1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi

Bildiri Özetleri

1. İLAÇ KİMYASI
ÜRETİMİ, TEKNOLOJİSİ, STANDARDİZASYONU
KONGRESİ
29-30-31 MART 2013 ANTALYA

29-30-31 Mart 2013
info@ilackongresi.com
www.ilackongresi.com

KİMYAGERLER DERNEĞİ ~ THE CHEMISTS SOCIETY
KD
2001



1. İLAÇ KİMYASI ÜRETİMİ, TEKNOLOJİSİ, STANDARDİZASYONU KONGRESİ

29-30-31 MART 2013 ANTALYA

Katkı ve katılımlarınız için teşekkür ederiz

SPONSORLAR

DESTEKLEYENLER

Değerli Meslektaşlarımız

Düzenlemekte olduğumuz **"1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu"** kongresine hoşgeldiniz. Kongremize sağlık ve ilaç ile ilgili konularda kamu ve özel sektör çalışanları, sektör temsilcileri, üreticiler, ilaç hammadde tedarikçileri, sektöre hizmet veren, ekipman ve bilişim hizmetleri sunan kişi ve kurumlar, üniversitelerimizde ilaç konusunda araştırma yapan değerli bilim insanlarımız katılmaktadır. Ülkemizin değerli sektör temsilcileri ile genç, dinamik ve donanımlı akademisyenlerimizi kongremizde bir araya getirerek fikir ve ürün alışverişinde bulunmalarını sağlamaktan mutluluk duymaktayız.

Kongremiz siz katılımcıların sayesinde başarıya ulaşmıştır. Kongremiz süresince İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu alanında bilime katkı sağlayacak sunumlar yapılacaktır. Sektör temsilcilerimiz ve akademisyenlerimiz bu alanda yapmış oldukları önemli çalışmalarıyla kongremizi zenginleştirmişlerdir.

Başta T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanımız olmak üzere kongremize değerli konuşmalarıyla katkı veren Sağlık Bakanlığı yetkililerine, ilaç sektörünün değerli temsilcilerine ve bu konuda çalışan kıymetli akademisyenlerimize çok teşekkür ediyorum. Ayrıca, kongremizi oluştururken özveri ile çalışan tüm Kimyagerler Derneği ailesine, akademisyen arkadaşlarıma, öğrencilerimize çok teşekkür ediyorum.

Kongremizin düzenlenmesinde birçok kurumla iş birliğimiz oldu. Kongremizi oluşturmaya başladığımız andan itibaren bizlere desteğini esirgemeyen, değerli sponsorlarımıza ve destekçilerimize ayrı ayrı şükranlarımızı arz ediyorum.

29 - 31 Mart 2013 tarihlerinde Antalya'da oluşturduğumuz **1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu** kongremizde bir kez daha kongremizi onurlandıran sizlere hoşgeldiniz derken, göstermiş olduğunuz yoğun ilgiye tekrar teşekkür eder, kongremizin ülkemize hayırlı olmasını dilerim.

Prof. Dr. Ayşe Zehra AROĞUZ
Kongre Başkanı
İ.Ü. Öğretim Üyesi
Kimyagerler Derneği Marmara Şube Başkanı

Konuşmacı	Sayfa
Ç-1) Uzm. Ecz. Seren ÇELEBİER (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Mevzuat, Fiyat ve Araştırmalar Dairesi AB Uyum Birimi) Türkiye'de Yeni İlaç Yatırım Teşvik Sistemi	6
Ç-2) Ecz. Adem ABAY (Sağlık Bakanlığı) Ülkemizde Ruhsatlandırma Sürecine Genel Bakış	7
Ç-3) Bülent ATABAY (Atabay İlaç A.Ş. Yönetim Kurulu Başkanı) İlaç hammaddeleri ve ülkemizde ilaç sanayi	8
Ç-4) Prof. Dr. Metin BALCI (Ortadoğu Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü) New Trends in the synthesis of New Heterocycles	9
Ç-5) Prof. Dr. Tuncel ÖZDEN (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi) Kütle Spektroskopisi ile İlaç Etkin Bileşikleri, Safsızlık ve Metabolit Tayinleri	10
Ç-6) Prof. Dr. Engin Umut AKKAYA (Bilkent Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü) *Aktivitesi kontrol edilebilen Fotodinamik Terapi duyarlaştırıcılarına doğru*	13
Ç-7) Doç. Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN *(TUBİTAK Ulusal Metroloji Enstitüsü)* *Türkiye'de hedefe Yönelik İlaç Araştırmalarında Karşılaşılan Güçlükler*	18
Ç-8) Dr. Sefik ALKAN *(Alkan Consulting Basel, İsviçre)* *21. Yüzyılda Yeni ilaç Keşfi için Temel ilkeler*	20
Ç-9) Prof. Dr. Emin SARIPINAR *(Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü)* *İlaç Tasarımında 4d-Qsar Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (Ec-Ga) Metodu Bilgisayar Destekli Emre Yazılımı Ve Uygulamaları*	26
Ç-10) Mol. Biyo. Zelal ADIGÜZEL (Tubitak-MAM Gen Mühendisliği) Antikanser ajanlar olarak kullanılan Palladyum (II) bileşiklerinin moleküler özelliklerinin in vitro incelenmesi	37
Ç-11) Dr. Tambay TAŞKIN *(Farmakoloji Uzmanı-Toksikolog-Eczacı) (Atabay İlaç A.Ş.)* *Jenerik formulasyon araştırma ve geliştirme*	39
Ç-12) Prof. Dr. Burak ERMAN *(Koç Üniversitesi Kimya ve Biyoloji Mühendisliği Bölümü)* *Bilgisayar Ortamında İlaç Tasarımı*	42
Ç-13) Prof. Dr. Metin ZORA *(Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü)* *Yeni metotlarla potansiyel biyolojik aktiviteleri olan pirazol, izoksazol, oksadiazol, piridin ve pirolokinoksalin türevlerinin sentezi*	44
Ç-14) Dr. Ali TÜRKYILMAZ *(SANOVEL İlaç San. ve. Tic. A.Ş.)* *Yeni ilaç salım sistemleri geliştirilmesi*	45
Ç-15) Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ *(Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü)* *Sitagliptin (Januvia®) Sentezi için Yeni Yöntemler*	53
Ç-16) Dr. Murat ACEMOĞLU *(Novartis Leading Scientist, Novartis Pharma AG)* *Looking for the rational in drug substance syntheses*	54
Ç-17) Prof. Dr. Nüket ÖCAL *(Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü)* *Antidepresan ve Antipanik İlaci Olarak Kullanılan Tandospiron Molekülünün Daha Etkin Olabilecek Analoglarının Sentezlenmesi*	55

Ç-18) Doç. Dr. Vehbi ALTUNÇUL ***(İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi)*** ***İlaç sağlık ve Mizah***	**58**
Ç-19) Doç. Dr. Ali TÜRKAN ***(Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü)*** ***Enzymes as Drug Targets***	**64**
Ç-20) Prof. Dr. Murat TÜRKOĞLU ***(Biota Ar-Ge Grup Direktörü)*** ***Bitkisel İlaç Geliştirme Süreci: Prunus lauracerasus ekstresinin Tip II Diyabete karşı Etkinliği***	**65**
Ç-21) Prof. Dr. Nurettin YAYLI ***(Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi)*** ***Uçucu Yağlar ve Tıbbi Amaçla Kullanımı***	**72**
Ç-22) Dr. Candan HİZEL ***(PhD C2H-Vichy Genomics, Fransa, Kanada)*** ***Post-Genomik Çağda İlaç Tedavisinde Farmakogenetik Yaklaşımlar ; Niçin, Nasıl?***	**80**
Ç-23) Prof. Dr. Hasan SEÇEN ***(Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü)*** ***Biyolojik Aktif Doğal Ürün Diarilheptanoid Bileşiklerinin Toplam Sentezleri***	**81**
Ç-24) Ecz. E. Dilek SUNAR ***(Academia Yaşam Bilimleri Merkezi)*** ***Yeni Yaklaşımla Proses Validasyonu***	**82**
Ç-25) Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU ***(Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi)*** ***Tıbbi Bitkilerden İlaca Giden Yol***	**84**
Ç-26) Doç. Dr. Rana SANYAL ***(Boğaziçi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü)*** ***Kanser İlaçlarının Tümörde Biriktirilmesi***	**88**
Ç-27) Dr. Ali CAGIR ***(İzmir Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü)*** ***Eski bir farmakofor "(R)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on" ve yeni türevleri***	**89**

Türkiye'de Yeni Yatırım Teşvik Sistemi

Uzm. Ecz. Seren ÇELEBİER

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Mevzuat, Fiyat ve Araştırmalar Dairesi AB Uyum Birimi

Ülkemizde yerli veya yabancı sermayeli ilaç üretiminin artırılması ve ilaç sektöründeki dış ticaret açığının kapatılması amacıyla Sağlık Bakanlığı ve Ekonomi Bakanlığı tarafından yürütülmekte olan teşvik politikaları mevcuttur. Sağlık Bakanlığı tarafından 2 Kasım 2011 tarih ve 28103 (mükerrer) sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan 663 sayılı "Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname", özellikle sağlık serbest bölgeleri ve tıbbi ürün ve hizmetlerin üretiminin teşvik edilmesi ile ilgili konularda ilaç sektörüne devlet desteği sağlanması ile ilgili maddeleri içermektedir. Bu sayede, Türkiye'de ileri teknoloji gerektiren ilaç üretiminin ve yerli üreticiyi teşvik politikalarının geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Ekonomi Bakanlığı tarafından 19 Haziran 2012 tarih ve 28328 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan 2012/3305 sayılı Bakanlar Kurulu Kararı (Yatırımlarda Devlet Yardımları Hakkında Karar) diğer sektörler yanında ilaç sektörü yatırımları için de çeşitli teşvik uygulamalarını içermektedir. Bu Karar kapsamında teşvik sistemi; genel, bölgesel, büyük ölçekli, stratejik ve öncelikli yatırımların teşviki uygulamalarından oluşur. Genel teşvik uygulamalarına göre; bölgesel, büyük ölçekli ve stratejik yatırımlar ile Kararın Ek-4'ünde yer alan teşvik edilmeyecek yatırım konuları ve teşviki için Kararın Ek-4'ünde öngörülen şartları sağlayamayan yatırım konuları hariç olmak üzere, sabit yatırım tutarları ve üzerindeki yatırımlar bölge ayrımı yapılmaksızın bu uygulama kapsamındaki destek unsurlarından yararlandırılabilir. Bölgesel teşvik uygulamalarına göre, ilaç/eczacılık ve tıpta kullanılan kimyasal ve bitkisel kaynaklı ürünlerin imalatı bölgesel teşviklerden yararlandırılabilir. Bölgesel yatırımların teşvikinde yer alan desteklerin uygulanması açısından iller, sosyo-ekonomik gelişmişlik seviyeleri dikkate alınarak altı bölgeye ayrılmıştır. Büyük ölçekli yatırımların teşviki için, ilaç üretim yatırımlarının asgari 50 milyon TL tutarında olması gerekmektedir. Bu Kararın 17. maddesinde öncelikli yatırımların teşvikinden bahsedilmekte olup, bu maddenin (e) fıkrası ile asgari 20 milyon TL tutarındaki biyoteknolojik ilaç, onkoloji ilaçları ve kan ürünleri üretimine yönelik yatırımlar öncelikli yatırım konuları başlığı altında değerlendirilmiştir. Öncelikli yatırım ürünü olarak değerlendirilen bu ürün gruplarının ülkemizde üretilmesi için yatırım yapmak isteyen yerli ve yabancı yatırımcılar 5 inci bölgede uygulanan bölgesel desteklerden faydalanabilecekler, üretim yerinin 6 ncı bölgede kurulması halinde ise bulunduğu bölge desteklerine tabi tutulacaklardır.

Bu amaçla, Sağlık Bakanlığı, ilgili devlet kurumları ve özel sektör tarafından atılan adımlar önemli olmakla birlikte gerçekleştirilen teşviklerin sonuçlarının uzun vadede görüleceği aşikardır. Diğer taraftan bu noktada, devletin kararlılığını korumak ve paydaşların bu kararlılığı iyi idrak etmesini sağlamak önem kazanmaktadır.

Ülkemizde Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Sürecine Genel Bakış

Ecz. Adem ABAY

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu,

Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Birimi

Bilindiği üzere ülkemizde piyasaya sunulmak istenen her müstahzar için 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu gereğince Sağlık Bakanlığı'ndan ruhsat alınması zorunludur. Sağlık Bakanlığı bu yetkiyi 663 sayılı Kanun Hükmünde Kararname (KHK) ile kendine bağlı bir Kurum olarak kurulmuş olan Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu aracılığı ile yürütmektedir. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Beşeri Tıbbi Ürünlerin ruhsatlandırılması işlemlerini Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği doğrultusunda gerçekleştirmektedir.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Sağlık Bakanlığı'nın yeniden yapılanması kapsamında 2012 yılında kurulmuştur. Bünyesinde 5 Başkan Yardımcılığı, 15 Daire Başkanlığı, Bilimsel Danışma Kurulları, Hukuk Müşavirliği ve Özel Kalem Birimi ile İç Denetim Birimi bulunmaktadır.

Beşeri Tıbbi ürünlerin ruhsatlandırılması işlemleri sırasında CTD formatına uygun olarak hazırlanmış ruhsat dosyası öncelikle Ön Değerlendirme Birimi'ne gelmekte ve burada şekil yönünden incelenmektedir. 30 gün içinde şekil yönünden incelenen dosya uygun bulunması halinde 210 günlük ruhsatlandırma süreci başlatılmakta ve dosya incelenmek üzere Bilimsel ve Teknik Değerlendirme Dairesi'ne gelmektedir. Bu Daire Başkanlığı'nm koordinasyonu ile çalışan Bilimsel Komisyonlarda ürüne ait tüm bilgiler değerlendirilmektedir. Bu aşamada ayrıca firmalar tarafından ürünlere ait numunelerin analizi yaptırılmak üzere İlaç Biyolojik ve Tıbbi Ürünler Labaratuvar Dairesi'ne başvurulması gerekmektedir.

Ürüne ait bilgilerin tüm komisyonlar tarafından uygun bulunması ve analiz sonuçlarının da uygun çıkması halinde dosya, ruhsat düzenlenmek üzere İlaç Biyolojik ve Tıbbi Ürünler Koordinasyon Dairesi'ne gelmektedir. Burada ürünün özelliğine göre ilgili birim tarafından dosya son olarak değerlendirilmekte ve Kalite, Etkinlik ve Güvenilirlik açısından gerekli kriterleri taşıdığı sonucuna ulaşılır ise ürüne ruhsatname düzenlenmektedir.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun hedeflerinden birisi de Beşeri Tıbbi ürünlerin başvuru değerlendirmesi ve ruhsatlandırma sürecini iyileştirmektir. Bu hususta her geçen gün kendini yenileme, geliştirme ve kaliteden taviz vermeden daha hızlı hizmet verebilme çabası içerisindedir.

İlaç Hammaddeleri ve Ülkemizde İlaç Sanayi

Bülent Atabay

Atabay İlaç A.Ş. Yönetim Kurulu Başkanı

Konuşma Metni içeriği

- Kimyevi madde, ilaç hammaddesi üretimi başarılı bir şekilde yapılabilmesi için neler gereklidir?
- Organik kimya bilgisi
- Tatbik edilen kimya bilgisi
- Laboratuvar bilgisi ve tecrübesi
- Pilot tesis kurulumu
- Büyük üretim tesis kurulumu tesiscilik ve prosescilik tecrübesi ve mühendisliği
- İlaç hammaddesi üretimi yapmadan evvel bu kimyasal madde hakkında bilgi toplamak ve fizibilite çalışmaları
- Türkiye 'de ilaç sanayi
- Üniversite Sanayi işbirliği

konularında bilgi alınmıştır.

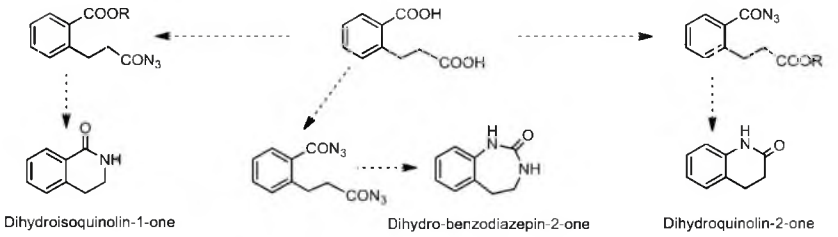
Heterosiklik Bileşiklerin Sentezinde Yeni Gelişmeler

Metin Balcı

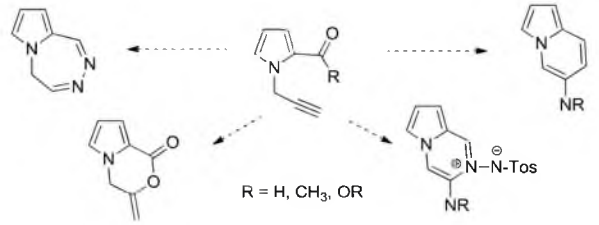
Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 06531-Ankara, Türkiye

mbalci@metu.edu.tr

Pirol, indol ve benzazepin, çok geniş spektrumda biyolojik aktivite gösteren doğal ürünlerin en önemli temsilcilerindendir. Amacımız, bu yapılara sahip heterosiklik bileşiklerin tasarımı için yeni yöntemler geliştirmektir. Bunun için aromatik (benzen, pirol, piridin, tiyofen, furan gibi) bir halkaya 1,2-konumunda bağlı olan ve ilgili açilazidlerden çıkarak Curtius düzenlenmesi sonucu oluşturulan diizosiyanatların sentezi ve bu fonksiyol grupların intramoleküler siklizasyonu sonucu farklı yapıda yeni heterosisklik bileşiklerin oluşumu planlarımızdan birisidir.[1-8]



Bu yöntemin diasit gruplarının bağlı olduğu farklı aromatik sistemlere uygulanması sonucunda çok farklı yapıda heterosiklik bileşiklerin sentezleri gerçekleştirildi.



Katalitik sikloizomerizasyon reaksiyonları da son yıllarda farklı heterosiklik bileşiklerin sentezine başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Bu kısımda özellikle pirol iskeletine kondenze olmuş çok farklı yapıda heterosiklik bileşiklerin sentezi pirol-propargil türevlerinden çıkarak gerçekleştirildi.

Kaynaklar:

1. Özcan, S., Şahin, E. and Balcı, M. *Tetrahedron Lett.*, 48, 2151-2154, 2007.
2. Özcan, S. and Balci, M. *Tetrahedron, 64*, 5531-5540, 2008.
3. Koza, G., Özcan, S., Şahin, E. and Balci, M. *Tetrahedron,* 65, 5973-5976, 2009.
4. Dengiz, Ç., Özcan, S., Şahin, E. and Balcı, M. *Synthesis*, 1365-1370, 2010.
5. Deliömeroglu, M. K., Özcan, S. and Balci, M. *Arkivoc*, 148-160, 2010.
6. Koza, G., Karahan, E. and Balci, M. *Helv. Chim. Acta*, 93, 1698-1704, 2010.
7. Özcan S, Çağatay D, Deliömeroğlu K. M, Şahin E. and Balci M. *Tetrahedron Lett.* 52, 1495-1497, 2011.
8. Koza, G., Keskin, S., Ozer, M. S., Cengiz, B., Sahin, E., Balci, M. *Tetrahedron, 69*, 395-409, 2013.

Kütle Spektroskopisi İle İlaç Etkin Bileşikleri,

Safsızlık ve Metabolit Tayinleri

Prof. Dr. Tuncel ÖZDEN

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Gerek ilaç etkin maddesi, gerekse bitmiş ürün analizlerinde bileşiğin kendisinin ve organik safsızlıklarının tayini yapılması gereklidir. İlaç etkin maddesinin sentezlenmesi sonucunda analizlerinin yöntem ve sonuçları özellikle ruhsat başvurusunda CTD (Common Technical Documents) Türkçe adıyla OTD(Ortak Teknik Doküman) nin 3. Bölümü olan Kalite kısmının "S" (3.2.S) parçasında sunulmaktadır. Bitmiş ürünü (müstahzarı) ilgilendiren analizleri ise aynı bölümün "P" (3.2.P) parçasında verilmektedir.

19 Ocak 2005 tarih ve 25705 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan "Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği" nin yapılması gereken analizleri ile ilgili maddesi aynen şu şekildedir:

Başvuruların Değerlendirilmesi

Madde 17- Başvurular değerlendirilirken asgari olarak aşağıdaki hususlar gözetilir:

b) Ürüne ait formülasyonun doğruluğu ve imalatçı tarafından ürünün kontrolünde kullanılan yöntemlerin uygulanabilirliğinin tesbiti için ulusal bir laboratuvarda veya Bakanlık tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir laboratuvarda test edilmiş olması,

Bu maddeden de anlaşılacağı üzere ilaç firmalarının Ar-Ge merkezlerinde çalışan teknik personelin büyük kısmı bu maddede belirtilen çalışmaları yapmaktadır ve Bilim, Sanayi ve Teknoloi Bakanlığı, Bilim ve Teknoloji Genel Müdürlüğü tarafından Ar-Ge Merkezi kapsamına alınan 4 ilaç firmasının bu bölümünde çalışan personelin %80'dan fazlası ilaç analizleri yani analiz yöntemi geliştirme ve analitik yöntem validasyonu üzerinde çalışmaktadır.

Buna göre, bir ilaç Ar-Ge merkezlerindeki proje grubunun takriben 10 kişiden oluştuğu gözönüne alınırsa her bir gruptaki personelin en az 7'si analiz çalışması yapmaktadır.

İlaç firmalarının Ar-Ge çalışmalarına bakıldığında 3 değişik alanda çalışmalar yapıldığı görülmektedir.

1. Etkin Madde Geliştirme Çalışmaları,
   Bu proses herbir yeni ilaç için takriben 1-1.2 milyar dolar gibi bir harcama, 15 yıl civarında süren bir çalışma ve yeni sentezlenen bir maddenin 1/10.000 ihtimal ile ilaç olabilme şansı olduğundan ulusal ilaç firmaları fazla bir çalışma yapmamaktadır.
   Buna karşılık jenerik olarak sunulabilmesi mümkün olan ilaç etkin bileşiklerinin sentezlenmesi ve patentli sentez metodunun kırılması konusunda bol miktarda çalışma devam etmektedir.

2. Formülasyon Geliştirme Çalışmaları
Ulusal ilaç firmalarının hemen hemen tümü jenerik(eşdeğer) ilaç firmasıdır ve yapılan çalışmalar patent ve veri koruma süresi tamamlanmış ilaçların formülasyon geliştirme ve böylece orijinal ilaçta bulunan etkin maddeyi aynı miktarda içeren aynı formu oluşturmak içindir.

3. Analitik Ar-Ge Çalışmaları
Bu konuda yapılan çalışmaları şu şekilde sıralayabiliriz.
- Organik sentez veya fermantasyon için geliştirilen yeni prosesin, pilot ve endüstriyel boyuta aktarılması,
- Mevcut ürün proseslerini iyileştirerek üretim maliyetlerinin düşürülmesi,
- Geliştirilen proseslere ait bilimsel verilerin oluşturulması,
- Geliştirilen yeni üretim proseslerinin patent korumasına alınması,
- Bilinmeyen safsızlık molekül yapılarının belirlenmesi ve referans standartların hazırlanması,
- Farmakopelerde olmayan analitik metotların geliştirilmesi,

- Bilinmeyen safsızlık molekül yapılarının belirlenmesi ve referans standartların hazırlanması,
- Analitik metot validasyonlarının gerçekleştirilmesi

Ar-Ge ve kalite kontrol birimlerinde çalışan personelin büyük kısmı yukarıda sayılan konularda çalıştığı için ilaç kimyası ve ilaç analizleri konusunda deneyimli personele ihtiyaç duyulmakta ve bazı üniversitelerde yeteri kadar verilemiyen bu bilgiler ilaç firmalarında iç eğitimler yoluyla verilmeye çalışılmaktadır.

İlaç etkin maddesi ve bitmiş üründe yapılan analizlerin tümü FDA (A.B.D. İlaç ve Gıda Ajansı), ICH (International Conference on Harmonization) ve EMA(European Medicines Agency) tarafından konulan kurallara göre yapılmaktadır. Bu kurallar ile ilgili kılavuzlar konusunda slaytlar halinde bilgi verilmektedir.

Yukarıda sayılan ilaç etkin maddesi ve bitmiş ürün analizlerinde teşhis ve tayin işlemlerinde hemen hemen tümüyle kromatografik yöntemler kullanılmaktadır. İlaç firmalarının iç eğitimleri ile ilgili konular da genellikle kromatografik çalışmalar ile ilgilidir.

Bu sunuşta, kromatografik çalışmalarda HPLC cihazına dedektör olarak takılan MS ve MS/MS spektrometrelerinin ilaç analizi çalışmalarında oluşturduğu üstünlükler örnekleri ile birlikte anlatılmaktadır.
Yapısal tayinlerde kütle spektroskopisinin kullanılışı çeşitli ilaç uygulamaları ile birlikte anlatılmaktadır. İlaçlar üzerinde yapılan genel çalışmalar aşağıdakişekildedir:

Kantitatif biyoanaliz,
In vivo ilaç taraması,
Metabolik karakter belirlenmesi ve teşhisi,
Metabolik stabilite görüntülenmesi,
Etkin madde ve safsızlık miktar tayini,
Parçalanma ürünleri teşhis ve karakterizasyonu

Bunlardan safsızlık tayinine örnek orak Trimetoprim safsızlıklarının tayin sonuçları LC-UV ve LC-MS cihazlarında yapılan deneyleri karşılaştırmalı olarak verilmekte ve LC-MS uygulamasının daha hassas sonuçlar verdiği deneysel gösterilmektedir.

Ayrıca, tam olarak birbirinden ayrılmayan piklerin nasıl uygun rezolusyona sahip pikler haline getirilebildiği de gösterilmektedir.
Ayrıca, TOF-MS konusunda da bilgiler verilmekte ve tam kütle tayininin oluşturduğu üstünlükler de sunulmaktadır. Örnek olarak diazepem bileşiğine ait aynı molekül ağırlığına sahip iki metabolitinin nasıl teşhis edildiği ve etkin maddenin yapısının nasıl belirlendiği gösterilmektedir. Bu bağlamda, Lornoksikam ve Losartan potasyum ile ilgili uygulamalar sunulmaktadır. Bu iki ilaç etkin maddesinin elementel kompozisyonlarının da nasıl belirlendiği gösterilmektedir. Benzer uygulamaların biyoteknolojik ilaçlarda yapılışı ve elde edilen sonuçların yorumu da yapılmaktadır. Ayrıca. safsızlık ve metabolit tayinlerinin biyolojik sıvılara nasıl uygulandığı konularında da bilgiler sunulmaktadır.
Bu amaçla, TOF LC-MS uygulamasına örnek olarak biyolojik sıvılarda ibuprofen ve metabolitlerinin in vivo ortamda idrarda tayinleri slaytlar ve spektrumlar üzerinde anlatılmaktadır.

Ayrıca LC-MS tekniğinin yanısıra bazı durumlarda LC-MS tekniğinin kullanılma sebepler de verilmekte ve analjezik-antienflamatuvar ilaç etkin bileşikleri olan ketoprofen ve fenbufen ayırımında tekniğin kullanılışı açıklanmaktdır.

Yapılan tayinlerin yanısıra her bir yöntemin uygulanmasında bile uygun sonuç alınamaması durumunda ne yapılması gerektiği anlatılmakta ve bu konuda Tramadol etkin maddesinin safsızlıklarının tayini sunulmaktadır.

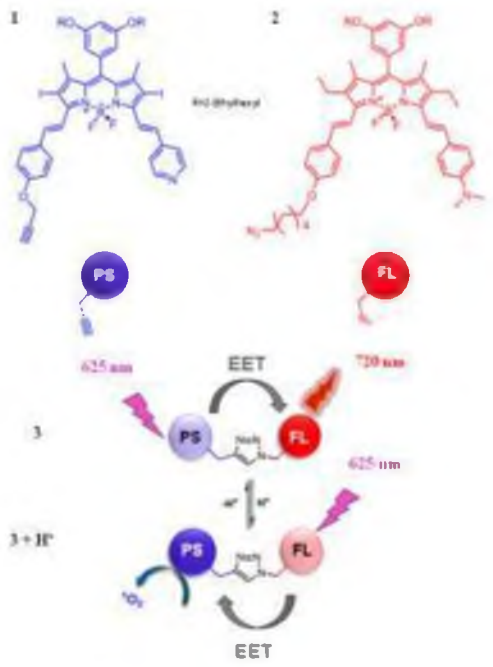
Aktivitesi Kontrol Edilebilen Fotodinamik Terapi Duyarlaştırıcılarına Doğru

Engin U. Akkaya

Kimya Bölümü, Bilkent Üniversitesi, 06800 Ankara

De Silva'nın 1993 yılındaki ufuk açan makalesi yayımlandığından beri, kimyasal mantık kapısı araştırması hızlı bir ilerleme ve evrilme halindedir. İkinci on yıllık süreç kapanırken, iki girdili bir çok mantık kapısının kimyasal eşdeğeri, daha da kompleks yüksek düzeyde sanal integrasyon içeren sistemlerle beraber yayımlandı. Bu moleküler yapılar için somut uygulamalar bulma son yıllardaki araştırmalar için öncelikli konuların başında gelmektedir. Bu konudaki ilerleme, moleküler mantık kapılarının, ilhamını dijital elektronikteki silisyum bazlı benzerlerinden alsa da, limitler ve de potansiyel uygulamalar olarak birebir aynı doğrultuda gitmek zorunda olmadıkları öncülüne dayanmaktadır. Genellikle belirtilen limitasyon olan "girdi-çıktı heterojenitesi" bir avantaja dönüştürülebilir: çıktılar moleküler düzeyde doğada birbirleriyle veya daha kompleks metabolizma gibi moleküler veya supramoleküler olaylarla etkileşebilir, ve de sonuçta terapik ajanlarla bilgi işlemede yeni yollar açabilir. Ayrıca, moleküler mantık kapılarında olan bazı dizayn esnekliklerinin yarıiletken temelli analoglarda örneği yoktur. Mantık kapılarının fonksiyonel/ sanal entegrasyonu ve çakışık mantık kapıları olasılığı sadece iki örnektir. Bu iki özel moleküler özellik moleküler multiplekser (MUX) ve demultiplekser (DEMUX) dizaynında faydalanılmıştır. Dijital sinyal işlemede, multiplekser bir çok girdiden bir çıktı seçen bileşik bir devredir. Demultiplekser ise bir tane girdi içerip, bir çok çıktı arasından bir tanesini seçen bir bütünleyici devredir. Bunların ikisi de kontrol devresi olarak düşünülebilirler.
Daha önceden fotodinamik terapi konusunda oldukça değerli seçicilik artışı sağlayan basit bir ve mantık kapısı gösterdik. Fotodinamik terapi çeşitli kanserli ve kanserli olmayan belirtileri tedavide kullanılan yayılmacı olmayan bir metoddur. Bu metodoloji tümörlü dokuda bulunan fotoduyarlaştırıcı maddeyi ışıkla uyararak singlet oksijen ve diğer reaktif oksijen türleri oluşturarak o bölgedeki tümörü yok etmekte kullanılır. Son yıllarda teşhis ve tedaviyi birleştiren fonksiyonlar önemli derecede ilgi çekmektedir, ve bu yükselen ilgiyi karşılamak için önerilen kelime ise teranostiktir (tedavi+teşhis). Teşhis bileşeni kesin olarak içerilmekle beraber, sadece

istenen bölgenin görüntülenmesiyle kısıtlı değildir. Diğer bütün tedavi yöntemlerinde olduğu gibi, çok fonksiyonlu ulaştırıcı ajanlar fotodinamik terapi için de kullanışlı olacaktır.



