolin 6-ilamidin kütle spektrumu	75
Şekil 4.15 4-Propilnaftalin 1-karboksilikasit kinolin 6-ilamidin kütle spektrumu	76
Şekil 4.16 4-Butilnaftalin 1-karboksilikasit kinolin 6-ilamidin kütle spektrumu	77

SİMGELER DİZİNİ

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

BÖLÜM 1

GİRİŞ

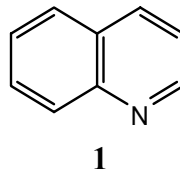
İnsanlar dünyada var olduğu andan itibaren hastalıklarla mücadele etme yolları aramışlardır. Bazı hastalıklarla baş edebilmiş, bazı hastalıklardan dolayı ise hayatlarını kaybetmişlerdir. Dahada kötüsü hastalık salgınlarının oluşmasıyla toplu ölümler gerçekleşmiştir. Hastalık salgını belirli etmenlerden dolayı bulaşıcı bir hastalığın bir bölgeden başlayarak daha geniş bir çevreye ve tüm dünyaya kısa sürede yayılmasıyla oluşur. Salgın hastalıklar geçmişten günümüze kadar dünya tarihinin en büyük dertlerinden biri olmuştur. Yüz yıllardır insanlar salgın hastalıklarla mücadele etmiş ve milyonlarca insan bu sebepten hayatını kaybetmiştir. Salgın hastalık deyince akıllara gelen ve ölüm oranı en çok olan hastalıkların başında veba, sıtma, çiçek, kolera, tifo ve grip gelir. 1300'lü yılların başında Çin'de yayılan veba salgını yaklaşık 75 milyon kişinin ölümüyle, 1918-1920 yılları arasında İspanyada yayılan grip salgını on sekiz ay içerisinde 50 ile 100 milyon arası insanın ölümüyle, 1796 yılında Amerika'da aşısının bulunmasına rağmen, çiçek salgını iki milyon kişinin ölümüyle, 1961 yılında Endonezya'da başlayan ve birçok ülkeye yayılan kolera salgını 1991 yılında 300 bin kişi hastayken yılda dört milyon insanın ölümüyle, ikinci Dünya Savaşı boyunca, Afrika ve Güney Pasifik'te sıtma salgını yaklaşık 60 bin Amerikan askerinin ölümüyle sonuçlanmış ve insanlık tarihinde büyük kayıplara neden olmuştur [1].

Sıtma çok uzun yıllardır bilinen, her yıl 200 milyondan fazla kişinin yakalandığı ve 1-2 milyon hastanın yaşamını kaybettiği yaygın bir hastalık çeşididir. Sıtma hastalığı tarihte Anadolu'da büyük yıkımlar yapmıştır. Bu yıkımlar Osmanlı döneminde ve Kurtuluş Savaşı yıllarında da devam etmiştir. Ülkemizde sıtma olarak bilinen hastalık dünyada daha çok malarya olarak bilinir. Bunun yanında paludismus, remitten fever ve wechsel fieber olarak da duymak mümkündür.

Genellikle, Asya ve Avrupa'da görülen bu hastalığa dişi anofel cinsi sivrisinek sebep olmaktadır. Vektör olan dişi anofel cinsi sivrisineklerin üreyebildiği, insanlarda hastalığa sebep olan *Plazmodyum* türlerini bulunduran ve anofellerde *plazmodyumların* gelişebileceği iklim koşullarına sahip olan yerlerde sıtma olgularına rastlanabilmektedir [2].

Sıtma hastalığı, anofel cinsi dişi sivrisineklerin insanları ısırmasıyla birlikte, *Plazmodyum* adındaki tek hücreli parazitlerinin kana geçmesiyle başlar ve nöbetler halinde ateş ve titremeyle devam eder. Hastalığa sebep olan parazitler *Plazmodyum malaria*, *Plazmodyum falciparum*, *Plazmodyum ovale* ve *Plazmodyum vivax*'dir. Her birinin yapmış olduğu sıtmanın şiddeti değişiktir. Tüm parazit türleri içerisinde ülkemizde en yaygın olarak görülen *Plazmodyum vivax* olmakla birlikte, son zamanlarda *Plazmodyum falciparum* sıtma türlerine de rastlanabilmektedir. Tedavisi kolaylıkla yapılabilir, ancak tedavi edilmediği durumlarda ciddi problemlere sebep olur ve hatta ölümcül olabilir. Ülkemizde bu hastalığa yakalananların sağlık kuruluşlarına bildirmesi zorunludur.

Yıllar boyunca binlerce kişinin ölümüne neden olan sıtmanın, artık tedavisi basit bir hal almıştır. Sıtma, savaş dispanserinde ve sağlık ocaklarında ücretsiz olarak tedavi edilebilmektedir ve ilaçlar buralardan temin edilebilmektedir. Sıtmaya neden olan bazı plazmodyum türlerinin çeşitli ilaçlara karşı direnç kazanmalarından dolayı sıtma ilaçları plazmodyum türlerine göre değişmektedir. Yaygın olarak kullanılan ilaç türleri ise kinolin türevleri (kinolin, **1**, Şekil 1.1), kinin, klorokin, primakin, meflokin, proguanil, kloroproguanil, sülfonamit ve sülfonlar ve tetrasiklinlerdir [3].



Şekil 1.1: Kinolin (1)'in kimyasal yapısı

İnsanlar için hayati önem taşıyan kinolin bileşiği özellikle alkaloidler olmak üzere çeşitli doğal ürünlerden elde edilir. Doğal ürünlerden elde edilen veya sentetik olarak da hazırlanabilen çeşitli kinolin türevleri tıbbi kimya ve biyomedikal kullanımı açısından önem taşır. Kinolinler tedavi amaçlı kullanılan en eski bileşiklerdendir. 1820 yılında Caventou ve Pelletier tarafından kınakına ağaç kabuklarından aktif bileşen olarak izole edilmiş ve sıtma hastalığının tedavisinde etkili olduğu gözlenmiştir [4].

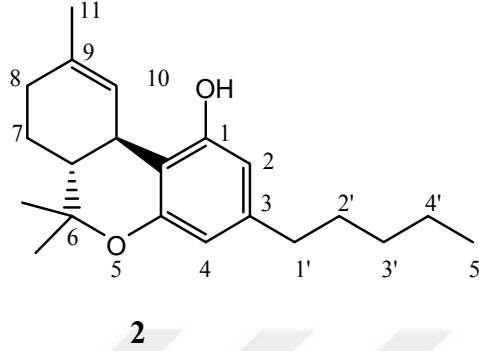
Kinolinler grubunda en fazla kullanılan ve bilinen türler 1934 yılında sentezlenen klorokinlerdir. Bu grubun sıtma tedavisinde kullanılan diğer türleri ise amopirakin, amodiakin ve siklokindir [3].

Klorokin bütün parazit türlerinde son derece etkili olan bir şizontosittir. Falsiparum dışında tüm türlerin gametositlerinde etkili olur. Toksik özelliği çok düşük olduğundan en uygun dozlarda verildiğinde önemli bir yan etki gözlenmez. Sıtma ilaçları arasında toleransı en yüksek olmasına rağmen kullananların %20-30'unda yan etki gösterebilir. Bu yan etkiler, bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, kaşıntı, mide bağırsak huzursuzlukları ve görme bulanıklıklarıdır. Tüm bu etkiler ilacın kesilmesiyle son bulur. Uzun süreli kullanımlarda daha ciddi yan etkilere sebep olabilir. En önemli yan etkisi ise geri dönüşümsüz retina zedelenmesi (nöroretinitis) dir [3].

M.Ö. 2737 yılında eczacılığın yaratıcısı olarak görülen Çin imparatoru Shen Nung, The Pen Ts'ao (İngilizcesi: Li Shizhen tarafından yazılan "The Herbal, A Compendium of Materia Medica") adlı kitabında esrar çayının tedavi edici özelliklerini konu etmiştir [5]. Özellikle sıtma hastalığı başta olmak üzere romatizma, gut hastalığı ve hafıza bozukluklarında esrar çayının öneminden bahsetmiştir. Fazla dozlarda kullanımlarda ise iktidarsızlık, görme bozuklukları ve şeytanlar görme gibi etkilerinin olduğunu belirtmiştir [6].

Halk arasında esrar olarak bilinen Hint keneviri bitkisinin, Latince adı *Cannabis Sativa*'dır. Her ne kadar kullanımı yasak, bağımlılık yapan madde olarak bilinse de yüz yıllar öncesinden günümüze kadar kullanıldığı bilinen en eski ilaçlardandır. İlaç olarak M.Ö. 200'lü yıllarda kullanılmaya başlanmasına rağmen esrar kökenli kimyasal etken maddenin yapı ve farmakolojik özellikleri son 100 yılda yapılan

çalışmalarla gün ışığına çıkarılmıştır. 1899 Yılında esrar reçinesi içerisinde kanabidol izole edilmiş ve 1964'te Δ^9 -tetrahidrokannabinol'un (Δ^9 -THC, **2**, Şekil 1.2) kimyasal yapısının aydınlatılmasıyla yapılan çalışmalar hız kazanmıştır [7].



Şekil 1.2 Δ^9 -THC (**2**)'nin kimyasal yapısı

Ondokuzuncu ve yirminci yüzyıllarda ağrı kesici, uyku verici etkilerinden dolayı esrar ilaç olarak kullanılmaya başlanmış, ağrı, durgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, kanamalar ve sara gibi rahatsızlıklarda esrar kullanılması önerilmiştir. Günümüzde kanser hastalarında kemoterapiye bağlı bulantı önleyici, ağrı giderici ve iştah arttırıcı olarak kullanılmaktadır [8] aynı şekilde AIDS hastalarında da ağrı kesici ve iştah açıcı olarak kullanılabildiğine dair yayınlar mevcuttur [9,10]. Multipl skleroz (MS) hastalarında ise uygulanan tedavi yöntemleri bazı hastalar için yetersiz kalmaktadır. Bu tür MS hastalarında ağrı kontrolü, titreme, mesane disfonksiyonu gibi sorunların giderilmesinde esrar kullanımının fayda sağlayabileceği ileri sürülmüştür [11].

Bu çalışma, sıtma tedavisi için yaygın ilaç olarak kullanılan aminokinolinler grubunun en çok bilinen türü olan klorokinin, kannabinoid aktivitesinden yola çıkarak naftalin yan grubuna sahip 6-aminokinolin türevi bileşiklerin sentezlenmesi, karakterizasyonu, fiziksel özellikleri ve biyolojik aktivitelerinin araştırılmasını içermektedir.

Bu tez beş bölümden oluşmaktadır. Bölümler genel olarak,

Bölüm 1: Teze giriş ve içerik bilgilerini.

Bölüm 2: Literatür bilgileri ve genel bilgileri.

Bölüm3: Tezde kullanılan kimyasallar, malzemeler ve deneysel çalışmaları.

Bölüm 4: Deneysel çalışmalardan elde edilen veriler ve verilerin değerlendirilmesini.

Bölüm 5: Elde edilen sonuçlar ve sonuçların tartışılmasını içermektedir.



BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 Kinolinler

Kinolinler, sekonder metabolitlerin 6500 den fazla bileşiği olan en büyük sınıfıdır. Bir benzen ve bir piridin halkasından meydana gelen ve benzopiridin olarak da adlandırılan kinolinler, azoheterosiklik aromatik bileşiklerdir. Yapısında azot bulundur ve birçok bileşiği baziktir. Yüksek derecede toksik olan kinolinler bitkilerde bulunur ve aminoasitlerin biyosentezi ile üretilir. Elektrofilik ve nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarının her ikisinde gerçekleştirebilir [12].

Kinolinler C_9H_7N molekül formülüne sahiptir. Doğada pek çok bitkide kinolin türevi alkaloid rastlanır. Bunlardan bazıları, kınakına ağacından çıkarılan kinin ve türevleri, sıtma tedavisinde kullanılan klorokin ve amodiakin, uzun etkili anestezi olarak kullanılan dibukain hidroklorür ve önemli bir boyar madde olan siyanindir [13].

Kinolin halka sistemleri çeşitli alanlardaki önemli uygulamaları nedeni ile son zamanlarda büyük ilgi çekmiştir. Çeşitli süstitüentleri endüstriyel uygulamalarda korozyon inhibitörleri, katalizörler, polimerler, yağda çözünebilir gıda renklendiricileri, reçine ve terpenler için çözücü olarak, fotokimyada ise kemosensörler olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, kinolinler insanlar üzerinde oral emilimde ve solunumda toksik olmadığından dolayı biyolojik aktivitelerde ve farmakolojik bileşiklerin sentezinde geniş yer kaplamaktadır. Özellikle kinolin türevleri antimalaryal, antibakteriyel, antiprotozoal, anti-HIV, antikanser ve antifungal, aktivite gösteren ilaç çalışmalarında kullanılmaktadır [14]. Ayrıca kinin türevleri fungusidler, virüsidler, biyosidler ve alkaloidlerin sentezlenmesinde, lastik kimyasında ve koku verici maddelerin sentezlenmesinde kullanılmaktadır [15].

Kinolin türevleri tıbbi kimya alanında farmakolojik aktivite çalışmalarında önemli yer kaplamaktadır. Kinolin bileşiklerinin birçoğu iki yada daha fazla molekül katılarak oluşturulmuş farmakolojik olarak aktif heterosiklik sistemlerdir. Çeşitli literatür çalışmalarında birçok hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere iyileştirici öneme sahip yeni moleküller aktif ilaç olarak kullanılmaktadır.

2.1.1 Kinolinlerin Kanser Tedavisinde Kullanılması

Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyümesi sonucunda dünya çapında büyük ölümlere yol açan başlıca hastalıklardan biridir. Günümüzde kanser tedavisi farmakolojik çalışmalarda en üst sıralarda yer almaktadır. Yapılan onca araştırmalara rağmen bazı kanser türlerinin hali hazırda bilinen bir tedavisi yoktur. Buna örnek olarak meme kanseri verilebilir. Net bir tedavi şekli olmayan genellikle 35 yaş üstü kadınlarda görülen rahim içerisinde meydana gelen rahim ağzı kanseri ise dünya çapında katil hastalık olarak bilinen bir kanser türüdür. Dünya sağlık örgütü ise gelişmekte olan ülkelerde bu kanserden etkilenen insanların önmüzdeki iki yıl içerisinde üç katına çıkacağını tahmin etmektedir [16].

Kinolinler ve türevleri çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılmak üzere sentezlenmiş ve olumlu sonuçlar gözlenmiştir. Akciğer kanseri tedavisinde Shi vd., (2008), [17], antikanser ajan çalışmalarında Chebolu vd., (2011), [18], İbrahim vd., (2015), [14], meme kanseri tedavisinde Gharab vd., (2015), [15], kinolin ve türevleri ile ilgili çalışmalar yapmış ve olumlu sonuçlar almış bazı araştırmacılarıdır.

2.1.2 Kinolinlerin Sıtma Tedavisinde Kullanılması

Türkiye’de sıtma olarak bilinen hastalık, dünya genelinde daha çok malarya olarak bilinir. Ayrıca, paludismus, remitten fever ve wechsel fieber olarak da adlandırılır. Tıbbın tanımladığı ilk hastalıklardan biridir. Tarihin bütün zamanlarında önemli bir sağlık sorunu olmuş ve insanlığa büyük zararlar vermiştir. Zarardan da öte birçok uygarlığın yok olmasında önemli bir etmen olmuştur. Bu nedenle de üzerinde en çok çalışılan, çare aranan ve birikim yapılan hastalıklardan biridir. Bunun bir sonucu olarak, sıtma hakkındaki bilgiler, diğer hastalıklara göre, daha erken gelişmiştir yirminci yüzyılın birinci yarısına girildiğinde, neredeyse günümüzdene yakın bir bilgi düzeyine ulaşılmıştır [3].

Sıtmanın etkeni, protozoerlerin, *haemosporidia* grubundan *plazmodyum* ailesine mensup ve genel olarak plazmodyum diye adlandırılan bilinen tek hücreli bir parazittir [3]. İnsanda sıtma oluşturan plazmodyumların dört türü vardır: *P. vivax*, *P. malariae*, *P. falciparum* ve *P. ovale*. Sıtmanın insan ve sivrisinekten oluşan ve bu ikisi arasında gidip gelen, kapalı bir enfeksiyon zinciri vardır. Etken, bu iki canlıdan başka herhangi bir canlıda enfestasyon oluşturmadığı gibi başka ortamlarda da bulunmaz.

Sivrisinek ve insan arasında bir döngü olarak gerçekleşen parazitin yaşamı iki ayrı evrede gerçekleşir. Birinci evre sivrisinekte gerçekleşen kısımdır ve bu evreye dış evre ya da eşeyli üreme evresi sporogoni denir. İkinci evre ise insanda gerçekleşen kısımdır bu evreye ise iç evre ya da eşeysiz üreme evresi şizogoni adı verilir[3].

Anofel, insandan kan emerken kanın pıhtılaşmasını önlemek için, tükürük olarak adlandırılan, bir sıvı enjekte eder. Sivrisinekteki sporozitler bu sıvı ile birlikte insana aktarılır. Böylece iç evre başlamış olur. Sporozitler, kan dolaşımı ile yarım saat kadar bir süre sonra karaciğere ulaşarak, karaciğer parakim hücrelerine girer. Karaciğer hücresinde büyüyen parazitin, çekirdeğinin bölünmesiyle, ya da eşeysiz üreme ile 1µm boyunda binlerce doku merozoit'leri oluşur. Karaciğer hücrelerinin zarının yırtılmasıyla, hücre dışı boşluğa dökülen doku merozitlerinin bir kısmı yeni komşu bir karaciğer hücresini enfekte ederken diğer bir kısmı da fagositler tarafından tahrip edilir. Sporozitlerin karaciğer hücresine girişinden hemen sonra oluşan eşeysiz üremeye ilk doku dönemi adı verilir. Bu süreç sonucunda karaciğer hücrelerinin yaklaşık olarak %10'u parazitler tarafından tutulur. Bu süreci parazit türlerine göre farklı sürelerde tamamlayan parazitler, karaciğer hücrelerini parçalayarak tekrar doku merozitleri halinde kana karışırlar[3].

Parazitlerin sivrisineklerce inokulasyonundan, doku merozitleri halinde, kana karışmasına kadar geçen evreye karaciğer veya doku evresi adı verilir. Bu evrede ciddi bir belirti görülmez ve hasta kendisini iyi hisseder. Karaciğer ya da doku evresinde kanda parazit yoktur, ancak karaciğer biyopsisi ile saptanabilir [3].

Hastalıkla ilgili ilk belirtiler parazitin karaciğer hücrelerini parçalayarak kana karışmasının ardından, eritrositlere yayılması ve eritrositleri etkilemeye başladığı dönemde ortaya çıkar. Parazitin sivrisinek tarafından üretilmesinden, hastadaki ilk belirtilerin ortaya çıkması anına kadar geçen zaman, sıtmanın kuluçka süresi olarak

kabul edilmektedir. Kuluçka süreleri parazit türlerine göre farklı olup, yaklaşık olarak yedi-otuz gün kadar sürebilmektedir[3].

Karaciğerlerden kana dökülen doku merozoitlerinin eritrositlere girmesinin ardından kan evresi başlar. İlk başlarda sadece çekirdeği çevreleyen bir stoplazmadan ibaret olan trofozoit sonraları genç trofozoit veya yüzük şekline doğru bir gelişim gösterir. Trofozitten genç sonrada erişkin şizonta dönüşen parazitin çekirdeği on iki-yirmi dört parçaya bölünür (eşsüz üreme). Bunların çevresi protoplazma ile çevrelenerek kan merozoitleri formu oluşur. Eritrositler parçalanır ve oluşan kan merozoitleri kana dökülür. Bu süreç parazit türüne göre 48-72 saat sürer. Parazitlerin kana dökülmesi sırasında titreme ile sıtma nöbeti başlar. Kanda serbest olarak dolaşan bu parazitler ve ürünleri, diğer klinik semptomların da nedenidir. Kan merozoitlerinin yeni eritrositlere girmesine kadar yüksek ateş devam eder. Merozoitler yeni eritrositlere girince terleme ve ateş normale girer. Klasik sıtma nöbetleri üşüme evresi, yüksek ateş evresi ve terleme evresi olarak üç evreden oluşur [3].

2.3 Başlıca Sıtma İlaçları ve Yan Etkileri

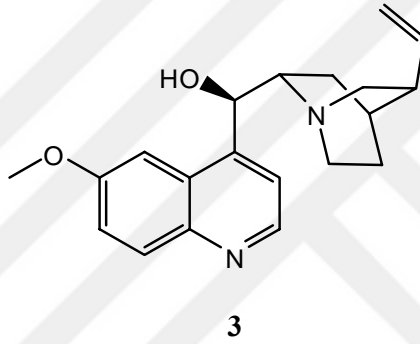
Sıtma ilaçları kimyasal yapılarına göre altı grup altında toplanır:

1. Kinolin türevleri (kinin, klorokin, amodiakin, primakin, meflokin)
2. Dihidrofolat redüktaz inhibitörleri (proguanil, klorproguanil, primetamin)
3. Sulfa ilaçları (dapson, sülfalen, sülfametoksazol, sülfadoksin)
4. Antibiyotikler (tetrasiklinler)

2.3.1 Kinin

Bir kinolin türevi olan çinkona ağacının kabuklarından elde edilen çinkona veya kınakına alkaloidlerinden birisi olan kinin (**3**, Şekil 2.1), çok uzun yıllardır sıtma tedavi için kullanılan tek ilaçtır. İlerleyen zamanlarda yapay sıtma ilaçlarının üretilmesi ve bunların kinine göre daha az toksik ve de daha etkili olmaları nedeni ile değerini kaybetmiştir. Son zamanlarda, yapay ilaçlara karşı direncin artması, buna karşılık kininin acil durumlarda tedavilerdeki etkinliği gibi sebeplerden dolayı tekrar değer kazanmaya başlamıştır.

Kinin bütün parazit türlerinin aseksüel eritrositik evresinde etkili bir şizontosittir. Ancak kanda kalış süresi, koruma tedavisinde kullanılamayacak kadar kısadır. Sporozitlere ve doku formlarına etkisi yoktur. Gametositlere etkisi ise yeterli değildir. Özet olarak, yalnızca klinik atak tedavisinde kullanılabilen bir ilaç olma özelliğine sahiptir. Piyasada kinini dihidroklorid, kininhidroklorid, kinin glukonatkinin sülfat bileşikleri şeklinde bulmak mümkündür. Uygun dozlardaki kullanımlarında genel olarak iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Buna rağmen bazı kişilerde çinkonizm olarak adlandırılan, baş dönmesi, bulantı-kusma, kulak çınlaması, işitme azalması, baş ağrısı, tremor ve bulanık görme gibi yan etkileri vardır [19].



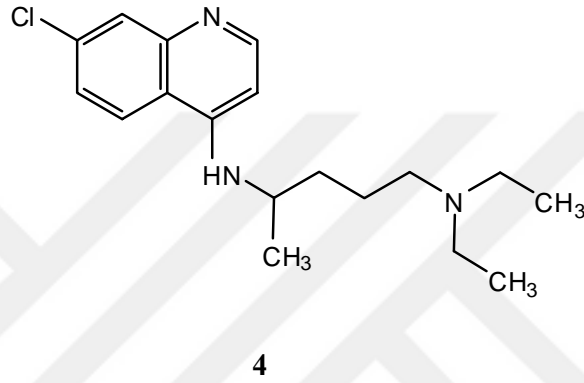
Şekil 2.1 Kinin (3)'in kimyasal yapısı

2.3.2 Klorokin

4-Aminokinolinler grubunun en çok bilinen ve kullanılan türü 1934'de sentezlenen klorokindir (4, Şekil 2.2). Sıtma tedavisinde kullanılan diğer türleri ise amopirekin, amodiakin, siklokindir. Her birinin etkisi birbirine çok benzer, yalnızca doz ve kullanım biçimlerinde bazı farklılıkları vardır.

Klorokin bütün parazit türlerine göre etkisi iyi olan bir şizontosittir. Ayrıca, falsiparum dışındaki tüm türlerin gametositlerinde etkilidir fakat doku şizontosit ve sporontosit etkisi yoktur. İnsanlarda düşük toksisiteye sahiptir, normal dozlardaki kullanımlarında ciddi bir yan etkiye sebep olmazlar. Mide ve bağırsak emilimi iyi ve hızlı olan bir ilaçtır.

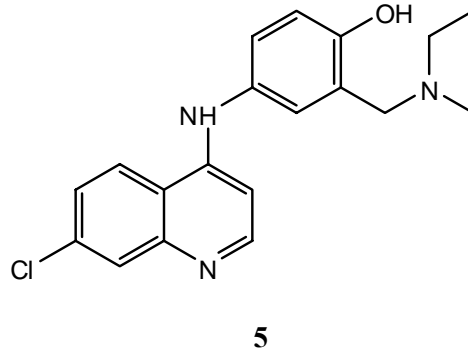
Sıtma ilaçları arasında toleransı en yüksek olan ilaçtır. Buna karşın kullananların %20-30' unda yan etkiler görülür. Bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, kaşıntı, mide bağırsak huzursuzlukları ve görme bulanıklığı en sık görülen yan etkilerdir. Bunlar ilaç kesilince kaybolur. Ender olarak deride döküntü, kısmi alopesi, miyopati ve sinir sistemi uyarılması görülebilir. En önemli, yan etkisi uzun süreli kullanımlarda geridönüşümsüz retina zedelenmesi yapmasıdır. Bu sebepten dolayı uzun süre ve yüksek dozlarda kullanımı tehlikelidir[3].



Şekil 2.2 Klorokin (4)'in kimyasal yapısı

2.3.3 Amodiakin

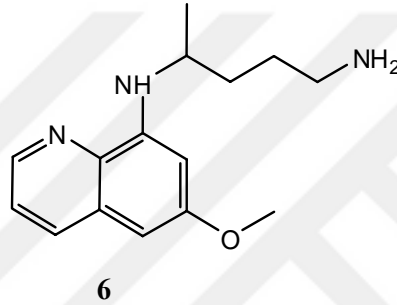
Amodiakinin (5, Şekil 2.3) kullanım dozu dışındaki diğer bütün özellikleri klorokine benzer. Klorokine göre, daha yüksek dozlara çıkabilmesi klorokine dirençli falsiparum olgularında avantaj sağlamaktadır.



Şekil 2.3 Amodiakin (5)'in kimyasal yapısı

2.3.4 Primakin

İlk bulunan yapay sıtma ilaçlarından biri olan primakin (6, Şekil 2.4), 8-Aminokinolinler grubundadır. *P.falciparum*, *P.ovale* ve *P.vivax* için etkilidir. Aynı zamanda tüm türlerde etkili bir gametositosittir. Toksik etkisinin fazla olması nedeni ile uzun süreli kullanımlara uygun değildir. Yan etkileri nedeni ile dikkatli kullanımgerektirir. Kısa süreli ve yeterli dozlarda kullanılması durumunda çok ciddi bir yan etki göstermez ise de, doz miktarı ve kullanım süresi arttıkça karın ağrısı, bulantı, kusma, ve iştahsızlık gibi mide bağırsak yakınmalarına yol açar. En önemli yan etkileri, hemoliz ve kemik iliği baskılamasıdır. Lokopeni, anemi, methemoglobinemi ve agranülositozis gibi rahatsızlıklara sebep olur [20].



