

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
FARMASÖTİK KİMYA
ANABİLİM DALI

1-ARİL-3-FENETİLAMİNO-1-PROPANON HİDROKLORÜR VE
4-ARİL-3-AROİL-1-FENETİL-4-PİPERİDİNOL
KİMYASAL YAPISINA SAHİP BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
ANTİFUNGAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecz. Canan ÖZELGÜL

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. H. İnci GÜL

Yüksek Lisans Tezi

ERZURUM 2008

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİMDALİ YÜKSES LİSANS PROGRAMI

1-ARİL-3-FENETİLAMİNO-1-PROPANON HİDROKLORÜR VE 4-ARİL-3-
AROİL-1-FENETİL-4-PİPERİDİNOL
KİMYASAL YAPISINA SAHİP BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
ANTİFUNGAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecz. Canan ÖZELGÜL

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 27/ 08/ 2008

Tezin Sözlü Savunma Tarihi: 06/ 10/ 2008

Tez Danışmanı : Doç. Dr. İnci GÜL

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Cavit KAZAZ

Jüri Üyesi : Doç. Dr.Ufuk ÖZGEN

Jüri Üyesi : Doç. Dr.Zühal GÜVENALP

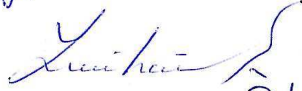
Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr.Fehmi ODABAŞOĞLU

Enstitü Müdürü : Prof. Dr. İsmail CEYLAN













*Tezimi hazırlamamda yardımlarını esirgemeyen
hocam Doç. Dr. H. İnci GÜL' e
sonsuz saygılarımla...*

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	VI
ÖZET	VII
SUMMARY.....	IX
KISALTMALAR VE SİMGELER	XI
TABLOLAR DİZİNİ.....	XIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
SPEKTRUMLAR DİZİNİ.....	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1. 1. FUNGUS VE ANTİFUNGAL AJANLAR	2
1. 1. 1. Selektivite	3
1. 1. 2. Ergosterolün Sentezi Ve Hücredeki Fonksiyonu	3
1. 1. 3. Mantar Hücre Duvarı	4
1. 1. 4. Antifungal İlaçların Tarihçesi Ve Günümüzdeki Mevcut İlaçlar	4
1. 1. 5. Mikoze Enfeksiyon Türleri.....	5
1. 1. 5. 1. Sistemik Mikoze.....	5
1. 1. 5. 2. Subkutan Mikoze.....	5
1. 1. 5. 3. Kutan Mikoze	5
1. 1. 5. 4. Yüzeysel Mikoze.....	5
1. 1. 6. Antifungal İlaçlar	5
1. 1. 6. 1. Kimyasal Yapısına Göre Antifungal İlaçlar Ve Etki Mekanizmaları....	6
1. 1. 6. 1. 1. Polien Yapılı Antifungaller	6
1. 1. 6. 1. 2. Azol Grubu Antifungaller	6
1. 1. 6. 1. 2. 1. İmidazol türevi antifungaller	7

II

1. 1. 6. 1. 2. 2. Triazol türevi antifungaller	8
1. 1. 6. 1. 2. 2. 1. Birinci Kuşak Triazololler	8
1. 1. 6. 1. 2. 2. 2. İkinci Kuşak Triazololler	8
1. 1. 6. 1. 3. Allilamin Türevi Antifungaller	9
1. 1. 6. 1. 4. Ekinokandinler	10
1. 1. 6. 1. 5. Diğerleri	10
1. 2. MANNİCH BAZLARI VE BİYOLOJİK ETKİLERİ.....	12
1. 3. AKTİF KARBON-KARBON ÇİFT BAĞLARINA MİCHAEL KATILMASI	15
1. 3. 1. Michael Katılma Tepkimesinin Mekanizması.....	16
1. 4. İLAÇ TASARLAMADA FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİN ÖNEMİ	17
1. 4. 1. Hammett Korelasyonu	18
1. 4. 2. Hansch Analizi.....	19
1. 4. 3. Dağılım (Partisyon) Katsayısı (P).....	20
1. 4. 4. İyonlaşma Sabiti (Ka)	21
1. 5. İLAÇ TASARLAMADA TOPLİSS YAKLAŞIMI	23
1. 6. SENTEZ TEPKİMELERİ	25
1. 6. 1. Mannich Tepkimesi	25
1. 6. 1. 1. Mannich Reaktifi	28
1. 6. 2. İç Aldol Tepkimesi	29
1. 7. biyoaktivite testi.....	32
1. 7. 1. Antimikrobiyal Aktivite Tayini Amacıyla Kullanılan Biyoaktivite Testleri	
.....	32
1. 7. 1. 1. Dilüsyon Yöntemi.....	32
1. 7. 1. 2. Disk (Agar) Difüzyon Yöntemi	34

2. PLANLANAN ÇALIŞMA VE ÖNEMİ.....	35
2. 1. Giriş	35
2. 1. 1. Çalışmanın Amacı.....	36
2. 2. Sentezlenmesi Planlanan Mono Mannich Bazları	36
2. 3. Sentezlenmesi Planlanan Yarisiklik Mono Mannich Bazları, Piperidinoller	37
2. 3. 1. Bu Çalışmada Planlanan Yapısal Değişiklikler	37
3. DENEYSEL BÖLÜM	39
3.1 KİMYASALLAR VE YÖNTEMLER	39
3. 1. 1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar	39
3. 1. 2. Yöntemler	39
3.2. SENTEZ VE SPEKTRAL BULGULAR	41
3. 2. 1. 3-Fenetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (1)	41
3. 2. 2. 3-Benzoil-4-fenil-1-fenetil-4-piperidinol (2).....	45
3. 2. 3. 3-Fenetilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanon hidroklorür (3)	49
3. 2. 4. 1-Fenetil-3-(4-Metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-4-piperidinol (4).....	53
3. 2. 5. 3-Fenetilamino-1-(4-Metoksifenil)- 1-propanon hidroklorür (5)	57
3. 2. 6. 1-Fenetil-3-(4-Metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-4- piperidinol (6)...	61
3. 2. 7. 3-Fenetilamino -1-(4-Klorofenil)-1-propanon hidroklorür (7)	65
3. 2. 8. 1-Fenetil-3-(4-klorobenzoil)-4-(4-klorofenil)- 4-piperidinol (8).....	69
3. 2. 9. 1-(4-Bromofenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür(9)	73
3. 2. 10. 3-(4-Bromobenzoil)-4-(4-bromofenil)-1-fenetil-4-piperidinol (10)	77
3. 2. 11. 1-(2,4-Diklorofenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür (11).....	81
3. 2. 12. 3-(2,4-Diklorobenzoil)-4-(2,4-Diklorofenil)-1-fenetil-4- piperidinol (12).....	85

3. 2. 13. 3-Fenetilamino 1-(4-nitrofenil)- 1-propanon hidroklorür (13)	89
3. 2. 14. 1-Fenetil-3-(4-nitrobenzoil)-4-(4-nitrofenil) -4-piperidinol hidroklorür (14).....	93
3. 2. 15. 3-Fenetilamino-1-(tiyofen-2-il)-1-propanon hidroklorür (15).....	97
3. 2. 16. 1-Fenetil-3-(tiyofen-2-il-karbonil)-4-(tiyofen-2-il)-4-piperidinol (16)	101
3.3 Biyoaktivite Testi.....	105
4. BULGULAR.....	108
4. 1. MONO MANNİCH BAZLARINA AİT VERİLER (ŞEKİL 15);(1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15)	108
4. 2. YARISİKLİK MONO MANNİCH BAZLARINA, PİPERİDİNOLLERE AİT VERİLER (ŞEKİL 16);(2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16).....	112
4.3. MONO MANNİCH BAZLARININ (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15) VE YARISİKLİK MONO MANNİCH BAZLARININ, PİPERİDİNOLLERİN (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16) ANTİFUNGAL AKTİVİTE BULGULARI.....	117
5. TARTIŞMA	119
5. 1. MONO MANNİCH BAZLARI (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15).....	119
5. 2. YARISİKLİK MONO MANNİCH BAZLARI, PİPERİDİNOLLER (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16)	127
5. 3. Antifungal aktivite çalışmaları.....	134
5. 3. 1 Mono Mannich Bazlarının Antifungal Etkisi (Tablo 9)	134
5. 3. 2. Yarisiklik Mono Mannich Bazlarının, Piperidinollerin, Antifungal Etkisi (Tablo 10)	135

5.4. ANTİFUNGAL AKTİVİTE ÇALIŞMALARININ SONUÇLARININ TÜM BİLEŞİKLERİN ELEKTRONİK VE KİMYASAL YAPILARI GÖZ ÖNÜNDE TUTULARAK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	136
6. KAYNAKLAR	138
7. ÖZGEÇMİŞ	145

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı çok değerli bilgi ve yardımları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. H. İnci GÜL'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı kısmen destekleyen Atatürk Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı'na (Proje No: 2006/96) maddi desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Ayrıca, tezimdeki bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları için Doç. Dr. Cavit KAZAZ' a (Atatürk Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Erzurum), MS spektrumları, Elementel analizler ve sentezlerdeki katkılarından ötürü Dr. Ebru METE' ye (Atatürk Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Erzurum), antifungal aktivite testleri için Prof. Dr. Fikrettin ŞAHİN ve Arş. Gör. Dilşad YURDAKUL'a (Yeditepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, İstanbul), tezimin genel kısmı ile ilgili çevirilerde bana yardımcı olan Ecz. Emre EREN'e, çok değerli yardımlarını ihtiyaç duyduğum her aşamada esirgemeyen ve çalışma ortamımı rahat ve zevkli hale getiren hocalarım Arş. Gör. K. Özden YERDELEN ve Okutman Kaan KÜÇÜKOĞLU'na arkadaşım Ecz. Sinan BİLGİNER'e çok teşekkür ederim.

ÖZET

ÖZELGÜL C. 1-Aril-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür ve 4-aril-3-aroil-1-fenetil-4-piperidinol kimyasal yapısına sahip bileşiklerin sentezi ve antifungal etkilerinin araştırılması, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Erzurum, 2008.

Bu çalışmada aril metil ketonlardan hareketle 1-aril-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür yapısında mono Mannich bazları ve 4-aril-3-aroil-1-fenetil-4-piperidinol yapısında yarışiklik mono Mannich bazları, piperidinol tipi bileşikler sentezlenmiştir. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, UV, IR ve MS ile doğrulanmış, saflık düzeyleri Elementel analizlerle belirlenmiştir.

Sentezlenen 16 adet bileşiğin antifungal etkileri 7 adet bitki patojeni, 3 adet insan patojeni fungusa karşı test edilmiştir. Bileşiklerin Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) agar dilüsyon yöntemi ile (6.25- 200 µg/ml) saptanmıştır. Bitki patojeni funguslar; *Rhizoctonia soloni*-2001, *Fusarium oxysporium* CE1, *Sclerotinia sclerotiorum*-FD3, *Aspergillus* spp., *Alternaria alternata* FS2002, *Macrophamina phaseoli* CE4, *Botrytis cinerea* MFD3, insan patojeni funguslar; *Microsporum canis*-AÖ5, *Candida albicans* EA-07, *Candida parapsilosis* EA-08 dir. Nistatin; *Rhizoctonia soloni*-2001, *Sclerotinia sclerotiorum*-FD3, *Sclerotinia sclerotiorum*-FD3, *Aspergillus* spp., *Alternaria alternata* FS2002, *Macrophamina phaseoli* CE4, *Microsporum canis*-AÖ5'e karşı, Itrakanzol; *Candida parapsilosis* EA-08'e karşı referans antifungal bileşikler olarak kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin hiçbiri *Fusarium oxysporium* CE1, *Botrytis cinerea* MFD3, *Candida albicans* EA-07'a karşı etkili bulunmamıştır. Mono Mannich bazları **5, 7, 9, 11, 13** bitki patojenlerine, **1, 3, 7, 9, 11, 13, 15** insan patojenlerine karşı etki

gösterirken, yarısiklik mono Mannich bazlarından **8, 12, 14** bitki patojenlerine ve **2, 8, 16** insan patojenlerine karşı etkili bulunmuştur .

Bu çalışmanın sonuçları fenil halkasının tiyofenle değişiminin, bileşiklerin elektronik yapısındaki değişikliklerin (asetofenon ve p-süstitüe asetofenonlar kullanılarak) bileşiklerin antifungal etkisini yönlendirmede pek etkisi olmadığı, kimyasal yapının mono Mannich bazı olduğu bileşiklerin analogu piperidinollere kıyasla biraz daha iyi olabileceğini düşündürmüştür (Söz konusu durumları karşılaştırmanın mümkün olabileceği bileşikler ve mikroorganizmalar üzerinde değerlendirilmiştir).

Çalışılan bileşikler içinde en yoğun antifungal etki spesifik olarak *Microsporum canis*'e karşı gözlenmektedir. Üstelik bu mikroorganizmaya karşı referans bileşik nistatin de çalışılan konsantrasyon aralığında etkili bulunmamıştır. **1, 2, 3, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 16** nolu bileşikler insan patojeni *Microsporum canis*'e karşı antifungal etkili yeni bileşikler geliştirmede model bileşikler olarak seçilebilir. Ayrıca bitki patojeni *Aspergillus spp*'e karşı referans bileşik nistatine eşit aktivite gösteren bileşikler **13** ve **14** zirai problemlerin çözümünde etkili olabilecek yeni bileşikler geliştirmede model bileşikler olarak göz önünde bulundurulabilir.

Anahtar Kelimeler: Mannich bazları, Piperidinol, Antifungal, MİK, Sentez

SUMMARY

ÖZELGÜL C. Syntheses of the compounds with chemical structure of (1-Aryl-3-phenethylamino-1-propanone hydrochloride and 4-aryl-3-aroyl-1-phenethyl-4-piperidinol and evaluation of their antifungal activity. Ataturk University Health Sciences Institute MS Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Erzurum, 2008

In this study, mono Mannich bases with chemical structure of (1-aryl-3-phenethylamino-1-propanone hydrochloride and semi-cyclic mono Mannich bases which are piperidinol type compounds with chemical structure of (4-aryl-3-aroyl-1-phenethyl-4-piperidinol) were synthesized starting from aryl methyl ketones. Chemical structures of the compounds were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR, UV, IR and MS, and their purity levels were determined by Elemental analysis.

Antifungal effects of the 16 compounds synthesized were tested against 7 types of fungi pathogenic in plants and 3 types fungi patonegic in humans. Minimal inhibition concentration (MIC) of the compounds were determined by agar dilution (6.25-200 $\mu\text{g/ml}$) method. The fungi, which are pathogenic in plants, used were: *Rhizoctonia soloni*-2001, *Fusarium oxysporium* CE1, *Sclerotinia sclerotiorum*-FD3, *Aspergillus* spp. *Alternaria alternata* FS2002, *Macrophamina phaseoli* CE4, *Botyris cinerea* MFD3. The fungi, which are pathogenic in humans, used were: *Microsporium canis*-AÖ5, *Candida albicans* EA-07, *Candida parapsilosis* EA-0. The reference antifungal compounds were Nistatin and Itrakanazol: Nistatin against *Rhizoctonia soloni*-2001, *Sclerotinia sclerotiorum*-FD3, *Sclerotinia sclerotiorum*-FD3, *Aspergillus* spp, *Alternaria alternata* FS2002, *Macrophamina phaseoli* CE4, *Microsporium canis*-AÖ5, and Itrakanazol against *Candida parapsilosis* EA-08.

None of the compounds synthesized were found to effective against *Fusarium oxysporium* CE1, *Botrytis cinerea* MFD3, and *Candida albicans* EA-07. Of the mono Mannich bases compounds **5**, **7**, **9**, **11**, and **13** were effective against fungi pathogenic in plants, while mono Mannich bases **1**, **3**, **7**, **9**, **11**, **13**, and **15** were effective against fungi pathogenic in humans. On the other hand, of the semi-cyclic mono Mannich bases compounds **8**, **12**, and **14** were effective against fungi pathogenic in plants, while semi-cyclic mono Mannich bases **2**, **8**, and **16** were effective against fungi pathogenic in humans.

The results of this study suggested that the changes in the electronic structures of the compounds (by using acetophenone and p-substituted acetophenones) and replacement of the thiphenene ring with the phenyl ring do not affect the antifungal activity, and the compounds with the chemical structure of mono Mannich base have better activity than their analogue piperidinols.

The most potent antifungal activity was determined against *Microsporium canis*. Furthermore, the reference compound nistatin was not effective against *Microsporium canis* in the concentration range studied. Compounds **1**, **2**, **3**, **7**, **8**, **9**, **11**, **13**, **15**, and **16** can serve as model compounds to develop new antifungal drugs against *Microsporium canis*, which is pathogenic in humans. In addition, compounds **13** and **14** with equal antifungal activity of the reference drug, nistatin, against *Aspergillus* spp, which is pathogenic in plants, may serve as model compounds to develop new antifungal agents needed to solve agricultural problems.

Key words: Mannich bases, Piperidinol, Antifungal, MIC, Synthesis.

KISALTMALAR VE SİMGELER

$^1\text{H NMR}$: ^1H Nükleer Manyetik Rezonans
MS	: Kütle Spektroskopisi
İ.V.	: İntravenöz
Ka	: İyonlaşma Sabiti
σ	: Hammett Değişmezi
π	: Hansch Süstitüent Değişmezi
RS⁻	: Dissosiyе Olmuş
RSH	: Dissosiyе Olmamış
QSAR	: Nicel Yapı-Etki İlişkisi (Quantitative Structure Activity Relationship)
MIK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
μg	: Mikrogram
ml	: Mililitre
İ.T.K.	: İnce Tabaka Kromatografisi
UV	: Ultraviyole
IR	: Infrared
CDCl_3	: Dötero kloroform
NaOH	: Sodyum hidroksit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
Hz	: Hertz
$^{13}\text{C NMR}$: ^{13}C Nükleer Manyetik Rezonans
MA	: Molekül Ağırlığı
d	: Dublet
t	: Triplet

m	: Multiplet
j	: Jiromanyetik Etkileşim Sabiti
s	: Singlet
brs	: Broad signet
nm	: Nanometre
cm	: Santimetre
dd	: Dublet Dublet
qd	Guasi Dublet

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1 Mono Mannich Bazlarının (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15) UV, IR ve MS Verileri	108
Tablo 2 Mono Mannich Bazlarının (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15) ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Verileri	109
Tablo 3 Mono Mannich Bazlarına (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15) ait Elementel Analiz Sonuçları	110
Tablo 4 Mono Mannich Bazlarının, 1-Aril-3-fenetilamino-1- propanon hidroklorür, (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15), Deneysel Verileri	111
Tablo 5 Yarisiklik Mono Mannich Bazlarının, Piperidinollerin, (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16) UV, IR ve MS Verileri	112
Tablo 6 Yarisiklik Mono Mannich Bazlarının, Piperidinollerin, (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16) ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Verileri	113
Tablo 7 Yarisiklik Mono Mannich Bazlarının, Piperidinollerin, (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16) Elementel Analiz Sonuçları	115
Tablo 8 Yarisiklik Mono Mannich Bazlarının, 4-Aril-3-aroil-1- fenetil-4-piperidinollerin , (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16) , Deneysel Verileri	116
Tablo 9 Bileşiklerin Antifungal Aktivitelerini Belirten MİK Değerleri (µg/ml)	118
Tablo 10 Reaksiyon Koşullarının Optimizasyonu	124

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1 Örnek Bir Mannich Bazı	12
Şekil 2 Mannich Bazlarında N ⁺ -- O ⁻ Etkileşimi veya H Bağı Oluşumu	13
Şekil 3 Michael Katılma Tepkimesinde Rezonans Yapı	16
Şekil 4 Dissosiyasyonun Michael Katılma Mekanizması	16
Şekil 5 Nondissosiyasyonun Michael Katılma Mekanizması	17
Şekil 6 İlaç Tasarlama Topliss Yaklaşımını Açıklayan Karar Ağacı	24
Şekil 7 Monoaminometilasyon Sonucu Oluşan Mono-Mannich Bazı	25
Şekil 8 Diaminometilasyon Sonucu Oluşan <i>Bis</i> -Mannich Bazı	25
Şekil 9 Halkalaşmış Mannich Bazı	26
Şekil 10 Sikloheksanonun Asit Katalizli Aminometilleme Tepkime Mekanizması	27
Şekil 11 Sikloheksanonun Baz Katalizli Aminometilleme Tepkime Mekanizması	27
Şekil 12 Mannich Reaktifinin Oluşumuna Ait Tepkime Mekanizması	29
Şekil 13 Aldol Tepkime Mekanizması	30
Şekil 14 Bazik Piperidinol Türevlerinin Oluşumu İçin Önerilen Tepkime Mekanizması	31
Şekil 15 Sentezlenmesi Planlanan Mono Mannich Bazları (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15)	36
Şekil 16 Sentezlenmesi Planlanan Yarısiklik Mono Mannich Bazları, Piperidinoller (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16)	37-116

Şekil 17	3 Nolu Mono Mannich Bazının Kimyasal Yapısı	125
Şekil 18	4 Nolu Yarısiklik Mono Mannich Bazının, Piperidinol Bileşğinin, Kimyasal Yapısı	132

SPEKTRUMLAR DİZİNİ**Sayfa**

Spektrum No 1. 1 Kodlu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	43
Spektrum No 2. 1 Kodlu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	44
Spektrum No 3. 2 Kodlu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	47
Spektrum No 4. 2 Kodlu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	48
Spektrum No 5. 3 Kodlu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	51
Spektrum No 6. 3 Kodlu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	52
Spektrum No 7. 4 Kodlu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	55
Spektrum No 8. 4 Kodlu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	56
Spektrum No 9. 5 Kodlu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	59
Spektrum No 10. 5 Kodlu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	60
Spektrum No 11. 6 Kodlu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	63
Spektrum No 12. 6 Kodlu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	64
Spektrum No 13. 7 Kodlu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	67
Spektrum No 14. 7 Kodlu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	68
Spektrum No 15. 8 Kodlu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	71
Spektrum No 16. 8 Kodlu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	72
Spektrum No 17. 9 Kodlu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	75
Spektrum No 18. 9 Kodlu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	76
Spektrum No 19. 10 Kodlu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	79
Spektrum No 20. 10 Kodlu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	80

Spektrum No 21. 11 Kodlu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	83
Spektrum No 22. 11 Kodlu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	84
Spektrum No 23. 12 Kodlu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	87
Spektrum No 24. 12 Kodlu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	88
Spektrum No 25. 13 Kodlu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	91
Spektrum No 26. 13 Kodlu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	92
Spektrum No 27. 14 Kodlu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	95
Spektrum No 28. 14 Kodlu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	96
Spektrum No 29. 15 Kodlu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	99
Spektrum No 30. 15 Kodlu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	100
Spektrum No 31. 16 Kodlu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	103
Spektrum No 32. 16 Kodlu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	104

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son zamanlarda tüm dünyada mantar enfeksiyonlarında özellikle *Candida* ve *Aspergillus*ların enfeksiyonlarında ciddi bir artış gözlenmiştir. Bunun en önemli nedenlerinden biri immunosupresif kişilerin sayısındaki artıştır. Bu durum; HIV, ilik ve organ transplantasyonu, kanser gibi durumlarda kullanılan immun sistem baskılayıcı ilaçlardan kaynaklanmaktadır. İmmun sistemi baskılanmış kişilerde inatçı, yaşamı tehdit eden mikotik enfeksiyonlar kolayca gelişir. Hastaların yaşamını kurtarabilmek için tedaviye hemen başlamayı sağlayacak hızlı teşhis önemlidir. Tedavide genellikle mevcut antifungal ilaçlar kullanılır. Kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişimi en önemli problemlerdendir. Zira antifungal tedavi uzun zaman alan, uzun süre ilaç kullanımını gerektiren bir sorundur. Bazen rezistans gelişimini engellemek için ilaç kombinasyonları oluşturulur. Bununla birlikte antifungal etkili, mevcut ilaçlara üstünlüğü olan yeni bileşiklere ihtiyaç vardır. Bu, bazen mevcut ilaç moleküllerini modifiye etmeye çalışarak ya da hedef yörelere uygun yeni ilaçlar tasarlanıp geliştirilerek mümkün olur.

Fungal problemler zirai alanda da baş gösterir. Bitki patojenleri bitkide solgunluk, yanma, çürümeye yol açar. Bu gibi sorunlar ürünün kalite ve verimini düşürür. Ürünün maliyetini arttırır ve ekonomiye zarar verir.

Yukarıda sayılan nedenlerle söz konusu problemlerin çözümüne yönelik olarak, antifungal etkili yeni bileşiklerin geliştirilmesine acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Bu gereksinimin kısmen de olsa karşılanması çalışmamızın temel amacını oluşturmaktadır.

1. 1. FUNGUS VE ANTİFUNGAL AJANLAR

Mantarlar ökaryotik organizmalardır ve çok çeşitlidirler ¹. Yaygın olarak bulunurlar. Hücre fonksiyonları bitki ve hayvan hücrelerinininkine oldukça benzerdir. Bilinen hücre fonksiyonları sayesinde fungal hastalıklarda seçici, güvenli ve etkili bir kemoterapötik iyileşme sağlanabilir. Bütün kemoterapilerde olduğu gibi fungal enfeksiyonlarda kullanılan antifungal ilaçlarda da kar-zarar oranı vardır ².

Antifungallerin uzun süredir kullanıldığı alanların başında deri enfeksiyonları gelir (saç kepeği, atlet ayak, ayak tırnağı enfeksiyonları gibi). Bu enfeksiyonlar sağlıklı bireylerde de gözlenir. Deri enfeksiyonları önemsiz gözükmesine rağmen tamamen yok etmek oldukça problemlidir. Tedavileri haftalar hatta aylar sürer.

İnsanların büyük çoğunluğu funguslarla enfekte olduğu halde mikozlar daha çok immün sistemin zayıf olduğu hallerde veya fungusların gelişimini arttıran şartlara uzun süre maruz kalındığında görülürler. Çok ciddi olan ve çok az sıklıkla ölümlerle izlenen fungal enfeksiyonlara sistemik mikozlar yol açarlar. İnvazif fungal enfeksiyonların sağlıklı immün sistemli hasta ile baskılanmış immün sistemli hastalardaki popülasyonları oldukça farklıdır. Özellikle son yıllarda baskılanmış immün sistemli hastaların popülasyondaki oranları oldukça hızlı bir artış göstermiştir ^{3,4}. Buna bağlı olarak da yaşamı tehdit eden fungal enfeksiyonlar dramatik bir şekilde artmıştır. Bir örnek verilirse; Ulusal Nazakomiyal Enfeksiyonları Gözetim Sistemi, Amerika'da 1980- 1989 yılları arasında kandida enfeksiyonlarının kan örneklerindeki artışının % 487 olduğunu bildirmiştir ⁵.

İmmunosupresif hastalarda fungal enfeksiyonlardaki artış üç nedene bağlanmıştır:

i-Transplant teknolojisindeki artış.

ii- İmmün sistemin anahtar hücrelerini hızlı bir şekilde öldüren kemoterapötik ajanlar.

iii- AIDS pandemisinin yayılma hızı

1. 1. 1. Selektivite

Antifungaller üzerinde yapılan yararlı klinik araştırmalar fungusların bir ökaryotun içinde diğerini öldürmek üzere ve sistemik mikozlarda bile memelilere minimum toksisite verecek ajanlar kullanılarak başarılı sonuçlar elde edilebileceği bildirilmiştir.

Antifungal ajan geliştirilirken selektif etki elde edebilmek için gözönünde bulundurulması gereken şey, mantarlar ve yüksek ökaryotlar arasındaki hücresel farklardır. Bunlar, hücre membranının bileşimi ve fungal hücre duvarının mimarisidir^{1,5}.

1. 1. 2. Ergosterolün Sentezi Ve Hücredeki Fonksiyonu

Hemen hemen bütün patojenik mantarlardaki başlıca sterol ergesteroldür. Ergesterol memelilerin hücrelerindeki kolesterole birkaç yapısal nokta dışında oldukça benzer yapı gösterir.

Ergesterol sentezinin başlangıç noktası skualendir. Skualen; skualen epoksidaz ile skualen epoksite oradan da lanesterole ve çeşitli kademelerden sonra ergesterole dönüşür. Bu sentez zinciri ile memelilerin kolesterol sentez zinciri arasında birçok benzerlik gösteren sentez basamakları vardır. Ergesterol sentezi ile ilgili olan basamakların tüm mantar türlerinde aynı olmadığını ve diğer bir deyişle herbir mantar türü için tek sentez yolağının olmadığını bilmek gerekir¹.

Ergesterol mantar hücresinin kuru ağırlılığının %10 unu oluşturur. *Sacromyces cerevisae* gibi uygun model organizma üzerinde vekil sterollerle organizmayı yetiştirmek amaçlı yapılan çalışmalar, bir mantarın hayatta kalması için çeşitli yolların bulunduğunu göstermiştir. Sterollerin sparking (hızlı çoğaltma), Critical domain (kritik bölge), Domain (bölge), Bulk (genişlemek) gibi dört farklı fonksiyonu vardır.

1. 1. 3. Mantar Hücre Duvarı

Mantar hücre duvarı, hücre membranının dışındaki kompleks bir yapıdır. Organizmanın büyüme sırasında osmotik basınca karşı varlığını sürdürmesi için hücre duvarı gereklidir. Yüksek miktarda polisakkarit içerir. Patojenik mantarlarda memeli hücrelerine adezyonu hücre duvarı kolaylaştırır. Hiçbir memeli hücresinde hücre duvarı benzeri yapı yoktur. Mantarı hedeflemede ve öldürmede bu özellik klinik olarak değerlendirilmektedir. β laktamlar gibi klinik olarak başarılı antibakteriyel ajanların mantarlar üzerinde antifungal potansiyellerinin bulunduğu anlaşılmıştır ⁶.

Mantar hücre duvarının bileşimi türlere göre farklılık göstermekle birlikte genel olarak glukanlar, kitin ve mannoproteinlerden oluşur. Kitin ve glukan fibrilleri yapı iskeletini oluştururken, mannoproteinler hücre duvarının porozitesinden ve hidrofobisitesinden sorumludur. Mantar hücre duvarının yaklaşık % 60'ını oluşturan glukanlar yaklaşık 1500 monomer üiteden oluşan β -1,3- , α -1,3- ve β -1,6- glukoz polimerlerini içerir. Glukanlar yeni hücre duvarının oluşumu için gereklidir. Kaspofungin β -1,3-glukan sentetazın inhibitörü olarak invazif aspergillozde kullanılır. Mannoproteinler hücre duvarının yaklaşık olarak % 40'ını, kitin ise % 2 sini oluşturmaktadır.

1. 1. 4. Antifungal İlaçların Tarihçesi Ve Günümüzdeki Mevcut İlaçlar

Antifungal ilaçların bazıları uzun süredir bilinmekle birlikte çoğu son zamanlarda bulunmuştur. 1950' li yıllara kadar iyot, fenol türevleri, salisilik asit ve türevleri, benzoik asit gibi asitler kullanılıyordu. 1951 yılında hem oral hem de topikal etkili polien yapılı olan Nistatin'in, 1956'da polien yapılı Amfoterisin B'nin bulunması sistemik mikozların tedavisinde dönüm noktası olmuştur. 1957 yılında sitostatik bir madde olan Flusitozin, fungal tedavide kullanılmaya başlanmıştır. 1958'de yüzeysel

mikozların tedavisinde kullanılabilecek oral antifungal olan Griseofulvin bulunmuştur. 1969'da imidazol türevlerinden Klatrimazol ve Mikanazol, 1977'de Ketakonazol ve 1980'lerde Flukanazol ve İtrakanzol piyasaya sürülmüştür^{1,2}.

1. 1. 5. Mikoz Enfeksiyon Türleri

Mikozlar genelde dört grup altında incelenir:

1. 1. 5. 1. Sistemik Mikozlar

İç organları etkilerler. Geniş yayımlı olup, birçok dokuyu tutarlar. Aspergillozis, blastomikozis, koksidiyomikozis, kriptomikozis, histoplazmozis, fikomikozis olarak tanımlanır. Doku tahripleri sonucu ölüme yol açabilirler.

1. 1. 5. 2. Subkutan Mikozlar

Kemik, bağ dokusu, cilt ve subkutan dokuları tutarlar. Sıklıkla çeşitli şekil bozukluklarına yol açarlar ve bazen öldürücüdürler. Bu gruptaki hastalıklar; kromomikozis, maduramikozis ve sporotrikozistir.

1. 1. 5. 3. Kutan Mikozlar

Epidermis ve onun uzantıları olan saç ve tırnaklarda görülür. Bu grupta görülen hastalıkların başlıcaları; Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea capitis'dir.

1. 1. 5. 4. Yüzeysel Mikozlar

Saç ve epidermin yüzeysel tabakasını tutarlar. Başlıcaları; Black piedra, Tinea nigra, Tinea versicolor ve White piedra'dır.

1. 1. 6. Antifungal İlaçlar

Mikozlar antifungal ilaçlarla tedavi edilirler. Bunun yanında tedavi planlanırken enfekte fungusun türü ve hastanın immün durumunun iyi bilinmesi gerekir. Genelde tedavi uzun sürer.

1. 1. 6. 1. Kimyasal Yapısına Göre Antifungal İlaçlar Ve Etki Mekanizmaları

1. 1. 6. 1. 1. Polien Yapılı Antifungaller

Amfoterisin B, polien antifungallerin tipik örneği olup, invazif enfeksiyonlarda kullanılan ilk sistemik ajandır. Amfoterisin B, *Streptomyces nodus*'dan 1955 yılında Gold ve arkadaşlarınca üretilmiştir. Diğer önemli ilaç ise, Nistatin'dir.

Polienler mantar hücre zarının hassas sterolü olan ergesterole bağlanarak etki gösterirler. Hücrede ergesterolün yapısını bozarak hücre içeriğinin, sodyum, potasyum ve hidrojen iyonlarının dışarı çıkmasına neden olurlar. Böylece hücre bütünlüğü bozulur ve hücre ölümü gerçekleşir. Amfoterisin B, mantar hücre bileşenlerine memeli hücrelerindeki kolesterole nazaran yaklaşık olarak 10 kat daha güçlü bir şekilde bağlanır.

Polienlerin, özellikle de Nistatin'in memeli hücrelerine toksisitesi fazladır. Klinik olarak polienlerin kullanımı sınırlıdır. Nefrotoksisiteye yol açarlar. Bu durum, glomerular filtrasyonun azalması, buna bağlı olarak; düşen üre konsantrasyonu; böbrekten sodyum ve potasyum iyonlarının kaybı ve gelişen renal tubüller asidozudur. Amfoterisin B anemi, hipokalemi ve nefrotoksisiteye yol açar. Eritropoetin sentezini düşürür. Beyin ve omuriliğe Amfoterisin B'nin oral absorpsiyonu çok düşüktür, yalnızca İ.V. olarak kullanılır. Beyin-omurilik sıvısına geçişi azdır. Amfoterisin B'nin nefrotoksik yan etkilerini azaltmak için lipit tabanlı bazı formülasyonları geliştirilmiştir^{7,8}. Nistatinin de lipit formları üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

1. 1. 6. 1. 2. Azol Grubu Antifungaller

Azol grubu taşıyan antifungalleri de kendi içinde imidazol türevi olanlar ve triazol türevi olanlar şeklinde iki sınıfta toplayabiliriz. Triazolleri de kendi içinde birinci ve ikinci kuşak diye sınıflandırmamız mümkündür.

A) İmidazol türevi antifungaller

Ketakonazol ve Mikonazol.

B) Triazol türevi antifungaller

Birinci Kuşak Triazoller: Flukonazol ve İtrakonazol

İkinci Kuşak Triazoller: Vorikonazol ve Posakonazol

Klotrimazol klinik olarak kullanılan ilk azol olup 1958'de tanıtılmıştır. Sonra 1969'da Mikonazol bulunmuştur. 1980'lerin sonuna doğru Ekonazol ve 1981'de ise Ketakonazol bulunmuştur. Ketakonazol sistemik mikozda kullanılan ilk azoldür. 1991'de Flukonazol ve İtrakonazol bulunmuştur ¹.

Azollerin hepsi yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda kullanılan üstün sınıf antifungallerdir. Bu nedenle de yeni çeşitleri geliştirilmektedir. Azoller antifungal etkilerini mantar hücre zarındaki ergosterol sentezinde lanesterolün 14 nolu karbonunda gerçekleşen 14 α -demetilasyon basamağını önleyerek gerçekleştirdikleri rapor edilmektedir¹. Buna bağlı olarak sterol fonksiyonları durur ve hücre zarının işlevi bozulur.

Azollere direnç gelişimi, sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanımının artışı ile önemli bir problem olmuştur. Daha çok kandida türlerinde direnç gelişimi gözlenmektedir.

1. 1. 6. 1. 2. 1. İmidazol türevi antifungaller**Ketokonazol**

Sentetik bir dioksolon imidazol türevidir. Mantar hücre zarındaki ergosterol sentezinde sitokrom P450'ye bağımlı 14 α -demetilasyon basamağını önleyerek hücre zarının işlevini bozar. Kandidalar, sistemik mantar etkenleri ve dermatofitlere etkili bir ilaçtır.

Mikonazol

Sentetik bir fenetil imidazol türevidir. Ketakonazol benzeri etki gösterir. Oral emilimi iyi değildir.

Ayrıca imidazol bileşiklerinden Bifonazol dermatofitlerin, İzokonazol vajinal kandidozun, Ekonazol, Tiyokonazol ve Klotrimazol hem dermatofitlerin hem de kandidaların tedavisinde kullanılır⁵.

1. 1. 6. 1. 2. 2. Triazol türevi antifungaller

1. 1. 6. 1. 2. 2. 1. Birinci Kuşak Triazoller

Flukonazol

Mantar hücre zarındaki ergosterol sentezinde sitokrom P450'ye bağımlı 14 α -demetilasyon basamağını önleyerek etki gösterir. Ergosterol yerine metilenmiş sterollerin birikimi hücre zarı fonksiyonlarını bozar. Geniş spektrumlu bir antifungaldir. Aspergilluslara ve zigomikoza etkisi yoktur.

İtrakanozol

Etki mekanizması Flukonazol'e benzer. Ancak itrakanozol sistemik mantar, kandida ve kriptokok infeksiyonları yanında Aspergillus, malessezia ve dermatofit türlerine de etkilidir.

1. 1. 6. 1. 2. 2. 2. İkinci Kuşak Triazoller

Vorikonazol ve **Posakonazol** maya (*Cryptococcus neoformans*) ve küf (*Aspergilluscedosporium* ve *Fusarium* species) mantarlarına karşı genişletilmiş spektrumlara sahip yeni geliştirilmiş ikinci kuşak triazollerdir. FDA'dan onay almıştır. Vorikonazol Flukonazola dirençli kandida türlerine karşı aktif ise de çapraz resistans gözlenebilmektedir. Posakonazol Mayıs 2007'de lisans almış yeni bir antifungaldir. Henüz Türkiye'de preparatları yoktur. Mevcutların en geniş spektrumlusudur.

Flukonazole karşı çapraz direnç çok yaygın değildir. Posakonazol klinik olarak zygomycete mantarlarına karşı etkili tek azol bileşimidir. Her iki ilacın da oral preparatları mevcuttur^{1,9-11}.

Vorikonazol, önemli patojenleri içeren geniş mantar çeşitlerine karşı etkili aktivite gösterir⁹⁻¹¹. *Aspergillus* türlerine İtrakonazolden daha etkilidir. Ayrıca *Candida albicans* için posakonazol ve ravukonazolle karşılaştırılabilir. Bununla birlikte *Candida glabrata*'ya diğerlerinden daha etkilidir. Vorikonazol nötropenili ve inatçı ateşle seyreden hastalıklarda kaba antifungal tedavide Amfoterisin B preparatlarına alternatif olarak gösterilmektedir¹². Posakonazolün *in vitro* aktivitesi Vorikonazol ve Ravukonazole göre daha dardır⁹. Özellikle faz III klinik denemelerinde hayvan modellerinde nadir görülen patojenleri de içeren çok çeşitli enfeksiyonları etkilemiş olduğu gösterilmiştir^{13,14}. Ravukonazolün *in vitro* aktivitesi ve spektrumu Vorikonazol ve Posakonazole göre daha dardır^{9,15,16}.

1. 1. 6. 1. 3. Allilamin Türevi Antifungaller

Terbinafin

Hem fungustatik hem de fungusidik özelliğindedir. Skualen epoksidaz inhibitörü olarak işlev görerek ergosterol sentezini inhibe eder ve hücre zarının işlevini bozar¹⁷. Dermatofitlere oldukça etkili olup, kandida türleri üzerinde fungustatik ya da fungusidik etkilidir¹⁸. Klinik olarak Terbinafine rezistans henüz kaydedilmemiştir. Oral Terbinafin sonrası oluşan yan etkiler hafif ve geçicidir.

1. 1. 6. 1. 4. Ekinokandinler

Klinik olarak üç önemli ekinokandisin vardır ¹. Bunlar **Kaspofungin, Mikafungin, Anidulafungin**'dir. Ekinokandinler, mantar hücre duvarının temel yapı taşı olan glukanoları sentezleyen 1,3- β glukanol sentetaz enzimini yarışmasız olarak inhibe ederler.

Kandinlerden Kaspofungin 2001 yılında invazif aspergillozide Amfoterisin, polienler veya İtrakanzolle çözülemeyen tedavilerde başarı sağlamıştır. Kandinlerin azole dirençli *Candida* ve *Aspergillus* türlerine karşı etkin aktiviteleri vardır. Yan etkiler çok azdır ve genelde histamin salınım reaksiyonları ile ilgili olarak gözlenen rahatsızlıklarla birlikte ateş ve raştır. Yan etkilerinin minimal olmasının nedeni mantar hücre duvarına spesifik olan glukana etki etmelerindedir. Memelilerde glukanol yoktur. Kaspofungin mukozal ve sistemik kandidiyazis tedavisinde geleneksel Amfoterisin B kadar etkilidir. Aynı zamanda invazif Aspergillozis kurtarma tedavisinde de etkilidir. Fakat küf enfeksiyonlarının primer tedavisinde kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmaktadır. Beyin-omurilik sıvısına geçişi düşük olmasına rağmen dokulara geçişi iyidir. Kaspofunginin İ.V. formu mevcuttur.

1. 1. 6. 1. 5. Diğerleri

5-Florositozin (Flusitozin)

Florlu pirimidin olan 5-Florositozin, sitozin permeaz aracılığı ile hücre içine girer. Yine aynı enzim tarafından 5-florositozini antikanser ajan 5-florourasile ve sonra da 5-florouradilik asite çevirilir. Bu bileşik RNA ile birleşerek, RNA'daki urasilin yerine geçer ve protein sentezini bozar. 5-Florositozin timidilat sentetazı inhibe ederek DNA sentezini önler. 5-Florositozin özellikle *Candida* türleri ve *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* ve *Cladosporum* türlerine de etkilidir. Aslında 1957'de antineoplastik ajan olarak tasarlanmıştır. Fakat 1968'de derin Kandida ve kriptokokal enfeksiyonlarda

kullanılmaya başlanmıştır. Flusitozin Amfoterisin B ile kombine edilerek etkili bir şekilde kriptokokal menenjitte ve kandida türlerinin enfeksiyonlarında kullanılır. Bu şekilde Amfoterisin B'nin dozu azaltılmış olur. Oral alınan 5-Florositozin'in, tümüne yakını gastrointestinal kanaldan emilir¹.

Griseofulvin

Bir kısım penisillium türü tarafından üretilen ve eskiden beri kullanılan önemli bir antifungaldir. İlk defa 1939'da doğal olarak izole edilmiştir. 1958'de deri ve tırnak enfeksiyonlarında kullanılan oral ajan olarak karşımıza çıkmıştır. Limitli etkisine, istenmeyen yan etkilere (başağrısı gibi) ve terapötik rejimin 12 ay sürmesine rağmen Griseofulvin, yerini Terbinafin ve İtrakanzol alana kadar yıllarca kullanılmıştır. Dermatofitlerin tedavisinde ağızdan alınarak kullanılan ilk antifungaldir. Antifungal etkinliğini hücre bölünme faaliyetlerini inhibe edip fungustatik etki göstererek yapar¹⁹. Mantar hücrelerinin mikrotübüler proteinlerine bağlanmak sureti ile mitozu baskılar. Sadece dermatofit türlerine etkilidir. Direnç ve tedavi başarısızlığı söz konusu değildir. Lipofilik yapıda olup yağlı yemeklerle alınması emilimini artırır.

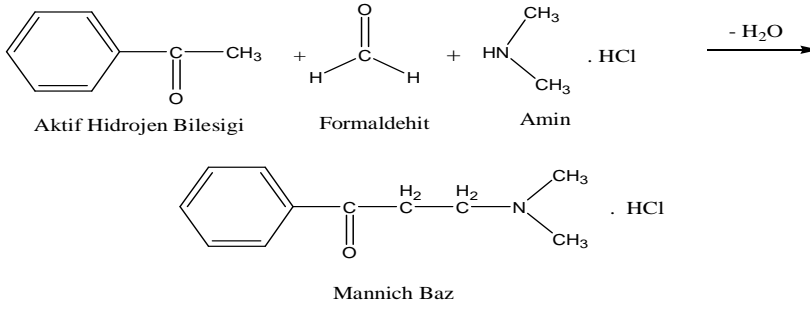
Tiyokarbamatlar: En önemli üyesi Tolnaftat'tır. Dermatofitlere etkilidir²⁰.