Şekil 1 pH'a bağlı iki farklı çıktı veren, değiştirilebilen çakışık mantık kapısı genel tasarımı

Işık ve singlet oksijen çıktılarından bir tanesini seçebilen moleküler bir DEMUX aygıtının fotodinamik terapi konusunda çok kullanışlı olabileceğini düşündük. Böyle bir moleküler aygıt tümör bölgesine gönderildiğinde ve ışıkla uyarıldığında çevredeki sağlıklı hücrelerde parlak bir şekilde emisyon verirken, tümörlü hücrede karanlık görünüp singlet oksijen oluşturur. Anahtar tümörler ve sağlıklı hücreler arasındaki asitlik farkından yararlanarak çalışmakta ve uyarılan dalga boyunu değiştirmeye hiç bir şekilde gerek bırakmamaktadır. Warburg etkisinin bir sonucu olarak çoğu tümörlerin çevredeki sağlıklı hücrelere oranla önemli miktarda daha asidik olduğu bilinmektedir. Dizayn düzgün bir şekilde yapıldığı takdirde emisyon spektrumun kırmızı ya da yakın kızılötesi bölgesinde gözlenir, böylece görüntüleme daha önemli hale gelmektedir.

Bu bilgiler ışığında, ortamın asitliğine bağlı olarak yönünü değiştiren boşlukta enerji transferiyle bileşik, ayrışık kırmızı/yakın kızılötesi floresans emisyon ya da singlet oksijen oluşan bir sistem içeren ve de bu prensibin ispatı olan bir DEMUX tasarladık. Burada, 625 nm'deki ışık (LED ışık dizisi tarafından sağlanan) girdi (I), asit (trifloroasetik asit, TFA) ise kontroldür (ya da adres

girdisi). Hedef madde iki adet distiril-Bodipy modüllerinin Huisgen siklokatılması ile klik reaksiyonu yapılmasıyla oluşmuştur. Distiril-Bodipylerle önceki deneyimlerimizden, piridinetenil ve dimetilaminofenileteni grupları yapısında bulunan bodipylerin asit eklendiğinde (dimetilaminofenilde mavi kayma, piridilde kırmızı kayma) farklı iç yük transferi karakteristiği ile ters spektral kayma oluştuğunu bilmekteyiz. Sabit bir dalgaboyunda uyarıldığında, enerji transferinin yönünde bir değişim görmek olağandır (Şekil 10). Bununla birlikte, Bodipy modüllerinden bir tanesi (**2**, FL modülü) floresans yapan modül olarak dizayn edildi, hatta asit eklendiğinde daha da çok floresans yapmaktadır. Diğer modül ise (**1**, PS modülü), yüksek oranda singlet oksijen oluşturması için sistemler arası geçişi kolaylaştıran ağır atomlar (2,6 pozisyonlarında iki iyot atomu) içermektedir.

DEMUX operasyonu birbirine klik ile bağlanmış çakışık iki modüle ayrılabilir. **3** no'lu molekül geniş bir banda sahiptir ve kontrol girdisi olan TFA eklendiğinde spektral kaymaları analiz etmek zordur. Fakat, iki modül ayrı ve bağımsız çalışıldığında **3** molekülünün çalışma prensibi daha iyi anlaşılır. Asit eklenmeden, izole fotoduyarlaştırıcı (PS) modülünün (**1**) absorbans maksimumu 637 nmde, florofor (FL) modülünün (**2**) ise 678 nmdedir. Fakat, TFA eklendiğinde **14** molekülünün absorbsiyon tepe noktası 656 nmye kayarken **2** molekülünün ise 640 nmye kaymaktadır. Fark küçük gibi görünse de, **2**'nin protonlonmasının oksokromik doğası düşünüldüğünde, **3** molekülünün dizayn edildiği şekilde çalışacağı görülmektedir. **3** molekülü için asit eklenmediği durumda (c=0), 625 nmden uyarıldığında DEMUX cihazının çalışma prensibine uygun olarak FL modülünden 720 nmde yoğun bir emisyon gözlenmektedir, ve girdi hv_{625}=1, c=0 olup, sonuç olarak 1'e yönlenmiştir (hv_{720}). Burada biz nötr pHde singlet oksijen oluşumunun sönümlenebilmesi ve bunun yerine kızılötesi emisyonun oluşabilmesi için gerekli olan uyarılma enerji transfer hızının sistemlerarası geçiş hızından daha fazla olmasından (aşağıda belirtildiği üzere) yararlandık.

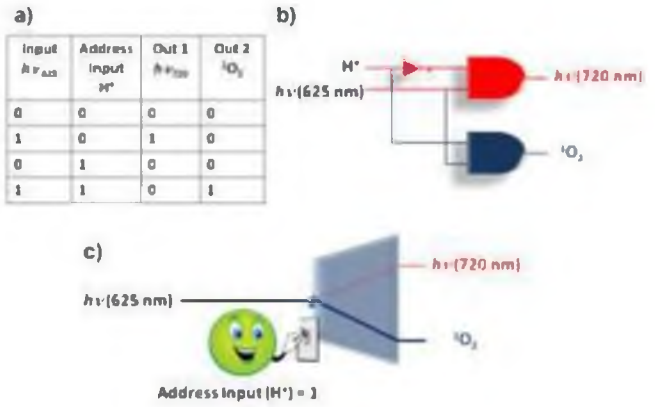
PS modülü tek başına iken hem asidik hem de nötr ortamda singlet oksijen üretirken DEMUX **3** molekülünde singlet oksijen üretme kapasitesinde düşüş gözlemlenmiştir. PS'den FL'ye uyarılma enerji transferi (UET) burdan doğrulanmıştır. Asit eklendiği durumda ise (c=1), uyarılma dalgaboyu 625 nm'de sabit tutulduğunda, PS ve FL'da aynı anda oluşan iç-yük transferi sebebiyle, UET'nin yönü değişti ve hücrelere zarar veren singlet oksijen üretildi. Bu durumda FL'nin emisyonu ise sönümlendi. PS modülüne enerji transferi ayrıca TFA eklenmiş $CHCl_3$ içindeki verici FL modülünün uyarılmış durum ömrünün 4.05 ns'den ($\chi 2$ = 1.16) 0.03

ns'ye ($\chi 2 = 1.43$) düşmesinden de doğrulandı, bu azalma çok yüksek oranda bir enerji transferi olduğunu gösterir (% 99).

Yakın kızılötesi floresans emisyonunun ve singlet oksijen oluşumunun ayrışık karakterini desteklemek için üç adet negatif ve iki adet pozitif kontrol deneyi yapıldı. Pozitif kontrollerde, 20 nM **1** molekülünün (PS modülü, Demultiplekser **3** ile aynı konsantrasyonda) singlet oksijen aktivitesi çalışıldı ve trifloroasetik asit varliğında ve yokluğunda duyarlaştırma yönünden aktif olduğu gözlemlendi. Singlet oksijen üretme hızının düşmesi sadece enerjiyi kendine çeken florofor modülünün varlığından dolayı gerçekleşmiştir. Bağıl singlet oksijen üretme verimi, DPBF (difenilizobenzofuran)'nin ilk bozunma hızının normalize edilmesiyle elde edilir. Asidik ortamda ve sadece PS'nin olduğu durumda (pozitif kontrol-1), verimin **3** no'lu moleküle kıyasla 0.9'a düştüğü gözlemlenmiştir. Bu büyük olasılıkla bileşik **3**'ün PS'nin uyarma enerji transferi ile uyarılmasının protone olmuş FL'nin soğurumunun daha geniş olmasından dolayı daha fazla olmasından kaynaklanmıştır. PS'nin protone olduğunda kırmızı bölgeye kaymasıyla beraber uyarılan dalgaboyundaki (625 nm) molar soğurmanın azalmasından dolayı , $^1O_2$ üretme hızında düşüş olmuştur. Ayrıca, iki negatif kontrol göstermiştir ki tuzak molekülü (difenilizobenzofuran, DPBF), hem asidik hem de nötr ortamda ve de fotoduyarlaştırıcı olmadığı durumda bozunma olmamıştır. Üçüncü negatif kontrol **3** no'lu molekülün nötr ortamda, yani asit eklenmeden singlet oksijen üretebilme yetisinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu deneyde etkili bir şekilde PS'dan FL'ye ters UET olduğundan dolayı beklenildiği üzere singlet oksijen üretimi gerçekleşmemiştir.

Bununla beraber, bütün deneylerde ışıkla uyarmanın olmadığı durumlarda singlet oksijen tuzağının bozunmadığı gözlemlenmiştir. Bu herhangi bir beklenmedik reaksiyonun olmadığını göstermektedir. Fakat, asidik ortamlarda molekül **3**'in iki modülünün absorbanslarındaki karşılıklı kaymadan dolayı UET'nin yönü değişmektedir. FL verici olmakta, uyarılma enerjisi PS'ye transfer edilmekte, bu modül aktive olmakta ve hücreye zararlı singlet oksijen 20 nM gibi az konsantrasyonlarda dahi etkili bir şekilde üretilebilmektedir. Burada sunulan moleküler DEMUX'un bütün çalışma prensibi şu şekildedir; asit olmadığı durumda 720 nm civarında kuvvetli yakın kızılötesi emisyon vardır. Asit eklendiğinde, **3** molekülünün floresansı, emisyonu olmayan PS modülüne UET'den dolayı tamamen kaybolmaktadır. Emisyondaki düşüş etkili bir şekilde singlet oksijen üretimiyle ilgilidir. UET'nin yönünün pH ile değişmesiyle PS modülü aktive olmakta ve tedavi edici özelliği olan singlet oksijen üretmektedir. Bu olay UET'nin

yönünün değişmesine bağlıdır ve sonuç olarak singlet oksijen üretmek için duyarlaştırma sadece asidik ortamlarda (çoğu tümörde olduğu gibi) mümkün olmaktadır ve tümör bölgesinin sınırları



Input	Address input H+	Out 1	Out 2 $^1O_2$
0	0	0	0
1	0	1	0
0	1	0	0
1	1	0	1

Şekil. 2 1:2 DEMUX mantık operasyonunun doğruluk tablosu (a), devresi (b) ve anahtar operasyonunun şematiği (c).

floresans yoğunluğunun değişimiyle görülebilir (çevredeki sağlıklı dokulardan kırmızı/yakın kızılötesi floresans gelirken, tümör bölgesi karanlık kalacaktır).Çok fonksiyonlu ilaçların ve ulaştırıcı sistemlerin önemi çok iyi bilinmektedir ve bu çalışmada iki kritik fonksiyonun, teşhis ve tedavi olayları gibi, prensipte tek bir moleküler ajan kullanılarak uygulanabileceğini gösterdik. Bu prensibin ispatı olan teranostik ajan çalışmasının interaktif bir şekilde tedavi edici ilacı yerine ulaştırıp aynı zamanda teşhis edici görüntüleme imkanlarını sağlamasının diğer çok fonksiyonlu moleküler sistemlerin yol alması için bir model olmasını beklemekteyiz. Bu erken döneminde bile bilgi işleyebilen moleküller, teşhis ve tedavi arasında kendiliğinden karar verme gibi öngörülemeyen işler yapabilirler. Bu işlem, yarıiletken parçası olmayan, tek moleküllü bir çakışık mantık operasyonuyla mümkün olabilmektedir. Moleküler mantık kapısı araştırmalarının geleceği oldukça parlak görünmektedir.

Türkiye'de hedefe Yönelik İlaç Araştırmalarında Karşılaşılan Güçlükler:

İnsan Kolon Kanseri Hücre Hatları ile KolorektalAdenokarsinom Oluşturulmuş Nude Farelerde Polimere Bağlanmış Kanser İlacının *in vivo* Etkilerinin Araştırılması örnek çalışması

Ahmet Ceyhan Gören[1], Jale Şahin[1], Erdal Karaöz[3],Mehmet Eroğlu[2], Müslüm Akgöz[1]

[1] *TÜBİTAK-UME, Kimya Grubu, TÜBİTAK Gebze Yerleşkesi, Kocaeli, Türkiye*
[2] *Marmara Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, İstanbul, Türkiye*
[3] *Kocaeli Üniversitesi, KOÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye*

Günümüzde, kanser tedavisi için ciddi araştırmalar yapılmakta ve şu anda çeşitli kanser türleri için geliştirilmiş, sitotoksik veya DNA'ya hasar verici etkiye sahip birçok kanser ilacı bulunmaktadır (Kingston, 2007). Ancak, bu ilaçların doku seçiciliği olmadığından, ilaç sağlam dokulara da ulaşıp zarar vermekte ve cidii yan etkiler oluşturmaktadır. Bu zarardan en çok etkilenen organlar, üreme sistemi organları ile karaciğer ve böbreklerdir (Sengupta, 2005). Kanser araştırmalarında cevabı aranan başlıca üç temel soru vardır:

1) Sağlam hücreler kemoterapi ilaçlarının zararlı etkilerinden nasıl korunabilir?
2) İlaçların yan etkileri nasıl azaltılabilir?
3) En uygun ilaç dozu hasta hücrelere nasıl gönderilebilir?

Bu sorularının yanıtının bir kısmı hedefe yönlenebilen ilaç taşıma sistemlerinde yatmaktadır(Sengupta, 2005, Vicent, 2009). Tümörlü dokuya hedefleme iki metotla yapılmaktadır:

- Pasif hedefleme; makromoleküllere ilaç etken maddesinin bağlanmasıyla
- Aktif Hedefleme; seçici moleküller kullanılarak

Bu çalışmada, polimerlere bağlanmış "KolorektalAdenokarsinom" ilaçların insan kanser hücreleri kullanarak kanser oluşturulan "nude" farelerde, polimerin ve ilacın biyodağılımı ve ilacın farmakokinetik özelliklerinin incelenmesi hedeflendi.

Çalışma süresince karşılaşılan güçlüklerden bazıları şunlardır:

a) Türkiye'de nude fare üretilmemesi,
b) Yüksek deney hayvanı maliyetleri,
c) Eksik network,
d) Deneysel imkânların yetersizliği,
e) Grupların birbirleriyle yeteri kadar bilgi paylaşımında bulunmaması,
f) Güven ve özgüven eksikliği,
g) Yetişmiş ve adanmış bilim insanı gücü eksikliği,
h) Türk ilaç sanayisinin "know-how"dan ziyade kısa vadeli ticari kazanç peşinde olması,

i) Türk bilim insanlarının uzun soluk gerektiren, nitelikli projeler yerine kısa vadede netice veren küçük projeleri tercih etmesi,

Bu konuşmanın amacı, bu güçlüklerin tartışılması ve çözüm için bir platform oluşturulmasına zemin hazırlayabilmektir. Hayvan deneyleri, ilaç araştırmalarının ayrılmaz bir parçası olduğu için daha iyi sonuç elde edebilmede hayvan deneylerini yürütebilecek merkezlerin ve bu işte görev alacak uzman elemanların yetiştirilmesi çalışmalarının ülkemizde desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Fogh J; Giovanella B.C. *The Nude Mouse in Experimentaland Clinical Research* (Vol.2) (eds) Academic Press, ISBN 0-12-261862-9, 1982
2. Brcsalier R. S..Raper S. E..Hujane E. S., and Kim, Y. S. *Int. J. Cancer*, 39: 625-630. 1987.
3. Schackert H. K.,and Fidler I. *J. Int. J. Cancer*, 44: 177-181, 1989.
4. Trynda-Lemiesz, Lilianna.Paclitaxel, *Bioorganic&MedicinalChemistry*, 12(12), 3269-3275, 2004.
5. Kingston D.G.I. Shanker N., Ganesh T., Yang C., Alcaraz A., Geballe M., Banerjee A., McGee D., Snyder J. P .and Bane S. *Biochemistry* 46, 11514-11527, 2007.
6. Nicolaou K. C., Dai W. M., and Guy R. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*, 33, 15-25, 199 .

21. Yüzyılda İlaç Keşfi: Temel İlkeler

Prof. Dr. Şefik Şanal Alkan

University of Medicine and Dentistry of New Jersey, RWJ Medical School,
Dept. Biochemistry& Molecular Biology, Piscataway, New Jersey, USA
and
CEO, Alkan Consulting, Basel, Switzerland
sefik.alkan@gmail.com

"There are no such things as applied sciences, only applications of science"
Louis Pasteur

İlaç keşfi çabalarının uzun tarihi kabaca üç gurupta toplanabilir:

1) **"Eski yöntemler"** de ilaçlar insan vücudunda denenerek, "şans eseri" bulunmuştur.

2) **"Geleneksel ilaçbilim yöntemleri"** (Classical pharmacology) de ise ilaçlar, tarama (screening) yöntemiyle bulunur. Bunun için de ya tüm hücre ya da moleküler tarama yöntemleri kullanılmaktadır.

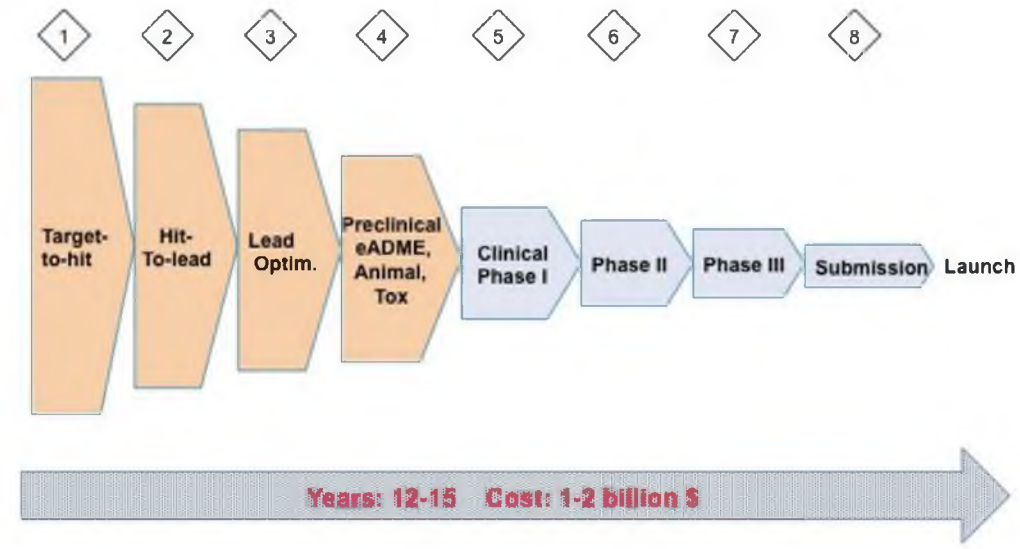
3) **"Karşıt ilaçbilim yöntemleri"** de ise (reverse pharmacology), önce moleküler hedef belirlenir, ilaç adayı maddelerin bu hedef üzerindeki etkisi taranır.

Bu konuşmamda önce geleneksel ilaç keşfinin başarılı yönlerini, sonra günümüzde ilaçbiliminin ve sanayinin sorunlarını tartışacağız. Daha sonra, karşıt ilaçbilimi üzerine yoğunlaşıp, 21. yüzyılda uygulanan yenilikler (innovation) üzerinde duracağız.

Geleneksel ilaç sanayinin araştırma ve geliştirme (ARGE) için yılda 50 milyar dolar harcadığı bilinmektedir. Büyük şirketler, gelirlerinin yaklaşık %10-15' ini ARGE' ye yatırırlar. Günümüzde, çeşitli hastalıklara sağaltım sağlayan ilaçlar bulunmuştur. İlaçbiliminin insan ömrünü uzamasına olan katkısı küçümsenemez. Ancak, geçmişte iyi isleyen bu başarılı sistem, günümüzde büyük sorunlar yaşamaktadır. Her yıl giderek daha fazla yatırım yapıldığı halde, hastaya ulaşan yeni ilaç sayısında artış görülmemektedir. Günümüzde tüm ilgili kesimler bunun nedeni üzerinde önemle durmaktadır ((*Paul et al. 2010*). Yapılan yeni bir araştırmada 1950 den bu yana toplam 1200 çeşit ilaç bulan/geliştiren şirketlerin yeni buluş kayıtları incelendiğinde ortaya şu sonuç çıkmıştır: Yapılan ek yatırımlara karşın, yarım asırdır, bulunan yeni ilaç sayısı hep sabit kalmıştır *(Munos, B. 2009, Kaitin 2010).* Bu durum, kullanılmakta olan ARGE modelinin son sınıra ulaştığını ve daha verimli olamıyacağım göstermektedir (*Paul et al. 2010*).

Şimdi günümüzde ilaç sanayinde kullanılmakta olan ARGE modeline bir göz atalım: Bu modele göre ilaç bulma ve geliştirme ortalama 15 yıl sürmektedir. Ve son rakamlar, hastaya ulasan bir ilacın maliyetinin ortalama 1.3 milyar doları bulduğunu göstermektedir *(Kaitin 2010, Herper 2010).* **Şekil 1**'de gördüğünüz 8 evreyi aslında iki grupta toplayabiliriz. İlk kısma klinik-öncesi araştırma (AR), ikinci kısma ise ilaç geliştirme (GE) denebilir.

Şekil 1. Geleneksel ilaç bulma ve geliştirme evreleri



İlaç bulan ve geliştiren birkaç firmada (Ciba-Novartis, HMR-Aventis Pharma, 3M Pharma, ve Alba Therapeutics) ve çeşitli akademilerde edindiğim 30 yıllık deneyimle söyleyebilirim ki, ilaç buluş sürecinin/yönteminin, hem AR hem de GE bölümlerinde, büyük yapısal değişikliklere gereksinimi vardır.

ARge de durum saptaması ve değişiklik önerileri:

Bundan bir kaç yıl önce, 3M Pharmaceuticals, İlaç Bulma Bölümünde birkaç arkadaşımla birlikte yukarıdaki sorunlara çözüm aradık ve üç yıllık bir uğraşdan sonra, belirli kurallar bulup, uygulamaya koyduk *(Alkan S. S. ve ark. 2006).* İlk önce, yöneticilerin bir yığın bilinmezin içinde yüzerken, doğru karar vermekte zorunlandıklarını, dolayısıyla başlangıç hatalarına dikkat edemediklerini saptadık. Bu hataların sonradan çok pahalıya mal olduğunu ortaya koyduk. Yöneticilerin, Şekil 1 görülen her basamakta *'dur' yada 'devam et'* kararı alırken, bağımsız bilimsel bir işlem/süreç/yönteme başvurmadıklarını gördük. Yeni ilaç bulmak isteyen kişiler yada ekipler, genellikle kendi fikirlerinin en iyisi olduğuna inanırlar. Biz, birbiriyle yarışan bilimsel tasarıların arasından, hangisinin gerçeğe en yakın ve başarı şansının en yüksek olduğunu saptayan yeni bir süreç/yöntem geliştirdik. Sayılara dayanan, duygusallıktan uzak olan bu yöntemi kullanan yöneticiler, daha işin başında, bilimsel olarak zayıf görünen taslakların (projelerin)) çok erken evrelerde eleyebilirler. Bu yöntemi kullanarak, büyük zaman ve para kaybını önlemeyi başladık.

Yeni bir ilacın bulma tasarısına başlamadan önce, şu üç alanın çok iyi araştırılması gerekmektedir:

A) **Biyolojik** olarak, ilacın kabul edilebilir bir moleküler hedefi olmalıdır. Bunun icin de söz konusu hastalığın etkeni, nedeni, oluşumu (pathogenesis) iyi bilinmelidir.
B) **Kimyasal** olarak, bileşikler "ilaçlaştırılabilecek" (druggable) cinsten olmalıdır.
C) **Pazar ve patent** (buluşbelgesi) sağlama yönünden özgürlük olmalı ve ilaç ciddi bir ihtiyacı karşılamalıdır.

Kısaca, yeni ilaç keşifini α= A x B x C şeklinde formüle edersek ve buradaki üç ögeye 0 ile 10 arasında bir sayı ile değer biçersek, yarışan ilaç keşif tasarılarından hangisinin daha umut verici olduğunu hesaplayabiliriz. Bir tasarının başlatılabilmesi için A, B ve C'nin herbirinin (0) sıfırdan büyük olması gerekir. Yani, yukarıdaki denklemde herhangi bir ögenin sıfır olması, tüm denklemi sıfırlar. Böyle bir taslağa yatırım yapılmamalıdır. Konuşmamda ilaç keşif sürecinin **Şekil 1'**de görülen her evresi için ayrı ayrı geliştirdiğimiz 'değerlendirme ölçütlerinden söz edeceğim.

ArGE de durum saptaması ve değişiklik önerileri:

Şekil 1' de görülen 8 evrenin, 7 sini başarıyla geçmiş ilaçlar artık kliniğe girmeye hazırdır. Geleneksel klinik çalışmalar şöyle özetlenebilir:

Dönem (Phase)-I Çalışmaları: Burada ilaç ilk kez insanlarda denenmektedir ve çalışmanın amacı sağlıklı 20-80 kişilik küçük bir gurupta ilacın a) güvenirliği (safety), miktar ayarı (dose range), ve yan etkileri saptamaktır.

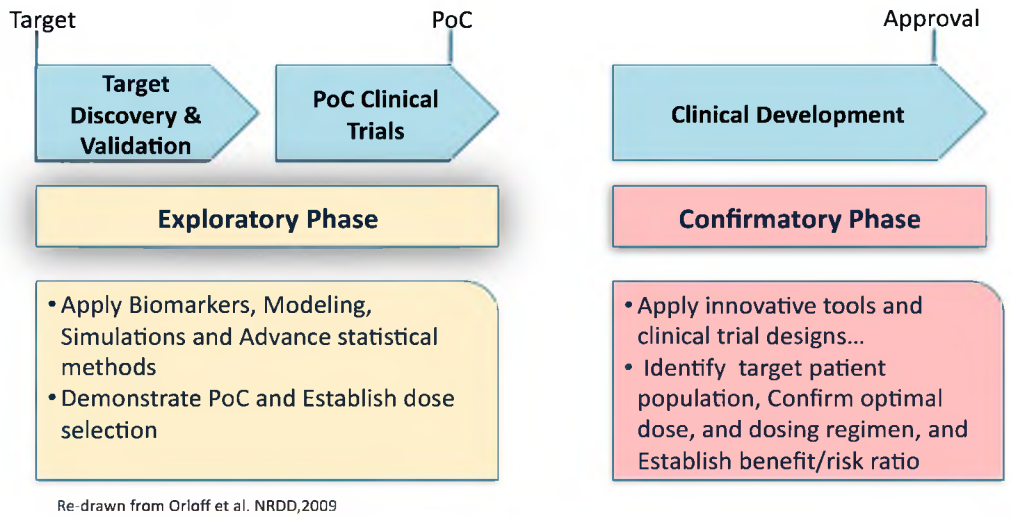
Dönem-II Çalışmaları: İlaç bu donemde 100-300 kişilik daha büyük bir gruba verilir ve iki amacı vardır; a) İlaç ilk kez hastalara verilerek, kavramın kanıtlanması (Proof of Concept) yapılır (burada ilacın etkin miktarı -effective dose- kullanılır), b) Ayrıca ilacın güvenirliği hakkında ek bilgi edinilir.

Dönem-III Çalışmaları: Bu dönemde ilaç çok büyük bir hasta grubuna verilir (1.000-3.000 kişi). Bu çalışmada ilacın etkinliği doğrulanır (confirmation), yan etkileri gözlenir, sonuç bilinen diğer tedavi yöntemleriyle kıyaslanır, ilacın güvenilir bir şekilde kullanılması için bilgi toplanır.

Dönem-IV Çalışmaları: İlacın pazara çıkmasından sonra yapılan bu çalışmalarda ilacın çekinceleri (riskler), yararları ve en iyi ve uygun kullanma şekli saptanır.

İlaç sanayinin veriminin azalmasının ikinci bir nedeni de GE-kısmında yatmaktadır. Onun da kaynağı Dönem-I,-II ve III gibi klinik çalışmaların cok pahalı olmasıdır (*Kaitin, 2010*). Bu sorunu çözmek için çeşitli öneriler sunulmaktadır. Bunlardan bir tanesine kısaca değinmek **(Şekil 2)** yararlı olur kanısındayım *(Orloff et al. 2009)*. Bu önerinin geleneksel uygulamadan en belirgin farkı PoC (Proof of Concept; kavram kanıtlaması) çalışmalarının daha erken bir döneme alınmasıdır.

Şekil 2. Klinik evreler için yeni öneriler



Karşıt (reversed) ilaçbilimi yöntemleri ve yenilikler (innovations):

İlaç keşfinin en can alıcı noktası bir hastalığa yol açan aksaklığın moleküler düzeyde belirlenmesidir. Bunun için aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır:

- **Large scale genomics/proteomics**
- **Multifaceted computation**
- **Pharmacogenetics (genomics)**
- **System pharmacology**

Bu bilimsel, teknolojik yöntemlerin yeni ilaç keşfi için nasıl kullanıldığını iki örnek vererek açıklamak istiyorum:

I) Kansere karşı ilaç keşfi. Kanserin ilaçla tedavi çalışmaları ikiye ayrılabilir: Birincisi, geleneksel ilaçlar; Bunları 6-7 gurupta toplayabiliriz: alkilleşici etmenler, antimetabolitler, alkaloitler ve antibiyotikler, yapay ilaçlar, hormonlar ve steroidler, ve biyolojik etmenler: İnterferon, BCG, G-CSF, GM-CSF.