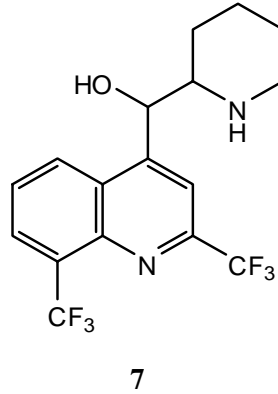
Şekil 2.4 Primakin (6)'in kimyasal yapısı

2.3.5 Meflokin

Çoklu ilaç direnci olan *P.falsiparum* ve *P.vivax* sıtmasını tedavisi ve kemoprofilaksisinde kullanılan yeni bir ilaçtır. İlk defa Vietnam savaşı sırasında Amerikan askerleri tarafından çoklu ilaç direnci olan falsiparum sıtmasına karşı koruma tedavisi amacıyla kullanıma sokulmuştur. Yapıca kısmen kinine benzer. Başlangıçta yeterince araştırma yapılmadan kullanıma sokulduğu için, kullanımını yalnızca çoklu ilaç direnci olan falcium olguları ile sınırlı tutulmuştur.

Meflokin (7, Şekil 2.5), genellikle iyi dayanabilen bir ilaç olarak bilinmesine karşın %20-30 olguda yan etki görülür ve bunların önemli bir kısmı tedaviyi keser. En sık görülen yan etkiler bulantı, baş dönmesi, garip ve korkulu rüya görme, uykusuzluk, huy değişmesi ve ishaldir. Klinik tedavi sırasında ciddi nöropsikiyatrik yan etkilerin sık olduğu, buna karşılık koruma tedavisinde bu tür yan etkilere daha ender rastlandığı bilinmektedir. Anksiyete, depresyon ve gece kâbusları gibi yan etkiler

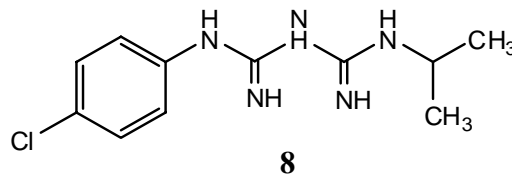
ciddi sorunlara yol açmasa da ilaç alımının kesilmesine neden olmaları nedeniyle önemlidir[3].



Şekil 2.5 Meflokin (7)'in kimyasal yapısı

2.3.6 Proguanil

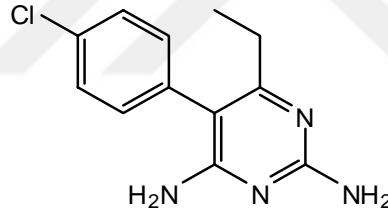
Uluslararası ortamda proguanil (8, Şekil 2.6) olarak bilinen bu ilaç aslında bir kloroguanid biguanid türevidir. Falsiparum türünde etkisi yüksek olan bir doku şizontositidir. Bu sebepten dolayı bu tür için çok önemli bir koruma ilacıdır. Tüm türler için etkili olan bir şizontositir fakat etkisi çok yavaştır. Bu nedenle, proguanil hiçbir zaman ne akut atak tedavisinde ne de korumada tek başına kullanılamaz. Buna karşılık klinik çıkmadan önce ve kliniği bastırmada başarılı bir ilaçtır. Bu şekilde kullanımı uygun süre ve uygun dozlarda yapılır ise falsiparum türünde radikal tedaviyi sağlarken, diğer türlerde kliniği bastırır ve geciktirir. Gametosidal etkisi düşüktür. Sivrisinekteki sporogoniye engellediğinden dolayı, bulaşı kesmede kullanılır. Proguanil, aynı zamanda ucuz ve düşük zehirliliği nedeniyle sıtmanın önemli ilaçlarından biridir. Kendisinin çok çabuk direnç geliştirmesinin yanında diğer ilaçlara da direnç geliştirmesi en büyük dezavantajıdır. Bu nedenle de özenle kullanılması gerekir.



Şekil 2.6 Proguanil (8)'in kimyasal yapısı

2.3.7 Primetamin

Bir aminopiridin türevi olan primetamin (9, Şekil 2.7) folik asit antagonistidir. Ağızdan alındığında emilimi çok iyidir. Tüm türlerin kan formuna etkili bir şizontosittir. Fakat bu etki proguanilde de görüldüğü gibi çok yavaştır. Bu sebepten dolayı ağır klinik atakların tedavilerindeki etkinliği düşüktür. Genel olarak koruma tedavilerinde kullanılır ve haftalık periyodlarla alınan düşük dozlarla etkili bir koruma sağlanabilir. Bu tedavi uygun doz ve sürelerde uygulanırsa, falsiparum da tedavi gözlenirken, diğer türde yalnızca klinik ertelenir ve ilaç kesildikten bir müddet sonra parazitemi görülebilir. Gametosidal etkiye sahip değildir fakat sporogoniyi engeller. Bu etki nedeniyle, bulaşı durdurmada kullanılır. Ucuzluğu, zehirliliğinin düşük olması, tatsız olması gibi avantajları nedeni ile iyi bir koruma ilacıdır. Fakat hızlı direnç geliştirmesi, uzun süreli kullanımında megaloblastik anemiye neden olması ve gebelerde kontrendike olması gibi dezavantajları nedeniyle ise kullanımı sınırlanmıştır.



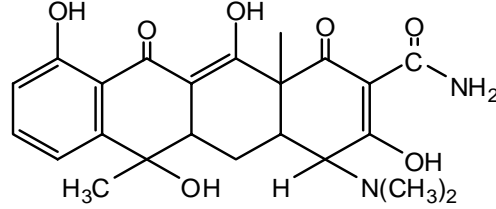
9

Şekil 2.7 Primetamin (9)'in kimyasal yapısı

2.3.8 Tetrasiklinler

Tetrasiklinler (tetrasiklin, 10, Şekil 2.8), klasik sıtma ilaçlarına dirençli falsiparum ataklarının tedavisinde kullanılır. Bunlardan başlıcaları; tetrasiklin, doksisisiklin, klindamisin ve minosiklin'dir. Özellikleri sülfonamidlerin özelliklerine benzer. En önemli dezavantajları parazitikcevabın çok yavaş olmasıdır. Nüks oranları çok yüksektir. Bundan ötürü, genellikle kinin ve türevleri ile birlikte kullanılır.

Gebelerde, emzicklilerde, sekiz yaşın altındaki çocuklarda kontrendikedir. Bebeklerde hayati tehlike durumunda kullanılabilir [3].

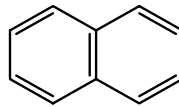


10

Şekil 2.8Tetrasiklin (10)'in kimyasal yapısı

2.4 Naftalin ve Önemi

Naftalin (11, Şekil 2.9), kapalı kimyasal formülü C₁₀H₈ olan aromatik bir hidrokarbondur. Biyolojik faaliyetlerinin yelpazesi oldukça geniş olan naftalin türevleri, *drosera* (güneşgülleri), *nepenthes* (suibriğigiller), *polygonaceae* (kuzukulağigiller) familyalarından ve birçok etobur bitkilerden doğal olarak üretilmektedir. Biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri ile büyük bir öneme sahip olan naftalin ve türevleri eskiden beri, boya maddesi, ağrı kesici, ateş düşürücü ve antibakteriyel madde olarak kullanılmaktadır. Naftalin halkası klinik uygulamalarda çeşitli biyo aktif bileşikler olarak kabul edilebilir [21].



11

Şekil 2.9Naftalin (11)'in kimyasal yapısı

1,4-Naftakinon türevleri fizyolojik ve farmakolojik özellik gösterirler [22]. 2-metil-1,4-naftakinon (menadion veya K3 vitamini), filokinon (K1 vitamini), ve menakinon (K2 vitamini) yapılarının antihemorajik, antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri bilinmektedir. 1,4-Naftakinonlar ve türevleri boya madde ya da hücrede savunma

bileşigi olarak kullanımı ile birlikte özellikle yaygın ilaç ve tarım ilaçları sektörlerinde hammadde olarak kullanılan aktif kinon türevleridir.

1,4-Naftokinon türevleri için bir dizi bioaktif aktivite uygulamaları, antimikrobal, antifungal, antivüritik, antiplatelet, radikal temizleyici aktivitesi ve tripanosidal aktivite olarak rapor edilmiştir [22].

1,4-Naftokinon elektron alma kabiliyeti sayesinde bioaktivite hesaplamaları için önemli bir kromofom olan iki keton grubu içerir. Yapı-aktivite ilişkisi 1,4-naftokinonların sitotoksik aktivitesi DNA hasarı ve hücre ölümüne yol açan reaktif oksijen üretiminin artması ile yakından ilgili olduğunu gösterir [22]. Amin substituentindeki azot atomu ise, kinon sisteminin redoks potansiyelini arttırabilmektedir. Bununla birlikte 1,4-naftokinonların amino türevleri gelişmiş antimikrobik aktivite gösterirler. Prachayasittikul vd. sentezledikleri 2-amino 3-kloro-1,4-naftokinon türevi bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini, referans ilaç olarak etoposid ve doksorubisin kullanılarak dört insan kanser hücresine ve normal embriyonik akciğer hücrelerine karşı test etmişler ve antikanser özellik gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Naftalin halkası klinik uygulamalarda çeşitli biyo aktif bileşikler olarak kabul edilebilir. En önemli örneği bir anti-anjin ilaç olan, aromatik naftalin halkası ve propanolamin yan zincirinden oluşan propranololdur[23]. Naftalin türevlerine bir diğer örnek, depresyon tedavisi için kullanılan, norepinefrin ve serotoninin her ikisi içinde protein taşıyan duloksetindir.

Naftalin türevlerinden nafimidon ve onun oksim ester türevinin epilepsi tedavisi için geliştirilebilir antikonvülsan etkinliğe sahip oldukları bulunmuştur.

Son zamanlarda oksim içeren naftalin türevlerinin sentezlenmesi, kanser tedavisi ve hücrenin zehirli maddelerle mücadelesini sağlayan veya hasarları yok etmeye yarayan Nrf2 proteininin aktivasyonu ve antiproliferatif aktivitesinin sağlanmasında etkili olmuştur. Naftalin bileşiklerinin etkisi ile aktive olan Nrf2 proteini diyabet ve nörodejeneratif rahatsızlıklar dahil olmak üzere pek çok kronik hastalıklarda önleyici bir rol oynayabileceği ve tümör oluşumunun ortadan kaldırabileceği düşünülmüştür. Nrf2 sinyal yolunun aktifleşebilmesi sonucu bileşiğin kanser tedavisi için kimyasalların zararlı etkilerini önleyici bir etkiye sahip yaklaşımla düzensiz

hücrelerde antioksidan etki gösterdiği, Liang vd. nin naftalin türevlerinin Nrf2 aktivasyonu üzerine yapmış olduğu çalışmalarda görülmüş ve en yüksek aktivite gösteren bileşikler olarak sırası ile naftalin halkasının ikinci pozisyonundan bağlanan fenil, 4 florofenil ve metil grupları olduğunu bildirmiştir [23].

Geniş bir araştırma alanına sahip olan naftalin türevi bileşiklerin, çeşitli çalışmaların ardından anti oksidan özelliğinin yanında aynı zamanda anti diabetik maddeler oldukları da bildirilmiştir. Pankreas hasarı ve insülin ya da insülin direncinin üretim dışı serbest radikallerini ya da reaktif oksijen türlerinin üretimine yol açan plazmadaki aşırı glukoz oluşumunu engellerler. Radikal oksijen üretimi doku ve hücrelere oldukça zarar vermektedir. Bu nedenle naftalin türevi bileşikler radikal oksijen türlerini kolayca temizleyen anti oksidan enzimleri uyarıcı ve regule edici bir özelliğe sahip sentetik ve doğal antidiyabetik ajanlar olarak sentezlenebilmektedir[21].

Naftalin türevi bileşiklerin antidiyabetik ve antioksidan aktivite ölçümleri için naftalen-2,3-dikarboksilik asit (NDA) ve 1,8-dimetoksinaftalen (DMN) sentezleyen Rauf vd. sentezledikleri bileşikleri, diyabet uyarılmış Sprague-Dawley farelerinde, plazma glukoz, toplam serum kolesterol ve trigliserid gibi uç noktaların ölçümü için uygulamışlardır. Ölçülen antidiyabetik ve antioksidan aktiviteleri sonuçlarına göre iki bileşik için de güçlü antidiyabetik ve antioksidan özellikler gözlenirken DMN nin NDA dan daha iyi antidiyabetik aktivite gösterdiği, NDA nın ise DMN den daha güçlü antioksidan aktivite gösterdiği görülmüştür[21].

2.5 Kannabinoidler ve Önemi

Kannabinoidler halk arasında esrar olarak bilinen Hint kenevirini (*kannabis sativa*) bitkisinden elde edilir. Esrarın farmakolojik etkilerinden sorumlu olan etkin ana maddesi Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC) ve onların türevlerine kannabinoidler denir. Kannabinoidlerin ilaç olarak kullanılmasının en önemli sebebi analjezik ve antiemetik etkileri ile ağrı kontrolünü sağlaması, bulantı ve kusmayı önlemesidir. Aynı zamanda kanser, AIDS, MS ve sıtma hastalarının tedavisinde kullanılmasında da olumlu etkileri bilinmektedir.

Tarihte Çin imparatoru Shen Nung'un, Pen-ts'ao adlı kitabında esrar çayının tedavi edici özelliklerinden bahsettiği ve romatizma, gut hastalığı, sıtma ve hafıza

bozuklukları gibi rahatsızlıklar için kullanılmasını önerdiği bilinmektedir[6]. Her ne kadar tedavi amaçlı kullanılması çok eski zamanlara dayansa da yapı ve farmakolojik etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar son 100 yıl içerisinde yoğunlaşmıştır.

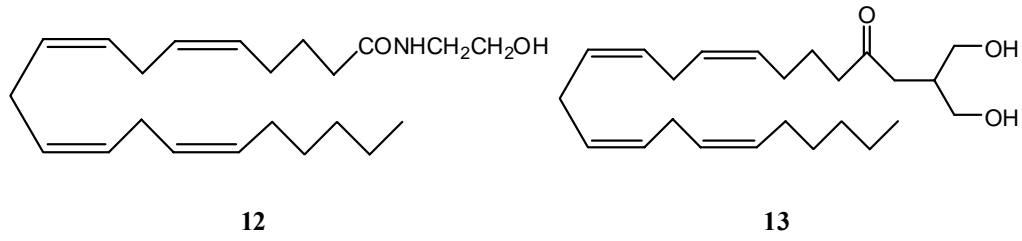
Hint keneviri ile yapılan araştırmaların başlamasına fitokannabinoidlerin izolasyonları ve kimyasal yapılarının aydınlatılması öncülük etmiştir. 1899 yılında Hint keneviri reçinesinden kannabinol izole edilmiş, 1964 yılında ise Gaoni ve Mechoulam tarafından Δ^9 -THC'nin yapısı aydınlatılmıştır[24].

THC, yağda çözünen maddeler sınıfına girer ve bu sebepten dolayı çok hızlı bir şekilde beyin ve diğere organlara geçiş yapar [25]. Bitkisel kaynaklı kimyasal etken maddelerin etki mekanizmalarını araştıran bilim adamları 1988 yılında tetrahidrokannabinolun sıçan beyninde bir bağlanma bölgesi olduğunu fark etmiş ve buna karşılık beyinde de reseptör protein varlığını işaret etmişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda ise 1990 yılında ilk kannabinoid reseptörü olan CB₁ bulunmuştur[26]. CB₁ reseptörü santral sinir sisteminde iki adet G-proteinine bağlıdır bu sebepten dolayı “beyin kannabinoid reseptörü” olarak da tanımlanmıştır [27].

CB₁ reseptörü için yapılan çalışmalar sıçan beyninden sonra fare ve insan dokularından da klonlanmış ve oldukça yüksek aminoasit diziliş homolojisi olduğugösterilmiştir. CB₁ reseptörü beyinde yüksek oranda bulunurken periferel doku ve hücrelerde düşük olduğu gözlenmiştir.1993 yılında makrofajlardan klonlanan, periferel doku ve immün sistemlerinde yüksek oranda bulunan CB₂ reseptörleri keşfedilmiştir. Daha sonradan keşfedilen bu kannabinoid reseptörü tip 2 (CB₂) olarak adlandırılmıştır[28]. Yalnızca periferde olduğu düşünölen bu reseptöre yapılan araştırmalar sonunda beyinde de rastlanmıştır[29].

Oldukça hız kazanan fitokannabinoid çalışmaların ardından endokannabinoid ve sentetik kannabinoid çalışmalarına da başlanmış ve ilk iki endojen kannabinoid reseptör bağı keşfedilmiştir. İlk bağı *N*-araşidonil Etanolamin (AEA, **12**, Şekil 2.10) 1992 yılında Devane ve Hanuš tarafından keşfedilmiştir. CB₁'e bağlandığı gösterilen bu endojen lipide mutluluk ve keyif veren anlamına gelen “Ananda”sözcüğü ile yapısındaki “amid” birleştirilerek anandamid adı verilmiştir. İlk endokannabinoid

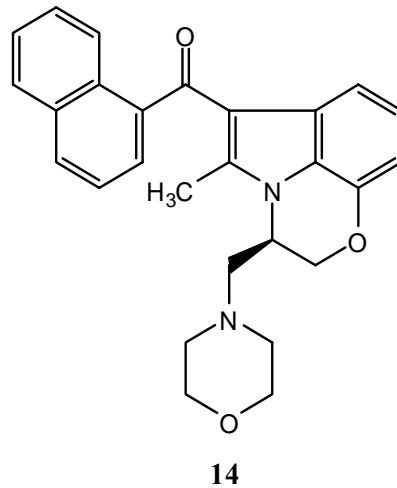
olan anandamidin tanımlanmasının ardından 1995 yılında ikinci bağ olan 2-Araşidonil gliserol (2-AG, **13**, Şekil 2.10) keşfedilmiştir [30,7]



Şekil 2.10 Anandamid (AEA, **12**) ve 2-Araşidonil gliserol (2-AG, **13**)' ün yapısı

Üzerinde en çok araştırma yapılan kannabinoidler Anandamid ve 2-AG dir. Hücre zarının fosfolipidlerinden sentezlenirler. Her iki bağ da, CB₁ reseptörlerini bağlayarak aktive eden, endojen yağ türevleridirler. 2-AG kanabinoidin doku ve hücrelerdeki seviyesi anandamidinkinden daha yüksektir. Bunun sebebi ise çeşitli metabolik süreçlerde yer almasından dolayıdır[31].

Anandamid ve 2-AG endokannabinoidlerin keşfi ile daha da hızlanan çalışmalar sentetik kannabinoidlere geçişi sağlamış ve 1990 yılında Winthrop grubu tarafından etkisi daha fazla olan WIN 55,212-2 (**14**, Şekil 2.11) ve CP55,940 sentetik agonistler sentezlenmiştir. Özellikle son yirmi yılda yapılan çalışmalarda WIN55,212-2 sentetik agonistinin analjezik etkileri üzerine önemli veriler elde edilmiştir [32].



Şekil 2.11 WIN 55,212-2 (**14**)' nin kimyasal yapısı

Sentetik kannabinoidlerin keşfi ile yapılan kantitatif yapı aktivite ilişkileri (QSAR) çalışmaları esnek bir alkil yan zincir ve hidrofobik grup gerekliliğini ortaya koymuş ve çalışmalar esnekliğin ne kadar gerekli olduğunu anlamak için sentezlenmiştir.

2.6 Kannabinoidlerin Yapısı

Kannabissativa (kendir, Hint keneviri-esrar) “kannabinoid” adı verilen ve kimyasal olarak 21 karbonlu bir alkoloid içeren bir bitkidir. Farmakolojik açıdan aktif bileşenleri Δ^9 -THC, kannabidiol (KBD) ve kannabinol (KBN)’dür. Kannabinoid terimi şimdi kannabinoid reseptörlerini aktive edebilen bütün bu maddeler için kullanılmaktadır[31].Kannabinoidler genel olarak doğalkannabinoidler, endokannabinoidler ve sentetik kannabinoidler olarak üç grup altında incelenir.

Doğal kannabinoidler anlamı bitkisel kaynaklı kimyasal etken madde olan fitokannabinoidler olarak da adlandırılmaktadır. Klasik kannabinoidler grubuna girer. Çeşitli bitki türlerinde doğal olarak bulunur. En çok kullanılan bitki türleri *Kannabis* familyasından *Kannabissativa*, *Kannabisruderalis*, *Kannabis indica*’dır. Doğalkannabinoidler için verilebilecek en güzel örnek kannabis türlerinin reçinesinden elde edilen Δ^9 -THC esrarın aktif bileşenidir.Bunun yanı sıra *Ekinezya purpurea*, *Ekinezya palliada*, *Ekinezya angustifolia*, *Acmella oleracea*, *Helichrysum umbraculigerum* ve *Radula marginata* bitkilerinde de bulunur.

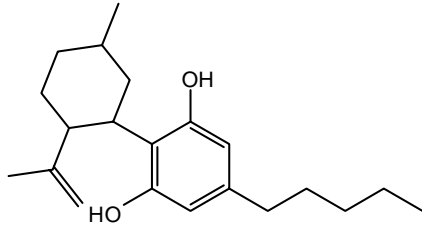
Endojen kannabinoidler, metabolizma içerisinde sentezlenebilen kannabinoidlerdir. Doğal kannabinoidlerden THC’nin sıçan beyinde bağlanma bölgesi bulunmasının üzerine buna karşılık reseptör proteini CB₁ bulunmuş ve ardından domuz beyinde endojen bir lipit olan araşidoniletanolamin (AEA) keşfedilmiş ve onunda CB₁ e bağlandığı görülmüştür. Keşfedilen ilk kannabinoidAEA nın ardından ikinci endokannabinoid olan ester yapıdaki bir araşidonik asit türevi 2-araşidonil gliserol (2-AG,**13**) keşfedilmiştir.

Sentetik kannabinoidler, THC etkileri taklit edilerek laboratuvar koşullarında üretilen kannabinoidlerdir [33,34]. Kimyasal yapıları bitkisel kannabinoidlerden çok farklıdır. Δ^9 -THC gibi trisiklik benzopiran halka sistemi ve benzer yapıları bulundurmadığından klasik olmayan kannabinoidler grubuna girer[28]. Kannabinoid reseptör afiniteleri ve aktiviteleri klasik kannabinoidlere göre çok yüksektir [35]. Huffman vd.(1990) JWH maddeleri denilen naftoilindol, naftoilpirol ve kannabinoid

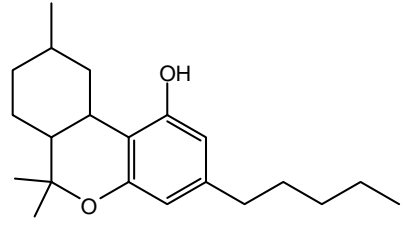
reseptör aktivitesine sahip maddeler sentezlemiş ve bu bileşikler sentetik kannabinoidlerin ana bileşenleri olmuştur[36]. 2004 yılından itibaren piyasada kafa yapıcı madde olarak bulunabilmektedir[37].

2.7 Doğal Kannabinoidler

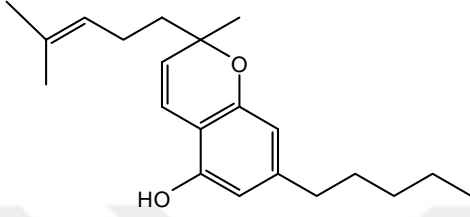
Doğal kannabinoidler bitkisel kaynaklı kimyasal etken maddeye sahip olan fitokannabinoidlerdir. Doğrudan bitki üzerinden sentezlenir. *Kannabis sativa*, *Kannabis ruderalis*, *Kannabis indica*, *Ekinezyaangustifolia*, *Ekinezyapurpurea*, *Ekinezyapallida*, *Radula marginata*, *Acmella oleracea*, *Helichrysum umbraculigerum* bu bitkilere örnek olarak verilebilir. Sentezinde en çok kullanılan bitki esrar diye bildiğimiz kannabis ailesinden *Kannabis sativa L.*'dir. Esrar yapraklarının reçinesinden elde edilen etken maddelerden ise en çok kullanılan tetrahidrokannabinol (THC, **2**, Şekil 1.2) dir. Bununla birlikte fitokannabinoidler ailesinde bulunduğu çevresel koşullara bağlı olarak değişen çeşitli etken maddeler vardır [38]. Bu etken maddelerden bazıları, kannabidiol (CBD, **15**, Şekil 2.12), kannabinol (CBN, **16**, Şekil 2.12), kannabikrom (CBC, **17**, Şekil 2.12), kannabigerol (CBG, **18**, Şekil 2.12), kannabisiklol (CBL, **19**, Şekil 2.12), kannabisitran (CBT, **20**, Şekil 2.12), *iso*-tetrahidrokannabinol (*iso*-THC, **21**, Şekil 2.12),ve kannabilsoin (CBE, **22**, Şekil 2.12)



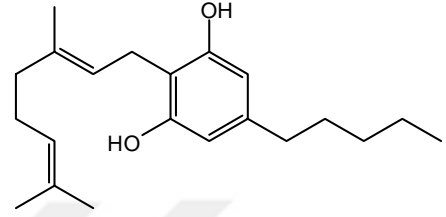
15



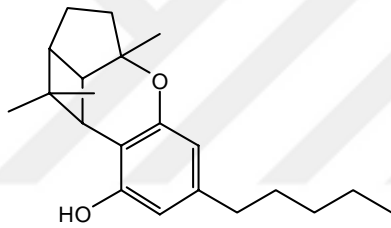
16



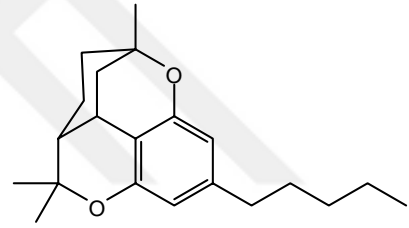
17



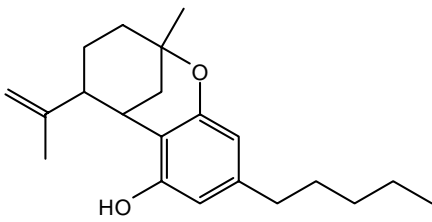
18



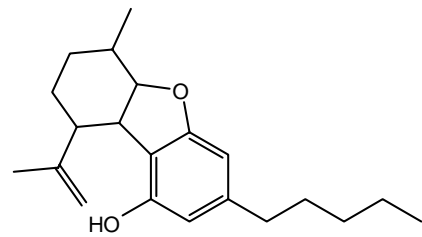
19



20



21

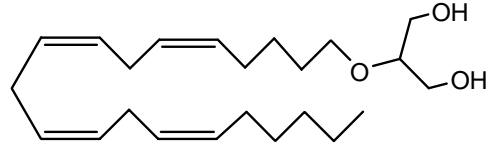


22

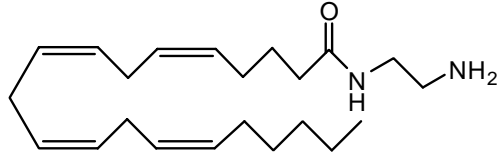
Şekil 2.12 Fitokannabinoidlerin bazı etken maddelerinin kimyasal yapıları (15-22)

2.8 Endokannabinoidler

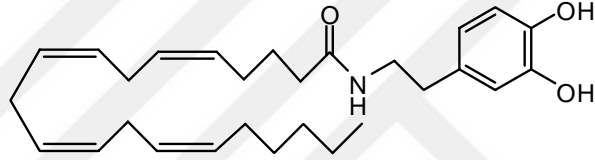
Endokannabinoidler insan ve hayvanlarda doğal olarak üretilebilen reseptör proteinleridir. İlk olarak domuz beyinde endojen bir lipit olan araşidoniletanolamin (AEA) keşfedilmiş ve hemen ardından 2-araşidonoil gliserol (2-AG) keşfedilmiştir. Beyinden izole edilen diğer endokannabinoidler ise 2-araşidonoil gliserol eter (Noladineter, **23**, Şekil 2.13) virodamin (*O*-araşidonoil etanolamin), (OAE, **24**, Şekil 2.13) ve *N*-araşidonildopamin (NADA, **25**, Şekil 2.13)'dir. Bununla birlikte endokannabinoidlerin reseptörle etkileşimini arttıracak yağ asidi türevi olan endokannabinoidler mevcuttur, bunlara örnek olarak oleamid (**26**, Şekil 2.13), vepalmitoletanolamid (**27**, Şekil 2.13) verilebilir (32). Üzerinde en çok çalışmalar yapılan kannabinoidler ise anandamid ve 2-AG dir. Biyosentetik yollarla hücre zarının fosfolipitlerinden ihtiyaca göre sentezlenen ya da yıkılan ve CB₁ reseptörlerini bağlayarak aktif hale getiren endojen yağ türevleridir [39].