Morfolinler: 1970'lerde keşfedilen Amorolfen ve Fenpropimorf tırnak enfeksiyonları gibi bazı topikal durumlarda kullanılmıştır.

Ayrıca *in vitro* olarak antifungal etkinlik gösteren birçok doğal ya da sentetik madde vardır. Fakat yalnızca birkaçı üzerine medikal gelişim programına odaklanılmıştır. Bunlar; Polioksinler ve Nikkomisinler, Aureobasidinler, Sordarinler, Pradimisinler ve Benanomisinler, N-Miristoil Transferaz inhibitörleri ve Fungal Efflux Pompası inhibitörleridir.

1. 2. MANNİCH BAZLARI VE BİYOLOJİK ETKİLERİ

Mannich bazları, genellikle aktif hidrojen atomu içeren bir bileşik, formaldehit ve bir sekonder amin arasındaki reaksiyon sonucu oluşurlar ²¹ Mannich bazlarının sitotoksik²²⁻⁴⁰, antineoplastik^{41,42}, antimikrobiyal^{41,43-49}, antikonvülzan⁵⁰⁻⁵⁵, antienflamatuvar⁵⁶⁻⁵⁸, antimalaryal^{59,60}, antiviral⁶¹ etki gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri rapor edilmiştir.



Şekil 1 Örnek Bir Mannich Bazı

Mannich bazları *in vivo* veya *in vitro* koşullar altında deaminasyona uğramak suretiyle biyoaktif α,β -doymamış ketonları verirler^{49,62}. α,β -Doymamış ketonlar antineoplastik aktivitelerini hücre nükleofillerini β -tiyoeterleri vermek üzere alkillemek suretiyle gerçekleştirirler⁶³. Bu nedenle bu tip bileşiklere biyolojik alkilleyiciler denir. Mannich bazlarının antibakteriyel, antifungal, antiherpes gibi biyolojik aktivite ve toksisite ile alkilleme güçleri arasındaki ilişki birçok araştırmanın konusu olmuştur ^{64,65}

Konjuge karbonilen bileşikleri ile karşılık geldikleri Mannich bazları karşılaştırıldıklarında Mannich bazlarının başlıca şu üstünlükleri belirtilebilir:

a) Mannich bazları karbonilen türevlerine göre suda daha iyi çözünerek etki yörelerine kolay taşınabilirler.

b) Toksisite derecelerinin optimum olduğu düşünülmektedir.

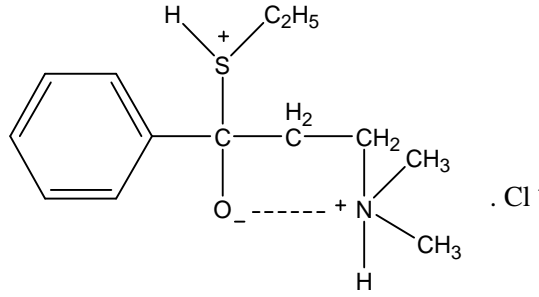
c) Hücre nükleofillerine karşı α,β -doymamış türevlerinden daha aktiftirler ⁶⁶.

d) *In vivo* ve *in vitro* ortamlarda deaminasyona uğramak suretiyle biyoaktif α,β -doymamış ketonları verirler^{49,62}.

Mannich bazları ile karşılık geldikleri enonların nükleofillere karşı kimyasal tepkinlikleri arasında saptanan önemli farklılıkların iki ana kaynağı olabilir:

1. Dört bağ içeren azot atomu pozitif bir indüktif etki oluşturur ve böylece tepkime ara ürünü stabilize edilir.

2. Tepkime ara ürünü $N^+ \cdots \cdots O^-$ etkileşmesi veya hidrojen bağı ($O \cdots \cdots H$) oluşumu ile de stabilize edilebilir.



Şekil 2 Mannich Bazlarında $N^+ \cdots O^-$ Etkileşimi veya H Bağı Oluşumu

Bu sayılan etkiler Mannich bazlarında bulunan karbonil karbon atomunun etkinliğini de artırır. Bazı Mannich bazlarının dötero su gibi çözücüler içinde halkalaşarak aktif merkezlerini kaybetmeleri dezavantaj şeklinde değerlendirilebilir⁶⁷.

α,β -Doymamış ketonların ve bunların amino türevlerinin nükleofilik atak için daha duyarlı hale getirilmesi bileşiklerin biyoaktivite güçlerini arttıracaktır. Mannich bazlarında antineoplastik aktivite için önemli sayılan deaminasyon oranı ile Hammett değeri arasında bağıntı olduğu bilinmektedir. Deaminasyon için amine göre β -karbonunda aktive edilmiş en az bir tane hidrojen atomu bulunması gereklidir. Bu protonun asitliği yükseldikçe deaminasyon oranı artar⁶⁵. Deaminasyon oranının artması antimikrobiyal aktiviteyi de artırır⁶⁸.

Bununla birlikte hedef dokuda deaminasyon oranının optimum olması önemlidir. Çünkü hedef dokudan önce eliminasyon aktif metabolitlerin neoplastik hücrede düşük konsantrasyonda bulunmasına yol açar ve etki şiddeti azalır. Hedef dokuda deaminasyonun optimum düzeyde gerçekleşmesi biyolojik yanıtın oluşmasını sağlayacağı gibi daha az yan etkiye neden olacaktır. Bazı Mannich bazlarının deaminasyon oranları ile biyoaktiviteleri arasındaki ilişki birçok araştırmanın konusu olmuştur⁶⁹. Deaminasyon pKa değerinden etkilenir. pKa değeri 9.8 olan trimetilamin, pKa değeri 10.77 olan dimetilaminden daha iyi ayrılan bir gruptur. Aynı çalışmada β eliminasyonun hem aromatik halkadaki süstitüentlerden hem de ortamın pH'sından etkilendiği de kanıtlanmıştır⁶⁵. Öte yandan, tiyol alkilasyonu Mannich bazlarının biyolojik aktivitelerinde önemli rol oynar^{22,39}.

Elektron çekici süstitüentler aromatik halkada mevcut iken amine göre β hidrojeninin eliminasyonuna bağlı olarak dipol-dipol etkisi azalır. Böylece eliminasyonun aril süstitüentlerinin Hammett (σ) değerinden etkilendiği düşüncesi desteklenmiş olur. Aromatik halka üzerindeki süstitüentler, Hammett değeri (+) olan, karbonile göre β karbonun fraksiyonel pozitif yükünü artırırlar. Bu da tiyol ve diğer hücre nükleofilleri ile daha etkin bir alkilasyona neden olur. Tepkime hızını belirleyen basamak β -hidrojen bağının kopma basamağıdır⁶⁵. Buna göre alkillemenin gerçekleştiği merkezin sterik olarak korunmaması yararlı olabilir.

Amine göre β -karbondaki dallanmanın biyolojik aktivite üzerindeki olası etkileri şunlar olabilir:

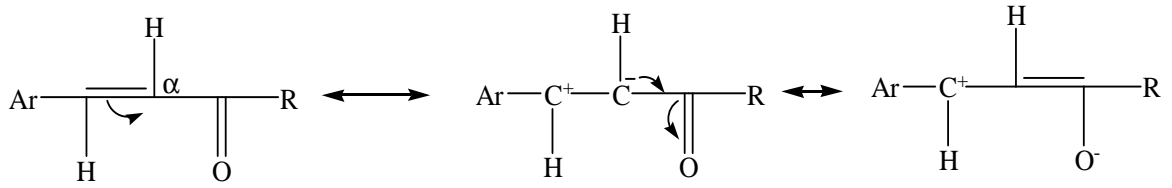
- a) β -Eliminasyon güçleşir ve deaminasyon oranının azalmasına bağlı olarak biyolojik aktivitede zayıflama beklenebilir.

- b) Deaminasyondan sonra nükleofilin katılma yapması sterik olarak engellenebileceği için alkilleme ve bunun sonucunda biyoaktivitede azalma olabilir.

α,β -Doymamış karbonil bileşiklerinin etki mekanizması Michael katılma tepkimesi ile açıklanır. Moleküldeki alkilleme yeteneği olabilecek aktif merkezleri çoğaltmak için Dimmock ve arkadaşları tarafından *bis*-Mannich bazları ve bunların kuaterner amonyum türevleri tasarlanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda *bis* türevlerinin mono türevlerine göre daha etkili oldukları ileri sürülmüştür^{34,70}. Mannich bazlarının nükleofilik atak için daha duyarlı hale gelmeleri alkilleyici antineoplastik aktivite güçlerini arttıracaktır. Bu amaçla molekülün elektronik (Hammett değişmezi, σ) ve hidrofobik (Hansch süstitüent değişmezi, π) özellikleri aromatik süstitüsyonla yönlendirilebilir.

1. 3. AKTİF KARBON-KARBON ÇİFT BAĞLARINA MİCHAEL KATILMASI

Michael katılma tepkimesi aktif α -hidrojeni taşıyan bir vericinin (örneğin RRCH-COR) bazik koşullarda konjuge bir sistemin parçasını oluşturan aktif karbon-karbon doymamışlığına (Şekil 3) katılma yapması demektir⁷¹. Tepkimenin bu tanımı tiyol, amin ve hidroksil gibi elektron verici nükleofilik grupların α,β -doymamış keton sistemi ile tepkimeye girebilme yeteneğine sahip olduğunu açıklar. Nükleofilik atak için karbon-karbon arasında π elektronlarının varlığı ve rezonans ya da indüktif etkilerle β -karbonunun elektron yoğunluğunu azaltan aktifleştirici grupların bulunması gerekir. Tepkimenin gerçekleşmesine katkıda bulunan rezonans yapılar aşağıda gösterilmiştir⁷².



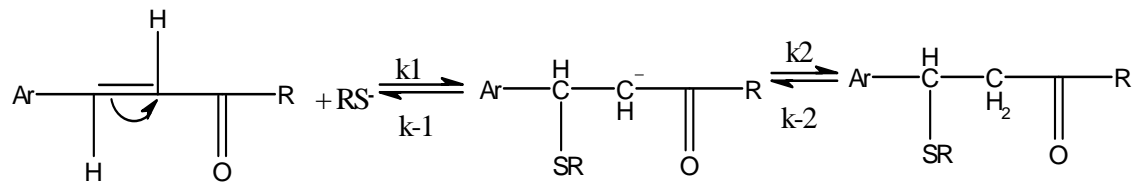
R= H, Alkil, Aril

Şekil 3 Michael Katılma Tepkimesinde Rezonans Yapı

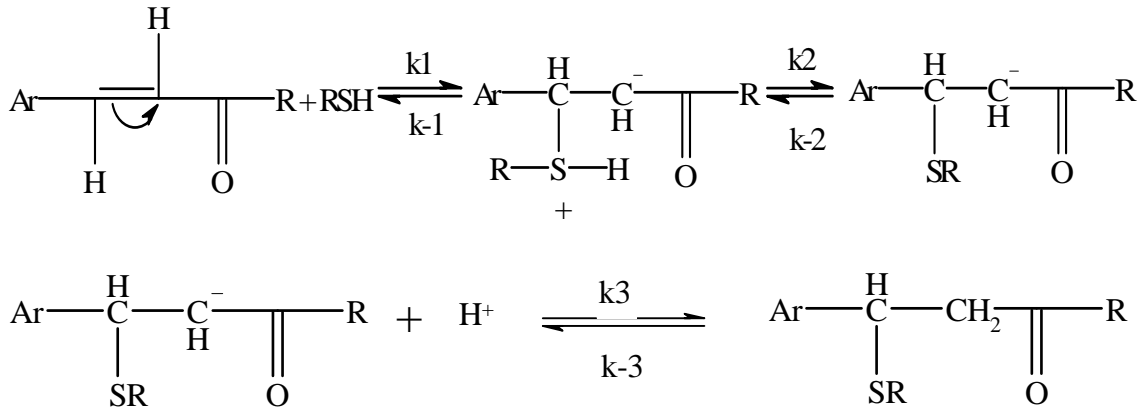
Ancak Michael tepkimesi sadece konjuge enonlarla sınırlı olmayan genel bir tepkime niteliğindedir. Zira konjuge aldehitler, esterler, nitriller, amitler ve nitrobileşikler de elektrofilik akseptör olarak davranarak Michael tipi reaksiyonda yer alabilirler. Michael katılması ile aynı koşullarda yürüyen tersinir bir tepkimenin varlığı da (retro-Michael tepkimesi) bilinmektedir. Retro-Michael tepkimesi, Michael katılma ürününün baz varlığında parçalanarak olefinleri oluşturmasıdır. Bazı durumlarda parçalanma bazik katalizör olmaksızın hafif ısıtılmakla da gerçekleşebilir^{73,74}. Michael reaksiyonunun en verimli uygulamaları dialkil malonat veya β -ketoesterlerden türeyen enolat anyonlarının, sterik olarak engellenmeyen α,β -doymamış ketonlara katılımıdır.

1. 3. 1. Michael Katılma Tepkimesinin Mekanizması

Dissosiyasyon olmuş (RS^-) ve dissosiyasyon olmamış (RSH) tiyol nükleofilleri ile α,β -doymamış ketonların verdikleri tepkime mekanizmaları Şekil 4 ve 5 te verilmiştir.



Şekil 4 Dissosiyasyon Tiyollerin Michael Katılma Mekanizması



Şekil 5 Nondissosiyeye Tiyollerin Michael Katılma Mekanizması

Kinetik çalışmalarda ise şu noktalar vurgulanmaktadır:

1. En yavaş tepkime basamağı nükleofilin β -karbonuna atak yaptığı basamaktır.
2. β -karbonunun elektrofilliği ve verici grubun nükleofilliği arttıkça tepkime hızlanır.
3. Sterik ve elektronik etkiler, çözücüler ve pH gibi diğer etkenler de tepkime hızını önemli ölçüde etkiler ⁷⁵.

1. 4. İLAÇ TASARLAMADA FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİN ÖNEMİ

Genel olarak, biyolojik aktivite ilaçların fizikokimyasal (yapısal, fiziksel ve kimyasal) özelliklerinin bir fonksiyonu şeklinde düşünülür. Bu nedenle bir ilaç molekülünde bu özelliklerin herhangi birinin değişmesi biyoaktivitede değişikliklere neden olur. Nicel yapı-etki ilişkisi (QSAR) bileşiklerin biyolojik aktivitelerini nicel ve sistematik kalıplar içerisinde kendi fizikokimyasal özellikleri ile açıklar ⁷⁶.

İlaç tasarlamada QSAR kapsamında muhtelif korelasyon ve yaklaşımlardan yararlanılır. Bunlar:

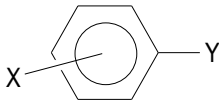
- Hammett korelasyonu
- Log P
- Hansch analizi

➤ Topliss yaklaşımı

1. 4. 1. Hammett Korelasyonu

Bu korelasyon homolog bir seride aromatik halka üzerindeki bir sübstitüentin elektronik yapısı (elektron verme ya da elektron çekme özellikleri) ile kimyasal tepkinliği arasındaki kantitatif ilişkiyi açıklar⁷⁷.

Hammett değişmezi (σ) bir aromatik halkanın meta ve para konumlarındaki sübstitüentlerinin indüktif ve rezonans etkilerinin toplamı olan elektronik etkisinin kantitatif ifadesidir. σ Elektron veren gruplar için (-), elektron çeken gruplar için (+) işaretini alır. Pek çok sübstitüentin Hammett değişmezleri çeşitli çalışmalarla deneysel olarak belirlenmiştir⁷⁸⁻⁸⁰. Yeterli sayıda sentez yapıldıktan sonra bulunan değerlerin standart sapmaları ve hata oranları saptanır. Böylece istenildiği zaman artık başka sentez yapmadan belirli molekül etkisini yönlendirecek ya da nicel olarak değiştirecek gruplar için bilgi edinilmiş olur. Bu tür incelemelerde fizikokimyasal parametreler kullanılır. Aşağıdaki formülde görülen genel yapıda Y yan zincirinin etkinliği ile X sübstitüentinin özelliği ve yeri arasında bir ilişki vardır.



Bu ilişki aşağıdaki denklemlerle verilir:

$$\log \frac{K^X}{K^H} = \rho \sigma$$

Bu denklemde K^H nonsübstitüe bileşiğin reaksiyonları için denge değişmezidir. K^X sübstitüe olmuş bileşiğin reaksiyonları için denge değişmezidir. σ , yalnız X sübstitüentinin özelliğine ve yerine bağlı bir değişmezdir.

Eğer yukarıdaki denklem açılarak yeniden yazılırsa;

$$\log K^x - \log K^H = P\sigma$$

$$\log K^x = P\sigma + \log K^H$$

eşitliği bulunur. Buradan çıkan sonuç şudur: Sübstitüe olmuş bileşiğin etkinliği ($\log K^x$ olarak verilen değer) doğrusal olarak σ ile ilişkilidir. P ise sübstitüentin etkisini simgeler.

1. 4. 2. Hansch Analizi

İlk kez 1964 yılında Hansch korelasyonu *in vivo* biyolojik sistemlere uygulandı⁸⁰. Hansch kavramına göre ilaç etkisi iki etkene bağlıdır. Biyolojik bakımdan aktif bileşiklerin uygulandığı yerden etkili oldukları yere taşınımı bileşiğin dağılım (partisyon) katsayısı ile ilgilidir. Etkili oldukları yöredeki ilaç ve reseptör etkileşmesi molekülde bulunan aktif işlevsel grupların tepkinliklerine bağlıdır. Hansch modeline göre; bileşiklerin hidrofobik, elektronik ve sterik özellikleri kantitatif biyolojik yanıtı belirler.

Herhangi bir bileşiğin X sübstitüentinin çözünürlük üzerine etkisini araştırmak için:

$$\pi = \log \frac{P_X}{P_H} \text{ eşitliğinden yararlanılır. Bu eşitlikte } P_H \text{ nonsübstitüe bileşiğin, } P_X \text{ sübstitüe}$$

bileşiğin partisyon katsayısını, π ise Hansch hidrofobik sübstitüent değişmezini gösterir. π değerini pozitif bulunması incelenen X sübstitüentinin molekülün yağdaki çözünürlüğünü ana bileşiğin yağdaki çözünürlüğüne göre arttırdığını gösterir. π değerinin negatif bulunması ise bunun aksini ifade eder. Hansch hidrofobik sübstitüent değişmezinde gözlenen farklılıkların σ ile ifade edilen elektronik etkileşmeden kaynaklandığı kanıtlanmıştır⁸¹. Optimum dağıtım katsayılı ($\log P$) bir bileşik, bu değerden daha büyük ya da daha küçük $\log P$ değerine sahip bileşiklerden daha yüksek

konsantrasyonda etki yöresine ulaşır. Bileşiklerin hem π değeri hem de log P değeri ile biyolojik aktivite arasında bir korelasyon kurulabildiği için π değerinin literatür bilgileri arasında bulunmadığı durumlarda log P değeri ve bundan yararlanarak π değeri deneysel olarak saptanabilir.

1. 4. 3. Dağılım (Partisyon) Katsayısı (P)

Kimyasal yapı ve antikanser aktivite arasında ilişki kurmayı sağlayan birincil bir parametrenin seçilmesi ilaç tasarımı kolaylaştırır. Biyolojik açıdan aktif birçok bileşiğin en önemli özelliğinin onların lipofilisite olduğu anlaşılmıştır. Lipofilisite oktanol-su çözücü sistemi kullanılarak partisyon katsayısı yoluyla ölçülebilir. Bir ilacın partisyon katsayısı, o ilacın organik çözücü-su karışımında çalkalandığında organik çözücü ile suya geçen niceliğinin oranıdır. Partisyon katsayısı bir ilacın yapı-etki ilişkisinin araştırılmasında, kemoterapötik bileşiklerin geliştirilmesinde önemlidir⁸².

Yapı-etki ilişkisi çalışmalarında sık kullanılan parametreler karşılaştırıldığında, regresyon analizi, biyoaktivite korelasyonunda log P (oktanol-su) değerinin çalışılan diğer parametrelerden daha önemli olduğunu göstermiştir⁸³.

α,β -Doymamış ketonlarla yapılan bir araştırmada hidrofilik/hidrofobik özelliklerin biyoaktiviteyi değiştirdiği belirlenmiş⁸⁴ ve seskiterpen laktonlarda lipofilit ve sitotoksisite arasında kesin bir ilişki olduğu saptanmıştır⁸⁵. Yine lipoidal pentadesil yan zinciri taşıyan ve taşımayan kinon türevlerinde lipofilliğin biyoaktiviteyi olumsuz yönde etkilediği görülmüştür⁸⁶. Kanserli hücre DNA'sına özgü bir ilacın, hücre membranlarından geçiş şekline bağımsız olarak, sulu ekstrasellüler hücre çevresi ile uyumlu olması gerekir. Ayrıca oldukça hidrofobik membran tabakalarından geçebilmek için ilaç aynı zamanda bu hidrofobik çevre ile de bir dereceye kadar uyumlu olmalıdır.

Antineoplastik aktivite ile lipofilisite arasındaki ilişkinin lineer olduğunu gösteren logaritmik bir grafik saptanmıştır ⁶⁶.

1. 4. 4. İyonlaşma Sabiti (Ka)

Her asit ya da baz sulu ortama alındığında, yapısına bağlı olarak değişik iyonizasyon oranlarında dissosiyasyon olur. Asitlerin ya da bazların dissosiyasyonunu etkileyen nedenlerden birisi de içinde buldukları ortamın pH'sıdır. Eğer ortam asidik ise bazik ilaçlar katyonik durumda, eğer ortam bazik ise asidik ilaçlar anyonik durumda olmayı tercih ederler. Her iki durumda söz konusu bileşikler iyonize durumdadır. Zayıf asit ya da zayıf baz niteliğinde olan ilaçların lipoid nitelikteki zarlardan geçişleri ne kadar iyonize olduklarına bağlıdır. Bu nedenle; bu tip ilaçların yüzde kaçının iyonize yüzde kaçının noniyonize olduğunun hesaplanması gerekir. Noniyonize durumda olanlar, lipoid nitelikteki zarlardan kolay geçerler. Böylece oluşan konsantrasyonun biyolojik etki üzerindeki rolü büyüktür.

İlaçlar bilindiği gibi iyonize, noniyonize, kısmen iyonize ve kısmen noniyonize olmak üzere üç şekilde bulunabilirler. Belirli pH'da bir ilacın iyonize ya da noniyonize şekillerinin bağlı konsantrasyonu Henderson-Hasselbach denklemi ile hesaplanabilir.

$$\text{Asitler için: } \log \frac{[\text{iyonize olmamış ilaç}]}{[\text{iyonize ilaç}]} = \text{pKa} - \text{pH}$$

$$\text{Bazlar için: } \log \frac{[\text{iyonize olmamış ilaç}]}{[\text{iyonize ilaç}]} = \text{pH} - \text{pKa}$$

Bu denklemlerden çıkararak her zaman zayıf asit ya da zayıf bazik özellikteki bir ilacın iyonize ya da noniyonize kısımlarının konsantrasyonunu hesaplamak mümkündür.

$$\text{pH} = \log \frac{(\text{B})}{(\text{BH}^+)} + \text{pKa}$$

Zayıf asit içeren çözeltinin pH'sı yükseldikçe, asidin iyonik şeklinin konsantrasyonu yükselir. Zayıf bir baz içeren çözeltinin pH'sı yükseldikçe bazın moleküler şeklinin konsantrasyonu yükselir.

Henderson-Hasselbach denklemiyle zayıf asit molekülünün iyonizasyon yüzdesi ya da fraksiyonu hesaplanabilir. Yüzde iyonize şekil aşağıdaki denklem ile bulunur.

$$\% \text{ İyonize Şekil} = \frac{i \times 100}{i + N}$$

i: İlacın iyonik şeklinin konsantrasyonudur.

N: Noniyonik (moleküler) şeklinin konsantrasyonudur.

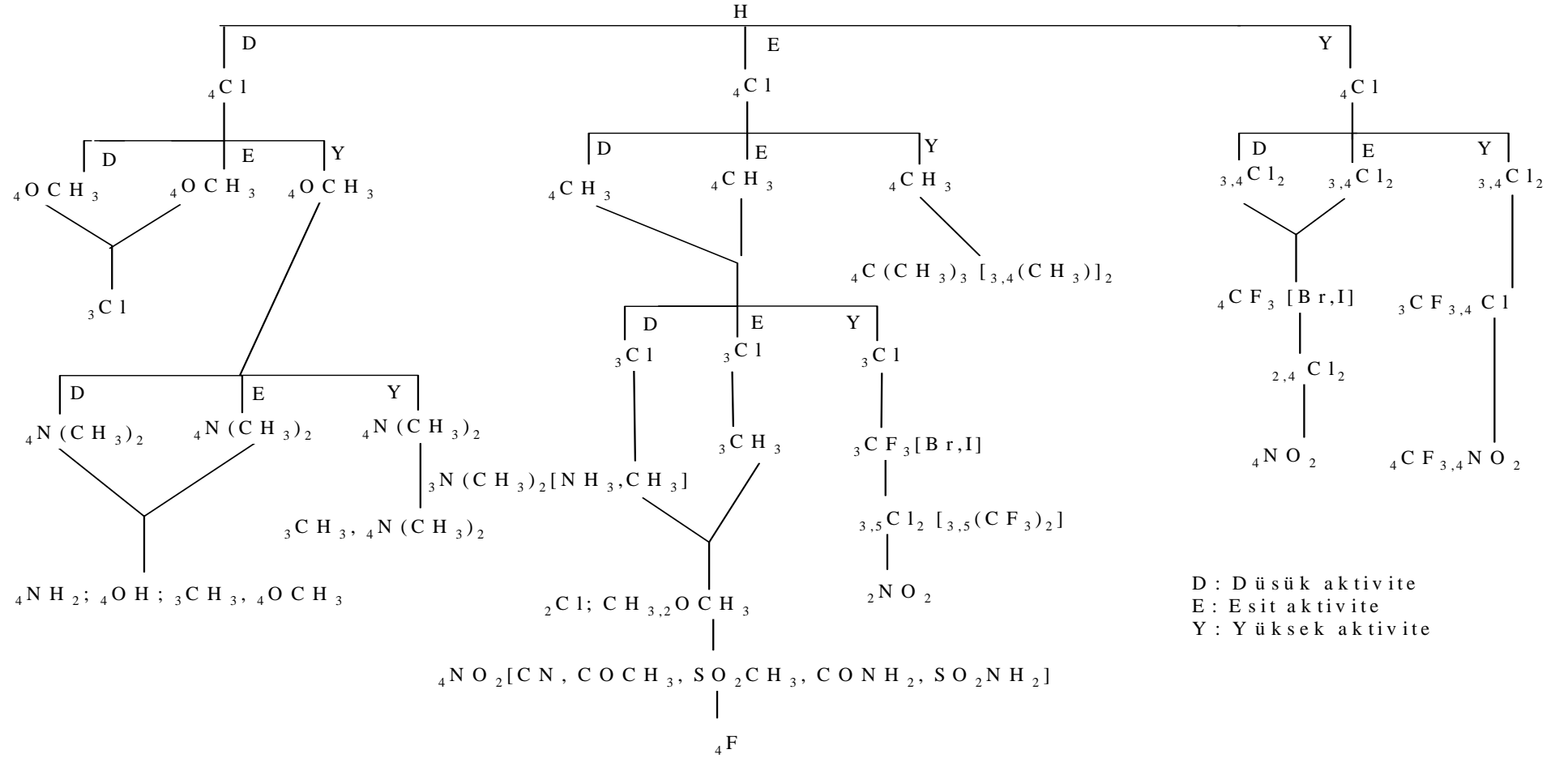
Asitler düşük pH değerinde yani asit pH'da daha güçlü biyolojik etki gösterir. pH arttıkça etki düşmeye başlar. Çünkü bu sahada iyonizasyon artmaktadır. Bunun tam tersi zayıf bazlar için doğrudur.

Moleküller genellikle hücre zarlarını parçalanmamış ve dissosiyeye olmamış şekilde geçerler. Zayıf asitler, düşük pH'larda nondissosiyeye durumda bulunacakları için bu pH'larda hücre zarlarını kolay geçerler. Aynı bileşikler yüksek pH değerinde iyonize olmaya başlarlar. Bu ise hücre zarlarını en zor geçebilecekleri durumdur. Bu nedenle

daha düşük etki gösterirler. Bunun tam tersi durumda zayıf bazik bileşikler için söz konusudur.

1. 5. İLAÇ TASARLAMADA TOPLISS YAKLAŞIMI

Topliss yöntemi Hansch analizine benzer bir yöntemdir. Hansch yönteminden farkı kompüterize olmamasıdır. Bu yaklaşım model bileşiğin aktivitesini optimize etmek için kullanılan nisbeten basit ve matematiksel olmayan bir yoldur. Topliss'in "Karar Ağacı" yaklaşımı aromatik halkaları ve yan zincirleri modifiye etmek için kullanılır⁶³. Bu yöntem aromatik türev serilerin hazırlanmasını ve adım adım sentez edilmelerini içerir (Şekil 6). Aril halkalı bileşiklerde önce 4-kloro analogu hazırlanır ve bunun biyolojik aktivitesi nonsüstitüe ana bileşikle karşılaştırılır. Eğer 4-kloro türevi daha aktifse bir sonraki basamakta 3,4-dikloro türevi sentezlenir. Böylece hem π , hem de σ değerleri önemli ölçüde arttırılmış olur. Eğer 4-kloro türevi ana bileşikten daha az aktifse π ve σ değerlerini ana bileşiğe göre daha düşürmek amacıyla 4-metoksi türevi hazırlanır. 4-kloro türevi ana bileşikle eşit aktiviteye sahipse 4-metil analogu hazırlanır. π ve σ değerleri göz önünde tutularak bu sistematik basamaklandırma işlemine optimum aktivite elde edilinceye kadar devam edilir.

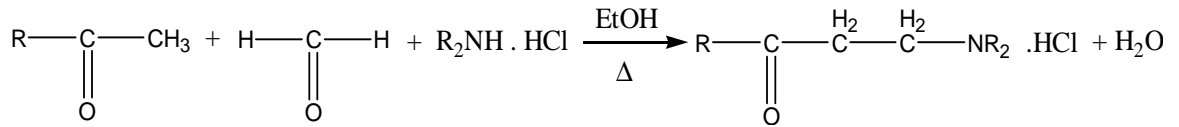


Şekil 6 İlaç Tasarlama Topliss Yaklaşımını Açıklayan Karar Ağacı

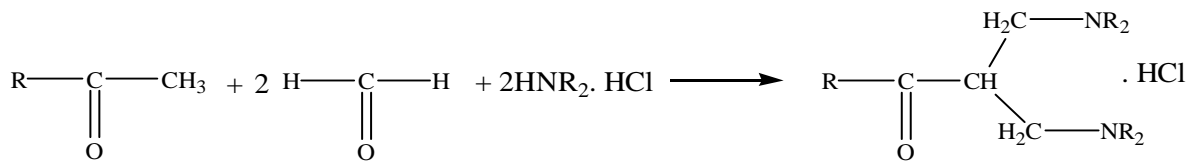
1. 6. SENTEZ TEPKİMELERİ

1. 6. 1. Mannich Tepkimesi

Klasik Mannich tepkimesi birincil ve ikincil aminlerin veya ender olarak amonyağın genellikle hidroklorür tuzları şeklinde bir aldehit (genellikle formaldehit) ve en az bir aktif hidrojen taşıyan bir bileşikle kondensasyonunu kapsar^{87,88}. Tepkimenin ana özelliği aktif hidrojen atomunun birincil, ikincil veya üçüncül amino türevlerini yani Mannich bazlarını vermek üzere aminometil ya da sübstitüe aminometil grupları ile yer değiştirmesidir (Şekil 7) ve eğer substratta birden çok aktif hidrojen varsa birden çok aminometilleme gerçekleşecektir (Şekil 8)⁸⁹.



Şekil 7 Monoaminometilasyon Sonucu Oluşan Mono-Mannich Bazı

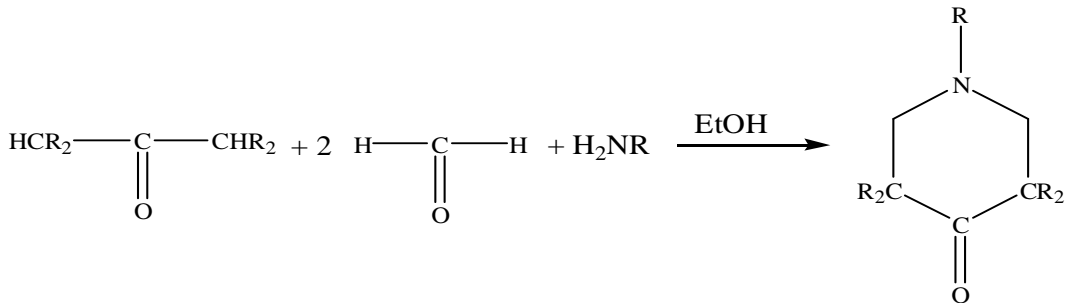


R = Alkil veya aril

R₂ = Hidrojen veya alkil

Şekil 8 Diaminometilasyon Sonucu Oluşan Bis-Mannich Bazı

Aynı molekülde farklı yerlerde aktif hidrojenler varsa birincil amin ya da amonyakla yürütülen Mannich tepkimeleri ile halkalaşmış Mannich bazları (Şekil 9) elde edilir⁸⁷.

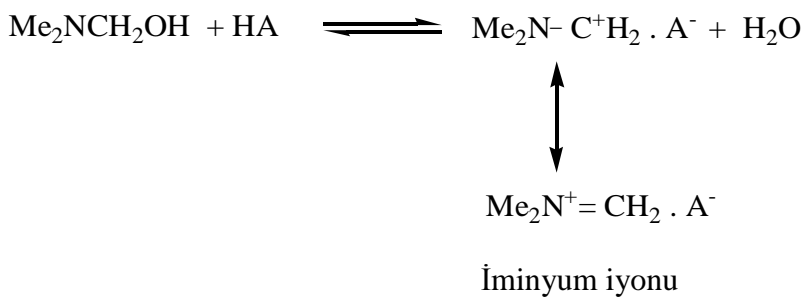


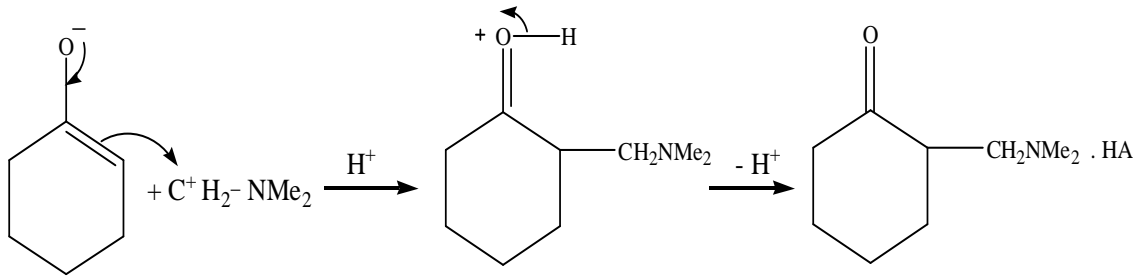
R = Alkil veya hidrojen

R₂ = Alkil veya aril

Şekil 9 Halkalaşmış Mannich Bazı

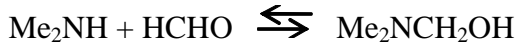
Mannich tepkimesi asidik veya bazik koşullarda uygun çözücüler (genellikle alkoller ve protik çözücüler) kullanılarak geri çeviren soğutucu altında yürür. Sikloheksanonun asit ve baz katalizli aminometilleme tepkime mekanizması aşağıda özetlenmiştir⁸⁸.



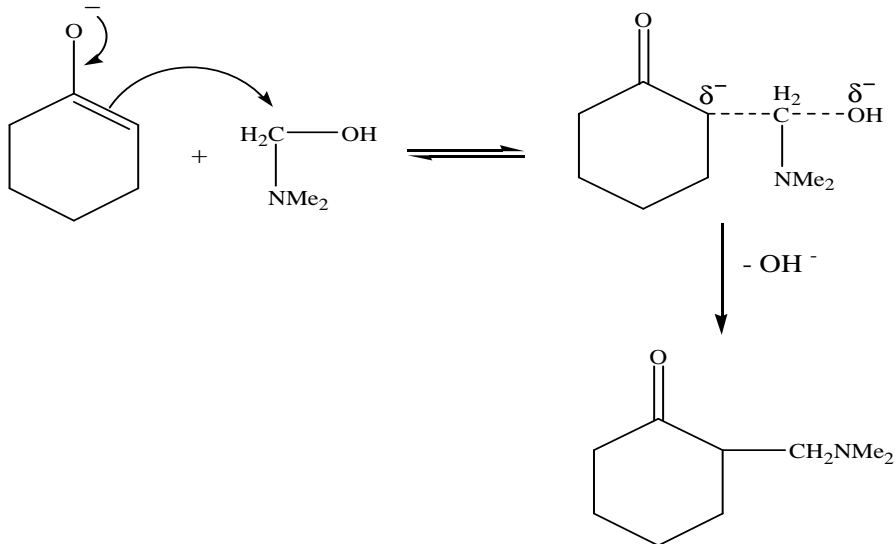


Şekil 10 Sikloheksanonun Asit Katalizli Aminometilleme Tepkime Mekanizması

Asidik koşullarda amin büyük ölçüde tuz şeklinde bulunacağı için tepkime iminyum iyonu (Şekil 10) üzerinden yürür. Bununla birlikte bazik koşullarda mekanizma, iminyum iyonu yerine sadece dimetilaminometanol (Şekil 11) ara ürünündeki hidroksilin, oluşan sikloheksanon karbanyonu ile yer değiştirmesi şeklinde açıklanabilir. Tepkime mekanizması SN_2 dir.



Dimetilaminometanol



Şekil 11 Sikloheksanonun Baz Katalizli Aminometilleme Tepkime Mekanizması

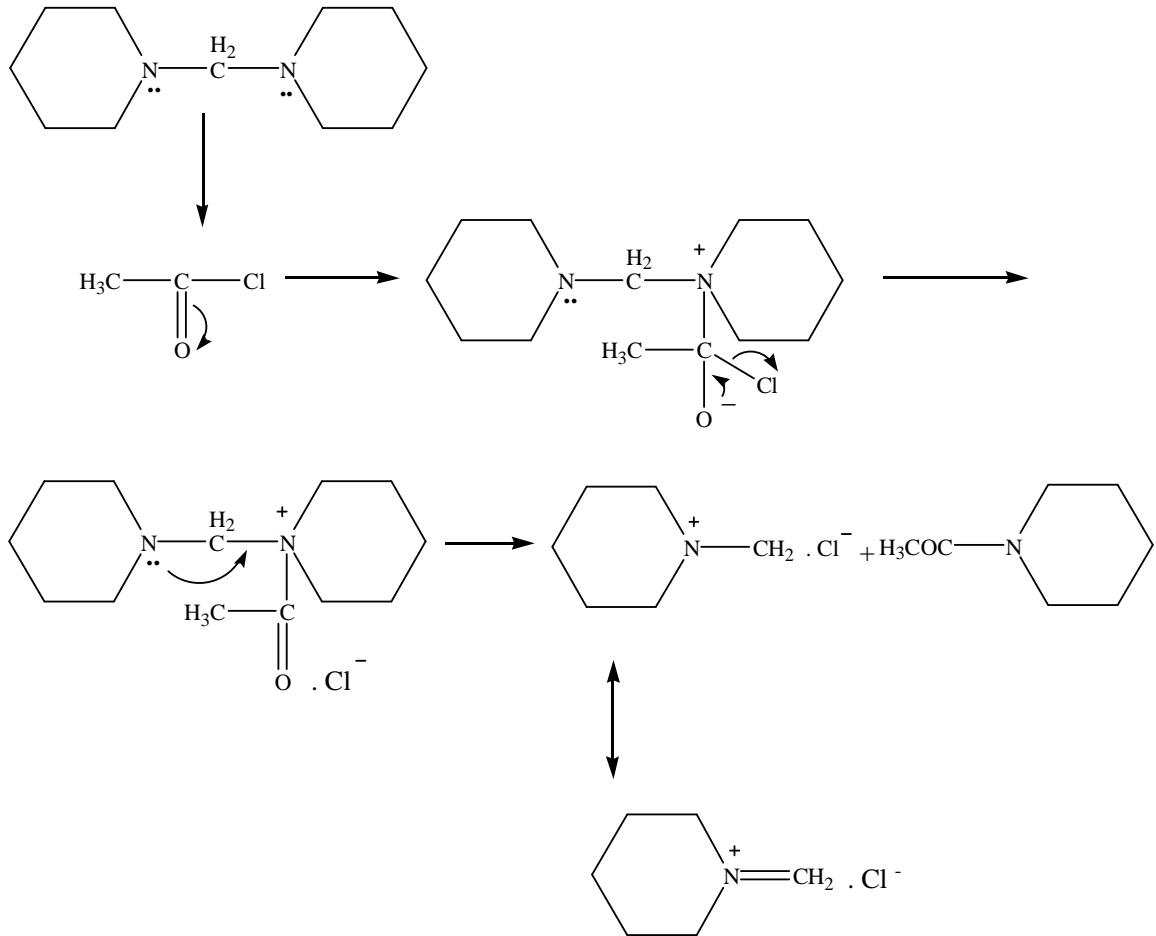
Bifonksiyonel aminlerle ya da substratlarla yürütülen Mannich tepkimeleri polimerik makromolekülleri verir ⁹⁰. NH-amitler Mannich tepkimelerinde amin reaktifi gibi davranan substratlardır.

Mannich tepkimelerinde genellikle formaldehit kullanılır. Bununla birlikte aminoalkilleme amacıyla arilaldehitlerin de kullanılması olanaklıdır. Aktif hidrojen bileşiği olarak ketonların kullanıldığı bazı durumlarda molekül içi aminoalkilleme gerçekleşerek halkalı türevlerin oluştuğu bilinmektedir. Mannich sentezinde birden çok yerde aminometillemeye elverişli merkezler taşıyan substratlarla çalışıldığı zaman kemoselektiviteyi sağlamak olanaklıdır. Örneğin alkil keton grubunun bağlı olduğu fenollerde tepkime ortamının pH'sına göre aminoalkilleme kemoselektivite gösterebilir. Asidik koşullarda alkil keto gruplarından, nötral ya da bazik koşullarda aromatik halkadan Mannich tepkimesi yürür. Asimetrik ketonların α - ya da α' -CH' ın hangisinden, fenollerde *orto* ya da *para* konumlarının hangisinden veya heterosiklik moleküllerde CH ya da NH gruplarının hangisinden aminometillemenin gerçekleşeceği sorusu Mannich tepkimelerinde regioselektivite sorusunun kaynağını oluşturur.

1. 6. 1. 1. Mannich Reaktifi

Klasik Mannich tepkimesinin yeterli olmadığı durumlarda aminometilleyici olarak önceden hazırlanmış iminyum tuzları (Şekil 10) kullanılır. Bu tuzlara Mannich reaktifi adı verilir. Metilen iminyum tuzlarını en uygun hazırlama yöntemi uygun metilen-*bis* aminlerin asetil halojenürlerle tepkimeye girmesidir ⁹¹. Metilen iminyum tuzları susuz çözeltilerde yüksek verimle oluşur ve çoğunlukla düşük sıcaklık gerektirir. Mannich reaktifinin oluşumuna ait tepkime mekanizması dipiperidinometan örneği üzerinde aşağıda örneklenmiştir (Şekil 12).

Buna göre dipiperidinometan'daki azot asetil klorürün karbonil karbonuna atak yapar. Oluşan ara üründen klorür iyonu elimine olarak bir başka ara ürün elde edilir. Bu ara üründe Mannich belirtecini vermek üzere bir molekül N-piperidinoasetamit kaybeder (Şekil 12).



Şekil 12 Mannich Reaktifinin Oluşumuna Ait Tepkime Mekanizması

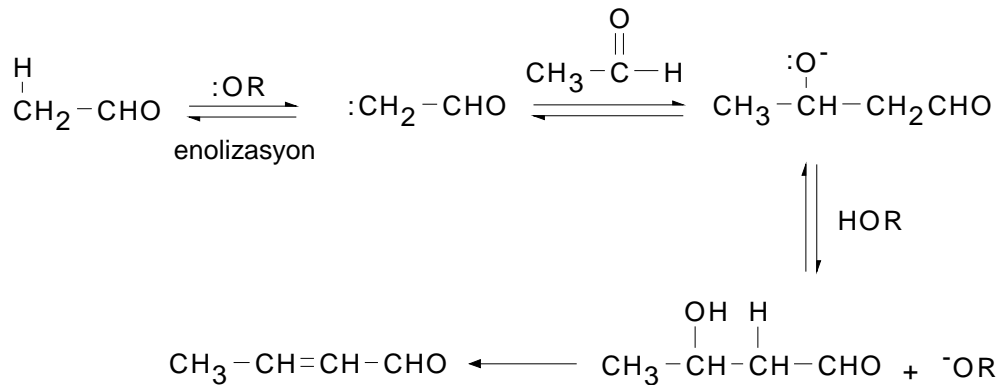
1. 6. 2. İç Aldol Tepkimesi

Aldol Kondensasyonu, karbon nükleofillerinin enolat anyonu şeklinde baz katalizörlüğünde aldehit ya da keton karbonillerine katımını içeren bir tepkimedir ^{21,92}. Tepkime aldehit ve ketonların β-hidroksialdehit ya da ketonları vermek üzere hem kendi aralarında; hem de diğer karbonil bileşikleri ile kondensasyonunu kapsar.