İkincisi, yeni geliştirilmekte olan yöntemlerdir; Son yıllarda **Biotek, Nanotek, Infotek** alanlarındaki gelişmeler kuşkusuz kanser tedavisinde yeni olanaklar getirmiştir. Örneğin bir gurup araştırıcı, kansere karşı ilaç geliştirilebilecek, hiç bilinmeyen 46 yeni hedef bulmuşlardır *(Patel et al. 2013).* Bu yöntemleri kullanarak, Amerika'da 2012 yılında yeni bulunan ve şu sıralarda üzerinde klinik çalışmalar yapılan kanser ilaç sayısı 1000'e yakındır *(Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2012).*

Kanser karşıtı ilaçlar söyle özetlenebilir: Monoklonal antikorlar; kinaz inhibitörleri; kanserde kök hücreyi yok etme girişimleri; NF-kappaB inhibitorleri; hücre intihar yolaklarının tetiklenmesi; damarlanma önleyicileri; DNA, RNA yada protein aşıları; yeni ilaç gönderme yöntemleri (liposomal, nano-parçacıklar vb). Bu konularda büyük ilerlemeler kaydedilmesine karşın, önümüzdeki en büyük bilimsel sorun ise: a) Metastaz (kanser sıçramasını, yayılımını) önleme yöntemleri ve b) İlaç direncinin kırılmasıdır.

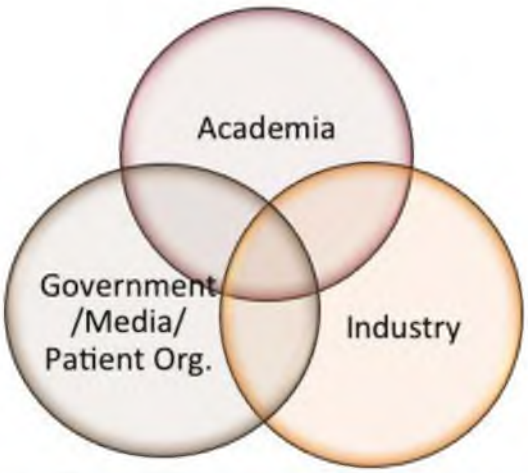
II) GPCR (G Protein-Coupled Receptors). Bildiğiniz gibi, bugün kullanılmakta olan ilaçların %40'a yakını bu algaçlara (receptörlere) etki göstermektedir *(Stevens et al, 2013).*

21. yüzyılda büyük gelişmeler beklenen alanlar şöyle özetlenebilir:

- Kişişel-tıp (Personalized-medicine),
- Nano-tıp (Nano-medicine),
- Yeni biyolojik etmenler (Biologicals, Cytokines, MAbs, GFs),
- Sağaltıcı/Iyileştirici aşılar (Therapeutic Vaccines)
- Üçlü işbirliği (Three-way collaboration) (Şekil 3'e bakınız)

Konuşmamda bunların hepsine kısaca değineceğim.

Şekil 3. İlaç keşfi için gerekli çokyönlü işbirligi



NIH encourages translational collaboration with industry

M. Wadman; brought together ~440 government researchers and officials, and senior industry executives to brainstorm with the academic clinicians, NRDD, Mar. 2010

Türkiye'de ilaç keşfi üzerine

Bilmediğim bir konuda konuşmam doğru olmaz. Ancak, yurt dışından izleyebildiğim kadarıyla, Türkiye' nin bunca bilimsel yayma karşın ülke dış satımında ileri teknoloji ürünlerinin payı %1,4, dünya ileri teknoloji ürünleri içindeki payı ise %0,02 dir. *(Bursalı, O, 2009).* İlaç bulma, diğer buluşlara göre, hem bilimci hem de işveren açısından, çok daha riskli bir iştir. Yüksek yatırım, üçlü yardımlaşma (devlet-akademi-sanayi işbirliği) gerektirir. Bütün bunlara karşın, gelişmiş ülkelerdeki anamalcı, sanayici ve temel bilimci bu risklere giriyor ve sonunda pahalı da olsa, ilacı hastaya ulaştırabiliyor. Ülkemizde bu risklere girecek gözüpek sanayici ve bilimcilerin, el ele çalışabilecekleri ortam var mı? Paradan da önemlisi, toplumun büyük bir gereksinimini karşılamak için, ateşli bir girişimcilik ekini (kültürü), icat etme, keşif yapma tutkusu var mı?

Vergi ve danışmanlık şirketi Deloitte göre Türkiye ilaç pazarı dünyanın en büyük 15 pazarı arasında. Buna karşın, ilaç sanayii oldukça zayıf ve üretimi teşvik edici politika yok. Yani Türkiye büyük bir ilaç pazarı, ama yeni ilaç buluşu ve üretimi yok. *(Ankarahaber-2010).* Dr. Ö. Bekaroğlu' na göre ise Türkiye'de, petro-kimya dışında, kimya sanayi yok gibi. Bugün dünyada her yıl 80.000 çeşit kimyasal madde satılıyor ve her yıl 700 civarında yeni kimyasal madde daha üretiliyor; bütün dünyada yıllık kimyasal madde satışı 3 trilyon dolardır. Bekaroğlu, giderek son yıllarda Türkiye' de bilimsel makale sayısındaki artışı görüp, övünenlere, Darwin'in ünlü cümlesini biraz değiştirerek şu yanıtı vermektedir: *"Bilim ve teknoloji bir kuşun iki kanadı gibidir. Bu iki kanadı kullanabilen toplumlar uçar ve özgür olurlar. Uçamayanlar ise tavuk olur...'Tavuk toplum önüne atılan bir avuç yemi gagalarken arkadan yumurtalarının alındığının farkında bile olmaz." (Bekaroğlu, O. 2009).*

İlaç konusuna dönersek; kafa yapısını, düşünce tarzını değiştiremeyen ve yukarıda belirtilen bilimsel araştırmaların 'olmazsa olmaz' öğelerini yan yana getiremeyen toplumlar, ne yazık ki, çok pahalı ve **acı hapları** yutmaya devam edeceklerdir. Ancak, bu yalın gerçekler bizi karamsarlığa düşürmemelidir. Türkiye'nin ilaç bulma açısından el değmemiş, çok verimli bir toprak olduğu bir gerçektir. Bu yüzden, ülkemizin yetiştirdiği yetenekli bilimci ve girişimcilerin bir an önce, **"ilaç avcılığına"** başlamaları ve bunu başarmaları gerekmektedir. Bu konuda yardımcı olmaktan büyük mutluluk duyarım.

Kaynaklar:

- *Ankara haber: http://www.ankarahaber.com/news.php?cid=100, 27 Ocak 2010*
- *Alkan, S, J. Dellaria, D. et al. 3M Pharmaceuticals, Unpublished, 2003-2006*
- *Bekaroğlu, O. Cumhuriyet Bilim Teknik, 02.10.2009*
- *Bursalı, O. Cumhuriyet Bilim ve Teknik, Mayıs-2009*
- *Herper, M. Forbes Staff: http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2012/02/10/the-truly-staggering-cost-of-inventing-new-drugs/*
- *Kaitin, KI. Clinical Pharmacology & Therapeutics 87 3, 356–361, (2010)*
- *Munos, B. Nature Rev. Drug Discovery, Dec-2009*
- *Orloff et al. Nature Rev. Drug Discovery, Dec-2009*
- *Paul, SM et al. Nature Reviews Drug discovery, 9 (March 2010)*
- *Patel, MN. et al. Nature Reviews Drug Discovery 12, 35-50 (January 2013)*
- *Stevens RC et al. Nature Reviews Drug Discovery 12, 25-34 (January 2013)*

İlaç Tasarımında 4D-QSAR Elektron Konformasyonel-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu: Bilgisayar Destekli Emre Yazılımı ve Uygulamaları

Emin Sarıpınar[a], Fatih Çopur[b], Semiha Köprü[a] , Sevtap Çağlar[a] , Yakup Memiş[a],

[a]*Erciyes Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Kayseri, ,*
[b]*Abdullah Gül Üniversitesi Bilgi işlem Bölümü, Kayseri*

emin@erciyes.edu.tr

Özet: Elektron Konformasyonel (EC) ve Genetik Algoritma optimizasyon (GA) metotları tarafımızdan birleştirilerek ilaç tasarımında oldukça başarılı olan yeni bir hibrid metod (EC-GA) geliştirilmiştir. Bileşiklerin muhtemel bütün konformerlerinin dikkate almasından dolayı bir 4D-QSAR metodu olan bu yöntem, biyolojik aktiviteden sorumlu farmakofor grubunun belirlenmesinin yanı sıra, aynı aktif gruba sahip bileşiklerin farklı aktivite göstermesine etki eden yapısal matrikleri, elektronik ve topolojik özellikleri karşılaştırılarak aktiviteye etki eden parametreler EC-GA ile belirlenmektedir. Geliştirdiğimiz bu metodun sistematik ilaç tasarımına kolaylıkla uygulanabilmesi için EMRE olarak adlandırdığımız yazılımlar geliştirilmiştir. Yöntemin en önemli özelliklerinden biride, enantiomerlerin de aktivitesinin belirlenebilmesidir. Bu yöntemin güvenirliği Penicilin, benzotriazin, 1,4-Dihidropiridin TİBO, HEPT, Ruthenyum kompleksleri gibi çok sayıda bileşik serisine uygulanarak ortaya konulmuştur.

Giriş

Deneysel yöntemler kullanılarak bir bileşiğin ilaç olarak kullanılabilmesi için geçen sürenin ortalama 10 yıl ve maliyetinin yaklaşık 1 milyar dolar olması nedeniyle, harcanan süre ve maliyetin düşürülmesi amacıyla bilgisayar-destekli ilaç tasarım (CADD) yöntemleri hem ilaç firmaları hem de üniversitelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaç dizaynındaki amaç, biyolojik aktivite ile bileşiğin kimyasal yapısından belirlenen moleküler özellikleri arsındaki mümkün olan lineer ve nonlineer matematiksel ilişkileri bulmak ve farklı QSAR (Quantitative-Structure Activity Relationship) modelleme yaklaşımlarını kullanarak ilaç olmaya aday bileşikleri ortaya çıkarmaktır [1]. 3D-QSAR çalışmalarında molekülerin en uygun konformerlerin bulunması çok önemli bir parametre olmasına rağmen sadece her bir bileşiğin sadece bir konformeri kullanılmaktadır. Aktif bileşiğin doğru yönlenmiş tek konformerin belirlenmesi ve bioreseptör-ligand etkileşimi 3D-QSAR (CoMFA ve CoMSIA ilaç tasarımında en yaygın kullanılan metodlar) çalışmalarında ana problemlerinden biridir [2]. 4D-QSAR yaklaşımında eğitim ve test setindeki her bir ligand molekülü Hopfinger tarafından ilk defa önerilen konformerlerin dikkate alınarak yaptığı çalışmalardır. Bu metoda göre çoğu 3D-QSAR metotlarından farklı olarak, aktif konformasyon minimum enerjili tek konformer olmadığı fikrini ortaya atmıştır [3].

Türkiye'de QSAR çalışmaları yapılmasına rağmen, henüz bu konuda program geliştirilmediği için araştırma yapan gruplar paket programlarını yurtdışından yüksek ücretlerle temin etmektedirler

(programlardan bazılarının bir yıllık kira bedeli veya satın alma ücreti 3000- 25.000 USA dolar arasındadır). Algoritmasını ortaya koyduğumuz **4D-QSAR Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu** ve yazılımlarını başardığımız **EMRE programı** piyasada bulunan ve yüksek maliyetli ticari programlara alternatif olacağını düşünmekteyiz [4-9]. Hazırlanan yazılımlarla; deneysel aktivitesi bilinen bileşiklerin modelleme ve similasyon çalışmalarından sonra aktivitesi deneysel olarak bilinmeyen ve sentezlenmemiş bileşiklerin aktivitelerinin öngörülmesi ve tasarlanması amaçlanmaktadır. Moleküler modelleme-similasyon metodları ile orijinal bileşiklerin tasarlanması ve yeni ilaç adaylarının belirlenmesi için geliştirilen EC-GA metodunun ve EMRE yazılımının geliştirilmesi ve uygulamaları yapmak, bugüne kadar kullanılan konvansiyonel metotlara göre çok daha hızlı ve ucuz olacak ve bu alan ülkemizin de yetkinlik kazanabileceği bir alan haline gelmesinin önü açılacaktır. Daha önce yaptığımız uluslararası yayınlarda elde edilen sonuçlara dikkate alındığında piyasada satılan pahalı dış kaynaklı programlardan daha iyi sonuçlar veren bu yazılımın daha fazla uygulamalarını yaparak geliştirilmesini düşünmekteyiz.

Materyal ve Metot

İdeal ilaç geliştirmedeki amaç daha etkili, daha az toksik, daha az yan etkili olan ve maliyetleri düşük ilaçlar elde etmek için QSAR geliştirilmektedir [10]. Biyomoleküller üç boyutlu olarak sadece en düşük enerjili veya aktif olduğu düşünülen tek konfermer dikkate alarak ilgili bileşiklerin elektronik ve fizikokimyasal parametre ve özellikleriyle aktivite değerleri arasında modeller oluşturularak yapılan çalışmalar 3D-QSAR olarak adlandırılmaktadır. Şu an piyasada satılmakta olan programların birçoğu 2D veya 3D QSAR çalışması için uygun programlardır. Çalışmalarımızda geliştirmiş olduğumuz ve yayınladığımız nonlineer 4D-QSAR EC-GA metodunun temelini oluşturan **Elektron Topolojik Metot (ETM), Elektron Konformasyonel Metodu (ECM) ve Genetik Algoritma (GA)** yöntemlerinin kısa bir açıklaması aşağıda verilmiştir.

Elektron Topolojik Metot (ETM): A.S. Dimoglo tarafından geliştirilen bu metot biyolojik aktiviteden sorumlu (farmakoforu) grubu bulmak için geliştirilen bir yöntemdir [11]. ETM yöntemimde, moleküler mekanik yöntemle bileşiklerin Z matrisini oluşturularak eski metodlardan olan CNDO yöntemiyle elektronik ve geometrik hesaplamalar yapmakta, daha sonra bileşiklerin sadece tek konformeri için üç boyutlu Elektron-Topolojik Uygunluk Matrisi (ETMC) matrisi hesaplanarak Pha'yı bulmaktadır[11] . ETM'de Pha sadece yüksek aktiviteli bileşiklerin sadece tek konformerinde aranmaktadır. Oysa konformerler arasındaki relatif enerji farkı çok düşük olduğu için kolaylıkla birbirine dönüşebilmekte ve aralarında dinamik bir denge ortaya çıkmaktadır. ETM'de yüksek aktiviteli bileşiklerin alt matris elemanları (Pha, farmakofor) bulunmasına rağmen aktivitesi düşük olan bileşiklerin farmakofuruna ait alt matris elemanları bulunmamaktadır. Bu yöntemde QSAR için önemli olan aktivitenin belirlenmesi için matematiksel bir modelin ortaya konulamamasıdır. Bersuker ve çalışma arkadaşları, bileşiklerin konformerlerin dikkate alınmasını gerektiğini savunarak farmakofor grubunu bulan ve kantitatif

biyoaktivite hesabı yapabilen Elektron Konformasyonel Metodunu (ECM) geliştirmişlerdir [12].

Elektron Konformasyonel Metodu (ECM): Bersuker'in geliştirdiği bu metoda göre; aynı aktif bileşikl serisinde Pha'nın olmasına rağmen aynı serinin farklı aktivite göstermesinin nedeni olarak, sterik engel oluşturabilecek atom grupları (APS, anti pharmacophore shielding) tarafından aktivite azaltılabilir ya da bazı gruplar (AG, auxiliary group) tarafından artırılabilir [12]. Bersuker kantitatif biyoaktivite tahmini yapabilmek için aşağıda eşitlik 3 de verilen formülü ileri sürmüştür. Biyoalıcının yapısı ve konformeri bilinmiyorsa (aktif haldeki yapısı çoğu zamanda bilinmez) bu işlem zorlaşır. Bunun için EC metotta hem sterik engelleri hem de aktiviteyi azaltan yükleri ortaya çıkarmak için APS değerlerini kantitatif olarak karakterize eden S ile gösterilen bir parametre dikkate alınır. Bileşikler ile biyoalıcılar arasındaki etkileşimden dolayı aktivite (A) eksponansiyel olarak (e üzeri bir fonksiyon olarak) S ye bağlıdır (eşitlik) [12]. S fonksiyonu AG ve APS'yi temsil eden bir grup parametreye bağlıdır. Molekül-biyoalıcı etkileşiminde AG ve APS grupları exp(-E'n/kT), (boltzmann dağılımı), nin bir faktörü olarak E' miktarı (Enerji) kadar aktiviteyi artırır ya da azaltırlar. APS için E'>0 ve aktivite azalırken, AG grupları için E'<0 ve aktivite artar. $S_{ni}=E'_{ni}/kT$ olarak gösterilmiştir ve genel olarak S fonksiyonu aşağıdaki eşitlik 2 ile ifade edilir.

$$A \sim e^{-S} \quad (1), \qquad S_{ni} = \sum_{j=1}^{N} \kappa_j a_{ni}^{(j)} \qquad (2)$$

Burada $a_{ni}^{(j)}$, (ECMC de verilen a_{ii} parametrelerden farklıdır.) n. bileşiğin i. konformerindeki APS veya AG nin j. tür özelliğini temsil eden (bağ açısı, torsiyon açısı, yük, atomik etkileşim indeksi (II) ve atomlar arası uzaklık...gibi parametreler) bir parametre olup her bir problem için spesifik olduğu söylenilebilir. N seçilen AG parametrelerinin sayısı ve κ_j toplu analiz sonucundan elde edilen biyoalıcı ile moleküllerin etkileşim sabitidir. Konformasyonel analiz, bilgisayar destekli ilaç tasarımında genellikle oldukça karışık olarak görülen bir problemdir ve çoğunlukla organik yapılara sahip ilaç moleküllerinin birçok konformeri vardır. QSAR çalışmalarında yaygın olarak kullanılan

CoMFA ve CoMSIA metodlarında ya en düşük enerjili konformer kullanılmakta veya aktif konformer bulunma yoluna gidilmektedir. Bu nedenle bu problemi çözmek ve bütün konformerleri hesaba katmak için ilaç-biyoalıcı bağlanmasındaki enerji farklılıkları için, eşitlik 4.2 ile birlikte sıcaklığın ve enerjinin bir fonksiyonu olarak her bir konformerin Boltzmann dağılımını hesaba katarak n. bileşik için aktivite genel formülünü aşağıda verilmiştir.

$$A_n = A_i \frac{\sum_{i=1}^{m_i} e^{-E_{ii}/RT} \sum_{i=1}^{m_n} \delta_{ni}[Pha] e^{-S_{ni}} e^{-E_{ni}/RT}}{\sum_{i=1}^{m_n} e^{-E_{ni}/RT} \sum_{i=1}^{m_i} \delta_{li}[Pha] e^{-S_{li}} e^{-E_{li}/RT}} \qquad \delta_{ni}[Pha] = \begin{cases} 0, \text{ Pha bulunmadığı zaman} \\ 1, \text{ Pha bulunduğu zaman} \end{cases} \qquad (3)$$

A_l referans maddenin aktivitesi An hesaplanması düşünülen maddenin aktivitesidir, m_n n. molekülün konformer sayısıdır, [Pha] farmakofor. R: gaz sabiti; T: Kelvin dir. Bu formülde δ,Kronecker δ fonksiyonunun bir çeşididir. Bu formülde sadece Pha'i bulunduran konformerler aktiviteye katkıda bulunur ve bu katkılar onların APS ve AG gruplarının etkilerine göre ağırlıklı olarak alınır ve enerji aktif konformasyonlardaki moleküllerin relatif sayısına bağlıdır [12]. Bu denklemin penicilin serisindeki dört bileşik için açılımı yayınımızın supplementary data kısmında görülebilir [12]. Bersuker eşitlik 4.3'de gösterilen formülü bileşiklerin bütün konformerler kullanılarak için aktivite hesaplamalarının yapılmasını önermesine rağmen denklemi çözecek bir algoritma geliştiremediğinden dolayı bu denklemi sadeleştirerek ve en düşük enerjili tek konformer için çözebilmiş bu nedenle EC metodu bir 3D-QSAR çalışmasıdır [5,12]. .B.Bersuker ise bileşiklerin konformerlerini de hesaba katmanın önemini vurgulamış olmasına rağmen tek konformerin üç boyutlu matrislerini kullanarak farmakofor grubunu belirlemiştir. Yaptığımız çalışmalarda çoklu konformer kullanıldığında elde edilen sonuçların tekli konformer kullanıldığından çok daha iyi sonuçların elde edildiğini kurulan modellerle ve geliştirilen EC-GA metodu ile gösterilmiştir [4-9]. Molekül setindeki bileşiklerin bilinen deneysel aktiviteleri kullanılarak yukarıdaki formül çözülür ve hesaplanan aktivite değeri A_n^{hes}, deneysel aktivite değeri A_n^{den} ve N molekül sayısı olmak üzere, $\sum_{n=1}^{N}\left|A_n^{den} - A_n^{hes}\right|^2$ fonksiyonu üzerinden lineer olmayan en küçük kareler yöntemi ve genetik algoritma kullanılarak değişken κ_j katsayıları elde edilerek denklem çözülmüştür. Bu yolla elde edilen κ_j'nin nümerik değerleri ile aktiviteleri bilinmeyen başka bileşiklerin aktivite tahmini yapılabilir . EC Metodu ile Genetik Algoritma (GA) metodlarını birleştirerek tarafımızdan geliştirilen melez EC-GA metodu ile farmakoforun bulunması, biyolojik aktivite değerlerinin hesaplamaları ve hazırlanan yüzlerce parametre içerisinden aktiviteye etki eden parametrelerin en iyi alt setini genetik algoritma ile bulma esasına dayanmaktadır.

Genetik algoritma (GA); Rastgele arama yöntemini kullanarak en uygun çözümü bulmaya çalışan, parametre kodlama esasına dayalı optimizasyon metodu olup biyolojik süreci modelleyerek fonksiyonları optimize eden gelişim algoritmalarıdır. GA, pek çok problem türü için uygun parametreler ile çalışıldığı taktirde optimuma yakın çözümler verir. GA'da amaç, doğal sistemlerde bireylerin çevrelerine uyum sağlama özelliğini dikkate alarak yapay sistemleri tasarlamaktır. GA, geleneksel yöntemlerle çözümü zor veya imkânsız olan problemlerin çözümünde kullanılmaktadır [13]. EC metodunda verilen denklemi Bersuker çözemediğinden GA kullanılarak denklem çözülmüş ve EC-GA metodu geliştirilmiştir. Qsar çalışmasında kullandığımız GA akış diyagramı şekil 2 de verilmiştir. Daha önceki çalışmalarımızda Src inhibitörü olarak benzotriazinler, triaminotriazinlerin antikanser aktivitesi, penicilin türevlerinin etkisi antibiyotik etkileri, kalsiyum kanal antagonistleri olarak 1,4-dihidropiridinler ve ant-iHİV ilaçları olarak TİBO ve HEPT türevlerinin farmakofor grupları ve biyolojik aktivite değerleri bulunmuş ve bu çalışmalar yayınlanmıştır. Yaptığımız bu seriler için EC-GA metodu ile elde edilen sonuçların diğer QSAR metodlarından çok daha iyi olduğu bulunmuştur [4-9].

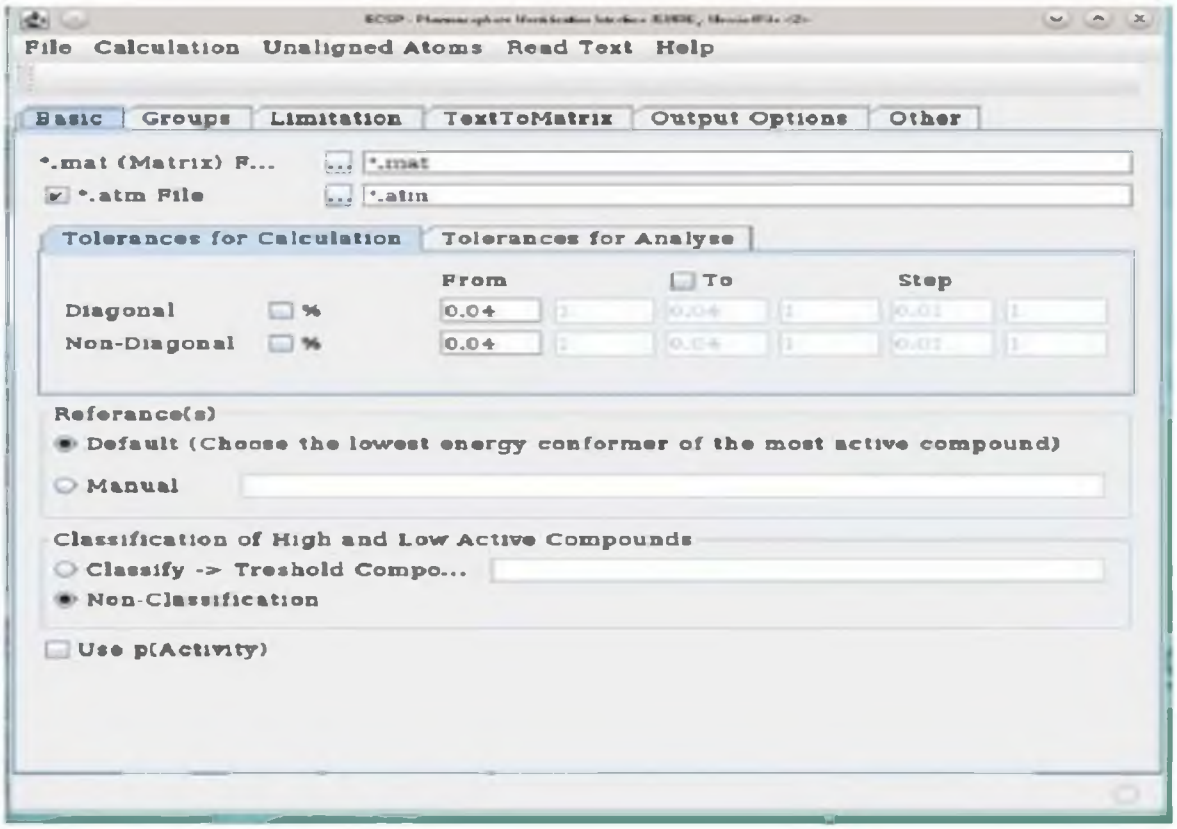
Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (EC-GA) Metodu: Kuantum kimyasal hesaplamalarına ve deneysel çalışmalara göre konformerler arası enerji farkı düşük olduğu için konformerler dinamik olarak davranmaktadırlar. EC-GA metodunda Lineer olmayan en küçük kareler yöntemi (LSQNONLIN) ve Genetik algoritma optimizasyon yöntemi kullanarak daha önce çözülememiş nonlineer üstel bir fonksiyon olan denklem 4.3 çözülmüş ve bu konudaki çalışmalar yayınlarımızda detaylı bir şekilde anlatılmıştır [9-14]. EC-GA metodunda farmakofor, AG ve APS gruplarının belirlenmesi için EC metot ile aktiviteye etkisi ve katkısı en fazla olan en iyi parametre ve/veya parametre grubunu ortaya çıkarmak için genetik algoritma (GA) optimizasyon tekniği birleştirilerek yeni bir hibrid metod olan ve 4D-QSAR model çalışmaları için çok uygun olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda EMRE paket programına bileşiklerin bütün konformerlerin Pha grubunun bulunması ve aktivite hesaplamalarının yapılması dâhil edilmiştir. Pha grubunu, AG ve APS gruplarını tanımlamak ve biyolojik aktiviteyi hesaplamak için EC-GA metodu kullanıldığında çok daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. 4D-QSAR çalışmalarında kullanılmak üzere sadece bir molekülün bir konformeri için çok sayıda (binlerce) parametre ortaya çıkmaktadır (örneğin: bir bileşiğin 1 konforneri için ortalama 1000 parametre). Hazırlanan bu parametrelerin içinden aktivite üzerinde en etkili olan parametre seçimi örneğin 100 parametre içerisinden en iyi 10 parametrenin seçimi $1.73x10^{13}$ gibi bir işlem gerektirmektedir ve bunun için de normal bir bilgisayarda hesaplama için uzun (10-20 yıl gibi) süre gerekmektedir. Bir bileşik serisi için yaklaşık 1000 parametre hazırlandığını varsayarsak bu sayı çok daha artmakta ve bütün olasılıkları denemek neredeyse imkansız olmaktadır. EC-GA Metodunda ilaç molekülünün aktivitesine etki eden en iyi parametreleri belirlemek ve kısa zamanda sonuca ulaşmak için genetik algoritma optimizasyon tekniği (en iyileştirme) kullanılmıştır [4-9]. Bu metotta molekülü ve konformerlerini tanımlayacak binlerce parametre hazırlamak ve bunların içinden hem eğitim hem de test seti için en uygun olan parametreleri seçmek mümkündür. Genetik algoritma optimizasyon tekniği ile bir model oluşturduktan sonra bu modelin geçerliliğini ve deneysel aktivitesi bilinmeyen bileşiklerin aktivitelerini doğru tahmin etmek için bileşiklerden biri her defasında dışarıda bırakılarak çapraz doğrulama (leave-one-out cross validation, LOO-CV) yöntemi ile test edilir. Bu işlemin yapılması bileşik sayısı ve konformer sayısı kadar hesaplama süresinin artması dolayısı ile hızın o oranda yavaşlaması demektir. Hesaplama süresini kısaltmak ve daha iyi sonuc elde etmek ve yazılımların kullanabilirliliğini iyileştirebilmek için EMRE programı Linux ortamında parelelleştirilmiştir. Bu çalışmadaki bileşiklerin aktivitesinden sorumlu farmakofor gruplarının belirlenmesi ve bileşik serisinin nicel biyoaktivite tahmini elektron konformasyonel-genetik algoritma (EC-GA) 3D- ve 4D-QSAR metodu kullanılarak yapılacaktır.