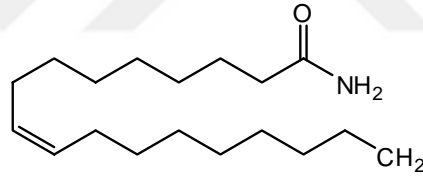
2-Arasidonoil gliserol eter
(Noladineter)
23



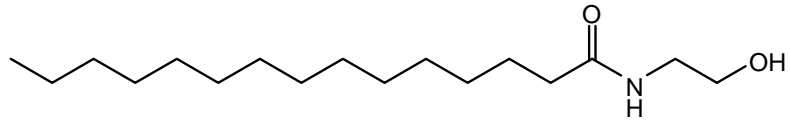
O-Arasidonoil etanolamin
(OAE)
Virodamin
24



N-Arasidonil dopamin (NADA)
25



Oleamid
26



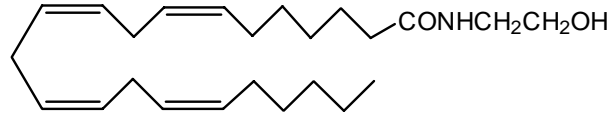
Palmitoiletanolamid
27

Şekil 2.13 Beyinden izole edilen bazı endokannabinoidlerin kimyasal yapıları

2.8.1 Anandamid

İlk endokannabinoid olarak tanımlanan araşidoniletanolamin (AEA, **12**, Şekil 2.10) Sanskritçede mutluluk ve keyif anlamına gelen ananda sözüğü ile yapısındaki amit birleştirilerek anandamid adını almıştır. Biyosentetik yollarla hücre zarının

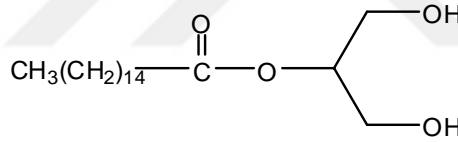
fosfolipidlerinden ihtiyaca göre sentezlenen ve bağlanan endojen yağ türevleridirler. N-araşidonik fosfotidiletanolamin'in fosfolipaz D ile katalizlenmesi sonucunda oluşur [40,41]. İhtiyaca göre sentezlenme ve yıkılma özelliğine sahip olan anandamid CB₁ reseptörlerini aktive ederek *in vivo* olarak amid hidrolaz enzimi (FAAH) ile etanolamin ve yağ asidine hızla parçalanırlar. Çeşitli analogları mevcuttur, bunlardan bazıları, docosa-7,10,13,16-tetraenoiletanolamit (**28**, Şekil 2.14) 2-linoleoilgliserol (**29**, Şekil 2.14) ve 2-palmitoilgliserol (**30**, Şekil 2.14) dir.



28



29



30

Şekil 2.14 Araşidoniletanolamin'in bazı analoglarının kimyasal yapıları

2.8.2 2-Araşidonoil Gliserol

Diğer bir endokannabinoid olan 2-araşidonoil gliserol (2-AG, **13**, Şekil 2.10) anandamid gibi CB reseptörlerine bağlanarak merkezi ve periferik sinir sistemi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Özellikle 2-AG her iki CB reseptörü içinde tam bir agonisttir ve CB₂ reseptörü için ise primer ligand (bağlayıcı moleküldür)'dir.

2-AG nin kimyasal formülü C₂₃H₃₈O₄'dır ve 378,3 g/mol bir kütleye sahiptir. Uzun hidrokarbon zincir bulundurmasından dolayı enzimatik reaksiyonlarla kolayca

parçalanabilir. Hidrolizinden sorumlu olan enzim monoaçil gliserol lipazdır (MAGL) ve 2-AG nin araşidonik asit ve gliserole hidrolizini sağlar [42-44].

2-AG tıpkı anandamid gibi vücutta en bol bulunan endokannabinoiddir. İştah kaybı, bağışıklık sistemi fonksiyonları ve ağrı tedavisinde önemli rol oynar ve ayrıca, 2-AG nin kanser hücresi çoğalmasını inhibe edici bir rolü olduğu da düşünülmektedir [45].

2.8.3 2-Araşidonoil Gliserol Eter

Diğer bir endokannabinoid olan 2-araşidonoil gliserol eter (Noladin eter, 2-AGE, **23**, Şekil 2.13), 2001 yılında İsrail İbrani Üniversitesi'nde Hanus vd. tarafından domuz beyninden izole edilerek sentezlenmiş ve endokannabinoid olduğu varsayılmıştır. 2-AGE nin kimyasal formülü $C_{23}H_{40}O_3$ dir ve 364.6 g/mol bir kütleyle sahiptir. 2-AGE CB_1 ve zayıf olarak ise CB_2 kannabinoid reseptörlerine bağlanır. Sedasyon, bağırsak hareketsizliği hipotermi ve sıçanlarda antinosiseptiyona sebep olur. AEA ve 2-AG endokannabinoidlerinin aksine enzimatik olarak hidrolize olması muhtemel değildir.

2.8.4 Virodamin

O-Araşidonoil etanolamin olarak da bilinenvirodamin (OAE, **24**, Şekil 2.13) araşidonik asit ve etanolaminin bir ester bağı ile birleşimi ile oluşmuştur. O-Araşidonoil etanolamin Sanskritçede karşı anlamına gelen virodha sözcüğü ile yapısındaki amid birleştirilerek virodamin adını almıştır. Karşı sözcüğü molekül ağırlığınca araşidonoik asitle aynı olup ester kısmının zıt yönlendirmesinden kaynaklanmaktadır. CB_2 reseptöründe tam bir agonist olanvirodamin *in vivo* analizlerde CB_2 reseptörlerinde kısmen antagonist aktivite gösterir [46,47]. Sıçan beyni ve insan hippokampusundan ölçülen virodamin konsantrasyonları anandamid ile benzerdir. Virodamin konsantrasyonu periferik dokularda anandamid konsantrasyonundan iki ila dokuz kat daha fazladır. Virodamin farede hipotermiye sebep olur ve anandamid mevcudiyetinde *in vivo* ve *in vitro* analizlerinin her ikisinde de antagonist olarak görev alır [47].

2.8.5 N-Araşidonoil-dopamin

N-araşidonoil-dopamin (NADA, **25**, Şekil 2.13) 2002 yılında Huang tarafından sığır beyninden izole edilmiş ve tanımlanmıştır. NADA CB_1 seçici agonisttir ve sıçanlarda

hipotermi, analjezi, katalepsi ve hipomotiliteye yol açar. Molekül formülü $C_{28}H_{41}NO_3$, molekül ağırlığı ise 439,6 g/mol dır [32].

2.9 Sentetik Kannabinoidler

Doğal kannabinoidlerden ve endokannabinoidlerden sonra keşfedilen bir diğer tür sentetik kannabinoidlerdir. Sentetik kannabinoidler, kannabinoid etkin maddesi THC'yi taklit ederek laboratuvar ortamında elde edilen moleküllerden oluşur [48,34]. Naftoilindoller, naftoilpiroller ve kannabinoid reseptör aktivitesi olan bileşikler (JWH maddeleri) zamanla sentetik kannabinoidlerin ana bileşen maddeleri haline gelmiştir [36]. Sentetik kannabinoidler kannabinoid reseptörlerine daha yüksek afinite gösterirler bu sebepten dolayı ise kullanımı esrardan çok daha tehlikelidir [49]. Kullanımı yasak olan sentetik kannabinoid içeren bileşikler yurtdışında spice ve K2, Türkiye'de ise Bonzai ve Jameika isimleriyle satılmaktadır, kullanımında tolerans ve yoksunluk belirtileri ve hatta ölümler gözlenmektedir.

Sentetik kannabinoidlerin kimyasal sınıflandırması şu şekildedir [50].

2.9.1 Klasik Kannabinoidler

THC ve yapısal olarak benzeyen analogları AM-411, AM-906, O-1184, HU-210 dır.

2.9.2. Klasik Olmayan Kannabinoidler

Klasik olmayan kannabinoidler siklohekzilfenoller ve 3 arilsikloheksanollerdir. CP-55,244, CP-55,940, CP-47,497 bazı örnekleridir.

2.9.3 Hibrid Kannabinoidler

Klasik ve klasik olmayan kannabinoidlerin özelliklerinin birleşiminden hazırlanan sentetik kannabinoidlerdir. AM-4030 hibrit kannabinoidlere bir örnektir.

2.9.4 Aminoalkilindoller (AAI)

Laboratuvar ortamında elde edilen sentetik bileşikler elde edilirken genelde aromatik halka sistemlerinin birine holojen, alkil veya alkoksi eklenmesi ile sentezlenir. Aminoalkilindollerin sentezlenmesi diğer tür sentetik kannabinoidlere göre daha kolay ve ucuz olduğundan en çok sentezlenen ve kullanılan tür aminoalkilindollerdir. Aminoalkilindoller çeşitli gruplara ayrılır.

2.9.5 Eikozanoidler

Endokannabinoidler ve bunların sentetik olarak elde edilen türleridir.

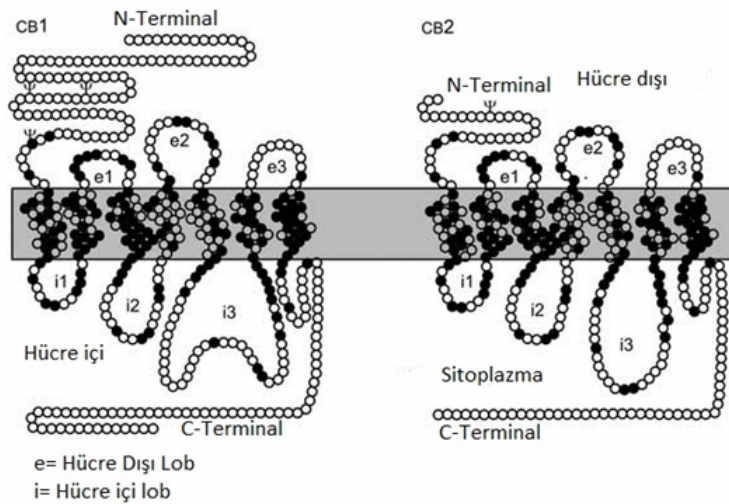
2.9.6 Diğer Sentetik Kannabinoidler

Diarilpirazol (rimonabantR), naftilmetilinden (JWH-176), naftoilpirol (JWH-307), indazol karboksamid (APINACA) gibi türlerdir.

2.10 Kannabinoid Reseptörleri

Endokannabinoid sistemin bir parçası olan kannabinoid reseptörler CB₁ ve CB₂ olarak tanınmışlardır. CB₁ ve CB₂, G-proteinine bağlı adenil siklaz aktivitesini baskılayan reseptörler olarak bilinir [51]. Kannabinoid reseptörleri genel olarak, beynin zevk, hafıza, düşünce, zaman algısı, konsantrasyon, duyu ve koordineli hareket bölgelerinde daha yoğun olarak bulunur [39].

CB₁ reseptörü, genel olarak kortikal ve subkortikal bölgelerde, omurilikte spinal ganglionlarda ve ağrı duyusunu ileten periferik sinir sistemi bölgelerinde bulunur ve kannabinoidlerden kaynaklanan duyu durum yükselmesi, asabiyet ve panik gibi psikoaktif etkilerden sorumludur. CB₂ reseptörü, daha çok dalağın marjinal zonunda, bağışıklık hücrelerinde, makrofajların B-hücrelerinde, monositlerde, T-lenfositlerde, polimorfonükleer nötrofillerde, astrositlerde, doğal öldürücü hücrelerde bulunur [35].



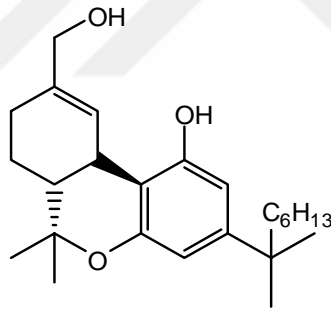
Şekil 2.15 CB₁-CB₂ kannabinoid reseptörlerinin şematik gösterimi literatürden adapte edilmiştir [52]

2.11 Kannabinoid Reseptör Etkileşimi

Kannabinoid reseptör etkileşimi 1980’de Reggionun docking çalışmaları ile belirlenmeye başlamıştır. Reggio çalışmaları ile reseptördeki üçüncü transmembran proteini bölgesinde lisin kalıntısı olan kannabinoidin H bağı ve hidroksil grubu ile etkileşime girdiği ve indollerin aromatik dizilim yoluyla reseptör etkileşimine girdiği gösterilmiştir.

1988 de yapılan çalışmalarda Mecholuam Δ^8 -THC de dokuzuncu karbona bir tane daha OH grubu ekledi ve lisin bağlamak için ise HU-210 (31, Şekil 2.16) bileşiğini sentezledi ve iyi bir kannabimetrik özellik gösterdiğini gördü.

Sonuçta molekül üzerinde üç karbondaki etkileşimler görüldü. Birincisi üçüncü karbondaki alifatik yan zincire bağlı üç karbon, ikincisi dokuzuncu karbona bağlıhidroksimetil veya hidroksil grubu ve son olarak birinci karbondaki fenolik hidroksil grubu gereklidir.



31

Şekil 2.16HU-210 (31) bileşiğinin kimyasal yapısı

2.12 Kannabinoidlerin Farmakolojik Etkileri

Kannabinoidler analjezik antiüretik psikoaktif antiemetik etkilerinden dolayı eski çağlardan günümüze kadar birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde pek çok ilaç firması, hastalığın ilaç etken maddesi olarak kannabinoidleri kullanmaktadır. Kanser, sıtma, obezite, ankisitiye, hiperaktivite, karaciğer hastalıkları, psikolojik bozukluklar gibi birçok hastalıkta kannabinoidlerin iyileştirici etkileri tercih edilmektedir.

2.12.1. Kanser Tedavisinde

Kanser hastalarının tedavisindeki en zorlu süreç olan kemoterapi beraberinde çeşitli yan etkilere de sebep olur. Ağır yan etkileriyle tedavi sürecini hastalar için hem biyolojik hem psikolojik olarak daha da zor hale getiren kemoterapide en sık görülen etkiler iştahsızlık, bulantı ve kusmadır. Güçlü kanser ağrıları ve kemoterapiden kaynaklanan etkileri giderecek bitkisel kaynaklı kannabinoid agonistleri, anti-emetik, analjezik ve iştah açıcı etkileriyle kanser hastalarının yaşam kalitesini yükseltmektedir.

Son zamanlarda yapılan araştırmalar endokannabinoidlerin antiinflamatuvar ve antiemetik özelliklerinin dışında aynı zamanda antitümör özelliğinin olduğunu ve meme, karaciğer, kemik, prostat ve glioma gibi kanser türlerinde kannabinoidreseptör aktivasyonu ile kanserli hücrede hücre gelişimi, tümör büyümesi ve metastazı öneyerek kanserli hücre ölümünü arttırdığını göstermiştir [53-55].

2.12.2. Ağrı

Kannabinoidlerin tedavi edici ve iyileştirici en belirgin özellikleri başta ağrı kesici olmak üzere iştah açıcı ve antiemetik olmalarıdır. Diğer ağrı kesicilerle dindirilmesi zor olan şiddetli ve kronik ağrılarda kannabinoidlerin kullanılması tercih edilir [56]. Yapılan çalışmalar kannabinoidlerin kimyasal, mekanik ve termal uyarılara karşı etkili olduğunu göstermiştir [57,58]. Kannabinoidlerin analjezik özelliğini otonom sinir sistemi, omurilik ve periferik sinir sistemi idare etmektedir.[59,60]. Anandamidin enzimatik hidrolizine sebep olan FAAH inhibitörlerinin de anandamidin yıkımını engelleyerek CB₁ reseptörler üzerinden gelişen mekanizmayla

analjezik etki gösterdikleri bildirilmiştir [61]. Hem FAAH inhibitörlerinin hemde endokannabinoid hücresel taşıma inhibitörlerinin akut ve kronik ağrı kesici etkilerinin keşfedilmesi bu ajanların AIDS, kanser, MS gibi hastalıklarda terapötik amaçlı kullanılabileceğini göstermiştir [62].

2.12.3. Sıtma

Kannabinoidlerin sıtma ve romatizma hastalıklarında etkili olduğunu ilk olarak Çin imparatoru Chen-Nungh (M.Ö. 2737-2800) göstermiştir. Esrarın ateşi düşürme ve kanı temizleme özelliği ile tedavi amaçlı kullanılabileceğini belirten Chen- Nungh, yazdığı PenT'sao adlı eserinde tıp bitkilerini tanıtmış ve 365 ilâç tarifi vermiştir [6].

Kamboçya'da sıtma hastalığına yakalanmış bireyler geleneksel olarak esrar enjekte edilerek tedavi edilmiştir. Bu çeşit kullanımlar bazı bölgelerde günümüze kadar süre gelmiştir.

1893-1894 yılında, Hint Kenevir İlaçlar Komisyon raporu esrarın “ferahlatici soğuk bir içecek” formunda sıtmaya karşı profilaksi olarak kullanılmasını referans olarak göstermiştir. Aynı zamanda, esrar, Ayurvedik (Hint) tıbbında hipnotik, analjezik ve antispazmodik olarak yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Esrarın terletici ve diüretik özellikleri ateş düşürmede etkili olduğu düşünülmüştür.

1957 yılında Hint doktor, Chopra veChopra esrarın geleneksel Hint tıbbında kullanıldığına dair geniş kapsamlı bir rapor sunmuştur. Bu rapora göre, esrar, prolaktik olarak etkili olduğu düşünülen sıtma hastalığının mevcut olduğu bölgelerde tütün ve içecek olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Yabani esrarın bol miktarda bulunduğu Uttar Pradeş devletinde ise esrar tabanlı bir içki olarak "bhang" sıtma hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bhang'ın sıtma ateşinden kaynaklanan genel huzursuzluk hissini yatıştırmada esrar bitkisine nazaran daha etkili olduğuna inanılmaktadır. Tıbbi amaçlarda esrar kullanımı ağız yoluyla duman yoluyla olduğundan daha yaygındır.

Bu tez çalışmasında, naftilaminler ile yeni nesil 6-aminokinolinlerin yapısal özelliklerinin birleştirilerek yeni 6-aminokinolin türevlerinin sentezlenmesi tasarlanmıştır. Bu çalışma, antimikrobiyal, antimalaryal ve antikanser özellik göstermesinin yanında analjezik etki gösteren 6-aminokinolin türevi bileşiklerin sentezlenmesi, karakterizasyonu ve fiziksel özelliklerinin incelenmesiyle birlikte antimikrobiyal aktivitenin araştırılmasını amaçlamaktadır.



BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT

3.1 Materyal

Çalışmada kullanılan tüm kimyasal maddeler ve çözücüler sentez için uygun niteliktedir. Farklı şekil ve boylardaki cam malzemeler ise İsolab, Aldrich ve Fisher firmalarından satın alınmıştır. Bu kimyasal maddelerin tablosu aşağıda verilmiştir.

Tablo 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal Adı	Marka
Etilmagnezyum bromür	Sigma-Aldrich
Propilmagnezyum klorür	Sigma-Aldrich
1-siyanoftalin	Sigma-Aldrich
Difenilkarbamoyl klorür	Sigma-Aldrich
Okzalil klorür	Merck
1-etilnaftalin	Merck
Celit545	Sigma-Aldrich
1,2-dikloretan	Merck
Susuz alüminyum klorür	Sigma-Aldrich
Dietilen glikol	Sigma-Aldrich
Hidroklorik asit	Merck
Dietil eter	Merck
Etanol	Sigma-Aldrich
Metanol,	Sigma-Aldrich
Tetrahidrofuran (THF)	Sigma-Aldrich
<i>N,N</i> -dimetilformamid (DMF)	Sigma-Aldrich
Diklormetan	Merck
Aseton	Sigma-Aldrich
Petrol eteri	Sigma-Aldrich
Etil asetat	Sigma-Aldrich
Hegzan	Sigma-Aldrich

3.2 Araştırmada Kullanılan Cihazlar

3.2.1 Erime Noktası Tayini

Katı maddeler için kullanılan erime noktası tayini bir ucu kapatılmış Isolab marka kapiler tüp ile EZ Melting Point model cihaz kullanılarak yapılmıştır.

3.2.2 NMR Spektrumları

Elde edilen maddelerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları, Gaziosmanpaşa niversitesi'nde Bruker Avance 400 MHz spektrometresi, kullanılarak yaklaşık 10-20 mg maddenin CDCl_3 ve $\text{DMSO-}d_6$ zltisi içerisinde alınmıştır. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden değerlendirilerek etkileşme sabitleri Hz olarak verilmiştir. Kimyasal kaymalar milyonda bir (ppm) cinsinden sunulmuştur.

3.2.3 Elementel Analiz (C,H,N,S)

Karbon, hidrojen, azot ve kükürt için yapılan elementel analizlerde Thermo Scientific Flash2000 CHNS Organik Elementel Analyzer cihazı kullanılmıştır.

3.2.4 FTIR Spektrumları

FT-IR spektrumları Gladia ATR Sampling Accessory ile donatılmış bir Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spektrometre cihazı kullanılmıştır. Yapılan lmler 1 cm^{-1} hassaslığında ve onaltı defa tarama yapılarak kaydedilmiştir.

3.2.5 UV-Vis Spektrumları

UV-Vis spektrumları 190-1100 nm aralığında PG Instruments Ltd T80+UV/VIS Spectrophotometer model taramalı spektrofotometre cihazı kullanılarak kaydedilmiştir. Numuneler spektrofotometrikgrade CH_2Cl_2 zcs içinde ve 2.0×10^{-5} mol/L olmak üzere hazırlanmıştır.

3.2.6 Kütle Spektrumları (MS)

Elde edilen maddelerin MS spektrumlarını almak için AB SCIEX 3200 QTrap LC-MS/MS System model cihaz kullanılmıştır. Maddeler metanol zcs içerisinde 200 ppb konsantrasyonla verilmiştir. Elektron sprey iyonlaştırma yöntemi kullanılmıştır. Tüm spektrumlar kaydedilmiştir.

3.2.7 İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Reaksiyonların Takibi

İnce tabaka kromatografisi sentezlenen maddenin saflık kontrolü ve reaksiyon takibi için kullanılır. Adsorban olarak 25 mm kalınlığında Silika Jel 60 F254 (Merck) ile kaplanmış hazır alüminyum plaklar (20x20 cm) kullanılarak maddenin uygun çözücü sistemleriyle sürüklenmesi işlemidir. Çözücü olarak farklı çözelti ve oranlarda karışımlar kullanılmıştır.

3.2.8 Fotoluminesans Spektrometre (FL)

Elde edilen maddelerin maddelerinin fotoluminesans uyarılmaları Perkin Elmer LS55 Model Luminesans Spektrometre kullanılarak yapılmıştır. Sentezlenen maddeler diklormetan (CH_2Cl_2) çözücüsü içinde farklı yoğunluklar da hazırlanarak analiz edilmiştir. Numuneler 261 nm de uyarılmıştır. Elde edilen maddelerin fotoluminesans kuantum verimleri 9,10-difenilantrasinin standart olarak kullanılması ile hesaplanmıştır [63].

3.2.9 Antimikrobiyal Aktivitelerin Belirlenmesi

(4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid in sentezlenen dört farklı türevi için antifungal ve antibakteriyelaktivite ölçümleri yapılmıştır. Analizler disk difüzyon metodu kullanılarak yapılmıştır. [64].Sentezlenen maddeler metanolde çözülmüş ve 20 µL alınarak 10 mm çapındaki steril antibiyotik disklere emdirilmiştir. Mikroorganizmalar ise Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Mikrobiyoloji laboratuvarından temin edilmiştir. Araştırmada, *Bacillus megaterium* DSM 32, *Bacillus subtilis* IMG 22, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* FMC3, *Pseudomonas aeruginosa* 9027, *Enterobacter aerogenes* CCM 2531 bakterileri ile, *Candida albicans* ATCC 1023, *Candida utilis* NRRL-Y-900, *Saccharomyces cerevisiae* WET 136 ve *Yarrowia lipolytica* MB3 mantarları kullanılmıştır.