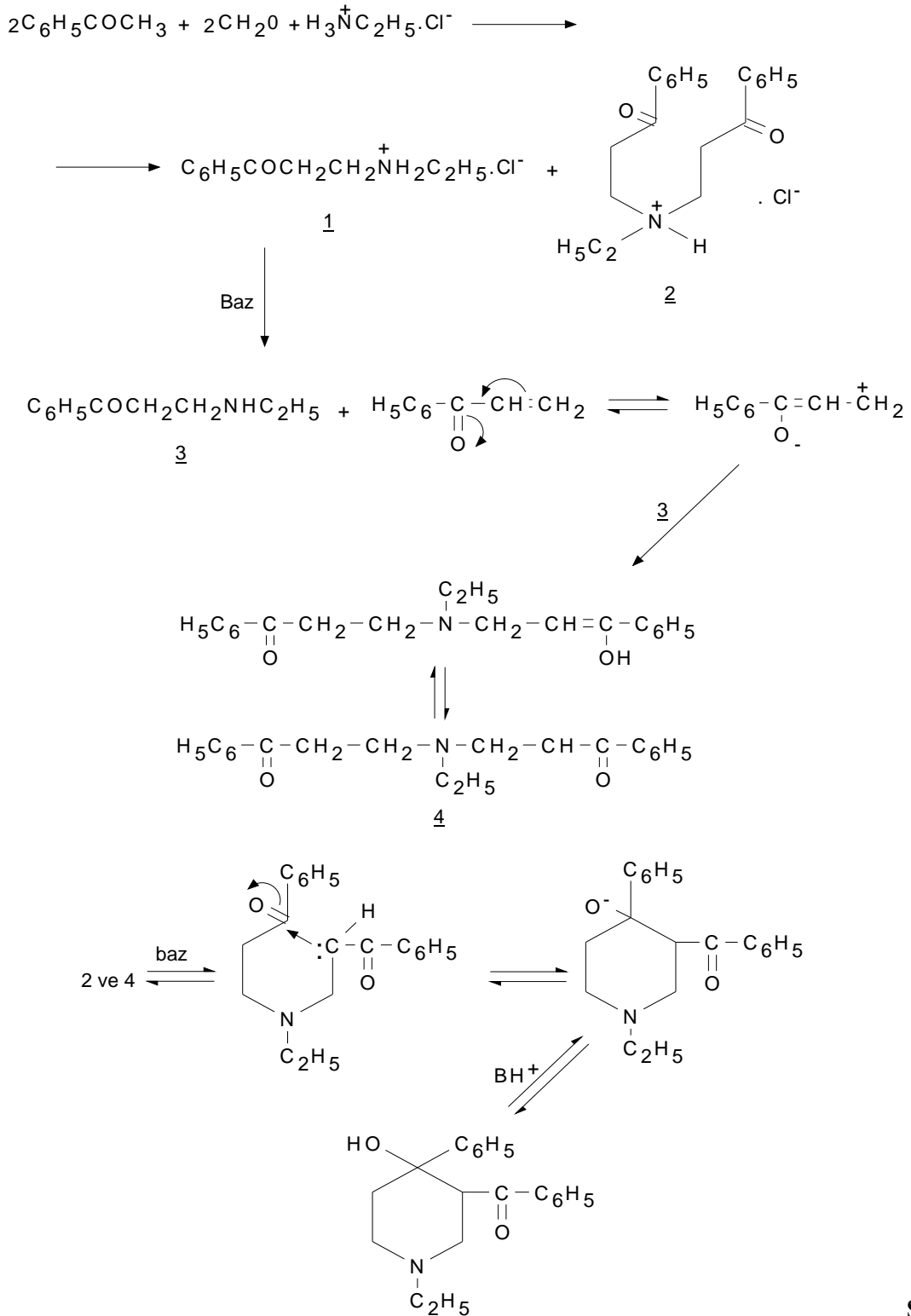
Oluşacak β -hidroksi ürünü özellikle dehidratasyon gibi ileri tepkimelere girerek α,β -doymamış karbonil bileşiklerini oluşturur. Aldol kondensasyonu asit ya da bazlar tarafından katalizlenir. Modern sentez kimyasında bu tepkime bir çok aldehit-keton kondensasyonunu içeren Claisen-Schmidt, Knoevenagel, Perkin ve Stobbe tepkimeleriyle ilişkilidir.

Piperidinol türevlerinin sentezinde, literatür verileri asetofenon-formaldehit-aminin (2:2:1) ve hatta (1:1:1) oranlarında bis-Manich bazlarını oluşturduklarını, ikinci basamakta ise bazik ortamda molekül içi aldol kondensasyonunun işlemesi sonucu β -hidroksiketon yapısında halkalaşmanın gerçekleştiğini bildirmektedir^{30,46,53}. Bu bilgilerin ışığında halkalaşma sürecine ait tepkime mekanizmaları Şekil 14'de önerilmiştir.

Aldol kondensasyonunda ketonun α karbonunun diğer keton karboniline katım yapabilmesi için baz olarak genellikle OH^- iyonları kullanılmasına karşın, yukarıda belirtilen araştırmalarda baz olarak Manich tepkimesinin reaktifi olan metilaminin (baz amin) aşırısı ya da trietilamin gibi daha zayıf organik bazlar kullanılmış ve oda sıcaklığında bile molekül içi aldol kondensasyonunun gerçekleştiği bildirilmiştir.



Şekil 13 Aldol Tepkime Mekanizması



Şekil

14 Bazık Piperidinol Türevlerinin Oluşumu İçin Önerilen Tepkime Mekanizması

1. 7. biyoaktivite testi

1. 7. 1. Antimikrobiyal Aktivite Tayini Amacıyla Kullanılan Biyoaktivite Testleri

Bileşiklerin antifungal aktivitesi bazı *in vitro* teknikler ile bulunur. Tüp dilüsyon yöntemi, agar dilüsyon yöntemi ve agar difüzyon yöntemi çoğunlukla kullanılan yöntemlerdir. Bu *in vitro* tekniklerle çok sayıda sentetik bileşiğin çeşitli mantarlara karşı aktivitesi tespit edilir.

Antimikrobiyal etki çalışmalarında kullanılan yöntemler genel olarak ikiye ayrılır⁹³.

1- Dilüsyon yöntemi

a- Tüp (sıvı) dilüsyon yöntemi

i. Makrodilüsyon yöntemi

ii. Mikrodilüsyon yöntemi

b- Agar dilüsyon yöntemi

2- Disk (agar) difüzyon yöntemi

1. 7. 1. 1. Dilüsyon Yöntemi

Tüp dilüsyon yöntemi mantarlara karşı bir seri bileşiğin *in vitro* ortamda antifungal aktivitesinin nicel bir tahminini verir. Bu amaçla katı veya sıvı besi yeri kullanılabilir. Test edilecek bileşiğin, iki kat artan konsantrasyonlardaki bir seri dilüsyonları hazırlanır. Mantarlar sabit hacimde olan her bir tüpe eklenir. Bir de içinde hiçbir antifungal ajan bulunmayan bir kontrol tüpü hazırlanır. Uygun sıcaklıkta belirli bir zaman periyodundaki inkübasyonun ardından mantarların gelişimine tüplerden bakılır. İlacın, mikroorganizma üremesinin engellendiği en düşük konsantrasyon yani minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK, µg/ml) tespit edilir. Sonuçlar kantitatif olarak (MİK, µg/ml), kategori olarak (duyarlı, orta derecede duyarlı veya dirençli) veya her ikisini de içerecek şekilde verilebilir⁹³.

Dilüsyon yöntemleri, tüp dilüsyon ve agar dilüsyon olmak üzere iki kısımda incelenebilir.

a) Tüp (Sıvı) Dilüsyon Yöntemi:

Dilüsyon yapmakta kullanılan besiyeri miktarına ve yerine bağlı olarak ikiye ayrılır:

i) Makrodilüsyon Yöntemi:

13-100 mm'lik deney tüplerinde ≥ 1.0 ml hacim kullanılarak yapılan testlerdir. İyi standardize edilmesine ve araştırma amaçlı olarak güvenilir olmasına rağmen, prosedürün zahmetli olması ve daha uygun yöntemlerin olmasından dolayı, birçok klinik mikrobiyoloji laboratuvarında fazla tercih edilmez.

ii) Mikrodilüsyon Yöntemi:

Mikrotitrasyon plaklarında 0.05-0.1 ml hacim kullanılarak yapılan testlerdir. Birçok mikroorganizmanın kullanılmasına uygun olan bu yöntemin, uygulanmasının kolay ve materyal kullanım seçeneğinin fazla olması avantajlarıdır.

b) Agar Dilüsyon Yöntemi:

Bu yöntem diğer test sistemlerinin kesinliğinin değerlendirilmesinde referans olarak kullanılabilen, iyi standardize edilmiş bir yöntemdir. Aynı anda çeşitli mikroorganizmalarla çalışılabilir olması ve mikrobiyal kontaminasyon ve heterojenitenin, diğer dilüsyon yöntemlerine göre daha rahat belirlenebilmesi de yöntemin avantajıdır. Ancak çok sayıda mikroorganizma test edilecekse uzun zaman alması ve hazırlıklarının zor olması ise dezavantajdır⁹³.

1. 7. 1. 2. Disk (Agar) Difüzyon Yöntemi

Antifungal aktivitenin bir ölçüsü olan MİK yerine inhibisyon alanının kullanıldığı yöntemdir. Belirli konsantrasyonda bileşiği içeren kağıt diskler mikroorganizma ekili besi yerine tatbik edilir ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyon süresi sonunda, mikroorganizma üremesinin engellendiği alan çapı ölçülerek, ilacın etkinliği saptanır. Disk difüzyon testi, esas olarak hızlı üreyen bakterilerin test edilmesinde kullanılır⁹³.

Aktivitesi ilk kez incelenecek olan maddelerle çalışılırken, daha önceden MİK değeri bilinen referanslarla çalışılması önemli bir husustur. Referans maddenin etkinliği bilinmeli ve çalışılan mikroorganizmalara karşı aktivitesi olmalıdır. Bir seri madde ile çalışırken, maddelerin tümü aynı yöntem ile test edilmeli ve mikroorganizmalar, aynı kültür koleksiyonlarından sağlanmalıdır⁹³.

2. PLANLANAN ÇALIŞMA VE ÖNEMİ

2. 1. Giriş

Daha önceki araştırmalardan elde edilen sonuçlar yapı-etki ilişkisi kuralları içerisinde değerlendirilerek lider bileşikler belirlendikten sonra, bu bileşik üzerinde sistematik yapısal modifikasyon çalışmaları yürütülür. Amaç, lider bileşiklerin biyoaktivitesini arttırmak, ayrıca farmakolojik ve biyokimyasal etki mekanizmalarını aydınlatmaya yardımcı olmak şeklinde özetlenebilir.

Yapısal modifikasyon çalışmalarında genel olarak şu yaklaşımlardan yararlanılır⁸³:

1. Yapısal ardışık değişikliklerle homolog seriler hazırlanabilir.
2. İzosterik prensiplere uygun olarak aynı sterik özelliklere ve yağ/su dağılım katsayısına veya benzer elektronik yük dağılımına sahip süstitüentler yer değiştirebilir.
3. Çözünürlüğü tanımlayan dağılım katsayısı ve elektronik yük dağılımının nicel boyutu olan belirli fizikokimyasal parametreler kullanılabilir.
4. İzomer karışımlarının ayrıştırılması işleminden yararlanılabilir.

Yapısal modifikasyon çalışmalarının genel anlamda amaçları şöyle özetlenebilir:

1. Daha güçlü biyoaktiviteye sahip analogların geliştirilmesi.
2. Belirli yan etkilerden sorumlu toksisitenin en aza indirilmesi veya tamamen ortadan kaldırılması.
3. Etki spektrumu incelenerek biyoaktivitenin ve istenmeyen toksisitenin moleküler kaynaklarının belirlenmesi (selektif toksisite).
4. Farklı dokularda spesifik etki oluşturan analogların geliştirilmesi.

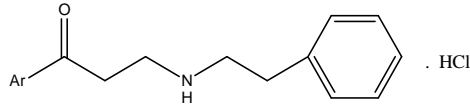
5. Doz-etki veya zaman-konsantrasyon arasındaki ilişkiyi değiştirmek amacıyla bileşiğin farmakokinetik özelliklerinin belirlenmesi.

2. 1. 1. Çalışmanın Amacı

Piyasadaki antifungal ilaçlar toksisitesileri, düşük selektiviteleri ya da onlara karşı gelişmiş direnç sebebiyle yetersizdir. Konjuge stiril ketonların Mannich bazlarının antifungal aktivitesi bildirilmiştir. Ayrıca laboratuvarımızda sentezlenen 3-amino-1-aril-1-propanon tipi Mannich bazlarının ve onların azin türevlerinin ve 1-alkil(metil/etil) -4-aril-3-aroil-4-piperidinol tipi yarı siklik mono Mannich bazlarının insan ya da bitkilerde patojenik dermatofitlere ya da funguslara karşı antifungal aktivitesi bildirilmiştir⁴⁴⁻⁴⁷.

Bu bulgular bize 1-aril-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür tipindeki mono Mannich bazlarının (Şekil 15) ve 4-aril-3aroil-1-fenetil-4-piperidinol tipindeki yarısiklik mono Monnich bazlarını (Şekil 16) antifungal etkili yeni bileşikler geliştirmek amacıyla sentezlemeye ve etkilerini araştırmaya yönlendirmiştir.

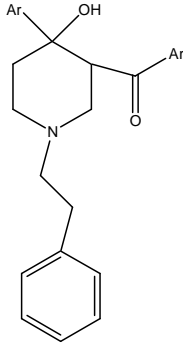
2. 2. Sentezlenmesi Planlanan Mono Mannich Bazları



Ar: C₆H₅ (1), 4-CH₃C₆H₄ (3), 4-CH₃OC₆H₄ (5), 4-ClC₆H₄ (7), 4-BrC₆H₄ (9), 2,4-Cl₂C₆H₃ (11), 4-NO₂C₆H₄ (13), C₄H₃S (2-il) (15)

Şekil 15 Sentezlenmesi Planlanan Mono Mannich Bazları (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15)

2. 3. Sentezlenmesi Planlanan Yarisiklik Mono Mannich Bazları, Piperidinoller



Ar: C₆H₅ (**2**), 4-CH₃C₆H₄ (**4**), 4-CH₃OC₆H₄ (**6**), 4-ClC₆H₄ (**8**), 4-BrC₆H₄ (**10**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**12**), 4-NO₂C₆H₄ (**14**), C₄H₃S (2-il) (**16**)

Şekil 16 Sentezlenmesi Planlanan Yarisiklik Mono Mannich Bazları, Piperidinoller (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16)

2. 3. 1. Bu Çalışmada Planlanan Yapısal Değişiklikler

1. Çözünürlüğü, alkilemeyi ve biyoaktiviteyi yönlendirdiği bilinen farklı Hammett değişmezlerine sahip süstitüentlerle aromatik süstitüsyonlar planlanmıştır. Bu amaçla benzen halkası 4 konumunda Hammett parametresine uygun elektron verici ve elektron çekici süstitüentler seçilecektir. Seçilecek çekirdek süstitüentler ve bunların Hammett değişmezleri şöyledir: OCH₃ (-0.27), CH₃ (- 0.17), H (0.00), Cl (0.23) Br (0.23), NO₂ (0.78), 2,4 (Cl)₂(0.46)

2. Bu çalışmada ayrıca, farklı rezonans enerjisi ve elektronik özellikler gösteren aromatik yapılar olarak benzen ve tiyofenin yerdeğişimi düşünülmüştür. Benzen (36 kcal/mol) ve tiyofen (29 kcal/mol) halkaları arasındaki değişim farklı rezonans enerjili aromatik halkaların biyoaktivitesini göstermek bakımından tercih edilmiştir.

3. Sentezlenen Mannich bazlarında kimyasal yapının Mono Mannich bazı ve yarısiklik mono Mannich bazı yani piperidinol olarak değişimi ile biyoaktivitenin ne şekilde değişeceği gözlenecektir.

3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1 KİMYASALLAR VE YÖNTEMLER

3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

Bileşiklerin sentezinde Asetofenon, 4- hidroksiasetofenon, (Merck, Hohenbrunn, Germany), 4-metilasetofenon, 4-nitroasetofenon, 4-kloroasetofenon, 2-asetiltiyofen (Fluka, Steinheim, Switzerland), 4-metoksiasetofenon, 4-floroasetofenon, 4-bromo asetofenon, 2,4-dikloroasetofenon, (Acros, Geel, Belgium), paraformaldehit (Merck, Darmstadt, Deutschland), metanol, etilasetat (Riedel-deHaën, Seelze, Germany) ve etanol (J.T. Baker, Deventer, Holland) kullanılmıştır.

3.1.2. Yöntemler

Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında tepkimeyi izlemek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İ.T.K.) yararlanıldı. İ.T.K. için 0.25 mm kalınlıktaki silikajel 60 HF₂₅₄ (Merck Art 5715) hazır kromatografi plakları kullanıldı. Kromatografi işlemi oda sıcaklığında yapıldı ve sürüklenme işlemi kromatografi tankının çözücü buharlarıyla doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürüklenme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından (Mineralight Lamp UVGL-58) faydalanıldı. İ.T.K’da kullanılan hareketli faz sistemi kloroform:metanol (4:1) dir.

Spektral Analizler

Bileşiklerin ultraviyole spektrumları, kloroformdaki çözeltileri halinde 1 cm’lik kuvarz küvetlerde Thermo Electron Helios (α) (UVA 114903, Cambridge, England) spektrofotometresinde kaydedildi. Infrared spektrumları KBr disk üzerinde Mattson 1000 FT-IR spektrophotometer (Cambrige, England) ile alındı. Bileşiklerin ¹H NMR ve

^{13}C -NMR spektrumları 400 (100) MHz Varian spectrometer (Danbury, USA) ile, döterokloroformda (CDCl_3 , Sigma-Aldrich, ST. Louis, U.S.A) çözümlenerek alındı. Bileşiklerin kütle spektrumları (EI-MS) Thermo-Finnigan mass analyzer (San Jose, USA) aletleri kullanılarak alınmıştır.

Erime Noktası Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri Electrothermal IA 9100 marka (IA9100, Essex, U.K) erime derecesi tayini cihazı kullanılarak tespit edildi.

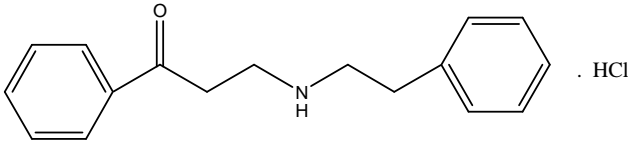
Elementel Analizler

Bileşiklerin saflıklarını belirlemek amacıyla Elementel analizi Leco CHNS-932 instrument (Michigan, USA) cihazı kullanıldı.

3.2. SENTEZ VE SPEKTRAL BULGULAR

3.2.1. 3-Fenetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (1)

Asetofenon (10 g, 0.083 mol), paraformaldehit (2.49 g, 0.083 mol) ve fenetilamin hidroklorür (6.62g, 0.042 mol) karışımı yağ banyosunda karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı 88⁰C'ye ulaştığında reaksiyon ortamındaki katı maddeler erimeye başladı ve 92⁰C'de reaksiyon içeriğinin görünümü berraklaştı. Reaksiyon balonu yağ banyosundan uzaklaştırılarak ısıtmaya son verildi. Reaksiyon balonunun iç sıcaklığı kendiliğinden bir anda 100⁰C'ye ulaştı. Koyu turuncu renkli viskoz madde elde edildi. Sıcaklık 65⁰C'ye düştüğünde tepkime kabına etilasetat (20 ml) ilave edilerek reaksiyon karışımı 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı. Beyaz renkli katı etilasetat kullanılarak 0-4⁰C'de buzdolabında tekrar kristallendirildi. Oluşan kristaller 24 saat sonra süzüldü. Eter ile yıkandı ve kurutuldu. % 18 verimle (4.28 g) bileşik **1** elde edildi. Bileşik beyaz renklidir. Bileşiğin erime derecesi 169- 171⁰C'dir.



3-Fenetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür

UV (Etanol)

λ max (log ϵ) 244 (4.12) nm.

IR

ν max: 1678 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆) (Spektrum No 1)

δ 2.96-3.17 (2H, m), 3.18-3.21 (2H, m), 3.28 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.55 (2H, t, J = 6.9 Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.53-7.69 (3H, m), 7.96-7.98 (2H, m), 9.23 (1H, br s).

¹³C NMR (DMSO-d6) (Spektrum No 2)

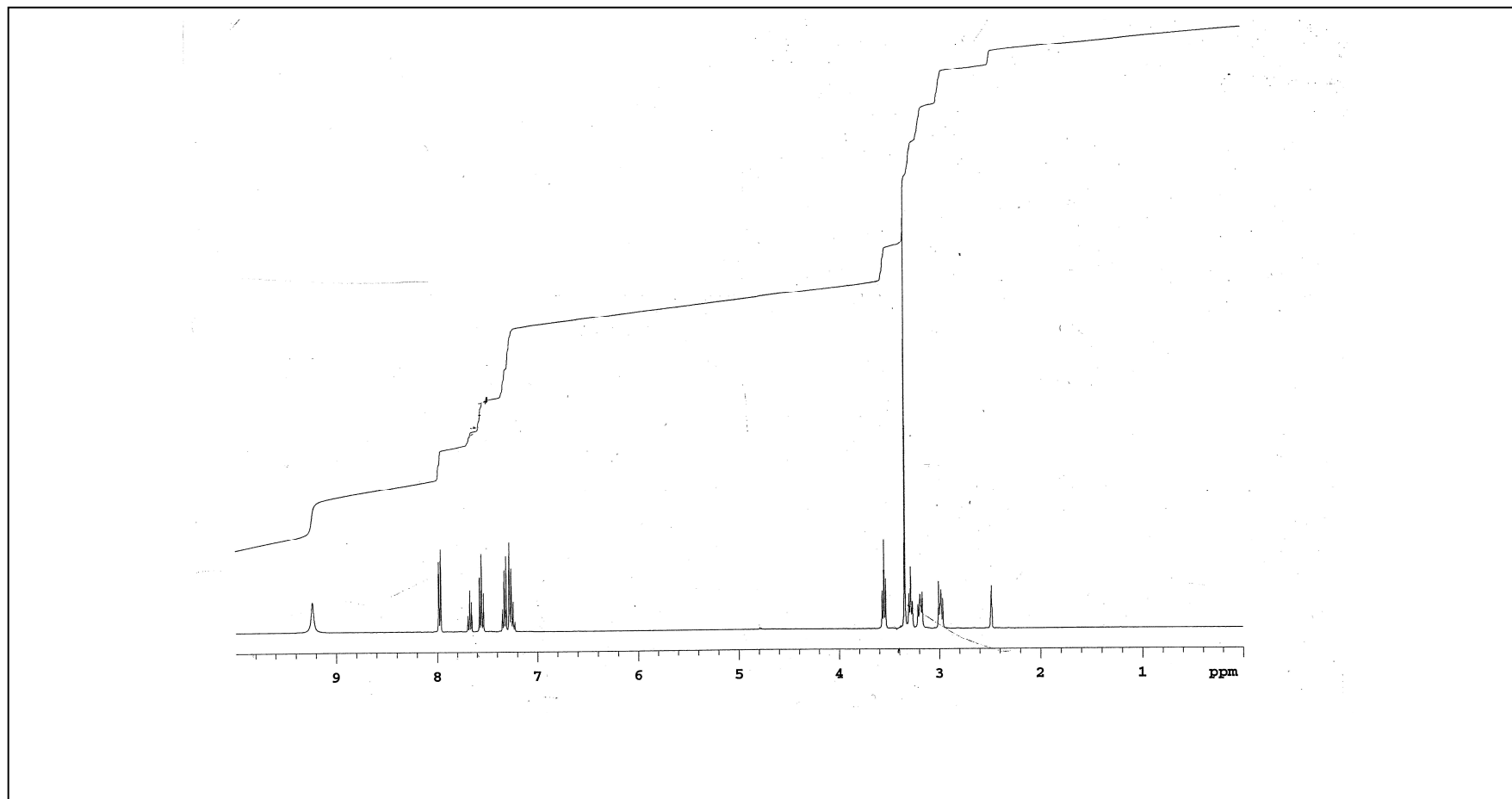
δ 32.2, 35.1, 42.4, 48.4, 127.4, 128.6, 129.31, 129.34, 129.5, 134.4, 136.5, 137.9, 197.6.

MS (EI)

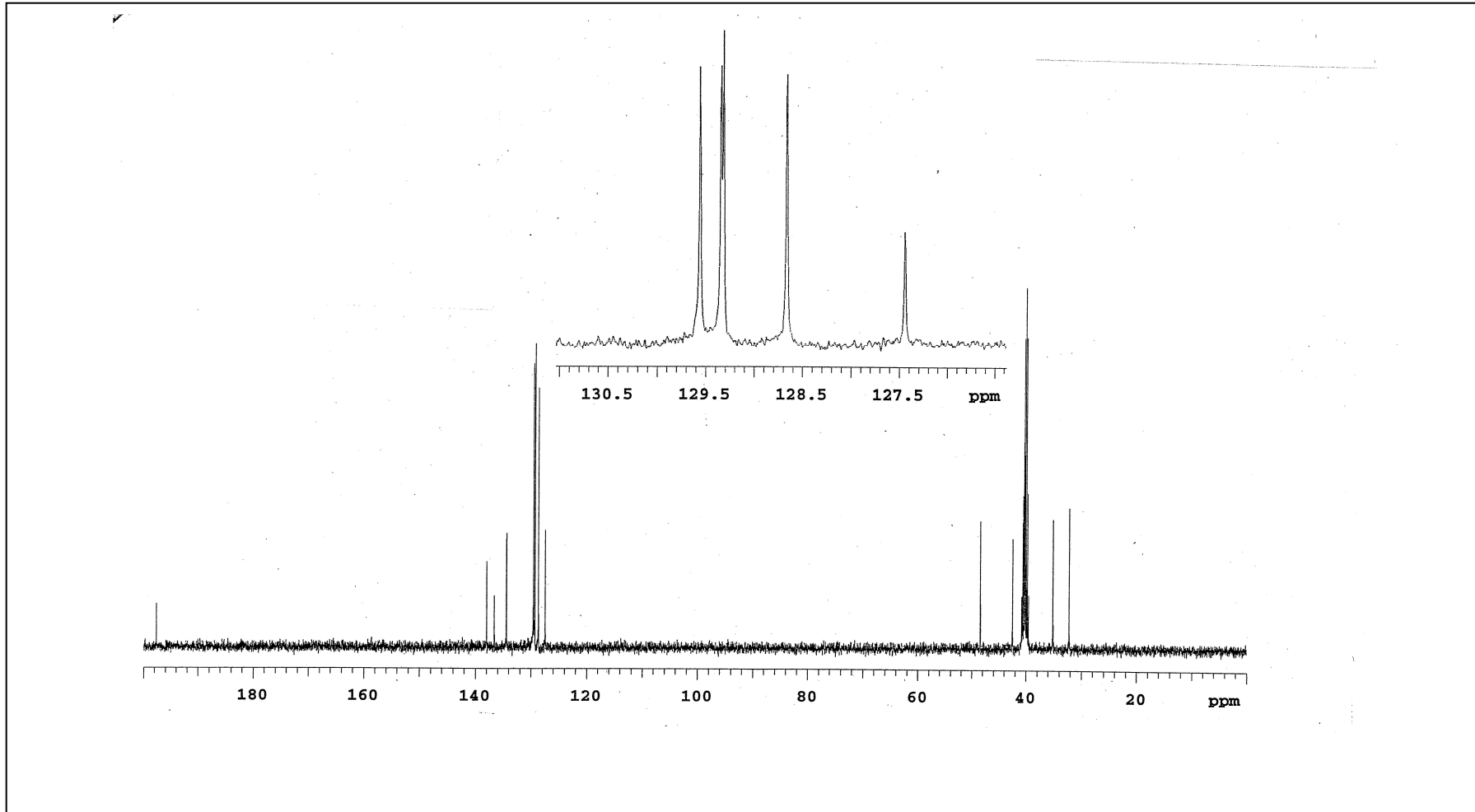
m/z: 253.3 (M⁺).

Elementel Analiz (%)

C₁₇H₂₀ClNO	C	H	N
Hesaplanan	70.46	6.96	4.83
Bulunan	70.27	6.92	4.82



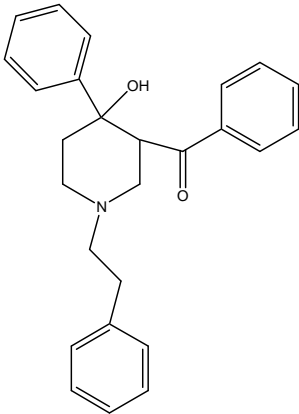
Spektrum No 1: 3-Fenetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Spektrum No 2: 3-Fenetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu

3. 2. 2. 3-Benzoil-4-fenil-1-fenetil-4-piperidinol (2)

Reaksiyon ortamından **1** nolu bileşik izole edildikten sonra, reaksiyon balonundaki etilasetat alçak basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen turuncu renkli viskoz madde (5 g) üzerine % 5'lik NaOH çözeltisi (17 ml) ilave edildi. Su banyosunda 40 °C de karıştırıldı. Başlangıçta yağlı emülsiyon görünümündeki reaksiyon içeriği zamanla kıvamlı bir hale geldi ve katılaştı. Karıştırma işlemine 24 saat devam edildi. Oluşan sarı renkli çökelek süzüldü. Su ile yıkandı ve kurutuldu. Oluşan ham ürün metanolden kristallendirildi. % 15 verimle (4.85 g) bileşik **2** elde edildi. Bileşik **2** beyaz renkli katıdır. Bileşiğin erime derecesi 139-141⁰C' dir



3- Benzoil-4-fenil-1-fenetil-4-piperidinol

UV (Etanol)

λ_{max} (log ϵ) 252 (4.07) nm.

IR

ν_{max} : 3204 (OH) cm^{-1} , 1679 (C=O) cm^{-1}

¹H NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 3)

δ 1.56 (1H, br d, $J = 13.2$ Hz), 2.00-2.07 (1H, m), 2.58-2.93 (8H, m), 4.43 (1H, dd, $J = 11.4, 3.7$ Hz), 4.93 (OH, d, $J = 1.8$ Hz), 7.02-7.58 (13H, m), 7.82 (2H, dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz)

¹³C NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 4)

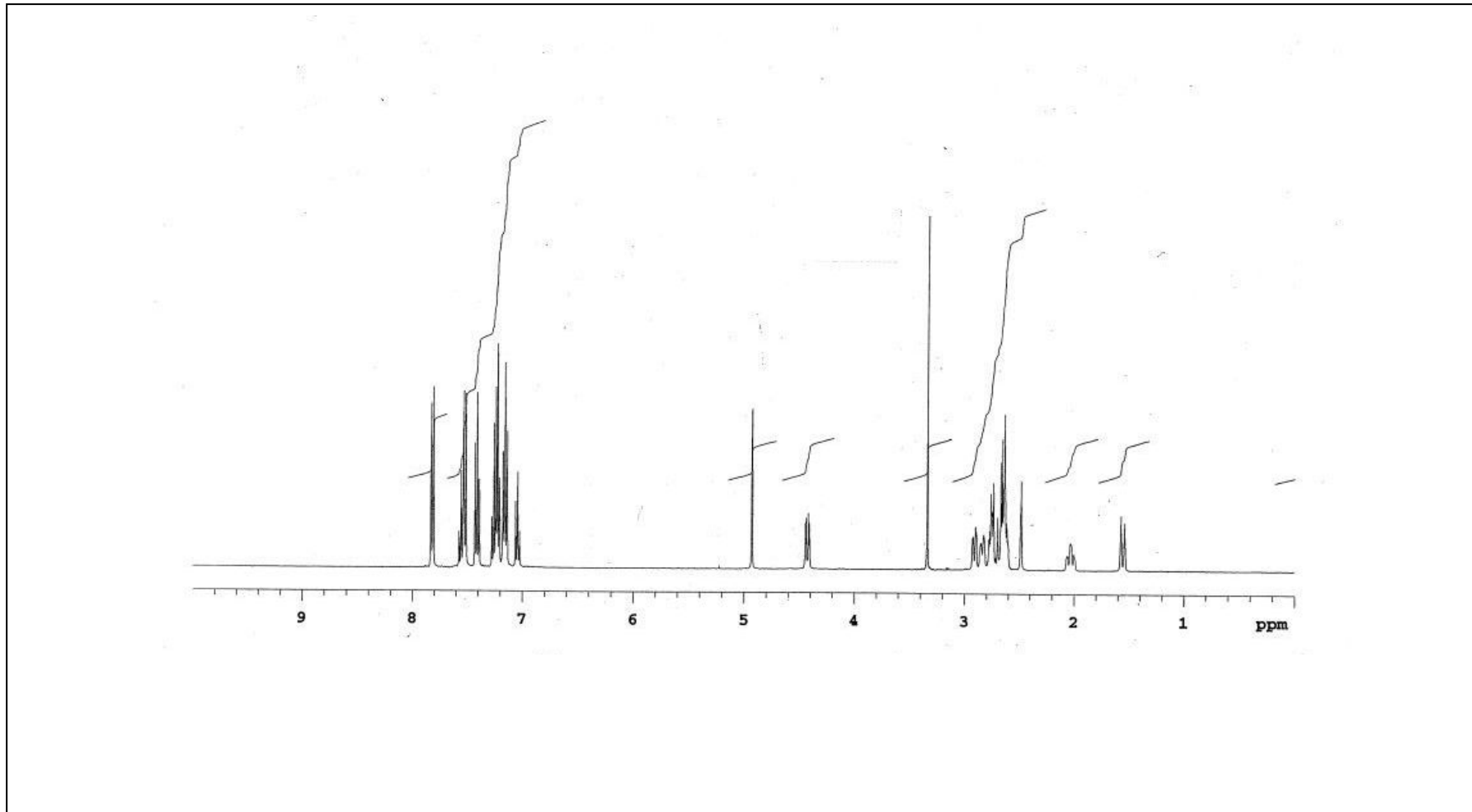
δ 33.5, 39.9, 49.1, 50.6, 52.7, 60.2, 73.3, 125.5, 126.5, 127.1, 128.5, 128.902, 128.947, 129.3, 129.4, 134.4, 136.8, 141.1, 148.3, 204.3.

MS (EI)

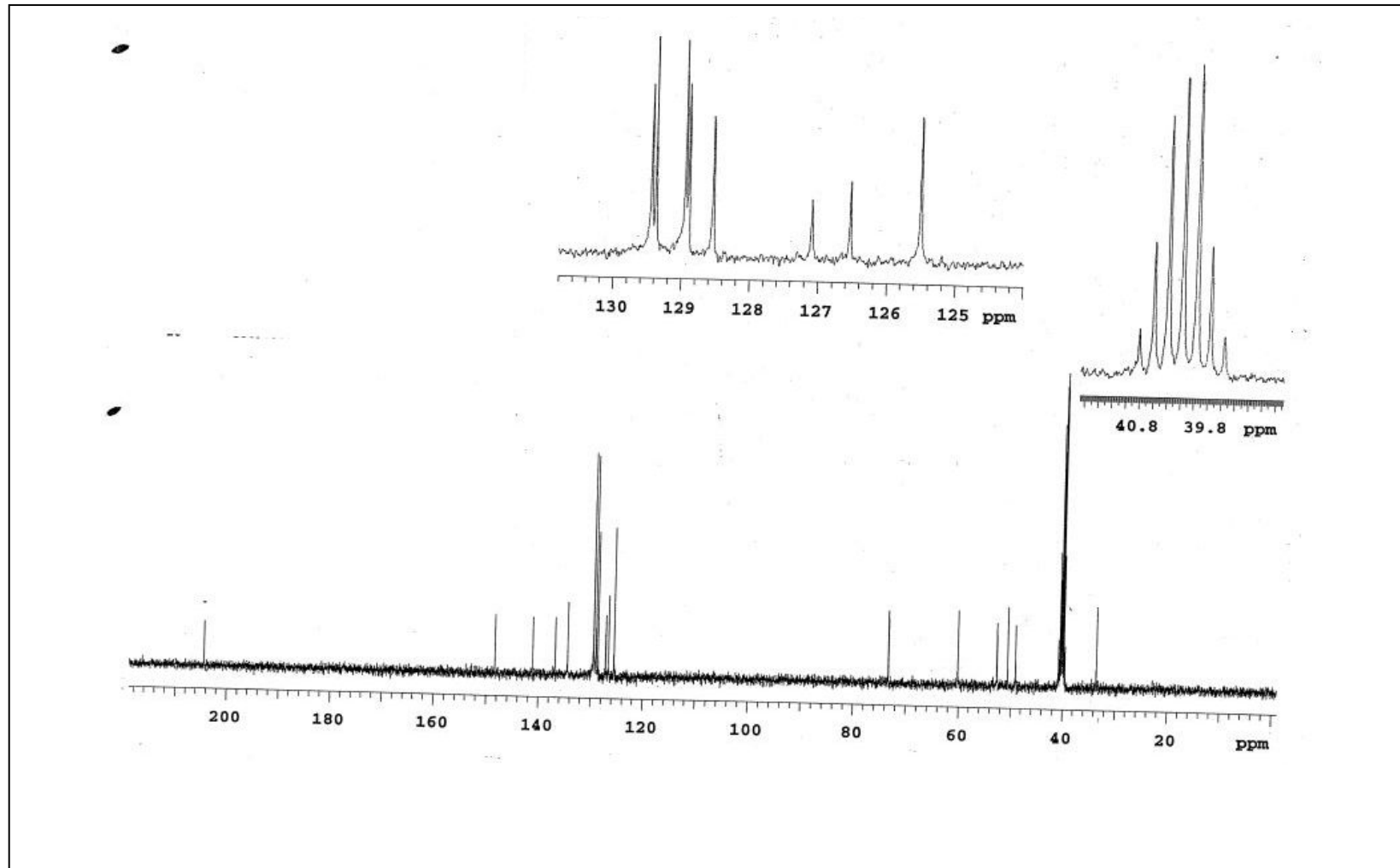
m/z: 385.5.

Elementel Analiz (%)

C₂₆H₂₇NO₂	C	H	N
Hesaplanan	81.01	7.06	3.63
Bulunan	81.41	7.03	3.66



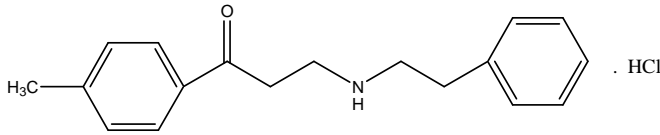
Spektrum No 3: 3-Benzoyl-4-fenil-1-fenetil-4-piperidinol bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Spektrum No 4: 3-Benzoyl-4-phenyl-1-phenethyl-4-piperidinol bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

3. 2. 3. 3-Fenetilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanon hidroklorür (3)

4-Metilasetofenon (10 g, 0.075 mol) paraformaldehit (2.25 g, 0.075 mol) ve fenetilamin hidroklorür (5.91 g, 0.0375 mol) karışımı yağ banyosunda karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı 870C'ye ulaştığında tam bir erime veya berraklaşma olmadan sıcaklık bir anda yükselmeye başladı. Reaksiyon balonu hemen yağ banyosundan uzaklaştırıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı bir anda kendiliğinden 1100C'ye ulaştı. Sıcaklık 650C'ye düştüğünde tepkime kabına etilasetat (20 ml) ilave edilerek karıştırma işlemi 24 saat daha sürdürüldü. Oluşan sarı renkli katı süzülerek ayrıldı. Ham ürün metanolden 0-40C de buzdolabında kristallendirildi. Oluşan kristaller süzülüp eter ile yıkanarak kurutuldu. % 12 verimle (2.69g) bileşik 3 elde edildi. Bileşik beyaz renklidir. Bileşiğin erime derecesi 163- 1650C'dir.



3- Fenetilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanon hidroklorür

UV(Etanol)

λ_{\max} (log ϵ) 255 (4.2) nm

IR

ν_{\max} : 1677 (C=O) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (Spektrum 5)

δ 2.37 (1H, s), 2.48-2.99 (2H, m), 3.18-3.37 (4H, m), 3.49 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.24-7.36 (7H, m), 7.87 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 9.10 (1H, br s).

^{13}C NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 6)

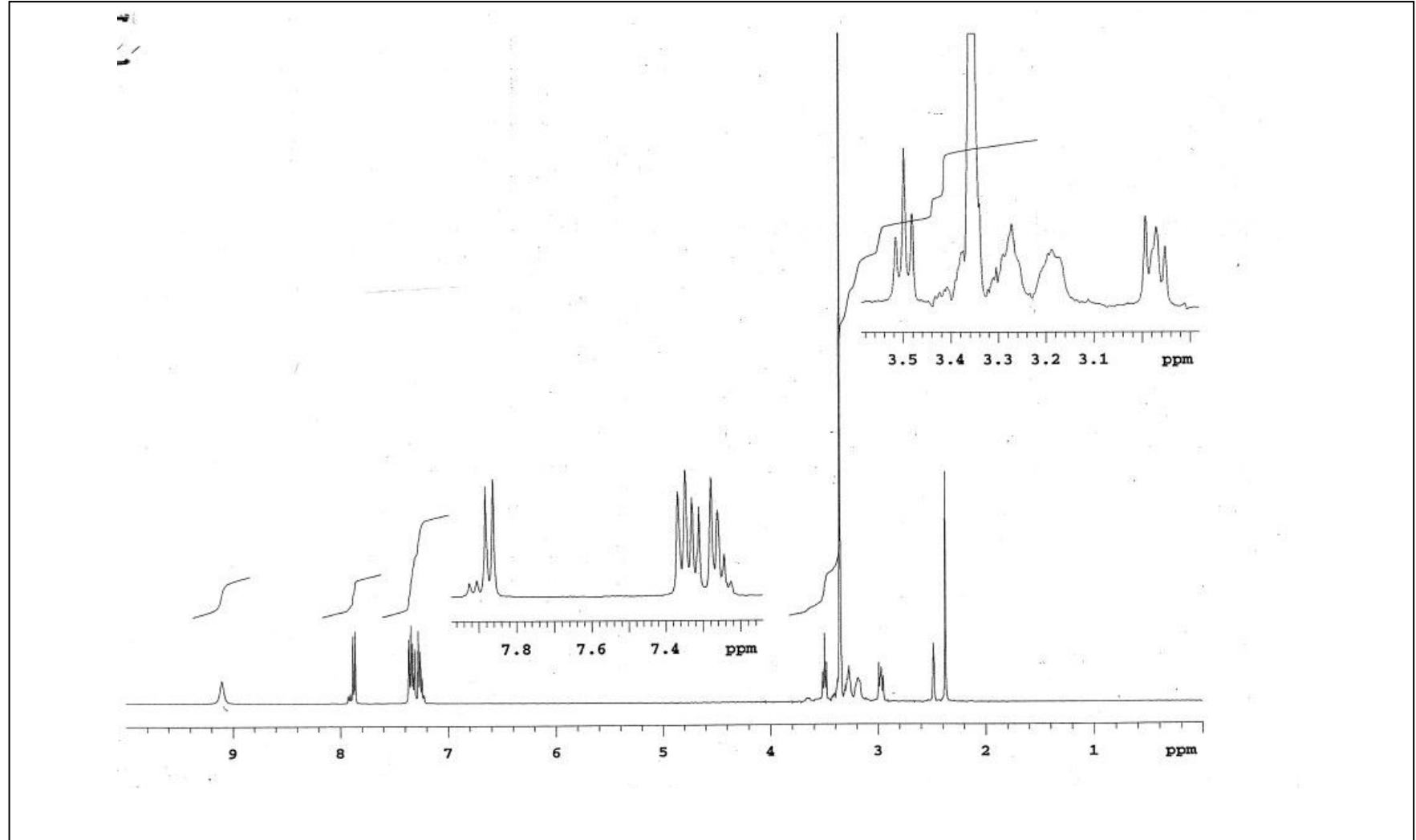
δ 21.8, 32.2, 34.9, 42.5, 48.4, 127.4, 128.7, 129.3, 129.4, 130.0, 134.1, 137.9, 144.8, 197.1.