EMRE PROGRAMI: Türkiye'de QSAR çalışmaları yapılmasına rağmen, henüz bu konuda program geliştirilmemiş olması, bu konuda çalışma yapan araştırma gruplarını paket programları yurtdışından yüksek ücretlerle temin etmek zorunda bırakmaktadır. Emre programı hem 3D- hem de 4D-QSAR çalışmalarında kullanılmak üzere Delphi, C+, Java ve Matlab dillerini kullanarak grubumuz tarafından algoritması geliştirilmiş yazılımlardır. Bu programına ait parametrik sekmesi ve ara yüzleri sayfa

sınırlamasından dolayı proje önerisinde gösterilmemiştir. Bu programın modülleri: 1:Kuantum kimyasal veya deneysel yöntemlerden elde edilen verileri kullanarak parameter hazırlamakta 2: Bileşiklerin üç boyutlu Elektron konformasyonel matrikslerini oluşturmakta, 3: Bu matrikslerin karşılaştırmasını yaparak biyolojik aktiviteden sorumlu farmakoforu bulmakta: 4: Matlab da yazılan kodlarla genetik algoritma tekniği ile optimizasyon yaparak aktivite hesapları, LOO-CV hesaplamaları 5: Dahili, harici ve uyumluluk korelasyon (CCC) ile doğrulama yapmaktadır. Akış diyagramı şekil 2 de verilmiştir. EMRE programında istenildiği takdirde mulliken, elektrostatik, natural ve atomik valens yüklerine göre ve mulliken ve lowdin bağ derecesine göre veya bunların kombinasyonuna göre matrisler oluşturulup farmakofor grubu hesaplamaları yapılabilmektedir. I EMRE programının ECSP (farmakofor bulma) modülü ise bileşiklerin en düşük enerjili tek konformerini hesaba kattığı gibi bütün konformerlerini de dikkate alarak belirli tolerans değerleri arasında tarama yaptığı gibi % bağıl sapma olarak dikkate alarak hesaplamaları yapabilmektedir. Bizim program, istenilen sayıda ve istenilen bileşik serisi için çok rahatlıkla uygulanabilmektedir.

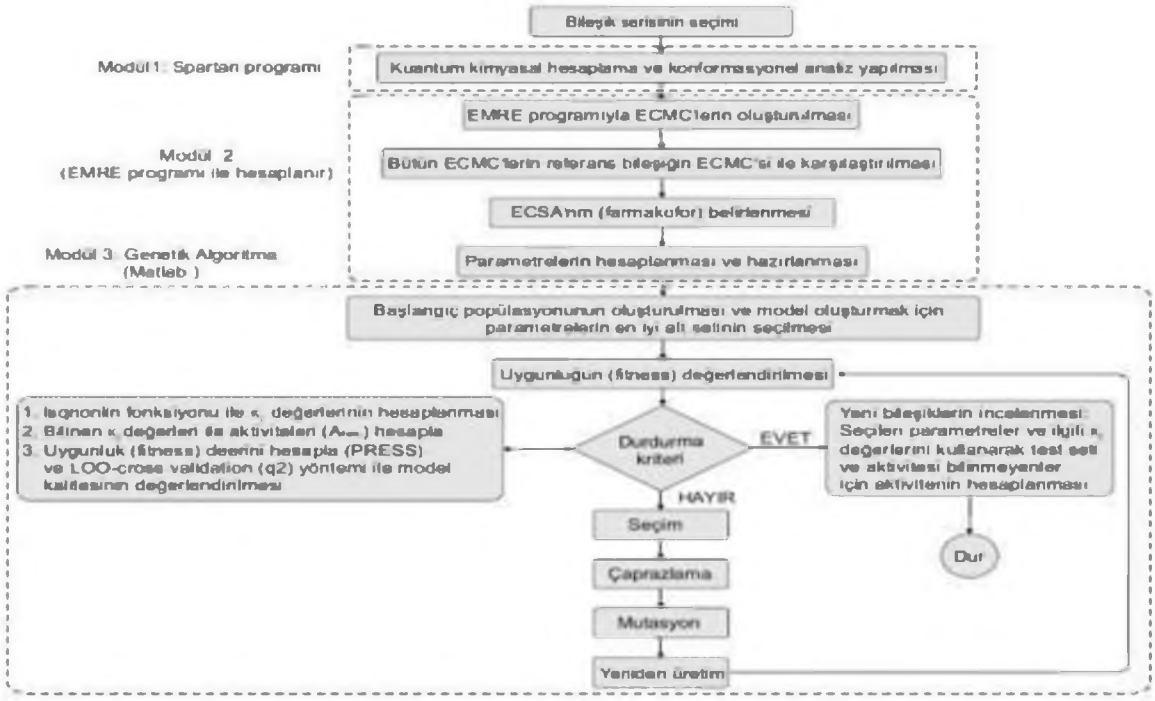
İlaç geliştirme açısından önemli olan EC-GA metodunun yeni olması nedeniyle yeni inhibitörlerin geliştirmek için istenilen özgün çalışmalar yapmak mümkün görünmektedir. EMRE programının geliştirilmesinde, Kimyacılar dışında matematik ve bilgisayar mühendisliği gibi disiplinlerdeki uzmanlarla çalışılarak yazılımlar geliştirmeye devam edilmektedir. Bu yazılımlar Linux ortamında yeniden yazılmasıyla paralel ve çok çekirdekli bilgisayarlarda çalışmaya uygun olması nedeniyle çalışma sürelerinde iyileştirme yapılmış ve büyük olan bu moleküller içinde uygulamalar yapılmaktadır. Ayrıca şu ana kadar yaptığımız yayınlarda ve doktora çalışmalarında, hesaplamalar Semiempirik yöntem olan PM3 metodu ile yapılmış olmasına rağmen önemli dergilerde yayınlanmıştır. EMRE programının semiempirik yöntemlerden ziyade HF ve DFT hesaplamaları ile yapılması ve biyolojik sistemler için sulu ortamın daha doğru ve güvenilir olduğundan 4D-QSAR modellemelerin sulu fazda elde edilen parametrelerin kullanılabilmesi nedeniyle özgünlüğü daha da artmaktadır. Bileşiklerin aktivitesine etki eden en uygun parametrelerin alt setinin bulunması ve aktivite hesabı sayısal optimizasyon yöntemlerinden olan genetik algoritma ile yapılmaktadır. Konformerler arasındaki enerji farkı çok az olduğu için (oda sıcaklığında ortalama 0-5 kcal/mol) biyoalıcıyla ilacın hangi konformerin veya konformerlerin etkileştiği bilinemediği için aktivite hesaplamalarında bileşiklerin bütün konformerleri Boltzmann dağılımlarıyla orantılı olarak bulunma ihtimalinin yüksek olduğu konformerler dikkate alınmaktadır. Şekil 1'de EMRE programının farmakofor ve antifarmakofor gruplarını bulan modülün arayüzü görülmektedir.

Şekil 1: EMRE programının farmakofor grubunu bulan modülün arayüzü



Genel olarak ilaç tasarımında ligand ve yapı temelli olmak üzere kullanılan iki yöntem bulunmaktadır. Çalışmalarımızda ligand temelli bilgisayar destekli ilaç tasarımı yapılmaktadır. Biyolojik olarak önemli olan yeni bileşiklerin tasarlanması için, farmakofor grubun belirlenmesi, aktiviteyi artıran ve azaltan en iyi elektronik, geometrik ve topolojik özelliklerin bulunması, yapı düzenlemelerini tahmin ederek aktivite hesaplanması ve 4 boyutlu yapı-aktivite ilişkisinin çalışma planı ve EC-GA metodunun akış algoritması aşağıdaki şekil 2'de verilmiştir.

Şekil 2: İlaç tasarımında EMRE yazılım sistemi ve EC-GA metodunun basamakları.

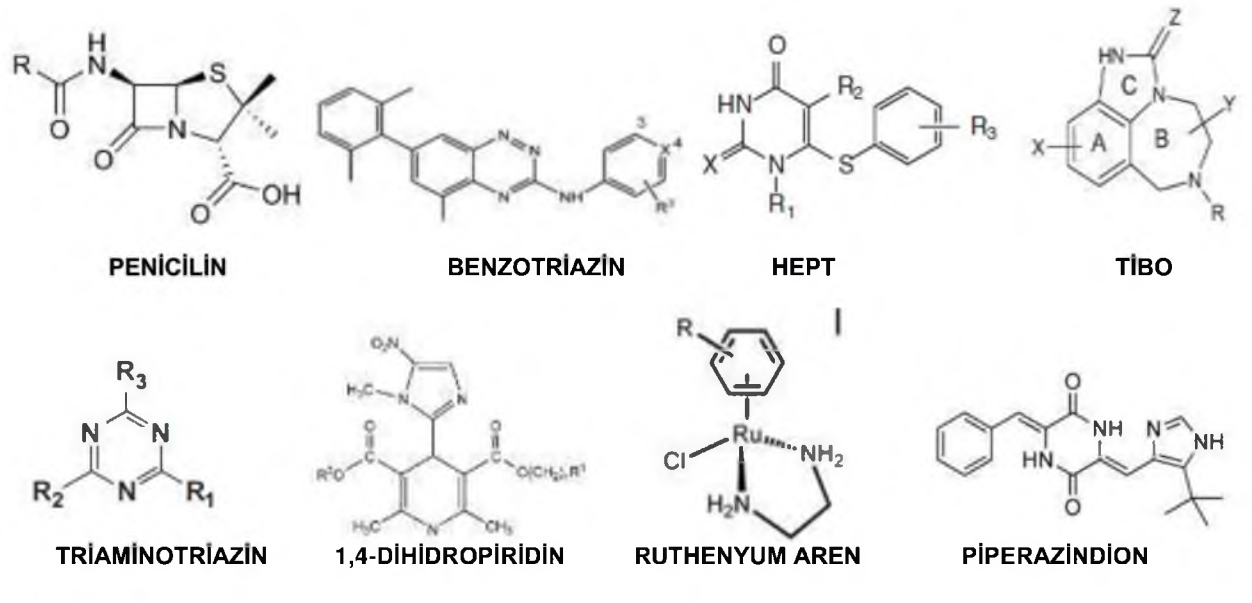


Geliştirilen EC-GA metodunun tamamı şekil 1'de gösterilen ilaç tasarımında EMRE yazılım sistemi şeklinde isimlendirilmiştir. Şekil 2 görüldüğü gibi EC-GA metodu içerisinde üç farklı yazılım modülü bulunmaktadır; Modül 1'de kısmında Spartan paket programı kullanılarak kuantum kimyasal hesaplamalar ve konformasyonel analiz yapılmaktadır. Modül 2 de EMRE programı ile bileşik serilerindeki her bir bileşiğin bütün konformerleri için bütün bileşiklerin bütün konformerlerin ECMC oluşturulmakta daha sonra oluşturulan bu ECMC'ler referans bileşiğin ECMC'si ile karşılaştırılarak ECSA (farmakofor) belirlenmektedir [9-14]. Daha sonra yine EMRE programı kullanılarak aktivite hesaplamalarında kullanılmak üzere bütün bileşiklerin bütün konformerleri için parametreler hazırlanır. Modül 3 kısmında hazırlanan bu parametreler içerisinden aktivite üzerinde en etkili olanları bulmak için genetik algoritma optimizasyon tekniği kullanılarak ve aktivite hesaplamaları yapılmaktadır.

Daha önceki yayınlarımızda PM3 yöntemi kullanılarak aşağıda genel formülleri verilen bileşik serileri çalışmış iyi sonuçlar elde edilmiştir. EC-GA metodu ile örneğin 35 triaminotriazin bileşiğinin farmakofor grubu belirlenmiş ve aktivite hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. EC-GA metodu ile 53 adet benzotriazin serisi içinde Kalsiyum kanal antagonistleri olarak kullanılan 1,4-Dihidropiridin türevleri için yapılan bir diğer çalışmada da iyi sonuçlar elde edilmiştir. 13 tanesi piyasada ilaç olarak satılan toplam 87 Penisilin türevleri ile yaptığımız bir çalışmamızda penicilinlerin farmakofor grubu bulunarak eğitim ve test seti bileşilerinin aktiviteleri tahmin edilmiştir. Ayrıca HEPT türevleri ile yaptığımız 111 bileşiğin Pha grubu bulunmuş istatiksel sonuçları mevcut metodlardan ve yazılımlardan çok daha iyi olduğu görülmüştür.

TİBO türevleri ile çalışmamızın sonuçları CoMFA ve CoMSIA metodlarının sonuçlarından çok daha iyi sonuçlar elde edilmiştir[4-9]. Özellikle QSAR da Korelasyon veya Regresyon katsayısından (R^2, R) daha önemli olan tahmin etme gücünün (q^2, Leave one out cross validation) çok yüksek olduğu görülmüştür. Aşağıda 4D-QSAR çalışmaları yapılan yapılan bazı bileşik serilerinin genel formülleri şekil 3 de görülmektedir. Bu bileşiklerin biyolojik aktiviteden sorumlu farmakofor grupları bulunarak modelleme ve similasyon çalışmaları tamamlanmıştır.

Şekil 3: EC-GA metodu ile modelleme çalışmaları yapılan bazı bileşik serilerinin genel formülü



Biyolojik öneme sahip bileşiklerin modelleme ve similasyon ile, aktivitesi bilinmeyen ve literatürde olmayan bileşiklerin (bilgisayarların kapasitesine bağlı olarak istenilen sayıda bileşik alınabilir) 3D- ve 4D-QSAR çalışmaları yapmak biyolojik aktiviteden sorumlu farmakofor ve antifarmakofor grubunun bulunması, aktivitelerinin belirlenmesi ve modelleme çalışmalarının yapılması diğer QSAR metodlarından daha iyi sonuç veren EC-GA metodu ve EMRE yazılımların [geliştirilmesi ve doklama çalışmalarına uygun hale getirilmesi planlanmaktadır.

Çalışmalarımızda HF ve DFT gibi metodlarla da çalışır hale getirilen EMRE programında iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bileşiklerin tekli konformerlerin yanı sıra çoklu konformerlerini kullanmakla geliştirdiğimiz modeller tek konformerli modellerden çok daha fazla başarılı sonuçlar elde edilmiştir [4-9]. Bileşiğin konformerleri arasındaki enerji farkı çok az olduğu için oda şartlarında konformerler kolaylıkla birbirine dönüştüğü için her bir konformerin katkısı boltzmann dağılımı dikkate alınarak hesaplanmaktadır. Çalışma kapsamında deneysel aktivite çalışmaları yapılmadan ve bu bileşikler sentez edilmeden biyolojik aktivitesi yüksek bileşikler önerilmektedir. EC-GA metodu sonuçların doğruluğu yöntem kısmında verilen çapraz doğrulama (leave one out cross validation) ve istatiksel metodlarla kontrol edilmektedir. Karşılaşılan en önemli sorunlardan biri çok sayıda konformere sahip bileşiklerin

daha üst temel setlerde ve DFT ile normal PC veya iş istasyonu ile hesap yapmak yılları alan bir çalışma olduğundan HF 6-31G* seti ile biyolojik sistemlere uyumluluk açısından sulu ortamda yapıldığında hesaplamalarla ilgilim sorunlar ortaya çıkmaktadır. Konformerlerin, aktivite hesaplamalarına ve farmakoforu bulma çalışmalarına dahil edilmesinden dolayı bileşiğin konformer sayısına bağlı olarak literatür kısmında verilen nonlineer aktivite formülün çözümünde meydana gelen yavaşlama hızını Linux işletim sisteminde geliştirilen ve şu an aktif olarak çalışan parelelleştirilmiş EMRE yazılımı yapmaktayız. Çalışmalarda EC-GA metot kullanılarak orijinal bileşiklerin tasarlanması, bileşiğin aktiviteden sorumlu farmakofor grupların bulunması dolayısıyla ilaç olabilecek moleküllerin belirlenmesi, kısa zamanda yüzlerce molekül arasından ayrıştırılabilmesi açısından bu güne kadar kullanılan geleneksel metotlara göre daha hızlı, ucuz ve güvenilir bir yöntemdir.

Sonuç:

Tübitakın 2023 çalışma planında ve vizyonunda [14], ileri süreç modelleme yazılımları, süreç bilgileri ve istatistiksel süreç denetimi Türkiye için yeni, ancak gerçekleştirilebilir hedefler arasında olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, tasarım teknolojileri kısmında simülasyon ve modelleme yazılımları da hedefler arasında yer almaktadır*. Ülkemizde henüz bilgisayar-destekli ilaç tasarımı konusunda bir yerli yazılım bulunmaması nedeniyle araştırmacılar yabancı kaynaklı yüksek ücretli yazılımlara yönelmektedirler. Geliştirdiğimiz EC-GA Metodu ve EMRE yazılımlarını ilaç olabilme olasılığı olan çok sayıda farklı bileşik serilerine uygulayarak kullanımını kolaylaştırmak ve yaygın hale getirerek katma değeri yüksek bir ürün haline dönüşme olasılığından dolayı yaygın etkisi olacaktır. Çalışmalarımızda geliştirdiğimiz ve piyasada satılan programlardan daha iyi sonuç aldığımız EMRE yazılımın ticarileştirilmesi ve patent alma gibi potansiyelleri de bulunmaktadır. Modelleme ve similasyon sonuçları doğrultusunda deneysel çalışmalara temel oluşturması amacıyla zaman kaybetmeden, özgün yeni aktif inhibitörleri önerme potansiyelleri bulunmaktadır. EMRE yazılımı ve EC-GA metodu ile elde edilecek sonuçların SCI tarafından taranan uluslararası dergide yayınlanması ve bunları ulusal ve uluslararası bildiri çıkma ihtimalinden dolayı gelecek vadeden çalışmalardır.

Bu Çalışma TÜBİTAK (105T396, 107T385) ve Erciyes Üniversitesi BAP tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar:

1. Tomasz P., Jerzy L., Mark T. C. *Springer*, 2010.
2. Klebe, G. "Comparative Molecular Similarity Indices: Comsia." 3d Qsar In Drug Design, Kubinyi, H.; Folkers, G.; Martin, Y. C. (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Great Britain, 3, 87, 1998; Cramer, R.; Patterson, D.; Bunce, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 5959,1988. Klebe, G. *Perspect. Drug Discovery,* 12, 87. 1998
3. Hopfinger A.J., Wang S., Tokarski S., Jin B., Albuquerque M., Madhav J., Duraiswami C. *J Am Chem Soc.*, 119, 10509-10524, 1997.
4. Sarıpınar E., Geçen N., Şahin K., Yanmaz E. *Eur J Med Chem.*, , 45, 4157-4168, 2010.
5. Şahin K., Sarıpınar E., Yanmaz E., Geçen N. *Environ Res*, SAR and QSAR in *Environmental Research*, 22, 2010; 217–238, 2011.
6. Geçen N., Sarıpınar E., Yanmaz E., Şahin K. *J Mol Model*, 18, 65–82, 2012; Nazmiye G., Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2010.
7. Yanmaz E., Sarıpınar E., Şahin K., Gecen N., Copur F. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19, 2199–2210, 2011.
8. L. Akyüz, Sarıpınar E., Kaya E., E.Yanmaz, *Enviramental Research*, 409-433, 2012.
9. Akyüz L., Sarıpınar E. Conformation Depends on 4D-QSAR Analysis Using EC-GA Method: Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction of TIBOs as Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry, DOI:10.3109/14756366.2012.684051,2013.
10. Gomeni R., Bani M., D'Angeli C., Corsi M., Bye A. *J Pharm Sci.*, 13, 261-270, 2001.
11. Saripinar E., Guzel Y., Patat S., Akcamur Y., Dimoglu A.S. *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 46, 824-828, 1996.
12. Bersuker I.B., Bahceci S., Boggs J.E. *J Chem Inf Comput Sci*, 40, 1363–1376, 2000.
13. J. Devillers, Principles of QSAR and Drug Design 1, genetic Algorithms İn Molecular Modeling, Academic Pr Inc, San Diego, 1-34, 1996]
14. http://www.tubitak.gov.tr/tubitak_content_files/vizyon2023/kimya/kimya_son_surum.pdf; http://www.tubitak.gov.tr/tubitak_content_files/vizyon2023/Vizyon2023_Strateji_Belgesi.pdf

Antikanser ajanlar olarak kullanılan Palladyum (II) bileşiklerinin moleküler özelliklerinin in vitro incelenmesi

Zelal Adiguzel[1], Tarik Baykal[1],Omer Kacar[1], Didem Karakaş[2], Muge Serhatli[1] , Engin Ulukaya[2], Veysel T.Yilmaz[3], Ceyda Acilan[1]

[1] *TÜBİTAK, Marmara Araştırma Merkezi, Genetik Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü, 41470, Gebze, Kocaeli / Türkiye*

[2] *Uludağ,Üniversitesi Tıp Fakültesi,Tıbbi Biyokimya Bölümü, Bursa, Türkiye*

[3] *Uludağ,Üniversitesi, Fen ve Sanat Fakültesi, Kimya Bölümü, Bursa, Türkiye*

Kanser, tüm dünyada ciddi sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır ve her yıl milyonlarca insan bu sebeple hayatını kaybetmektedir. Kansere karşı savaşta kemoterapi, geniş kullanım alanı bulan ve çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılan etkili bir terapi yöntemidir ancak kanser tedavisi için getirilen çözümlerin halen memnun edici seviyelerde olmayışı, yeni tedavi edici moleküllere ve stratejilere ihtiyacı beraberinde getirmektedir. Bu sebeple, değişik aday ilaç molekülleri test edilmekte ve paladyum bileşiklerini de içeren metal temelli ilaçlar, kansere karşı ilaç adayları arasında yer almaktadır. Kemoterapötik ajanlar arasında, metal bazlı ilaçlar sadece kanser patolojisinde etkili olmakla kalmayıp, aynı zamanda diğer antineoplastik ajanlarla birlikte kullanımda da etkili sonuçlar vermektedir. Antikanser ilaçların mekanizmasında ve sitotoksisitesinde, DNA'ya bağlanma özellikleri ve metal komplekslerinin DNA oligonükleotidleri ile yaptıkları çapraz bağlar önemli faktörlerdir. Yeni kemoterapik ilaç araştırmalarında, yeni bir molekül olan [Pd(sac)(terpy)](sac)•4H(2)O (sac = saccharinate, and terpy = 2,2':6',2"-terpyridine) yakın geçmişte karakterize edilmiş olup ve meme kanserine karşı etkili bir ajan olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, bu molekülün sitotoksik etkisi; meme kanseri, nöroblastoma, melanoma, epitelyal, gliomal ve serviks kanserini içeren birden çok kanser hücre hattında incelendi. Ayrıca hücre ölüm mekanizmasının büyük oranda apoptotik yolaklar dolayısı ile olduğu, canlı hücre mikroskopisinde hücre küçülmesi, membran bleblenmesi ve floresan mikroskopisinde DNA kondensasyonu, fragmentasyonu ve agaroz jel elektroforezi ile gösterildi. Bu ajana cevap nedeniyle meydana gelen moleküler değişiklikleri anlamak amacı ile meme kanseri hücrelerinde nano LC-MS/MS analizi yapıldı. Sonuçlarımıza göre, bu ilacın hücrelerde kullanımından sonra birçok yolağın etkilendiği; DNA tamir mekanizması, apoptoz, oksidatif stress, enerji metabolizması, protein katlanması, hücredışı

matriks, mRNA ve DNA'ya bağlanan proteinler ve pürin biyosentezi proteinlerini kapsayan 163 adet anlatımı değişen protein olduğu gösterildi.

Ayrıca yeni sentezlemiş olduğumuz bir Paladyum(II) bileşiğinin de ([PdCl(terpy)](sac)·2H2O), kanser tedavisindeki etkinliği analiz edildi. Bu paladyum bileşiğinin sitotoksitesi 6 kanser hücre hattında analiz edildi. İlaç tedavisi ile meydana gelen hücre ölüm mekanizmalarının anlaşılması için iki farklı kanser hücre hattı olan MDA-435 ve HeLa seçilerek, Paladyum bileşiği ile işleme tabi tutulan hücrelerde kaspaz-3 aktivitesinin arttığı ve aynı zamanda DNA merdiveni oluşturduğu gözlendi. İlaç ile etkileşim sonrası hücrelerin mitotik indeksi ciddi oranda düştü. Yapılan morfolojik incelemede, apoptoza bağlı ölümü gösteren hücresel küçülme (shrinkage) ve kabacıklaşması (blebbing) gözlendi. Apoptoz yoluyla meydana gelen bu hücre ölümlerinde etkili olan molekülün anlaşılabilmesi için, apoptotik ölüm molekül adayları olan p53 ve kaspaz-3 siRNA gen susturma tekniğiyle susturuldu. Sonuçlarımız, apoptotik ölümün bu moleküllerden bağımsız olarak veya bu moleküllerin yokluğunda alternatif yolakların aktive olmasıyla, kontrolle paralel seviyelerde geçekleştiğini gösterdi.

Jenerik İlaçta AR-GE ve Genel Jenerik AR-GE Vizyonu

Dr. Tambay Taşkın

Farmakoloji Uzmanı (TUS) – Toksikolog (PhD) – Eczacı (BS)
TPharma Danışmanlık

Süreç, portfolio yönetiminin koordinasyonunda jenerik AR-GE projelerinin seçimi ile başlar. Bu projelerin onaylanması, maddi olmayan – düşünsel varlıktan (intangible asset) maddi varlığa (tangible asset) gidişte, projelerin fizibileteleri doğrultusunda gelişeceği tahminine dayalıdır. Portfolyo, inovatör ve jenerik tüm ilaç firmaları için yeni kan demektir. Projelerin onaylanması pazar araştırmaları ve tıbbi eğilimlerin yanısıra iki ayrı çalışmayı gerektirir; finansal fizibilite ve teknik fizibilite. Proje seçimi yalnızca finans ve teknik perspektiften bakılan bir olgu değildir. Geliştirilecek tıbbi ürün, hastalık prevalansı, tedavi alanlarında yer alan mevcut tedaviler, mortalite istatistikleri ve hasta gereksinimleri açısından dikkatlice değerlendirilmeli ve bu alanlardaki boşlukları karşılıyor olmalıdır.

Türkiye' de mortalite nedenleri arasında koroner kalp hastalığı birinci sırada yerini korumaktadır. İkinci sırada inme, ve üçüncü olarak ta yüksek sigara kullanımı ile uyumlu kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) yer almaktadır. Jenerik ilaç geliştirme, yerli üreticilerin finansal ve teknik konuların yanısıra yeni ürünlerin ülkemizdeki patentlerinin de öncelikli olarak gözetilmesini gerektiren bir konu olduğundan, üçüncü sırada yer alan bir tıbbi problem için bile ürün geliştirmek artık kolay bir olgu gibi gözükmemektedir. Bir müstahzarın kuru toz inhalerini uygulamak için kullanılan apereyden, sert kapsülün yapı taşını oluşturan polimer içindeki su oranına kadar farmasötik patentler, yerli firmaların önünde büyük bir engel oluşturmaya giderek artan oranda devam etmektedir. IMS satış rakamları, Ekim 2012 MAT üzerinden, ülkemizde en çok para harcanan ürünün bir monoklonal antikor olduğunu (trastuzumab) göstermektedir. Bu da geliştirilmesi zor jenerik ve biyobenzer projelerin pazar dinamiklerinde ne denli önemli bir rol oynayabileceğini göstermesi açısından anlamlıdır. Jenerik veya biyobenzer bir alternatifin olmayışı, bir ürünü kutu bazında değil ama, harcanan para bazında ne denli önemli bir konuma çıkardığı artan oranda netleşmektedir. Trastuzumab yalnızca 156 bin kutu satmasına rağmen, 71 milyon $ ile Türkiye' nin kamu maliyesine en çok para ödettiren birinci ürünü konumuna çıkmıştır. Bilindiği gibi meme kanseri ülkemizde mortalite nedenleri arasından 15. sırada yer almakta bu hastalığın bazı formlarının (HER-2 aşırı ekspresyonlu) tedavisi için kullanılan trastuzumab ise 1 numaralı ürün olarak IMS sırasını korumaktadır. Tiotropium kuru toz inhaler içeren bir müstahzar, KOAH'ın önemli bir akciğer problemi olarak 3. sırada yer aldığı ülkemizde, 2. sırada en çok satışı yapılan ürün olarak yer almaktadır. Bu durum hastalık prevalansı ile daha iyi örtüşse de geliştirilmesi zor bir jenerik olduğundan eşdeğer alternatif henüz ortada gözükmemektedir.

Türkiye ilaç pazarı 2012 yılı itibariyle 8.4 milyar $' lık bir hacme sahiptir. 2023 projeksiyonu 22 milyar $ olarak tahmin edilmektedir. Bu pazarda "J" segmenti olarak yer alan antibiyotikler 2006-2012 arası, 2001-2006 yılına kıyasla 2 kat daha düşük ortalama birleşik bir büyüme profili sergilemiştir. Bu da eskiden olduğu gibi ilaç firmalarının artık antibiyotik ağırlıklı portfolyolar üzerinde duramayacağını göstermiştir.