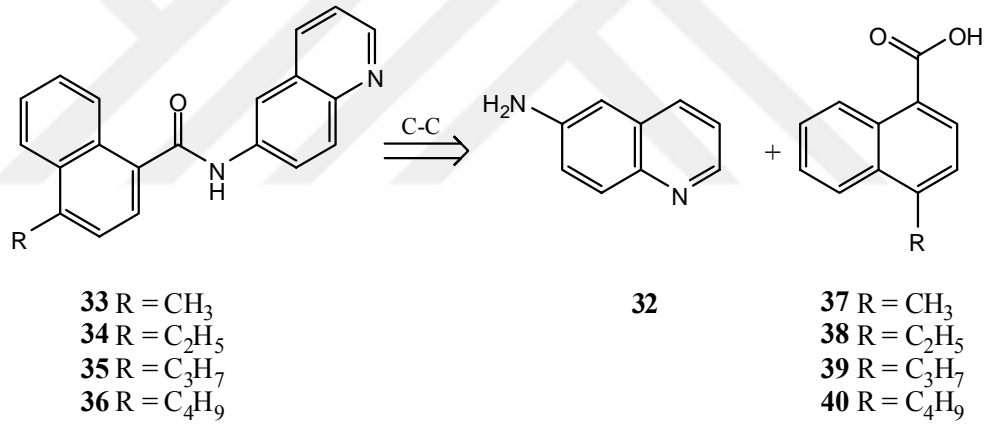
Çalışmada kullanılan bakteri suşları Nutrient Buyyon'a aşılınmış ve 37 °C' de 24 saat beklenmiştir. Maya suşları ise Sabourand Dekstroz Broth (SDB)' a aşılınarak 30 °C' de 24 saat süre ile aktivasyonu sağlanmıştır. Mueller Hinton Agar (MHA, Oxford) ve Sabourand Dekstroz Agar (SDA, Difco) petrilere yayılarak besiyerleri hazırlanmıştır. Agar besiyerlerinde taze kültürlerden hazırlanan mikroorganizma

süspansiyonlarından bakteriler 10^4 , mantarlar ise 10^5 olacak şekilde ekim yapılmıştır. Mantar ve bakteri ekilerek hazırlanan petrilere kağıt diskler yerleştirilmiştir. Sentezlenen maddeler uygun sıcaklık ve konsantrasyonlarda kağıt disklere emdirilmiştir. Son olarak uygun sıcaklıklarda (bakteriler $37\text{ }^\circ\text{C}$, mantarlar $25\text{ }^\circ\text{C}$) 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. 24 Saat sonra oluşan zon çapları ölçülerek kaydedilmiştir. Analizler üç tekerrürlü olarak yapılmıştır.

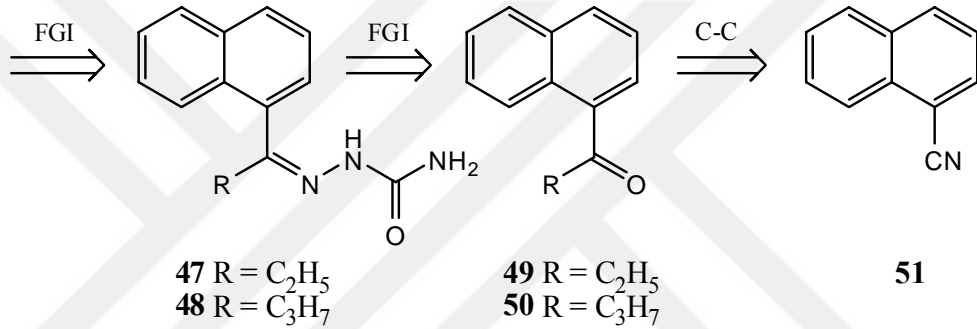
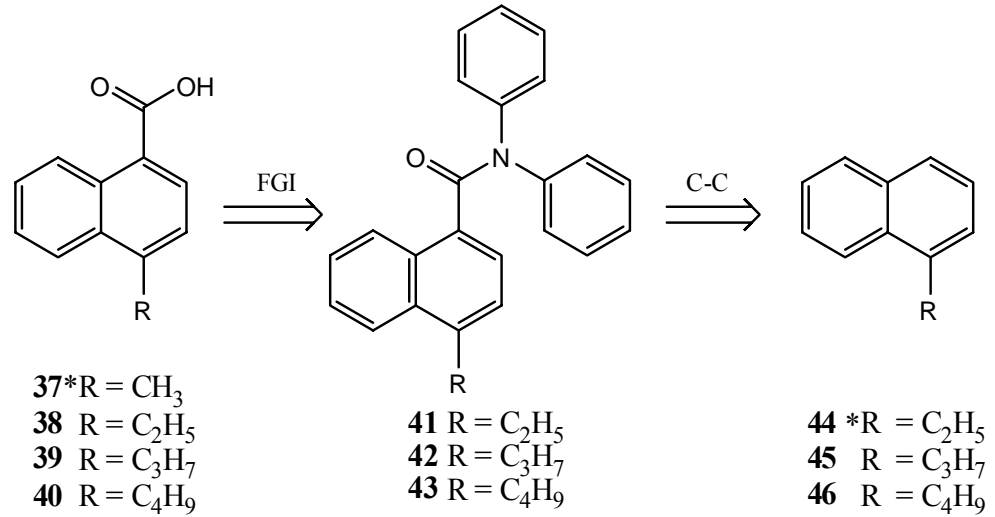
3.3 (4-Alkil-1-Naftil)-Kinolin-6-ilamid Türevlerinin Retrosentetik Analizi

Karboksilik asitlerin (37-40) retrosentetik analizi (Şekil 3.1) ve analizin detayları daha önceki bir çalışmada ayrıntılı olarak verilmiştir[65]. Adapte edilmiş retrosentetik şema (Şekil 3.2) de görüldüğü gibidir.

Kısaca,6-aminokinolin bileşiğini (32) ticari olarak bulmak mümkündür. (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevleri(33-36) 6-aminokinolin(32) ve karboksilik asitlerden (37-40) sentezlenebilmektedir.



Şekil 3.1(4-Alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin retrosentetik analizi önceki çalışmalardan adapte edilmiştir [65]

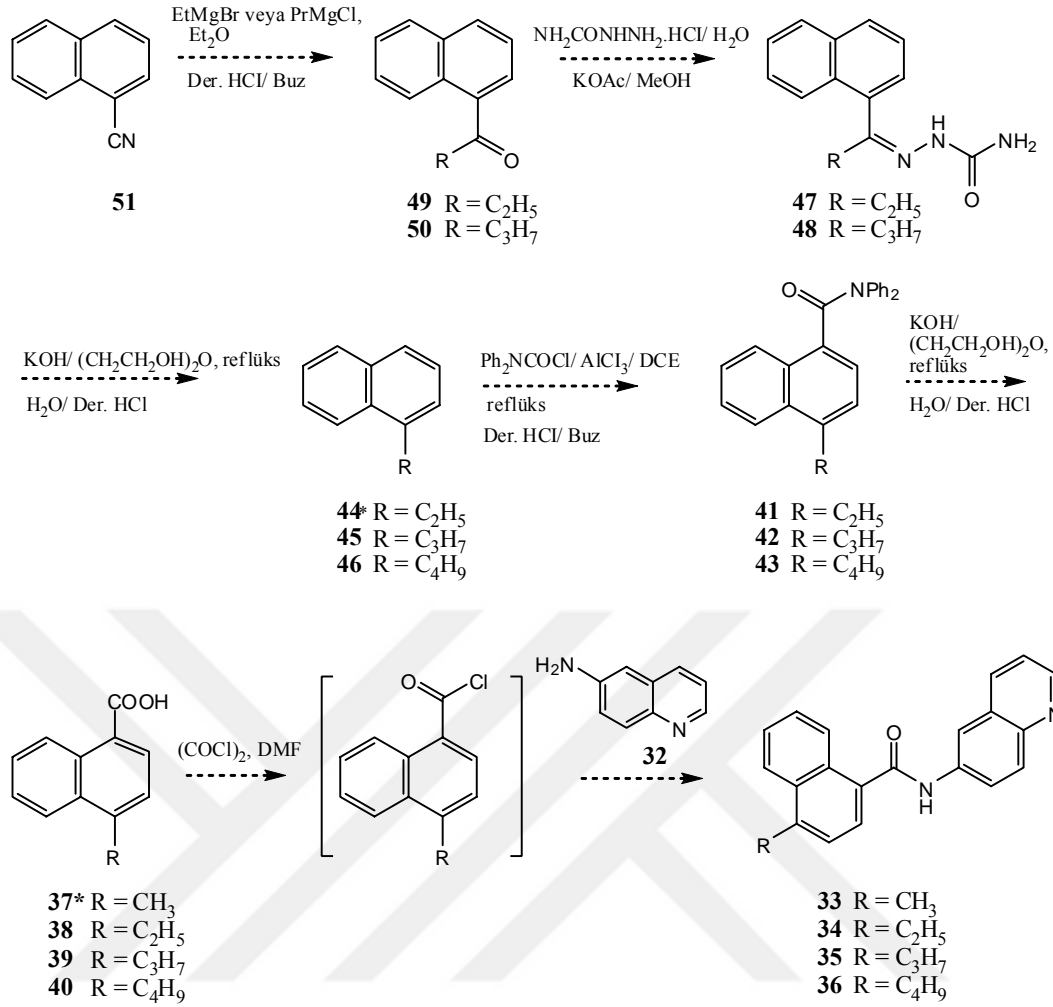


* Ticari olarak bulmak mümkün

Şekil 3.24-Alkil-1-naftoik asit türevlerinin retrosentetik analizi [65]

3.4 (4-Alkil-1-Naftil)-Kinolin-6-İlamid Türevlerinin Muhtemel Reaksiyonları

Şekil 3.3'de verilen asit klorürlere kadarki muhtemel reaksiyonlar literatürde mevcuttur[65]. Naftil keton türevleri (**49-50**) 1-siyanoftalenlerin uygun bir Grignard reaktifi ile reaksiyonu sonucunda sentezlenebilirler. Daha sonra semikarbazonlar (**47-48**), alkil naftalinler (**44-46**), *N,N*-difenilkarbamid türevleri (**41-43**) ve son olarak karboksilik asit türevleri sırası ile sentezlenebilmektedir. (Şekil 3.3)

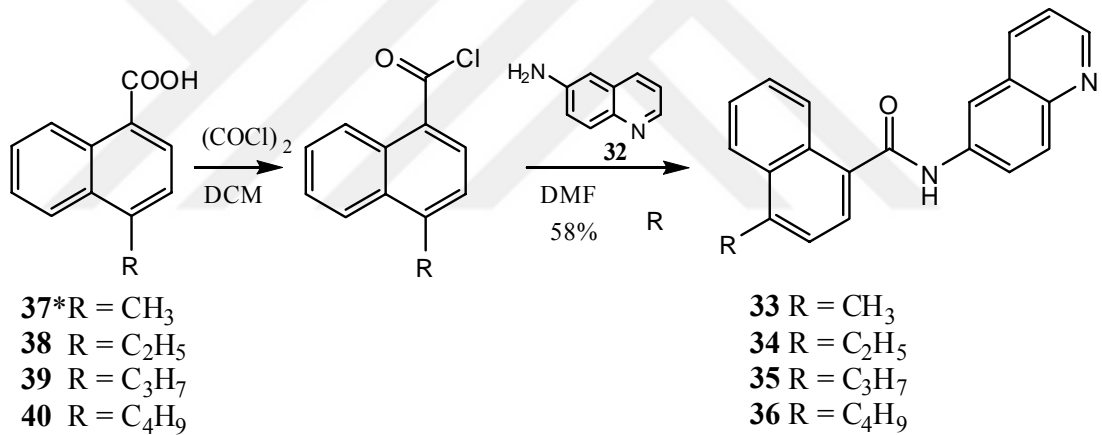
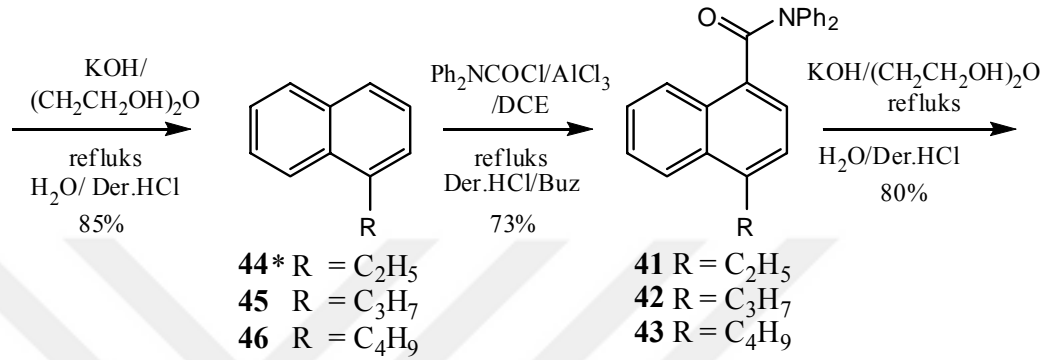
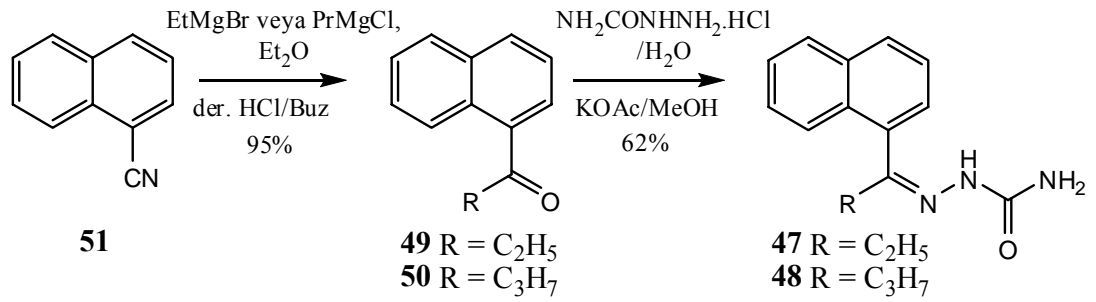


* Ticari olarak piyasada bulunmaktadır

Şekil 3.3(4-Alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin sentezinin önerilen şematik diyagramı [65]

3.5 (4-Alkil-1-Naftil)-Kinolin-6-ilamid Türevlerinin Toplam Sentezi

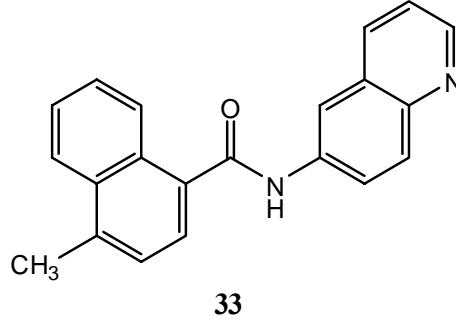
Hedef bileşiklerin (**33-36**) sentezi Şekil 3.4 de verilmiştir. Karboksilik asitten naftil klorür türevlerine kadar olan reaksiyonlar daha önceki çalışmalarda verilmiştir. [65] Toplam sentez sırası ile kısaca tanımlanmıştır [65]. Son basamakta açıl klorürler ile 6-aminokinolinlerin reaksiyonundan yeni (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevleri (**33-36**) sentezlenmiştir. Reaksiyonlar Şekil 3.4’de şematik olarak gösterilmiştir.



*Ticari olarak bulunabilir

Şekil 3.4(4-Alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin total sentezinin şematik diyagramı önceki çalışmalardan adapte edilmiştir [65]

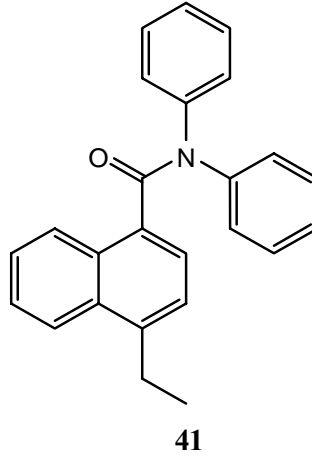
3.6 4-Metilnaftalin 1-Karboksilikasit Kinolin 6-İlamid (33) Sentezi



Reaksiyon (0.30 g/1.62 mmol) 4-metilnaftoik asit, 68.32 mL dimetilformamit (DMF), 0.69 mL/8.08 mmol) oksalilklorür, (0.25 g/1.77 mmol) 6-aminokinolin ve 0.31 mL *N*-etilmorfolin (NEM) kullanılarak literatürde verildiği gibi sentezlendi[65].

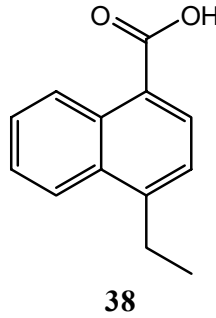
Oluşan ürünün kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. İşlemler sonucunda ürün turuncu yağmsı madde olarak elde edildi. Verim: %68. UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{max}: 278, 288, 298 nm; FTIR (ATR): 2964 (NH- sekonder amin), 2930 (C-H, aromatik halka) 2872 (C-H, alkan), 1703, 1629, 1587, 1493 ve 1260 (C=O, karbonil grup; C=N, C=C, C-C, C-N, aromatik halka), 1453 (CH₂, alkan), 1381 cm⁻¹ (CH₃, alkan) 1058 (C-N, amid); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ ppm): δ 3.12 (s, 3H, -CH₃), 6.90 (s, 1H, N-H), 7.32 (d, 1H, *J*=7.2 Hz, Ar-H) 7.40 (d, 1H, *J*=7.2 Hz, Ar-H), 7.56-7.63 (m, 8H, Ar-H), 7.72 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, Ar-H), 8.08 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, Ar-H); ¹³C NMR (100 Hz, DMSO-*d*₆) δ 19.5 (CH₃), 123.9, 125.1, 125.7 (2xC), 126.3, 126.8 (3xC), 127.1, 129.6 (3xC), 132.4, 133.8 (2xC), 135.4 (2xC), 141.2 (2xC), 169.9 (C=O); MS (EI) *m/z* 311 [M-1]⁺, 100), 197 (15), 183 (96), 119 (45), 80 (65); Anal. Hesap C₂₁H₁₆N₂O: C, 80.75, H, 5.16, N, 8.97, O, 5.12. Bulunan: C, 80.85, H, 5.54, N, 8.59, O, 5.02.

3.7 4-Etildifenil Karbamid (41) Sentezi



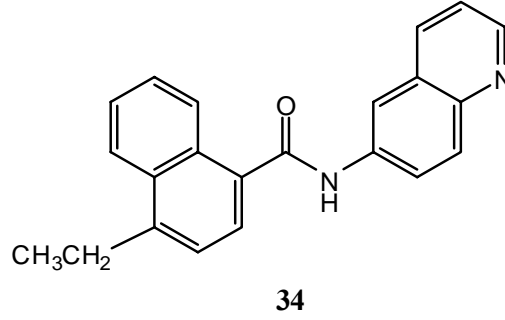
Reaksiyon, 1.00 g (6.40 mmol) 1-etilnaftalin, 1.48 g difenilkarbamilchlorür, (0.94g /7.75 mmol) susuz AlCl₃,13.0mL dikloroetan (DCE), 11.83 g buz ve 7.28 mL der.HCl kullanılarak literatür de verildiği gibi yapıldı[65].Beyaz renkte kristaller elde edildi: verim: %74.Erime noktası ve spektral veriler literatür de verilenlerle uyumludur [65].

3.8 4-Etilnaftoikasit(38) Sentezi



Reaksiyon (18 g/0.35 mol) potasyum hidroksit (KOH),120.0 mL dietilenglikol, 2.87 g (8.18 mmol) 4-etildifenilkarbamid ve 553.0 mL saf sukullanılarak literatürde verildiği gibi yapıldı[65]: verim:%79. Erime noktası ve spektral veriler literatürde verilenlerle uyumludur.

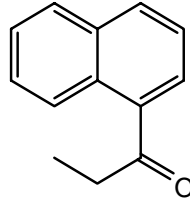
3.9 4-Etilnaftalin 1-Karboksilikasit Kinolin 6-İlamid(34) Sentezi



Reaksiyon 0.30 g (1.50mmol) 4-etilnaftoik asit, 7.27 g (7.7 mL) dimetilformamit (DMF), 0.6 mL oksalilklorür, (0.24 g/1.65 mmol) 6-aminokinolin, (10.0 mL) DMF ve 0.3 mL *N*-etilmorfolin (NEM) kullanılarak literatür de verildiği gibi yapıldı [65].

Oluşan ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. İşlemler sonucunda ürün turuncu yağimsı madde olarak elde edildi. Verim: %62. UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{max}: 278, 288, 298 nm; FTIR (ATR): 2964 (NH- sekonder amin), 2930 (C-H, aromatik halka) 2872 (C-H, alkan), 1703, 1629, 1587, 1493 ve 1260 (C=O, karbonil grup; C=N, C=C, C-C, C-N, aromatik halka), 1453 (CH₂, alkan), 1381 cm⁻¹ (CH₃, alkan) 1058 (C-N, amid); ¹H NMR (400 Hz, DMSO-*d*₆ ppm): δ 1.31 (t, 3H, *J*=7.6 Hz, -CH₃), 6.89 (q, 2H, *J*=8.1 Hz, -CH₂), 6.89 (s, 1H, N-H), 7.34 (d, 1H, *J*=7.2 Hz, Ar-H), 7.40 (d, 1H, *J*=7.2 Hz, Ar-H), 7.55-7.62 (m, 8H, Ar-H), 7.72 (d, 1H, *J*=8 Hz, Ar-H), 8.14 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, Ar-H); ¹³C NMR (100 Hz, DMSO-*d*₆) δ 15.4 (CH₃), 25.7 (CH₂), 124.0, 124.6, 124.7 (2xC), 125.9, 126.8 (3xC), 126.9, (4xC), 129.8 (2xC), 131.6 (2xC), 132.5 (2xC), 141.2 (2xC), 170.0 (C=O); Anal. Hesap. C₂₂H₁₈N₂O: C, 80.96, H, 5.56, N, 8.58. Bulunan: C, 81.17, H, 5.87, N, 8.91.

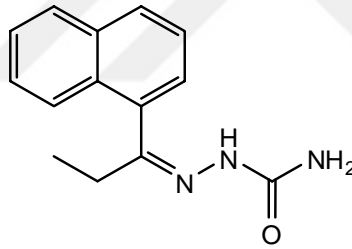
3.10 1-Etilnaftil Keton (49) Sentezi



49

Reaksiyon(5.58 g/36.41 mmol) 1-siyanonaftalin, 15.0 mL kuru dietiler, 50.0 mL (3.0 M) etilmagnezyumbromür (grignard reaktifi), 72.50 g buz ve 43.5 mL derişik HCl kullanılarak literatür [65] de verildiği gibi yapıldı.Elde edilen ürün turuncu-sarı arası bir renkte yağ olarak elde edildi.Verim: %63. Spektral veriler literatürde verilenlerle uyumludur [65].

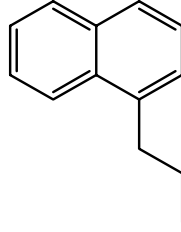
3.11 Etilnaftilketon Semikarbazon (47) Sentezi



47

Reaksiyon, 5.66 g semikarbazit hidroklorür (SC HCl), 13.0 mL H₂O, 8.46 g AcOK, 33.0 mL MeOH ve (3.65 g/19.79 mmol) etilnaftilketon kullanılarak literatür de verildiği gibi yapıldı [65].Ürün açık sarı-beyaz renk karışımında kristal bir yapıdadır. Verim: %89. Erime noktası ve spektral veriler literatür de verilenlerle uyumludur [65].

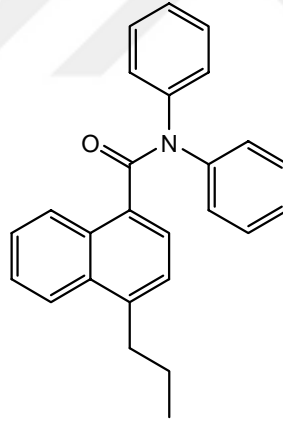
3.12 1-Propilnaftalin (45) Sentezi



45

Reaksiyon,(8.9 g/0.16 mol) potasyum hidroksit (KOH), 65.2 mL (0.69 mol) dietilenglikol, (1.40 g/5.80 mmol) etilnaftilketon semikarbazon ve 5.0 mL H₂O kullanılarak literatür de verildiği gibi yapıldı [65]. Ham ürüne kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sarı yağimsı bir ürün elde edildi. Verim: %82. Spektral veriler literatür de verilenlerle uyumludur [65].

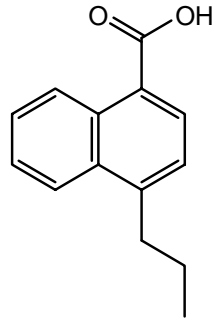
3.13 4-Propildifenil Karbamid (42) Sentezi



42

Reaksiyon, 1,10 g (6,45 mmol) 1-propilnaftalin, 1,50 g (6,45 mmol) difenilkarbamilchlorür, 0,95 g (7,10 mmol) susuz AlCl₃ ve 15,0 mL dikloretan kullanılarak literatür de verildiği gibi yapıldı [65]. Beyaz renkte kristaller elde edildi. Verim: %57. Erime noktası ve spektral veriler literatür de verilenlerle uyumludur [65].

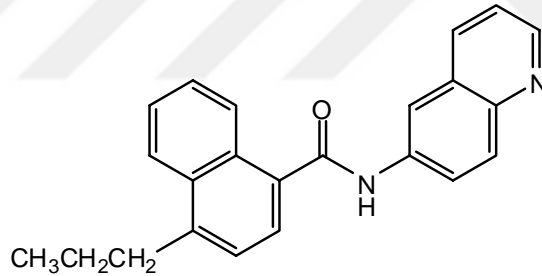
3.14 4-Propilnaftoikasit (39) Sentezi



39

Reaksiyon,(4,00 g/0,071 mol) potasyum hidroksit (KOH), 26,6 mL dietilenglikol, 0,66 g (1,81 mmol) 4-propildifenilkarbamid ve 122,5 mL saf su kullanılarak literatür de verildiği gibi yapıldı [65].Verim: %72. Erime noktası ve spektral veriler literatür de verilenlerle uyumludur [65].

3.15 4-Propilnaftalin 1-Karboksilikasit Kinolin 6-ilamid (35) Sentezi



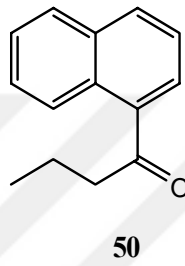
35

Reaksiyon,(0,30 g/1,39 mmol) 4-propilnaftoik asit, 6,8 g (7,23 mL) dimetilformamit (DMF), 0,59 mL oksalilklorür,(0,22 g/1,54 mmol) 6-aminokinolin, 7,23 mL DMF, 0,27 mL *N*-etilmorfolin (NEM) ve 10,0 mL saf sukullanılarak literatür de verildiği gibi sentezlendi [65].