MS (EI)

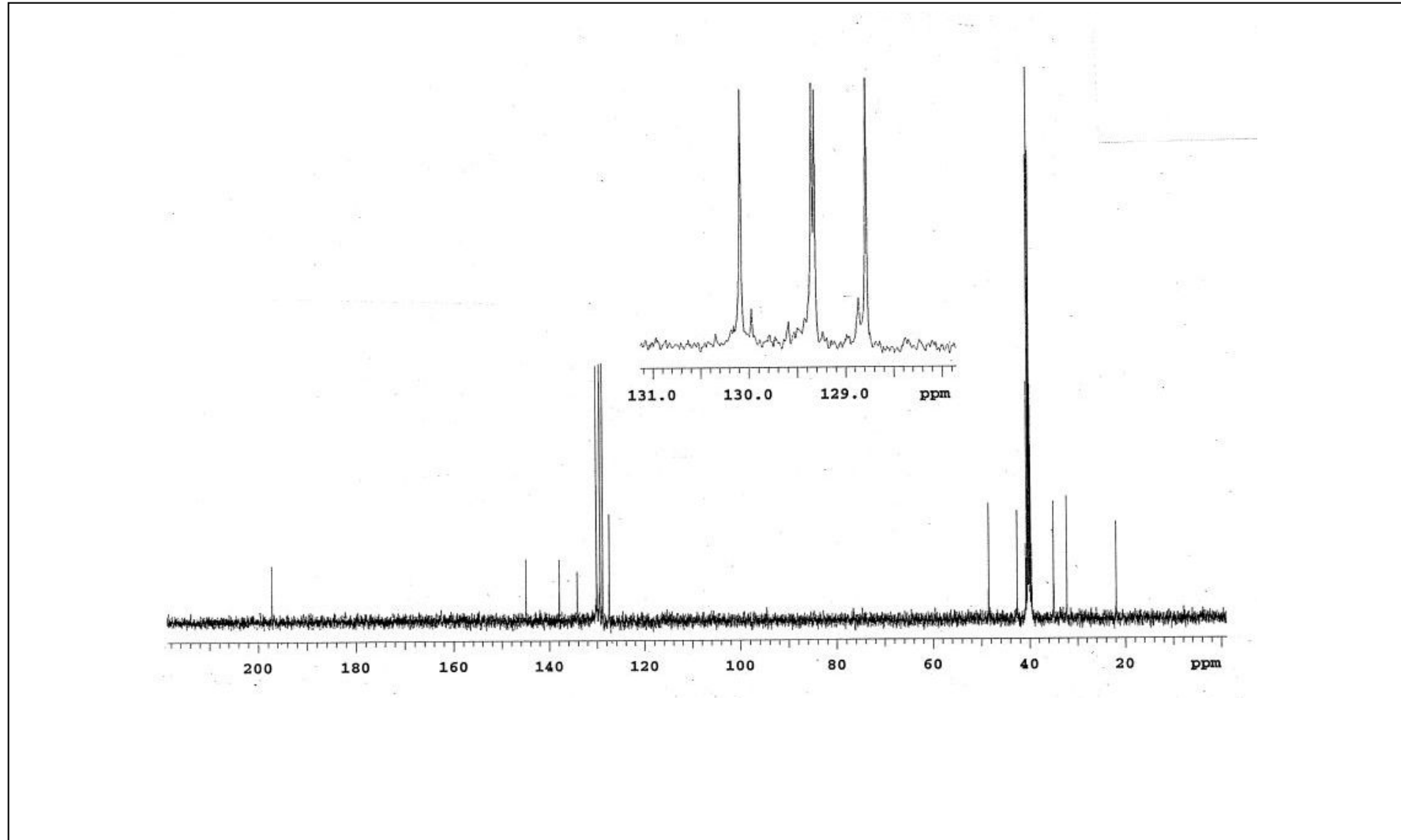
m/z: 267.7 (M^+).

Elementel Analiz (%)

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}$	C	H	N
Hesaplanan	71.16	7.30	4.61
Bulunan	71.56	7.30	4.92



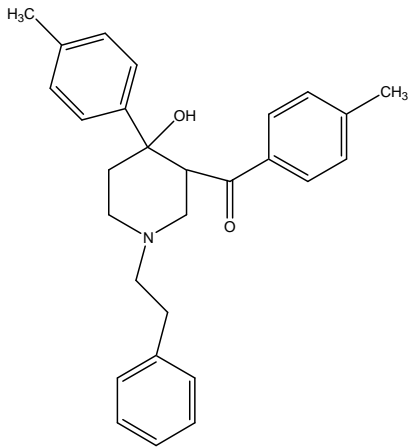
Spektrum No 5: 3- Fenetilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanon hidroklorür bileşğinin ^1H NMR spektrumu



Spektrum No 6: 3- Fenetilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanon hidroklorür bileşığının ^{13}C NMR spektrumu

3. 2. 4. 1-Fenetil-3-(4-Metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-4-piperidinol (4)

Bileşik 3 reaksiyon ortamından izole edildikten sonra, reaksiyon balonundaki etilasetat alçak basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen koyu turuncu renkli viskoz madde (5.38 g) üzerine % 5'lik NaOH çözeltisi (18 ml) ilave edildi. Reaksiyon içeriği su banyosunda 40⁰C de karıştırıldı. Başlangıçta yağlı emülsiyon görünümündeki reaksiyon içeriği zamanla kıvamlı bir hale geldi. Karıştırma işlemine 24 saat sonra son verildi. Oluşan sarı renkli yarı sıvı yarı katı görünümlü bileşik süzüldü. Su ile yıkandı, kurutuldu. Ham ürün metanolden kristallendirildi. % 11 verimle (3.27 g) bileşik 4 elde edildi. Bileşik beyaz renklidir. Bileşiğin erime derecesi 129- 131⁰C'dir.



1-Fenetil-3-(4-Metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-4-piperidinol

UV (Etanol)

λ_{\max} (log ϵ) 261 (4.31) nm.

IR

ν_{\max} : 3326 (OH) cm^{-1} , 1671 (C=O) cm^{-1} .

¹H NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 7)

δ 1.52 (1H, br d, *J* = 13.6 Hz), 1.91-1.97 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.59-2.91 (8H, m), 4.39 (1H, dd, *J* = 11.4, 3.7 Hz), 4.95 (OH, d, *J* = 2.2 Hz), 6.97 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.14-7.27 (7H, m), 7.39 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.78 (2H, d, *J* = 8.4 Hz)

¹³C NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 8)

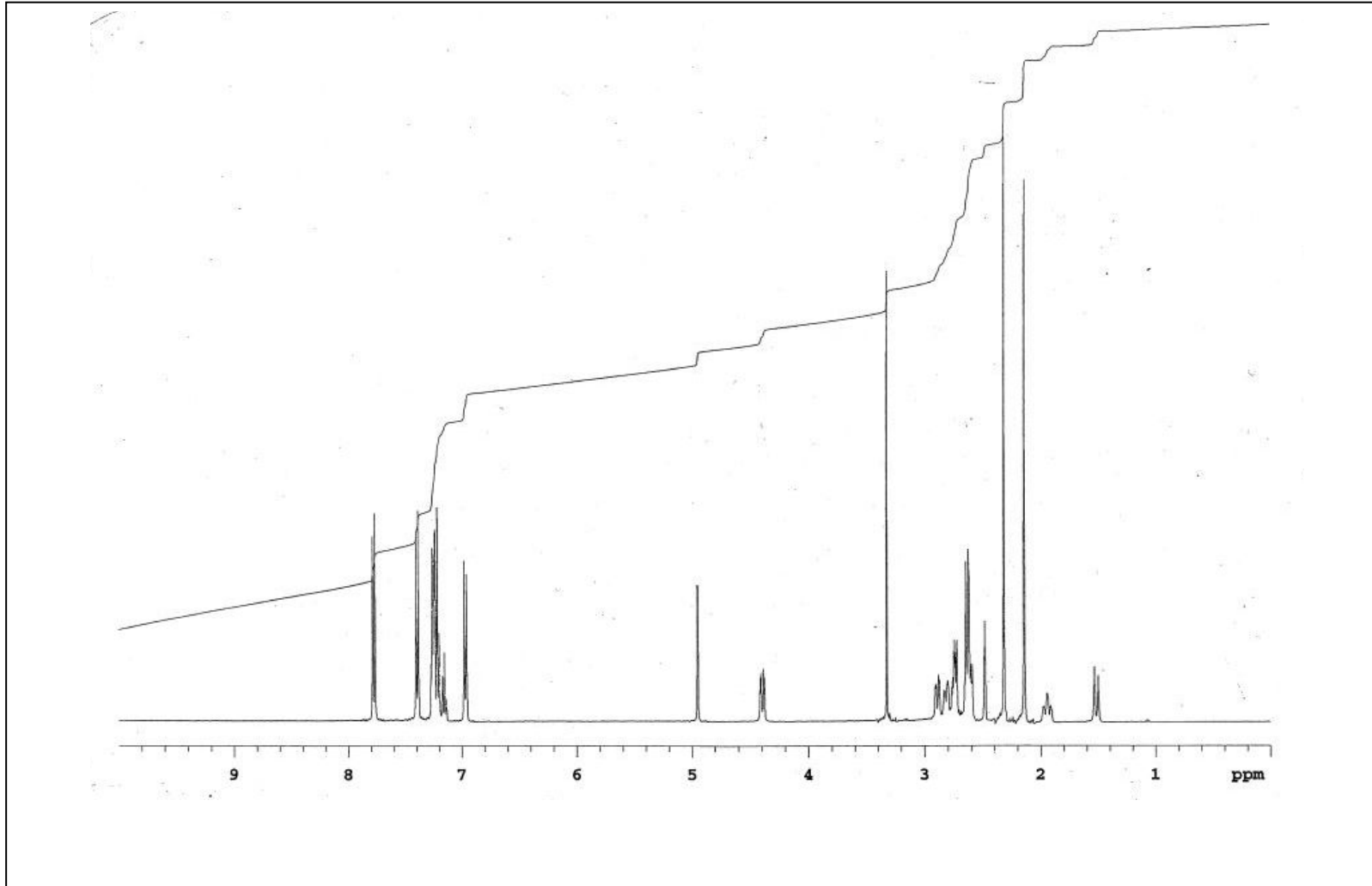
δ 21.1, 21.8, 33.5, 40.1, 49.2, 50.1, 52.8, 60.0, 73.2, 125.3, 126.5, 128.9, 129.1, 129.2, 129.4, 130.1, 134.1, 136.0, 141.1, 145.2, 145.5, 204.2

MS (EI)

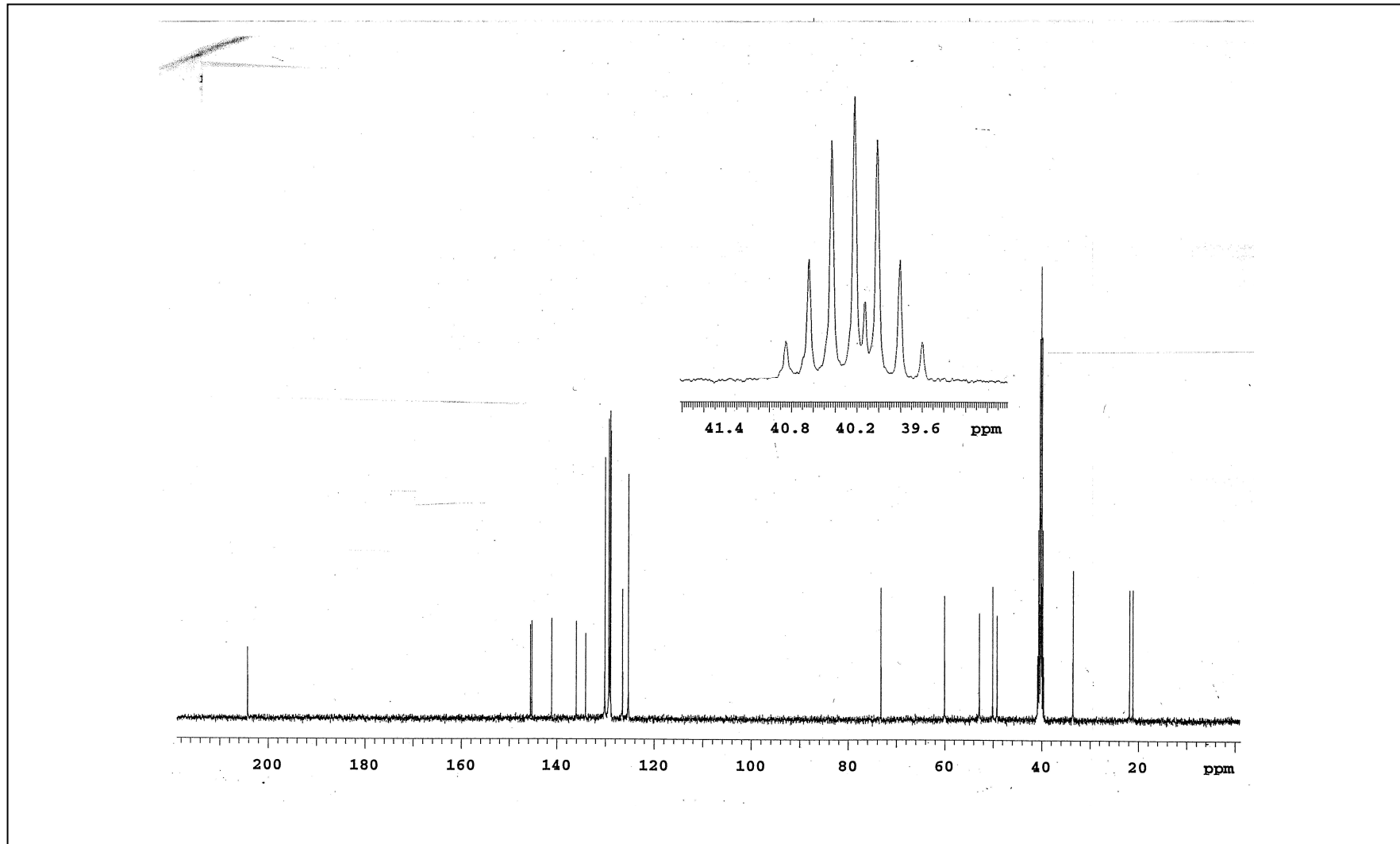
m/z 413.8 (M⁺).

Elementel Analiz (%)

C₂₈H₃₁NO₂	C	H	N
Hesaplanan	81.32	7.56	3.39
Bulunan	81.24	7.59	3.69



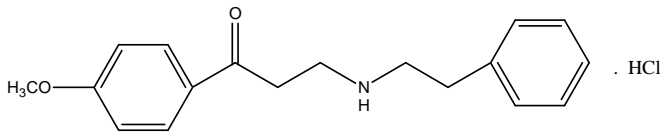
Spektrum No 7: 1-Fenetil-3-(4-Metilbenzoi)-4-(4-metilfenil)-4-piperidinol bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Spektrum No 8: 1-Fenetil-3-(4-Metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-4-piperidinol bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

3. 2. 5. 3-Fenetilamino-1-(4-Metoksifenil)- 1-propanon hidroklorür (5)

4-Metoksiasetofenon (10 g, 0.067 mol), paraformaldehit (2.01 g, 0.067 mol) ve fenetilamin hidroklorür (5.28 g, 0.0335 mol) karışımı yağ banyosunda karıştırılarak ısıtıldı. Sıcaklık 87⁰C'ye ulaştığında reaksiyon ortamındaki katı maddeler tamamen eriyerek reaksiyon ortamı berraklaştı ve reaksiyon ortamının sıcaklığı kendiliğinden yükselmeye başladı. Reaksiyon balonu hemen yağ banyosundan çıkarıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı kısa sürede 110⁰C'ye ulaştı. Sıcaklık 65⁰C'ye düştüğünde tepkime kabına etilasetat (20 ml) ilave edilerek karıştırma işlemi 24 saat sürdürüldü. Oluşan beyaz renkli ham katı süzülerek ayrıldı. Etanolden 0-4⁰C de buzdolabında kristallendirildi. Oluşan kristaller süzüldü, eter ile yıkandı ve kurutuldu. % 10 verimle (2.21 g) bileşik **5** elde edildi. Bileşik beyaz renklidir. Bileşiğin erime derecesi 164-165⁰C'dir.



3-Fenetilamino- 1-(4-Metoksifenil)- 1-propanon hidroklorür

UV (Etanol)

λ_{\max} (log ϵ) 286 (3.81) nm.

IR

ν_{\max} : 1655 (C=O) cm^{-1} .

¹H NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 9)

δ 2.96-3.00 (2H, m), 3.16-3.20 (2H, m), 3.26 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.47 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.83 (3H, s), 7.94 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 9.16 (1H, br s).

^{13}C NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 10)

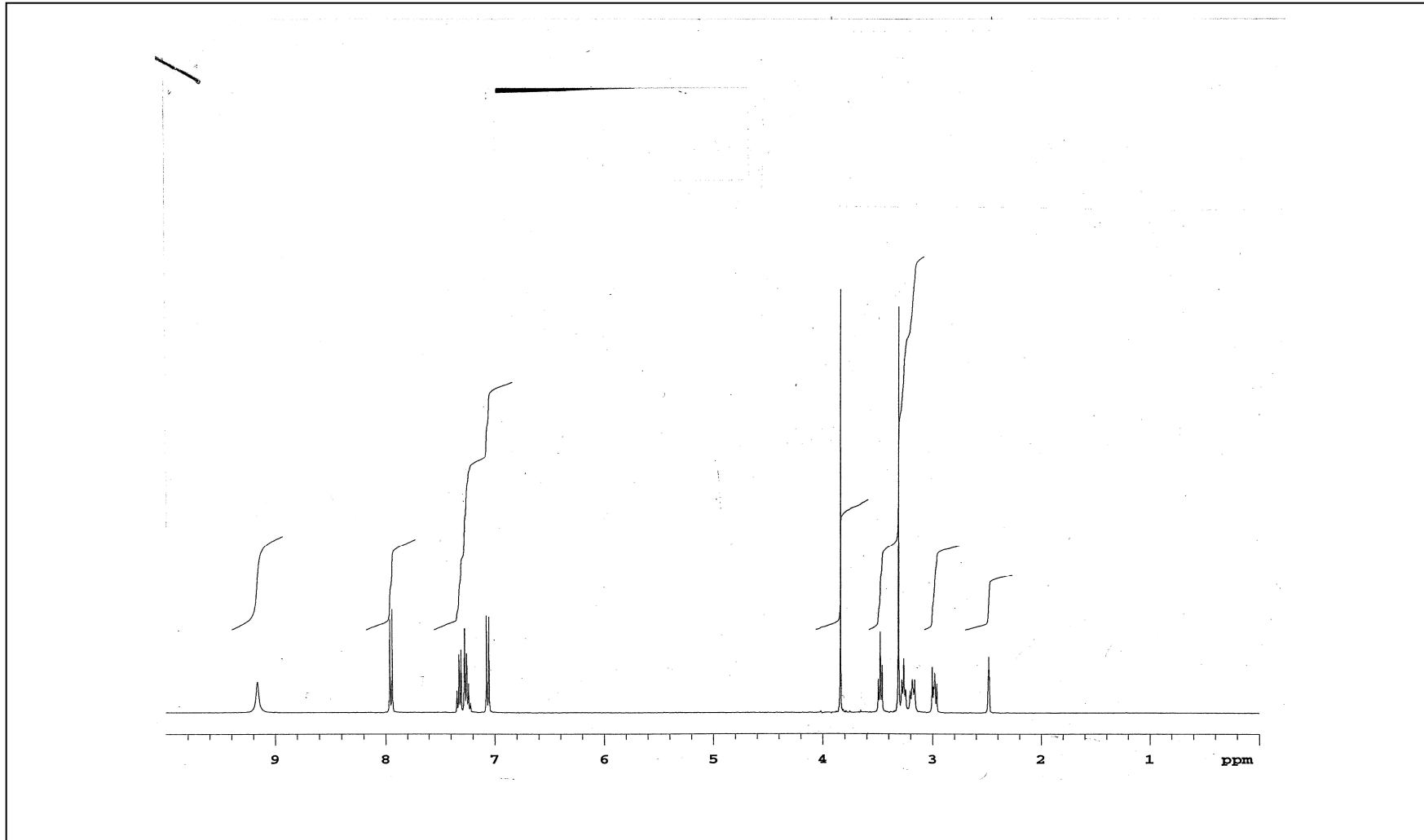
δ 32.2, 34.7, 42.6, 48.4, 56.3, 114.7, 127.4, 129.31, 129.33, 129.5, 131.0, 137.9, 164.2, 195.9.

MS (EI):

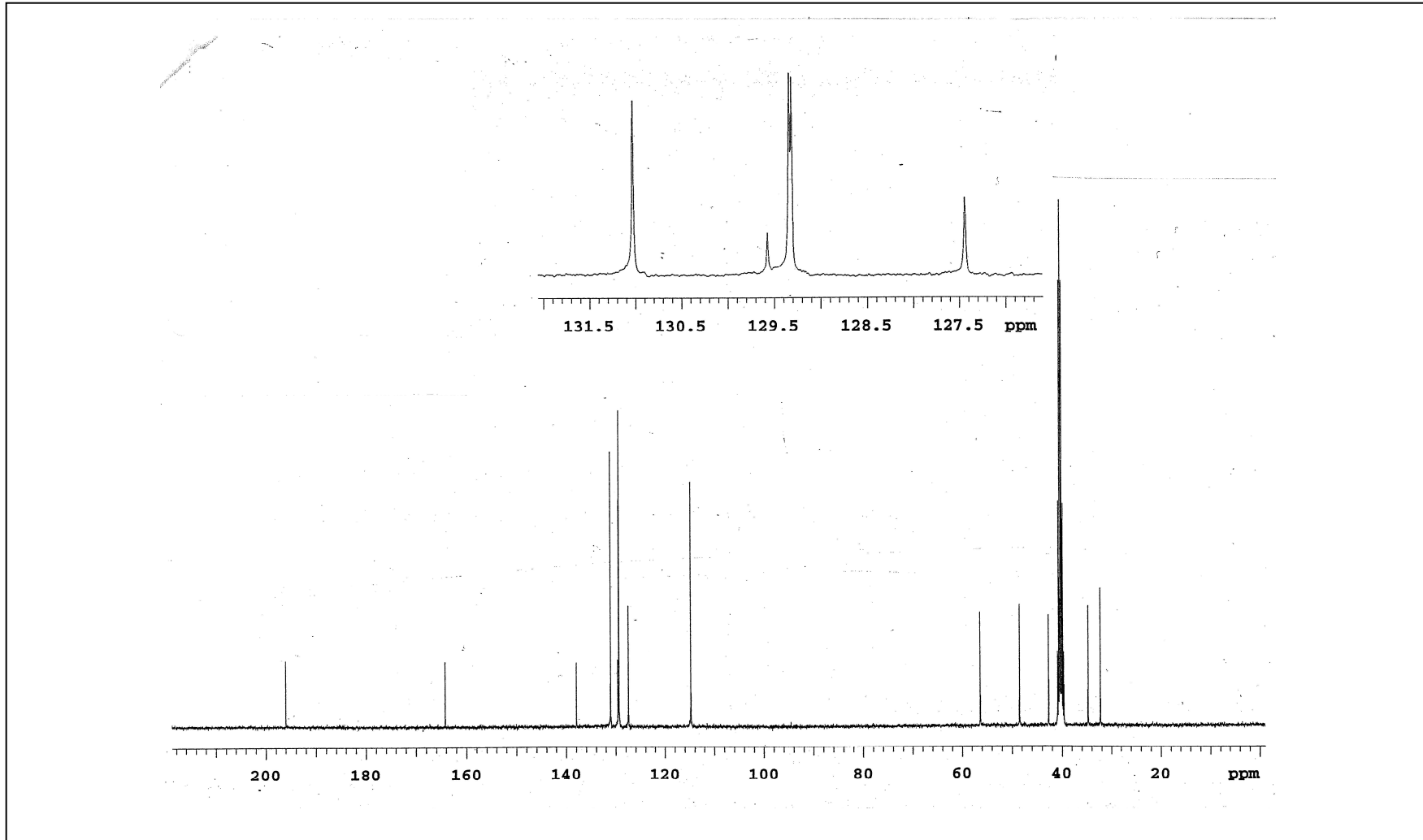
m/z 283.4 (M^+).

Elementel Analiz (%)

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$	C	H	N
Hesaplanan	67.60	6.93	4.38
Bulunan	67.90	6.92	4.45



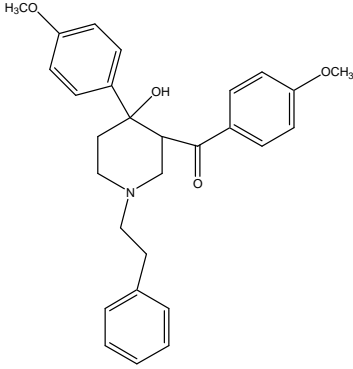
Spektrum No 9: 3-Fenilamino- 1-(4-Metoksifenil)- 1-propanon hidroklorür bileşiminin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 10: 3-Fenetilamino- 1-(4-Metoksifenil)- 1-propanon hidroklorür bileşiminin ^{13}C NMR Spektrumu

3. 2. 6. 1-Fenetil-3-(4-Metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-4- piperidinol (6)

Bileşik 5 reaksiyon ortamından izole edildikten sonra, reaksiyon balonundaki etilasetat alçak basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen koyu turuncu renkli viskoz madde (4.87 g) üzerine % 5'lik NaOH çözeltisi (15ml) ilave edilerek su banyosunda 40⁰C de karıştırıldı. Başlangıçta yağlı emülsiyon görünümündeki reaksiyon içeriği zamanla kıvamlı bir hale geldi. Katılaşma gözlenmediği için karıştırma işlemine 120 saat devam edildi. Oluşan sarı renkli yarı sıvı yarı katı görünümlü madde süzüldü. Su ile yıkandı. Metanol (40 ml) ilave edildi. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı renkli viskoz bir madde bazik Al₂O₃ kolondan etilasetat-hekzan (60:40) çözücü sistemi kullanılarak süzüldü. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı renkli katı eterden 0-4⁰C de buzdolabında kristallendirildi. Oluşan kristaller süzülüp, kurutuldu. % 12 verimle bileşik 6 elde edildi. Bileşik beyaz renklidir. Bileşiğin erime derecesi 112-113 ⁰C'dir.



1-Fenetil- 3-(4-Metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)- 4- piperidinol

UV (Etanol)

λ_{max} (log ϵ) 251 (4.3) nm.

IR

ν_{max} : 3324 (OH) cm⁻¹, 1664 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 11)

δ 1.51 (1H, br d, *J* = 13.6 Hz), 1.91-1.97 (1H, m), 2.58-2.89 (8H, m), 3.62 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.37 (1H, dd, *J* = 11.4, 3.3 Hz), 5.04 (OH, d, *J* = 1.8 Hz), 6.72 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.97 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.14-7.28 (5H, m), 7.43 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.87 (2H, d, *J* = 8.8 Hz)

¹³C NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 12)

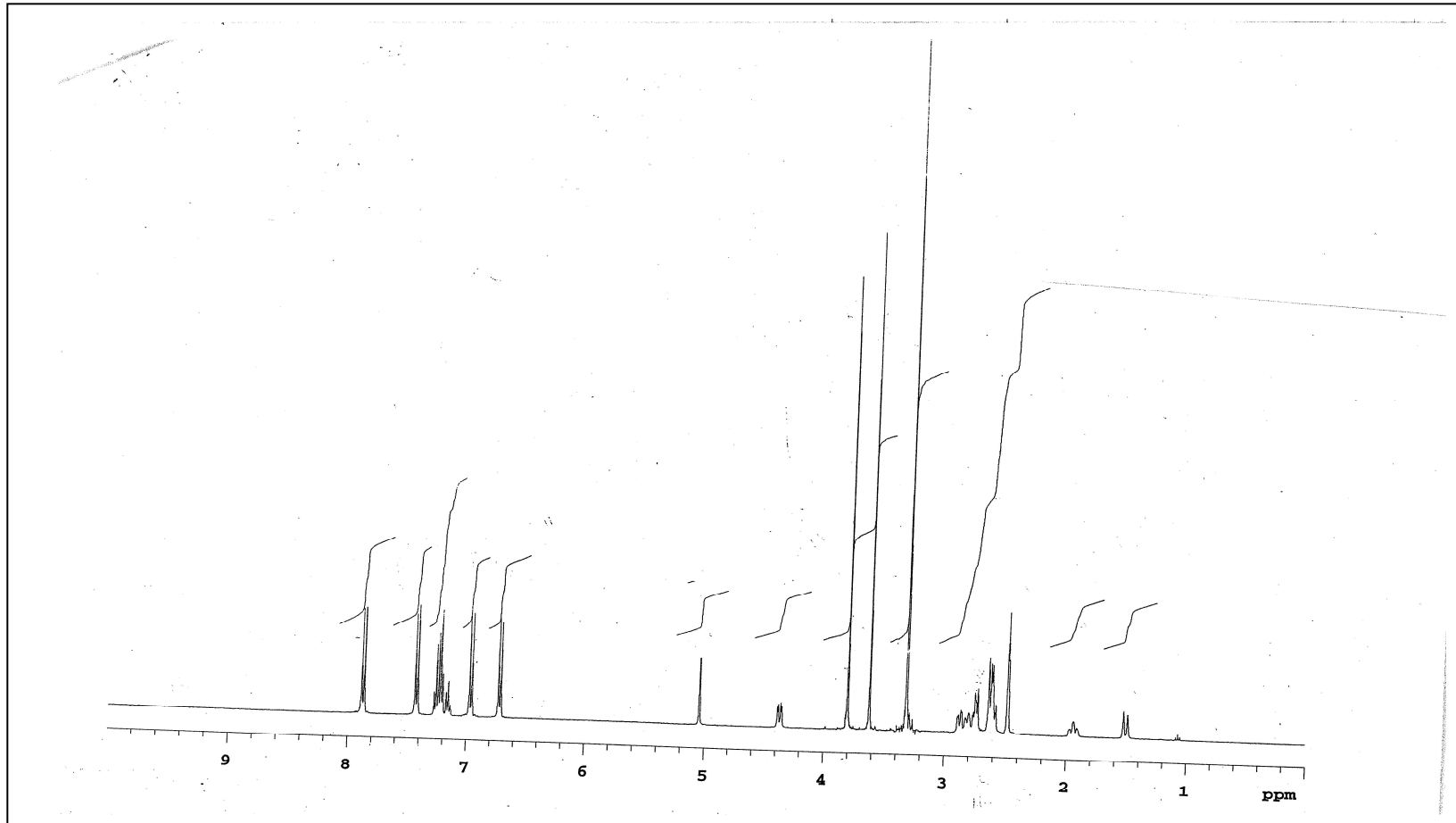
δ 33.5, 40.2, 49.2, 49.7, 53.0, 55.5, 56.3, 60.1, 73.1, 113.9, 114.8, 126.5, 126.6, 128.9, 129.3, 129.4, 131.5, 140.6, 141.1, 158.4, 164.5, 203.2.

MS (EI)

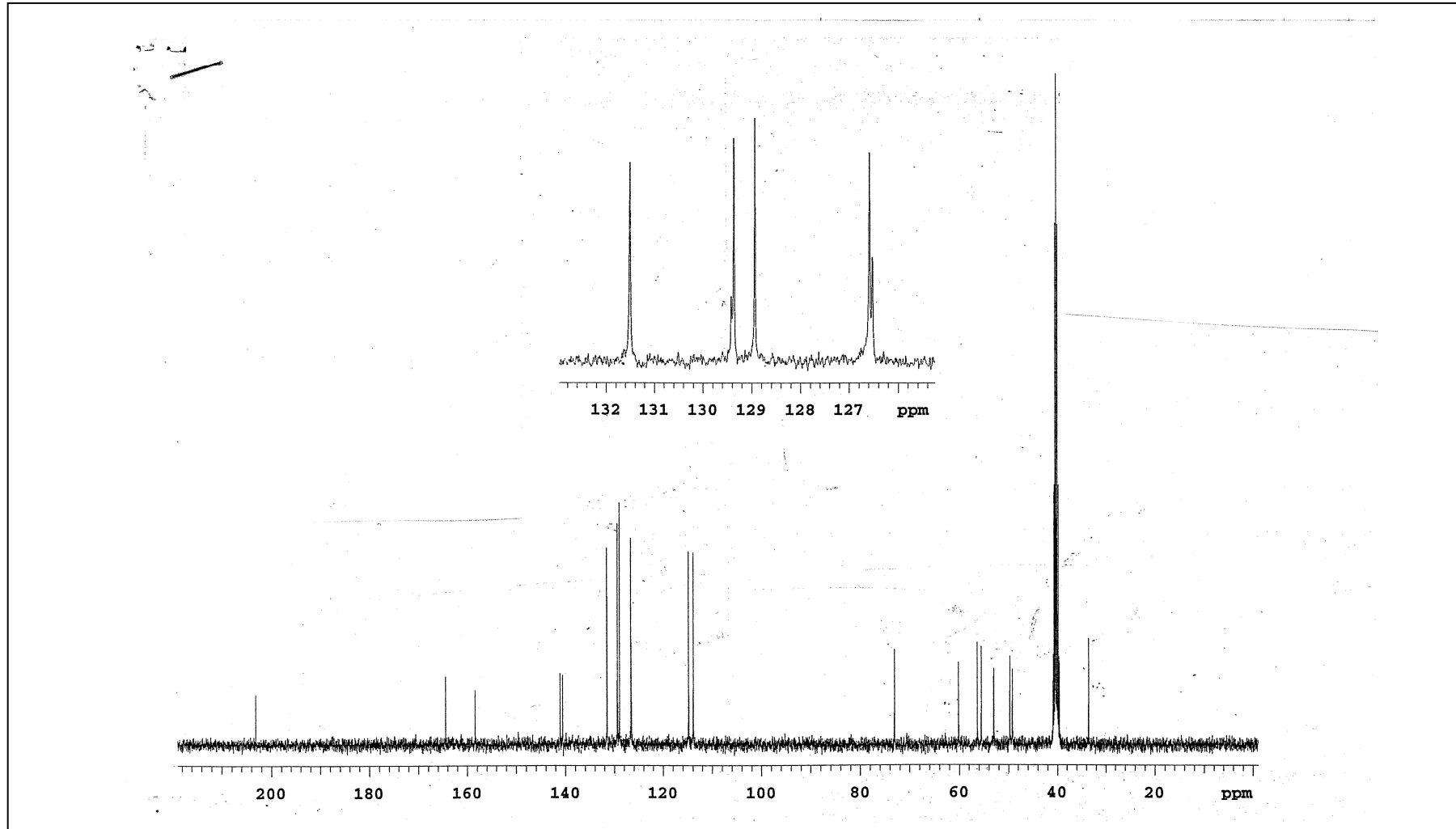
m/z 445.7 (M⁺).

Elementel Analiz (%)

C₂₈H₃₁NO₄	C	H	N
Hesaplanan	75.48	7.01	3.14
Bulunan	75.66	7.04	3.29



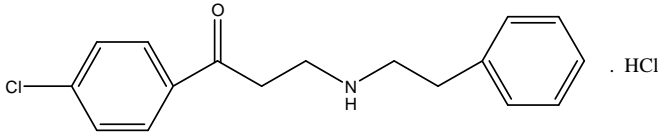
Spektrum No 11: 1-Fenetil- 3-(4-Metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)- 4- piperidinol ^1H NMR spektrumu



Spektrum No 12: 1-Fenetil-3-(4-Metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)- 4- piperidinol bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

3. 2. 7. 3-Fenetilamino -1-(4-Klorofenil)-1-propanon hidroklorür (7)

4-Kloroasetofenon (10 g, 0.065 mol), paraformaldehit (1.95 g, 0.065 mol) ve fenetilamin hidroklorür (5.12 g, 0.0325 mol) karışımı yağ banyosunda karıştırılarak ısıtıldı. Sıcaklık 92⁰C'ye ulaştığında maddede hafif bir erime gözlemlendi. Isıtılmaya biraz daha devam edildiğinde ise tamamen bir katılaşma gözlemlendi. Reaksiyon balonu yağ banyosundan çıkarıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı kendiliğinden 104⁰C'ye ulaştı. Sıcaklık 65⁰C'ye düştüğünde tepkime kabına etilasetat (20 ml) ilave edildi. Karıştırma işlemi 24 saat sürdürüldü. Oluşan beyaz renkli katı süzülerek ayrıldı. Etanolden kristallendirildi. Oluşan kristaller süzülüp eter ile yıkandı ve kurutuldu. % 14 verimle (3.0 g) bileşik **7** elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 195-197⁰C'dir.



3-Fenetilamino-1-(4-Klorofenil)-1-propanon hidroklorür

UV(Etanol)

λ_{\max} (log ϵ) 253 (4.21) nm.

IR

ν_{\max} : 1675 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆) (Spektrum No13)

δ 2.94-2.99 (2H, m), 3.17-3.21 (2H, m), 3.28 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.63 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 9.10 (1H, br s)

¹³C NMR (DMSO-d₆) (Spektrum No14)

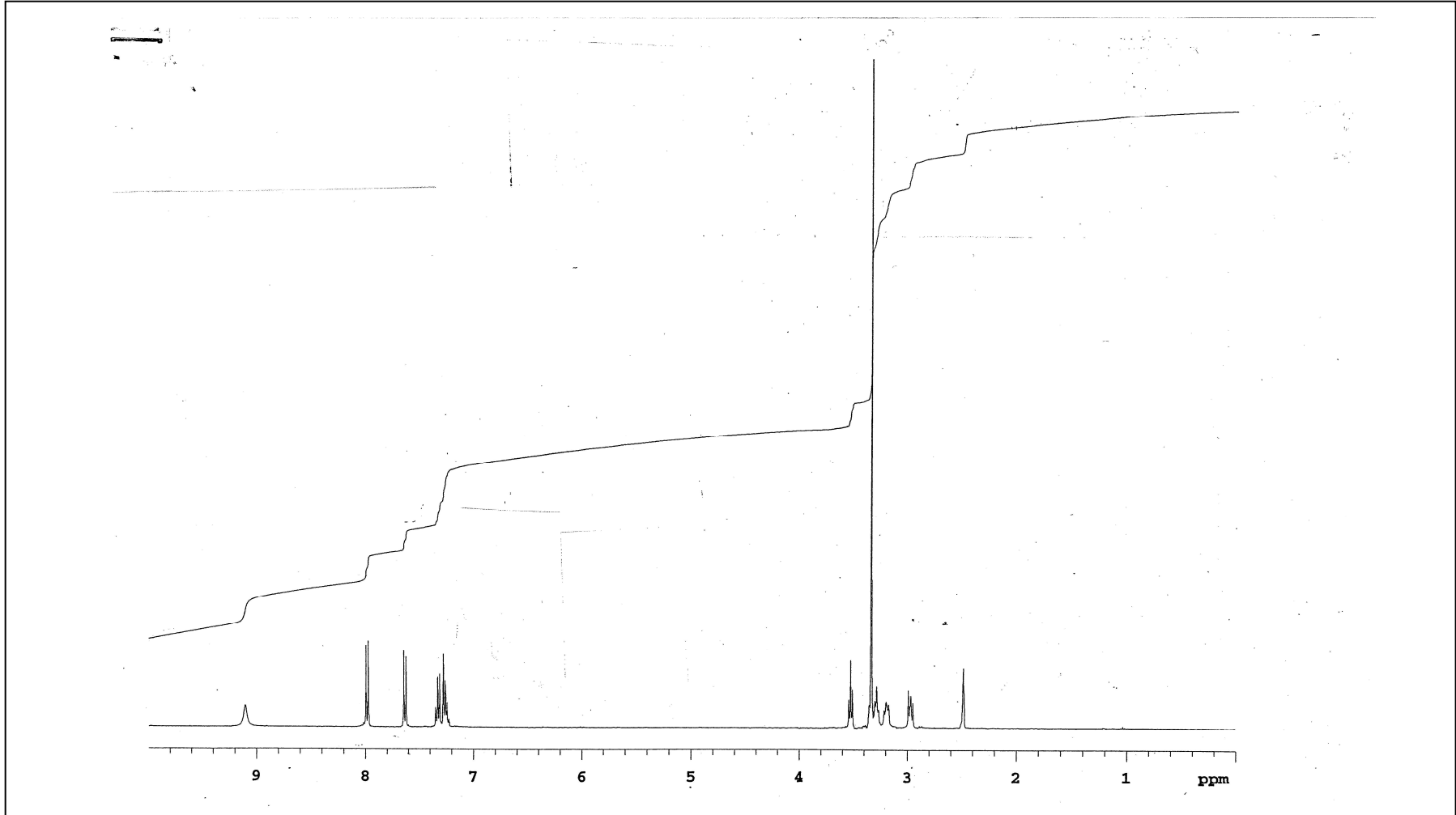
δ 32.2, 35.1, 42.3, 48.4, 127.4, 129.3, 129.4, 129.6, 130.6, 135.3, 137.9, 139.2, 196.7

MS (EI)

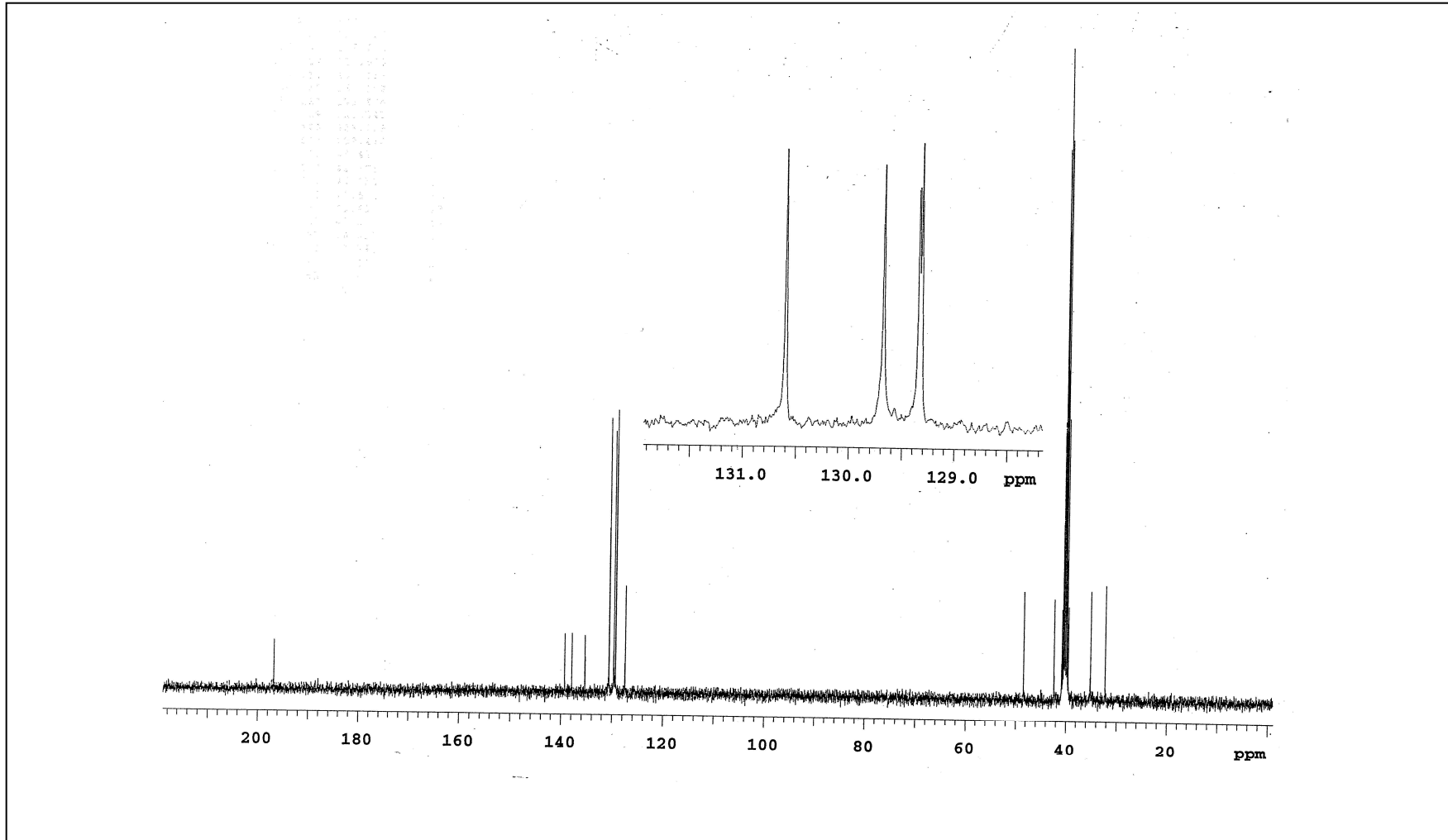
m/z 287.7 (M^+).

Elementel Analiz (%)

C₁₇H₁₉Cl₂NO	C	H	N
Hesaplanan	62.97	5.91	4.32
Bulunan	63.15	5.92	4.45



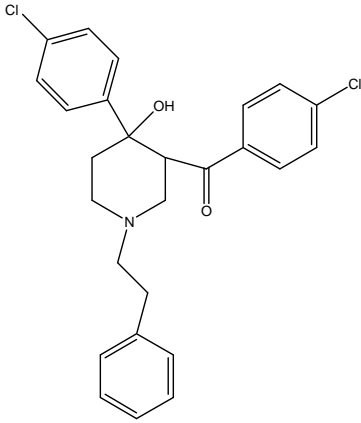
Spektrum No 13: 3-Fenetilamino -1-(4-Klorofenil)-1-propanon hidroklorür bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Spektrum No 14: 3-Fenetilamino -1-(4-Klorofenil)-1-propanon hidroklorür bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

3. 2. 8. 1-Fenetil-3-(4-klorobenzoil)-4-(4-klorofenil)- 4-piperidinol (8)

Bileşik 7 reaksiyon ortamından izole edildikten sonra, reaksiyon balonundaki etilasetat alçak basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen koyu turuncu renkli viskoz madde (4.07 g) bazik Al_2O_3 kolondan etilasetat-hekzan (10:90) çözücü sistemi kullanılarak sütun kromatografisi ile saflaştırıldı. 25'er ml olarak toplanan fraksiyonlardan 2-10 nolu fraksiyonlar alındı. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. % 9 verimle (2.76 g) bileşik 8 elde edildi. Bileşik beyaz renklidir. Bileşiğin erime derecesi $132-134^{\circ}C$ 'dir.