Jenerik ilaç geliştirme kararı kritik bir karardır. Yönetimi en üst düzeyde temsil eden bir imzayla sonuçlandırma niyetini ortaya koyar. Bu niyet, fikrisel bir varlıktan fiziki varlığa gidişte şirket kararlılığını ortaya koymaktadır. Hangi farmasötik form, hangi dozaj yitiliği, hangi pazarlar ve üretim alanları gibi kritik soruların cavaplandırıldığı iş planında detaylı bir şekilde irdelenir. Yeni ilaç geliştirmeye kıyasla maliyeti daha düşüktür. Bilindiği gibi yeni bir farmasötik müstahzarın etkinlik ve güvenliliklerinin gösterilmesi oldukça maliyetli bir süreç gerektirir. Jenerik ilaçlarda ise inovatör ürüne kıyasla tedavi edici etki indirekt olarak gösterilir; eşdeğer etkinliğin bir göstergesi olarak ilacın hedef organda etkili bir konsantrasyona ulaşması ve orada gereken sürede kalması gerekmektedir. Aynı etkin maddeyi aynı dozda içeren iki müstahzarın tedavi edici etkilerini kıyaslamanın iki yolu vardır; ABD'de Kefauver ve Harris adlı iki kongre üyesi, 1974 yılından önce yasalarında bir değişiklik yapmamış olsaydı, jenerik firmaların ürün geliştirirken inovatör firmanın yaptığı klinik çalışmaları tekrarlaması gerekecekti. Ancak yapılan bazı düzenlemelerle plazma düzeylerinin inovatör ilaca karşı ölçümlenmesinin terapötik etkiyi yordamak açısından fazlasıyla yeterli olduğunun anlaşılması ile, her iki ilaçtan birinin diğerinin yerine geçmesi kavramının test edilmesi yalnızca farmakokinetik değerlendirme ile mümkün hale gelmiştir. Bu kavram, tüm dünyada, düzenleyici sağlık otoritelerinin jenerik bir ürünün ruhsatında kullanılan biyoeşdeğerlik çalışmalarının esasını teşkil etmiştir. Herhangi bir bireyde jenerik bir ürün, inovatör ürüne kıyasla etki yerinde benzer bir plazma konsantrasyonu sağladığında, onunla eşdeğer bir tedavi edici etki gösterdiğini söylemek mümkündür. Bu şekilde elde edilen sonuçlarla yalnızca farmakokinetik verilerden hareketle klinik etkinlik çalışmaları yapılmadan da biyoeşdeğerlik kanıtına ulaşılmaktadır. Bu testler bir ilacın diğer bir ilaçla biyoeşdeğer olduğunu tescillemek adına Sağlık Bakanlığımız ve dünyadaki diğer tüm otoriteler tarafından kabul edilmektedir. İnovatör firmanın yeni bir molekülü ilaç haline getirmek için yaptığı klinik testler milyonlarca Amerikan Dolarına mal olmaktadır. Terapötik etkileri bu çalışmalarla enine boyuna karekterize edilen bu ilaçların jenerikleri için aynı test ve çalışmaları tekrar etmek gereksiz yere insan deneklerle çalışma yapmak ve ekonomik olarak dünya kaynaklarını anlamsızca israfı anlamını taşır.

Fizibilite için rijit olarak tanımlı bir metodu veya modeli yoktur. Ancak belli kriterlerle kıyaslayıp şu soruyu sormakla başlar: bu ürünü geliştirmeye değer mi? Bu sorunun en mekanistik cevabını Net Güncel Değer (Net Present Value) adlı ölçüt verecektir. Pozitif değer beklenen fazla getiri saglandığını, negatif ise yatırım performansının sıfır net güncel değeri ile beklenenden daha kötu olduğu anlamına gelir.

Türkiye, ilaç ihtiyacının değer olarak %51'ini ithalattan karşılamaktadır. Türkiye'de ilaç ithalatı 2006 yılında 3,04 milyar dolardan yıllık ortalama %9,1 artarak 2011 yılında 4,7 milyar $ düzeyine çıkmıştır. Buna karşılık ithalat hacmi yıllık ortalama %15 artarak 180 milyon kutudan 422 milyon kutuya yaklaşmıştır. Artan ithalattan dolayı, 2006 yılında 2,72 milyar $ olan cari açık 2011 yılında 4,13 milyar $'a ulaşmıştır. Bu da yerli üreticilerin karlılıktan öte ne denli bir sorumluluk yüklendiğini de göstermektedir. NPV' yi pozitifleştirmenin yolu dünya pazarlarına açılmak hastalık istatistikleriyle uyumlu tedavi alanlarına yönelmek, jenerik ve biyobenzer müstahzarlara odaklanmaktan geçmektedir. Bugün bu alanlara girebilmek, patentler, teknik zorluklar ve aşılabilir engellerin kararlılıkla üstesinden gelebilecek vasıflı ve deneyimli profesyonellerle mümkündür. Biyobenzer ilaçların geliştirilmesi bir zorunluluktur. Bunu yapabilmek dünya pazarlarında söz sahibi olmak demektir. Risk-yarar analizinin sürekli yapılmasını gerekli kılan zor projelerle jenerik üreticiler dünyada farklı bir yer sahibi olacaklardır.

Bilgisayar Ortamında İlaç Tasarımı

Burak Erman

Kimya ve Biyoloji Mühendisliği Bölümü, Koç Üniversitesi, İstanbul

Bilgisayar ortamında ilaç tasarımı, yenilikçi molekül bulma sürecinin ilk adımıdır. Bugün 'İlaç Evreni' olarak adlandırılan veri bankalarında 10^9 civarında küçük sanal molekül bulunmaktadır [1, 2]. Belirli bir hastalığa neden olan bir proteinin fonksiyonunu değiştirmek için o proteine bağlanacak bir molekülün, bu 10^9'luk molekül havuzundan seçilmesi gerekmektedir. Bu kadar çok sayıdaki molekül arasından yapılacak seçimin deneysel yol ile yapılamayacağı aşikardır. İlk adım, bilgisayar ortamında yapılan hesaplamalar ile bu havuzun, deneysel olarak incelenebilecek bir boyuta indirilmesidir. Konuşmada, kullanılabilecek sanal molekül kütüphaneleri ve bunlara erişim anlatılacak, özellikle bitki kaynaklı sekonder metabolit kütüphaneleri üzerinde durulacaktır. Son yıllarda hesaplamalı biyokimya ve biyoinformatik kuramlarındaki gelişmeler, bu hesapların hızlı ve güvenilir bir şekilde yapılabilmesini sağlamaktadır. Bu hesaplama yöntemleri kısaca tanıtılacak, örnekler verilecektir. Bu hesapların yapılabilmesi için, ilgili proteinin üç boyutlu yapısının hassas bir şekilde bilinmesi gerekmektedir. Bu yapılara Protein Data Bank veri bankasından ulaşılmaktadır. İlaç molekülünün protein üzerinde bağlanacağı bölgenin ya tanımlanmış olması, ya da biyoinformatik yöntemler yardımı ile tahmin edilmesi gerekmektedir. Proteinlerin aktif bölgelerini literatürden bulmak mümkündür. Allosterik etki yolu ile çalışan proteinlerde ise bağlanma bölgelerinin tayini güncel bir araştırma konusudur. Bu konuşmada bağlanma bölgelerinin tayini üzerinde durulacak, özellikle kanserde rol oynayan allosterik aktivasyon konusunda örnek verilecektir. Bilgisayar ortamında bulunan moleküllerin, deneylere geçmeden önce biyokimyasal özelliklerinin iyi anlaşılması ve karakterizasyonu gerekmektedir. Bağlanmayı güçlendirmek için aday moleküller üzerinde değişikliklerin yapılması, uygun takılar takılması gerekmektedir. Bu değişikliklerin hangi yöntemler ile yapılabileceği anlatılacaktır. Bilgisayar ortamında molekül tasarımı bu aşamada son bulmaktadır. Molekülün ürün haline dönüştürülmesi için, bulunan moleküllerin sentezlenmesi, in vitro ve in vivo deneylerle sistem üzerinde incelenmesi, hayvan modelleri ile sınanması, gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra klinik öncsi ve klinik deney fazlarına geçilmesi gerekmektedir.

Bilgisayar ortamında bulunan molekülün bir ürün haline dönüştürülmesi düşünüldüğünde, bilgisayar ortamında bulunan molekülün gerekli olduğu, ancak kendi başına hiçbir gerçek değeri olmadığı aşikardır. Ürüne dönüşecek bir molekül ancak geniş disiplinlerarası bir çalışma

süreci sonucu elde edilebilir. Devlet teşvik politikaları, önceliklendirilmiş pazara erişim stratejileri, teşvikler, rekabetçi düzenlemeler bu sürecin birincil itici gücünü oluşturur. Son yirmi yılda üç ülke, Güney Kore, Singapur ve İrlanda ilaç Ar-Ge alanında büyük atılımlar yapmıştır. Güney Kore 1998 yılında biyoteknoloji alanında stratejik plan hazırlanmış, ulusal biyoteknoloji girişimlerini yapılandırmıştır. Güney Kore hükümetleri biyoteknoloji alanında Ar-Ge'yi geliştirmek için günümüze kadar 5,5 milyar $ yatırım yapmıştır. Güney Kore'de 1999 yılından bugüne kadar 15 yeni molekül keşfedilmiştir. Singapur'da, 2000 yılında hükümet desteği ile Biyomedikal Girişimi kurulmuştur, altyapı ve işbirlikleri geliştirilmiş, Ar-Ge odaklı Biopolis kurulmuş, devlet destekli girişim sermayesi fonu oluşturulmuştur. Sonraki dönemlerde temel ve klinik araştırma yetkinlikleri geliştirilmiştir. 2004 yılında Singapur biyomedikal bilimler sektörünün üretim çıktısı 25 milyar dolara çıkmıştır. İrlanda, ilaç ve biyoteknoloji sektörlerini stratejik açıdan önceliklendirmiş, pazara erişim ve teşvikler konusunda rekabetçi düzenlemeler yapılmıştır. Bugün dünyanın en çok satan 12 ilacının 5'i İrlanda'da üretilmekte, Avrupa'daki her 5 ilaç sektörü istihdamının 2'si İrlanda'da gerçekleşmekte, GSYİH'nin %11'ini ilaç sektörü oluşturmakta ve toplam ihracatın %50'den fazlası ilaç sektörü tarafından yapılmaktadır. İrlanda dünyadaki en büyük net ilaç ihracatçısıdır (3). Türkiye İlaç sektörü Ar-Ge alanında, özgün molekül geliştirme ve ilaç biyoteknolojisi alanında dünyada rekabetçi bir konumda değildir. Yetersiz devlet destekleri, önceliklendirilmemiş pazara erişim ve teşvikler, yetersiz rekabetçi düzenlemeler bir nedendir. Bilim ve teknoloji açısından ise, üniversiteler başta olmak üzere ilgili tüm kurumlar, ciddi bir bilgi birikimine rağmen, bir iki istisna haricinde, dünya ilaç teknolojisi sahasında 'oyuncu' değil de 'seyirci' konumunda kalmıştır. Bilgi birikiminin oluştuğu değişik üniversiteler arasında işbirlikleri oluşmamış, mükemmeliyet merkezleri kurulmamıştır. Hiçbir zaman bir takım anlayışı oluşmamıştır. Ürüne dönüşebilecek bir molekül yok ise, kimyager de klinisyen de en iyi durumda, yabancı ilaç şirketlerine servis veren eleman konumunda kalacaktır. Hastalığı, proteini tanımlayacak ve gerekçelendirecek olan klinisyen ve sentezi yapacak kimyager ve olanakları yok ise, bilgisayar ortamında bulunan moleküller sanal yapılar olmaktan ileri gidemeyecektir. Bunların hepsi olsa bile, pazara erişim mekanizmaları yok ise süreç yine yarım kalacaktır. Kısacası, ürüne dönüşecek molekül tasarımı çok disiplinli bir takım çalışmasını gerektirmektedir. Bu elemanlardan herhangi birinin aksaması, sürecin başarısızlığı demek olacaktır. Konuşmada, bizleri ilgilendiren bu darboğazların aşılması için başlatılan çalışmalar da anlatılacaktır.

Kaynaklar:

1. Nguyen, K.T., et al. *Chemmedchem*, 4(11): p. 1803-1805, 2009.
2. Blum, L.C. and Reymond J.L. *Journal of the American Chemical Society*, 131(25): p. 8732, 2009.
3. Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği Türkiye İlaç Sektörü Vizyon 2023 Raporu.

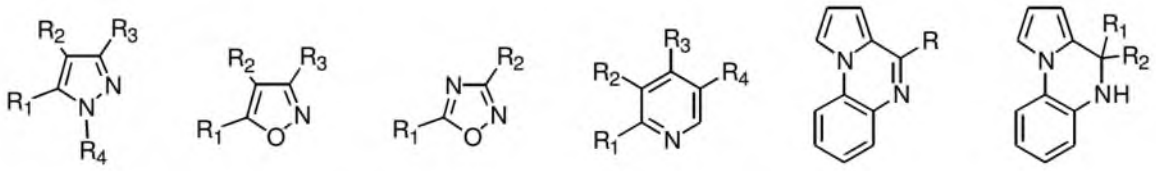
Yeni Metotlarla Potansiyel Biyolojik Aktiviteleri Olan Pirazol, İzoksazol, Oksadiazol, Piridin ve Pirolokinoksalin Türevlerinin Sentezi

Metin Zora

Orta Doğu Teknik Üniversitesi,Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 06800 ANKARA

zora@metu.edu.tr

Pirazol, izoksazol, oksadiazol, piridin ve pirolokinoksalin türevleri antiülser, antifungal, antihiperglisemik, anti-alzheimer, antilösemik ve anti-kanser aktivitesi gösteren bileşiklerin tasarım ve sentezinde önemli bir yere sahiptir. Bu heterosiklik moleküllerin sentezi için birçok metot olmasına rağmen bu bileşiklerin sahip oldukları geniş biyolojik ve tıbbi aktivitelerinden dolayı bu tür sistemleri üretecek basit ve uygulanabilir yeni metotların geliştirilmesi büyük önem arzetmektedir. Son zamanlarda asetilenik karbonil bileşikleri ve bunların elektrofilik halkalaşmaları organik sentezlerde önemli bir yer teşkil etmiştir. Bu çalışmada asetilenik aldehit ve keton bileşiklerinden hazırlanan hidrazon ve *N*-proparjilik β-enaminon türevleri uygun reaktiflerle elektrofilik halkalaşma tepkimelerine sokularak yüksek verimlerle pirazol ve piridin bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen iyotpirazol ve iyotpiridin türevleri önemli bileşikler olup metal kenetlenme tepkimeleri ile çok değişik türevlere de kolayca dönüştürülebilmektedir. Asetilenik karbonil bileşiklerinin amidoksim türevleri ile tepkimeleri de araştırılmış ve bu tepkimelerin uygun koşullarda yüksek verimlerle oksadiazol ve izoksazol türevlerini ürettiği bulunmuştur. Çalışmalarımız bu tepkimelerin bazik ortamda oksadiazol bileşiklerini verirken asidik ortamda izoksazol türevlerini ürettiğini göstermiştir. Son çalışmalarımız 1-(2-aminofenil)pirol bileşiklerinin uygun Lewis asit katalizörü varlığında aldehit ve ketonlarla tepkimeye sokulduklarında pirolokinoksalin ve dihidropirolokinoksalin türevlerini ürettiğini göstermiştir. Bu tepkimelerle kompleks izokinolino-pirolokinoksalin ve benzooksazepino-pirolokinoksalin halka sistemleri de başarıyla sentezlenmiştir. Bu sunumda deneysel bulgular tepkimelerin kapsam ve mekanizmalarıyla birlikte detaylı olarak tartışılacaktır.



pirazol izoksazol oksadiazol piridin pirolokinoksalin dihidropirolo-kinoksalin

Yeni İlaç Salım Sistemlerinin Geliştirilmesi

Dr. Ali Türkyılmaz

GİRİŞ

İdeal ilaç tedavisinde, ilacın hedef dokuya doğrudan, istenen süre ve konsantrasyonda ulaşması ve istenen etkiyi göstermesi istenir.

Bu amaçla son 20 yıldır çeşitli multipartiküler sistemler, biyobozunur polimerler, parçalanmayan hız kontrollü ilaç salım sistemleri gibi yeni ilaç salım sistemleri geliştirilmiştir.

FARMASÖTİK İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

Farmasötik ilaç salım sistemleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

Çözeltiler, Enjeksiyonluk İlaç Şekilleri, Göz (oküler), Burun (nazal) ve Kulağa (otik) Uygulanan İlaç Şekilleri, Rektal ve Vajinal Supozituarlar, Merhemler, Kremler, Jeller ve Patlar, Süspansiyonlar, Emülsiyonlar, Aerosol Sistemler ve Kuru toz İnhalasyon ürünleri (DPI), Transdermal Sistemler, İmplantlar, Radyofarmasötikler, Mikropartiküler Sistemler, Tozlar, Granüller ve Mikropelletler, Sert ve Yumuşak Jelatin Kapsüller, Tabletler.

- **ÇÖZELTİLER**

Sıvı dozaj şekilleridir. Bir veya daha fazla etkin madde çözücü içerisinde çözünmüş olarak bulunur. Berrak ve tek fazlı sistemlerdir. Şuruplar ve eliksirler bunlara örnek olarak verilebilir.

- **ENJEKSİYONLUK İLAÇ ŞEKİLLERİ**

Enjeksiyonluk çözeltiler ve infüzyon çözeltileri örnek olarak verilebilir. I.M., I.V., I.A., S.C. veya I.C. olarak uygulanabilirler.

- **GÖZE UYGULANAN (OKÜLER) İLAÇ ŞEKİLLERİ**

Oküler biyoyararlanım hızlı oküler koruyucu mekanizmalar, nasolakrimal drenaj, gözden dökülme ve lakrimasyon gibi sebeplerden dolayı çok düşüktür (%1-7). Göz damlaları, yarı katı dozaj şekilleri ve kat dozaj şekilleri mevcuttur.

- **BURUN (NASAL) VE KULAĞA (OTİK) UYGULANAN İLAÇ ŞEKİLLERİ**

Damla, spreyler, tozlar, jel, krem ve merhemlerdir.

- **REKTAL VE VAJİNAL SUPOZİTUVARLAR**

Farklı ağırlık ve şekilde rektum vajina ve üretra gibi vücut boşluklarına uygulanmak üzere hazırlanan vücut sıvılarında eriyen yumuşayan veya çözünen katı preparatlardır.
Hemoroit, Analjezik, Romatizma, Kardiovasküler, Antiemetik amaçlı kullanılırlar.

- **YARI KATI İLAÇ ŞEKİLLERİ**

Yağ/su veya su/yağ fazlarından oluşan yar katı sistemlerdir. Merhem (pomad), kremler, patlar ve jeller örnek olarak verilebilir.

- **SÜSPANSİYONLAR**

Katı ilaç partiküllerinin çözünmedikleri bir sıvıda tekdüze dispersiyonlardır. Partikül boyutu 0.5 um-100 um arasındadır. Yağlı veya sulu bir ortam kullanılabilir. Kullanılacağı zaman sıvı ortamla karıştırılabilir. Homojen görünümlü hetereojen sistemlerdir.

- **EMÜLSİYONLAR**

Sıvı damlacıkların başka bir sıvı içinde dağılması ile oluşan heterojen sistemlerdir. Yağ/su, Su/yağ, Yağ/Su/Yağ veya Su/Yağ/Su şeklinde hazırlanabilirler. Partikül buyutu dağılımı 10-100 μm arasında olduğunda mikroemülsiyon, 100 μm < makroemülsiyonlar adı verilir.

- **AEROSOL VE KURU TOZ INHALASYONLAR**

Sıvı yada katı partiküllerin bir gaz ortamında kolloidal boyutta dağılması ile oluşan dispers sistemlerdir. İtici gaz yada itici gaz-çözücü karışımda çözünmüş dağılmış ya da emülsifiye haldeki etkin maddenin oral topikal veya vücut boşluklarına uygulanması amaçlanan dozaj formudur.

- **TRANSDERMAL SİSTEMLER**

Çeşitli boyutlardaki bantlar halinde üretilen, cilt üzerinden ve difüzyon ile sistemik dolaşıma veya lokal olarak ilaç salgılayan sistemlerdir. Derinin stratum korneum tabakası geçiş hızını ayarlar. Etkin madde karaciğere uğramadığında ilk geçiş etkisi ortadan kalkmış olur. Hasta uyuncu yüksektir. Salım istendiği anda kesilebilir.Sistem Komponentleri polimer matriks, etkin madde, permeabilite artırıcılar ve diğer maddelerden oluşur.

- **İMPLANTLAR**

Depo etkili tabletlerdir. Vücut boşluklarına subkütan olarak yerleştirilen küçük çubuk veya oval şekilli çok saf halde etkin madde içeren steril olarak hazırlanan tabletlerdir. Genellikle steroid yapılı etkin maddelerin formülasyonunda ve hormon içeren depo preparatların üretiminde kullanılır. Bu implantlarda silikon ya da Hydron® polimerleri kullanılmaktadır.

- **RADYOFARMASÖTİKLER**

Tanı veya tedavi amacı ile kullanılan yapısında **radyonüklit** içeren ilaçlardır. Görüntüleme yapılacak organa lokalize olan ilaç seçilir. Uygun bir rayonüklit ilaca bağlanır **(işaretleme = labelling)** yayılan radyasyon dedekte edilir ve **gama kameralar** ile görüntüye dönüştürülür.

- **MİKROPARTİKÜLER SİSTEMLER**

Mikrokapsüller (1 - 2000µm): Etkin madde çekirdeğinin polimerik bir kaplama ile çeperlenmesi ile elde edilen sistemlerdir. Kimyasal *(yüzeyler arası polimerziasyon, in-situ polimerizasyon),* Fizikokimyasal *(Koaservasyon, Kompleks emülsiyon)* veya Mekanik *(Wurster, Püskürterek kurutma, Vakumda kaplama)* yöntemlerle elde edilir.

Mikroküreler (1 - 1000 µm): Monolitik mikro taşıyıcılardır. Kontrollü Salım sağlarlar. Mikrokapsül üretiminde kullanılan yöntemlerle üretilirler.

Mikrosüngerler (5 - 300 µm): Polimer esaslı ve genellikle topikal uygulanan stabil yapıda çok gözenekli multipartiküler taşıyıcılardır. 25-30 µm'nin altında olanlar elle hissedilmez.

Gözeneklerinin küçük olması nedeniyle bakterilerin giremediği steril yapılar olarak da tanımlanırlar. Partikül büyüklükleri nedeniyle stratum korneum tabakasından geçemezler ve etkin maddenin zamanla salınmasını sağlarlar. Polimerizasyon yöntemi ile hazırlanırlar.

Lipozomlar: 0.02-3.5 um çapında küresel veziküllerdir. Fosfolipit yapısındadır. Yağ tabakasında lipofilik, su tabakasında ise hidrofilik ilaçlar tutunur.

Niozomlar: İyonik olmayan yüzey etkin maddelerden hazırlanan tek veya çok tabakalı, tabakalar arasında sulu faz olan lipozom benzeri veziküllerdir.

- **TOZLAR, GRANÜLLER VE MİKROPELLETLER**

Tozlar: Etkin madde ve yardımcı maddeler ile karıştırılarak bitmiş ürün elde edilir.

Saşe halinde formüle edilebilir.

Granül: Toz karışımın granülasyon işleminden sonra partikül boyutunun arttırılması sonucunda elde edilir.

Mikropellet: Partikül boyutu genellikle 0.5-1.5 mm arasında değişen küresel formda katı dozaj şekilleridir.

- **SERT VE YUMUŞAK JELATİN KAPSÜLLER**

Sert Jelatin Kapsüller: Kapak ve gövdeden oluşurlar. Jelatin veya HPMC'den yapılan kapsüller kullanılmaktadır.

Yumuşak Kapsül: Tek parçalı ve esnektirler. Sıvı bir içeriğin jelatin duvarı ile çerçevelenmesi ile oluşur.

- **TABLETLER**

0.1 mg ile 1000 mg arasında etkin madde taşıyabilir. Toz karışımlarının sıkıştırılması ile şekillendirilen dozaj formlarıdır. Tablet, Kaplı tablet, Efervesan tablet, Bukkal ve dilaltı tabletler, Çiğneme tabletleri ve Çok tabakalı tabletler şeklinde hazırlanabilirler. Direk baskı, Yaş granülasyon veya Kuru granülasyon metotları ile üretilirler.

- **FARKLI FARMASÖTİK İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ**

Farmasötik ilaç şekilleri salım sistemlerine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler.

- Oral Kontrollü Salım Sistemleri
- Hedeflendirilmiş İlaç Şekilleri
- Hidrojeller (Akıllı Polimerler)
- Oral Filmler
- Medikal Sakızlar

ORAL KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİ

Taşıdıkları ilacı istenilen hız ve sürede salabilen dozaj şekilleridir. Etkin maddenin plazma düzeyinin belirlenen süre sabit kalması, düşük dozlarla tedavi sağlanabilmesi dolayısıyla etkin maddenin yan ve toksik etkilerinin azalması, In vivo yarılanma ömrü kısa olan etkin maddelerin parçalanmasının önlenmesi ve yarılanma ömrünün uzaması, hedeflendirilebilmesi, hastaların yaşam kalitesinin artması ve hasta bakımının kolaylaşması gibi üstünlükleri vardır.

Aşağıdaki şekilde sınıflandırılırlar.

Geciktirilmiş salım sistemleri (Delayed release systems): Genellikle enterik tabletler veya tekrarlanan dozlama sistemleri (repeat action systems)

Uzatılmış salım sistemleri (Extended release systems)

a. Kontrollü salım sistemleri (controlled release systems)
b. Sürekli salım sistemleri (sustained release systems)

Midede Alıkonulan İlaç Şekilleri: Uzatılmış salım yaparlar. Dört başlık altında incelenirler.

1. Biyoadezif ilaç taşıyıcı sistemler: Mide yüzeyine yapışarak uzatılmış salım sağlarlar.Genellikle Carbopol, policarbofil gibi polimerler kullanılır.

2. Büyüklüğü artan sistemler: Büyüklüğü artarak mideden boşalma süresini uzatırlar. Katlı geometrik şekle sahip midede açılabilen sistemler, gaz oluşumuna bağlı olarak genişleyen sistemler ve yardımcı maddelerin şişmesi ile genişleyen sistemler şeklinde hazırlanabilmektedirler.

3. Dansite kontrollü sistemler: Yüksek dansiteli sistemler, düşük dansiteli sistemler (yüzen sistemler), şişmeye bağlı olarak elde edilen düşük dansite ile yüzen ilaç şekilleri (HBS) veya mide mukozasında bariyer oluşturan sistemler şeklinde hazırlanabilirler.

4. Farklı Sistemler: Manyetik sistemler

HEDEFLENDİRİLMİŞ İLAÇ ŞEKİLLERİ

Etkin maddeler biyofarmasötik, farmakokinetik, farmakodinamik ve klinik problemler nedeniyle hedeflendirilmiş ilaç şekilleri ile hazırlanmaktadır.

Pasif Hedeflendirme: IV enjeksiyondan sonra taşıyıcının doğal olarak hedeflenmesi, organ, doku ve hücreye yerleşmesidir. Nanometrik boyutlarda (~100 nm) ilaç veriliş sistemleri kullanılır (makromoleküler konjugatlar, Liposomal enkapsülasyon, PEGilasyon (stealth liposomes)) İlaç taşıyıcı sistemin partikül buyutu, yüzey yükü, yüzey hidrofobisitesi ve veriliş yoluna göre lokalizasyon bölgesi belirlenir.

Aktif Hedeflendirme: Mikropartiküler sistemlerin RES'de toplanmaması, ancak doğal dağılım modelinin değiştirilmesi sonucu spesifik hücrelere, dokulara ya da organlara yönlendirilmesi esasına dayanır. Sistemde ya doğrudan doğruya etkin maddeye ya da etkin maddeyi taşıyan taşıyıcıya bağlı hedefleyici bir madde bulunmaktadır. Manyetik, ultrasonik ve Ligand-reseptör aracılı hedeflendirme olmak üzere üç ana başlık altında incelenmektedir.

(a) **Manyetik Hedeflendirme:** Manyetik partiküller manyetik alan kullanılarak belirli bir bölgeye hedeflendirilebilir, o bölgede uzun süre kalması sağlanabilir. Manyetik hedeflendirmede magnetit içeren mikropartiküler sistemler, levhalar (slab) (ferrofluid=ferrozoferri oksit) ve yarıküreler (mıknatıs) kullanılabilmektedir.

(b) **Ultrasonik Hedeflendirme:** Dalga frekansı > 20kHz olan seslerle ultrasonik dalga kontrollü sistemlerde biyolojik olarak aşınan veya aşınmayan polimerler ilaç taşıyıcısı olarak kullanılırlar.

(c) **Ligand-Reseptör Aracılı Hedeflendirme:** Seçilen hücrenin (örn. Kanser hücresi) reseptörüne yüksek afinite gösterebilecek spesifik ligandlar içeren (Ab, Fab, peptid, protein, hormon) Lipozom, ilaç-polimer konjugatları gibi ilaç veriliş sistemleridir.

HİDROJELLER (AKILLI POLİMERLER)

Çift bağlı polimerlerden oluşan üç boyutlu elastik bir ağ yapısında ve suda çözünebilir özelliktedir. Farklı uyaranlarla uyarıldığında hacminin bin katına kadar hacim değişikliğine uğrayabilmektedir. Uyarıcı olarak ortamın pH'sı, iyonik kuvvet, sıcaklık, ışık, dış elektrik alan olabilmektedir.

Kullanım Alanları: İlaç salımı ve doku dejenerasyonunda, yapay kaslarda, mikro vanalar ve mikro akışkanlık denetleyiciler gibi mikro-elektro-mekanik-sistem (MEMS) aletlerinde, Kontakt lens, biyosensörler için membran yapay kalp ve yapay deri materyallerinde, Moleküler ayırma sistemleri ve jel bazlı hareketlendiricilerde kullanılmaktadır.

Sıcaklık hassas polimerler: poli-izopropilakrilamid, polivinilmetileter

pH hassas polimerler:poli (akrilik asit)-poli(metakrilik asit) kopolimeri

Işığa hassas polimerler:azobenzen, spiropiran ve trifenil metan

Manyetik alana hassas polimerler: ferromanyetik madde yerleştirilmiş etilenvinilasetat

ORAL FİLMLER (Orodispersible Films, Thin Films)

Oral filmler, esnek yapıda, genellikle pul boyutlarında, hızlı çözünen ve diğer oral ilaç şekillerine göre hasta uyuncu daha yüksek olan ilaç şekilleridir. Ağızdan emilim sağlanacağı için etkin maddenin ilk geçiş etkisine uğramadan direkt kan dolaşımına karışmasını sağlar.

Kullanılan Polimerler: Selüloz ve türevleri, PVP, CMC, PVA, PEG, xanthan gum ve TEC gibi plastikleştiriciler olabilmektedir.

Genel üretim yöntemleri: Solvent uçurma, Hot-melt extrusion, Katı dispersiyon ekstrüzyon, Baskı (Flexography techn.) tekniği olabilmektedir.