Sentezlenen ürünkolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. İşlemler sonucunda ürün turuncu yağimsı madde olarak elde edildi. Verim:%62. UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{max}: 280, 290, 300 nm; FTIR (ATR): 2957 (NH- sekonder amin), 2929 (C-H, aromatik halka) 2870 (C-H, alkan), 1706, 1631, 1587, 1493 ve 1259 (C=O, karbonil grup; C=N, C=C, C-C, C-N, aromatik halka),1453 (CH₂, alkan), 1382 cm⁻¹ (CH₃, alkan),

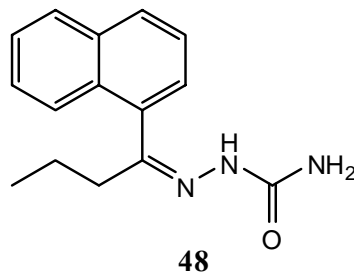
1058 (C-N, amid); ¹H NMR (400 Hz, DMSO- *d*₆ ppm): δ 0.98 (t, *J*=7.4 Hz, 3H, -CH₃), 1.66-1.76 (m, 4H, -2xCH₂), 6.98 (s, 1H, N-H), 7.33 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, Ar-H) 7.39 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.54-7.65 (m, 8H, Ar-H), 7.71 (d, 1H, *J*=8.3 Hz, Ar-H), 8.16 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, Ar-H); ¹³C NMR (100 Hz, DMSO-*d*₆) δ 14.4, 24.0, 35.1 (CH₃-CH₂-CH₂-), 125.5, 125.8 125.9, 126.5, 126.9, 126.9 (3xC), 127.5, 129.8 (3xC), 130.1, 131.6 (2xC), 133.8 (2xC), 139.6 (2xC), 170.0 (C=O); Anal. Hesap C₂₃H₂₀N₂O: C, 81.15, H, 5.92, N, 8.23. Bulunan: C, 81.44, H, 6.19, N, 8.47.

3.16 Propilnaftil Keton (50) Sentezi



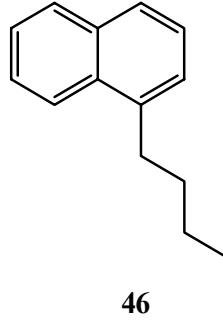
Reaksiyon,(3,72 g/24,27 mmol) 1-siyanonaftalin, 10,0 mL kuru dietiler, 50,0 mL (100,0 mmol) propilmagnezyum klorür, 48,5 g buz ve 29,1 mL derişik HCl kullanılarak literatür de verildiği gibi yapıldı [65]. Verim: %89. Spektral veriler literatür de verilenlerle uyumludur[65].

3.17 Propilnaftil Keton Semikarbazon (48) Sentezi



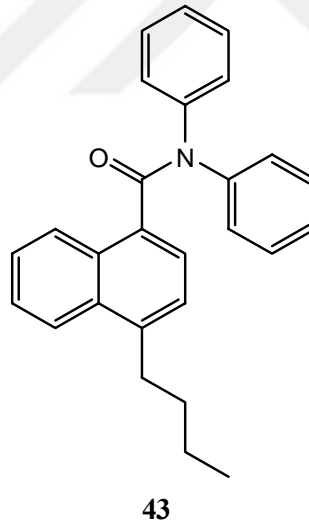
Reaksiyon,(13,36 g/119.78 mmol) semikarbazit hidroklorür(SCHCl), 31,0 mL H₂O, 20 g/0.20 mol) KOAc, 78,0 mL MeOH (kuru), (8,61 g/43,44 mmol)propilnaftilketon ve 35,7 mL MeOH (kuru)kullanılarak literatür de verildiği gibi yapıldı [65]. Ürünaçık sarı-beyaz renk karışımında kristal bir yapıdadır. Verim: %89. Erime noktası ve spektral veriler literatür de verilenlerle uyumludur[65].

3.18 1-Bütilnaftalin (46) Sentezi



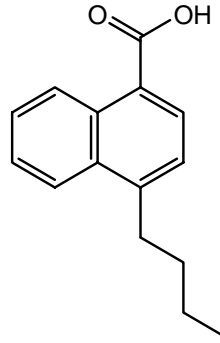
Reaksiyon,(12,14 g/0.21 mol) potasyum hidroksit (KOH), 89,2 mL dietilenglikol, (2 g/8,29 mmol) etilnaftilketon semikarbazon ve 10 mL H₂O kullanılarak literatür de verildiği gibi yapıldı [65]. Sarı yağimsı bir ürün elde edildi. Ham ürüne kolon kromatografisi yapıldı. Verim: %73. Spektral veriler literatür de verilenlerle uyumludur[65].

3.19 4-Bütil Difenilkarbamid(43) Sentezi



Reaksiyon,(1,60 g/8,68 mmol) 1-butilnaftalin, (2 g/8,63 mmol) difenilkarbamidklorür, 1,28 g susuz AlCl₃, 17,0 mL dikloretan ve HCl kullanılarak literatür de verildiği gibi yapıldı [65]. Oluşan ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Verim: %74. Spektral veriler literatür de verilenlerle uyumludur[65].

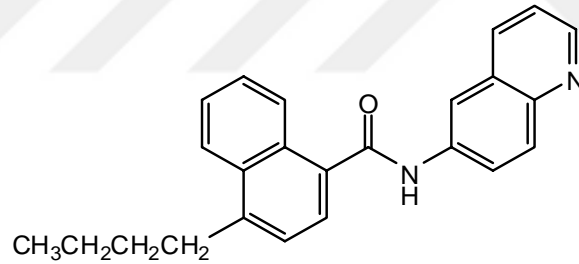
3.20 4-Bütilnaftoikasit (40) Sentezi



40

Reaksiyon, 5,83 g potasyum hidroksit (KOH), 38,0 mL dietilenglikol, (1 g/2,64 mmol) 4-butildifenilkarbamid, 179,0 mL saf su ve derişik HCl kullanılarak literatür [65] de verildiği gibi yapıldı. Verim: %88. Erime noktası ve spektral veriler literatür de verilenlerle uyumludur[65].

3.21 4-Bütilnaftalin 1-Karboksilikasit Kinolin 6-İlamid (36) Sentezi



36

Reaksiyon, (0,30 g/1,31 mmol), 4-butilnaftoik asit, 6,37 g (6,78 mL) dimetilformamit (DMF), 0,55 mL oksalilklorür. (0,21 g/1,44 mmol) 6-aminokinolin, 8,0 mL DMF, 0,25 mL *N*-etilmorfolin (NEM) ve 10,0 mL saf su kullanılarak literatür de verildiği gibi yapıldı.

Elde edilen ürün kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. İşlemler sonucunda ürün turuncu yağmsı madde olarak elde edildi. Verim:%67. UV-Vis (CH₂Cl₂) λ_{max}: 280, 290, 300 nm; FTIR (ATR): 2954 (NH- sekonder amin), 2927 (C-H, aromatik halka) 2866 (C-H, alkan), 1706, 1634, 1586, 1496 ve 1258 (C=O, karbonil grup; C=N, C=C, C-C, C-N, aromatik halka), 1459 (CH₂, alkan), 1380 cm⁻¹ (CH₃,

alkan)1058 (C-N, amid); ^1H NMR (400 Hz, DMSO- d_6 ppm): δ 0.93 (t, 3H, $J=7.4$ Hz, - CH_3), 1.36-1.45 (m, 4H, 2x CH_2), 1.68 (t, 2H, $J=7.4$ Hz, CH_2), 6.86 (s, 1H, N-**H**), 7.32 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, Ar-**H**) 7.38 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, Ar-**H**), 7.55-7.63 (m, 8H, Ar-**H**), 7.71 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, Ar-**H**), 8.07 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-**H**); ^{13}C NMR (100 Hz, DMSO- d_6) δ 14.3, 22.6, 33.2, 34.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -), 123.8, 124.9, 125.4 (2xC), 125.7, 127.1 (3xC), 127.4, 131.0 (3xC), 132.1, 133.8 (2xC), 139.6 (2xC), 144.5 (2xC), 170.0 (C=O); Anal. Hesap $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: C, 81.33, H, 6.26, N, 7.90. Bulunan: C, 81.68, H, 6.56, N, 8.19.

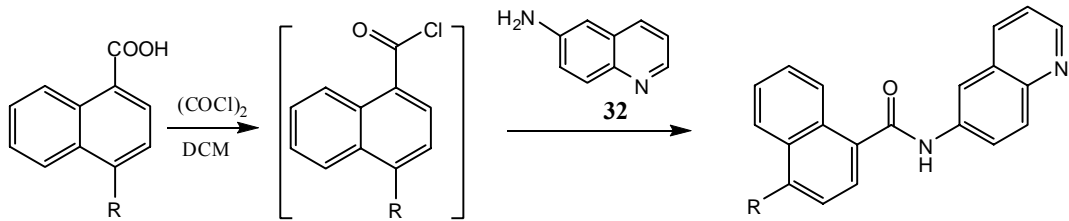


BÖLÜM 4

BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Kimya

Bu çalışmada aminokinolin bileşiği (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid (**33-36**) türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşik serisi 4-alkil grubunun karbon zincir uzunluğu küçük bir metil grubundan başlayarak, daha büyük bir karbon zincir uzunluğuna sahip olan bütül grubunun bağlanmasıyla farklı şekillerde geliştirilerek hazırlanmıştır. 4-Alkil grubu, alkilnaftoik asit kısmından türetilerek, genel sentez yönteminde tarif edilen bir prosedür takip edilerek sentezlenmiştir[66]. 4-Metil-1-naftoik asit (**37**, Şekil 4.1), ticari olarak temin edilebilir. Naftalin tabanlı (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid (**33-36**) Şekil 4.1’de gösterilmiştir. 4-Alkil-naftoik asitler (**38-40**) literatürde tarif edildiği gibi sentezlenmiştir [66].



37* R = CH₃

38 R = C₂H₅

39 R = C₃H₇

40 R = C₄H₉

33 R = CH₃

34 R = C₂H₅

35 R = C₃H₇

36 R = C₄H₉

*Ticari olarak bulunabilir.

Şekil 4.1(4-Alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid sentezi

4.2 Antimikrobiyal Aktivite

İnhibisyon zon çapları ölçülmüş ve büyüme inhibisyonu yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Antimikrobiyal aktivite sonuçları Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin (33-36)ilginç sonuçlar verdiği görülmüştür. Sentezlenen tüm bileşikler (33-36) geniş bir zon çapı vermiştir, zon çaplarının ortalama olarak 13-40 mm olduğu saptanmıştır. Sentezlenen türev maddesi olan en küçük 4-alkil yan zincire sahip (33) daha büyük aktivite gösterirken,4-alkil yan zincirin artmasıyla antimikrobiyal aktivitenin azaldığı gözlenmiştir.

Kendi grubumuzda yapılan daha önceki çalışmalarda 3-aminokinolin türevlerine eklenen yan zincirin uzunluğu arttıkça antimikrobiyal aktivitenin arttığı görülmüştür.Ancak, bu çalışma genel olarak büyük 4-alkil grup bulunduran 6-aminokinolin türevlerinin aktif olmadığını göstermiştir. Böylece daha küçük 4-alkil yan gruba sahip 6-aminokinolin türevlerinin büyük alkil yan gruba sahip türevlerinden daha iyiaktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Tablo 4.1(4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin (33-36) antimikrobiyal aktivite sonuçları

Mikroorganizmalar										
Bileşik	Gr(+)			Gr(-)			Maya			
	<i>Bacillus Subtilis</i>	<i>Bacillus megaterium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida utilis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>
32 ^a	14	15	-	-	16	15	-	11	-	-
33	-	-	18	18	-	18	42	-	-	-
34	-	13	13	-	-	-	40	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	35	-	-	-
36	-	-	-	-	-	-	25	-	-	15

^aStandart bileşik

^b% [büyüme engellenmesi]

- aktivite olmadığını gösterir

^cKonsantrasyon: 20 µl/disk başına

4.3 Yapı-Aktivite İlişkileri

Bir moleküler sistemin biyolojik aktivitesi ile kimyasal özellikleri ve geometrisi arasındaki matematiksel ilişkiyi tanımlamak için yapılan kantitatif yapı aktivite ilişkisi (QSAR) modern kimyada ve biokimyada büyük bir öneme sahiptir. Yapı aktivite ilişkisi analizi HyperChem yazılımı kullanılarak yapılmıştır.[67] Bileşiklerin biyolojik aktiviteleri üzerinde ciddi bir etkiye sahip olan lipofilite tahmini, molekül ağırlığı (MW), moleküler hacmi (MV), moleküler kırıcılığı (MR) gibi diğer fizikokimyasal özellikleri ve ana bileşik (32) ile antimikrobiyal aktiviteye sahip bileşiklerin aralarındaki ilişkileri belirlemek için yapı aktivite ilişkisi analizi yapılmıştır. Oktanol/su dağılım katsayısı logP olarak ifade edilir ve yüksek değerler hücre zarlarının lipid katmanları üzerinden bileşiklerin iyi nüfuzunu gösterir. (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin (33-36) fizikokimyasal özellikleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2(4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin (33-36) fizikokimyasal özellikleri

Fizikokimyasal Özellikleri				
Bileşik	MW	MV (Å ³)	MR (Å ³)	logP
32	144.18	478.73	50.41	-1.43
33	312.37	869.52	106.64	-0.22
34	326.40	913.44	111.24	0.17
35	340.42	974.17	115.84	0.57
36	354.45	1009.01	120.44	0.97

Lipofilite (4-metil-1-naftil) kinolin 6-ilamid ile (4-butil-1-naftil) kinolin 6-ilamid boyunca azalma gösterdi. Bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri benzer bir eğilim gösterdi, (4-butil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid bileşiği için düşük antimikrobiyal aktivite gözlenirken, 4-metil- ve 4-etil-1-naftoilamino analogları için daha güçlü antimikrobiyal aktivite gözlemlendi. Bu sebeple lipofilite azalırken antimikrobiyal

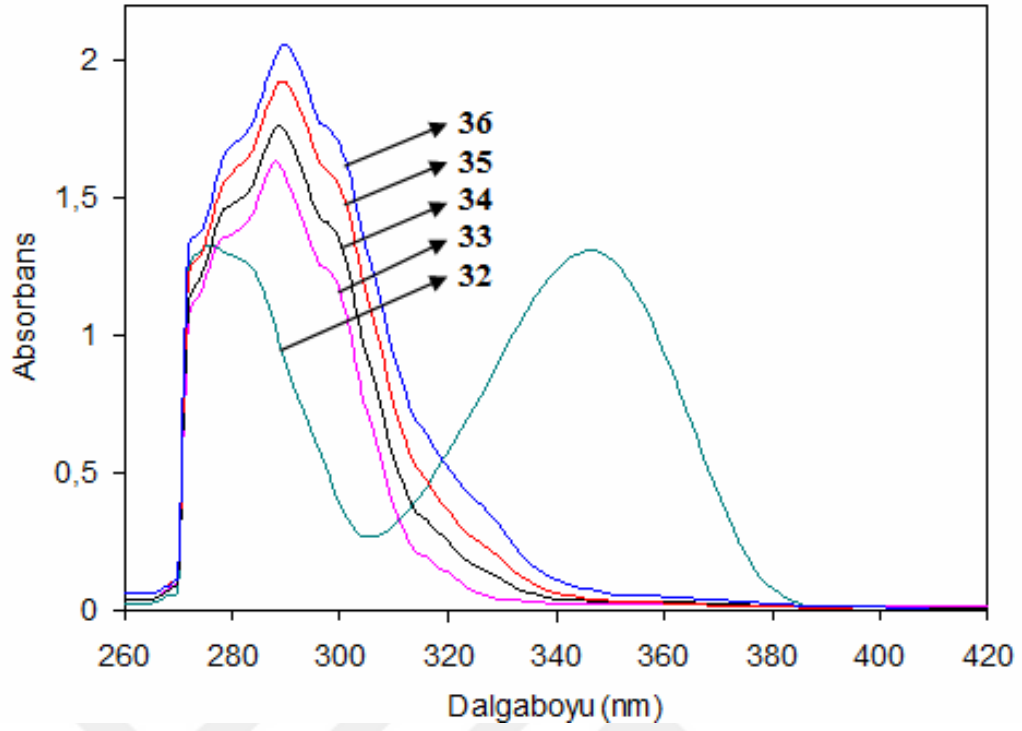
aktiviteninde azalmasından dolayı ikisi arasında bir bağlantı olduğu sonucuna varıldı. Naftil grup ve 4-alkil grubun her ikisinde de antimikrobiyal aktiviteyi etkilediği gözlenirken, MV arttıkça antimikrobiyal aktivitenin azaldığı görüldü. MR, lipofilité gibi, kimyasal yapısı ve gösterdiği etkiyi ilişkilendirmek için kullanılan molekül tanımlayıcısıdır. MR arttıkça lipofilliğin arttığı Tablo 4.2 de görülebilir, bu nedenle MR arttıkça antimikrobiyal aktiviteninde arttığı söylenebilir. Sentezlenen bileşiklerin, naftil gruplarındaki 4-alkil grubunun zincir uzunluğundaki azalma, bu bileşiklerin düşük lipofilik olduğunu göstermektedir.

4.4 Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi (UV-Vis) Ölçümleri

Sentezlenen 6-aminokinolin (**32**) bileşiğinin ve türevlerinin UV-Vis spektrumları spektrofotometrik saflıkta diklorometan (CH_2Cl_2) çözücüsünde incelenmiştir. Başlangıç maddesinin ve türevlerinin UV-Vis spektrumları Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Analizlerde spektrofotometrik saflıkta diklorometan (DCM) çözücüsü kullanılmıştır. Polarite indeksi 3.1 olan DCM çözücüsünde, başlangıç maddesi için 276 ve 346 nm de ayırt edilebilen iki maksimum absorptans gözlenmiştir. Spektrumlarda 276 nm de gözlemlenen absorptans benzenoid halkalarındaki $\pi-\pi^*$ geçişini temsil eder. Spektrumda 346 nm de gözlemlenen absorptans ise başlangıç maddesi olan aminokinolin halkasındaki $n-\pi^*$ geçişini temsil eder. Bu nedenle, sonuç olarak başlangıç maddesi olan aminokinolin halkasının DCM çözücüsü içerisinde iki piki mevcut olması kimyasal olarak eşdeğer olmayan iki tip halka yapısının varlığının göstergesidir. Bu halkalar benzenoid ve kinolin halkaları olarak adlandırılır. Şekil 4.2 6-Aminokinolin bileşiği türevlerinin 290 nm de bir maksimum absorpsiyon bandı göstermeleri nedeni ile tamamen farklı formlarda olduklarını gösterir. Spektrumlarda, 290 nm de gözlemlenen absorptans 6-aminokinolin türevlerinin benzenoid halkalarındaki $\pi-\pi^*$ geçişini temsil eder. Ayrıca, 6-aminokinolin türevleri için 290 nm deki ana pike ek olarak 280 ve 300 nm lerde de iki büyük omuz piki gözlenmiştir. Ancak, 6-aminokinolin bileşiği için 346 nm de gözlenen absorpsiyon piki diğer tüm 6-aminokinolin türevleri için görünmemektedir. Bu durum 6-aminokinolin türevleri için $\pi-\pi^*$ geçişinin olmadığını işaret eder. Bir başka deyişle aminokinolin türevlerinin tüm elektronik enerji seviyeleri geçişleri $\pi-\pi^*$ geçişine dönüşmüştür. Başlangıç maddesi ile karşılaştırıldığında daha büyük halkalı yapıdaki moleküllerin oluşması sonucunda $\pi-\pi^*$ geçiş pikinin şiddetinin

arttığı 6-aminokinolin türevlerinin spektrumlarında görülebilir. Bu artışın nedeni yapısal olarak daha halkalı bir organik molekül olan ve daha fazla π elektronlarına sahip olan 6-aminokinolin türevlerinin oluşumu olabilir. Bu nedenle, bu 6-aminokinolin türevlerinin zengin bir elektronik yapıya sahip olması maksimum absorpsiyon şiddetinde önemli bir artışa neden olmuştur. Ancak, bu maksimum absorpsiyon şiddeti artışı çok küçüktür. Ayrıca, bu maksimum absorpsiyon şiddetinin artışı, daha iyi bir elektron verici grup gibi davranan uzun alkil zincirden kaynaklanmaktadır. İlaveten, bütün 6-aminokinolin türevlerinin maksimum absorpsiyon dalgaboyları (290 nm) başlangıç bileşiğinin maksimum absorpsiyon dalgaboyu (276 nm) ile karşılaştırıldığında daha yüksek absorpsiyon dalgaboylarına kaymışlardır. Bu Şekil 4.2 de açıkça görülebilir. Bu sonuca göre, 6-aminokinolin türevlerinin oluşması daha fazla π elektron bağları içeren yapısal olarak daha büyük halkalı organik molekülleri meydana getirmiştir. Bu organik moleküllerin π bağlarının sayısının artması sonucu π - π^* geçiş aralığı daralmıştır ve elektronların bu geçişinin daha düşük bir enerjide gerçekleştirilmesi sağlanmıştır.

Yapılan ölçümler sonucu 6-aminokinolin bileşiği ve 6-aminokinolin türevlerinin UV-Vis verileri Tablo 4.3'de özetlenmiştir. Bütün 6-aminokinolin türevlerinin molar absorptivite katsayıları değerlerinde başlangıç bileşiği ile karşılaştırıldığında artış gözlenmiştir. Bu artışın sebebi 6-aminokinolin türevlerinin π elektronca daha zengin fazla halkalı yapılara sahip organik moleküller olmalarıdır. Bu nedenle, elektronca zengin yapılara sahip olan bu moleküller bütün 6-aminokinolin türevlerinin molar absorplama kapasitelerinin önemli derecede artmasına sebep olmuştur. Bununla birlikte, molar absorptivite katsayı değerlerindeki bu artış 6-aminokinolin türevlerinde çok azdır.



Şekil 4.26-Aminokinolin (**32**) ve (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin (**33-36**) UV-Vis spektrumları

Tablo 4.36-Aminokinolin (**32**) ve (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin (**33-36**) UV-Vis verileri

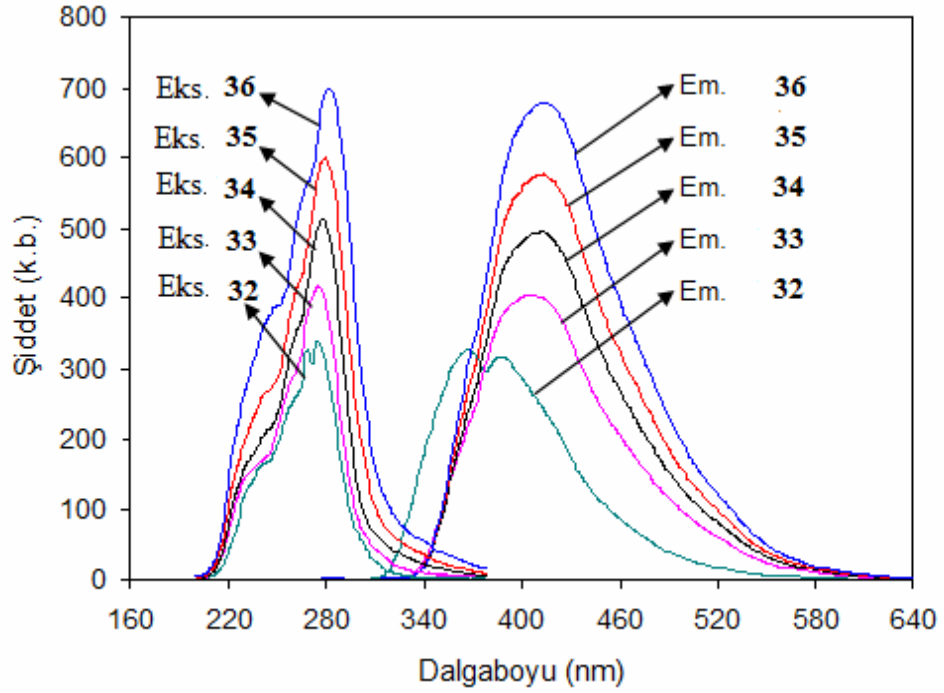
Bileşik	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{\max} Abs (nm)	In Abs
32	6.64x10 ⁴	276	1.327
33	8.17x10 ⁴	288	1.634
34	8.78x10 ⁴	288	1.756
35	9.62x10 ⁴	290	1.923
36	10.29x10 ⁴	290	2.058

λ_{\max} Abs: maksimum absorpsiyondalgaboyu, In Abs: maksimumabsorpsiyon şiddeti, ϵ : molar absorptivite katsayısı, numunekonsantrasyonları: 2.0x10⁻⁵ mol/L

4.5 Fotoluminesans Spektrometre (FL) Ölçümleri

Fotoluminesans tıbbi bilimlerde düzenli olarak kullanılan önemli bir araçtır. Sentezlenen bileşiklerin fotofiziksel özellikleri tıbbi görüntüleme olasılıkları için incelenmiştir. 6-Aminokinolin (**32**) ve (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevleri (**33-36**) çözeltilerinin absorpsiyon ve fotoluminesans spektrumları çalışılmıştır. Numuneler 268 nm de uyarılmıştır.

Çalışmada kullanılan 6-aminokinolinlerin önemli özelliklerinden biri olarak UV ışığı ile irradyasyona tabi tutulması sonucu zayıf bir emisyon göstermiş ancak sentezlenen türevleri şiddetli emisyon vermiştir. Bu bileşiklerin DCM çözücüsü içerisindeki fotoluminesans spektrumları Şekil 4.3’de gösterilmiştir. 6-Aminokinolin (**32**) bileşiği için zayıf bir maksimum luminesans şiddeti 369 nm de gözlenmiştir. 6-Aminokinolin bileşiği (**32**) için yarı maksimumda tam dalgaboyu genişliği 91 nm dir. 6-Aminokinolin (**32**) bileşiğinin fotoluminesans kuantum verimi %17 ve uzun uyarılmış-hal ömrü 1.69 ns olarak gözlenmiştir. Sentezlenen türevlerden biri olan (4-metil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid (**33**) bileşiği için maksimum luminesans şiddeti 406 nm de gözlenmiştir ve yarı maksimumda tam dalgaboyu genişliği 82 nm dir. Bu türev (4-metil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid (**33**) bileşiği için fotoluminesans kuantum verimi %21 ve uyarılmış-hal ömrü 2.04 ns olarak gözlenmiştir. Sentezlenen (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid (**33-36**) bileşikleri için piklerin fotoluminesans şiddetleri ve kuantum verimleri başlangıç maddesi olan 6-aminokinolinin (**32**) bileşiğinin değerlerine göre karşılaştırıldığında daha geniş halkalı moleküler yapıların oluşması sonucunda önemli miktarda artmıştır. Ayrıca daha fazla elektron veren grupların, sentezlenen türevlerin para-pozisyonlarında halkalı yapılarına eklenmesiyle ana piklerin şiddetlerinde artmalara neden olmuş ve bu piklerin dalga boyları daha yüksek emisyon dalga boylarına doğru kaymıştır. Yüksek kuantum veriminin nedeni büyük molekül yapısındaki yaygın π -elektron delokalizasyonu olmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte π bağlarının artmasıyla bileşiklerin floresans emisyon şiddeti büyük moleküllerde olduğu gibi artar veya elektronca zengin halkalı moleküllerin oluşumu; halkalı molekül elektron delokalizasyonunu ve (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid moleküllerinin uyarılmış hallerinden enerji transferini arttırmaktadır. Sonuç olarak bu olay uyarılmış haldeki (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid moleküllerinin radyasyonsuz geçişlerini arttırır ve floresans emisyonu artar.