1-Fenetil-3-(4-klorobenzoil)-4-(4-klorofenil)- 4-piperidinol

UV (Etanol)

λ_{max} (log ϵ) 260 (4.3) nm

IR

ν_{max} : 3167 (OH) cm^{-1} , 1677 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR (DMSO- d_6) (Spektrum 15)

δ 1.55 (1H, br d, $J = 13.6$ Hz), 2.04-2.11 (1H, m), 2.56-2.91 (8H, m), 4.30 (1H, dd, $J = 11.0, 3.7$ Hz), 4.96 (OH, d, $J = 1.1$ Hz), 7.15 (2H, quasi d, $J = 8.8$ Hz), 7.21-7.28 (5H, m), 7.43 (2H, q d, $J = 8.8$ Hz), 7.50 (2H, q d, $J = 8.4$ Hz), 7.74 (2H, q d, $J = 8.8$ Hz)

^{13}C NMR (DMSO- d_6) (Spektrum 16)

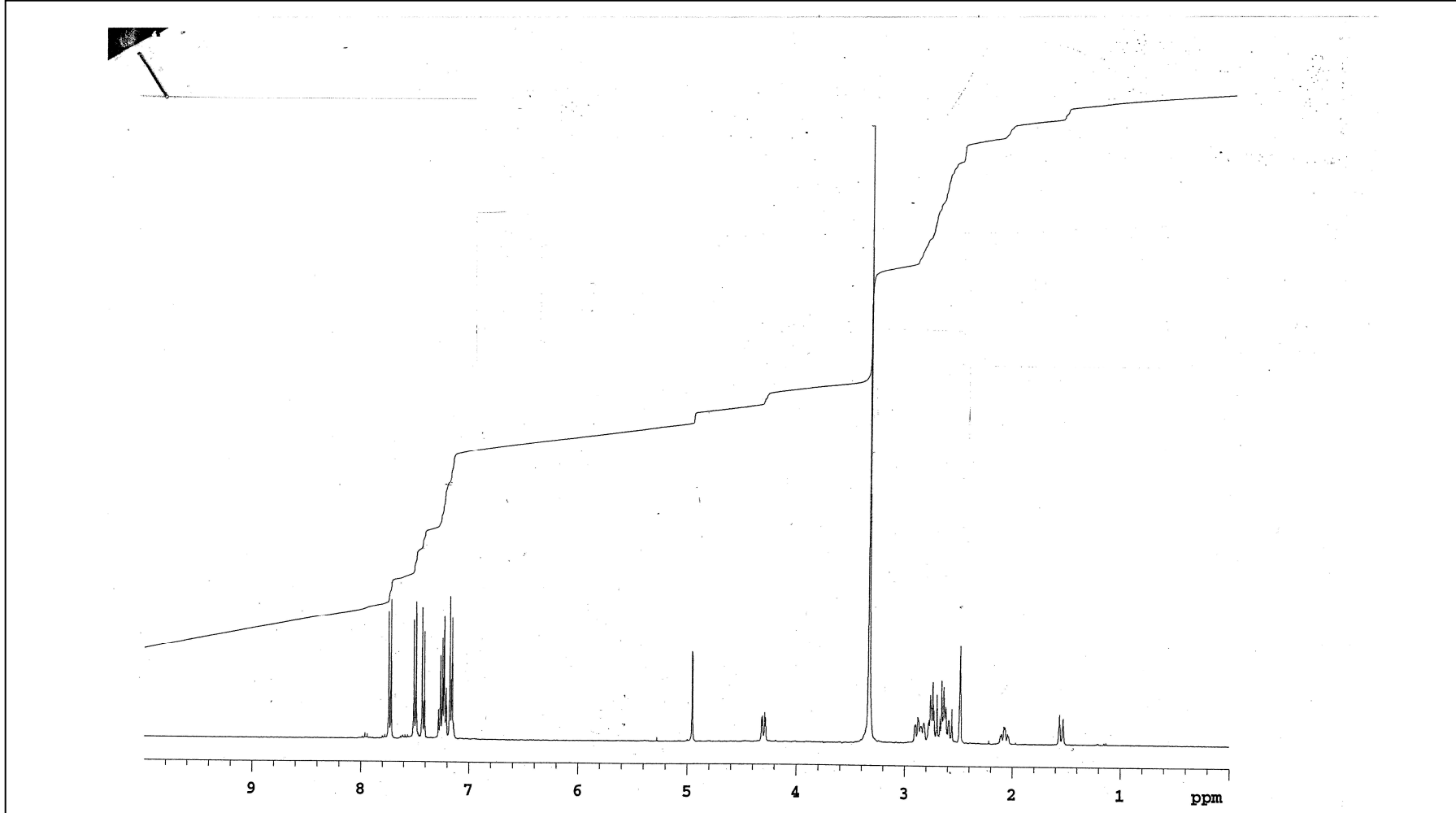
δ 33.5, 39.6, 48.9, 51.3, 52.3, 60.2, 73.1, 126.5, 127.7, 128.3, 128.9, 129.3, 129.4,
130.7, 131.8, 136.0, 138.9, 141.1, 147.2, 202.5.

MS (EI)

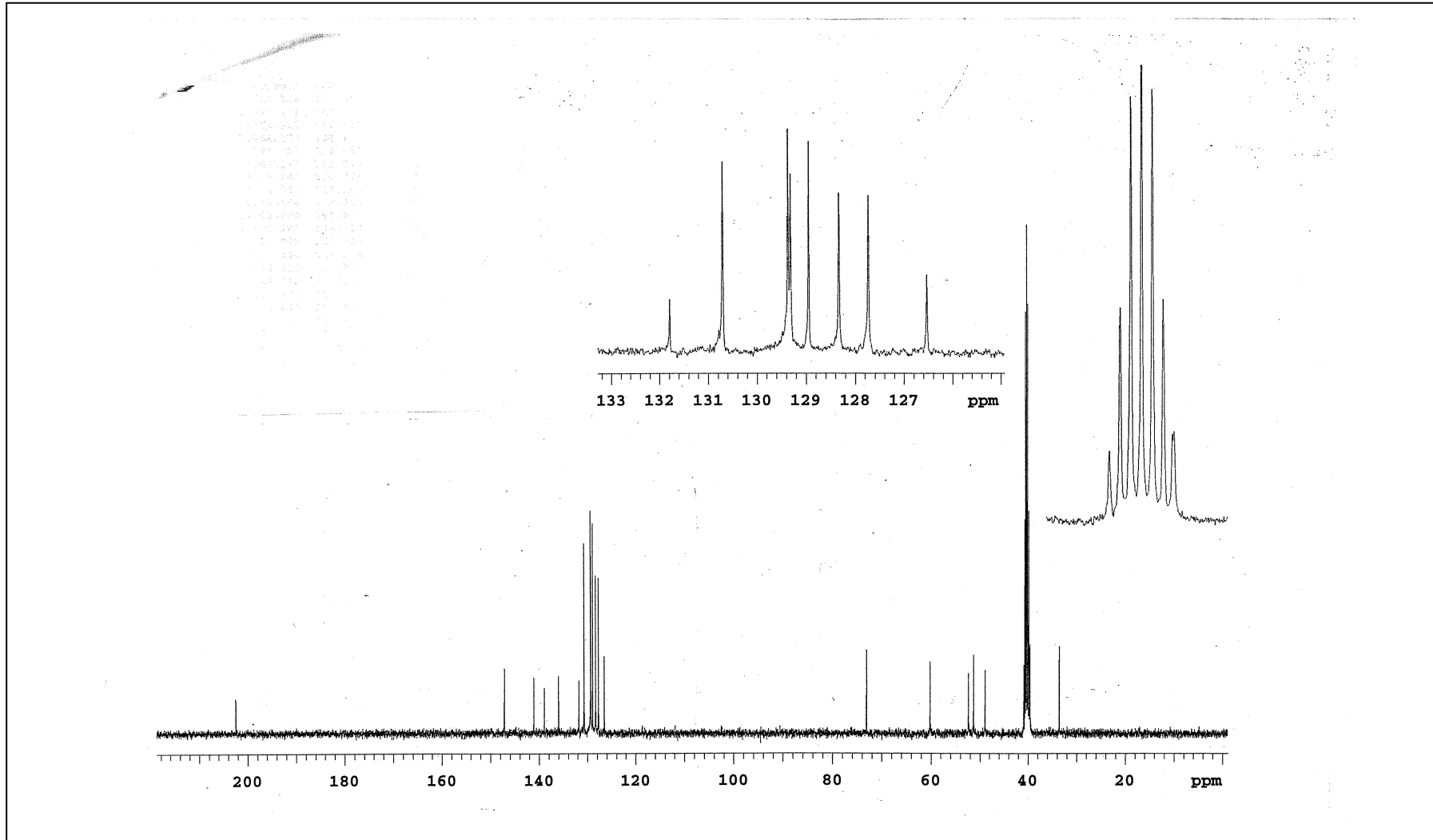
m/z 453.8 (M^+).

Elementel Analiz (%)

C₂₆H₂₅Cl₂NO₂	C	H	N
Hesaplanan	68.72	5.55	3.08
Bulunan	68.76	5.43	3.27



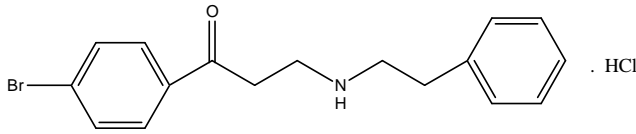
Spektrum No 15: 1-Fenetil- 3-(4-klorobenzoil)-4-(4-klorofenil)- 4-piperidinol bileşiğın ^1H NMR spektrumu



Spektrum No 16: 1-Fenetil- 3-(4-klorobenzoil)-4-(4-klorofenil)- 4-piperidinol bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

3. 2. 9. 1-(4-Bromofenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür(9)

4-Bromoasetofenon (10 g, 0.050 mol), paraformaldehit (1.5 g, 0.050 mol) ve fenetilamin hidroklorür (3.94 g, 0.025 mol) karışımı yağ banyosunda karıştırılarak ısıtıldı. Sıcaklık 91⁰C'ye ulaştığında herhangi bir erime veya berraklaşma olmadan reaksiyon ortamının sıcaklığı bir anda yükselmeye başladı. Reaksiyon balonu yağ banyosundan hemen çıkarıldı. Sıcaklık 103⁰C'ye ulaştı. Sıcaklık 65⁰C'ye düştüğünde tepkime kabına etilasetat (20 ml) ilave edildi. Karıştırma işlemi 24 saat sürdürüldü. Oluşan beyaz renkli çökelek süzülerek ayrıldı. Metanolden kristallendirildi. Oluşan kristaller süzüldü. Eter ile yıkanarak kurutuldu.% 18 verimle (3.25 g) bileşik **9** elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 204-207⁰C'dir.



1-(4-Bromofenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür

UV (Etanol)

λ_{\max} (log ϵ) 258 (4.28) nm.

IR

ν_{\max} : 1672 (C=O) cm^{-1} .

¹H NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 17)

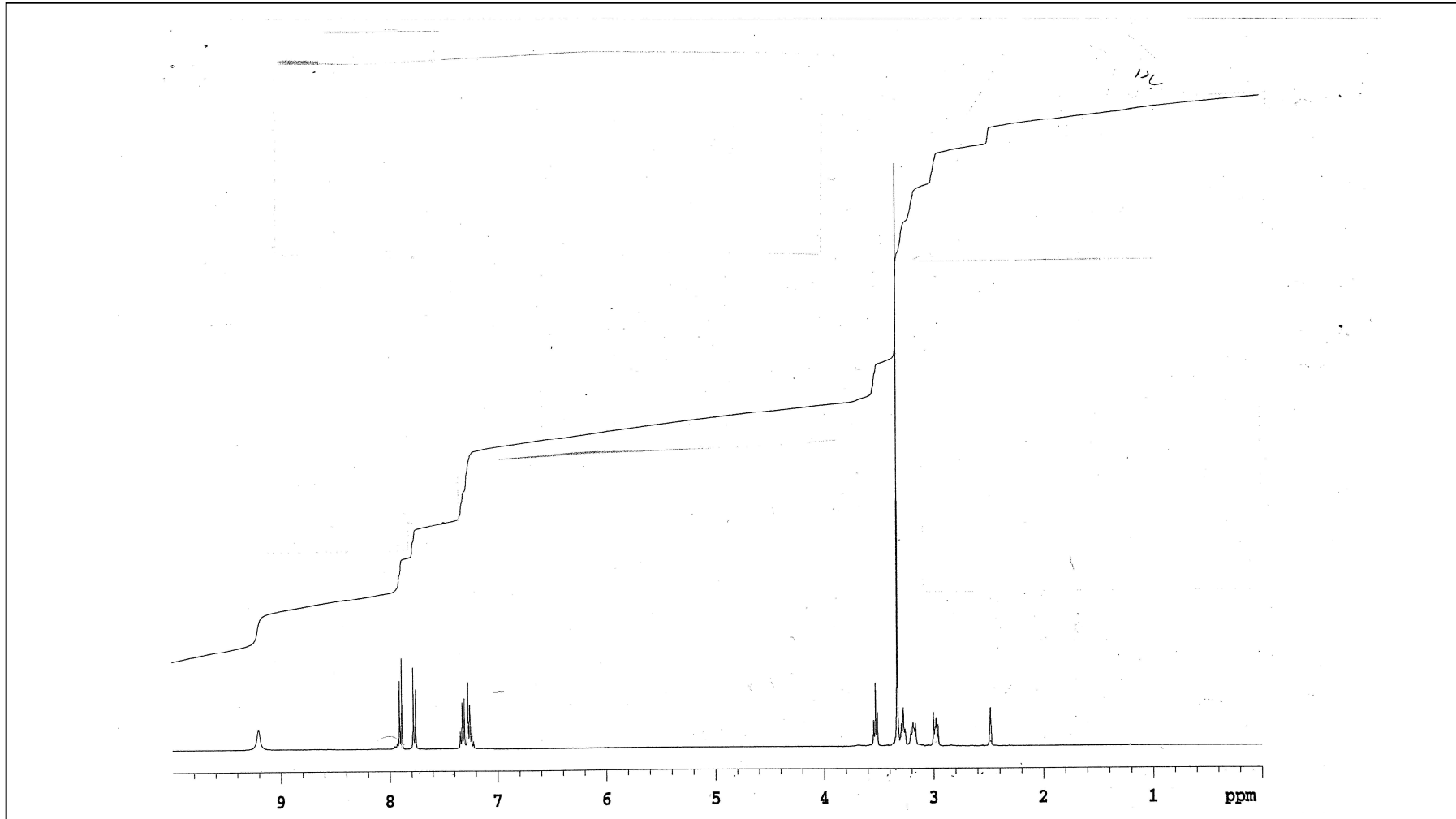
δ 2.95-3.00 (2H, m), 3.16-3.20 (2H, m), 3.27 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.76 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.20 (1H, br s).

¹³C NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 18)

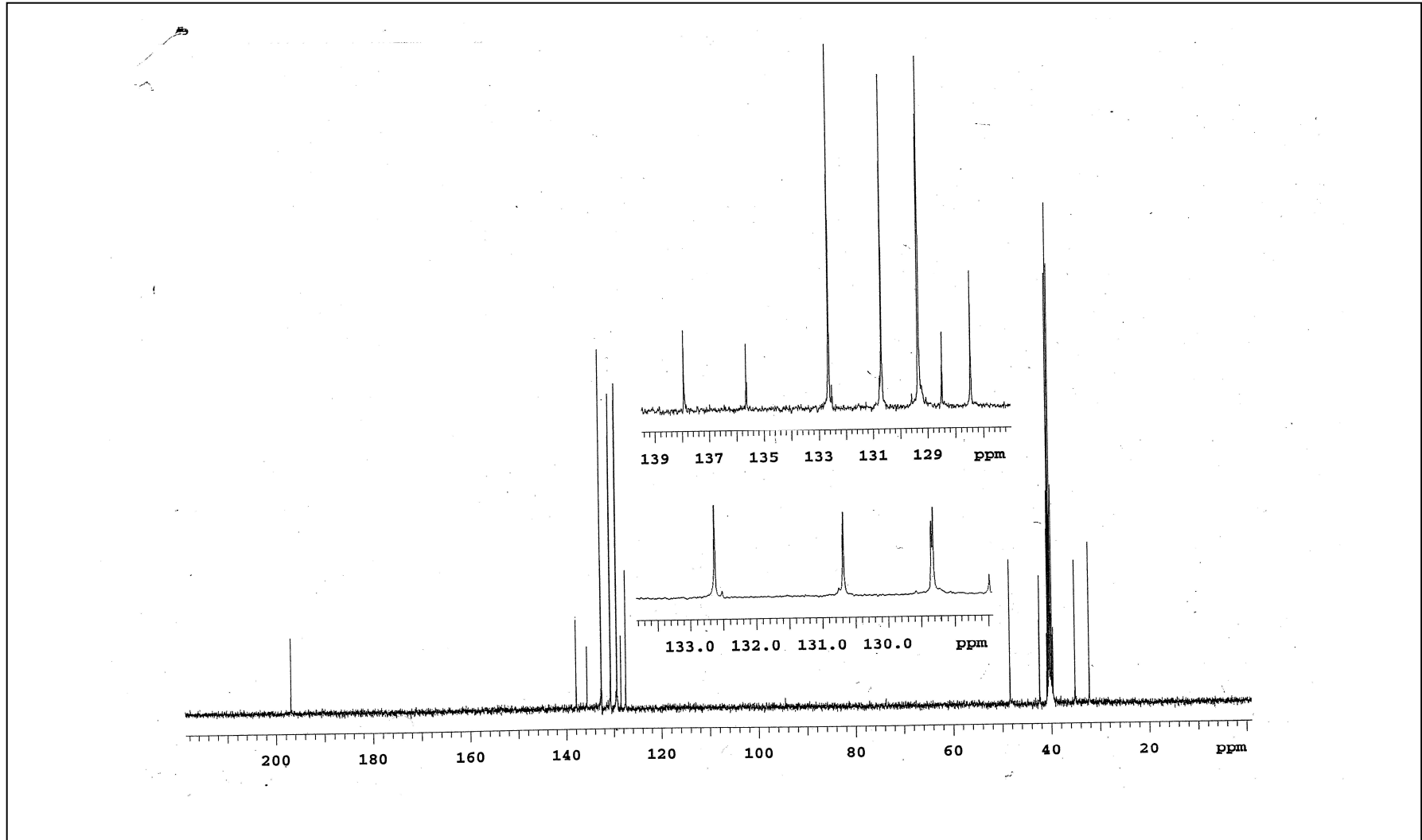
δ 32.2, 35.1, 42.3, 48.4, 127.4, 128.4, 129.31, 129.34, 130.6, 132.6, 135.6, 137.9, 196.9.

MS (EI)m/z 331.0 (M⁺).**Elementel Analiz (%)**

C₁₇H₁₉BrClNO	C	H	N
Hesaplanan	55.38	5.19	3.80
Bulunan	55.31	5.14	3.53



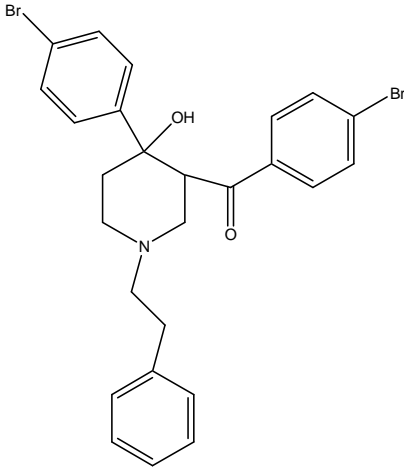
Spektrum No 17: 1-(4-Bromofenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür bileşiminin ^1H NMR spektrumu



Spektrum No 18: 1-(4-Bromofenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür bileşiğın ^{13}C NMR spektrumu

3. 2. 10. 3-(4-Bromobenzoil)-4-(4-bromofenil)-1-fenetil-4-piperidinol (10)

Bileşik 9 reaksiyon ortamından izole edildikten sonra, reaksiyon balonundaki etilasetat alçak basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen koyu turuncu renkli viskoz madde (5.97 g) bazık Al₂O₃ kolondan metanol-etilasetat (10:90) çözücü sistemi kullanılarak sütun kromatografisi ile saflaştırıldı. 25'er ml olarak toplanan fraksiyonlardan 3-7 nolu fraksiyonlar alındı. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. % 9 verimle 2.4 g beyaz renkli katı elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 130-132⁰C'dir



3-(4-Bromobenzoil)-4-(4-bromofenil)-1-fenetil-4-piperidinol

UV (Etanol)

λ_{\max} (log ϵ) 263 (4.3) nm.

IR

ν_{\max} : 3433 (OH) cm⁻¹, 1676 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 19)

δ 1.55 (1H, br d, J = 13.6 Hz), 2.02-2.09 (1H, m), 2.55-2.92 (8H, m), 4.28 (1H, dd, J = 11.2, 3.5 Hz), 4.96 (OH, d, J = 1.5 Hz), 7.14-7.26 (5H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz).

^{13}C NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 20)

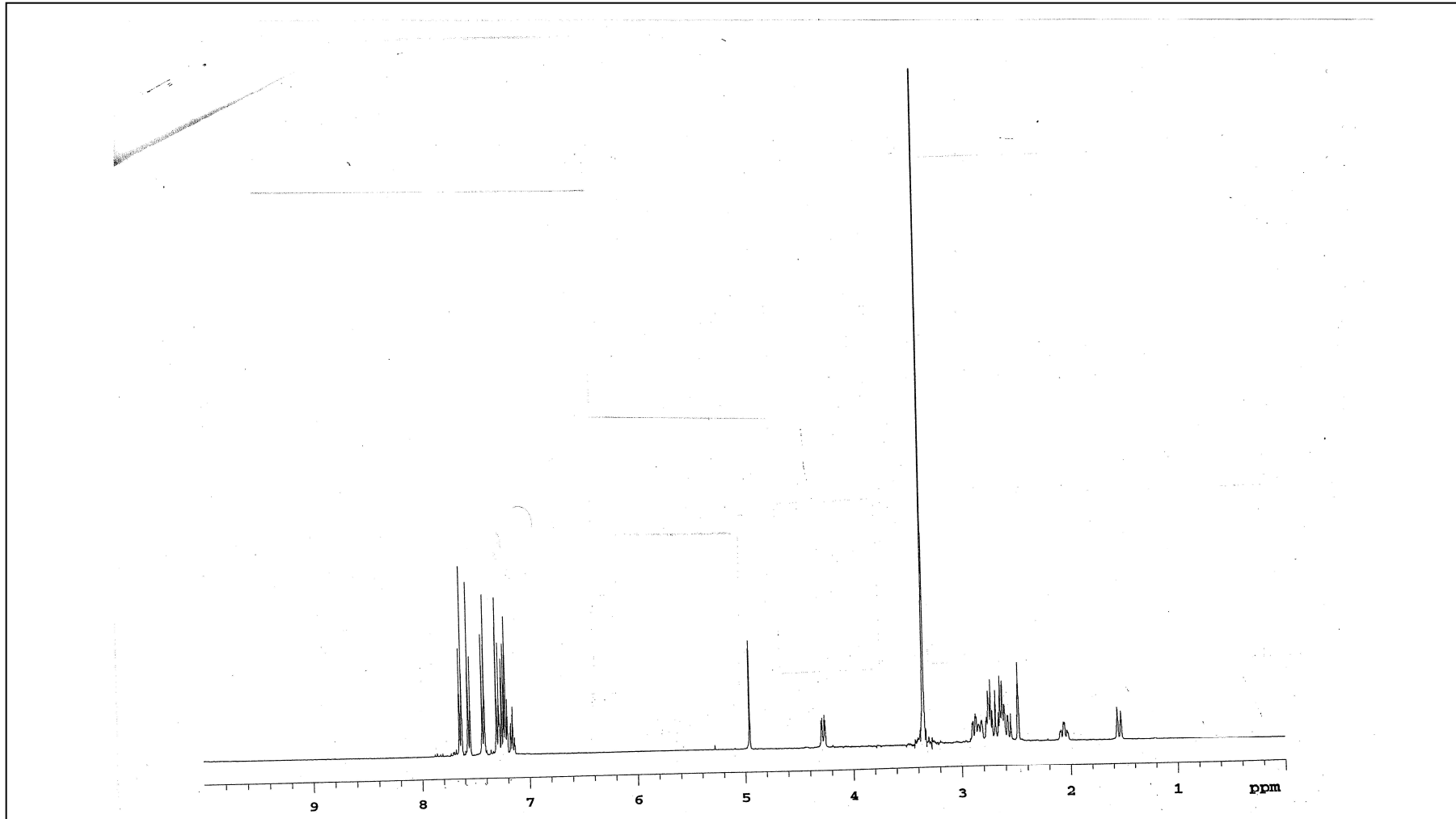
δ 33.5, 39.6, 48.9, 51.3, 52.3, 60.2, 73.1, 120.4, 126.5, 128.1, 128.2, 128.9, 129.4, 130.8, 131.3, 132.3, 136.3, 141.1, 147.6, 202.6.

MS (EI)

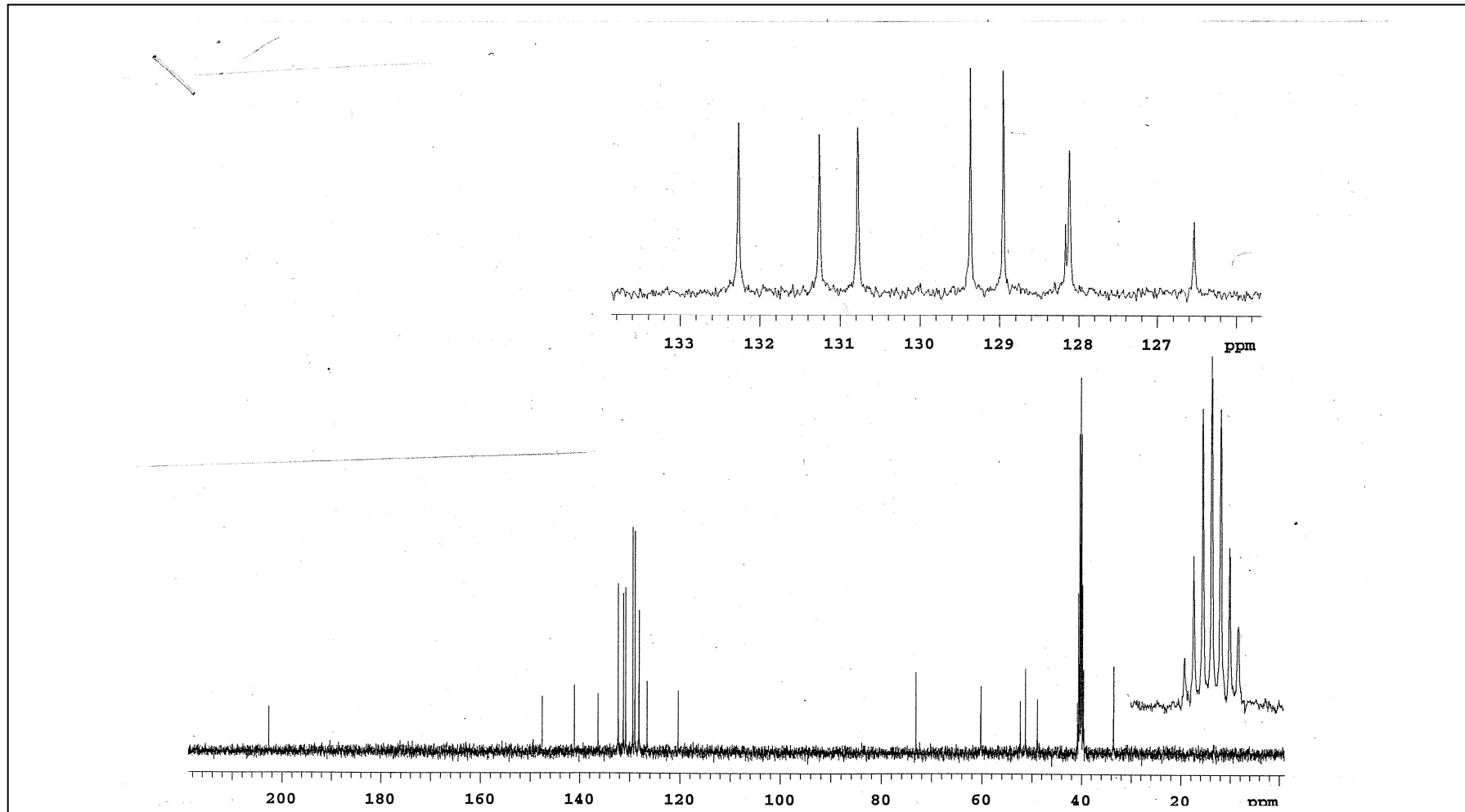
m/z 541.4 (M^+).

Elementel Analiz (%)

C₂₆H₂₅Br₂NO₂	C	H	N
Hesaplanan	57.48	4.64	2.58
Bulunan	57.16	4.64	2.61



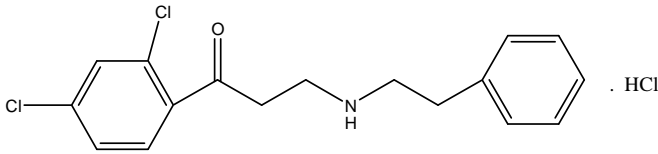
Spektrum No 19: 3-(4-Bromobenzoyl)-4-(4-bromofenil)-1-fenetil-4-piperidinol bileşığının ^1H NMR spektrumu



Spektrum No 20: 3-(4-Bromobenzoyl)-4-(4-bromofenil)-1-fenetil-4-piperidinol bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

3. 2. 11. 1-(2,4-Diklorofenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür (11)

2,4-Dikloroasetofenon (10 g, 0.053 mol), paraformaldehit (1.59 g, 0.053 mol) ve fenetilamin hidroklorür (4.17 g, 0.0265 mol) karışımı yağ banyosunda karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı 93⁰C'ye ulaştığında tam bir erime veya berraklaşma olmadan sıcaklık bir anda yükselmeye başladı. Reaksiyon balonu hemen yağ banyosundan uzaklaştırıldı. Sıcaklık kendiliğinden 108⁰C'ye ulaştı. Sıcaklık 65⁰C'ye düştüğünde tepkime kabına etilasetat (20 ml) ilave edildi. Karıştırma işlemi 24 saat sürdürüldü. Oluşan sarı renkli katı süzülerek ayrıldı. Metanolden kristallendirildi. Oluşan kristaller süzüldü. Eter ile yıkandı ve kurutuldu. % 18 verimle (3.38 g) bileşik **11** elde edildi. Bileşik beyaz renklidir. Bileşiğin erime derecesi 167-169⁰C'dir.



1-(2,4-Diklorofenil)-3-fenetilamino-1-propano hidroklorür

UV (Etanol)

λ_{\max} (log ϵ) 248 (3.85) nm.

IR

ν_{\max} : 1701 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 21)

δ 2.96-3.00 (2H, m), 3.14-3.18 (2H, m), 3.26 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.50 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.20-7.33 (5H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.20 (1H, br s).

^{13}C NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 22)

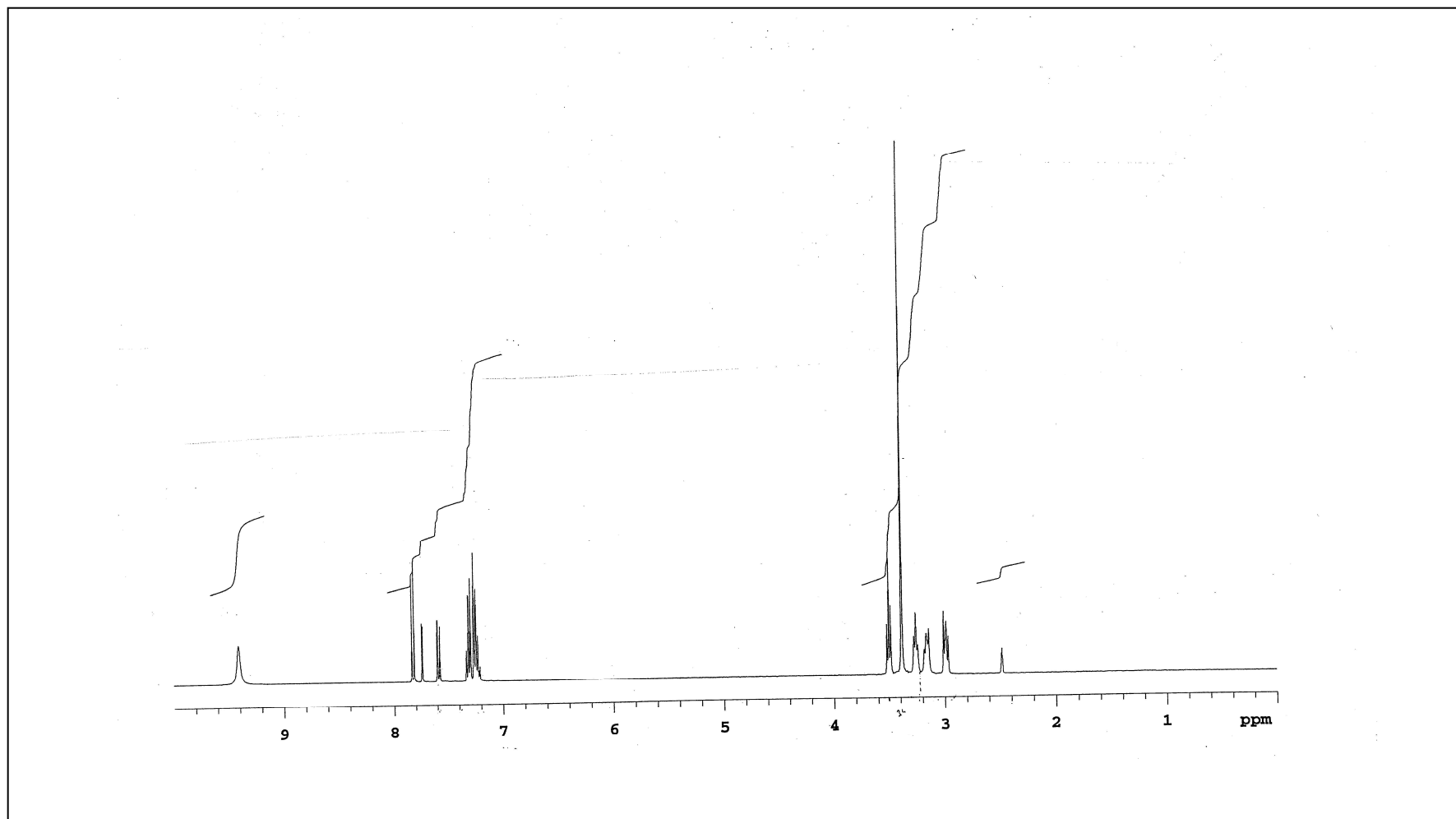
δ 32.2, 38.9, 42.1, 48.4, 127.4, 128.4, 129.30, 129.31, 130.9, 132.01, 132.05, 136.5, 137.4, 137.9, 198.4.

MS (EI)

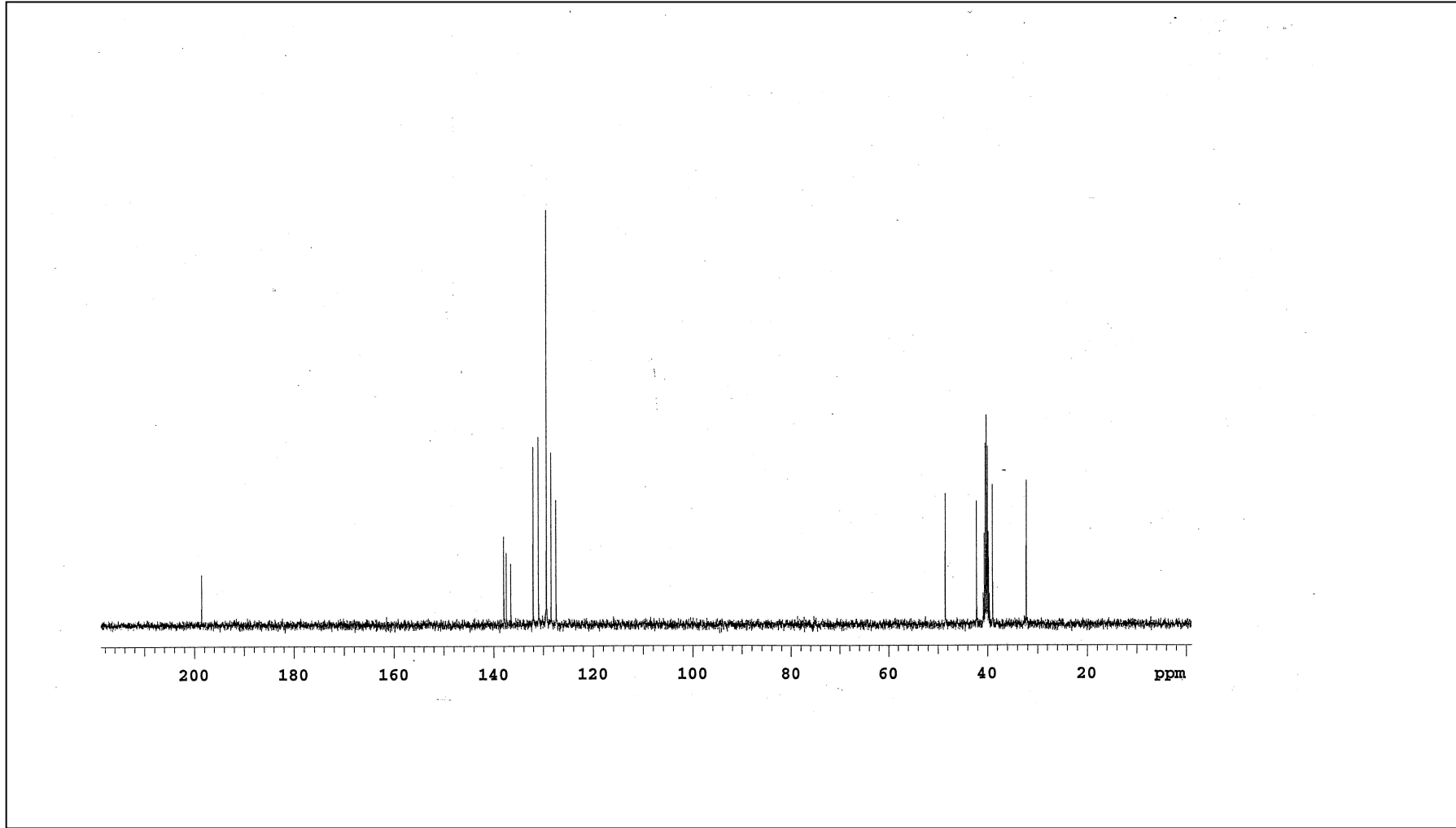
m/z 321.3 (M^+).

Elementel Analiz (%)

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}$	C	H	N
Hesaplanan	56.92	5.06	3.90
Bulunan	56.74	5.08	4.04



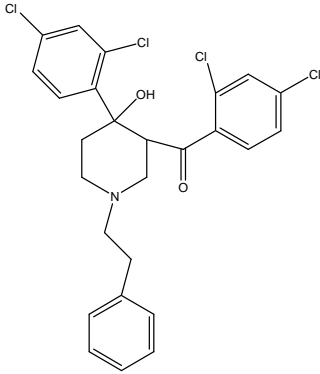
Spektrum No 21: 1-(2,4-Diklorofenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Spektrum No 22: 1-(2,4-Diklorofenil)-3-fenetilamino-1-propano hidroklorür bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

3. 2. 12. 3-(2,4-Diklorobenzoil)-4-(2,4-Diklorofenil)-1-fenetil-4-piperidinol (12)

Bileşik **11** reaksiyon ortamından izole edildikten sonra, reaksiyon balonundaki etilasetat alçak basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen koyu turuncu renkli viskoz madde (8.38g) etilasetat-hekzan (10:90) çözücü sistemi kullanılarak bazik Al_2O_3 kolondan süzüldü. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Viskoz görünümlü kalıntı etanol-eterden $0-4^0C$ da kristallendirildi. % 14 verimle (4.01g) bileşik **12** elde edildi. Bileşik beyaz renklidir. Bileşiğin erime derecesi $122-124^0C$ 'dir.



3-(2,4-Diklorobenzoil)-4-(2,4-Diklorofenil)-1-fenetil-4-piperidinol

UV (Etanol)

λ_{max} (log ϵ) 257 (3.93), 205 (4.57) nm.

IR

ν_{max} : 3462 (OH) cm^{-1} , 1665 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR (DMSO- d_6) (Spektrum 23)

δ 1.04 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.38-1.41 (1H, m), 2.41-2.97 (8H, m), 4.55 (1H, dd, $J = 11.0, 2.9$ Hz), 5.59 (OH, d, $J = 1.5$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.15-7.29 (8H, m), 7.63 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)

^{13}C NMR (DMSO- d_6) (Spektrum 24)

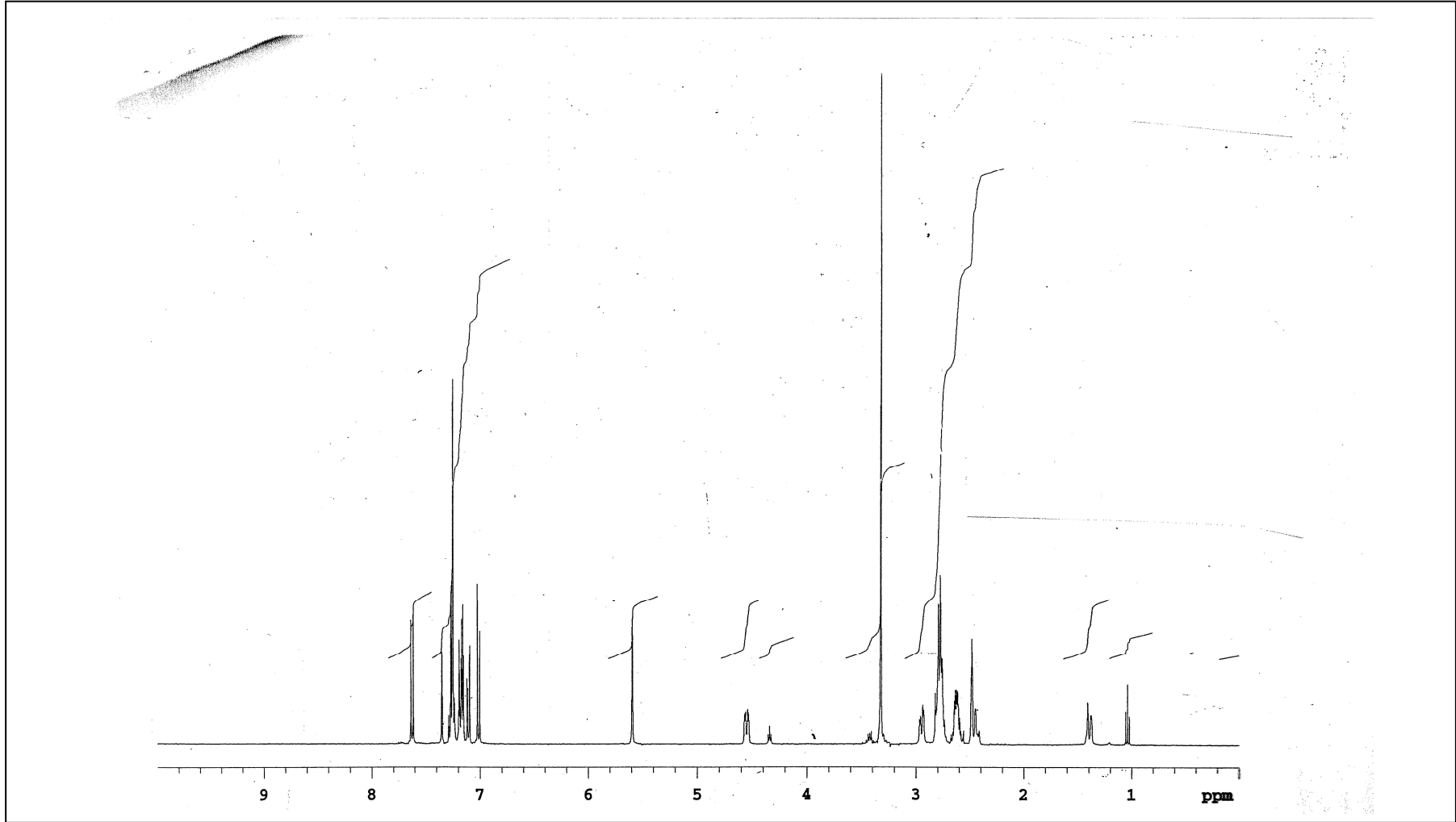
δ 33.7, 35.7, 48.7, 51.0, 52.4, 60.4, 73.7, 126.5, 127.2, 127.4, 128.9, 129.4, 129.5, 130.2, 130.4, 130.9, 131.0, 131.5, 132.9, 135.5, 139.2, 141.2, 142.7, 202.4.