MEDİKAL SAKIZLAR

Oral absorbsiyonu olan ve suda çözünen etkin maddeler için alternatif bir veriliş yoludur. Avantajları kullanım kolaylığı, sadece etkin maddenin vücuda alınmasıdır. Dondurma-öğütme ve Hot-melt yöntemleri ile üretilmektedir. Direkt baskı yapılabilecek hazır sakız bazları da bulunmaktadır. (Pharmagum®, Health in Gum®)

Kullanım Alanları:İmmün sistem sitimulanları, Enerji vericiler, Ağız/Diş sağlığı ürünleri, Mide bulantısı giderciler, Prebiyotikler, Sindirim kolaylaştırıcılar, Sakinleştiriciler, Vitamin, Soğuk algınlığı ürünleri, Kilo kontrol ürünleri, Araç/yol tutmalarında

GELİŞTİRME AŞAMASINDA OLAN FARMASÖTİK İLAÇ ŞEKİLLERİ

- $scCO_2$ Kullanılan İlaç Şekilleri
- Karbon Nanotüpleri
- Silindirik Miseller (cochleat)
- Kuantum Noktacıkları (Q)
- DQAzom

KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN ORAL İLAÇ VERİLİŞ SİSTEMLERİ

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle IV yolla verilmektedir. Ancak bu veriliş yolunda;

– Sitotoksik madde yüksek konsantrasyonda sağlıklı hücrelere verilmekte ve hücre ölümlerine neden olmaktadır.

– Hasta uyuncu zayıfıtır. Bu nedenle son zamanlarda antikanser tedavisinde oral ilaç şekillerii çok daha fazla tercih edilmektedir.

– Oral veriliş sistemleri hasta uyuncunun yüksek olması ve kullanım kolaylığı gibi nedenlerle sıklıkla tercih edilen sistemlerdir. Ancak bu veriliş yolunda etkin maddenin zayıf çözünmesi, emilimi ve düşük stabilitesi gibi sakıncalar bulunmaktadır. Bu amaçla kanser tedavisinde kullanılmak üzere yeni oral ilaç şekilleri geliştirilmektedir.

Polimerik nanopartiküller (Poly(alkyl cyanoacrylates) (PACA), Kitozan-PLA, PLGA nanopartikülleri.),

Miseller bazlı sistemler (-β-PLGA miselleri),

Dendrimerler (Poliamidoamin(PAMAM) dendrimerleri),

Fosfolipit ve Lipit Bazlı Sistemler (Self emulsifier syst (SEDDS)) (a-tokoferol+propilen glikol+sodyum deoksikolat+cremofor RH 40 karışımı Paklitaksel oral BY artırmıştır.)

Katı-sıvı nanopartiküller ve lipidik nanokapsüller: Suda az çözünen API'lerde çok kullanılmakta ve biyoyararlanımı artırdığı bilinmektedir. Örnek: Twen 80 ve Pluronik F68.

BİYOTEKNOLOJİ ÜRÜNLERİ

Biyoteknoloji canlı sistemleri ve biyolojik süreçleri kullanarak yararlı ürünler üretmek ve sorunları çözmek üzere geliştirilmiş teknikler bütünüdür.

Peptid/Protein Yapıda İlaçlar: Büyük molekül ağırlığına sahip, dayanıksız, kolay metabolize olan ve zor absorblanan etkin maddelerdir.

Monoklonal antikorlar: İmmunglobulin G yapısında glikoproteinlerdir. Tanı, tedavi, saflaştırma amaçlı kullanılır.

Rekombinant DNA Teknolojisi ürünleri: Bir canlı genlerini diğer bir canlıya aktararak istenilen gen ürününü in vitro koşullarda bakteri, maya,hayvan hücrelerinde üretilmesidir.

Peptidomimetikler: Makromoleküllerin biyolojik etkinlik gösteren küçük peptit bölgesini esas alarak geliştirilen sentetik farmasötik kimya ürünleridir.

Kaynaklar:

1. Mazzaferro S, Bouchemal K, Ponchel G. *Drug discovery today*, 18(1-2):25-34, January 2013.
2. Mazzaferro S, Bouchemal K, Ponchel G. *Drug discovery today*, 18(1-2):99-104, January 2013.
3. Buerki RA, Higby GJ. *History,* 3(2): 948-974, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2007, USA.
4. Saydam M, Takka S, Zayıf asit bir ilacın pH'dan bağımsız salım yapan matriks tablet formülasyonunun geliştirilmesi, Gazi Üni Ecz.Fak. Farm.Tek ABD Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2010.
5. Sözmen NN, Başkent Üni Fen bilimleri Fak Yüksek Lisans Tezi, 2008.
6. Seki Y, Dokuz Eylül Üni Fen Edebilyat Fak.
7. Kuzu D, Takka S. Gazi Üni Ecz.Fak. Farm.Tek ABD Yüksek Lisans Tezi, Ocak 2010.
8. Alpan S, Klasik üretim teknolojisinde gelişmeler hakkında taslak rapor, EK-9, Vizyon 2023 projesi.
9. Koksal M, Intravitreal Yavaş İlaç Salım Sistemleri, Ret - Vit 11 : 83-91, 2003.

10. David A.Dickason, George P.Grandolfi, Ringcap Technology , Modified release drug delivery, Alkermes, Inc., Cincinnati, Ohio, U.S.A
11. Liu L, Xu X, *Int J Pharm,* 352:225-230, 2008.
12. Sundy E, Danckwerts MP, *Eur J Pharm Sci.*, 22:477-485, 2004.
13. Garg A, Gupta M, Bhargava HN. *Eur J Pharm Biopharm,* 67:725-731, 2007.
14. Ali M, Horikawa S, Venkatesh S, Saha J, Hong JW, Byrne ME. *J Cont Rel* 124:154-162, 2007.
15. Orlu M, Cevher E, Araman A. *Int J Pharm*, 318:103-117, 2006
16. SiTec PharmaBio, Innovative particle technology (cryospraying based on dense CO2) for pharamceutical applications, Innoget 2012.
17. Sauceau M, Fages J, Common A, Nikitine C, Rodier E. *Progress in Polymer Science*, 36:749-766, 2011.
18. Dissolving Films, Particle sciences, Technical Brief (3) 2010.
19. Janssen EM, Schliephacke R, Breitenbach A, Breitkreutz, *Int J Pharm* , 441:818-825, 2013.
20. Wokovich AM, Prodduturi, Doub WH, Hussain AS, Buhse LF. *Eur J Pharm Biopharm*, 64:1-8, 2006.

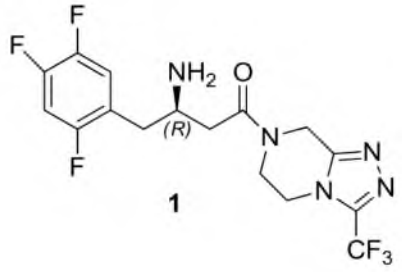
Sitagliptin(Januvia®) Sentezi için Yeni Yöntemler

Ramazan Altundaş

Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240 Erzurum

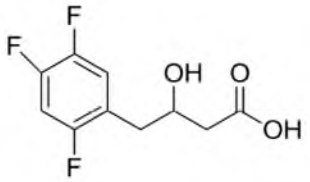
ramazanaltundas@atauni.edu.tr

Dünya Sağlık Örgütünün (WHO)2000 yılı verilerine göre dünyada 180 milyon diyabet hastası vardır. 2030 yılına kadar bu sayının 360 milyonu bulacağı tahmin edilmektedir.Ülkemiz için ise bu rakamın 2030 yılına kadar ise 6.422.000 olacağı öngörülmektedir. Tip II diyabet hastalığı, her yıl 1 milyonun üstünde ölümlere sebep olmaktadır. Bu ölümlerin çoğu 70 yaşın altında gerçekleşmekte ve ölenlerin %55'ini kadınlar oluşturmaktadır. WHO, eğer önlem alınmaz ise ilk on yılda ölüm oranlarının %50 artacağını ve önlem alınması gerektiğini bildirmektedir.Bir DPP-4 inhibitörü olan sitagliptin (Januvia®)(1), Tip II diyabet hastalarında mukemmel bir seçicilik ve in vivo etkinlik göstermektedir. Ekim 2006'da Tip II diyabet hastalari için ilaç olarak kullanımı FDA tarafından tasdik edilmiştir. Bu konferansta sitagliptin'in b-aminoasit biriminin öncü bileşeni olan b-hidroksi asit'in (2) enantiyoselektif sentezi üzeriene yapılan çalışmalar tartışılacaktır.



1

Sitagliptin (Januvia®)



(R) ve *(S)*-**2**

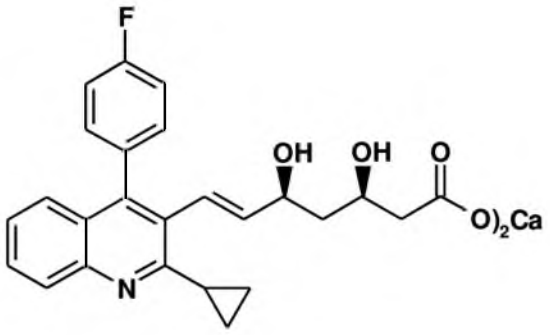
Looking for the Rationale in Drug Substance Syntheses

Murat Acemoglu

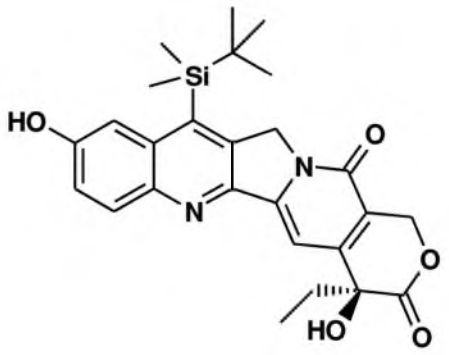
Dr. Murat Acemoglu, Novartis Pharma AG, Novartis Campus, CH-4056 Basel, Switzerland

murat.acemoglu@novartis.com

A brief summary will be provided on development of Drug Substances and New Chemical Entities with particular emphasis on Chemical Process Research & Development activities. In recent years, Chemical Process R&D has experienced revolutionary change through incorporation of (i) technical advances, such as automation and (ii) statistical tools such as DoE and QbD. These valuable tools assist accurate development of chemical processes, however, perhaps at the expense of innovation. Insight into reaction mechanisms and rational design of synthesis steps remain the most important factors for fast and efficient chemical development. This will be exemplified by two case studies: In the first case, a short and highly efficient synthesis of statins was achieved by theoretical evaluation of existing approaches supported by experimental design. The methodology was successfully applied to the synthesis of pitavastatin[1]. In the second case, the semi-synthesis of DB-67[2], a camptothecin derivative, was investigated. Analysis of the reaction mechanism enabled the design of a tailor made catalyst, which improved the very low yield and also the reproducibility.



Pitavastatin



DB-67

References:

1. Acemoglu M., Brodbeck A., Garcia A., Grimler D., Hassel M., Riss B. and Schreiber R. *Helv. Chim. Acta* 90, 1069-1081, 2007.
2. Du W, Kaskar B., Blumbergs P., Subramanian P.-K. and Curran D. P. *Bioorg. & Med. Chem.* 11, 451-458, 2003.

Antidepresan ve Antipanik İlaci Olarak Kullanılan Tandospiron Molekülünün Daha Etkin Olabilecek Analoglarının Sentezlenmesi

İrem Kulu, Bilgesu Onur Sucu, Ömer Tahir Günkara, Nüket Öcal*

Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Davutpaşa Kampüsü, 34220, Esenler, İstanbul

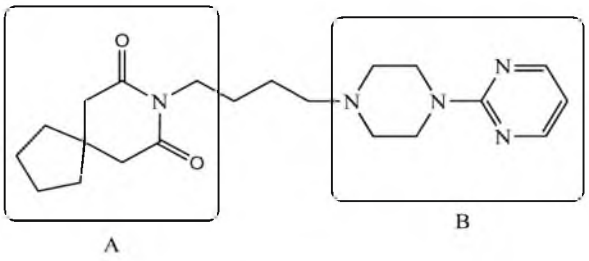
nocal@yildiz.edu.tr

Günümüzde yapılmakta olan kimyasal araştırmaların birçoğu, biyolojik aktivite gösterebilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin saptanarak ölçülmesine yöneliktir. Bunlardan azot içeren heterosiklik moleküller üzerine ilgi gittikçe artmaktadır [1].

Depresyon toplumda en sık rastlanan ruhsal bozukluktur. Her on erkekten birisi ve her beş kadından birisi yaşamı boyunca bir kez depresyon geçiriyor. Bu yüksek oranlar nedeniyle, depresyon psikiyatrinin soğuk algınlığı olarak bilinmektedir. Depresyon özellikle gençler arasında son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır. Buna karşılık, depresyon ilaç tedavisine iyi yanıt veren bir bozukluktur.

Çağımızın hastalığı depresyonda en aktif kullanılan ilaç grupları fenilpiperazin grubunu içerenler olup, bunlar içerisinde eltoprazine, fluprazine, 2,3-diklorofenilpiperazin ve naftilpiperazin başı çeken gruplar arasında geliyor. Anti-agresif ve serenik etki gösterip, 5-HT1A ve 5-HT1B reseptörlerine agonist, 5-HT2C reseptörüne de antagonist olarak davranırlar.Arilpiperazin fonksiyonu içeren yapılar, gösterdikleri çok çeşitli biyolojik özelliklerinden ötürü biyoaktif bileşikler içerisinde önemli bir sınıf oluştururlar. Yapılan kaynak araştırmalarında, özellikle arilpiperazin fonksiyonu içeren yapıların sinir sistemi üzerinde son derece etkili olduğu tespit edilmiştir. Anksiyolitik ajanlar olarak anılan arilpiperazin türevi etken maddeler, benzodiazepin olmayan yeni jenerasyon antidepresan ilaçlar olarak tıp literatüründe yerini almıştır.

İlk olarak arilpiperazin fonksiyonu içeren buspironun keşfedilmesi ile benzodiazepin türevi olmayan etken maddelerinde, 5-HT_{1A} reseptörüne spesifik olarak bağlanarak ligand görevini gerçekleştirdiği yapılan biyolojik testler sonucunda bulunmuştur.

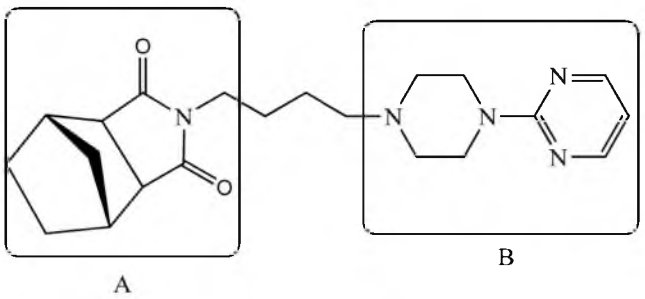


Buspiron

Buspironun imid kısmı (A) ve arilpiperazin kısmı(B) üzerinde bir çok yapısal değişiklik yapılmış ve sentezlenen yeni bileşiklerin 5-HT_{1A} reseptörü üzerinde seçicilikleri incelendiğinde olumlu sonuçlar alınmıştır.

5-HT reseptörleri serotonin reseptörleri olarak bilinmektedir. GABA ve dopamin gibi bir çok nörotransmiterlerin salınımında birebir olarak görev alırlar. 5-HT_{1A} serotonin reseptörlerinin alt bir tipi olup nöronların hücre organlarında bulunan birotoreseptördür. Bu reseptör,uyarım, 5-HT nöronlarının iltihabını azaltıcı etkide bulunmaya yönlendirir ve hipokampus (beyinde bulunan iki beyaz çıkıntının her biri) gibi terminal bölgelerindeki sinir terminallerinden 5-HT'nin salınımını da azaltır.

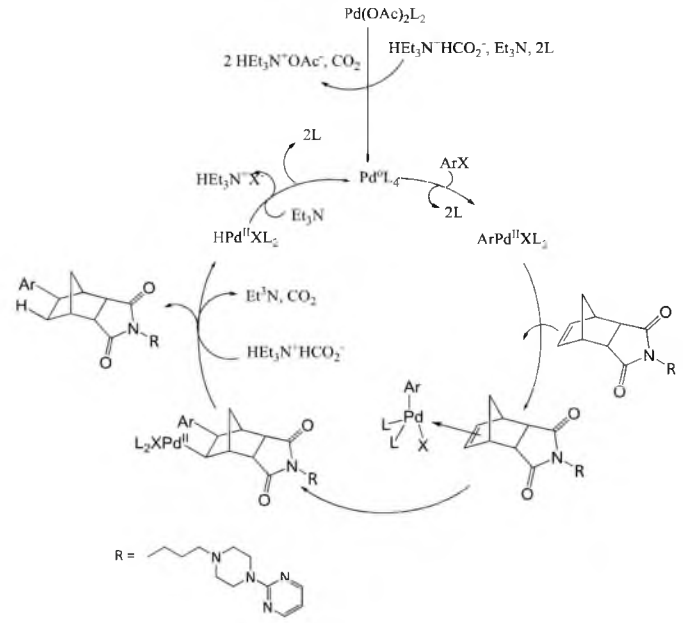
Tandospiron, arilpiperazin sınıfının bir üyesi olarak yüksek 5-HT_{1A} reseptör seçicidir ve günümüzde antidepresan olarak Japonya ve Çin'de satışı yapılan bir ilaçtır. Özellikle tandospiron üzerine yapılan çalışmalarda buspirona kıyasla biyolojik sistemlerde 5-HT_{1A} reseptörüne daha aktif olarak görev aldığı tespit edilmiştir.



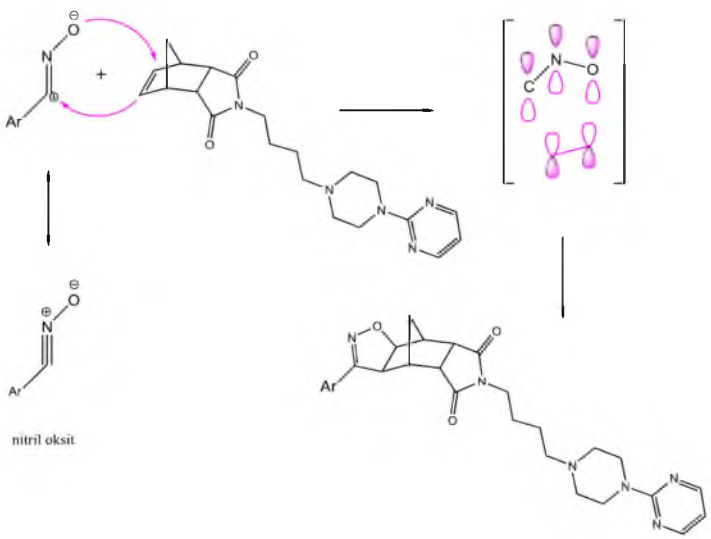
Tandospiron

Tandospiron ve sitratları, antidepresan 5-HT_{1A} reseptörü olarak günümüzde kullanılmakta olup, Japonya ve Çin'de "**DainipponSumitomoPharma**" firması tarafından patentlenmiştir [2]. Ayrıca, tandospiron bileşiklerinin şizofreni engelleyici etkileri de saptanmıştır.

Bu çalışmada, kaynaklarda analog sentezi çok az olan tandospiron molekülünün daha aktif analoglarını elde etmek için çeşitli aril iyodürlerle indirgen Heck reaksiyonu uygulanarak yüksek biyolojik aktivite göstermesi beklenen bir seri madde sentezlenmiş ve yapıları spektroskopik yöntemlerle tayin edilmiştir[3-5].



Diğer taraftan, bu ilaç grubunun daha aktif etkileyebileceğine inandığımız yeni analogların bir kısmı 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarından yararlanarak hazırlanmıştır.



Kaynaklar:

1. Kulu, I. Goksu, G. Sucu, B.O. Kopruceli, A. Ocal, N. Kaufmann, D.E. *Organic Preparations and Procedures International*, 45:44–56, 2013.

2. Bright, G. M., Groton, C., US Patent, patent number: 5, 242,911, 1993.

3. Gunkara, O. T., Sucu O. B., Ocal N., Kaufmann DE, *Chemical Papers*, 2013 article in press

4. Kulu, I., Ocal, N., *Helvetica Chimica Acta*, 94, 2054-2060, 2011.

5.Kulu, I.,Kopruceli, A.,Goksu, G., Ocal, N. *Current Organic Synthesis*, 10:8, 2013.

İlaç Sağlık ve Mizah

Y.Doç. Dr. Vehbi Altunçul

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

İlaç nedir?

Genellikle bitki, organik ve anorganik ham maddelerden, kimyasal analiz, sentez, son yıllarda ise biyoteknoloji (DNA teknolojisi) gibi yöntemlerle elde edilen, insanların, daha geniş bir ifade ile canlıların hastalıktan korunma, teshis (tanı), tedavi veya metabolizma fonksiyonlarının istenilen şekilde düzenlenmesine yarayan preparatlardır.



İlaç tarifinde "istenilen şekilde düzenlenmesi" ifadesi kullanılmış ise de bazen bilinçli olunsa bile bu meziyet (!) kişinin başını ağrıtabilmektedir. Gördüğünüz gibi sporcu kardeşimiz ilacın gücü sayesinde halterini güle oynaya kaldırabilmiş, ancak doping yaptığı ispat edilince diskalifiye edilmiştir.

Doping nedeniyle başınıza neden olan ilaç bazı durumlarda semptomatikde olsa açılarımızı dindirmekte, açısız yaşam sürmemizi bir ölçüde kamçılamaktadır.

Hayvan Deneyleri



İlacın satışa çıkarılma aşamasına gelinceye kadar ilaca yönelik araştırmaların yaklaşık 10 yıl sürdüğünü, çok zahmetli bir çalışma süreci yaşandığını ve maliyetinin de yaklaşık 500 milyon dolar civarında olduğunu unutmamalıyız (İlaç işverenleri sendikası yayını).

Denek Seçimi



Denek seçiminin çok önemli olduğu bir gerçektir. Hangi araştırmaya hangi deneğin (yaş, cinsiyet, ırk vb.) uygun olduğunun tespiti, çalışmanın başarısını büyük ölçüde etkilemektedir.

İlaç Pazarlama



İlaç tüketiminde hekim tercihlerinin önemli rol oynaması nedeniyle, ilaçta tanıtım esnasında promosyon olgusu güç kazanmaktadır. Bu durum ilaç firmaları arasında ilaçta fiyat rekabetinin yanında hekimleri etkileyebilme rekabetini de getirmektedir.

Dünyada İlacın Durumu

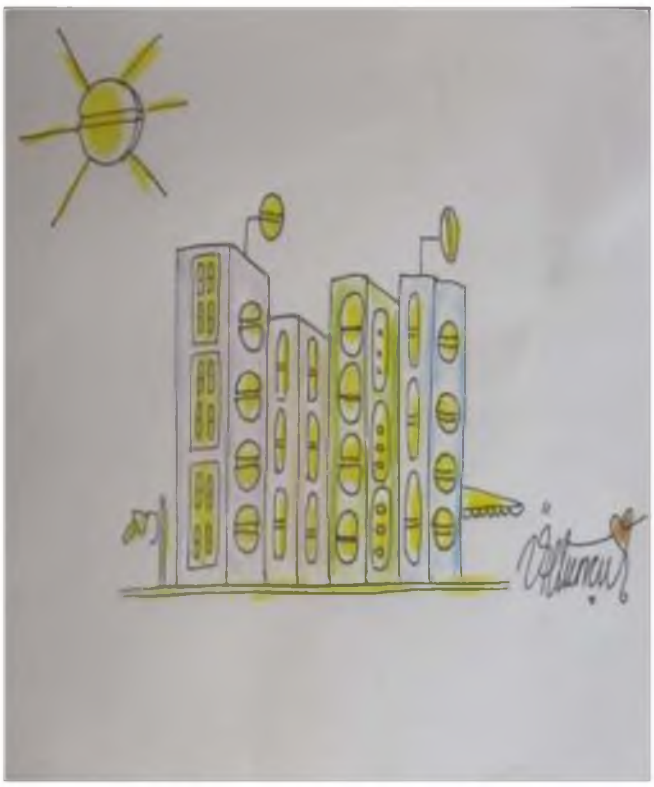
İkinci Dünya Savaşı sonrası ilaç firmaları özellikle gelişmiş ülkelerde hızla büyümüş, ulusal sınırların dışına çıkarak, hızla uluslar arası bir güç haline gelmişlerdir.

Bu büyümede ilacın "onsuz olmaz" niteliklerinin yanı sıra firmaların karlı bir yatırım aracı olarak görme mantığı da etkili olmuştur.

Türkiye'de İlaç Sanayinin Dünü ve Bu Günü

Cumhuriyet öncesi dönemde kullanılan ilaçların hemen hemen tümü yabancı ülkelerden gelmekteydi yani eczanelerde üretilen ilaçların ham maddeleri, ithal ürünlerdi.

Cumhuriyet döneminde yerli ilaç sanayini geliştirmek üzere 1926 yılında sağlık bakanlığı tarafından "Türkiye'ye ithaline müsaade edilen müstahzarat ve edilmeyen müstahzarat" olarak iki grup altında listeler oluşturulmuştur. Yıllar sonra 1954 yılında yürürlüğe giren "yabancı sermayeyi teşvik kanunu" ile yabancı ilaç firmalarının önündeki engellerde kaldırılmıştır. Şu bir gerçektir ki ilacın zorunlu tüketim maddeleri arasında yer alması nedeniyle, talep azalması olmamakta ve ekonomik krizlerden pek etkilenmemektedir.



İlacın Mizah Penceresinden Tarihçesi

Tarihçiler bir nevi sağlık iksiri olan ilaç kelimesinin ilk dönemlerde al-iç olarak söylenilmekte olduğunu bildirmektedirler. Sonraları insanlar alıp gelişi güzel içtiklerinde insanların metabolizmasında bazı olumsuz istenmeyen durumların görülmesi üzerine bilim insanları ilacın biyokimyası üzerinde bazı revizyonlara gitmişler ve ilacın aç karnına daha etkili olduğunu saptamış ve aç-iç yani aç karnına iç ifadesi benimsenmiştir.



Günümüzde nasıl bir etki vereceği, toksik olup olmadığının önceden tahmin edilememesi, letal dozun kişiden kişiye değiştiği göz önünde bulundurularak pek anlamı açıklanamayan ancak ingilizce "ill" kelimesinden hastalık anlamına geldiği, ilaç kelimesi günümüzde halen kullanılmaktadır.

Diğer taraftan kamuoyu görüşü ve Türk Dil Kurumunun önerisi, bilim adamlarının konu üzerinde hassasiyetle durması sonucu bu kimyasal aparatın bazen zehir etkisi bile gösterebildiği göz önünde

bulundurularak adının bilerek için kısa yazılımı olan bil-iç olarak değiştirilmesi yönündedir. Bu konu ile ilgili çalışmalar halen sürdürülmektedir.

İlacın Hikayesi

Ey ilaç sen nelere kadirsin

Tabletsin, ampulsün ve de kremsin

Hatta bazen flakon, bazen de merhemsin

Effervesan, kapsül olman hiç ama hiç fark etmez

Sen dertlere dava, hastalara şifasın

Tarama özürlüler başına taç etmekte, sürmekte

Kederli olanlar şişeden umutla yudum yudum içmekte

Hatta psikolojik etkin bile her şeye yetmekte

Sen dertlere dava, hastalara şifasın

Ömür bu hapı yutsakta yutmasakta geçecek

Vakti zamanı geldiğinde ecel bizi dürtecek

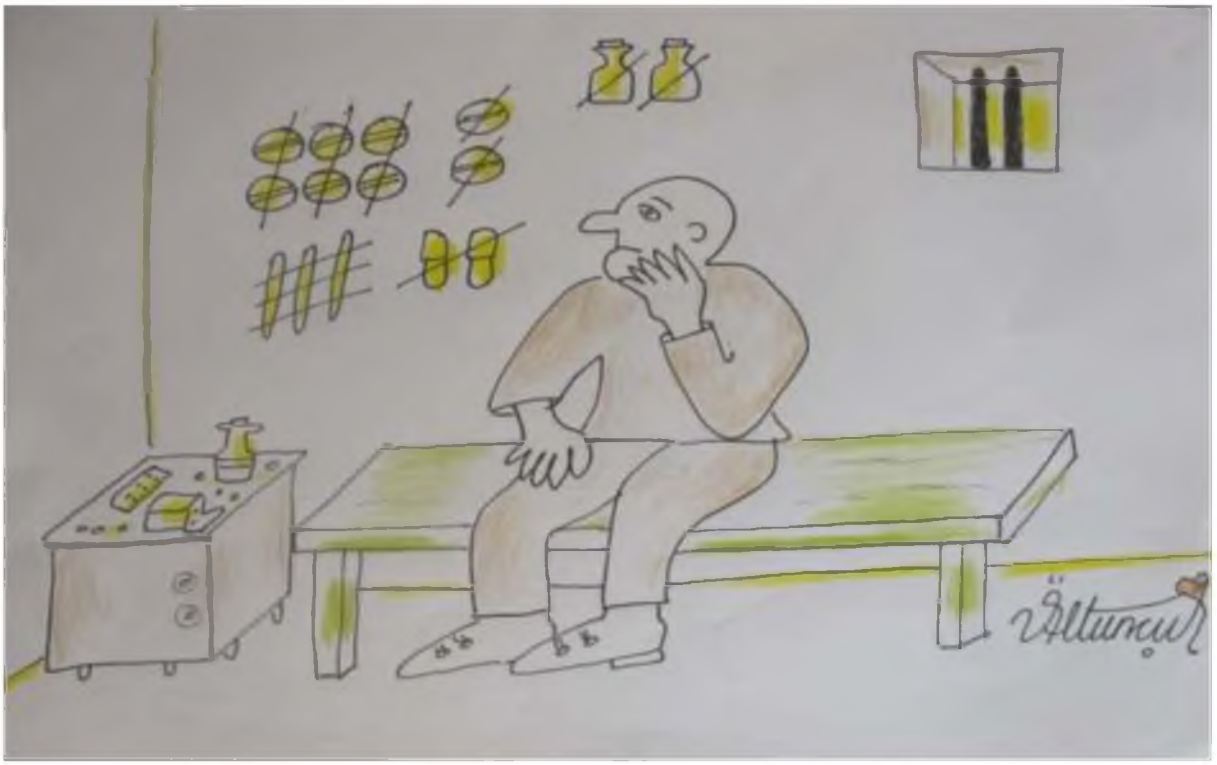
Bilinçli ilaç kullanırsak ömür belki devam edecek

Sen dertlere dava, hastalara şifasın



Son Söz

Saygı ve sevgi ilacını kullanmayanlar hapı yutmuş demektir.