Şekil 4.3 6-Aminokinolin (**32**) ve (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin (**33-36**) DCM çözücüsü içerisinde fotoluminesans spektrumları; Numuneler 268 nm de uyarılmıştır

6-Aminokinolin (**32**) ve (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid (**33-36**) bileşiklerinin fotoluminesans verileri Tablo 4.4’de özetlenmiştir. Bu bileşiklerin fotoluminesans özellikleri birçok optik uygulama alanları ve tıbbi biyoışaretleyiciler için büyük potansiyel olduğunu gösterebilir.

Tablo 4.4 6-Aminokinolin (**32**) ve (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid (**33-36**) bileşiklerinin fotoluminesans verileri

Bileşik	λ_{\max} Eks (nm)	In Eks	λ_{\max} Em (nm)	In Em	ϕ_f (%)	τ_f (ns)
32	276 (235;254;265;287)	331	369 (346;392;419;461)	324	17	1.69
33	278 (236;255;288)	410	406 (367;487;469)	401	21	2.04
34	280 (242;256;289)	504	410 (368;393;471)	492	25	2.42
35	282 (245;261;291)	588	413 (369;395;473)	575	29	2.75
36	284 (251;268;297)	690	416 (372;396;475)	674	33	3.13

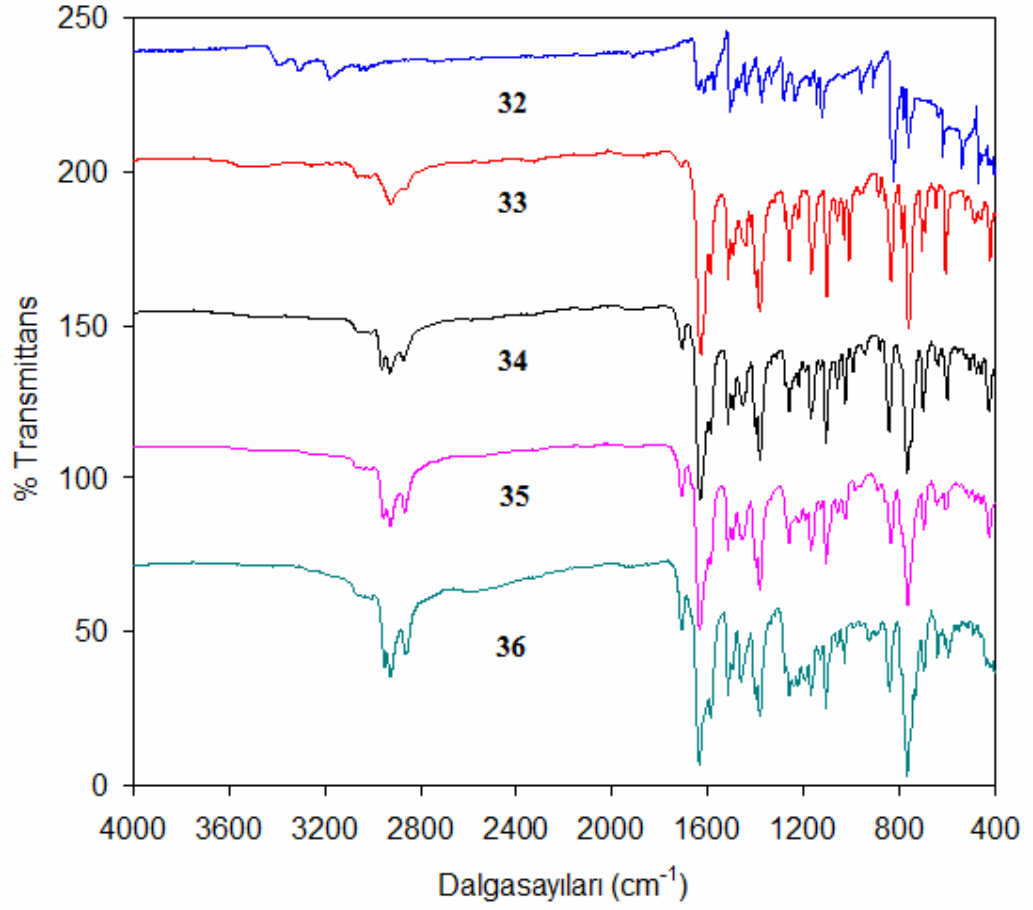
λ_{\max} Ex: maksimum eksitasyon dalga boyu; In Ex: : maksimum eksitasyon şiddeti;
 λ_{\max} Em: maksimum emisyon dalga boyu; In Em: maksimum emisyon şiddeti;
 ϕ_f : kuantum verimi; τ_f : uyarılmış hal ömrü.

4.6 Fourier Transform Infrared Spektroskopi (FT-IR) Ölçümleri

Sentezlenen 6-aminokinolin ve türevlerinin FTIR spektrumları çalışılmıştır. 6-Aminokinolin (**32**) bileşiği ve türevlerinin (**33-36**) FTIR spektrumları Şekil 4.4'de gösterilmiştir. 6-Aminokinolin ve türevleri bileşikleri karşılaştırıldığında, tüm türev bileşiklerinin pik şiddetlerinin yoğun bir şekilde arttığı ve daha fazla keskin olduğu görülmüştür, bu bakımdan 6-aminokinolin ve türevlerinin karşılaştırılması tüm piklerin şiddetlerinin çarpıcı biçimde değiştiğini göstermiştir. İlaveten, oluşan türevlerin üzerinde görünen yeni pikler tüm reaksiyonların başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermiştir.

6-aminokinolin bileşiği (**32**) ve türevlerinin (**33-36**) FTIR spektrumlarının karşılaştırması Şekil 4.5 de ayrıca gösterilmiştir. 6-Aminokinolin bileşiğinin (**32**, Şekil 4.5) FTIR spektrumuna bakıldığında beklenen tüm piklerin 6-aminokinolinin kimyasal yapısıyla uyumlu olduğu görülebilir. Bu pikler 6-aminokinolin bileşiğinin

kimyasal yapısını belirlemek için aşağıda tarif edildiği gibi analiz edilmiştir. 6-Aminokinolin bileşiğinin FTIR spektrumunda farklı önemli bölgeleri vardır. Birinci bölge 3500-3100 cm^{-1} dir. Bu N-H gerilme bölgesidir. 6-Aminokinolin (**32**) bileşiğinin absorpsiyonu bu bölgede orta şiddettedir ve tüm pikler zayıf omuz pikleri ile birlikte gözlemlenmiştir. Ana absorpsiyon pikleri 3309 cm^{-1} ve 3177 cm^{-1} deki omuz pikleri ile birlikte 3309 ile 3177 cm^{-1} arasında yer alır. 3309 ve 3177 cm^{-1} de yer alan pikler 6-aminokinolinin primer amin grubu ($-\text{NH}_2$) için N-H gerilme titreşimlerinin farklı modlarına aittir. İkinci bölge olan 3100-2800 cm^{-1} aralığı; C-H gerilme bölgesidir. Bu bölgede 6-aminokinolinin absorpsiyonu daha da zayıftır, fakat 3177 cm^{-1} de gözlemlenebilir. Üçüncü bölge 1600-1240 cm^{-1} de yer alır; aromatik halka gerilmeleri, N-H deformasyonu, C=N gerilmeleri ve C-N gerilmelerinin hepsi bu bölgede absorpsiyon verir. Genel olarak, N-H deformasyon bandı çok zayıftır. 1570 ve 1505 cm^{-1} deki güçlü pikler aromatik halka ve benzenoid halkasındaki C=C titreşim gerilmelerine aittir. 1468 ve 1438 cm^{-1} deki kuvvetli pikler aromatik halka veya benzenoid halka gerilmeleri ile ilişkilidir; yani bu halkalı yapılardaki C-C titreşim gerilmeleri ile ilgilidir. Yaklaşık olarak 1635 cm^{-1} deki güçlü pikler aromatik halka veya benzenoid halka yapısındaki C=N titreşim gerilmesi ile ilişkilidir. 6-aminokinolin farklı dalga boylarında orta ve kuvvetli şiddette absorpsiyon gösterir. Yaklaşık olarak 1373, 1334, 1281 ve 1236 cm^{-1} deki güçlü pikler aromatik halka veya benzenoid halka yapısındaki C-N titreşim gerilmelerine aittir. Yaklaşık olarak 1172, 1145 ve 1121 cm^{-1} deki güçlü pikler aromatik halka ve primer amin grubu arasındaki C-N titreşim gerilmelerine aittir. Son bölge 1200-500 cm^{-1} aralığında yer alır; bu bölge aromatik halkalarda bulunan C-H bağlarının düzlem-içi ve düzlem-dışı eğilme piklerinin bulunduğu bölgedir. Ana absorpsiyon bandları 6-aminokinolin için 823, 781, 760 cm^{-1} de yer alır ve bazı zayıf bandlar ayrıca görülebilir. Yaklaşık olarak 823 cm^{-1} deki pik aromatik halkalarda bulunan C-H bağlarının düzlem-dışı eğilme modlarından. Yaklaşık olarak 609, 596 ve 549 cm^{-1} deki bandlar aromatik halka deformasyon pikleridir. Yaklaşık olarak 990, 925, 899, 840, 848, 766 ve 734 cm^{-1} deki orta şiddetli modlar aromatik halka veya Ar-H halka yapısında bulunan C-H gerilme titreşimlerini verirler. 6-Aminokinolin (**32**) in FTIR ölçümlerinde gözlenen tüm pik verileri Tablo 4.5'de özetlenmiştir..



Şekil 4.46-Aminokinolin bileşiğinin (32) ve türevlerinin (33-36) FT-IR spektrumları

Tablo 4.56-Aminokinolin (32) için FT-IR verileri

Bağ (Bileşiğin Tipi)	Referans Dalga Sayısı (cm ⁻¹) [68]	Bulunan Dalga Sayısı (cm ⁻¹)	Şiddeti
N-H (Amin, Amid)	3500-3100 (Gerilme) 1640-1550 (Eğilme)	3309, 3177 (Primer amin) 1614	o o, g
C-H (Aromatik halka)	3100-2800 (Gerilme) 900-690 (Eğilme)	3177 823, 781, 760	g g
C=C, C-C, C=N, C-N (Aromatik halka)	1600-1240	1635, 1570, 1505, 1468, 1438, 1373, 1334, 1281, 1236	g, o, z
C-N (Amin, Amid)	1350-1000	1172, 1145, 1121,	o, g

k: kuvvetli, o: orta, d: değişken, g: geniş, z: zayıf

6-Aminokinolin türevlerinin FTIR spektrumlarında (33-36, Şekil 4.4) tüm beklenen pikler gözlenmiştir ve bu piklerin 6-aminokinolin türevlerinin kimyasal yapıları ile uyum içerisinde olduğu görülebilir. Bu piklerin 6-aminokinolin türevlerinin kimyasal yapılarının doğruluğunu onayladığını gösteren yorumlar aşağıda verilmiştir. 6-aminokinolin (32) bileşiğinde bulunan primer amin (-NH₂) yapısındaki N-H gerilme titreşimlerini gösteren yaklaşık 3309 ve 3177 cm⁻¹ de gözlenen farklı modlar tüm 6-aminokinolin türevleri (33-36) için görülememektedir. Bu pikin kaybolması 6-aminokinolinin primer amin (-NH₂) yapısının reaksiyona girerek kaybolduğunu ve yeni amid bağı oluşumu reaksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. İlaveten, 6-aminokinolin türevi bileşiklerin spektrumlarında 1706 ve 1634 cm⁻¹ de orta şiddetli yeni piklerin ortaya çıkması amid içeren tüm 6-aminokinolin türevi bileşiklerin yapısındaki C=O karbonil grubu gerilme titreşimlerini göstermektedir. Bunun yanı sıra, para substituent metil grup ile butil alkil zinciri yer değiştirmesi yoluyla yaklaşık 1706 cm⁻¹ deki pikin şiddeti artmıştır. Bu yeni piklerin ortaya çıkması yeni amid bağı oluşumu reaksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini ve dolayısı ile ilave bir kanıt anlamına geldiği şeklinde yorumlanabilir. 2954 cm⁻¹ Deki orta şiddetteki pikler 6-aminokinolin türevlerinde

amid grubundaki N-H gerilme titreşimlerinin farklı modlarını göstermektedir. Bu yeni piklerin ortaya çıkması ile amid bağı oluşumu reaksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiği ek bir kanıt olarak kabul edilebilir. Spektrumdaki 3100 ile 2800 cm^{-1} arasındaki bölge C-H gerilme bölgesidir. Bu bölgede 6-aminokinolin türevlerinin absorpsiyon bantları 2927 cm^{-1} de orta şiddette gözlenebilir. 1515 ve 1496 cm^{-1} deki kuvvetli pikler aromatik halka veya benzenoid halkasındaki C=C gerilme titreşimlerini göstermektedir. 1398 cm^{-1} deki kuvvetli modlar aromatik halka veya benzenoid halka gerilmesi ile ilişkilidir; yani 6-aminokinolin türevlerinin halkalı yapılarındaki C-C gerilme titreşimlerini göstermektedir. Ayrıca, yaklaşık olarak 1634 cm^{-1} deki kuvvetli mod aromatik halka veya benzenoid halkası yapısında bulunan C=N gerilme titreşimine ait olabilir. 1400-1240 cm^{-1} bölgesi, aromatik aminler için C-N gerilme bölgesidir. 6-Aminokinolin türevleri çeşitli pikler göstermiştir. Farklı dalga boylarında orta ve kuvvetli şiddette absorpsiyon bantları vardır. Yaklaşık olarak 1258 ve 1222 cm^{-1} deki kuvvetli pikler aromatik halka veya benzenoid halka yapısında bulunan C-N gerilme titreşimlerine ait olabilir. Yaklaşık olarak 1193, 1167, 1129, 1105 ve 1058 cm^{-1} deki kuvvetli pikler aromatik halka ve sekonder amin grubu arasında bulunan C-N gerilme titreşimlerine aittir. 1200 ile 500 cm^{-1} arasındaki bölge aromatik halkalar üzerinde bulunan C-H bağlarının iç-düzlem ve dış-düzlem için eğilme bölgesidir. 6-Aminokinolin türevleri için 1028, 899, 840, 766 ve 734 cm^{-1} de yer alan temel absorpsiyon bantları ve bazı zayıf bantlar görülebilir. Yaklaşık olarak 899, 840, 766 ve 734 cm^{-1} deki pikler aromatik halkalardaki C-H bağlarının düzlem dışı eğilme modları ile ilişkilidir.

Özellikle para substituentlerinde 766 cm^{-1} de pik gözlenmesi, düzlem dışı C-H eğilmesi olarak yorumlanmaktadır. Bu pik para substituentde bulunan metil grubundan butil zincirine geçtiğinde 760 cm^{-1} den 766 cm^{-1} değerine hafif kayma göstermiştir. Yaklaşık olarak 610, 513 ve 460 cm^{-1} deki bantlar aromatik halka deformasyonu pikleridir. Yaklaşık olarak 1028, 640 ve 437 cm^{-1} deki orta şiddetli ve kuvvetli pikler aromatik halka veya Ar-H halkalı yapısında bulunan C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir. 6-aminokinolin bileşiği türevlerinin (33-36) gözlemlenen tüm FTIR piklerinin verileri Tablo 4.6'da özetlenmiştir

Tablo 4.66-Aminokinolin türevleri (36) için FT-IR verileri

Bağ (Bileşiğin Tipi)	Referans Dalga Sayısı (cm ⁻¹) [68]	Bulunan Dalga Sayısı (cm ⁻¹)	Şiddeti
N-H (Amin, Amid)	3300-3100 (Gerilme)	2954	z
	1640-1550 (Eğilme)	1586	g
C-H (Aromatik halka)	3100-2800 (Gerilme)	2927	g
	900-690 (Eğilme)	899, 840, 766, 734	g
C-H (Alkan)	3000-2850 (Gerilme)	2866	g
C=O (Karbonil grup); C=C, C-C, C=N, C-N (Aromatik halka)	1680-1240	1706, 1634, 1515, 1496, 1398, 1258, 1222	g, o, z
C-N (Amin, Amid)	1350-1000	1193, 1167, 1129, 1105, 1058	o, g
C-C (Alkan)	Birçok zayıf pik. Yorumlanması gereksizdir.	-	-
-CH ₂ -	1465 (Eğilme)	1459	o
-CH ₃	1450, 1375 (Eğilme)	1380	o

k: kuvvetli, o: orta, d: değişken, g: geniş, z: zayıf

4.7 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (^1H ve ^{13}C NMR)

Sentezlenen (4-alkil-1-naftil)-kinolin-6-ilamid türevlerinin (**33-36**) ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları Şekiller 4.5-4.12' de verilmiştir.

4.7.1 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

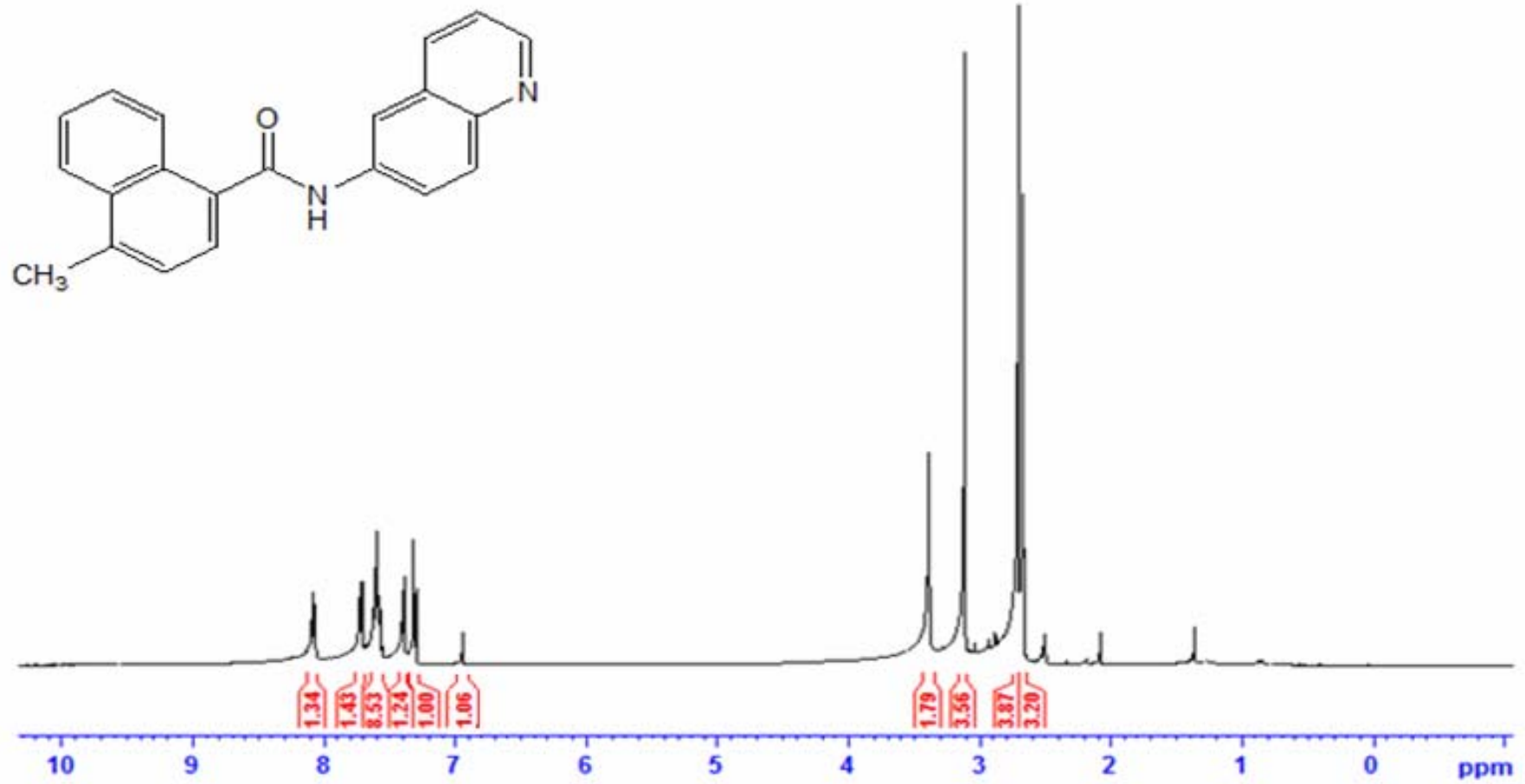
Sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında δ 0.98-3.12 ppm de alifatik protonlar, δ 7.30-8.15 ppm de ise aromatik protonlar gözlenmiştir. δ 7.55-7.65 ppm de üst üste çakışan çoklu pikler kinolin ve naftalin halkalarının her ikisinin de aromatik protonlarını temsil eder. Naftalin halkasının aromatik C-H protonlarını temsil eden dört tip ikili pik vardır. Kinolin bileşiğinin N-H protonunun piki tekli olup 6.90 ppm de gözlenmiştir.

4.7.2 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6)

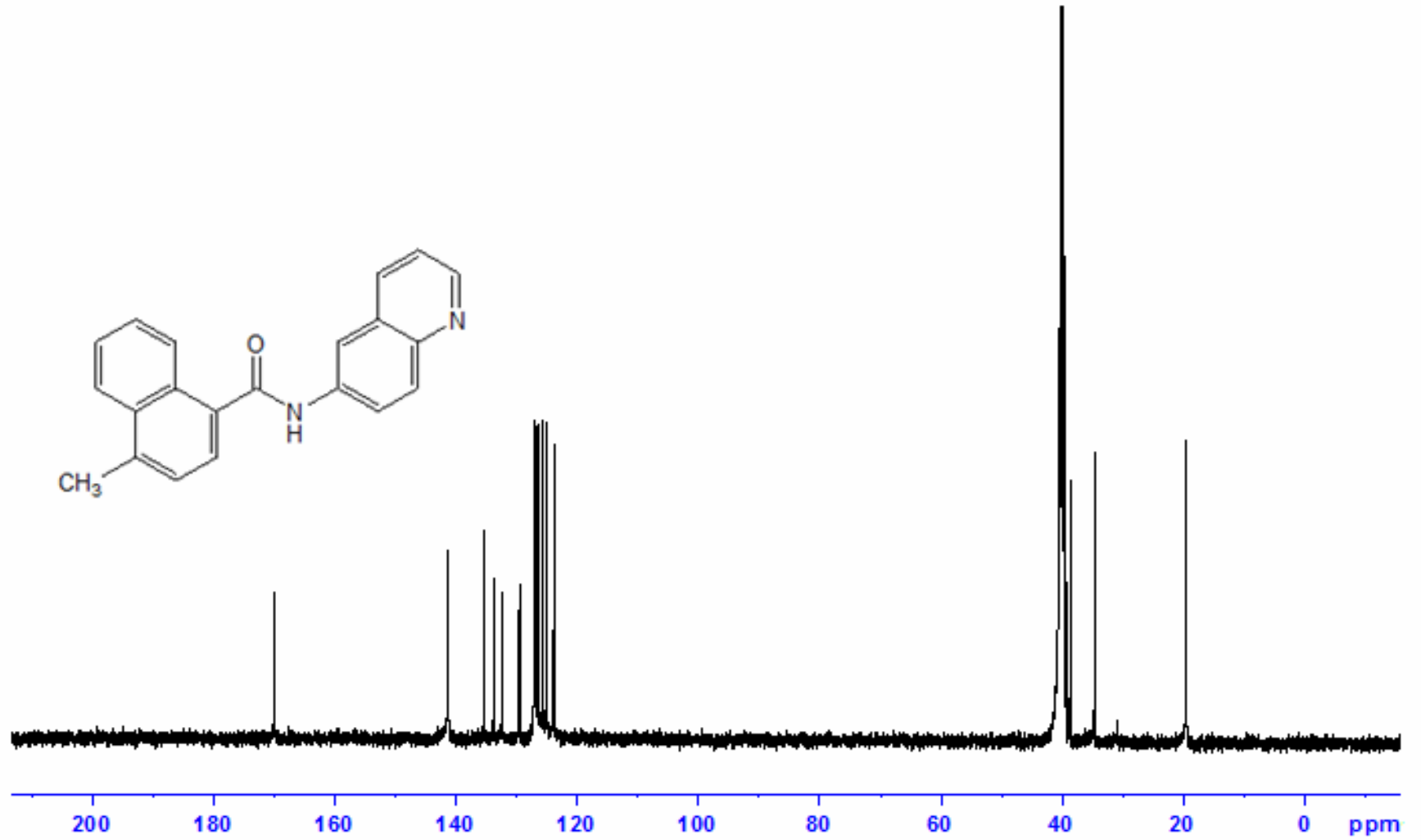
Alifatik karbonlar δ 14.3-35.1 ppm de aromatik karbonlar ise δ 123.8-144.5 ppm de gözlemlenmiştir. Karbonil karbonu (C=O) 170.0 ppm civarında gözlenmiştir. Bileşiklerin bazı karbonlarında simetri sonucunda veya tesadüfen aynı NMR pikleri görülmektedir. Genel olarak hidrojeni olan karbonlarda, hidrojen bulundurmayan karbonlara göre daha büyük pikler gözlemlenmiştir.