MS (EI)

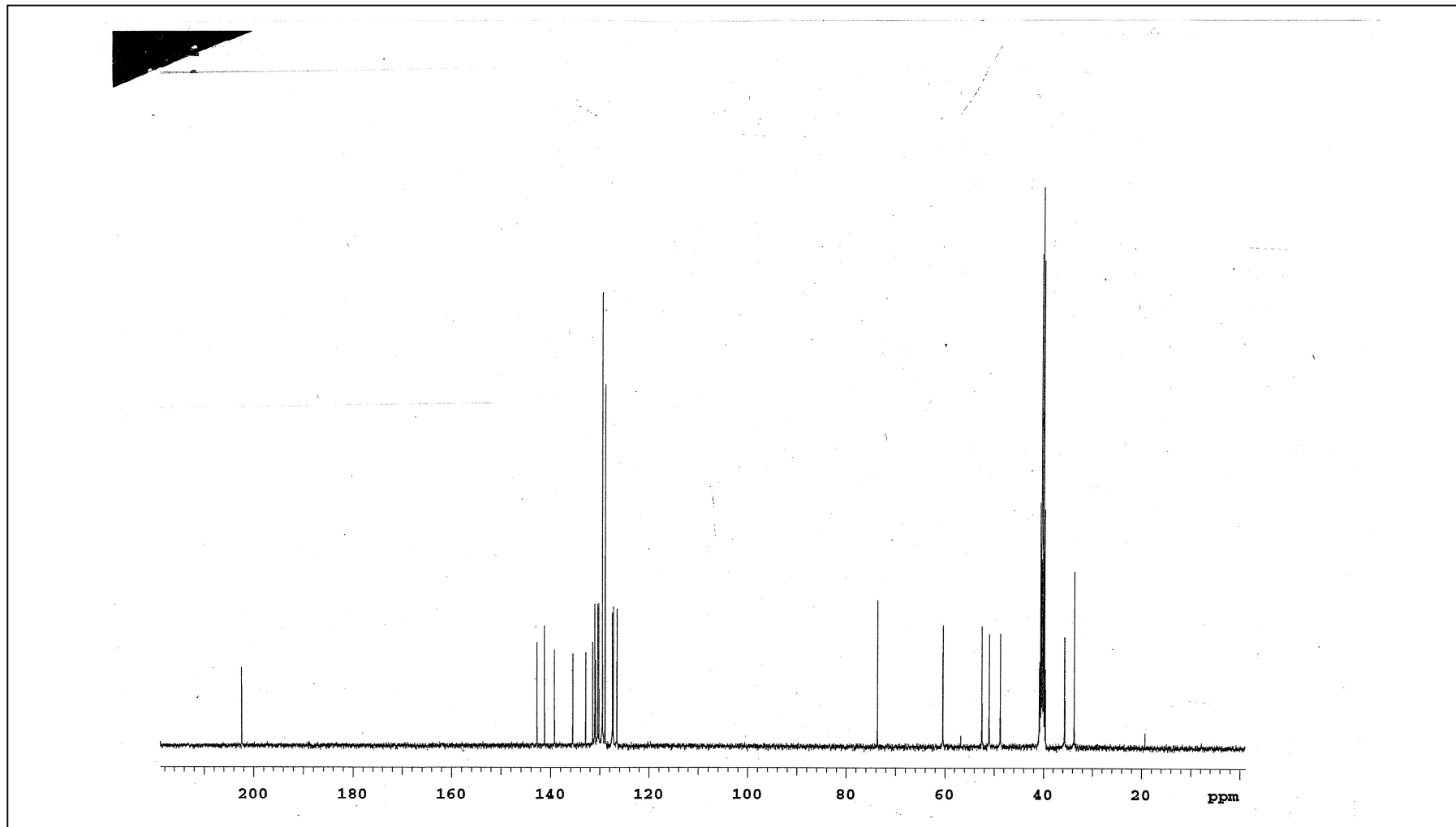
m/z 521.7 (M^+).

Elementel Analiz (%)

C₂₆H₂₃Cl₄NO₂	C	H	N
Hesaplanan	59.6	4.43	2.68
Bulunan	59.30	4.50	2.56



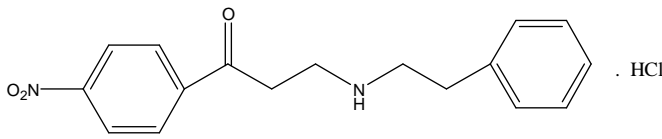
Spektrum No 23: 3-(2,4-Diklorobenzoyl)-4-(2,4-Diklorofenil)-1-fenetil-4-piperidinol bileşğinin ^1H NMR spektrumu



Spektrum No 24: 3-(2,4-Diklorobenzoil)-4-(2,4-Diklorofenil)-1-fenetil-4-piperidinol bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

3. 2. 13. 3-Fenetilamino 1-(4-nitrofenil)- 1-propanon hidroklorür (13)

4-Nitroasetofenon (10g, 0.061 mol), paraformaldehit (1.83g, 0.061 mol) ve fenetilamin hidroklorür (4.88g, 0.031 mol) karışımı yağ banyosunda karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı 80⁰C'ye ulaştığında madde tamamen eridi; ancak herhangi bir berraklaşma gözlenmeden sıcaklık kendiliğinden yükselmeye başladı. Reaksiyon balonu hemen yağ banyosundan uzaklaştırıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı 102⁰C'ye ulaştı. Sıcaklık 65⁰C'ye düştüğünde reaksiyon balonuna etilasetat (60 ml) ilave edildi. Karıştırma işlemi 24 saat sürdürüldü. Reaksiyon içeriği süzüldü. Elde edilen sarı renkli katı metanolden kristallendirildi. Oluşan kristaller süzüldü. Eter ile yıkandı ve kurutuldu. % 30 verimle (6.0g) bileşik **13** elde edildi. Bileşik açık sarı renklidir. Bileşiğin erime derecesi 194- 195⁰C'dir.



3-Fenetilamino 1-(4-nitrofenil)- 1-propanon hidroklorür

UV (Etanol)

λ_{max} (log ϵ) 262 (4.33) nm.

IR

ν_{max} : 1695 (C=O) cm^{-1} .

¹H NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 25)

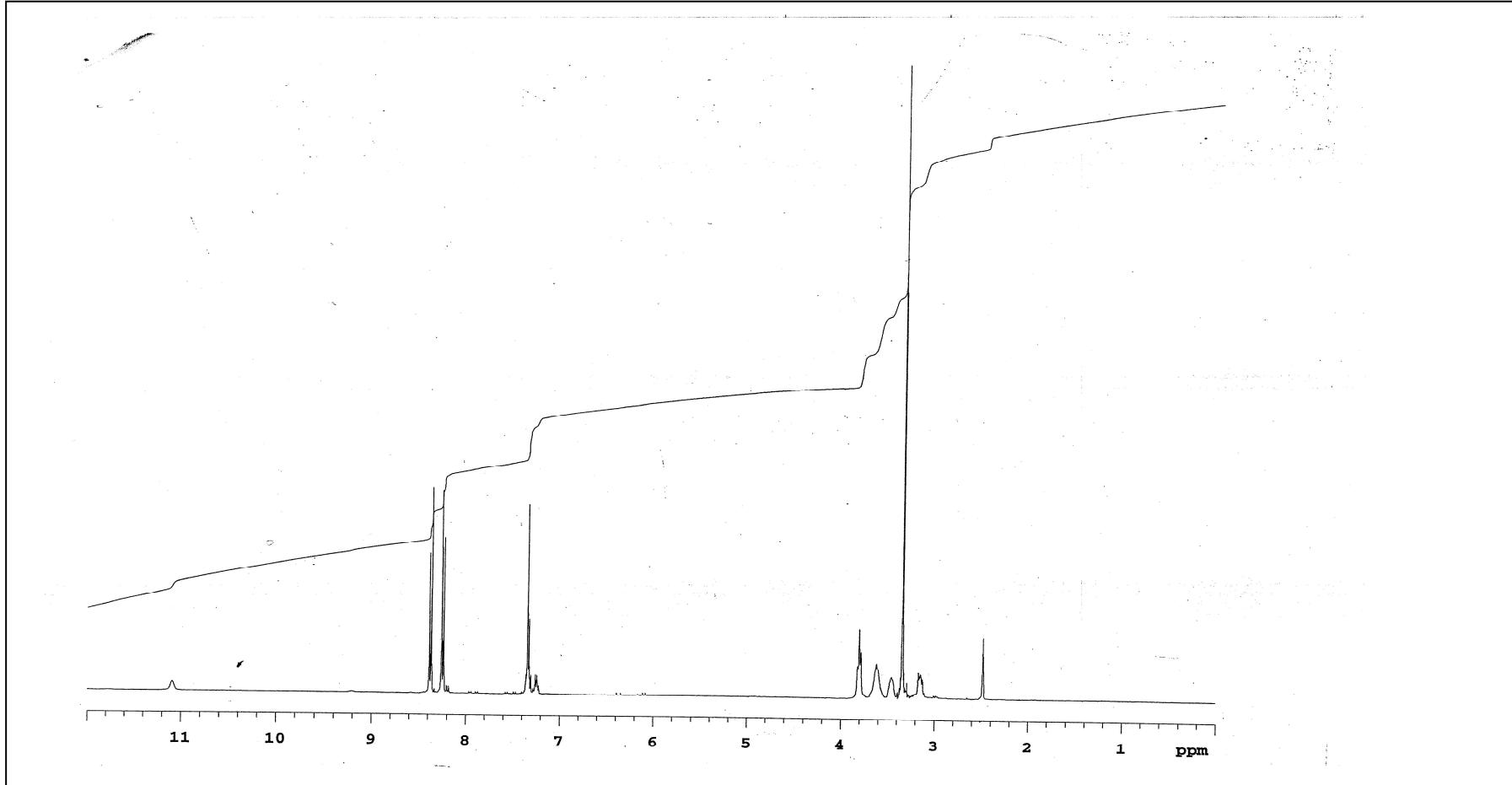
δ 3.12-3.16 (2H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 3.57-3.61 (2H, m), 3.80 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 7.22-7.35 (5H, m), 8.24 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.37 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 11.09 (1H, br s).

¹³C NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 26)

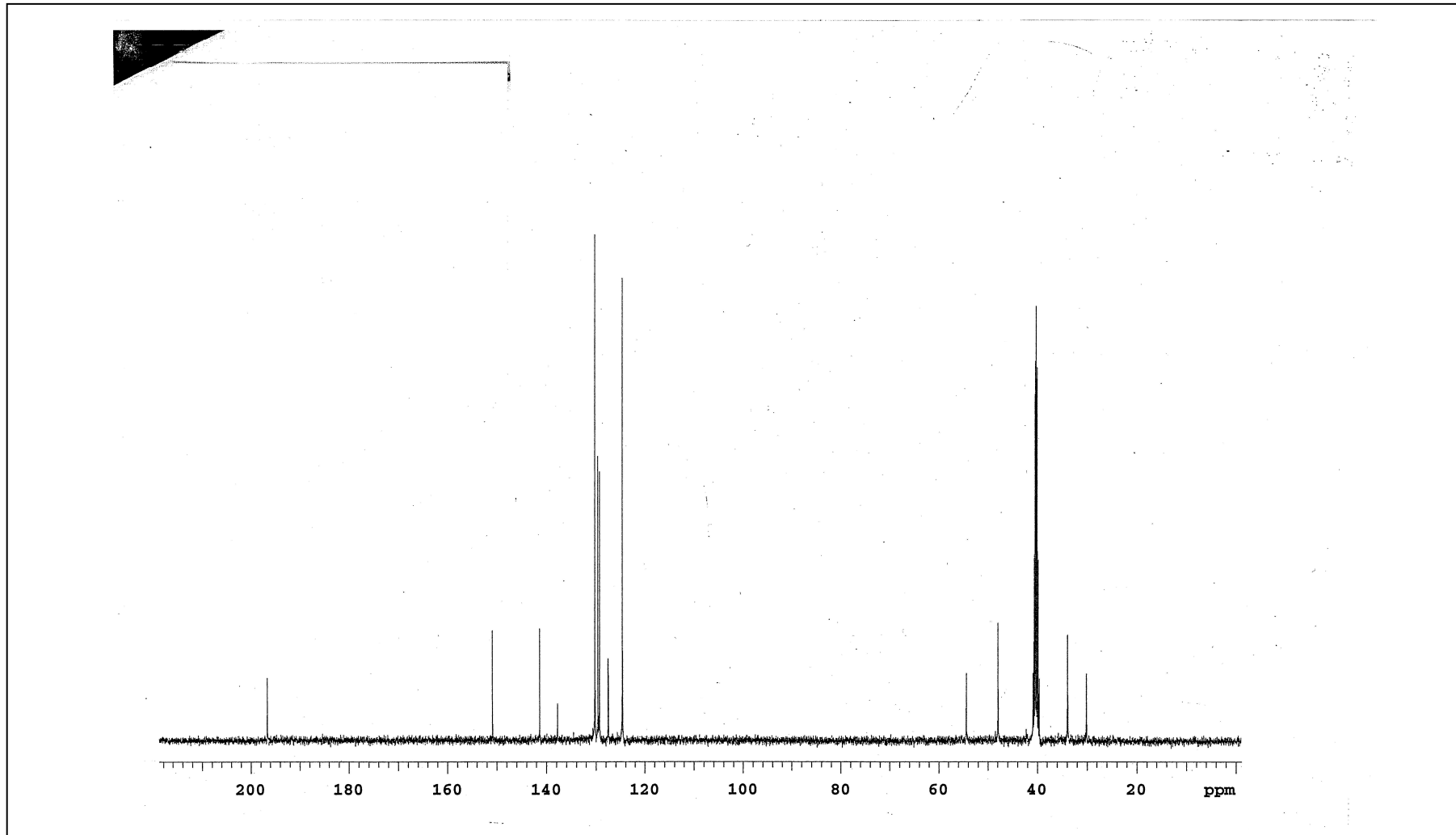
δ 30.0, 33.8, 47.8, 54.3, 124.5, 127.4, 129.2, 129.5, 130.1, 137.7, 141.3, 150.8, 196.6

MS (EI)m/z 298.5 (M⁺).**Elementel Analiz (%)**

C₁₇H₁₉ClN₂O₃	C	H	N
Hesaplanan	60.99	5.72	8.37
Bulunan	61.12	5.40	8.34



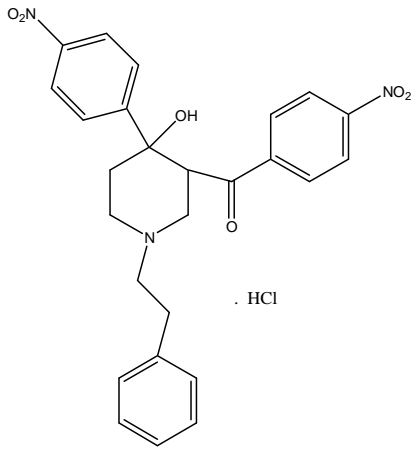
Spektrum No 25: 3-Fenetilamino 1-(4-nitrofenil)- 1-propanon hidroklorür bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Spektrum No 26: 3-Fenetilamino 1-(4-nitrofenil)- 1-propanon hidroklorür bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

3. 2. 14. 1-Fenetil-3-(4-nitrobenzoil)-4-(4-nitrofenil) -4-piperidinol hidroklorür (14)

Bileşik **13** reaksiyon ortamından izole edildikten sonra, reaksiyon balonundaki etilasetat alçak basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen koyu turuncu renkli viskoz madde (6.15 g) üzerine sıcak metanol (5x40 ml) eklendi ve oda sıcaklığında 2 saat bekletildi. Oluşan kristaller süzülerek alındı. Metanolden 5 kez rekristalize edildi. Eter ile yıkanak kurutuldu. % 12 verimle (3.57g) bileşik **14** elde edildi. Bileşik açık sarı renklidir. Bileşiğin erime derecesi 213-215⁰C' dir.



1-Fenetil-3-(4-nitrobenzoil)-4-(4-nitrofenil) -4-piperidinol hidroklorür

UV (Etanol)

λ_{\max} (log ϵ) 265 (4.43) nm.

IR

ν_{\max} : 3390 (OH) cm^{-1} , 1684 (C=O) cm^{-1} .

¹H NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 27)

δ 1.92 (1H, br d, J = 14.3 Hz), 2.98-3.05 (1H, m), 3.15-3.77 (8H, m), 4.86 (1H, dd, J = 11.3, 3.3 Hz), 6.14 (OH, s), 7.24-7.40 (5H, m), 7.46 (2H, q d, J = 8.8 Hz), 7.56 (2H, q d, J = 8.8 Hz), 7.89 (2H, q d, J = 8.8 Hz), 7.94 (2H, q d, J = 8.8 Hz)

¹³C NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 28)

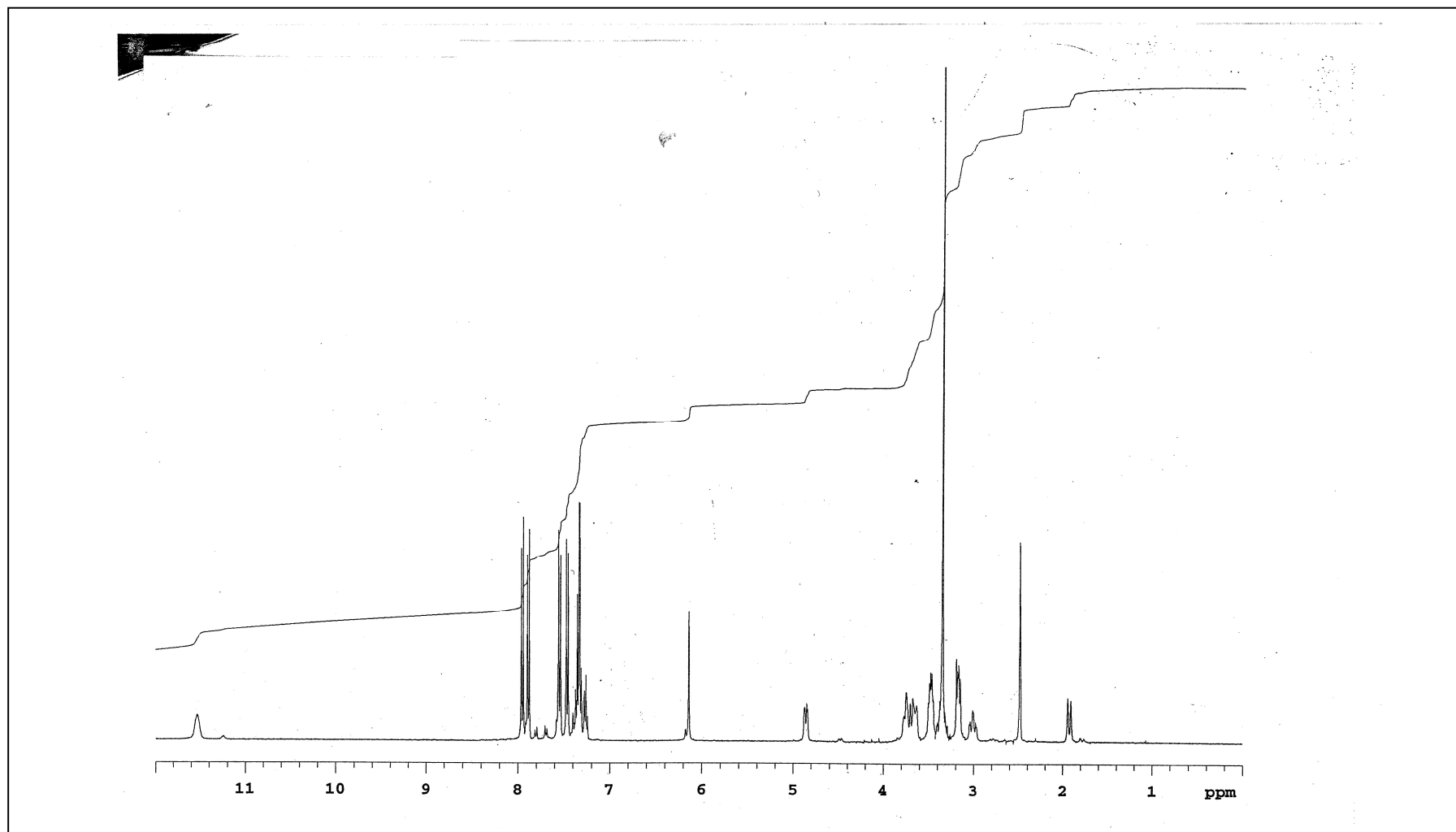
δ 30.3, 36.3, 48.5, 49.8, 51.5, 57.3, 72.1, 123.67, 123.69, 127.51, 127.55, 129.3, 129.4, 129.8, 137.7, 143.4, 147.0, 149.5, 153.2, 198.2.

MS (EI)

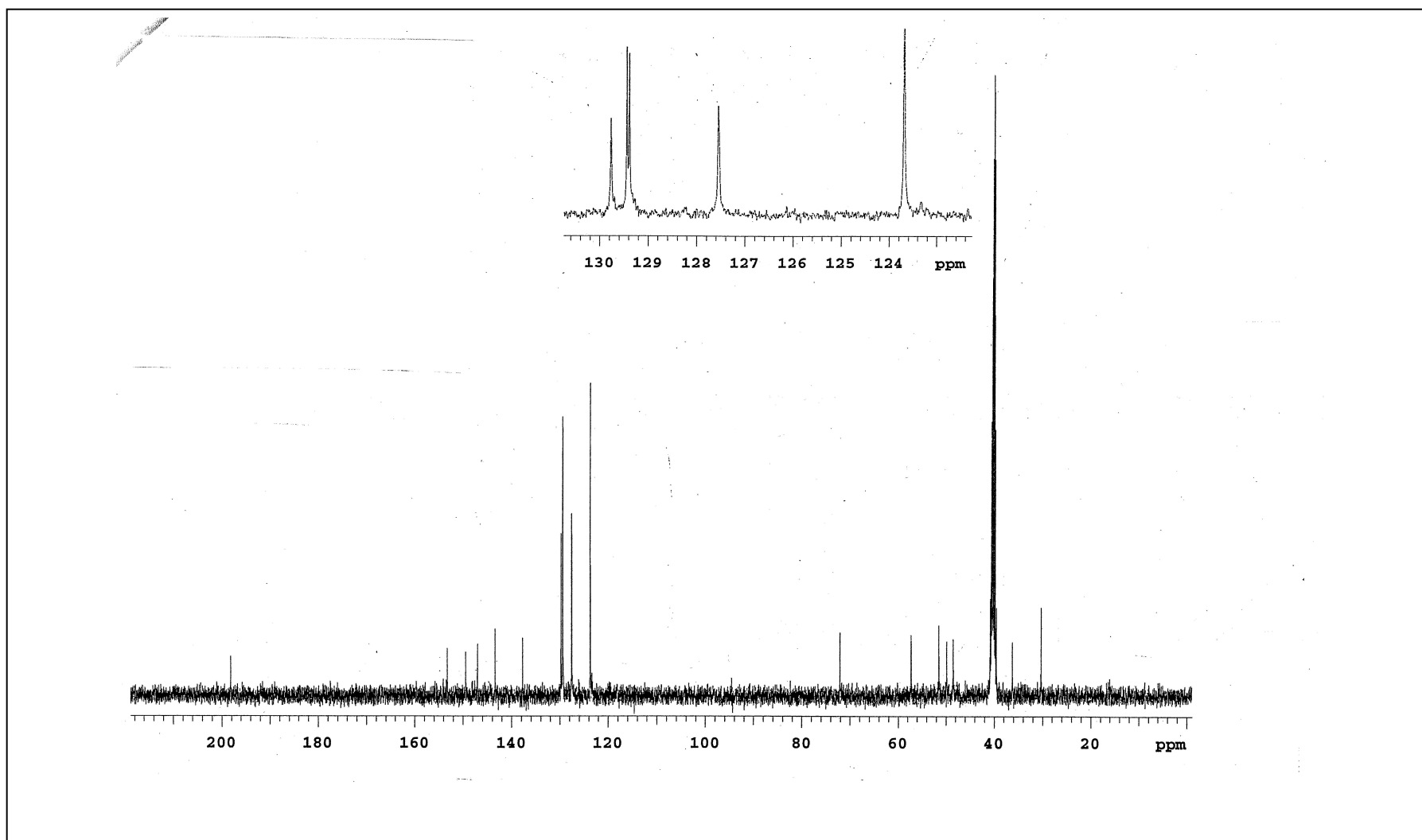
m/z 475.8 (M⁺).

Elementel Analiz (%)

C₂₆H₂₆ClN₃O₆	C	H	N
Hesaplanan	61.00	5.12	8.21
Bulunan	61.13	5.15	8.18



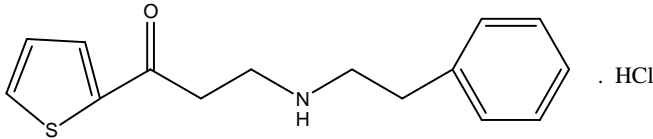
Spektrum No 27 1-Fenetil-3-(4-nitrobenzoil)-4-(4-nitrofenil) -4-piperidinol hidroklorür ^1H NMR spektrumu



Spektrum No 28: 1-Fenetil-3-(4-nitrobenzoi)-4-(4-nitrofenil) -4-piperidinol hidroklorür ^{13}C NMR spektrumu

3. 2. 15. 3-Fenetilamino-1-(tiyofen-2-il)-1-propanon hidroklorür (15)

2-Asetiltiyofen (10g, 0.079 mol), paraformaldehit (2.37g, 0.079 mol) ve fenetilamin hidroklorür (6.14g, 0.039 mol) karışımı yağ banyosunda karıştırılarak ısıtıldı. Sıcaklık 82⁰C'ye ulaştığında reaksiyon içeriği erimeye başladı ve 85⁰C'de berraklaştı. Balon hemen yağ banyosundan uzaklaştırıldı. Reaksiyon ortamının sıcaklığı kendiliğinden bir anda 106⁰C'ye ulaştı. Sıcaklık 65⁰C'ye düştüğünde tepkime kabına etilasetat (20 ml) ilave edildi. Karıştırma işlemi 24 saat sürdürüldü. Ancak herhangi bir çökme gözlenmedi. Etilasetat alçak basınçta uzaklaştırıldı. Koyu turuncu renkli viskoz bir madde (11.6g) elde edildi. Elde edilen bu bileşikler karışımı bazik Al₂O₃ kolondan metanol kullanarak süzülüğünde bir çökelti oluştu. Elde edilen katı süzülerek ayrıldı. Etanolden kristallendirildi. Oluşan kristaller süzüldü. Eter ile yıkanarak kurutuldu. % 16 verimle (3.64g) bileşik **15** elde edildi. Bileşik beyaz renklidir. Bileşiğin erime derecesi 156-157⁰C'dir.



3-Fenetilamino-1-(tiyofen-2-il)-1-propanon hidroklorür

UV (Etanol)

λ_{\max} (log ϵ) 262 (3.95), 287 (3.86) nm.

IR

ν_{\max} : 1651 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 29)

δ 2.95-2.99 (2H, m), 3.14-3.18 (2H, m), 3.26 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.48 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.98 (2H, dd, *J* = 4.0, 1.1 Hz), 8.05 (2H, dd, *J* = 4.7, 1.1 Hz), 9.20 (1H, br s).

¹³C NMR(DMSO-d₆) (Spektrum 30)

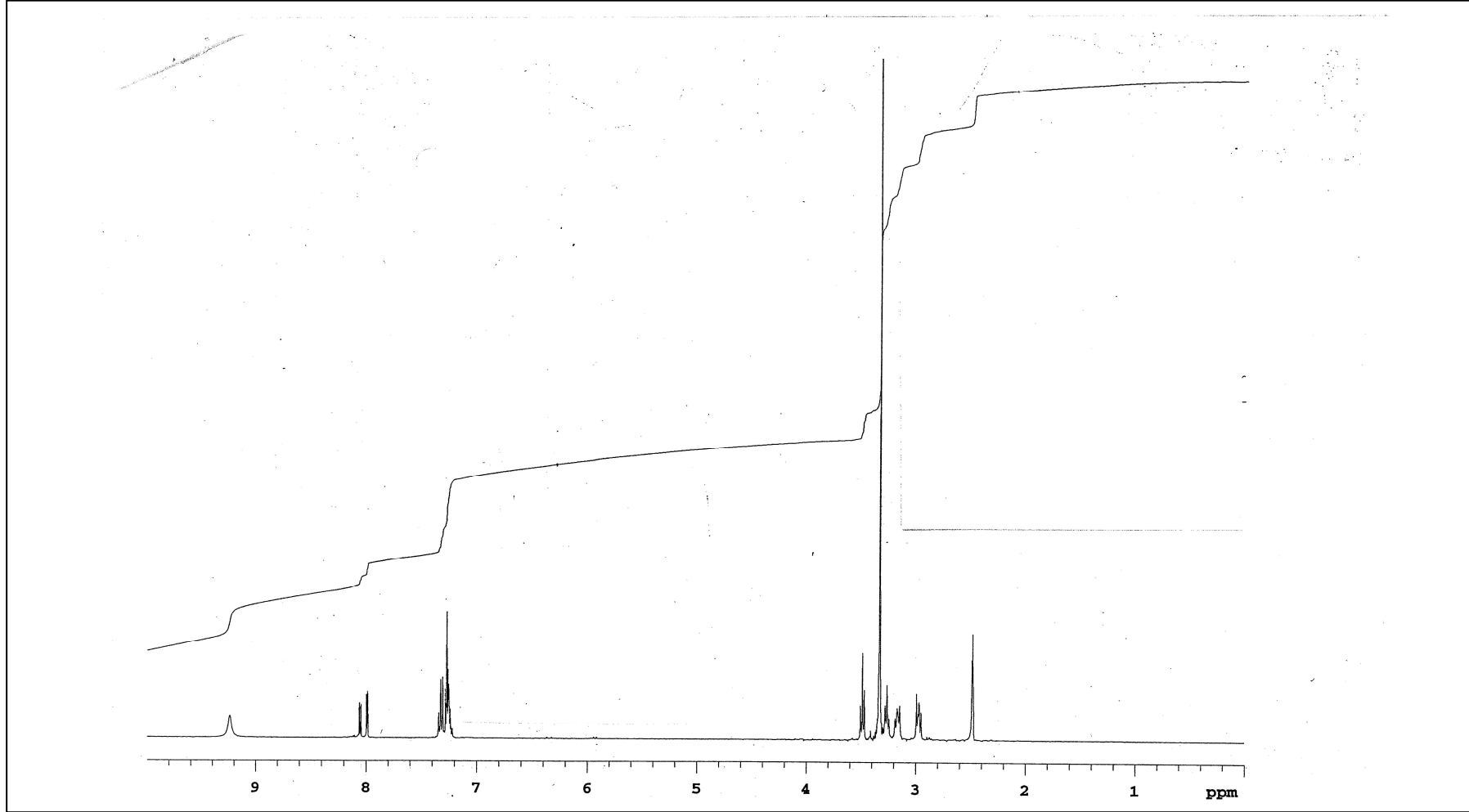
δ 32.2, 35.4, 42.3, 48.4, 127.4, 129.31, 129.33, 129.6, 134.5, 136.1, 137.9, 143.4, 190.5.

MS (EI)

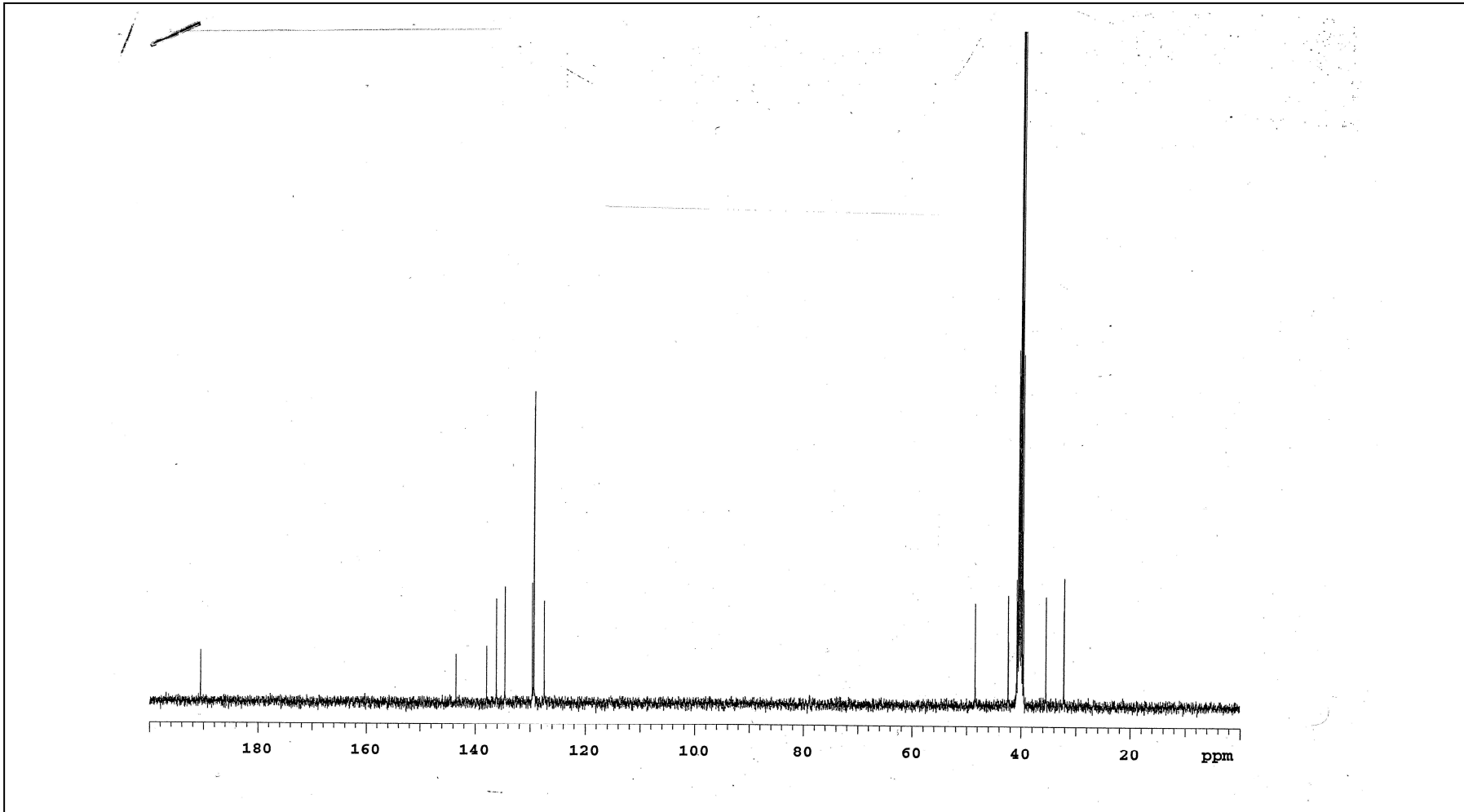
m/z 259.4 (M⁺).

Elementel Analiz (%)

C₁₅H₁₈CINOS	C	H	N	S
Hesaplanan	60.90	6.13	4.73	10.84
Bulunan	60.58	6.06	4.79	11.24



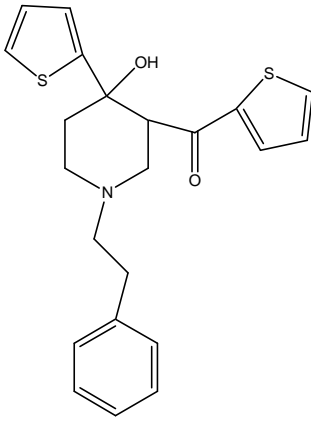
Spektrum No 29: 3-Fenetilamino-1-(tiyofen-2-il)-1-propanon hidroklorür bileşğinin ¹H NMR spektrumu



Spektrum No 30: 3-Fenetilamino-1-(tiyofen-2-il)-1-propanon hidroklorür Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

3. 2. 16. 1-Fenetil-3-(tiyofen-2-il-karbonil)-4-(tiyofen-2-il)-4-piperidinol (16)

Bileşik **15** reaksiyon ortamından izole edildikten sonra, reaksiyon balonundaki etilasetat alçak basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen koyu turuncu renkli viskoz madde (12.88g) bazik Al₂O₃ kolondan etilasetat-hekzan (10:90) çözücü sistemi kullanılarak sütun kromatografisi ile saflaştırıldı. 25'er ml olarak toplanan fraksiyonlardan 2-5 nolu fraksiyonlar alındı. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırıldı. % 21 verimle (6.69g) bileşik **16** elde edildi. Bileşik beyaz renklidir. Bileşiğin erime derecesi 155-156⁰C'dir.



1-Fenetil-3-(tiyofen-2-il-karbonil)-4-(tiyofen-2-il)-4-piperidinol

UV (Etanol)

λ_{\max} (log ϵ) 203 (4.14), 235 (3.94), 265 (3.94), 294 (3.90) nm.

IR

ν_{\max} : 3387 (OH) cm⁻¹, 1642 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 31)

δ 1.77 (1H, br d, $J = 13.6$ Hz), 2.00-2.07 (1H, m), 2.52-2.94 (8H, m), 4.15 (1H, dd, $J = 11.4, 3.7$ Hz), 5.42 (OH, d, $J = 1.1$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 4.9, 3.5$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 3.5, 1.3$ Hz), 7.14-7.30 (7H, m), 7.94-7.97 (2H, m)

¹³C NMR (DMSO-d₆) (Spektrum 32)

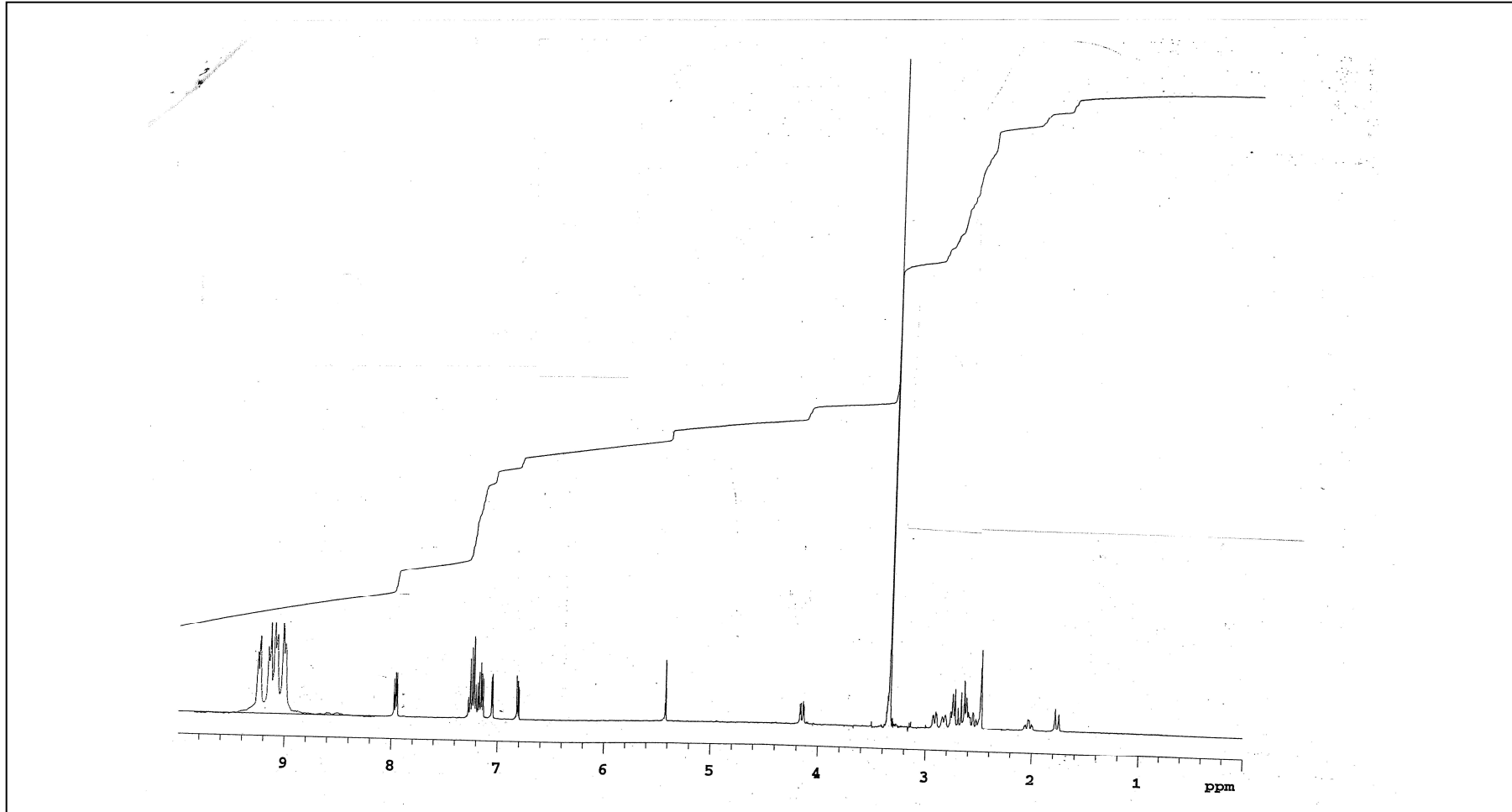
δ 33.5, 41.0, 48.9, 52.8, 53.2, 60.0, 72.7, 122.8, 124.5, 126.5, 127.7, 128.9, 129.4, 129.7, 135.3, 137.1, 141.1, 144.4, 154.4, 196.1.

MS (EI)

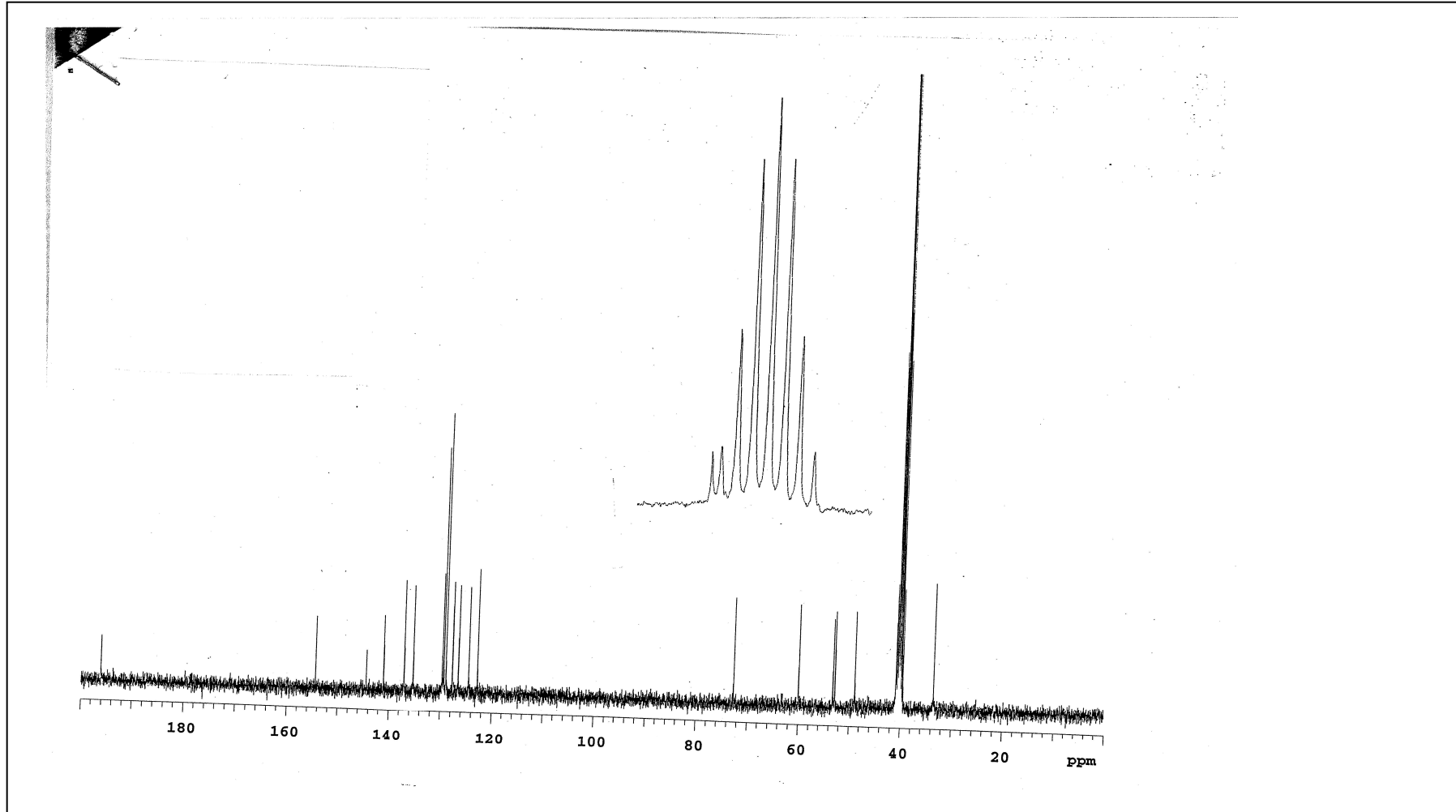
m/z 397.5 (M^+).