İlaç Hedefi Olarak Enzimler ve Enzim Kinetiğinin İlaç Etki Mekanizmasının Aydınlatılmasında Kullanımı

Ali Türkan[a], Şaban Kalay[a], Asuman D. Zergeroğlu[b]

[a]*Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Çayırova/KOCAELİ.*
[b]*Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Çayırova/KOCAELİ.*

a.turkan@gyte.edu.tr

Günümüzde tedavi amacıyla kullanılan ilaçların yaklaşık %50'sini metabolik yolaklarda kilit rol oynayan enzimlere karşı geliştirilen inhibitörler oluşturmaktadır[1-2]. Enzimlerin iki özelliği, yani hastalıklarda rol oynaması ve ilaçlarla olan etkileşimlerinin tahmin edilebilmesi (druggability), ilaç geliştirilmesinde hedef seçilmesinde önemli rol oynamaktadır [2, 3]. Enzimlere karşı geliştirilen ilaçların etkinliği ancak iyi bir enzim kinetiği çalışmasıyla anlaşılabilir. Bu bağlamda, deneylerin doğru şartlarda gerçekleştirilmesi, verilerin doğru olarak yorumlanması ve enzim inhibisyon mekanizmasının ve türlerinin anlaşılması önem arzetmektedir. Bu sunumda inhibisyon mekanizmaları (basit tersiner, kuvvetli bağlanan, zamana-bağlı bağlanan, tersinmez ve allosterik inhibisyon) ve kinetik çalışmalarda dikkat edilmesi gereken noktalar gibi temel konularda genel bilgi verildikten sonra enzim katalik mekanizmasının ilaç etki mekanizmasının aydınlatılmasında ve daha etkili ilaç geliştirilmesinde kullanımı örnekler verilerek anlatılacaktır. Ayrıca, ligand-reseptör bağlanma denge sabitinin belirlenmesinde kullanılan yöntemlerden de kısaca bahsedilecektir.

Kaynaklar:

1. Copeland R.A., Enzymes: A practical introduction to structure, mechanism, and data analysis. Wiley-VCH, Inc. New York, 2000.
2. Copeland R.A., Evaluation of enzyme inhibitors in drug discovery: a guide for medicinal chemists and pharmacologists. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2005.
3. Copeland R.A., Harpel M.R., Tummino P.J. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 11, 967-78, 2007.

Bitkisel İlaç Geliştirme Süreci: *Prunus lauracerasus* Ekstresinin Tip II Diyabete Karşı Etkinliği

Murat Türkoğlu[1], Cihat Dündar[1], Halis Süleyman[2]

[1] *Biota Bitkisel İlaç ve Kozmetik Laboratuvarları, 34785 Sancaktepe, İstanbul*
[2] *Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Erzurum*

Özet

Bu çalışmada karayemiş *Prunus laurocerasus* (PL) bitkisinin meyvesinden elde edilen ekstrenin sıçanlarda alloksanla oluşturulan diabet modeline etkisi araştırıldı ve antidiyabetik ilaç gliklazidle karşılaştırıldı. Ayrıca PL ekstresinin tokluk kan şekerine ve gliklazidle oluşturulan hipoglisemiye etkisi incelendi. Deney sonuçları, PL ekstresinin 500 ve 1000 mg/kg dozlarda kan şekerini anlamlı olarak düşürdüğünü gösterdi. Ayrıca PL ekstresinin, gliklazid ile oluşturulan hipoglisemiyi ve tokluk kan şekerini normal düzeylere getirdiği saptandı. Sonuç olarak, PL ekstresinin agonist-antagonist etkili hipoglisemik bir ajan olduğu düşünülmektedir. PL ekstresi bu özelliği ile diyabet tedavisinde hem hiperglisemi, hem de hipoglisemi durumlarında kullanılabilecek bir alternatif oluşturmaktadır.

Giriş

Bitki ekstreleri önerilen şekilde alındığında doğal ve güvenlidir. Genellikle daha az yan etkiye sahip ve bazen aynı amaca yönelik sentetik farmasötik ürünlerden daha da etkilidirler. Bitki temelli farmasötik ürünler tıbbi amaçlar için ve hastalıkların hafifletilmesi ve sağlığın korunması amacıyla diyet takviyesi olarak kullanılır. Geleneksel halk hekimliğinde *Prunus laurocerasus,* diyabete karşı etkin bir madde olarak tanınmaktadır. Bununla birlikte bu güne kadar bu bitkiyle ilişkili aktif bir moleküle yönelik bilimsel kanıt veya endikasyon gösterilmemiş veya bu bitkinin etkinliğini gösteren bir klinik çalışma yapılmamıştır. *Prunus laurocerasus (taflan, karayemiş)* 10-20 mm çapındaki oval mor-bordo meyveleriyle 6 m yüksekliğe erişen, yapraklarını dökmeyen bir bitkidir. Karadeniz Bölgesi ve Türkiye'nin kuzey kesimlerinde doğal olarak yetişmektedir ve bitkinin diüretik, antidiyabetik, antiülser gibi etnofarmakolojik kullanım alanları mevcuttur (1-5). Bu meyve, reçel yapımında olduğu gibi doğrudan taze veya kurutulmuş olarak da kullanılır. *L. officinalis* antioksidan özelliklere sahip fenolik bileşikler içerir. Bu bitkinin, özellikle taze yapraklarının, tohumlarının ve olgunlaşmamış meyvelerinin zehirli siyanojenik glikozitler içerdiği göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak bu zehirli maddeler meyvelerin olgunlaşması ile veya kurutma, öğütme gibi işlemler sırasında hızla parçalanmaktadır. Olgunlaşmış meyveler bu açıdan bir tehlike oluşturmamaktadırlar.

Deneysel Yöntemler

Malzeme

Deneyler için ağırlıkları 200-220 gram arasında değişen toplam 110 adet albino Wistar türü erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Yerel hayvan etik kuruldan onay alındı. *Prunus laurocerasus* bitki ekstresi BIOTA'dan alloksan SIGMA'dan gliklazid ise piyasadan ilaç olarak temin edildi.

HPLC Yöntemi

Literatür bazında (5) gradyen bir HPLC yöntemi kullanıldı. Bu yöntemle klorjenik asit, benzoik asit, ve gallik asit miktar tayini yapıldı. Sistem Shimadzu UFLC Prominence with a SPD-M20A PDA Dedector, kolon: GL Sciences ODS-3 250 mm x 4.6 mm x 5 µm Octadecylsilyl silica gel. Sistem şartları: Mobil faz A, fosforik asit-su (1:1000), mobil faz B asetonitril, akış: 1.5 mL/min, enjeksiyon hacmi: 5µL, kolon sıcaklığı: 35°C ve dalgaboyu 330 nm.

GC-MS Analizi

Prunus laurocerasus için GC-MS yöntemi kendi laboratuvarımızda geliştirildi. Ekstreler uygun solventler içinde çözündürüldü ve sisteme enjekte edildi. Sistem: Shimadzu GC-MS-QP 2010 Plus ve kolon TRB-1MS 30m x 0,25mm x 0,25µm Poly(dimethyl)siloxane capillary şeklindedir. Sistem koşulları: Enjektör sıcaklığı: 250°C, arayüzey sıcaklığı 250°C, akış: 2 mL/min Helium, Enjeksiyon hacmi: 5µL, split oranı: 25, dedektör voltajı: 0,8 eV, tarama aralığı: 40-350, ve kolon sıcaklığı: 250°C.

Alloksanla deneysel diyabet modelinin oluşturulması

Hayvanlar deney yapılmadan iki gün önce uygun ortamda normal oda sıcaklığında barındırıldı ve beslendi. PL ekstresinin kan şeker düzeyine etkisi incelendi. Bu nedenle çalışma üç aşamada yapıldı. Birinci aşamada sıçanlarda alloksanla oluşturulan diabet modeli araştırıldı (6, 7). Distile su içerisinde çözülmüş alloksan, sıçanlara intraperitoneal yoldan 120 mg/kg dozunda üç gün üstüste enjekte edildi. Son alloksan uygulamasından üç gün sonra sıçanlar 12 saat aç bırakıldı. Bu süre sonunda sıçanların kuyruk venlerinden alınan kan örneklerinde glukoz miktarı ölçüldü. Kan glukoz ölçümü otoanalizör cihazıyla ve piyasada bulunan kan ölçüm cihazlarıyla yapıldı. Kan glukoz düzeyi 250 mg/dL'nin üzerinde olanlar diyabetli kabul edildi Çalışmamızda kan glukoz değerleri 250 mg/dL'nin altında olanlar deneye dahil edilmedi.

PL ekstresi ve gliklazidin alloksanla oluşturulan deneysel hiperglisemiye etkileri

Alloksanla oluşturulmuş hiperglisemili hayvanlar dört gruba ayrıldı. Diabet oluşmuş hayvanların bir grubuna 500 mg/kg, diğer bir grubuna ise 1000 mg/kg dozunda PL ekstresi oral yoldan sonda ile uygulandı. Alloksan alan kontrol grubuna ise çözücü olarak distile su aynı yoldan verildi. Dördüncü

gruba gliklazid 30 mg/kg dozda verildi. Ekstre ve distile su uygulandıktan sonra sıçanların kan şekeri birer saatlık aralıklarla dört saat boyunca ölçüldü. PL ekstresinin antidiabetik etkisi alloksan kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

PL ekstresi ve gliklazidin tokluk kan şekerine etkileri

İkinci aşamada PL ekstresinin tokluk kan şekerine etkisi gliklazidle karşılaştırılarak incelendi. Bunun için hayvanlar oral yolla beslendikten 2 saat sonra TKŞ ölçümü yapıldı. Ölçüm yapıldıktan hemen sonra sıçanlara sırası ile 500 ve 1000 mg/kg dozunda oral yolla PL ekstresi ve 30 mg/kg gliklazid verildi. PL ekstresi ve gliklazid verildikten sonra birer saatlık aralıklarla dört saat boyunca TKŞ ölçümü yapıldı. PL ekstresinden elde edilen sonuçlar gliklazidle karşılaştırılarak değerlendirildi.

PL ekstresinin gliklazidle oluşturulan hipoglisemiye etkisi

Son aşamada ise, PL ekstresinin gliklazid ile oluşturulan hipoglisemiye etkisi incelendi. İlk etapta sıçanların tokluk kan şekeri ölçüldü. Daha sonra tüm sıçan gruplarına oral yoldan 30 mg/kg dozunda gliklazid verildi. Gliklazid veridikten 1 saat sonra tekrar sıçanların kan şekerleri ölçüldü. Hipoglisemi tespit edilen sıçanlar 3 gruba ayrıldı. Sıçanların birinci grubuna 500 mg/kg, ikinci grubuna 1000 mg/kg PL ekstresi, üçüncü gruba (kontrol) distile su verildi. Daha sonra tüm hayvanların kan şekeri 1 saat arayla toplam 4 defa ölçüldü. Elde edilen sonuçlar gliklazid alan kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular

GC-MS / HPLC

P. Laurocerasus ekstresinin içerdiği maddelerinin bazıları GC-MS ve HPLC ile tayin edilmiştir. Belirlenen madde listesi aşağıdaki gibidir: Anisaldehit, arabinoz, kolekalsiferol, dodekanoik asit, gliseril asetat, gliseraldehit, furfuril alkol, sikloserin, mannitol, heptoz, 2-deoksi-D-galaktoz, ksantozin, oleik asit, dokosanoik asit, klorojenik asit, galaktoz, gliserol, 2,2-bioksiran, hidroksi aseton.

PL ekstresi ve gliklazidin alloksanla oluşturulan deneysel hiperglisemiye etkileri

PL 1000 mg/kg grubu, alloksan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kan şekerini düşürmüştür (Tablo-1, Şekil-1). Gliklazid grubuyla karşılaştırıldığında ise aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($P>0.69$).

PL ekstresi ve gliklazidin tokluk kan şekerine etkileri

Gliklazid tokluk kan şekerini PL ekstresine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürmüştür (Tablo-2) ($p<0.005$).

PL ekstresinin gliklazidle oluşturulan hipoglisemiye etkisi

PL ekstresi 500 ve 1000 mg/kg dozlarda gliklazidle oluşturulmuş hipoglisemiyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düzeltmiştir (Tablo-3, Şekil-2)($P<0.0001$).

Sonuç

Bu çalışmada PL bitkisinin gliklazid ile oluşturulan hipoglisemiyi 500 mg/kg grubunda bile anlamlı derecede yükseltme eğilimi, PL ekstresinin agonist-antagonist özelliğinin olduğunu düşündürmektedir. PL ekstresinin tokluk kan şekerini normal düzeylere düşürme eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. PL ekstresinin alloksanla oluşturulan hiperglisemiyi de anlamlı ölçüde önlediği saptanmıştır. PL ekstresinin hipoglisemili sıçanlarda kan şekerini normal düzeylere kadar yükselttiği, yükselmiş tokluk kan şekerini ise normal düzeylere düşürdüğü izlenmiştir. PL ekstresinin bu özelliği hem hiperglisemisi ve hemde hipoglisemisi olan diabetli hastalarda kullanabileceğine işaret etmektedir.

Tablo 1: PL ekstresi ve gliklazidin alloksanla oluşturulan deneysel hiperglisemiye etkileri

Grup	**Alloksan verilmeden önce**	**Alloksan verildikten 6 gün sonra**	**1.saat**	**2.saat**	**3.saat**	**4.saat**	**p**
Kontrol n:10	77.9±2.66	440±29.1	447±28.9	432.8±24.2	437.9±21.9	426.3±2	-
Gliklazid n:10	79.1±2.2	446.4±8	407.4±8.1	362.3±10.2	293.7±6,4	292.6±7.3	**0.037***
PL 500 n:10	79±1.8	450±29.6	465±31.2	419.9±33.7	354±33.7	371±35.5	0.491
PL 1000 n:10	74.3±1.9	431.3±28.6	388.7±28.6	370.5±28.2	265.6±27.3	280.3±26.9	**0.015***

Tablo 2: PL ekstresi ve gliklazidin tokluk kan şekerine (TKŞ) etkileri

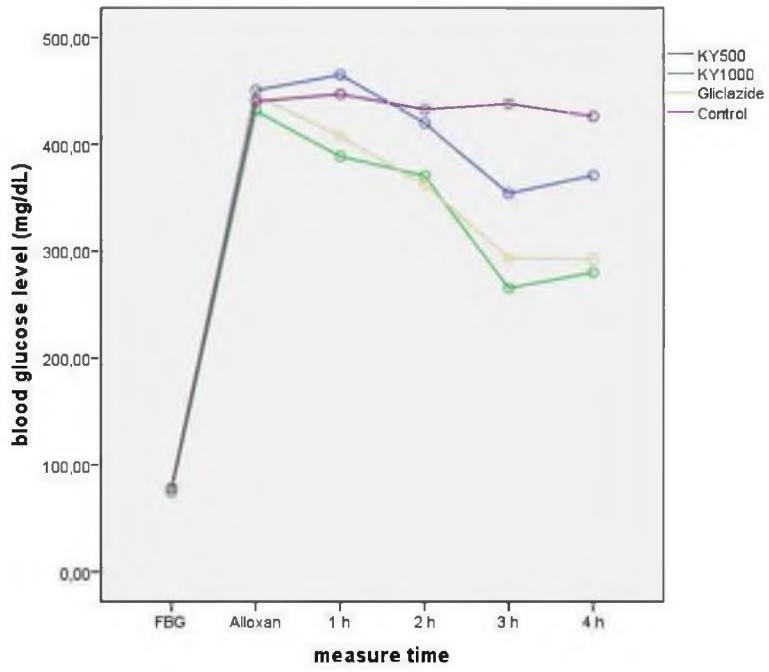
Grup	TKŞ	1.saat	2.saat	3.saat	4.saat	p
Gliklazid n:10	137.6±1.6	70.7±8.1	54.4±1.3	47.6±1.5	43.3±1.1	-
PL 500 n:10	138±1.3	126±1.4	119.9±0.95	118.4±0.1	112.7±0.94	**0.000***
PL 1000 n:10	133.5±2.2	110±1.9	108.7±3.8	124.3±1.8	118±1.3	**0.000***

Tablo 3: PL ekstresinin gliklazidle oluşturulan hipoglisemiye etkisi

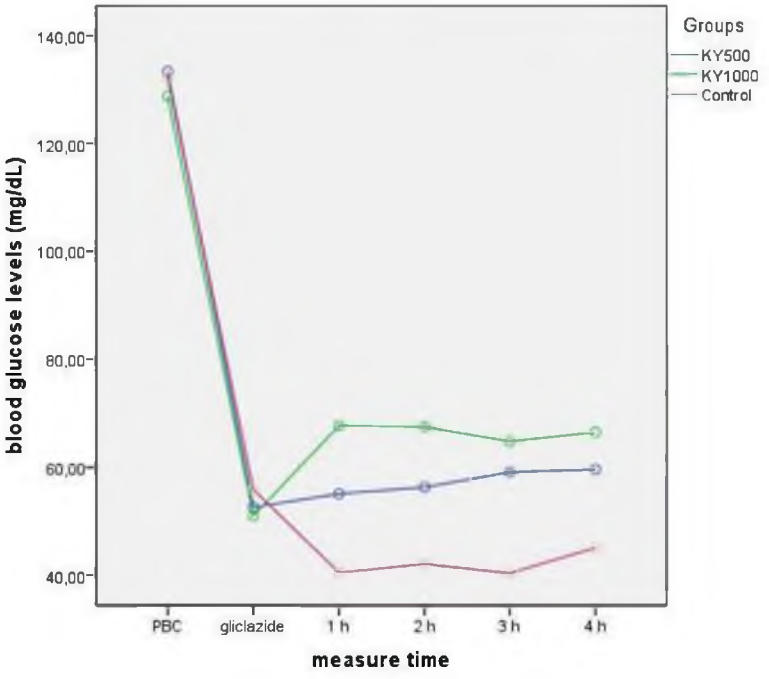
Grup	TKŞ	Gliklazid 1 saat[1]	1.saat[2]	2. saat[2]	3. saat[2]	4. saat[2]	p
Gliklazid n:10	132.2±1.9	55.9±1.3	40.5±0.7	42.1±1.2	40.4±0.9	45.1±0.9	-
PL 500 n:10	133.4±1.9	52.6±1.3	55.1±0.7	56.3±1.2	59.1±0.9	59.6±0.9	0.0001*
PL 1000 n:10	128±1.9	51±1.3	67.7±0.7	67.5±1.2	64.8±0.9	66.5±0.9	0.0001*

[1]30 mg/kg gliklazid verildikten 1 saat sonra ölçülen kan şekeri düzeleri

[2]PL ekstresi verildikten 1, 2, 3, 4 saat sonra ölçülen kan şekeri düzeyleri



Şekil 1: Alloksanla oluşturulan deneysel diabet modeli sonuçları



Şekil 2: PL ekstresinin hipoglisemiye etkisi

Kaynaklar:

1. Beyhan O. *J. of Animal and Plant Sci.*, 20(4), 231-233, 2010.
2. Pieroni A. *J. Ethnopharm.*, 70(3), 235-73, 2000.
3. Browicz K. and Zohary D. *Genetic Res. and Crop Evolution*, 43, 229–24, 1996.
4. Fedorov, A.A., Komarov, V.L., Kostina, K.F., Kovalev, N.V., Kristofovich, A. I., Poyarkova, I., *Rosaceae—Rosoideae, Prunoideae.*, in *Flora of the U.S.S.R*, V.L. Komarov, Editor, Botanical Institute of the Academy of Sciences of the USSR: Moscow, Russia, 1941.
5. Ayaz, F. *Pak. J. Bot.,* 29(2) ,331-336, 1997
6. Jaouhari, J.T., Lazrek, H.B., and Jana, M. *J. Ethnopharm.*, 69(1), 17-20, 2000.
7. Schernthaner, G., et al. *Eur. J. Clin. Inves*, 34(8) ,535-42, 2004.

Uçucu Yağlar ve Tıbbi Kullanımları

Prof.Dr.Nurettin YAYLI

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 61080-TRABZON

yayli@ktu.edu.tr

Bitkiler, yüzyıllardan beri insanoğluna ihtiyaç duyduğu birçok alanda cevap verebilen ve çeşitlilik gösteren mükemmel yapılardır. Tüm dünyada ve ülkemizde çeşitli bitkiler uzun zamandır halk arasında çay, baharat, parfüm, hastalıkların tedavisinde ve ilaç yapımında kullanılmaktadır. Bitkilerin mikroorganizmaları öldürücü ve insan sağlığı için önemli olan özellikleri 1926 yılından bu yana laboratuvarlarda araştırılmaktadır [1]. Son yıllarda sentetik kökenli maddelerin yan etkilerinin daha fazla olması, özellikle antimikrobiyal olarak kullanılan sentetik ilaçlara karşı organizmaların direnç oluşturmaları gibi sebepler doğal bitkisel kaynakların ve bu maddeleri taşıyan tıbbi bitkilerin önemini daha çok arttırmıştır [2]. Bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımlarında en önemli etki mekanizmasını temel bileşenleri olan uçucu yağlar oluşturmaktadır.

Uçucu Yağ Nedir?

Uçucu yağ, bitkilerin veya bitkisel kaynakların, kök, gövde, yaprak, meyve, kabuk, çiçek gibi kısımlarından çeşitli yöntemlerle elde edilen, oda sıcaklığında sıvı halde olan, bazen donabilen, kolaylıkla kristalleşebilen genellikle renksiz veya açık sarı renkli, uçucu, kuvvetli kokulu ve yağımsı karışımlardır. Açıkta bırakıldıklarında, oda sıcaklığında bile buharlaşabildiklerinden "**uçucu yağ**", eter gibi uçtuklarından "**eterik yağ**"; güzel kokulu olmaları ve parfümeride kullanılmaları nedeniyle "**esansiyel yağ**" gibi isimlerle anılırlar [3]. Uçucu yağları, bitkilerin aroma maddeleri olup uzun yıllardan beri değişik amaçlara yönelik, özellikle bilimsel ve ticari olarak birçok alanda kullanılmaktadır. Bu kullanım alanlarının başında kozmetik, ilaç, gıda sanayi, disçilik, ağız bakım ürünleri, parfümeri, boyacılık, aromaterapi ve fitoterapi gelmektedir [4]. Uçucu yağlar geniş bir kullanım alanına sahip olduğu için son zamanlarda birçok bilim adamının ilgisini çekmiş ve bu uçucu yağların kimyasal yapıları incelenmiş, biyolojik aktiviteleri merak konusu olmuştur [5]. Uçucu yağlar bitkilerden değişik şekillerde izole edilirler (Tablo1).

Tablo 1. Uçucu yağ elde edilmesinde kullanılan yöntemler [6].

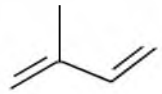
1. Damıtma yöntemi: Sıvıların kaynama noktaları arasındaki farklardan yararlanılarak gerçekleştirilen bir ayırma işlemidir.	a- Su ile damıtma b- Buhar ile damıtma c- Vakum ile damıtma
2. Ekstraksiyon yöntemi: Genel anlamda bir çözücü içerisine uçucu yağ ekstrakte edilmesi işlemidir.	a- Çözücü ekstraksiyonu b- Süper kritik sıvı ekstraksiyonu c- Mikrodalgayla ekstraksiyon d- Sıkıştırılmış çözücü ekstraksiyonu e- Katı-faz mikro ekstraksiyon f- Çok yönlü ekstraksiyon
3. Mekanik yöntem: Limon ve portakal gibi meyvelerin kabuklarının bez bir torbaya konularak soğuk hidrolik preslerde sıkılarak uçucu yağ elde edilmesinde kullanılan bir işlemdir.	

İlaçlarda selüloz, nişasta, pektin, protein, şeker gibi tedavi yönünden etkisiz maddeler yanında çok az miktarlarda bile, farmakolojik etkilere sahip ve etken madde olarak adlandırılan bileşikler de bulunmaktadır. Uçucu yağlar ilaçlarda etken madde olarak kullanılan temel yapılardan biri olup, 2000'den fazla bileşenin bulunduğu ve genel olarak terpenlerden oluşmuş karışımlardır [7]. Bunun yanında düşük molekül ağırlıklı alifatik hidrokarbonları, asitleri, alkolleri, aldehitleri, asiklik esterleri veya laktonları, istisna olarak azot ve sülfür içeren bileşikleri, kumarinleri ve fenilpropanoidlerin homologlarını da içerirler [6, 7] .

Terpen Nedir?

Terpenler, izopren birimlerinin (2-metil-1,3-bütadien) bir araya gelmesiyle oluşan ve doğal ürünlerin en yaygın olarak bulunan gruplarından biridir. İçerdikleri izopren birimlerine göre sınıflandırılırlar (Tablo 2).

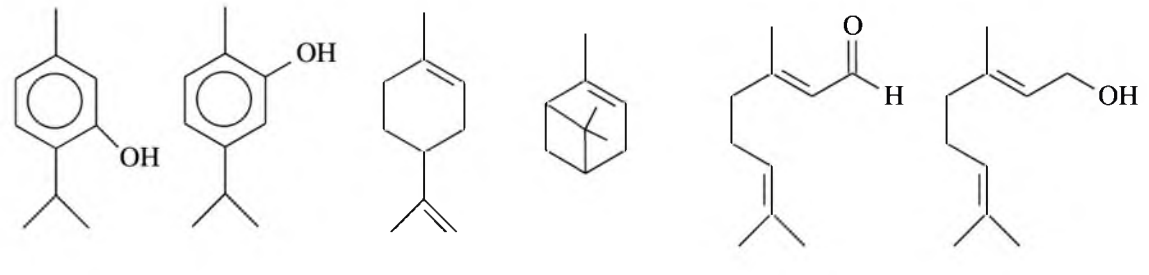
Tablo 2. Terpenlerin sınıflandırılması

Bileşik Sınıfı	Kapalı Formül	İzopren sayısı	Bağlanma Şekli	Bileşik
Hemiterpen	C_5H_8	1		İzopren
Monoterpen	$C_{10}H_{16}$	2	Baş-kuyruk	Limonen
Seskiterpen	$C_{15}H_{24}$	3	Baş-kuyruk	α-Bisabolen
Diterpen	$C_{20}H_{32}$	4	Baş-kuyruk	Fitan
Sesterterpen	$C_{25}H_{40}$	5	Baş-kuyruk	Haslen
Triterpen	$C_{30}H_{48}$	6	Baş-kuyruk	Skualen
Tetraterpen	$C_{40}H_{64}$	8	Baş-kuyruk	Karoten

Terpenlerin yapılarında oksijen içermesiyle oluşan terpen türevi esterler, alkoller ve aldehitler ise terpenoidler olarak adlandırılır.

Tıbbi Özellikleriyle Uçucu Yağlar

Uçucu yağlar spazm çözücü, irrite edici, antiseptik, antifungal, antiviral ve antimikrobiyal özellikler göstermektedirler. Uçucu yağların antibiyotik ve antiseptik özellikleri bakteriler, küf mantarları ve mayalara karşı olabilmektedir. En antiseptik yağlar, geyik otu, tarçın, kekik, karanfil, lavanta ve okaliptüs yağlarıdır. Terpenlerin uçucu yağların ana bileşenleri olması, bu sınıf bileşiklerin de biyolojik özelliklerinin araştırılmasına yol açmıştır. Örneğin, kekik yağında bulunan bir timol ve karvakrol, fenolden 20 kat daha antiseptiktir ve diş macunlarında kullanılır. Bu bileşikler hem antioksidan hem de antibiyotik özelliklere sahip olup karaciğeri koruyucu ve iyileştirici etkilerinin yanında kalp kası üzerinde de olumlu etkileri vardır [7- 9]. Limonen ve α-pinen antibakteriyel ve antifungal etki göstermektedir. Melisa yağında bulunan citral, uçuk tedavisinde; gül yağında bulunan geraniol ise cildi dengelemek ve canlandırmak için kozmetik ürünlerinde kullanılan terpen sınıfı bileşiklerdir (Şekil 1).



Timol Karvakrol Limonen α-Pinen Citral Geraniol

Şekil 1. Bazı biyoaktif terpen bileşikleri

Beyin zarından geçebilen tek madde uçucu yağdır. Beyin pek çok şeyi yönetmektedir. Bu nedenle bu geçiş tedavi açısından çok önemlidir. Örneğin koklama (inhalasyon) yoluyla alınan portakal yağı; neşe verici, zihni canlandırıcı, depresyonu rahatlatıcı, okaliptüs yağı; ağrı giderici, nane yağı; mikrop öldürücü, migren ağrısını giderici, lavanta yağı; uykusuzluk, baş ağrılarını giderici, selvi yağı; dolaşım sistemini rahatlatıcı, adaçayı yağı; gaz söktürücü, sindirim düzenleyici, idrar artırıcı, anason yağı; gaz söktürücü, spazm giderici, uyku verici, süt artırıcı, yatıştırıcı, aloe vera yağı; cildin nem dengesi düzenleyici ve hücre yenilenmesine yardımcı, biberiye yağı; dolaşım sistemini uyarıcı, antifungal, antibakterial, egzama, akne de etkili, civanperçemi yağı; menopoz döneminde rahatlatıcı, nevraljide ağrıyı azaltıcı, hücre yenileyici, yara iyileştirici ve çam yaprağı yağı: balgam söktürücü, antiseptik özellikleriyle, çam terebentin yağı; haricen romatizma ağrılarına karşı, saç sağlığına olumlu etkileriyle, çay ağacının yağı; cilt lekelerinin giderilmesi, defne yağı; saçları besleyici ve kepekleri giderici,. fesleğen yağı; zihin yorgunluğu giderici, gül yağı; doğum sonrası depresyon giderici, adet dönemi düzenleyici, menopoz sıkıntılarını destekleyici, hindiba yağı; kanı temizleyici, safra kesesi ve karaciğere yardımcı, ıtır yağı; akne, yanık, hemoroid, egzama, isilik ve artrit tedavisinde, karabaş otu yağı; antiseptik, ağrı kesici özellikle yaralı ve egzamalı ciltlerdeki tedavide, karanfil yağı; antiseptik, ağrı kesici, hazmı kolaylaştırıcı, kekik yağı; romatizma tedavisinde, eklem ve kas ağrılarında, sarımsak

yağı; kalp ve dolaşım sistemi rahatsızlıklarında ve genel enfeksiyon hastalıklarında, tarçın yağı: sindirim sistemi enfeksiyonlarında kullanılabilme özellikleriyle tıbbi anlamda son derece önemli değişik uçucu yağlardır [1-14].