4.8 Kütle Spektrumları (LC-MS)

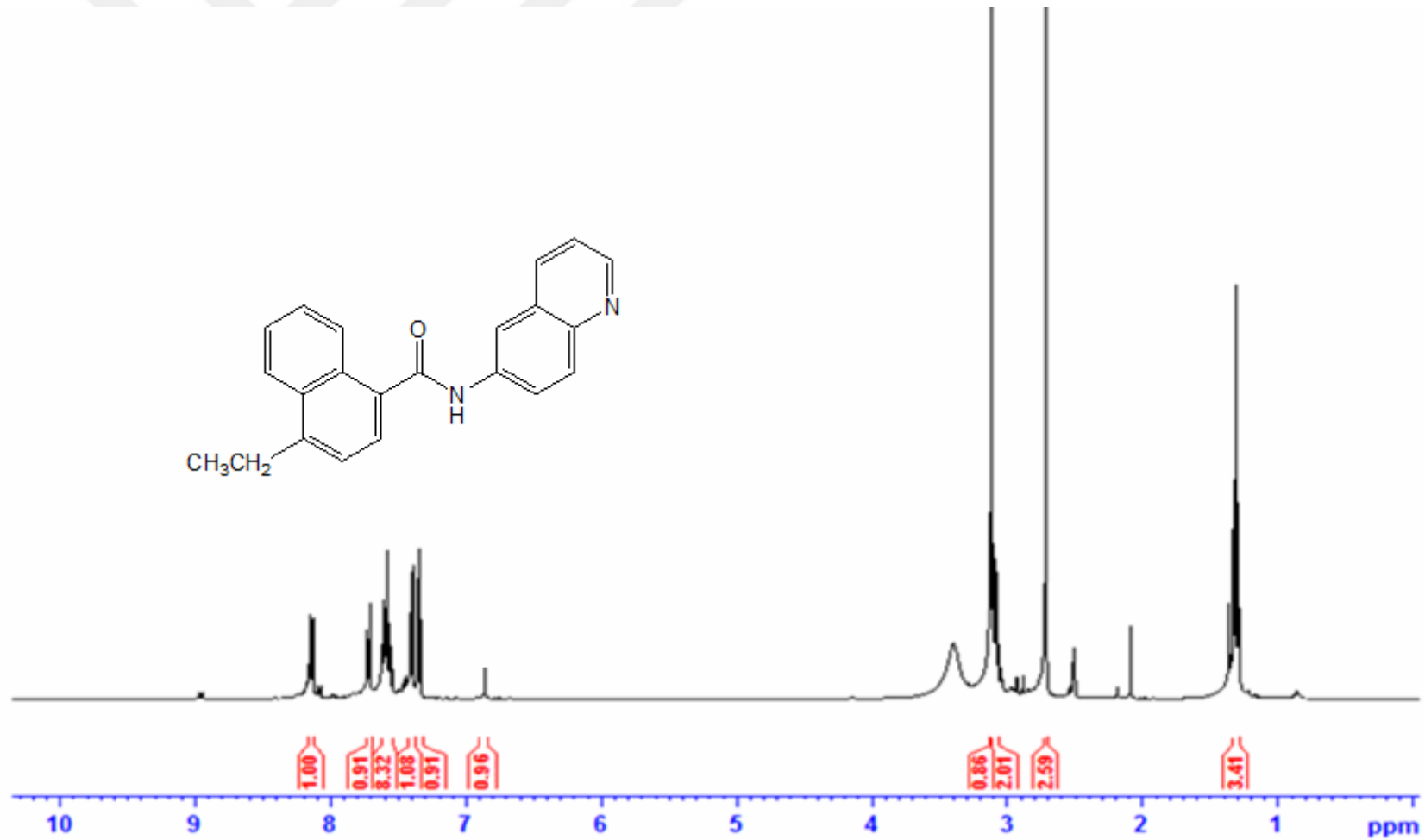
Sentezlenen aminokinolin (**32**) ve aminokinolin türevlerinin (**33-36**) LC-MS spektrumları alınarak bileşiklerin analizleri yapılmıştır. Bütün bileşiklerin kütle spektrumları (MS) bileşiklerin kimyasal yapılarına göre molekül ağırlığı değerlerini ve molekülün parçalanma fraksiyonlarını ve yüzde dağılımlarını açık bir şekilde göstermiştir. Bileşik **33**, **34**, **35** ve **36**'nın MS spektrumları sırasıyla Şekil 4.13, 4.14, 4.15 ve 4.16'da gösterilmiştir.



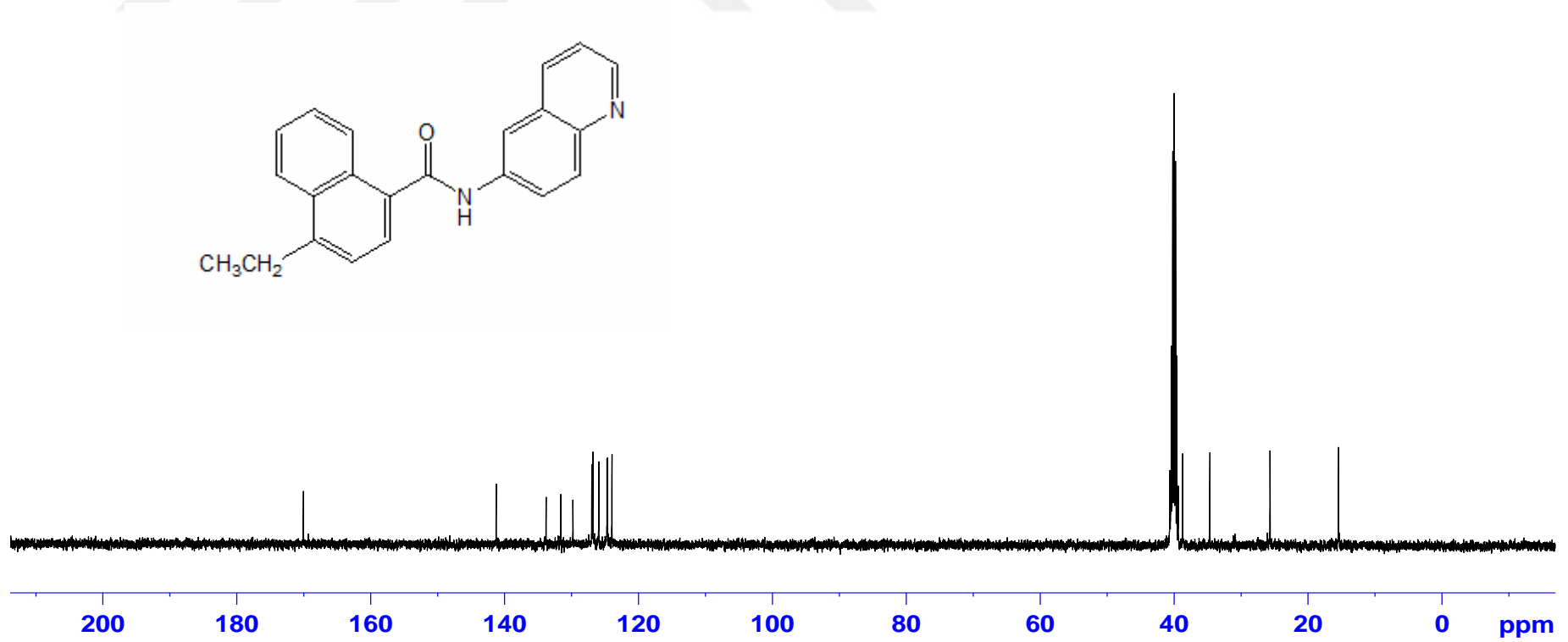
Şekil 4.54-Metilnaftalin 1-karboksilikasit Kinolin 6-ilamidin (33) ¹H NMR spektrumu



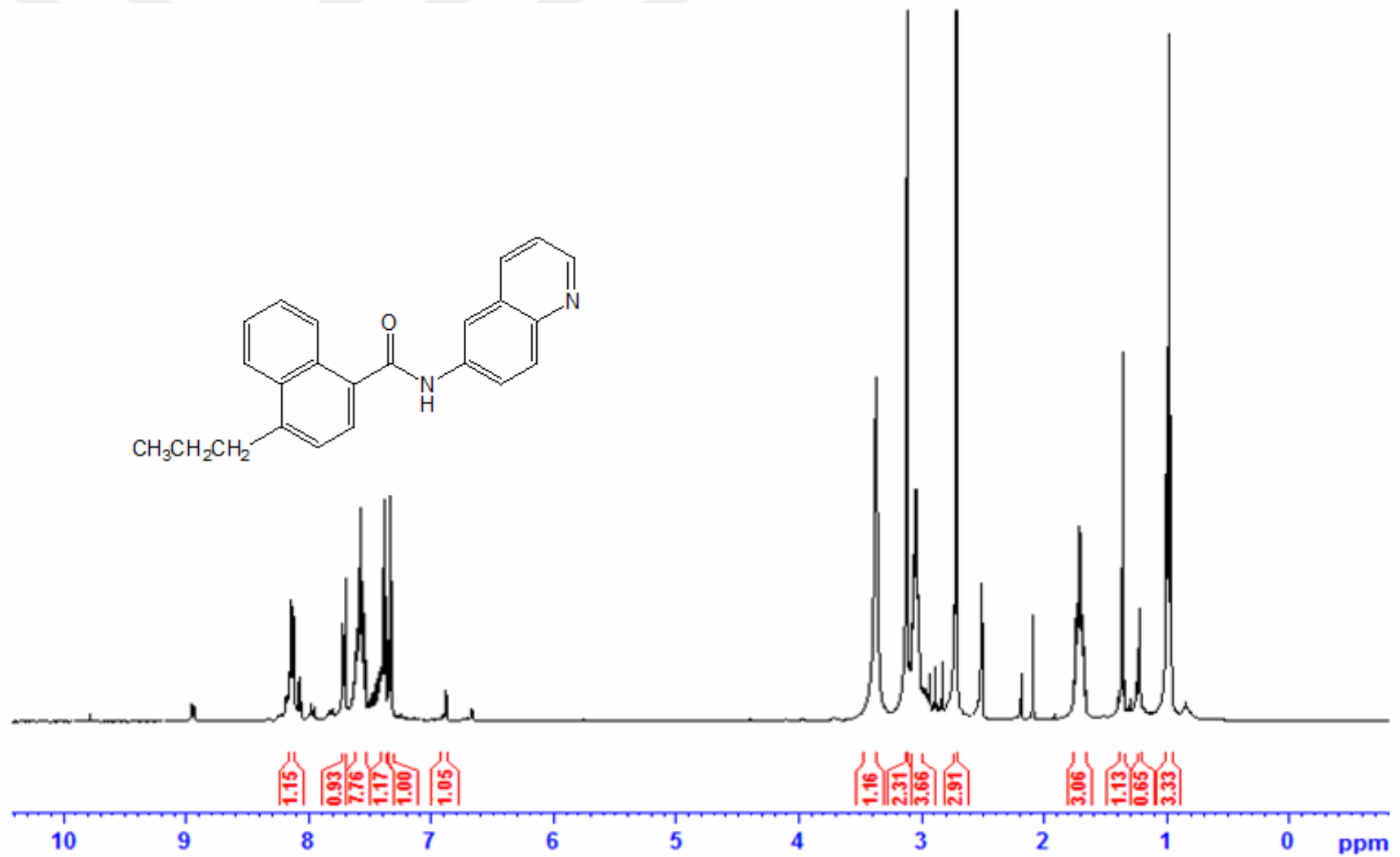
Şekil 4.64-Metilnaftalin 1-karboksilikasit Kinolin 6-ilamidin (33) ¹³C NMR spektrumu



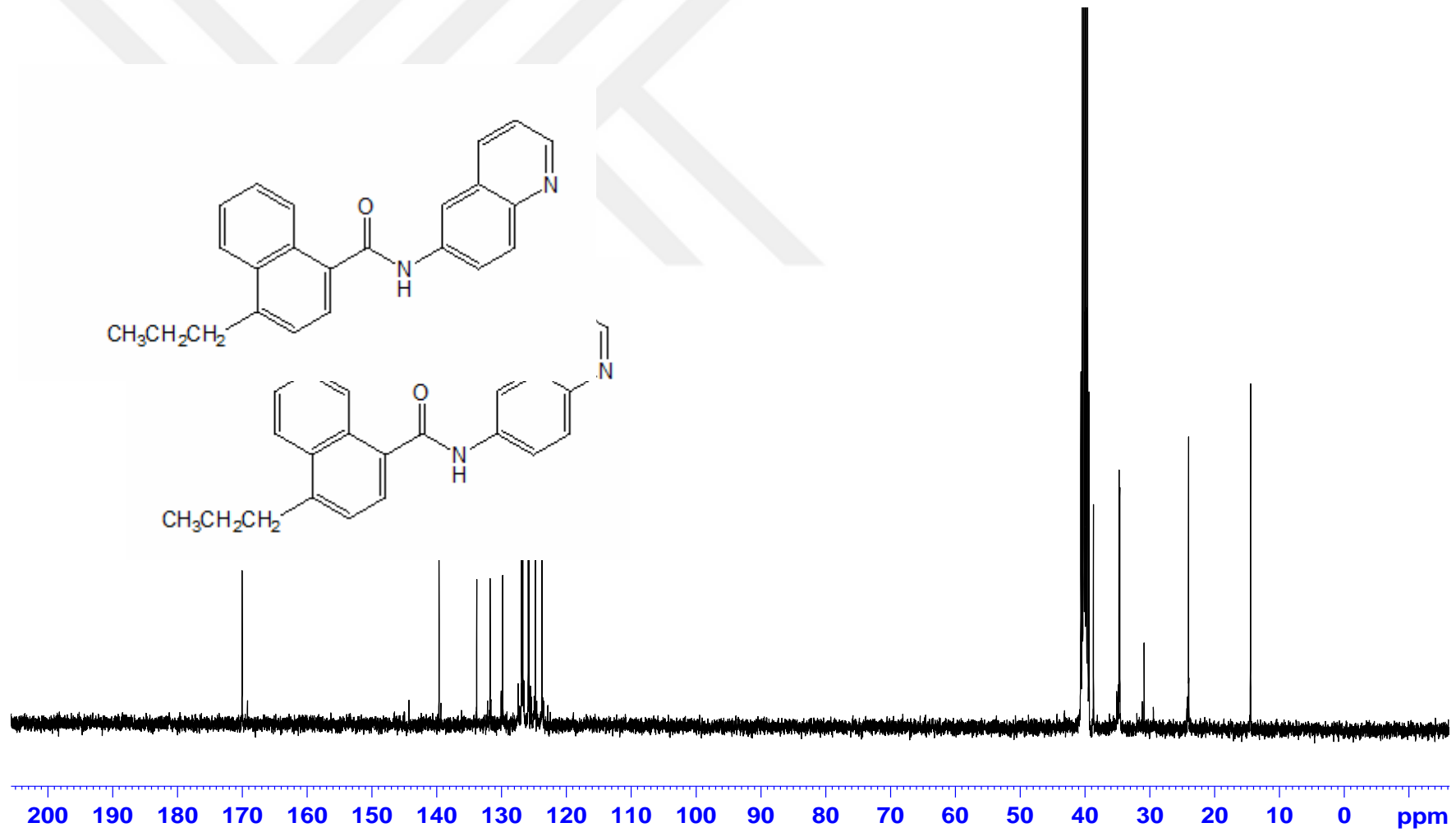
Şekil 4.74-Etilnaftalin 1-karboksilikasit Kinolin 6-ilamidin (34) ¹H NMR spektrumu



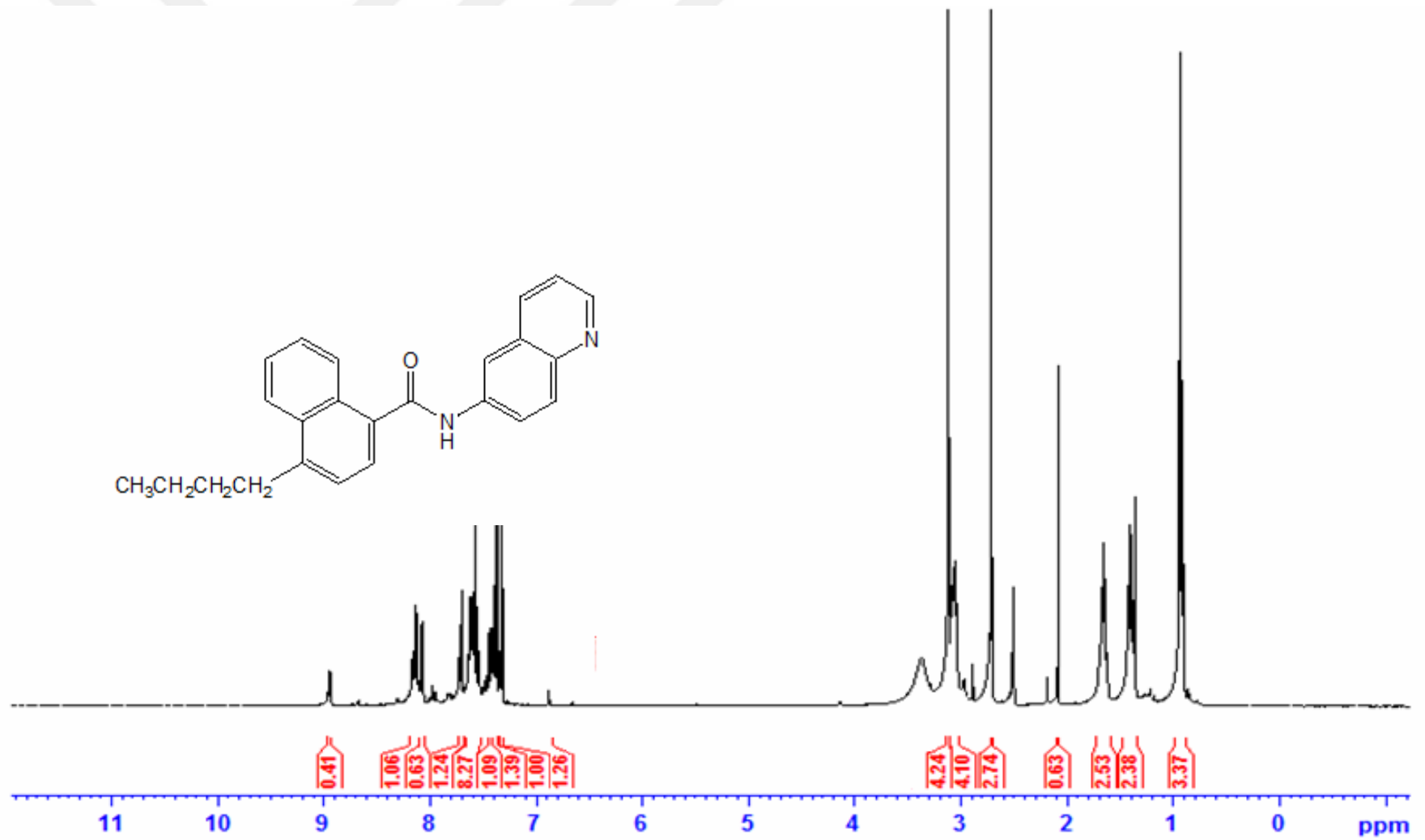
Şekil 4.84-Etilnaftalin 1-karboksilikasit Kinolin 6-ilamidin (34) ^{13}C NMR spektrumu



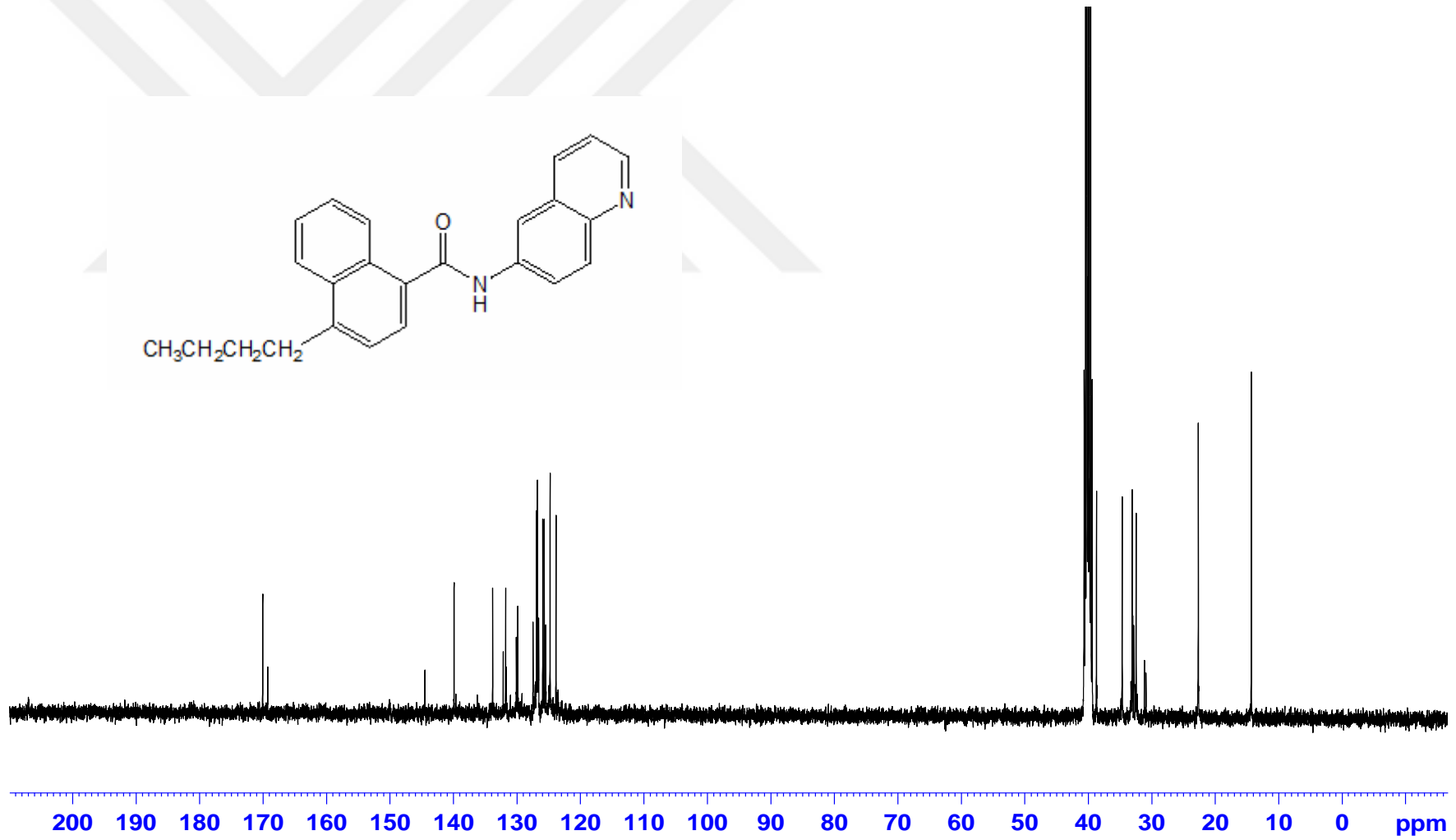
Şekil 4.94-Propillnaftalin 1-karboksilikasit Kinolin 6-ilamidin (35) ¹H NMRspektrumu



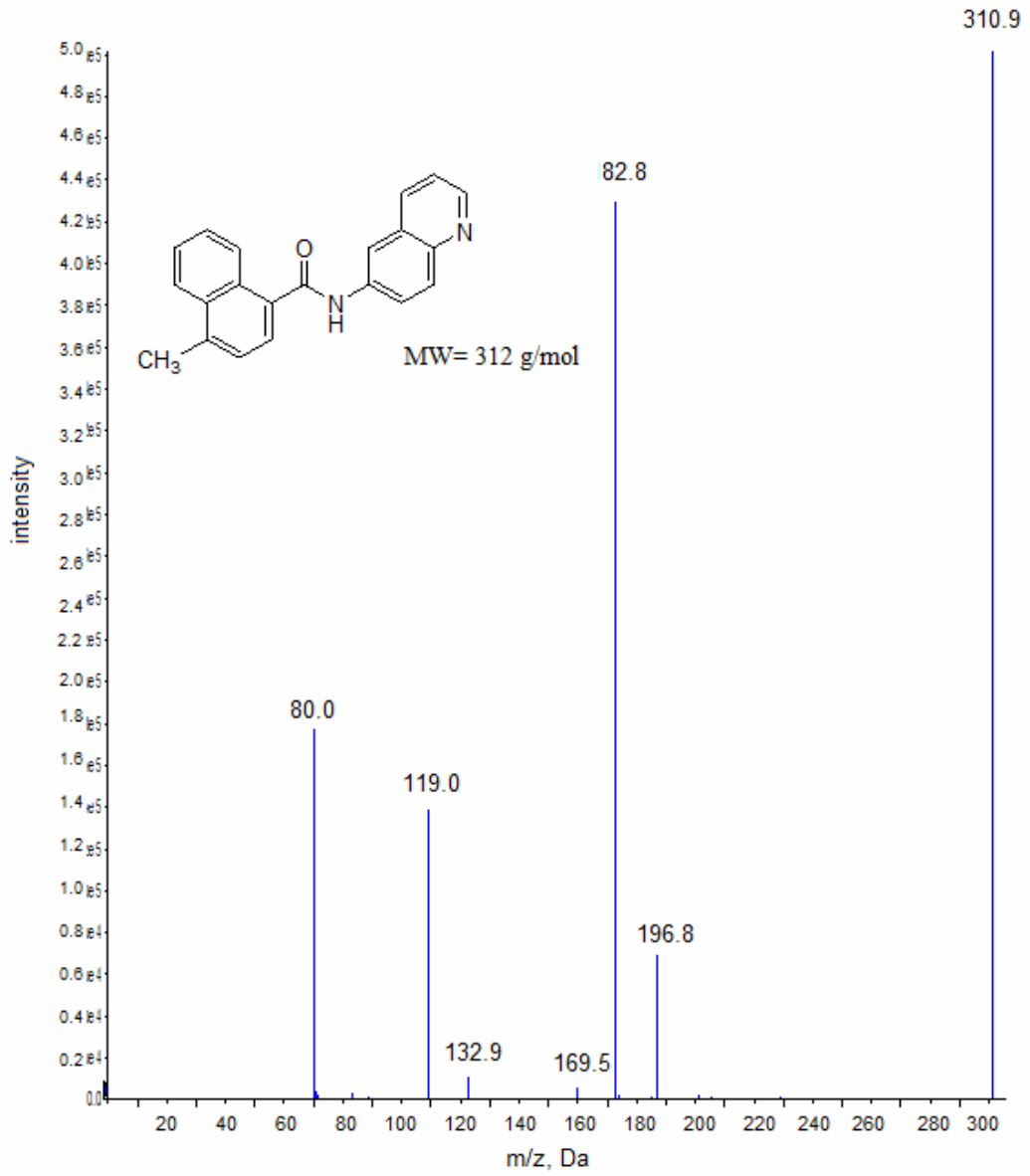
Şekil 4.104-Propilnaftalin 1-karboksilikasit kinolin 6-ilamidin (35) ^{13}C NMR spektrumu