Elementel Analiz (%)

C₂₂H₂₃NO₂S₂	C	H	N	S
Hesaplanan	66.47	5.83	3.52	16.13
Bulunan	66.36	5.82	3.68	16.28



Spektrum No 31: 1-Fenetil-3-(tiyofen-2-il-karbonil)-4-(tiyofen-2-il)-4-piperidinol bileşğinin ¹H NMR spektrumu



Spektrum No 32: 1-Fenetil-3-(tiyofen-2-il-karbonil)-4-(tiyofen-2-il)-4-piperidinol bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

3.3 Biyoaktivite Testi

Bileşiklerin antifungal aktiviteleri 3 adet insan, 7 adet bitki patojeni fungusu karşı mikro dilüsyon metodu ile 6,25 ile 200 µg/ml konsantrasyon aralığında araştırılmıştır^{35,47} Minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerleri µg/ml cinsinden Tablo 9'da sunulmuştur.

Materyal

Tween 20 (% 0.5, v/v; Sigma Aldrich, Steinheim, Germany), steril erimiş patates dekstroze agarı (PDA, Sigma-Aldrich St. Louis, MO, USA), Amphotericin B (Sigma A 4888) gibi kimyasallar kullanılmıştır. Bu aktivite tayininde kullanılan insan patojeni fungus (*Microsporum canis-AO5*, *Candida albicans EA-07*, *Candida parapsilosis EA-08*) ve bitki patojeni funguslar (*Rhizoctonia soloni-2001*, *Fusarium oxysporium CE1*, *Sclerotinia sclerotiorum FD3*, *Aspergillus spp*, *Alternaria alternata FS2002*, *Macrophamina phaseoli CE4*, *Botrytis cinerea MFD3*). Kullanılan funguslar Yeditepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Genetik Bölümü'nden temin edilmiş ve testler bu bölümde yapılmıştır.

Antifungal aktivite testleri

Disk difüzyon yöntemi

Petri plaklarındaki standart besi yerlerine (sabouraud dextrose agar ve potato dextrose agar) test mikroorganizmaları ekildi ve daha sonra her birinde 300 µg/disk, içeren 6 mm çapındaki standart diskler agar üzerine belirli bir düzen içerisinde yerleştirildi. İnkübasyon neticesinde petri plaklarındaki inhibisyon çapları kaydedilmek üzere, mikroorganizmalar uygun sıcaklıkta 24-72 saat inkübe edildi. Deney üç kez tekrarlanarak ortalama zon çapları bulundu.

Minimal inhibitör konsantrasyonu'nun (MİK) saptanması**Mikrowell dilüsyon yöntemi:**

Disk difüzyon yöntemi ile kimyasallara duyarlılığı belirlenen mayalara uygulandı. Önce mayaların süspansiyonları hazırlandı. Bunun için her bir test örneğinin 18-24 saatlik taze kültürleri steril distile suda Mc Farland 1'e göre 3.10^8 cfu/ml konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı. Sentezlenen bileşikler % 10'luk dimetilsülfoksit (DMSO) içerisinde konsantrasyonu 200 µg/ml olacak şekilde ayarlandı. 96 kuyucuk içeren pleytlerin her bir kuyucuğuna 95 µl sıvı besiyeri ve turbiditesi ayarlanmış mayalardan 5 µl eklendi. Daha sonra ilk kuyucuğa konsantrasyonu 200 µg/ml olacak şekilde ayarlanan kimyasaldan 100 µl eklendi ve pipetleme ile karıştırıldı. Pipetlemesi yapılan ilk kuyucuktan ikinci kuyucuğa 100 µl, 2'den 3'e ve bu işlem 7. kuyucuğa kadar 100'er µl alınarak devam ettirildi. Böylece ilk kuyucuktan itibaren 200 µg/ml, 100 µg/ml, 50 µg/ml, 25 µg/ml, 12,5 µg/ml ve son olarak altıncı kuyucukta 6.25 µg/ml olacak şekilde dilüsyonlar kullanıldı. 7. kuyucuğa 195 µl sıvı besiyeri ve turbiditesi ayarlanmış mikroorganizmalardan 5 µl eklendi. Pleytin sütunundaki 8. ve son kuyucuk ise pozitif kontrol olarak kullanıldı. Pleyt 300 rpm'de 20 saniye kadar karıştırıldıktan sonra 24 saat uygun sıcaklıkta inkübe edildi. Mikrobiyal büyüme EL_800 universal microplate reader (Biotek Instrument inc, Highland Park, Vermont, USA) kullanılarak 600'nm de okundu. Gelişmenin olmadığı en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak kaydedildi. Çalışmalar iki kez tekrarlanarak ortalamaları alındı.

Agar dilüsyon yöntemi:

Disk difüzyon yöntemi ile kimyasallara duyarlılığı belirlenen küflerin MİK değerlerinin saptanması için agar dilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Kimyasallar, steril patates dekstroz agara aseptik koşullarda, konsantrasyonu 6.25-200 µg/ml olacak şekilde eklendi ve hemen vortekslendi. Bu işlemlerden sonra katılaştıran petri plaklarına 5 µl (10^4 spor/ml) mantar ilave edilerek 37°C'de 72 saat inkübe edildi. Daha sonra gelişmenin olmadığı en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak kaydedildi. Çalışmalar iki kez tekrarlanarak ortalamaları alındı. İzolatları için 37°C'de 72 saat inkübe edildi. İnkübasyon periyodunun sonunda pleytler büyümenin olup olmasına göre değerlendirildi. Bileşik için büyümenin olmadığı en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak kabul edildi. Bu çalışmada her test en az iki kez tekrarlandı. Çalışılan konsantrasyon aralığında etkili bileşiklerin antifungal etkilerini belirten MİK değerleri Tablo 9'da verilmiştir.

4. BULGULAR

4. 1. MONO MANNİCH BAZLARINA AİT VERİLER (ŞEKİL 15);(1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15)

Tablo 1 Mono Mannich Bazlarının (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15) UV, IR ve MS Verileri

Bileşik	Ar	MA	UV			MS	IR KBr pelet
			λ_{max}	log ϵ	C(M)	M ⁺	C=O
1	C ₆ H ₅	289.80	244	4.12	5.1x10 ⁻⁵	253.3	1678
3	4-CH ₃ C ₆ H ₄	303.83	255	4.2	6.58x10 ⁻⁵	267.7	1677
5	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	319.83	286	3.81	12.5x10 ⁻⁵	283.4	1655
7	4-ClC ₆ H ₄	324.24	253	4.21	3.8x10 ⁻⁵	287.7	1675
9	4-BrC ₆ H ₄	368.70	258	4.28	5.4x10 ⁻⁵	331.0	1672
11	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	427.58	248	3.85	13.9x10 ⁻⁵	321.3	1701
13	4-NO ₂ C ₆ H ₄	334.80	262	4.33	4.48x10 ⁻⁵	298.5	1695
15	Tiyofen (2-il)	295.83	262, 287	3.95, 3.86	13.5x10 ⁻⁵	259.4	1651

NO₂'lu bileşiğin UV spektrumu metanolde diğer bileşiklerinki etanolde alınmıştır.

Tablo 2 Mono Mannich Bazlarının (**1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15**) ¹H NMR ve ¹³ C NMR

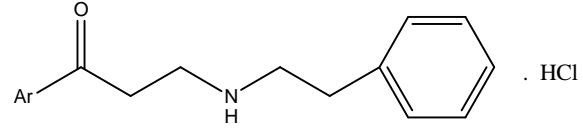
Verileri

Bileşik	¹ H NMR (DMSO)	¹³ C NMR (DMSO)
1	δ 2.96-3.17 (2H, m), 3.18-3.21 (2H, m), 3.28 (2H, t, <i>J</i> = 6.7 Hz), 3.55 (2H, t, <i>J</i> = 6.9 Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.53-7.69 (3H, m), 7.96-7.98 (2H, m), 9.23 (1H, br s).	δ 32.2, 35.1, 42.4, 48.4, 127.4, 128.6, 129.31, 129.34, 129.5, 134.4, 136.5, 137.9, 197.6.
3	δ 2.37 (1H, s), 2.48-2.99 (2H, m), 3.18-3.37 (4H, m), 3.49 (2H, t, <i>J</i> = 6.9 Hz), 7.24-7.36 (7H, m), 7.87 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 9.10 (1H, br s).	δ 21.8, 32.2, 34.9, 42.5, 48.4, 127.4, 128.7, 129.3, 129.4, 130.0, 134.1, 137.9, 144.8, 197.1.
5	δ 2.96-3.00 (2H, m), 3.16-3.20 (2H, m), 3.26 (2H, t, <i>J</i> = 6.9 Hz), 3.47 (2H, t, <i>J</i> = 6.7 Hz), 3.83 (3H, s), 7.94 (2H, d, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.06 (2H, d, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 9.16 (1H, br s).	δ 32.2, 34.7, 42.6, 48.4, 56.3, 114.7, 127.4, 129.31, 129.33, 129.5, 131.0, 137.9, 164.2, 195.9.
7	δ 2.94-2.99 (2H, m), 3.17-3.21 (2H, m), 3.28 (2H, t, <i>J</i> = 6.5 Hz), 3.52 (2H, t, <i>J</i> = 6.7 Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.98 (2H, d, <i>J</i> = 8.7 Hz), 9.10 (1H, br s).	δ 32.2, 35.1, 42.3, 48.4, 127.4, 129.3, 129.4, 129.6, 130.6, 135.3, 137.9, 139.2, 196.7.
9	δ 2.95-3.00 (2H, m), 3.16-3.20 (2H, m), 3.27 (2H, t, <i>J</i> = 6.6 Hz), 3.52 (2H, t, <i>J</i> = 6.8 Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.76 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.90 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 9.20 (1H, br s).	δ 32.2, 35.1, 42.3, 48.4, 127.4, 128.4, 129.31, 129.34, 130.6, 132.6, 135.6, 137.9, 196.9.
11	δ 2.96-3.00 (2H, m), 3.14-3.18 (2H, m), 3.26 (2H, t, <i>J</i> = 6.7 Hz), 3.50 (2H, t, <i>J</i> = 6.9 Hz), 7.20-7.33 (5H, m), 7.58 (1H, dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 7.73 (1H, d, <i>J</i> = 2.2 Hz), 7.82 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 9.20 (1H, br s).	δ 32.2, 38.9, 42.1, 48.4, 127.4, 128.4, 129.30, 129.31, 130.9, 132.01, 132.05, 136.5, 137.4, 137.9, 198.4.
13	δ 3.12-3.16 (2H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 3.57-3.61 (2H, m), 3.80 (2H, t, <i>J</i> = 6.7 Hz), 7.22-7.35 (5H, m), 8.24 (2H, d, <i>J</i> = 8.7 Hz), 8.37 (2H, d, <i>J</i> = 9.1 Hz), 11.09 (1H, br s).	δ 30.0, 33.8, 47.8, 54.3, 124.5, 127.4, 129.2, 129.5, 130.1, 137.7, 141.3, 150.8, 196.6.
15	δ 2.95-2.99 (2H, m), 3.14-3.18 (2H, m), 3.26 (2H, t, <i>J</i> = 6.9 Hz), 3.48 (2H, t, <i>J</i> = 6.9 Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.98 (2H, dd, <i>J</i> = 4.0, 1.1 Hz), 8.05 (2H, dd, <i>J</i> = 4.7, 1.1 Hz), 9.20 (1H, br s).	δ 32.2, 35.4, 42.3, 48.4, 127.4, 129.31, 129.33, 129.6, 134.5, 136.1, 137.9, 143.4, 190.5.

Tablo 3 Mono Mannich Bazları (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15)' na ait Elementel Analiz

Sonuçları

		Elementel Analiz							
		Hesaplanan (%)				Bulunan (%)			
		C	H	N	S	C	H	N	S
Bileşik	Formül								
1	$C_{17}H_{20}ClNO$	70.46	6.96	4.83		70.27	6.92	4.82	
3	$C_{18}H_{22}ClNO$	71.16	7.30	4.61		71.56	7.30	4.92	
5	$C_{18}H_{22}ClNO_2$	67.60	6.93	4.38		67.90	6.92	4.45	
7	$C_{17}H_{19}Cl_2NO$	62.97	5.91	4.32		63.15	5.92	4.45	
9	$C_{17}H_{19}BrClNO$	55.38	5.19	3.80		55.31	5.14	3.53	
11	$C_{17}H_{18}Cl_3NO$	56.92	5.06	3.90		56.74	5.08	4.04	
13	$C_{17}H_{19}ClN_2O_3$	60.99	5.72	8.37		61.12	5.40	8.34	
15	$C_{15}H_{18}ClNOS$	60.90	6.13	4.73	10.84	60.58	6.06	4.79	11.24



Şekil 15 Sentezlenen Mono Mannich Bazlarının, 1-Aril-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür, Genel Kimyasal Yapısı

Tablo 4 Mono Mannich Bazlarının, 1-Aril-3-Fenetilamino-1-Propanon Hidroklorür Deneysel Verileri (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15)

Bileşik	Kapalı Formül	Ar	Molekül Ağırlığı	Mol Oranları *	Kristalizasyon Çözücüsü	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)
1	C ₁₇ H ₂₀ ClNO	4-C ₆ H ₅	289.80	2: 2: 1	Etil asetat	18	168- 171
3	C ₁₈ H ₂₂ ClNO	4-CH ₃ C ₆ H ₄	303.83	2: 2: 1	Etil asetat	12	163- 165
5	C ₁₈ H ₂₂ ClNO ₂	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	319.83	2: 2: 1	Etanol	10	164- 165
7	C ₁₇ H ₁₉ Cl ₂ NO	4-ClC ₆ H ₄	324.24	2: 2: 1	Etanol	14	195- 197
9	C ₁₇ H ₁₉ BrClNO	4-BrC ₆ H ₄	368.70	2: 2: 1	Metanol	18	204- 207
11	C ₁₇ H ₁₈ Cl ₃ NO	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	427.58	2: 2: 1	Metanol	18	167-169
13	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄	334.80	2: 2: 1	Metanol	30	194- 195
15	C ₁₅ H ₁₈ ClNOS	C ₄ H ₃ S(2-il)	295.83	2: 2: 1	Etanol	16	156- 157

*:Keton:Paraformaldehit:AminTuzu

4. 2. YARISIKLIK MONO MANNİCH BAZLARINA, PİPERİDİNOLLERE AİT VERİLER (ŞEKİL 16);(2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16)

Tablo 5 Yarisiklik Mono Mannich Bazlarının, Piperidinollerin (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16) UV, IR ve MS Verileri

Bileşik	Ar	MA	UV*			MS	IR cm ⁻¹	IR cm ⁻¹
			λ _{max}	logε	C(M)	m/z	(KBr pelet)	(KBr pelet)
						M ⁺	C=O	OH
2	C ₆ H ₅	385.50	252	4.07	5.2x10 ⁻⁵	385.5	1679	3204
4	4-CH ₃ C ₆ H ₄	413.55	261	4.31	4.83x10 ⁻⁵	413.8	1671	3326
6	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	445.55	251	4.3	4.48x10 ⁻⁵	445.7	1664	3324
8	4-ClC ₆ H ₄	454.39	260	4.3	4.4x10 ⁻⁵	453.8	1677	3167
10	4-BrC ₆ H ₄	543.29	263	4.3	3.68x10 ⁻⁵	541.4	1676	3433
12	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	523.28	257 205 (λ _{max})	3.93 4.57	9.5x10 ⁻⁵	521.7	1665	3462
14	4-NO ₂ C ₆ H ₄	475.49	265	4.43	3.15x10 ⁻⁵	475.8	1684	3390
16	Tiyofen (2-il)	397.55	203 235 265 294	4.14 3.94 3.94 3.90	8.8x10 ⁻⁵	397.5	1642	3387

Bileşik **12**nin UV spektrumu etanolde alınmıştır.

Tablo 6 Yarısiklik Mono Mannich Bazlarının, Piperidinollerin, ¹H NMR ve ¹³C NMR

Verileri

Bileşik	¹ H NMR (DMSO)	¹³ C NMR (DMSO)
2	δ 1.56 (1H, br d, <i>J</i> = 13.2 Hz), 2.00-2.07 (1H, m), 2.58-2.93 (8H, m), 4.43 (1H, dd, <i>J</i> = 11.4, 3.7 Hz), 4.93 (OH, d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 7.02-7.58 (13H, m), 7.82 (2H, dd, <i>J</i> = 8.4, 1.1 Hz).	δ 33.5, 39.9, 49.1, 50.6, 52.7, 60.2, 73.3, 125.5, 126.5, 127.1, 128.5, 128.902, 128.947, 129.3, 129.4, 134.4, 136.8, 141.1, 148.3, 204.3.
4	δ 1.52 (1H, br d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 1.91-1.97 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.59-2.91 (8H, m), 4.39 (1H, dd, <i>J</i> = 11.4, 3.7 Hz), 4.95 (OH, d, <i>J</i> = 2.2 Hz), 6.97 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.14-7.27 (7H, m), 7.39 (2H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 7.78 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz).	δ 21.1, 21.8, 33.5, 40.1, 49.2, 50.1, 52.8, 60.0, 73.2, 125.3, 126.5, 128.9, 129.1, 129.2, 129.4, 130.1, 134.1, 136.0, 141.1, 145.2, 145.5, 204.2.
6	δ 1.51 (1H, br d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 1.91-1.97 (1H, m), 2.58-2.89 (8H, m), 3.62 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.37 (1H, dd, <i>J</i> = 11.4, 3.3 Hz), 5.04 (OH, d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 6.72 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.97 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.14-7.28 (5H, m), 7.43 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.87 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz).	δ 33.5, 40.2, 49.2, 49.7, 53.0, 55.5, 56.3, 60.1, 73.1, 113.9, 114.8, 126.5, 126.6, 128.9, 129.3, 129.4, 131.5, 140.6, 141.1, 158.4, 164.5, 203.2.
8	δ 1.55 (1H, br d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 2.04-2.11 (1H, m), 2.56-2.91 (8H, m), 4.30 (1H, dd, <i>J</i> = 11.0, 3.7 Hz), 4.96 (OH, d, <i>J</i> = 1.1 Hz), 7.15 (2H, qd, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.21-7.28 (5H, m), 7.43 (2H, qd, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.50 (2H, qd, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.74 (2H, qd, <i>J</i> = 8.8 Hz).	δ 33.5, 39.6, 48.9, 51.3, 52.3, 60.2, 73.1, 126.5, 127.7, 128.3, 128.9, 129.3, 129.4, 130.7, 131.8, 136.0, 138.9, 141.1, 147.2, 202.5.
10	δ 1.55 (1H, br d, <i>J</i> = 13.6 Hz), 2.02-2.09 (1H, m), 2.55-2.92 (8H, m), 4.28 (1H, dd, <i>J</i> = 11.2, 3.5 Hz), 4.96 (OH, d, <i>J</i> = 1.5 Hz), 7.14-7.26 (5H, m), 7.30 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.43 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.56 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.64 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz).	δ 33.5, 39.6, 48.9, 51.3, 52.3, 60.2, 73.1, 120.4, 126.5, 128.1, 128.2, 128.9, 129.4, 130.8, 131.3, 132.3, 136.3, 141.1, 147.6, 202.6
12	δ 1.04 (1H, t, <i>J</i> = 6.9 Hz), 1.38-1.41 (1H, m), 2.41-2.97 (8H, m), 4.55 (1H, dd, <i>J</i> = 11.0, 2.9 Hz), 5.59	δ 33.7, 35.7, 48.7, 51.0, 52.4, 60.4, 73.7, 126.5, 127.2,

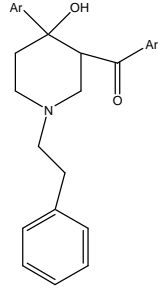
	(OH, d, $J = 1.5$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.15-7.29 (8H, m), 7.63 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).	127.4, 128.9, 129.4, 129.5, 130.2, 130.4, 130.9, 131.0, 131.5, 132.9, 135.5, 139.2, 141.2, 142.7, 202.4.
14	δ 1.92 (1H, br d, $J = 14.3$ Hz), 2.98-3.05 (1H, m), 3.15-3.77 (8H, m), 4.86 (1H, dd, $J = 11.3, 3.3$ Hz), 6.14 (OH, s), 7.24-7.40 (5H, m), 7.46 (2H, q d, $J = 8.8$ Hz), 7.56 (2H, q d, $J = 8.8$ Hz), 7.89 (2H, q d, $J = 8.8$ Hz), 7.94 (2H, q d, $J = 8.8$ Hz)	δ 30.3, 36.3, 48.5, 49.8, 51.5, 57.3, 72.1, 123.67, 123.69, 127.51, 127.55, 129.3, 129.4, 129.8, 137.7, 143.4, 147.0, 149.5, 153.2, 198.2.
16	δ 1.77 (1H, br d, $J = 13.6$ Hz), 2.00-2.07 (1H, m), 2.52-2.94 (8H, m), 4.15 (1H, dd, $J = 11.4, 3.7$ Hz), 5.42 (OH, d, $J = 1.1$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 4.9, 3.5$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 3.5, 1.3$ Hz), 7.14-7.30 (7H, m), 7.94-7.97 (2H, m)	δ 33.5, 41.0, 48.9, 52.8, 53.2, 60.0, 72.7, 122.8, 124.5, 126.5, 127.7, 128.9, 129.4, 129.7, 135.3, 137.1, 141.1, 144.4, 154.4, 196.1

Tablo 7 Yarısiklik Mono Mannich Bazlarının, Piperidinollerin Elementel Analiz

Sonuçları

		Elementel Analiz							
		Hesaplanan (%)				Bulunan (%)			
		C	H	N	S	C	H	N	S
Bileşik	Formül								
2	$C_{26}H_{27}NO_2$	81.01	7.06	3.63		81.41	7.03	3.66	
4	$C_{28}H_{31}NO_2$	81.32	7.56	3.39		81.24	7.59	3.69	
6	$C_{28}H_{31}NO_4$	75.48	7.01	3.14		75.66	7.04	3.29	
8	$C_{26}H_{25}Cl_2NO_2$	68.72	5.55	3.08		68.76	5.43	3.27	
10	$C_{26}H_{25}Br_2NO_2$	57.48	4.64	2.58		57.16	4.64	2.61	
12	$C_{26}H_{23}Cl_4NO_2$	59.68	4.43	2.68		59.30	4.50	2.56	
14	$C_{26}H_{26}ClN_3O_6$	61.00	5.12	8.21		61.13	5.15	8.18	
16	$C_{22}H_{23}NO_2S_2$	66.47	5.83	3.52	16.13	66.36	5.82	3.68	16.28

*14 nolu bileşik HCl tuzu şeklindedir ($C_{26}H_{26}ClN_3O_6$)



Şekil 16 Sentezlenen Yarisiklik Mono Mannich Bazlarının, 4-Aril-3-aroil-1-fenetil-4-piperidinol Bileşiklerinin Genel Kimyasal Yapısı

Tablo 8 Yarisiklik Mono Mannich Bazlarının, 4-aril-3-aroil-1-fenetil-4-piperidinollerin Deneysel Verileri (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16)

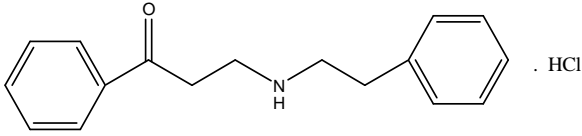
Bileşik	Formül	Ar	Molekül Ağırlığı	Kristalizasyon Çözücüsü	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)
2	C ₂₆ H ₂₇ NO ₂	C ₆ H ₅	385.50	Metanol	15	139- 141
4	C ₂₈ H ₃₁ NO ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄	413.55	metanol	11	129- 131
6	C ₂₈ H ₃₁ NO ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	445.55	Dietil Eter	12	112- 113
8	C ₂₆ H ₂₅ Cl ₂ NO ₂	4-ClC ₆ H ₄	454.39	-	9	132- 134
10	C ₂₆ H ₂₅ Br ₂ NO ₂	4-BrC ₆ H ₄	543.29	-	9	130- 132
12	C ₂₆ H ₂₃ Cl ₄ NO ₂	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	523.28	Etanol/Dietileter	14	122- 124
14	C ₂₆ H ₂₆ ClN ₃ O ₆	4-NO ₂ C ₆ H ₄	475.49	Metanol	12	213- 215
16	C ₂₂ H ₂₃ NO ₂ S ₂	C ₄ H ₃ S(2-il)	397.55	-	21	155- 156

4.3. MONO MANNİCH BAZLARININ (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15) VE YARISİKLİK MONO MANNİCH BAZLARININ, PİPERİDİNOLLERİN (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16) ANTİFUNGAL AKTİVİTE BULGULARI

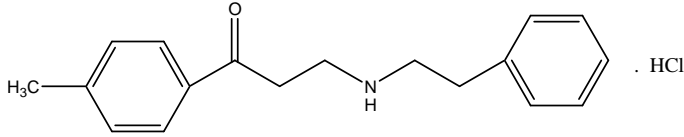
Çalışılan bileşiklerin hiçbiri *Fusarium oxysporium CE1*, *Botrytis cinerea MFD3*, *Candida albicans EA-07*'a karşı çalışılan konsantrasyon aralığında etkili bulunmamıştır. Bileşiklerin etki gösterdikleri funguslara karşı MİK değerleri Tablo 9'da sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

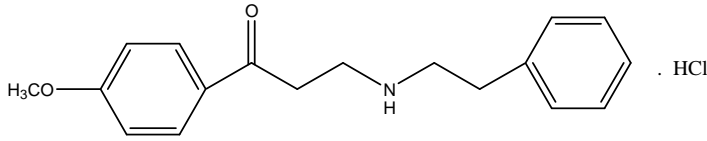
5. 1. MONO MANNİCH BAZLARI (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15)



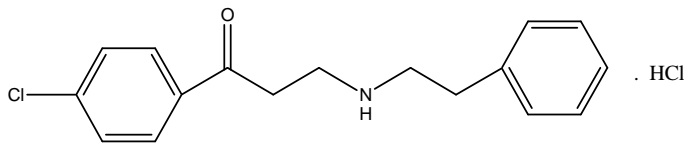
3-Fenetilamino-1-fenil-1-propanon hidroklorür (1)



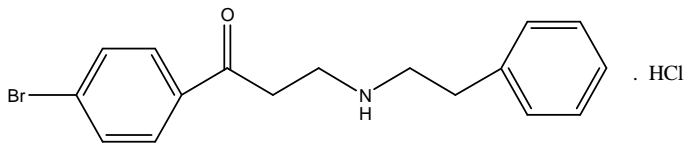
3-Fenetilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanon hidroklorür (3)



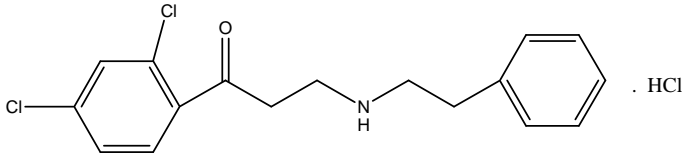
3-Fenetilamino-1-(4-metoksifenil)-1-propanone hidroklorür (5)



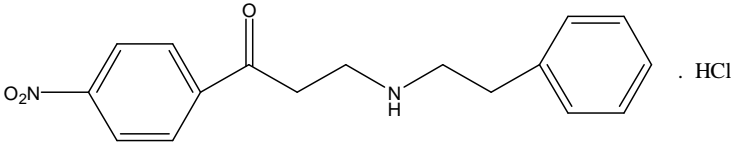
3-Fenetilamino-1-(4-klorofenil)-1-propanon hidroklorür (7)



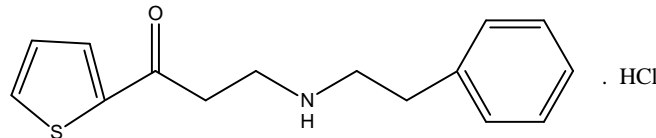
1-(4-Bromofenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür (9)



1-(2,4-Diklorofenil)-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür (11)



3-Fenetilamino-1-(4-Nitrofenil)-1-propanon hidroklorür (13)



3-Fenetilamino-1-(tiyofen-2-il)-1-propanon hidroklorür (15)

Bu tez kapsamında sentezlenen mono Mannich bazları; nonsüstitüe fenil türevi bileşik **1**⁹⁴, 4-metilfenil türevi bileşik **3**⁹⁴, 4-metoksifenil türevi bileşik **5**^{94,95}, 4-klorofenil türevi bileşik **7**^{94,96}, 4-bromofenil türevi bileşik **9**⁹⁴, 2,4-diklorofenil türevi bileşik **11**⁹⁴, 4-nitrofenil türevi bileşik **13**⁹⁴, tiyofen-2-il türevi bileşik **15**⁹⁴ literatürde rapor edilmiştir.

Mono Mannich bazları **1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15** literatürde uygun keton bileşiği, paraformaldehit ve fenetilamin hidroklorürün sırasıyla 1:1.2 :1 mol oranlarında alınarak etanolde asidik ortamda geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak % 87-98 verimle elde edilmiştir⁹⁴. Söz konusu literatürde bileşik **1** ve **15** örnek bileşikler olarak ele alınarak bu tip bileşikler için model olabilecek optimizasyon çalışması şu şekilde yapılmıştır⁹⁴:

Bileşik **1** ve **15**'in sentezi keton (**1** için asetofenon ve **15** için 2-asetiltiyofen), paraformaldehit, fenetilamin hidroklorür sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında alınarak

etanolda asit ortamda geri çeviren soğutucu altında ısıtıldığında bileşik **1** ve **15** sırasıyla % 95 ve % 93 verimle elde edilmiştir.

Bileşik **1** ve **15** in sentezi reaksiyona giren bileşiklerin mol oranı yukarıdaki ile aynı tutularak (1:1.2:1) yine etanolde, fakat asitsiz ortamda ısıtılarak denendiğinde bileşik **1** % 95 verimle, bileşik **15** % 96 verimle elde edilmiştir. Asitsiz ortamda reaksiyon verimleri pek değişmemiş gibi görünse de aynı reaksiyon verimini elde etmek için geçen süre asitsiz ortamda bileşik **1** için 6 saat (asitli ortama kıyasla neredeyse 2 katı zaman) bileşik **15** için 12 saat (asitli ortama kıyasla neredeyse 3 katı zaman) uzamıştır. Asit ortamın bu oranlarda çalışıldığında reaksiyon süresini azalttığı ya da reaksiyon hızını arttırmaya yardımcı olduğu söylenebilir.

Uygun keton, paraformaldehit, fenetilamin hidroklorür 2:2:1 mol oranlarında alınarak etanolde asitli ortamda sentez gerçekleştirildiğinde, bileşik **1** için 8 saat, bileşik **15** için 14 saat ısıtma süresi geçmiş, bileşik **1** % 75 verimle ve bileşik **15** % 64 verimle elde edilmiştir. Bu sentez koşulları yalnızca mol oranlarının farklı olduğu yani (1:1.2:1 olduğu) reaksiyonun asidik etanollü koşul ile kıyaslandığında, bileşik **1** için reaksiyon süresi hemen hemen aynı kalırken reaksiyon veriminin % 95'den % 75'e düştüğü, bileşik **15** için ise reaksiyon süresi 2 katına çıkarken reaksiyon veriminin % 93'den % 64'e düştüğü görülmüştür. Bu durum; keton, paraformaldehit, fenetilamin hidroklorür sırasıyla 1:1.2:1 mol oranlarında alınarak asit ortamda etanolde geri çeviren soğutucu altında çalışmanın reaksiyon verimi ve süresi açısından daha uygun olduğunu düşündürmektedir.

Keton, paraformaldehit, fenetilamin hidroklorür sırasıyla 2:2:1 mol oranlarında alınarak etanolde asit ilave edilmeden çalışıldığında 7 saat ısıtma süresi sonunda dahi bileşik **1** hiç oluşmamıştır. Bileşik **15** için ise 2. saatte reaksiyon ortamında bileşik

oluşumu başlamış ve 16 saat sonra bileşik oluşumu maksimum seviyeye erişmiş ve reaksiyona son verilmiştir. Bileşik **15** bu koşullarda % 74 verimle elde edilmiştir. Bu deneysel koşullar aynı mol oranlarındaki ancak asidik etanollü ortamdaki reaksiyon koşulları ile kıyaslandığında bileşik **1**'in sentezinde asiditenin önemli olduğu gözlenmiştir. Diğer yandan bileşik **15** için ise bu deneysel koşullarda aynı mol oranlarına sahip asitli ortama kıyasla reaksiyon süresi hafif uzamakla birlikte reaksiyon veriminde % 10' luk artış gözlenmiştir.

Bileşiklerin sentezi keton, paraformaldehit, fenetilamin hidroklorür mol oranları sırasıyla 1:1.2:1 oranlarında tutularak hiç çözücü ve asit kullanmadan, bileşikler yağ banyosunda 83-85°C'a dek ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildiğinde ekzotermik bir reaksiyon meydana gelmiştir. Reaksiyon sonucunda % 37 verimle bileşik **1**, ve % 47 verimle bileşik **15** elde edilmiştir.

Uygun keton, paraformaldehit, fenetilamin hidroklorür sırasıyla 2:2:1 mol oranlarında alınarak alınarak çözücsüz ortamda çalışıldığında, şimdiye kadar denenmiş reaksiyon koşullarından farklı olarak bileşik **1**'in yanında ilaveten piperidinol tipi bileşik "3-benzoil-1-fenetil-4-fenil-4-piperidinol", (bileşik**2**), bileşik **15**'in yanında piperidinol tipi bileşik "1- fenetil-4-(2-tiyenil)-3-(2-tiyenilkarbonil)- 4-piperidinol" (bileşik **16**) elde edilmiştir. Mol oranlarının 2:2:1 olarak sabit tutulduğu etanolde asit eklenmiş ortamdaki reaksiyon verimi ile bu koşullarda elde edilen bileşik verimleri kıyaslandığında bileşik **1** için verimin % 75'den % 18'e, bileşik **15** için ise % 64'den % 16'ya düştüğü görülmüştür. Yine mol oranlarının 2:2:1 olarak aynı tutulduğu etanolde asit eklenmeden gerçekleştirilen reaksiyon koşulu ile çözücsüz ortamda gerçekleşen bu reaksiyon, reaksiyon verimi açısından kıyaslandığında, bileşik **1** çözücsüz ortamda ve kısa sürede % 18 verimle elde edilirken diğer koşulda elde edilememiştir. Bileşik **15**

için ise mol oranlarının 2:2:1 olarak sabit tutulduğu etanolde asit eklenmeden gerçekleştirilen reaksiyon koşulunda reaksiyon verimi % 64 iken, çözücüsüz ortamda % 16'ya yani $\frac{1}{4}$ ' ne düşmüştür.

Çözücüsüz ortamda keton, paraformaldehit, fenetilamin hidroklorürün 2:2:1 mol oranlarında alındığı reaksiyon koşulları yine çözücüsüz ortamda reaksiyona giren bileşiklerin 1:1.2:1 mol oranlarında alınarak çalışıldığı reaksiyon koşulları ile kıyaslandığında, reaksiyon verimi bileşik **1** için reaktanların mol oranı 1:1.2:1 olduğu durumda % 37 iken reaktanların mol oranı 2:2:1 olduğu durumda % 18'e düşmüştür. Bileşik **15** için ise reaktanların mol oranı 1:1.2:1 iken % 47 olan reaksiyon verimi söz konusu çalışma koşullarında % 16'ya düşmüştür.

Sonuç olarak laboratuvarımızda gerçekleştirilen söz konusu çalışmada⁹⁴ 1-aril-3-fenetilamino-1-propanon HCl tipi mono Mannich bazılarının sentezi için bileşik **1** ve **15**'i model alarak araştırıldığında, en uygun reaktif mol oranlarının; keton, paraformaldehit, fenetilamin hidroklorür için sırasıyla 1:1.2:1 (2:2:1'e kıyasla), en uygun reaksiyon ortamının; etanolün çözücü olarak kullanıldığı ortam olduğu (çözücüsüz kıyasla) ve çözücülü ortamda asitsize kıyasla asidik ortamın daha uygun olduğu rapor edilmiştir⁹⁴. Bileşik **1** ve **15** örnek alınarak denenen ve yukarıda bahsedilen reaksiyon optimizasyonu koşulları Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10 Reaksiyon Koşullarının Optimizasyonu

Bileşik	Reaktiflerin oranı''	Reaksiyon Çözücüsü	Asit	Zaman (Saat)	Verim (%)
1	1:1.2:1	Etanol	Evet	7	95
10	1:1.2:1	Etanol	Evet	7	93
1	1:1.2:1	Etanol	Hayır	13	95
10	1:1.2:1	Etanol	Hayır	19	96
1	2:2:1	Etanol	Evet	8	74
10	2:2:1	Etanol	Evet	14	69
1	2:2:1	Etanol	Hayır	7	00
10	2:2:1	Etanol	Hayır	16	74
1	2:2:1	-	Hayır	*	18
10	2:2:1	-	Hayır	*	16
1	1:1.2:1	-	Hayır	*	37
10	1:1.2:1	-	Hayır	*	47

* : 83-86°C'a dek ısıtma

- : Çözücüsüz ortam

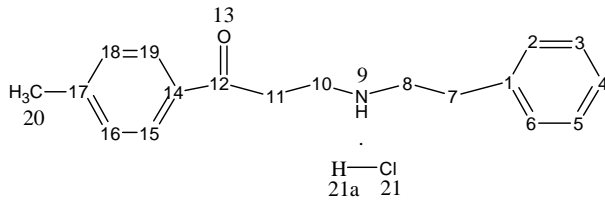
": Keton:Paraformaldehit:Amintuzu

Bir başka literatürde, klorlu mono Mannich bazı bileşik **7**, literatürde keton, paraformaldehit ve amin bileşiği sırasıyla 1:1.7: 1 ekivalent oranda alınarak asidik isopropanolde ısıtılarak %35 verimle elde edilmiştir⁹⁶. Alkolden kristallendirilen HCl tuzu formundaki bileşiğin erime derecesi 210°C olarak rapor edilmiştir. Bu bileşik için 300 mg/kg'da kas gevşetici etki gözlenmiştir⁹⁶.

Metoksilli mono Mannich bazı bileşik **5**'in sentezinde literatürde 4-metoksiasetofenon 0.1 mol, amin hidroklorür 0.12 mol alınmış, etanolde geri çeviren soğutucu altında bir miktar ısıtılmış ve 0.12 mol paraformaldehit eklenerek 7 saat ısıtılmıştır. Bu sürenin sonunda 0.05 mol daha paraformaldehit eklenerek karışım 2 saat daha ısıtılmıştır. Daha sonra çözücü alçak basınçta uçurulmuş ve reaksiyon ortamına 20 ml su eklenmiş ve karışım dietileter ile yıkanmıştır. %50 lik NaOH ile alkalileştirilen karışım eterle ekstre edilmiş, su ile yıkanıp kurutulduktan sonra eterdeki madde çözeltisinden hidrojen klorür gazı geçirilmiş ve ele edilen bileşik metanolden

kristallendirilmiştir⁹⁵. Bileşiğin rapor edilen erime derecesi 164-166°C'dir. Söz konusu literatürde bu tip bileşikler yani beta-aminopropiyofenonlar aktif 2,3-dihidrokinolonların açık zincir analogu olarak tasarlanmış ve analjezik etkileri araştırılmıştır. Farmakolojik aktivite testlerinde β-aminopropiyofenonlar diğer bileşiklerden daha iyi analjezik aktivite göstermiştir. Bu durum bu tip bileşiklerin 2,3-dihidrokinolonlara kıyasla reseptöre daha iyi uyum göstermesi ile açıklanmıştır⁹⁵.

Mono Mannich bazlarının kimyasal yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, MS, IR ve UV spektral verileri ile doğrulanmıştır. Bu veriler deneysel bölümde (Bölüm 3) detaylı olarak rapor edilmiş, ayrıca Bölüm 4.1' de Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir. Bileşiklerin saflık düzeyleri elementel analiz sonuçları ile belirlenmiştir. Bulunan C, H, N yüzdeleri % 0.4 lük hata sınırı içindedir. (Tablo 3)



Şekil 17 3 Nolu Mono Mannich Bazının Kimyasal Yapısı

3 Numaralı bileşiğin ¹HNMR'ı örnek olarak ele alınıp yorumlandığında kimyasal yapının Şekil 17 ile uyumlu olduğu görülmektedir. Bileşik 3'ün ¹H NMR spektrumunda; kimyasal kayma değeri δ 9.10 ppm'deki geniş singlet NH protonuna aittir. Karbonil grubuna komşu aromatik halka protonlarından H15 ve H19 δ 7.87 ppm'de dublet verirken (J= 8.0 Hz), aynı halkadaki H16 ve H18 protonları ile fenil halkasına ait H2, H3, H4, H5, H6 protonları δ 7.24- 7.36 ppm'de multiyet vererek rezonans olmaktadır. Karbonil grubuna komşu metilenik protonlar H11, komşu H10 protonları ile etkileşerek δ 3.49 ppm'de triplet verirken (J= 6.9 Hz), NH grubuna komşu

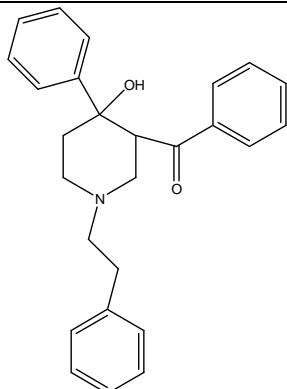
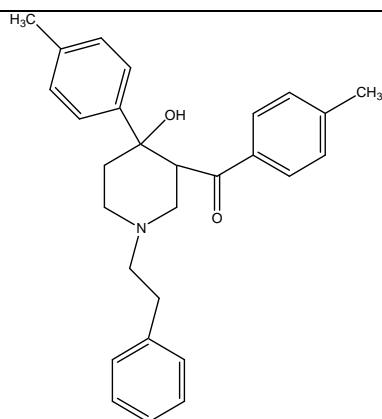
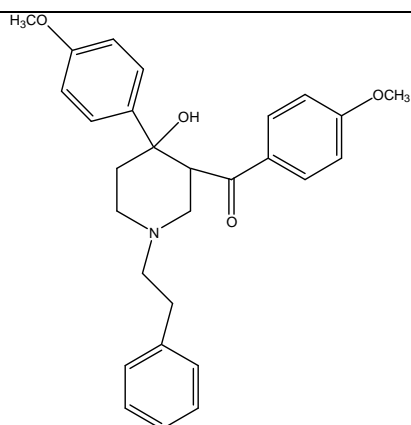
iki ayrı metilenik protonlardan H8 ve H10'un, komşu H7, H11 ve NH protonu ile etkileşerek δ 3.18-3.37 ppm'de multipler verdiği görülmektedir. Benzilik protonlar H7 δ 2.95-2.99 ppm'de, komşu H8 protonları ve aromatik halka protonlarından H2 ve H6 ile etkileşerek multipler vermektedir. Metil protonlarının da δ 2.37 ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir (Tablo 2).

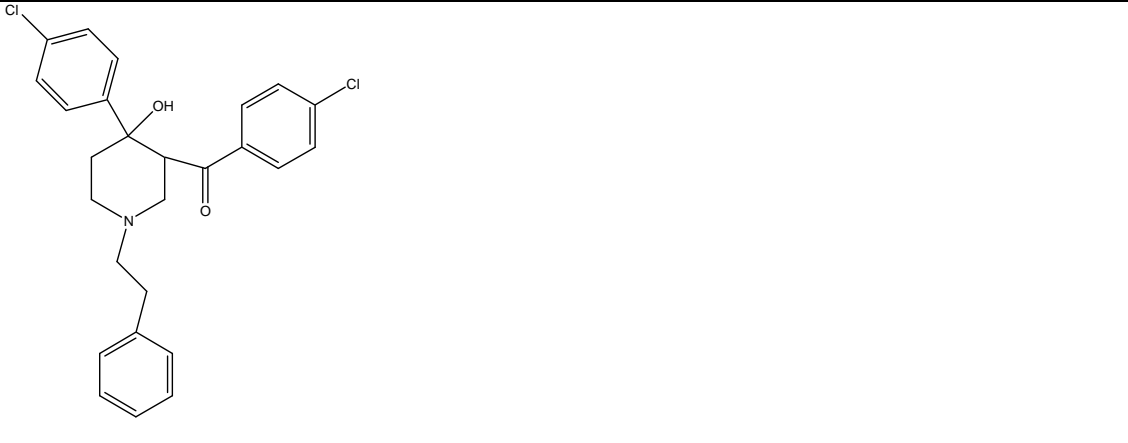
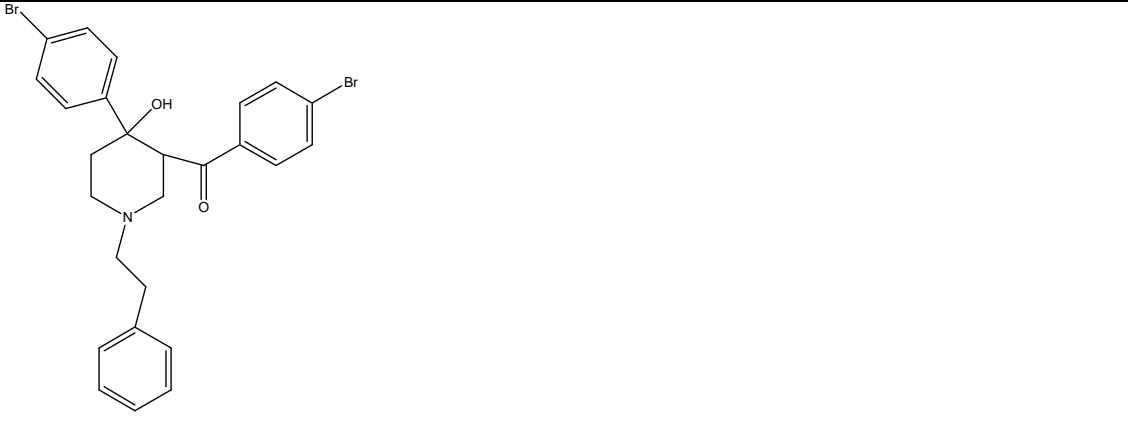
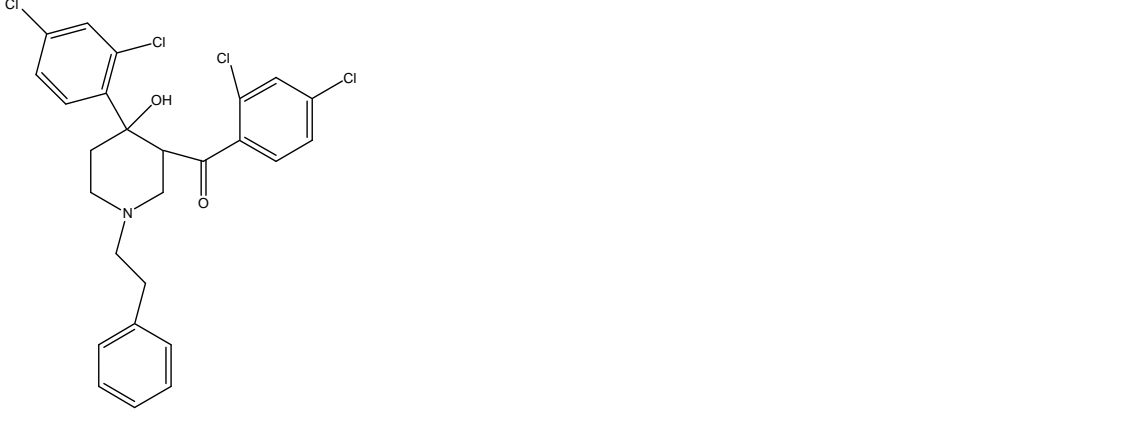
Bileşik **3**'ün ^{13}C NMR spektrumunda yapı ile uyumlu olarak karbonil karbonu δ 197.1 ppm'de rezonans olmaktadır. Aromatik karbonlar yapıyla uyumlu bir şekilde sırasıyla δ 144.8, 137.9, 134.1, 130.0, 129.4, 129.3, 128.7, 127.4 ppm'de, metilenik CH_2 karbonları δ 48.4, 42.5, 34.9, 32.2 ppm'de rezonans olurken, metil karbonu ise δ 21.8 ppm'de rezonans olmaktadır (Tablo 2).

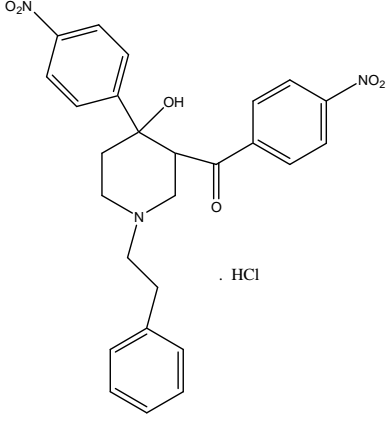
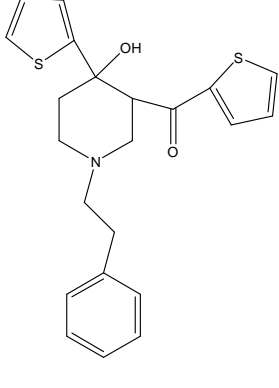
Bileşik **3**'ün IR spektrumu incelendiğinde 1677 cm^{-1} 'de karbonil grubuna karşılık gelen, yapıyı doğrulayan kuvvetli absorpsiyon bantı gözlenmiştir (Tablo 1).

Bileşik **3**'ün UV spektrumunda maksimum absorpsiyon bandı yapıyla uyumlu olarak 255 nm'de gözlenmiştir (Tablo 1).

Bileşik **3**'ün EI yöntemi ile alınan Mass spektrumunda maddenin baz formunun molekül ağırlığına karşılık gelen m/z 267.7 piki yapıyı doğrular niteliktedir (Tablo 1).

5. 2. YARISIKLIK MONO MANNICH BAZLARI, PİPERİDİNOLLER (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16)**3-Benzoil-4-fenil-1-fenetil-4-piperidinol (2)****1-Fenetil-3-(4-metilbenzoil)-4-(4-metilfenil)-4-piperidinol (4)****1-Fenetil-3-(4-metoksibenzoil)-4-(4-metoksifenil)-4-piperidinol (6)**


1-Fenetil-3-(4-klorobenzoil)-4-(4-klorofenil)-4-piperidinol (8)

3-(4-Bromobenzoil)-4-(4-bromofenil)-1-fenetil-4-piperidinol (10)

3-(2,4-Diklorobenzoil)-4-(2,4-Diklorofenil)-1-fenetil-4-piperidinol (12)


<p>1-Fenetil-3-(4-nitrobenzoil)-4-(4-nitrofenil)-4-piperidinol hidroklorür (14)</p>

<p>1-Fenetil-3-(tiyofen-2-il-karbonil)-4-(tiyofen-2-il)-4-piperidinol (16)</p>

Bu tez kapsamında sentezlenen yarı siklik Mono Mannich bazları, piperidinol tipi bileşiklerden nonsüstitüe fenil türevi bileşik **2**⁹⁷⁻¹⁰⁰, 4-bromofenil türevi bileşik **10**^{101,102} literatürde rapor edilmiştir.

1,3,4-trisüstitüe piperidin türevleri fizyolojik olarak tolere edilebilen hidroklorür, sülfat, fosfat, metan sülfonat, maleat, fumarat, tartarat, okzalat, sitrat tuzlarına çevrilebilirler. Bu bileşikler değerli farmakolojik özelliklere sahiptirler. Bu bileşikler nöroleptik, antidepresan, sedatif, hipnotik, serebroprotektif olarak ve uykusuzluğu gidermede kullanılabilirler⁹⁸. Bu bileşiklerin 2 mol α, β -doymamış ketonun ya da β -haloketonların 1 mol aminle, bir ekivalent sodyum hidroksitin metanoldeki çözeltisinde

50°C daki reaksiyonu ile 1,3,4-trisübstitüe piperidin türevlerinin elde edilebileceği kayıtlıdır⁹⁸.

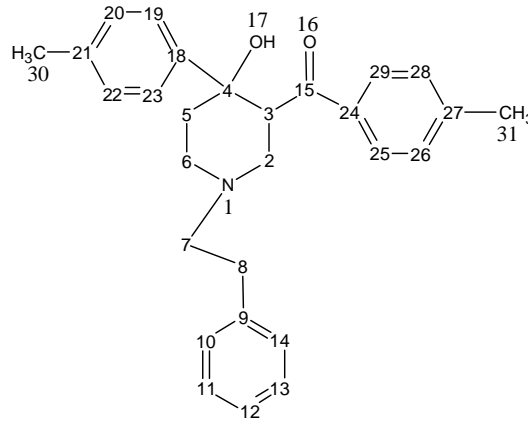
C. Upton ve arkadaşları indeno [2,2-c] piridinler ve onların öncül maddeleri olan 4-piperidinollerin (1-alkil-3-aroil-4-aril-4-piperidinoller) güçlü H1-antagonistik aktivitelerini rapor etmişlerdir⁹⁷. Bu araştırmacılar 1-alkil-3-aroil-4-aril-4-piperidinol yapısındaki bileşiklerde aril kısmı fenil, azot üzerindeki alkilin metil ve etil olduğu türevlerde guinea pig ileumunda H1-histamin reseptörlerinde klinikte kullanılan fenindamin ile karşılaştırılabilir antagonistik aktivite gözlediklerini rapor etmektedirler. Bu bulgudan hareketle bu seriden 11 türev ile bu çalışmadaki piperidin bileşiği, nonsübstitüe fenil türevi bileşik **2** ile *in vitro* 48/80 challenge testi gerçekleştirdiğinde olumlu sonuç alınamamıştır⁹⁷. Test edilen 11 adet maddeden daha önce sözü edilen iki bileşiğin dışındaki piperidinol türevi bileşiklerin etkisizliği, bileşiklerin bu bileşikler için hesaplanmış lipofilisitesinin, azot üzerinde metil taşıyan piperidinol türevine kıyasla 10-100 kat artmış olmasına ve buna bağlı olarak da bileşiklerin farmakokinetiklerinin ve etki yöresine dağılımının etkilenmiş olma ihtimaline bağlanmıştır⁹⁷. Ayrıca bu tip bileşikler stabildir. Bu da transferi başarısız yapabilir yorumunda bulunulmuştur⁹⁷.

Bu çalışmadaki non sübstitüe piperidin türevi bileşik **2**, literatürde HCl tuzu olarak şu şekilde elde edilmiştir¹⁰³: 0.1 mol fenetilamin 20 ml etanolde çözülmüş, 0.2 mol beta-dimetilaminopropiyofenon tipindeki mono Mannich bazının sudaki çözeltisi ile su banyosunda 2 saat ısıtılmıştır. Oluşan yağimsı baz etere alınmış, isopropanoldeki HCl ile bileşik **2**'nin HCl tuzu hazırlanmıştır. Etanolden rekristalizasyon yapılmıştır. Bileşik **2**'nin HCl tuzunun erime dercesi 204-5°C olarak rapor edilmiştir. Aynı tuz formunun bir

başka literatürde erime derecesi 202-3°C olarak kayıtlıdır¹⁰⁰. Bu literatürde bileşiğin UV ve IR bulgularına da yer verilmiştir.

Bileşik **10**'un sentezi ise literatürde şu şekilde gerçekleştirilmiştir¹⁰²: Birer ekivalent aril metil keton ve paraformaldehitin asetonitrildeki çözeltisine 0.25 ekivalent amin hidroklorür eklenmiş ve karışım derişik hidroklorik asit mevcudiyetinde 20 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra, çözücü alçak basınç altında uzaklaştırılmıştır. Kalıntı diklorometanda çözülmüş, sulu sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanmıştır. Daha sonra, su ve NaCl çözeltileri ile de yıkandıktan sonra organik faz susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur. Çözücü alçak basınçta uzaklaştırılmıştır. Ham ürün kolon kromatografisi ile trietilamin/dieterler çözücü sistemi ile saflaştırılmıştır. Bromlu bileşik **10**, sarı katı olarak % 74 verimle elde edilmiştir. Bileşiğin erime derecesi 181°C olarak rapor edilmiştir. Bileşiğe ait bu literatürde ¹H NMR, ¹³C NMR ve Elementel analiz bulguları rapor edilmiştir¹⁰¹. Aynı bileşik bir başka literatürde aynı yöntemle, % 74 verimle sarı koyu kıvamlı şurup şeklinde rapor edilmiştir¹⁰¹. Bu bileşik dopamin taşıyıcı inhibitörü olarak dopamin taşınımı ile ilgili hastalıkların tedavisinde faydalı bir icat olarak bildirilmektedir. Yapılan denemelerde bileşik **10** yani fenil halkaları üzerinde brom sübstitüenti taşıyan piperidin bileşiğinin literatürde azot atomu üzerinde fenetil yerine etil taşıyan analoguna kıyasla 18 kat daha düşük olarak söz konusu aktiviteyi gösterdiği rapor edilmektedir. İlgili seride yapılan yapı-aktivite çalışmaları her iki fenil halkası üzerindeki sübstitüentlerin pozisyonunun bu tip bileşiklerin bağlanmasında ve geri emiliminde önemli rol oynadığını göstermiştir^{101,102}. Ayrıca bu seri bileşikler üzerinde moleküler modelleme çalışması da yapılmıştır¹⁰¹.

Yarı siklik Mono Mannich bazlarının, piperidinollerin kimyasal yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS, IR ve UV spektral verileri ile doğrulanmıştır. Bu veriler deneysel bölümde (Bölüm 4) detaylı olarak rapor edilmiş, ayrıca Bölüm 4.2’ de Tablo 5 ve Tablo 6’ da özetlenmiştir. Bileşiklerin saflık düzeyleri elementel analiz sonuçları (Tablo 7) ile belirlenmiştir. Bulunan C, H, N yüzdeleri % 0.4’lük hata sınırı içindedir.



Şekil 18 4 Nolu Yarısiklik Mono Mannich Bazının, Piperidinol Bileşiğinin, Kimyasal Yapısı

4 Numaralı bileşiğin ^1H NMR’ı örnek olarak ele alınıp yorumlandığında kimyasal yapının Şekil 18 ile uyumlu olduğu görülmektedir. Bileşik 4’ün ^1H NMR spektrumunda; karbonile komşu olan aromatik halkaya ait H25 ve H29 protonları δ 7.78 ppm’de dublet verirken ($J= 8.4$ Hz), piperidine bağlı aromatik halka protonlarından H19 ve H23 protonları δ 7.39 ppm’de dublet vererek ($J= 8.0$ Hz) rezonans olmaktadır. Kimyasal kayma değeri δ 7.14-7.27 ppm’de gözlenen multipler şeklindeki sinyaller, mono süstitüe benzen halkası protonları H10, H11, H12, H13, H14 ile karbonile bağlı disüstitüe benzen halkası protonları H26 ve H28 aittir. Piperidin halkasına bağlı para

metil süstitüe benzen halkası protonları H20 ve H22, δ 6.97 ppm'de dublet vererek ($J= 8.4$ Hz) rezonans olmaktadır. Hidroksil protonu (OH), H3 protonuyla uzak mesafe etkileşmesi yaparak, δ 4.95 ppm'de dublet ($J= 2.2$ Hz) vermektedir. Karbonile komşu tersiyer H3 protonu δ 4.39 ppm'de H2 protonları ile etkileşerek, dubletin dubleti ($J=11.3, 3.6$ Hz), piperidin halkasındaki azota bitişik metilenik H2, H6 ve H7 protonları ile benzilik H8 protonu, komşu karbondaki protonlarla etkileşerek δ 2.59-2.91 ppm arasında multipler vererek rezonans olmaktadır. Kimyasal kayma değeri δ 2.32 ppm ile δ 2.14 ppm'de singlet şeklindeki sinyaller her iki aromatik halkaya bağlı olan metil protonlarına aittir. Piperidin halkasına ait H-5b protonu δ 1.91-1.97 ppm aralığında multipler verirken, H-5a protonu ise δ 1.52 ppm'de geniş dublet vererek rezonans olmaktadır.

4 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda da kimyasal yapı ile uyumlu olarak karbonil karbonu δ 204.2 ppm'de, aromatik karbonlar δ 145.5, 145.2, 141.1, 136.0, 134.1, 130.1, 129.4, 129.2, 129.1, 128.9, 126.5, 125.3 ppm'de, metilenik CH_2 karbonları δ 73.2, 60.0, 52.8, 50.1, 49.2, 40.1, 33.5 ppm'de rezonans olurken, metil karbonları δ 21.8, 21.1 ppm'de rezonans olmaktadır.

Bileşik **4**'ün IR spektrumu incelendiğinde 1671 cm^{-1} 'de karbonil grubuna karşılık gelen ve 3326 cm^{-1} de OH gerilme piki yapıyı doğrulayan ve kuvvetli absorpsiyon bantları halinde gözlenmiştir (Tablo 5).

Bileşik **4**'ün UV spektrumunda maksimum absorpsiyon bandı yapıyla uyumlu olarak 261 nm 'de gözlenmiştir (Tablo 5).

Bileşik **4**'ün EI yöntemi ile alınan Mass spektrumunda maddenin baz formunun molekül ağırlığına karşılık gelen 413.8 m/z piki yapıyı doğrular niteliktedir (Tablo 5).

5. 3. Antifungal aktivite çalışmaları

Sentezlenen bileşikler 7 adet bitki patojeni, 3 adet insan patojeni fungusu karşı test edilmiştir. Bitki patojeni funguslar; *Rhizoctonia soloni*-2001, *Fusarium oxysporium* CE1, *Sclerotinia sclerotiorum*-FD3, *Aspergillus* spp. *Alternaria alternata* FS2002, *Macrophamina phaseoli* CE4, *Botrytis cinerea* MFD3, insan patojeni funguslar; *Microsporium canis*-AÖ5, *Candida albicans* EA-07, *Candida parapsilosis* EA-08' dir. *Candida albicans* EA-07, *Candida parapsilosis* EA-08 maya diğerleri kültür.

Referans bileşik olarak Nistatin; *Rhizoctonia soloni*-2001, *Sclerotinia sclerotiorum*-FD3, *Sclerotinia sclerotiorum*-FD3, *Aspergillus* spp., *Alternaria alternata* FS2002, *Macrophamina phaseoli* CE4, *Microsporium canis*-AÖ5'e karşı, Itraknazol; *Candida parapsilosis* EA-08'e karşı referans bileşikler olarak kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin hiçbiri *Fusarium oxysporium* CE1, *Botrytis cinerea* MFD3, *Candida albicans* EA-07'a karşı etkili bulunmamıştır. Nistatin çalışılan konsantrasyon aralığında *Microsporium canis*-AÖ5'e karşı etki göstermemiştir. Antifungal aktivite sonuçları Tablo 9'da sunulmuştur.

5. 3. 1 Mono Mannich Bazlarının Antifungal Etkisi (Tablo 9)

Mono Mannich bazları 5, 7, 9, 11, 13 bitki patojenlerine, 1, 3, 7, 9, 11, 13, 15 insan patojenlerine karşı etki göstermiştir.

Bitki patojenlerine karşı etki gösteren mono Mannich bazları ve etkileri şu şekilde özetlenebilir:

2,4-diklorotürevi bileşik 11 *Rhizoctonia soloni*'ye karşı referansın ½'si kadar, bromo türevi bileşik 9 *Sclerotinia sclerotiorum*'a karşı referansın ¼'ü kadar, bileşik 11 *Aspergillus* spp'e karşı referansın ½'si kadar, nitro türevi bileşik 13 *Aspergillus* spp'e

karşı referansa eşit aktivite göstermiştir. Metoksi türevi bileşik **5** ve kloro türevi bileşik **7** *Macrophamina phaseoli*'ye karşı referansın ¼'ü kadar aktivite göstermiştir.

İnsan patojenlerine karşı etki gösteren mono Mannich bazları ve etkileri şu şekilde özetlenebilir:

Microsporium canis'e karşı referans bileşik etkisiz iken, nonsüstitüe fenil türevi bileşik **1** 50 µg/ml konsantrasyonda, metilli bileşik **3**, bromlu bileşik **9**, aromatik halkanın tiyofen olduğu bileşik **15** 25 µg/ml konsantrasyonda, 2,4-diklorotürevi bileşik **11** ve nitro türevi bileşik **13** 12.5 µg/ml konsantrasyonda, kloro türevi bileşik **7** 200 µg/ml konsantrasyonda etkili bulunmuştur.

İnsan patojeni *Candida parapsilosis*'e karşı ise 2,4 dikloro türevi bileşik **11**, nitro türevi bileşik **13**, aromatik yapının tiyofen halkası olduğu bileşik **15** ise referans bileşik itrakanazol'ün 1/8'i kadar etki göstermiştir.

5. 3. 2. Yarisiklik Mono Mannich Bazlarının, Piperidinollerin, Antifungal Etkisi (Tablo 10)

Yarisiklik mono Mannich bazları **8**, **12**, **14** bitki patojenlerine, **2**, **8**, **16** insan patojenlerine karşı etki göstermiştir.

Bitki patojenlerine karşı etki gösteren yarisiklik mono Mannich bazları, piperidinoller ve etkileri şu şekilde özetlenebilir:

2,4-diklorotürevi bileşik **12** *Rhizoctonia soloni*'ye karşı referansın ¼'ü kadar, nitro türevi bileşik **14** *Aspergillus* spp'e karşı referansa eşit, *Alternaria alternata*'ya karşı bileşik **8** referansın ¼'ü kadar etki göstermiştir.

İnsan patojenlerine karşı etki gösteren mono Mannich bazları ve etkileri şu şekilde özetlenebilir:

Piperidinol tipi bileşikler referans bileşik nistatinin etkisiz olduğu, insan patojenlerinden yalnızca, *Microsporium canis*'e karşı etki göstermiştir. Bu bileşikler, nonsüstitüe fenil türevi bileşik **2**, kloro türevi bileşik **8** ve aromatik halkanın tiyofen olduğu bileşik **16**'dır ve etkileri 25 µg/ml konsantrasyonda gözlenmiştir.

5.4. ANTİFUNGAL AKTİVİTE ÇALIŞMALARININ SONUÇLARININ TÜM BİLEŞİKLERİN ELEKTRONİK VE KİMYASAL YAPILARI GÖZ ÖNÜNDE TUTULARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Fenil halkasının tiyofenle değişiminin antifungal aktiviteye etkisi ancak *Microsporium canis*'e karşı bileşik **1** ile **15** ve bileşik **2** ile **16** karşılaştırıldığında gözlenebilmektedir. Bu durumlardan birincisinde etki iki kat artarken ikincisinde etki sabit kalmıştır. Buna göre halka değişimi biyolojik aktiviteye etki etmemiştir şeklinde yorumlanabilir.

Bileşiklerde aromatik halkanın elektronik yapısının değişmesinin genel anlamda pek bir etkisi olmamıştır.

Bileşiklerin kimyasal yapısının mono Mannich bazından yarı siklik mono Mannich bazına değişiminin etkisi bu karşılaştırmanın yapılabildiği bileşiklerde değerlendirilebilmektedir. Buna göre, bileşik **11** ile analogu bileşik **12** karşılaştırıldığında *Rhizoctonia soloni*'ye karşı etkide (yarı yarıya) azalma, bileşik **13** ile analogu bileşik **14** karşılaştırıldığında aynı mikroorganizmaya karşı antifungal etkinin sabit kaldığı, *Microsporium canis*'e karşı bileşik **1** ile analogu bileşik **2** karşılaştırıldığında antifungal etkide (yarı yarıya) azalma, bileşik **7** ile analogu bileşik **8** karşılaştırıldığında etkide (8 kat) azalma aynı mikro organizmaya karşı bileşik **15** ile analogu bileşik **16** karşılaştırıldığında etkinin sabit kalması şeklinde gözlenmiştir. Bu durumda mono Mannich bazlarının analogu piperidinollerden ya daha etkili ya da onlara eşit aktivitede olduğu söylenebilir.

Tablo 9'a bakıldığında, *Microsporium canis*'e karşı antifungal etki yoğun ve spesifik olarak gözlenmektedir. Üstelik bu mikroorganizmaya karşı referans bileşik nistatine çalışılan konsantrasyon aralığında etkili bulunmamıştır. **1, 2, 3, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 16** nolu bileşikler insan patojeni *Microsporium canis*'e karşı antifungal etkili yeni bileşikler geliştirmede model bileşikler olarak seçilebilir. Ayrıca bitki patojeni *Aspergillus* spp'e karşı referans bileşik nistatine eşit aktivite gösteren bileşik **13** ve **14** zirai problemlerin çözümünde etkili olabilecek yeni bileşikler geliştirmede model bileşikler olarak göz önünde bulundurulabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Watkins WJ, Renau TE. Chemotherapeutic Agents. In: Abraham DJ (ed). Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. 6th ed. Volume 5. Mountain View, California: John Wiley and Sons, 2003:881-917.
2. Connor DT. Antifungal Agents. Volume 1. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1986. 219-276 p.
3. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet*. 2002;359:1135-1144.
4. Georgopapadakou NH. Infectious disease 2001: drug resistance, new drugs. *Drug Resist Updat*. 2002;5:181-191.
5. Edwards JE, Jr., Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, de Pauw BE, Filler SG, Ghannoum MA, Glauser M, Herbrecht R, Kauffman CA, Kohno S, Martino P, Meunier F, Mori T, Pfaller MA, Rex JH, Rogers TR, Rubin RH, Solomkin J, Viscoli C, Walsh TJ, White M. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis*. 1997;25:43-59.
6. Georgopapadakou NH. Update on antifungals targeted to the cell wall: focus on beta-1,3-glucan synthase inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10:269-280.
7. Arikan S, Rex JH. Lipid-based antifungal agents: current status. *Curr Pharm Des*. 2001;7:393-415.
8. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis*. 1998;27:603-618.
9. Pfaller MA, Messer SA, Gee S, Joly S, Pujol C, Sullivan DJ, Coleman DC, Soll DR. In vitro susceptibilities of *Candida dubliniensis* isolates tested against the new triazole and echinocandin antifungal agents. *J Clin Microbiol*. 1999;37:870-872.
10. Nguyen MH, Yu CY. Voriconazole against fluconazole-susceptible and resistant candida isolates: in-vitro efficacy compared with that of itraconazole and ketoconazole. *J Antimicrob Chemother*. 1998;42:253-256.
11. Marco F, Pfaller MA, Messer SA, Jones RN. Antifungal activity of a new triazole, voriconazole (UK-109,496), compared with three other antifungal agents tested against clinical isolates of filamentous fungi. *Med Mycol*. 1998;36:433-436.
12. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdiere M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002;346:225-234.
13. Lozano-Chiu M, Arikan S, Paetznick VL, Anaissie EJ, Loebenberg D, Rex JH. Treatment of murine fusariosis with SCH 56592. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:589-591.
14. Kirkpatrick WR, McAtee RK, Fothergill AW, Loebenberg D, Rinaldi MG, Patterson TF. Efficacy of SCH56592 in a rabbit model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:780-782.

15. Fung-Tomc JC, Huczko E, Minassian B, Bonner DP. In vitro activity of a new oral triazole, BMS-207147 (ER-30346). *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:313-318.
16. Moore CB, Walls CM, Denning DW. In vitro activity of the new triazole BMS-207147 against *Aspergillus* species in comparison with itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:441-443.
17. Ryder NS. Mechanism of action and biochemical selectivity of allylamine antimycotic agents. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;544:208-220.
18. Ghannoum MA, Elewski B. Successful treatment of fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis by a combination of fluconazole and terbinafine. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999;6:921-923.
19. Gull K, Trinci AP. Griseofulvin inhibits fungal mitosis. *Nature.* 1973;244:292-294.
20. Ryder NS, Frank I, Dupont MC. Ergosterol biosynthesis inhibition by the thiocarbamate antifungal agents tolinaftate and tolclolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986;29:858-860.
21. Dimmock JR, Kumar P. Anticancer and cytotoxic properties of Mannich bases. *Curr Med Chem.* 1997;4:1-22.
22. Gul M. Cytotoxic and antifungal acetophenone-derived Mannich bases: Effects on redox thiols and heat shock proteins. Kuopio: Kuopio University, 2005. 68 p.
23. Vashishtha SC, Allen TM, Halleran S, Szydowski J, Santos CL, De Clercq E, Balzarani J, Dimmock JR. Cytotoxic and anticancer properties of some 4-aryl-3-arylcarbonyl-1-ethyl-4-piperidinols and related compounds. *Pharmazie.* 2001;56:390-393.
24. Dimmock JR, Vashishtha SC, Quail JW, Pugazhenth U, Zimpel Z, Sudom AM, Allen TM, Kao GY, Balzarini J, De Clercq E. 4-(beta-Arylvinyloxy)-3-(beta-arylvinyloxy)-1-ethyl-4-piperidinols and related compounds: a novel class of cytotoxic and anticancer agents. *J Med Chem.* 1998;41:4012-4020.
25. Dimmock JR, Vashishtha SC, Patil SA, Udupa N, Dinesh SB, Devi PU, Kamath R. Cytotoxic and anticancer activities of some 1-aryl-2-dimethylaminomethyl-2-propen-1-one hydrochlorides. *Pharmazie.* 1998;53:702-706.
26. Dimmock JR, Sidhu KK, Chen M, Reid RS, Allen TM, Kao GY, Truitt GA. Evaluation of Some Mannich-Bases of Cycloalkanones and Related-Compounds for Cytotoxic Activity. *Eur J Med Chem.* 1993;28:313-322.
27. Dimmock JR, Kumar P, Allen TM, Kao GY, Halleran S, Balzarini J, de Clercq E. Synthesis and cytotoxic evaluation of some carbohydrazones and thiocarbohydrazones of various unsaturated ketones and related Mannich bases. *Pharmazie.* 1997;52:182-186.
28. Dimmock JR, Kandepu NM, Hetherington M, Quail JW, Pugazhenth U, Sudom AM, Chamankhah M, Rose P, Pass E, Allen TM, Halleran S, Szydowski J, Mutus B, Tannous M, Manavathu EK, Myers TG, De Clercq E, Balzarini J. Cytotoxic activities of Mannich bases of chalcones and related compounds. *J Med Chem.* 1998;41:1014-1026.
29. Gul HI, Das U, Pandit B, Li PK. Evaluation of the cytotoxicity of some mono-mannich bases and their corresponding azine derivatives against androgen-independent prostate cancer cells. *Arzneimittelforschung.* 2006;56:850-854.

30. Gul HI, Gul M, Erciyas E. Syntheses and stability studies of some Mannich bases of acetophenones and evaluation of their cytotoxicity against Jurkat cells. *Arzneimittelforschung*. 2002;52:628-635.
31. Gul HI, Gul M, Erciyas E. Toxicity of some bis Mannich bases and corresponding piperidinols in the brine shrimp (*Artemia salina*) bioassay. *J Appl Toxicol*. 2003;23:53-57.
32. Gul HI, Gul M, Hänninen O. Cytotoxic activities of some mono and bis Mannich bases derived from acetophenone in brine shrimp bioassay. *Arzneimittelforschung*. 2002;52:840-843.
33. Gul HI, Gul M, Vepsalainen J, Erciyas E, Hanninen O. Cytotoxicity of some azines of acetophenone derived mono-Mannich bases against Jurkat cells. *Biol Pharm Bull*. 2003;26:631-637.
34. Gul HI, Vepsalainen J, Gul M, Erciyas E, Hanninen O. Cytotoxic activities of mono and bis Mannich bases derived from acetophenone against Renca and Jurkat cells. *Pharm Acta Helv*. 2000;74:393-398.
35. Gul HI, Yerdelen KO, Gul M, Das U, Pandit B, Li PK, Secen H, Sahin F. Synthesis of 4'-hydroxy-3'-piperidinomethylchalcone derivatives and their cytotoxicity against PC-3 cell lines. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2007;340:195-201.
36. Gul M, Atalay M, Gul HI, Nakao C, Lappalainen J, Hanninen O. The effects of some Mannich bases on heat shock proteins HSC70 and GRP75, and thioredoxin and glutaredoxin levels in Jurkat cells. *Toxicol In Vitro*. 2005;19:573-580.
37. Gul M, Gul HI, Das U, Hanninen O. Biological evaluation and structure-activity relationships of bis-(3-aryl-3-oxo-propyl)-methylamine hydrochlorides and 4-aryl-3-arylcarbonyl-1-methyl-4-piperidinol hydrochlorides as potential cytotoxic agents and their alkylating ability towards cellular glutathione in human leukemic T cells. *Arzneimittelforschung*. 2005;55:332-337.
38. Gul M, Gul HI, Hanninen O. Effects of Mannich bases on cellular glutathione and related enzymes of Jurkat cells in culture conditions. *Toxicol In Vitro*. 2002;16:107-112.
39. Gul M, Gul HI, Vepsalainen J, Erciyas E, Hanninen O. Effect of acetophenone derived Mannich bases on cellular glutathione level in Jurkat cells: a possible mechanism of action. *Arzneimittelforschung*. 2001;51:679-682.
40. Canturk P, Kucukoglu K, Topcu Z, Gul M, Gul HI. Effect of some bis-mannich bases and corresponding piperidinols on DNA topoisomerase I as a possible mechanism of their cytotoxic actions. *Ejc Supplements*. 2008;6:143-143.
41. Dimmock JR, Nyathi CB, Smith PJ. Synthesis and evaluation of 1-(hydroxyphenyl)-1-nonen-3-ones and related compounds for antineoplastic and antimicrobial activities. *J Pharm Sci*. 1978;67:1543-1546.
42. Hamon NW, Bassendowski DL, Wright DE, Dimmock JR, Noble LM. Effect of antineoplastic and cytotoxic Mannich Bases derived from conjugated styryl ketones on mitochondrial respiration in rat liver cells. *J Pharm Sci*. 1978;67:1539-1542.
43. Erciyas E, Erkaleli HI, Cosar G. Antimicrobial evaluation of some styryl ketone derivatives and related thiol adducts. *J Pharm Sci*. 1994;83:545-548.

44. Gul HI, Denizci AA, Erciyas E. Antimicrobial evaluation of some Mannich bases of acetophenones and their representative quaternary derivatives. *Arzneimittelforschung*. 2002;52:773-777.
45. Gul HI, Ojanen T, Vepsalainen J, Gul M, Erciyas E, Hanninen O. Antifungal activity of some mono, bis and quaternary Mannich bases derived from acetophenone. *Arzneimittelforschung*. 2001;51:72-75.
46. Gul HI, Ojanen T, Hanninen O. Antifungal evaluation of some bis Mannich bases derived from acetophenone and their corresponding piperidinols and stability studies. *Biol Pharm Bull*. 2002;25:1307-1310.
47. Gul HI, Sahin F, Gul M, Ozturk S, Yerdelen KO. Evaluation of antimicrobial activities of several mannich bases and their derivatives. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2005;338:335-338.
48. Dimmock JR, Hamon NW, Noble LM, Wright DE. Nuclear-substituted styryl ketone analogs: effects on neoplasms, microorganisms, and mitochondrial respiration of tumorous and normal cells. *J Pharm Sci*. 1979;68:1033-1039.
49. Dimmock JR, Smith LM. Syntheses and evaluation of ketals, hemithioketals, and dithioketals of conjugated styryl ketones principally for antineoplastic activity. *J Pharm Sci*. 1980;69:575-580.
50. Borenstein MR, Doukas PH. Anticonvulsant activity of indanylspirosuccinimide Mannich bases. *J Pharm Sci*. 1987;76:300-302.
51. Dimmock JR, Jonnalagadda SS, Phillips OA, Erciyas E, Shyam K, Semple HA. Anticonvulsant properties of some Mannich bases of conjugated arylidene ketones. *J Pharm Sci*. 1992;81:436-440.
52. Dimmock JR, Patil SA, Shyam K. Evaluation of some Mannich bases of 1-aryl-1-ethanones and related ketones for anticonvulsant activities. *Pharmazie*. 1991;46:538-539.
53. Gul HI, Calis U, Vepsalainen J. Synthesis and evaluation of anticonvulsant activities of some bis-Mannich bases and corresponding piperidinols. *Arzneimittelforschung*. 2002;52:863-869.
54. Gul HI, Calis U, Vepsalainen J. Synthesis of some mono-Mannich bases and corresponding azine derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *Arzneimittelforschung*. 2004;54:359-364.
55. Gul HI, Calls U, Ozturk Z, Tutar E, Calikiran L. Evaluation of anticonvulsant activities of bis(3-aryl-3-oxo-propyl) ethylamine hydrochlorides and 4-aryl-3-arylcarbonyl-1-ethyl-4-piperidinol hydrochlorides. *Arzneimittelforschung*. 2007;57:133-136.
56. Suleyman H, Gul HI, Asoglu M. Antiinflammatory activity of 3-benzoyl-1-methyl-4-phenyl-4-piperidinol hydrochloride. *Pharmacol Res*. 2003;47:471-475.
57. Suleyman H, Gul HI, Gul M, Alkan M, Gocer F. Anti-inflammatory activity of bis(3-aryl-3-oxo-propyl)methylamine hydrochloride in rat. *Biol Pharm Bull*. 2007;30:63-67.
58. Gul HI, Suleyman H, Gul M. Evaluation of the anti-inflammatory activity of N,N'-Bis(3-dimethylamino-1-phenyl-propylidene)hydrazine dihydrochloride. *Pharmaceutical Biology*. (in press).
59. Kotecka BM, Barlin GB, Edstein MD, Rieckmann KH. New quinoline di-Mannich base compounds with greater antimalarial activity than chloroquine, amodiaquine, or pyronaridine. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1369-1374.

60. Scott HV, Tan WL, Barlin GB. Antimalarial activity of Mannich bases derived from 4-(7'-bromo-1',5'-naphthyridin-4'-ylamino)phenol and 4-(7'-trifluoromethylquinolin-4'-ylamino)phenol against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Ann Trop Med Parasitol*. 1987;81:85-93.
61. Varma RS, Nobles WL. Antiviral, antibacterial, and antifungal activities of isatin N-Mannich bases. *J Pharm Sci*. 1975;64:881-882.
62. Edwards ML, Ritter HW, Stemerick DM, Stewart KT. Mannich bases of 4-phenyl-3-buten-2-one: a new class of antiherpes agent. *J Med Chem*. 1983;26:431-436.
63. Lee KH, Furukawa H. Antitumor agents. 3. Synthesis and cytotoxic activity of helenalin amine adducts and related derivatives. *J Med Chem*. 1972;15:609-611.
64. Dimmock JR, Shyam K, Logan BM, Smith PJ, Cross BM. Syntheses and evaluation of some mannich bases derived from acetophenones against P388 lymphocytic leukemia and toxicological assessment of 3-dimethyl-amino-2-dimethylaminomethyl-1-(4-methoxyphenyl)-1-propanone dihydrochloride in rats. *J Pharm Sci*. 1984;73:471-477.
65. Dimmock JR, Shyam K, Smith P. Decomposition of 1-aryl-3dimethylamino-1-propanone methobromides under weakly acidic conditions. *Pharmazie*. 1984;39:467-470.
66. Sosnovsky G. The quest for a predictive design of anticancer drugs. *App Chem*. 1990;62:289-290.
67. Dimmock JR, Raghavan SK, Bigam GE. Evaluation of Mannich bases of 2-arylidene-1,3-diketones versus murine P388 leukemia. *Eur J Med Chem*. 1988;23:111-117.
68. Sosnovsky G, Baysal M, Erciyas E. In the search for new anticancer drugs. 28. Synthesis and evaluation of highly active aminoxyl labeled amino acid derivatives containing the [N'-(2-chloroethyl)-N'-nitrosoamino]carbonyl group. *J Pharm Sci*. 1994;83:999-1005.
69. Mollica JA, Smith JB, Nunes IM, Govan HK. Kinetics of the decomposition of a Mannich base. *J Pharm Sci*. 1970;59:1770-1774.
70. Dimmock JR, Erciyas E, Kirkpatrick DL, King KM. Evaluation of some azines of aminomethylacetophenones and related quaternary ammonium compounds versus the EMT6 tumour. *Pharmazie*. 1988;43:614-616.
71. Bergmann ED, Gingsburg D, Pappo R. The Michael Reaction. *Organic Reactions*. 1959;10:179-555.
72. Charton M. Chemistry of the alkenes In: Zabicky J (ed). New York: John Wiley & Sons, 1970:511-610.
73. March J (ed). *Advanced Organic Chemistry*. 3 ed. New-York: John Wiley and Sons; 1985. 372-374, 906-909 p.
74. Dimmock JR, Smith LM, Smith PJ. The Reaction of Some Nuclear Substituted Acyclic Conjugated Styryl Ketones and Related Mannich-Bases with Ethanethiol. *Can J Chem-Rev Can Chim*. 1980;58:984-991.
75. Friedman M, Cavins JF, Wall JS. *J Am Chem Soc*. 1965;87:3672-3682.
76. Chu KC. The quantitative analysis of structure-activity relationships. New York: John Wiley and Sons Inc; 1980.
77. Hammett LP. The effect of structure upon the reactions of organic compounds: benzene derivatives. *J Amer Chem Soc*. 1937;59:96-103.

78. Lewis ES. Techniques of chemistry. New York:: John Wiley and Sons Inc.; 1986.
79. Hansch C, Leo A. Substituent constant for correlation analysis in chemistry and biology. New York: : John Wiley and Sons; 1979.
80. Hansch C, Steward AR. The Use of Substituent Constants in the Analysis of the Structure--Activity Relationship in Penicillin Derivatives. *J Med Chem.* 1964;7:691-694.
81. Fujita T, Iwasa J, Hansch CA. New substituent constant, π , derived from partition coefficients. *J Amer Chem Soc.* 1964;86:5175-5180.
82. Cain BF. Commentary. The role of structure-activity studies in the design of antitumor agents. *Cancer Chemother Rep.* 1975;59:679-683.
83. Kozarich JM, Stubbe J, Griffith RK, Sartorelli AC. *Methods Cancer Res.* 1979;16:127.
84. Burger A. Drug design and development. A realistic appraisal. *J Med Chem.* 1978;21:1-4.
85. Kupchan SM, Eakin MA, Thomas AM. Tumor inhibitors. 69. Structure-cytotoxicity relationships among the sesquiterpene lactones. *J Med Chem.* 1971;14:1147-1152.
86. Lin AJ, Pardini RS, Lillis BJ, Sartorelli AC. Potential bioreductive alkylating agents. 4. Inhibition of coenzyme Q enzyme systems by lipoidal benzoquinone and naphthoquinone derivatives. *J Med Chem.* 1974;17:688-687.
87. Hansel W, Haller R. [Structure of condensation products from acetone dicarboxylic acids esters and aldehydes]. *Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges.* 1970;303:334-338.
88. Cummings TF, Shelton JR. Mannich reaction mechanisms. *J Org Chem.* 1960;25:419-423.
89. Honn KV, Marnett LJ. Requirement of a reactive alpha, beta-unsaturated carbonyl for inhibition of tumor growth and induction of differentiation by "A" series prostaglandins. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985;129:34-40.
90. Tramontini M, Angiolini L, Ghedini N. Mannich-Bases in Polymer Chemistry. *Polymer.* 1988;29:771-788.
91. Böhme H, Hartke D. α -Halogenated amines. VII. The cleavage of animals and α -dialkylamino ethers the carboxylic acid halides. *Chem Ber* 1960;93:1305-1309.
92. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med.* 1990;322:352-358.
93. Woods GL. Antibacterial susceptibility tests: Dilution and disk diffusion methods. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manual of clinical microbiology.* Washington: ASM Press, 1995:1327-1341.
94. Mete E, Gul HI, Kazaz C. Synthesis of 1-aryl-3-phenethylamino-1-propanone hydrochlorides as possible potent cytotoxic agents. *Molecules.* 2007;12:2579-2588.
95. Atwal MS, Bauer I, Dixit SN, Gearien JE, Megahy M, Morris R, Pokorny C. Analgetics. II. Relationship between structure and activity of some beta-aminoketones. *J Med Chem.* 1969;12:994-997.

96. Collino F, de-Nardo M. [Mannich ketobases with narcotic antagonist activity]. *Boll Chim Farm.* 1983;122:393-404.
97. Upton C, Osborne RH, Jaffar M. Conformationally-restricted ligands for the histamine H1 receptor. *Bioorg Med Chem Lett.* 2000;10:1277-1279.
98. Steiner G, Unger L, Hofmann HP, Juergen-Teschendorf H, Behl B, Binder R; 1,3,4-trisubstituted piperidine derivatives, the preparation and use thereof. United States Patent. 1996.
99. Schaefer H, Hackmack G, Eistetter K, Kruger U, Menge HG, Klosa J. [Synthesis, physical-chemical properties and pharmacologically-oriented screening studies on budipine and related 4,4-diphenylpiperidines]. *Arzneimittelforschung.* 1984;34:233-240.
100. Thiele VK, Posselt K, Bebenburg Wv. Neue piperidinderivate aus herzwirksamen beta-aminoketonen. *Arzneimittelforschung.* 1968;18:1263-1269.
101. Wang S, Sakamuri S, Enyedy IJ, Kozikowski AP, Zaman WA, Johnson KM. Molecular modeling, structure--activity relationships and functional antagonism studies of 4-hydroxy-1-methyl-4-(4-methylphenyl)-3-piperidyl 4-methylphenyl ketones as a novel class of dopamine transporter inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2001;9:1753-1764.
102. Wang S, Kozikowski A, Sakamuri S, Enyedy I, Johnson K; Dopamine transporter inhibitors and their use. CA, JP, US. 2002.
103. Silber-Scheideastalt DG-U; Novel piperidine derivatives. London patent 1, 221, 680. 1970.

7. ÖZGEÇMİŞ

14 Nisan 1981 yılında Erzincan'da doğdum. İlk öğrenimimi 17 Şubat İlkokul'unda, orta ve lise öğrenimimi Tercan Lisesin' de tamamladım. 1999 yılında girdiğim Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesini 2003 yılında bitirdim.2004 yılında Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Programı'nda yüksek lisansa başladım. Mezun olduğum 2003 yılından beri kendi eczanemi işletmekteyim. Bekarım.