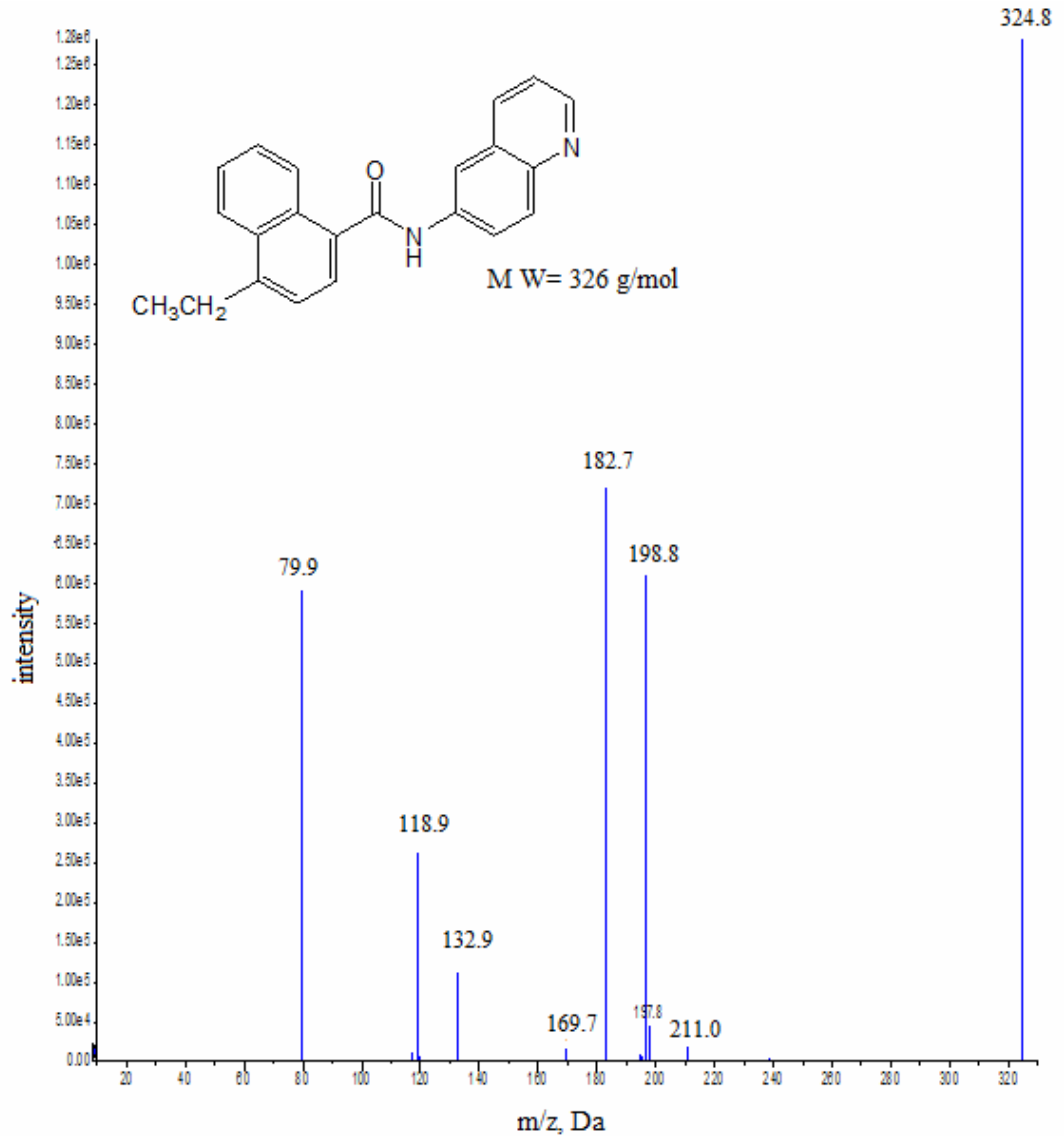
Şekil 4.114-Butilnaftalin 1-karboksilikasit kinolin 6-ilamidin (36) ¹H NMR spektrumu



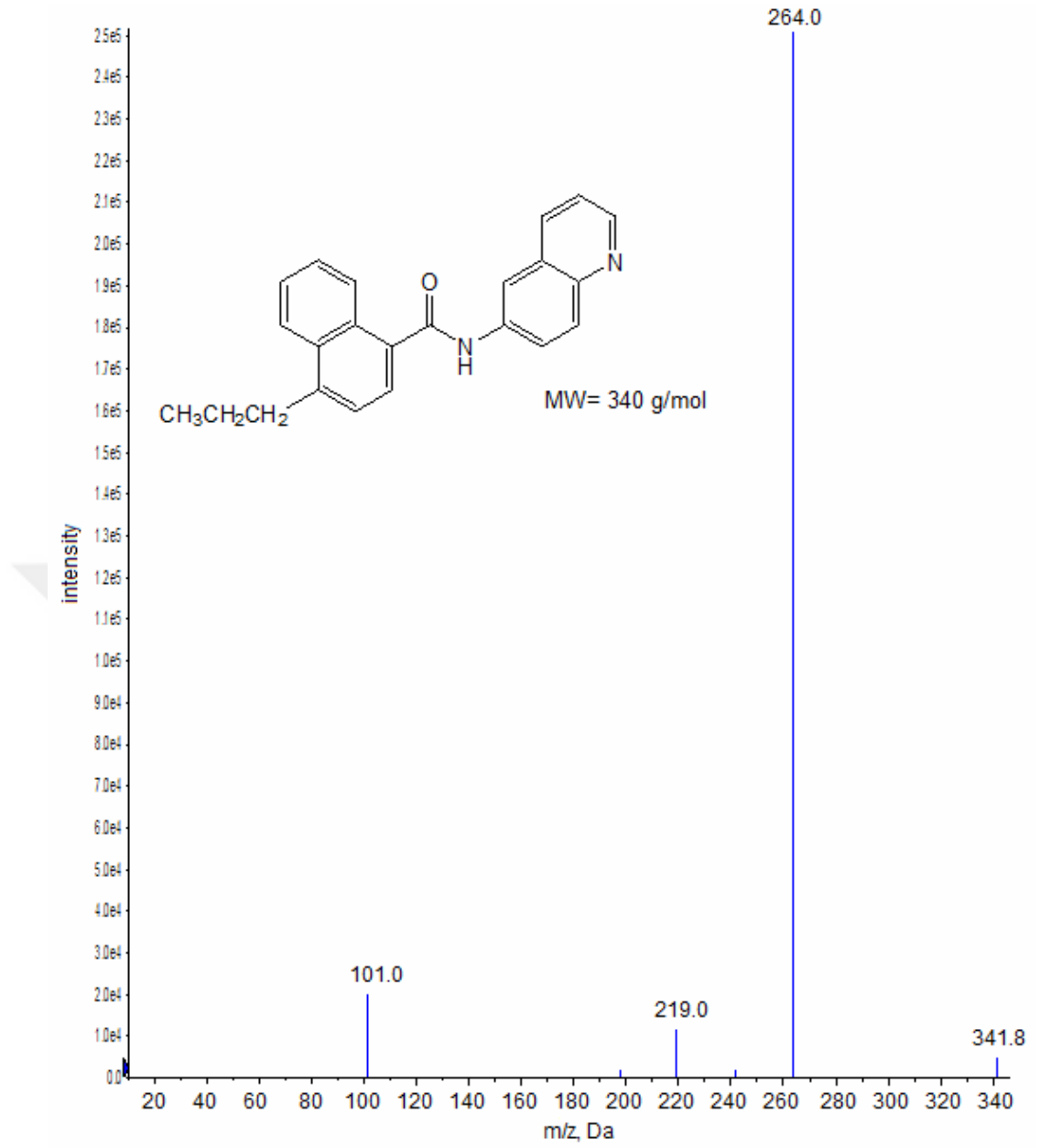
Şekil 4.124-Butilnaftalin 1-karboksilikasit kinolin 6-ilamidin (35) ^{13}C NMR spektrumu



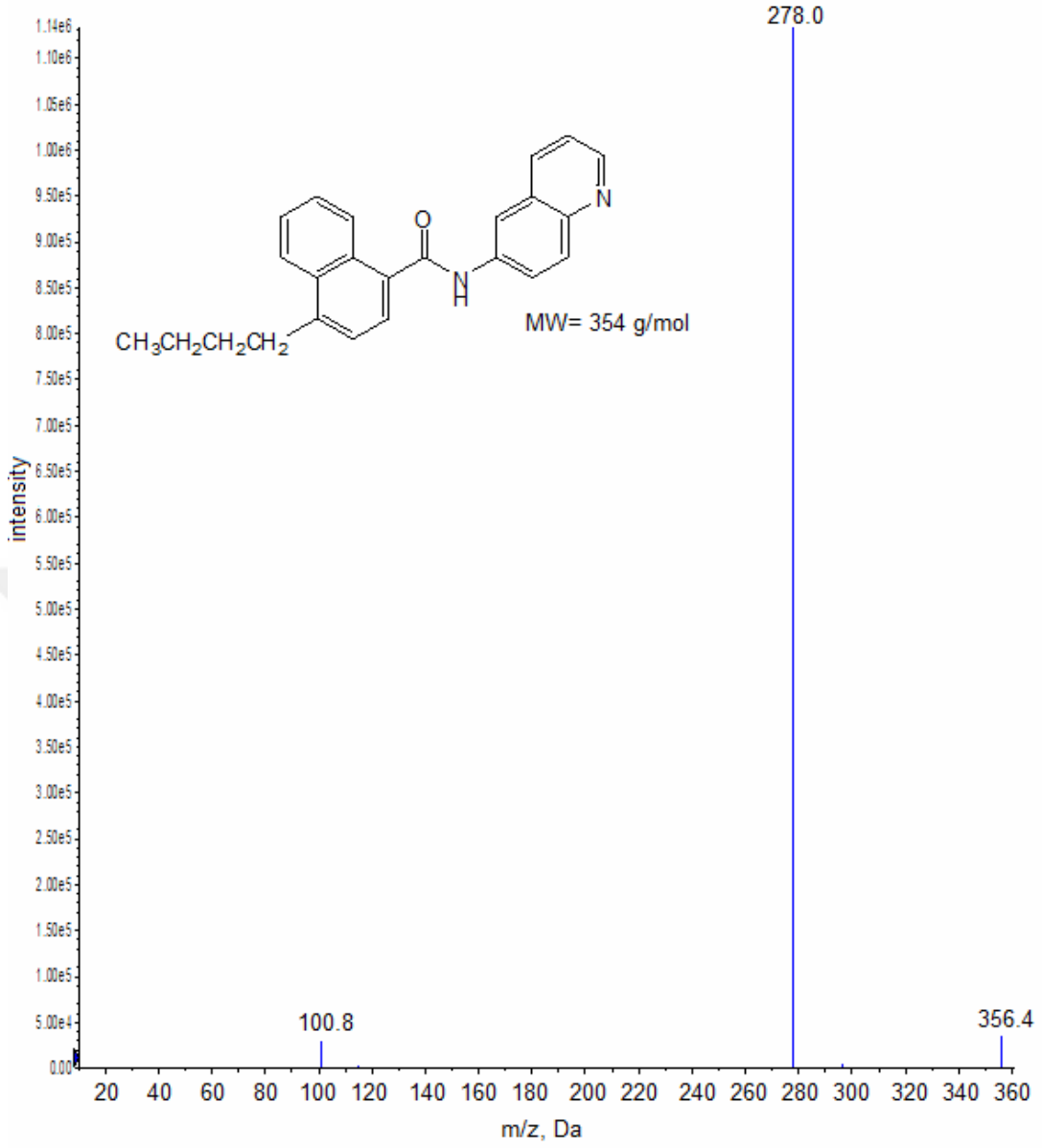
Şekil 4.134-Metilnaftalin 1-karboksilikasit kinolin 6-ilamidin (**33**) kütle spektrumu



Şekil 4.144-Etilnaftalin 1-karboksilikasit kinolin 6-ilamidin (34) kütle spektrumu



Şekil 4.154-Propilnaftalin 1-karboksilikasit kinolin 6-ilamidin (35) kütle spektrumu



Şekil 4.164-Butilnaftalin 1-karboksilikasit kinolin 6-ilamidin (36) kütle spektrumu

BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER

6-aminokinolin bileşiği ve bir seri türevi uygun koşullar altında sentezlenmiş ve gerekli saflaştırma işlemleri sonucunda izole edilmiştir. Sentezlenen 6-aminokinolin bileşiği ve türevleri UV-VIS, FT-IR, NMR, MS ve FL gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak analiz edilmiştir.

Yapılan UV-Vis spektroskopik çalışmaları sonucu elde edilen spektrumlarda 6-aminokinolin ve türevlerinin ayırt edilebilen ilgili absorpsiyonları gözlemlenmiştir. Bütün 6-aminokinolin türevlerinin maksimum absorpsiyon dalga boyları daha yüksek dalga boyuna kaymıştır. Ayrıca, 6-aminokinolin türevlerinin maksimum absorpsiyon şiddetleri artmıştır. Sentezlenen bileşiklerin FT-IR spektrumlarından, NMR spektrumlarından ve MS spektrumlarından bileşiklerin kimyasal yapılarına göre bütün karakteristik pikler gözlemlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin floresans emisyon şiddetleri daha geniş bileşiklerde olduğu gibi daha fazla π bağların artmasıyla, veya elektronca zengin halkalı bir molekülün oluşmasıyla artmıştır.

6-aminokinolin bileşiği ve türevlerinin biyolojik aktivitelerinde alkil grubunun küçülmesi ile aktivitenin arttığı gözlemlenmiştir. Sentezlenen 6-aminokinolin bileşiği ve türevlerinin fiziksel özellikleri incelenmiş ve bazı fizikokimyasal sabitleri lipofilite (hidrofobik veya hidrofilik) açısından değerlendirilmiştir.

Gelecekte, sentezlenen bu bileşiklerin diğer farmakolojik özellikleri de incelenebilir. Örneğin sentezlenen bu bileşiklerin kannabinoid aktivitelerinin ölçümleri yapılabilir. Bu bileşiklerin *in-vitro* ve *in-vivo* test çalışmaları gerçekleştirilebilir. Ayrıca bu bileşiklerin kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) çalışmaları yapılarak teorik çalışmaları da gerçekleştirilebilir.

Çalışmada sentezlenen moleküllere benzer aminokinolintürevleri sentezlenerek biyolojik aktivite çalışmalarına devam edilebilir. Ayrıca elde edilecek moleküllerden tek kristal elde edilirse, bunların tek kristal X-ışını spektrumları alınarak kimyasal yapıları ve kristal formlarının analizleri yapılabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada sentezlediğimiz yeni biyolojik aktif bileşiklerin yeni çalışmalara olanak sağlayacağını ümit etmekteyiz.



KAYNAKLAR

- [1] Kılıç O. (2004).Eski çağdan yakın çağa genel hatlarıyla dünya ve osmanlı devletinde salgın hastalıklar. Fırat Üniversitesi Rektörlüğü, Elazığ.
- [2] Markell E.K., Voge M., John D.T. (1999).Malaria In Medical Parasitology. WB SaundersCo, Philadelphia.
- [3] Recep A. (2004).Sıtma Temel Bilgiler. Ankara:Palme Yayıncılık.
- [4] Phillipson J.D. (2001). Phytochemistry and medicinal plants. *Phytochemistry***56(3)**, 237-243.
- [5] Michael A. (1997).History of therapeutic cannabis. Cannabis in medical practice. Mc Farland, Jefferson, North Carolina.
- [6] Drummer O., Odell M. (2001).The Forensic Pharmacology Of Drugs Of Abuse. Arnold, London.
- [7] Çınar R., Çınar G.Ö. (2011). Kannabinoid tip 1 reseptör (CB1) ve terapötik yaklaşımlara genel bakış-1. *MÜSBED***1(2)**, 149-154.
- [8] Guzman M. (2003). Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer***3(10)**, 745-755.
- [9] Tramer M.R., Carroll D., Campbell F.A, Reynolds D.J., Moore R.A., McQuay H.J. (2001). Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ***323(7303)**, 16-21.
- [10] Woolridge E., Barton S., Samuel J., Osorio J., Dougherty A., Holdcroft A. (2005). Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *J Pain Symptom Manage***29(4)**, 358-367.
- [11] Croxford J.L., Miller S.D. (2004). Towards cannabis and cannabinoid treatment of multiple sclerosis. *Drugs Today (Barc)***8(40)**, 663-76.
- [12] Vandekerckhove S., Herreweghe S.V., Willems J., Daneels B., Desmet T., Kock C., Smith P.J., Chibale K., D'hooghe M. (2015). Synthesis of functionalized 3-, 5-, 6- and 8-aminoquinolines via intermediate (3-pyrrolin-1-yl)- and (2-oxopyrrolidin-1-yl) quinolines and evaluation of their antiplasmodial and antifungal activity. *European Journal of Medicinal Chemistry***92**, 91-102.

- [13] 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*.
- [14] Elghamry I., Al-Faiyz Y. (2016). A simple one-pot synthesis of quinoline-4-carboxylic acids by the Pfitzinger reaction of isatin with enaminones in water. *Tetrahedron Letters***1(57)**, 110-112.
- [15] Ghorab M.M., Mansour S.A. (2015). Anti-breast cancer activity of some novel quinoline derivatives. *Acta Pharmaceutica***65(3)**, 271-283.
- [16] Marganakop S.B., Komble R.R., Hoskeri J., Prasad D.J., Meti G.Y. (2014). Facile synthesis of novel quinoline derivatives as anticancer agents. *Medicinal Chemistry Research***23(6)**, 2727-2735.
- [17] Shi A., Nguyen T.A., Battina S.K., Rana S., Takemoto D.J., Chiang P.K., Hua D.H. (2008). Synthesis and anti-breast cancer activities of substituted quinolines. *Bioorganic & medicinal chemistry letters***18(11)**, 3364-3368.
- [18] Kumar C.N.S.S.P., Parida D.K., Santhoshi A., Kota A.K., Sridhar B., Rao V.J. (2011). Synthesis and biological evaluation of tetrazole containing compounds as possible anticancer agents. *Med. Chem. Comm.***2(6)**, 486-492.
- [19] Balcioğlu İ.C., Kurt Ö., Özbilgin A. (2004). Antiparaziter ilaçlar. *ANKEM Derg***18**, 237-244.
- [20] Rosenblatt J.E. (1999). Antiparasitic agents. *Mayo Clinic Proceedings***74(11)**, 1161-1174.
- [21] Rauf A., Subhan H., Abbasi R., Adhikari B., Bimalendu A.C., Shah A.H., Rana D., Qamar A.E., Irfan Z.Q., Usman A., RANA U.A., Abbas Q., Qureshi I.Z., Hussai H., Mazhar K., Amin B., Kraatz H.B., Shah A. (2014). Biological activity, pH dependent redox behavior and UV-Vis spectroscopic studies of naphthalene derivatives. *Journal of Photochemistry and Photobiology*.
- [22] Prachayasittikul V., Pingaew R., Worachartcheewan A., Nantasenamat C., Prachayasittikul S., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. Synthesis, anticancer activity and QSAR study of 1, 4-naphthoquinone derivatives. *European journal of medicinal*. 2014, 140: 173-181
- [23] Chang K.M., Liang F.P., Chen I.L., Yang S.C., Juang S.H., Wang T.C., Chen Y.L., Tzeng C.C., (2015). Discovery of oxime-bearing naphthalene derivatives as a novel structural type of Nrf2 activators. *Bioorganic & medicinal chemistry***23(13)**, 3852-3938.
- [24] Gaoni Y., Mechoulam R. (1966). Hashish—VII: The isomerization of cannabidiol to tetrahydrocannabinols. *Tetrahedron***22(4)**, 1481-1488.
- [25] Gaoni Y., Mechoulam R. (1971). The isolation and structure of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *J Am Chem Soc***1**, 217-24.

- [26] Johnson M.R., Rice K.C., Howlett A., Melvin L.S., Herkenham M. (1992). The cannabinoid receptor-pharmacologic identification, anatomical localization and cloning. *NIDA Res Monogr*(**119**), 86-90.
- [27] Breivogel C.S., Childers S.R. (1998). The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis***5**, 417-31.
- [28] Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature***365(6441)**, 61-65.
- [29] Van Sickle M.D., Duncan M., Kingsley P.J., Mouihate A., Urbani P., Mackie K., Stella N., Makriyannis A., Piomelli D., Davison J.S., Mamett L.J., Di Marzo V., Pittman Q.J., Patel K.D., Sharkey K.A. (2005). Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science***5746(310)**, 329-332.
- [30] Plutzky J. (2006). The endocannabinoid system and the regulation of energy metabolism. In : *Diabetes care*. Supplement, Endoca 1-23.
- [31] Tüfekçi A.E., Yılmaz N. (2007). Endokannabinoid sistemin enerji metabolizması ve obeziteye etkisi. *Marmara Medical Journal***3(20)**, 202-214.
- [32] Sönmezocak O.H. (2011). REM uyku yoksunluğuna bağlı hiperaljezide kanabinoidlerin rolü. Yüksek lisans tezi, Trakya Üniverisitesi.
- [33] Pacher P., Bátkai S., Kunos G. (2006). The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev***3(58)**, 389-462.
- [34] Ottani A., Giuliani D. (2001). HU 210: a potent tool for investigations of the cannabinoid system. *CNS Drug Rev***2(7)**, 131-45.
- [35] Artuç S., Doğan K.H., Demirci Ş. (2014). Uyuşturucu maddelerde yeni trend: sentetik kannabinoidler. *Adli Tıp Bülteni***3(19)**, 198-203.
- [36] Huffman J.W., Dai D., Martin B.R., Compton D.R. (1994). Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Bioorg Med Chem Lett***4(4)**, 563-566.
- [37] Hoyte C.O., Jacob J., Monte A.A., Al-Jumaan M., Bronstein A.C., Heard K. (2012). A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann Emerg Med***4(60)**, 435-438.
- [38] Izzo A.A., Borrelli F., Capasso R., Di Marzo V., Mechoulam R. (2009). Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in pharmacological sciences***30(10)**, 515-527.
- [39] Howlett A.C., Breivogel C.S., Childers S.R., Deadwyler S.A., Hampson R.E. Porrino L.J. (2004). Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology***(47)**, 345-358.
- [40] Di Marzo V., Fontana A., Cadas H., Schinelli S., Cimino G., Schwartz J.C., Piomelli D. (1994). Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature***6507(372)**, 686-691.
- [41] Schmid P.C., Reddy P.V., Natarajan V., Schmid H.H. (1983). Metabolism of N-

- acylethanolamine phospholipids by a mammalian phosphodiesterase of the phospholipase D type. *J Biol Chem***15(258)**, 9302-9306.
- [42] Saario S.M., Savinainen J.R., Laitinen J.T., Jarvinen T., Niemi R. (2004). Monoglyceride lipase-like enzymatic activity is responsible for hydrolysis of 2-arachidonoylglycerol in rat cerebellar membranes. *Biochem Pharmacol.***7(67)**, 1381-1387.
- [43] Dinh T.P., Carpenter D., Leslie F.M., Freund T.F., Katona I., Sensi S.L., Piomelli D. (2002). Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences***16(96)**, 10819-10824.
- [44] Dinh T.P., Freund T.F., Piomelli D. (2002). A role for monoglyceride lipase in 2-arachidonoylglycerol inactivation. *Chem Phys Lipids***1-2(121)**, 149-158.
- [45] Panikashvili D., Simeonidou C., Ben-Shabat S., Hanuš L.B.A., Mechoulam R., Shohami E. An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature***413(6855)**, 527-531.
- [46] Bisogno T. (2008). Endogenous cannabinoids: Structure and metabolism. *J Neuroendocrinol***(20)**, 1-9.
- [47] 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.
- [48] Pacher P., Bátkai S., Kunos G. (2006). The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev***3(58)**, 389-462.
- [49] Hermanns C.M., Kneisel S., Szabo B., Auwärter V. (2013). Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction.***3(108)**, 534-544.
- [50] UNODC, (2013) New York.
- [51] Pertwee R.G. (1999). Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr Med Chem***6**, 635-664.
- [52] Uxmal R., Elisa C.S. (2005). <http://www.elementos.buap.mx/>. Available at: HYPERLINK "<http://www.elementos.buap.mx/num60/pdf/Elem60.pdf>"
- [53] Endsley M.P., Thil R., Choudhry I., Williams C.L., Kajdacsy-Balla A., Campbell W.B., Nithipatikom K. (2008). Expression and function of fatty acid amide hydrolase in prostate cancer. *Int J Cancer***6(123)**, 1318-1326.
- [54] Ligresti A., Moriello A.S., Starowicz K., Matias I., Pisant S., De Petrocellis L., Laezza C., Portella G., Bifulco M., Di Marzo V. (2006). Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther***3(318)**, 1375-1387.
- [55] Ramer R., Merkord J., Rohde H., Hinz B. (2010). Cannabidiol inhibits cancer cell invasion via upregulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases.

*Biochem Pharmacol***7(79)**, 955-966.

- [56] Li J., Daughters R.S., Bullis C., Bengiamin R., Stucky M.W. Brennan J., Simone D.A. (199). The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 mesylate blocks the development of hyperalgesia produced by capsaicin in rats. *Pain***1-2(81)**, 25-33.
- [57] Guindon J., Beaulieu P. (2006). Antihyperalgesic effects of local injections of anandamide, ibuprofen, rofecoxib and their combinations in a model of neuropathic pain. *Neuropharmacol***7(50)**, 814-823.
- [58] Guindon J., De Lean A., Beaulieu P. (2006). Local interactions between anandamide, an endocannabinoid, and ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in acute and inflammatory pain. *Pain***1-2(121)**, 85-93.
- [59] Hohmann A.G., Tsou K., Walker J.M. (1998). Cannabinoid modulation of wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat by spinally administered WIN55,212-2. *Neurosci Lett***3(257)**, 119-122.
- [60] Hohmann A.G., Herkenham M. (1999). Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neurosci***4(92)**, 1171-1175.
- [61] Suplita R.L., Gutierrez T., Fegley D., Piomelli D., Hohmann A.G. (2006). Endocannabinoids at the spinal level regulate, but do not mediate, nonopioid stress-induced analgesia. *Neuropharmacol***3(50)**, 372-379.
- [62] Jayamanne A., Greenwood R., Mitchell V.A., Aslan S., Piomelli D., Vaughan C.W. (2006). Actions of the FAAH inhibitor URB597 in neuropathic and inflammatory chronic pain models. *Brit J Pharmacol***3(147)**, 281- 288.
- [63] Chebolu N.S., Sai P.K., Dushman K.P., Amlipur S., Anil K.K., Balasubramanian S., Vaidya J.R. (2011). Synthesis and biological evaluation of tetrazole containing compounds as possible anticancer agents. *Med Chem Commun***2**, 486-492.
- [64] Collins C.H., Lyne P.M., Grange J.M. (1989). *Microbiological Methods* 6., Butterworths, London.
- [65] Zengin G. (2003). *Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles.*, Clemson University, USA.
- [66] Huffman J.W., Zengin G., Wu, M. J., Lu J.J., Hynd G., Bushell K., Alicia L.S., Thompson B.S., Tartal C., Hurst, D.P., Reggio P. H., Selley D. E., Cassidy, M. P., Wiley J.L., Martin B.R. (2005). Structure-activity relationships for 1-alkyl-3-(1-naphthoyl)indoles at the cannabinoid CB1 and CB2 receptors: steric and electronic effects of naphthoyl substituents. New highly selective CB2 receptor agonists. *Bioorg Med Chem***13**, 89-112.
- [67] HyperChem 7.5 Program. (2002). Hypercube Inc. Toronto, Canada.
- [68] Gary M.L., Donald L., Pavia, George S.K., James R.V. (2008). *Spectroscopy* 4th Edition.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı ve Soyadı: Dürdane ÇANDAR
Uyruğu: T.C.
Doğum yeri ve Tarihi: Mersin, 08.09.1984
Evlilik Durumu: Evli
Email: dcandar@gantep.edu.tr

EĞİTİM BİLGİLERİ

	Mezun olduğu okul	Mezuniyet yılı
Lisans	Çukurova Üniversitesi	2010

YAYINLAR

Uluslararası Bildiriler

1. G.Zengin, **D.Çandar**, H.Zengin, A.Mert, “Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Cannabimimetic Aminoalkylindole Based Quinoline Derivatives,” 1st International Symposium on Secondary Metabolites: Chemical, Biological and Biotechnological Properties,” Pamukkale University, Denizli, Turkey, September 12-15, ISSMET-2011 (2011), P-28, 67.
2. G.Zengin, A.Mert, H.Zengin, **D.Çandar**, “Synthesis, Characterization and Biological Properties of Cannabimimetic Aminoalkylindole Based Naphthylamine Derivatives,” International Symposium on Drug Research and Development “From Chemistry to Medicine”, WOW Topkapı Palace, Antalya, Turkey, May 27-29, DRD 2011 (2011) P-011, 65.