Uçucu yağların aroma bileşiklerinin karışımı olması, bunların **aromaterapi** denilen, stres, sinirlilik, depresyon ve yorgunluk problemlerini giderebilen bir uçucu yağ kullanım sanatının ve tedavi yönteminin oluşmasını sağlamıştır. Aromaterapi, hastalıkları önlemek için en iyi yol olan bağışıklık sistemini güçlendirmek ilkesine göre çalışır.

Uçucu yağların biyolojik ve tıbbi kullanımları yanında kozmetik, parfümeri, böcek kovucu, yapıştırıcı, lokal anastezik, aromaterpi, gıda ve temizlik malzemelerinde, vb. birçok alanda kullanımı, bu tür bileşiklerin ekonomik boyutta da önemini arttırmıştır. Dünyada her geçen yıl tüketimi artmakta, buna paralel olarak ülkemiz ekonomisinde gelişmekte olan bir sektör olarak bulunmaktadır [15].

Uçucu Yağların Dünya Ticareti

Uçucu yağların dünya üretim miktarları kesin olarak bilinmemekle birlikte 45000 ton civarında olduğu tahmin edilmektedir. Üretimin yaklaşık %90' nını 14 adet uçucu yağ oluşturmaktadır. Bu yağlar;

Çin Nanesi	Sitronel
ABD Nanesi	Paçuli
Limon	Lavanta
Karanfil	Sedir Ağacı
Biberiye	Küçük Limon
Portakal	Litsea Cubeba
Okaliptus	Sasafra

şeklindedir. Dünya uçucu yağlar ihracatı tablo 3' de verilmiştir.

Tablo 3. Dünya uçucu yağlar ihracatı (bin dolar)

GTİP No	Ürünler	2007	2008	2009
	Toplam	**2.435.917**	**2.868.879**	**2.403.794**
330111	Bergamut yağı	1.088	301	334
330112	Portakal yağı	196.564	205.029	188.043
330113	Limon yağı	274.120	305.618	302.711
330114	Küçük limon yağı	9.405	25	-
330119	Diğer turunçgillerden elde edilen uçucu yağlar	163.324	207.449	170.226
330121	Itır çiçeği yağı	70.946	109.210	64.905
330122	Yasemin yağı	5.596	1.916	789
330123	Lavanta yağı	1.293	903	815
330124	Acı nane yağı	227.476	225.563	175.494
330125	Diğer nane yağları	116.440	180.712	144.478
330126	Güve otu yağı	483	87	5
330129	Turunçgil hariç diğer bitkilerden elde edilen yağlar	855.696	1.017.670	846.388
330130	Rezinoitler	62.570	69.652	71.243
330190	Uçucu yağların terpenler alındıktan sonra arta kalan yan ürünleri, su ve çözeltileri	450.916	544.744	438.363

Uçucu Yağların Türkiye Ticareti

Ülkemizin coğrafi yapısı, iklim özellikleri, farklı üç flora bölgesinin kesişme noktasında olması, jeolojik özellikleri, 0-3000 m arasında değişen yükselti farklılıkları ve kısaca birçok karasal ve sucul ekosistelere sahip olması nedeniyle zengin bir bitkisel biyoçeşitliliğe sahiptir. Bu zenginlik sadece sayısal olarak değil, ülkemize özgü / endemik bitkilerin de fazlalığı sonucunu doğurmaktadır. Avrupa'nın tamamında yaklaşık 13.000 bitki varken, bu sayısı ülkemizde yaklaşık 12.000'dir. Endemik bitkiler bakımından değerlendirildiğinde ise, Avrupa kıtasındaki sayı 3000 iken bu sayı son çalışmalara [16, 17] göre bu sayı 3700 civarındadır. Ülkemizde doğadan toplanarak ticareti yapılan bitki türlerinin sayısı 346 olup, bunların 112 adetinin ihraç edildiği ve ihraç edilen bu bitkilerden de 24 adetinin endemik bitki olduğu bildirilmektedir [18]. Ülkemizin 2011 yılı bitkilerden elde ettiği gelir (aktarlarda dahil) yaklaşık 250 milyon dolardır.

Türkiye' nin toplam arazisinin (814578 km^2) %10-30' u ekili ve dikili alan, %26' sı orman arazisidir. Dolayısıyla Türkiye' nin toplam arazisinin %60'lik kısmı doğal tıbbi bitkilerin yayılış alanları olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durum alansal olarak tıbbi bitkilerin yetiştirilebileceği büyük bir potansiyelin var olduğunu göstermektedir.

Türkiye'nin 2010 yılı uçucu yağlar ihracatı yaklaşık 17.5 milyon dolar olarak gerçekleşmiştir. İhraç edilen başlıca yağlar gül yağı, kekik yağı, defne yağı, stearopten yağı ve limon yağıdır. Uçucu yağlar ihracatımızın büyük bir kısmı AB ülkelerine yöneliktir. Ülkeler bazında

bakıldığında ise en önemli ihracat pazarları Fransa, Almanya, İsviçre, ABD, İngiltere, Hollanda ve Kanada'dır. Toplam ihracat içinde Fransa'nın payı %65 tir. Türkiye'de üretilen gülyağının hemen hemen tamamı ihraç edilmektedir. 2010 yılı ihracatı 9.3 milyon dolardır. İhracatın büyük bir kısmı AB ülkeleri, İsviçre, ABD ve Japonya'ya yapılmıştır. Toplam ihracat içerisinde Fransa'nın payı %71 dir, İsviçre'nin payı ise %12 dir [15]. Türkiye' nin uçucu yağ ihracat, ithalat ve üretimi tablo 4-7 de verilmiştir.

Tablo 4. Türkiye'nin uçucu yağlar ihracatı (bin dolar) [15]

GTİP No	Ürünler	2008	2009	2010
330112	Portakaldan elde edilen uçucu yağ	30	10	34
330113	Limondan elde edilen uçucu yağ	11	44	98
330119	Diğer turunçgillerden elde edilen uçucu yağ	30	15	29
330124	Menta piperitadan elde edilen uçucu yağ	1	0	25
330129	Turunçgil hariç diğer bitkilerden elde edilen uçucu yağ	23.087	19.941	15.264
330130	Rezinoitler	258	1	24
330190	Uçucu yağların terpenler alındıktan sonra arta kalan yan ürünleri, su ve çözeltileri	1.222	1.198	2.061
	Toplam	**24.638**	**21.209**	**17.493**

Tablo 5. Türkiye' nin yıllara göre gülyağı ihracatı [15]

Yıllar	Miktar	Değer (bin dolar)
2002	6.032	8.068
2003	4.330	9.784
2004	2.643	7.393
2005	2.159	7.174
2006	4.460	7.594
2007	3.860	9.383
2008	4.831	11.210
2009	4.903	8.492
2010	11.404	9.157

Tablo 6. Türkiye'nin Uçucu Yağlar İthalatı (bindolar) [15]

GTİP No	Ürünler	2008	2009	2010
330112	Portakaldan elde edilen uçucu yağ	651	521	788
330113	Limondan elde edilen uçucu yağ	863	682	710
330119	Diğer turunçgillerden elde edilen uçucu yağ	920	968	703
330124	Menta piperitadan elde edilen uçucu yağ	2.925	1.423	890
330125	Naneden elde edilen uçucu yağ	358	417	960
330129	Turunçgil hariç diğer bitkilerden elde edilen uçucu yağ	4.587	4.233	4.651
330130	Rezinoitler	1.492	1.800	1.599
330190	Uçucu yağların terpenler alındıktan sonra arta kalan yan ürünleri, su ve çözeltileri	1.849	1.175	1.854
	Toplam	**13.644**	**11.219**	**12.155**

Tablo 7. Tahmini yıllık üretimi 500 tonun üzerinde olan uçucu yağlar (Birim:ton) [15]

Ticari İsmi	Latince İsmi	Tahmini Yıllık Üretim
Portakal	*Citrus sinensis*	15.000
Nane (İngiliz, Bahçe, Japon)	*Mentha piperita, M.spicata, M. arvensis*	6.000-8.000
Okaliptus	*Eucalyptus globulus*	2.400-3.000
Limon	*Citrus limon*	2.000-2.500
Ökaliptus (Limon Kokulu)	*Eucalyptus citriodora*	2.000
Karanfil	*Syzygium aromaticum*	2.000
Sitronel	*Cymbopogon winterianus*	1.600-1.750
Sedir Yağı (Amerikan)	*Juniperus virginiana, J. mexicana, J. procera*	700-1.400
Limon Otu (Lemongrass)	*Cymbopogon flexuosus, C. Citraus*	800-1.300
Sasafra	*Octea pretiosa*	1.200
Misket Limonu (Lime)	*Citrus aurantiifolia*	900
Lavandin	*Lavandula angustifoliia, L. latifolia hibriti*	750
Kişniş	*Coriandrum sativum*	750
Litsea Cubeba	*Litsea cubeba*	500-600
Paçuli	*Pogosteman cablin*	500-550

Kaynaklar:

1. Toroğlu S. ve Çenet M. *KSÜ Fen ve Mühendislik Dergisi*, 9(2), 12-20, 2006.
2. Çelik E. ve Yuvalı Çelik G. *Mikrobiyoloji Dergisi* , 5(2), 1-6, 2007.
3. Çalıkoğlu E., Kıralan M. Ve Bayrak A., Türkiye 9. Gıda Kongresi, Uçucu Yag Nedir, Nasıl Üretilir ve Türkiye'deki Durumuna Genel Bir Bakış, 24-26 Mayıs 2006, Bolu.
4. Hammer K. A., Carson C.F., and Riley T. V. *Journal of Applied Microbiology*, 86, 985-990, 1999.
5. Mouhssen L. *Phytotherapy Research*, 18, 435-448, 2004.
6. Evren M. ve Tekgüler B. *Mikrobiyoloji Dergisi* , 9(3), 28-40, 2011.
7. Adams R.P. Identification of essential oil components by gas chromatography / quadrupole mass spectroscopy. Allured publishing Co, Carol Stream, IL, USA, pp.1-456, 2004.
8. Uyanoğlu M., Porsiyal Hepatektomi Yapılmış Sıçanlarda Karvakrolün Karaciğer Üzerine Etkileri, Doktora Tezi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Şubat 2006.
9. Arkan S., Karvakrol ve Timolün İzole Sıçan Kalp Kası Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kasım 2008.

10. Kahriman N., Tosun G., Terzioğlu S., Karaoğlu Ş.A., and Yaylı N. *Records of Natural Products*, 5(2), 82-91, 2011.
11. Yaylı N., Yaşar A., Güleç C., Usta A., Kolaylı S., Coşkunçelebi K. and Karaoğlu Ş. Phytochemistry 66, 1741–1745, 2005.
12. Yaylı N., Yaşar A., İskender N.Y., Yaylı N., Cansu T.B., Coşkunçelebi K. and Ş. Karaoğlu *Pharmaceutical Biology,* 48 (2), 191-194, 2010.
13. Kahriman N., Tosun G., Genç H., and Yaylı N. *Turkish Journal of Chemistry*, 34, 969-976, 2010.
14. Küçük M., Güleç C., Yaşar A., Üçüncü O., Yaylı N., Coşkunçelebi K., Terzioğlu S., Yaylı N. *Pharmaceutical Biology*. 44, 592-599, 2006.
15. Dış Ticaret Müsteşarlığı Kayıtları, Ankara 2010.
16. Güner ve ark., Türkiye'nin Damarlı (Vasküler) Bitkileri. Türkiye Flora Araştırmaları Derneği ve Nezahat Gökyiğit Botanik Parkı, İstanbul, 2012.
17. Torlak H., Vural M., Aytaç, Z., Türkiye'nin Endemik Bitkileri. Kültür ve Turizm Bakanlığı, Ankara, 2010.
18. Orman Genel Müdürlüğü (OGM), 2012. Ormancılık ve Su Şurası 2013-Ormanlardan Faydalanma Çalışma Grubu Raporu (Şura Çalışma Belgesi), Ankara.

"Post-Genomik Çağda İlaç Tedavisinde Farmakogenetik Yaklaşımlar ; Niçin, Nasıl?"

Candan Hızel, PhD

[1]*Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eskişehir, Türkiye*
[2]*C2H-VichyGenomics, Fransa, Kanada, Türkiye*

DNA yapısının J. Watson, F. Crick ve R. Franklin tarafından keşfinden tam 50 yıl sonra uluslararası İnsan Genom Projesi (IGP), 2003 yılında tamamlandı. İGP'nin 1990 yılında başlayıp, projenin ilk taslağının 2000 yılında Kanada HUGO Genom toplantısında bu projenin direktörü Francis Collins tarafından sunulması ile genetik bilgilerinin günlük yaşamda, tıp ve eczacılık biliminde rutin olarak uygulanabileceği "post-genomik" çağa girmiş bulunuyoruz.

Öngörüsel ve bireye özgü tedavi bireyin tüm yaşamınca devam eden bir kavram olup her hastanın kendisine ait özel bir biyolojik yapısı olduğu felsefesiyle bireyin sadece genetik yapısına ait bilgilerle değil fakat yaşam tarzı ve çevre etmenleri ile birlikte incelenmesine dayanır. Dolayısıyla doğru bir öngörüsel ve bireye özgü tedavi uygulaması, hem genetik hem de genetiğe bağlı olmayan faktörler göz önünde bulundurularak o bireyin kişisel özelliklerinin incelenmesidir. Bireye özgü tedavi **"hastalık merkezli"** tedavi kavramından **"insan merkezli"** tedavi kavramına geçiş sağlar ve böylece rutin tıp ve eczacılık uygulamalarında tedavide bireysel yaklaşımı kolaylaştırır. Bütün bu bilgiler bağlamında bireylerin hastalıklara yatkınlık ve tedavideki farklı yanıtlarının kalıtsal sebeplerini araştıran farmakogenomik ilaçların akılcı kullanımı için **doğru ilacı doğru dozda doğru hastaya** uygulanması açısından 21. yüzyılın cevabı olarak kabul edilebilir.

İçinde bulunduğumuz "post-genomik" çağda bireye özgü tedavi kavramı içerisinde özellikle farmakogenomik/genetik, sistemik toksisite ve öngörülemeyen tedavi yanıtının çok belirgin olduğu drumlarda büyük önem taşımaktadır.

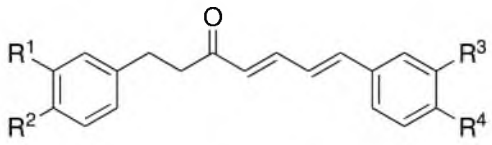
Biyolojik Aktif Doğal Ürün Diarilheptanoid Bileşiklerinin Toplam Sentezleri

Hasan Seçen;

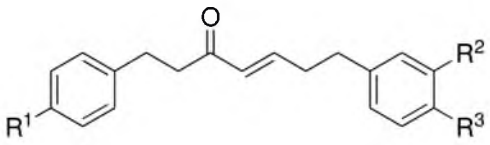
Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240 Erzurum

hsecen@atauni.edu.tr

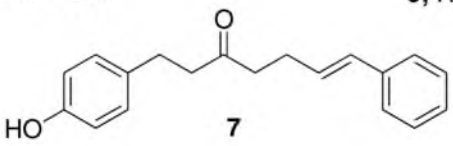
Diarilheptanoidler[1], yedili karbon zincirine 1 ve 7 numaralı karbonlara aril grupları bağlı Ar-C7-Ar yapısında bileşikler olup, bu zamana kadar doğadan 400'ün üzerinde diarilheptanoid yapılı bileşiğin izolasyon ve yapı tanımlamaları yapılmıştır. Diarilheptanoid bileşikleri; *Alpinia*, *Zingiber*, *Curcuma* ve *Alnus* türlerinin, kök, rizom ve kabuklarında yaygın olarak bulunurlar ve anti-kanser, anti-emetik, anti-mikrobiyal ve antioksidan vb. aktiviteleri nedeniyle diarilheptanoidlere son yirmi yılda yoğun bir ilgi olmuştur. Doğal ürün alnuston (**1**); antihepatotoksik, antienflamatuvar, antiemetik, antibakteriyal, fitoöstrojen, antitümör aktivitelere sahip bir bileşiktir. Doğal ürün **2**, 5-lipooksigenaz inhibitörü ve çok güçlü bir antioksidan, doğal ürün **3** de kinon redüktaz indükleyici aktiviteye sahip bileşiklerdir. Doğal ürün **4**'ün *Albina candidas*, *Helicobacter pylori* ve *enfluanza* virüsüne karşı çok etkin bir ajan olduğu; doğal ürün **5**'in, antiviral aktiviteli bir bileşik olduğu bildirilmiştir. Doğal ürün **6**, çok güçlü sitotoksik; doğal ürün **7** de çok güçlü östrojen aktiviteye sahip bileşiklerdir.



1; $R^1=R^2=R^3=R^4=$ H
2; $R^1=R^2=R^3=R^4=$ OH
3; $R^1=R^3=$H; $R^2=R^4=$ OH



4; $R^1=R^2=$H;$R^3=$OH
5; $R^1=R^2=R^3=$OH
6; $R^1=$H; $R^2=$OMe; $R^3=$OH



7

Grubumuz tarafından doğal ürünler **2, 4, 5** ve **7**'nin literatürdeki ilk toplam sentezleri **1, 3** ve **6** bileşiklerinin alternatif toplam sentezleri geliştirilmiştir.

TEŞEKKÜR: Projelerimizi destekleyen TÜBİTAK'a teşekkür ederiz (TBAG-105T168; TBAG-110T669).

Kaynaklar:

1. Göksu, S.; Çelik, H.; Seçen, H. *Turk. J. Chem.* 27, 31–34, 2003. ; Burmaoğlu, S., Çelik, H., Göksu, S. Maraş, A., Altundaş, R.; Seçen, H. *Synth. Commun.* 39, 1549–1562, 2009.

Yeni Yaklaşımla Proses Validasyonu

"EMA Proses Validasyonu Taslak Rehberi"

Ecz. Emine Dilek Sunar

Halil Rıfat Paşa Mah. Darülaceze Cd. Perpa İş Merkezi B Blok 5. Kat No:480 Şişli/İstanbul

dilek.sunar@icceturkey.com

GMP; ICH dokümanlarından etkilenerek, geleneksel proses verileriyle süregelen proses verilerini birleştirerek proses validasyon yaklaşımını değiştirmiştir.

Proses validasyonu; belirli parametrelerle önceden belirlenmiş özelliklere ve kalite niteliğine göre üretim basamaklarının etkin, verimli gerçekleştirilebileceğini belgelendiren bir kanıt olarak tanımlanmıştır.

Bu rehberde proses validasyonu 4 kısımda anlatılmaktadır.

1. **Klasik Proses Validasyonu**

Üretim prosesinin tanımlamasını, kritik fazları, yapılacak testleri, kabul kriterlerini, kontrolleri ve açıklamaları içermelidir.

Kullanılan seri sayısı prosesin değişkenliğine, karmaşıklığına, ürüne, üreticinin tecrübesine bağlı olsa da, genellikle aşağıdaki bilgileri içeren en az **üç ardışık** seri istenir.

- Kritik proses adımlarını içeren kısa tanım;
- Son ürün spesifikasyonu;
- Analitik yöntemler;
- Kabul kriterleriyle önerilen in-proses kontroller;
- Ek testler;
- Örnekleme planı;
- Sonuçların değerlendirilmesi, kaydedilmesi için yöntemlerin detayları;
- Öngörülen zaman çerçevesi

Sonuçta yukarıdaki bilgileri içeren, uygun yetkili kişi tarafından imzalanmış rapor oluşturulmalıdır.

2. **Sürekli Proses Verifikasyonu**

Kritik kalite niteliklerini karşılayan ürünlerin, önceden belirlenmiş parametrelerle, tutarlı şekilde üretildiğini doğrulayan risk temelli, bilimsel ve gerçek zamanlı bir yaklaşımdır.

Geniş in-line veya at-line kontroller ile proses performansı ve ürün kalitesi zaman bazında izlenir. Gelen malzeme veya bileşenlerin, in-proses malzemelerin, bitmiş ürünlerin ilgili proses kalite nitelikleri toplanmalı, trendler halinde incelenmelidir. Ticari prosesin onaylanmış olarak kabul edildiği aşama; prosesin karmaşıklığına, beklenen çeşitliliğe, üretim tecrübesine dayanarak hukuki dayanağı ile belirtilmelidir.

3. Hibrid Yaklaşımı

Üretim basamaklarında, klasik proses validasyonu ve sürekli proses doğrulama yaklaşımını kullanarak, kritik kalite niteliklerinin gözlemlenmesidir. Mutlaka hibrid yaklaşımı kullanımının resmi gerekçesi belirtilmelidir.

4. Yaşam Döngüsünde Sürekli Proses Verifikasyonu

Ticari serilerde, ürünün, yaşam döngüsü boyunca kontrol altında kaldığından emin olmak için, ürün kalitesi kontrol edilmelidir. İlgili proses trendleri, başlangıç malzemelerinin kalitesi, in-proses, bitmiş ürün sonuçları, uygunsuzluklar incelenmeli; kontrol stratejisi buna göre belirlenmelidir. Süregelen proses validasyonunun kapsamı, sıklığı düzenli olarak sorgulanmalıdır.

Yaşam döngüsü yaklaşımı, ürün ve proses geliştirmede, ticari üretim prosesi validasyonunda, rutin ticari üretimin sürekli kontrol altında tutulmasında kullanılmalıdır.

Kaynaklar:

1. EMA, Guideline on Process Validation, Draft,EMA/CHMP/CVMP/QWP/70278/2012-Rev1, April 2012

Tıbbi Bitkilerden İlaca Giden Yol

Gülaçtı TOPÇU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi/Fitokimya Anabilim Dalı, 34093 Fatih/İstanbul

gul@topcular.net

Bitkilerden ilaç olarak yararlanmak insanlığın varoluşundan günümüze değin sürmektedir. Yontma Taş devrinde (MÖ 50.000) Anadolu mezarlarındaki bitki kalıntıları bize bunu göstermektedir, yine MÖ 2500' lü yıllarda Sümerler'in haşhaşı (opium poppy) kullandığını, MÖ 1770' li yıllarda Asurlular'ın Hammurabi dönemine ait Babil saraylarındaki figürlerinden çeşitli bitkileri kullandığını, MÖ 1550' lere ait Eber papirüslerinden ise Mısır da 700'ün üstünde bitkiden tıbbi formül hazırlandığını anlıyoruz. Hindistan da Ayurveda Tıbbı MÖ 2000' lerden günümüze kadar uzanmaktadır ve bitkilerle tedavinin Çin ve hatta Japonya da da eski çağlardan beri önemli bir yeri vardır. MÖ 400' lü yıllarda Batı Anadolu'da tıbbın da babası sayılan Hippokrat'ın bitkilerle tedavi hakkında önemli uygulamaları bilinmektedir ve MÖ 300 lü yıllarda Teophrastus'un Atina' daki bahçesinde bitki yetiştirerek tıbbi tedavi uyguladığı belirtilmiştir. Milattan sonraki yıllarda bitkilerle tedavi daha yaygınlaşmış ve Adana civarında yaşayan Dioscorides Materia Medica (MS 77) kitabını yazarak çağını ve daha sonraki yüzyılları etkilemiştir. Büyük İslam alimleri Farabi, Dinaveri, Biruni, İbni Baytar ve özellikle İbni Sina (Avicenna) daha sonraki yıllarda bitkilerle tedaviye önemli katkılarda bulunmuşlardır.

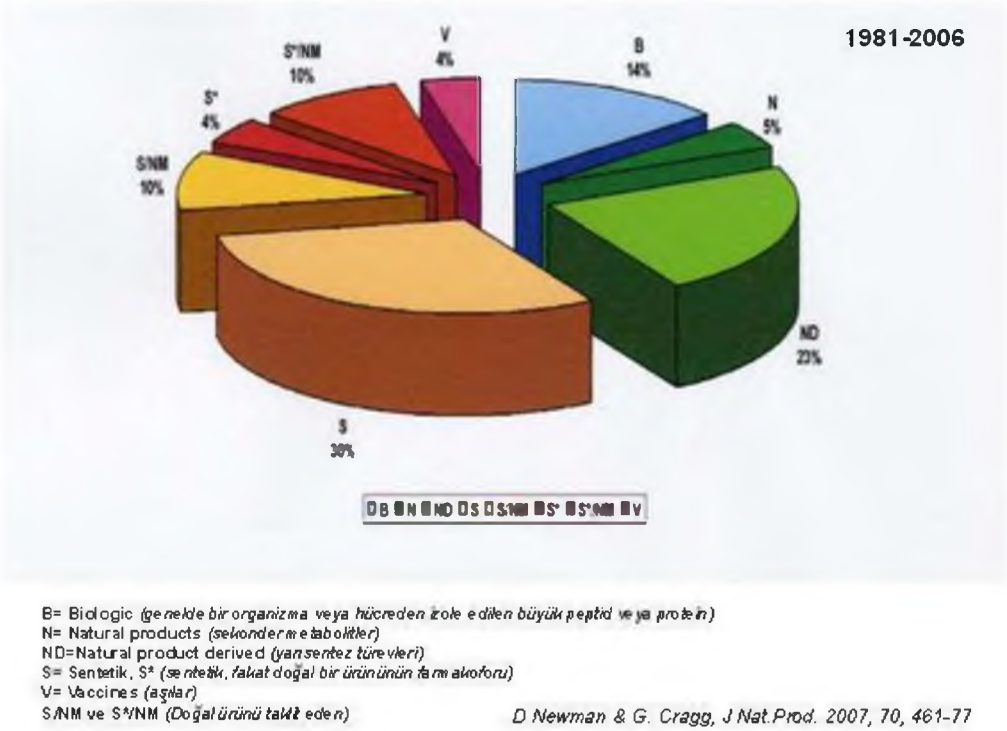
Kimyanın ve teknolojinin henüz gelişmediği 1800' lü yıllara kadar ya tüm bitki, ya da bitkilerin belli bir kısmı (yapraklarını, meyvelerini, tohumlarını, köklerini) direkt kullanılmış, veya banyoları, su ekstreleri ve daha sonra organik çözücülerdeki seyreltik ekstreleri (tentürlerini), damlaları, losyonları, kremleri ve pomatları vb. çeşitli formülasyonları hazırlanarak hastalar tedavi edilmeye çalışılmıştır.

Fitoterapi terimi ilk kez Fransız hekim Henri Leclerc (1870-1955) tarafından kullanılmıştır ve fitoterapötik ürünler olarak bilinen ürünler ise yine bitki ekstreleri veya gerek bu ekstrelerden, gerekse bitkinin drog olarak kullanılabilecek farklı kısımlarından direkt toz halinde veya bitki çayları da dahil olmak üzere farklı uygulama şekillerine göre formüle edilmiş, uygun monograflara göre hazırlanan standardize ekstreler veya farklı bitkisel ürünleri kapsamaktadır.

1800'lerin özellikle ikinci yarısından itibaren kimya ilmindeki gelişmelere paralel olarak bazı bitkilerin etkili bileşiklerinin saf halde elde edilmesiyle fitoterapik araştırmalar daha bilimsel temellere dayanmış ve önem kazanmıştır. Herkesce bilinen aspirinin etkin maddesi salisilik asiti taşıyan söğüt ağacının kabukları 3500 yıllık bir kullanıma sahiptir, fakat salisilik asitin ilaca dönüşme süreci 1826 da *Salix spirea* türünden izole edilmesiyle başlamış ve 1859 da yapısı Adolph Kolbe tarafından

aydınlatılarak akabinde sentezlenmiştir, 1897 de ise asetil salisilik asit Felix Hoffmann'ın tarafından sentezlenmiş ve Bayer patentlemiştir. Daha sonraki yıllarda L-DOPA, atropin, morfin, ajmalin, reserpin, kinin vb. pek çok alkaloid, steroidler, kalp glikozitleri ve bitkisel orijinli ilaçların pekçok analogu sentezlenerek piyasaya çıkmıştır. Son 10-15 yıl içinde ise *Catharanthus* türlerinden izole edilen bis-indol alkaloitleri ve bir diterpen alkaloid olan taxol ilaç kanser tedavisinde kullanılan önemli bitkisel orijinli ilaçlardır. Yine doğal kaynaklı en önemli ilaç sınıfından biri olan olan antibiyotiklerin ilki olan penisilin 1929 da üretilmiş ve 1930 lu yıllardan sonra bir çığır açmıştır ve 1965 lere gelindiğinde bügün bilinen pekçok antibiyotik sınıfının öncüleri üretilmişti.

Günümüzde artık ister sentetik ister bitkisel veya farklı bir doğal kaynaktan saf bir bileşiğin izolasyonu sonucunda yapısı çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlenip en azından belli bir endikasyonu (belli bir farmakolojik etkisi) saptanmışsa ve tüm fiziksel ve kimyasal özellikleri Lipinski'nin 5 kuralı ve ADMET (Adsorpsiyon-Distribution-Metabolism-Excretion-Toxicology) yani Türkçe akronimi EDMAT olarak ifade edilen kurallara uygunsa Faz I –Faz III aşamalarını geçip ilaç haline gelebilir, artık o bileşik doğalda olsa bir ilaç etkin maddesidir, fitoterapötik ürün kavramından çıkar.1900' lerde Amerikan Farmakopesinde (U.S. Pharmacopeia) ilaçların yarısından fazlası bitkilerden elde edilirken 2001 farmakopesinde bu dağılımın % 65 i sentetik, geri kalan yüzdedeki ilaçların %25 i bitkilerden olmak üzere toplam % 35'i farklı doğal kaynak kökenliydi, 1997 deki bu durumu özetleyen aşağıdaki tabloya (Fig. 1) ilaveten son 30 yıllık dünyadaki ve özellikle Amerika' daki doğal kaynaklı ilaç araştırmalarının özeti Cragg ve Newman[1] tarafından 2012 de tekrar revize edilmiştir.



B= Biologic *(genelde bir organizma veya hücreden izole edilen büyük peptid veya protein)*
N= Natural products *(sekonder metabolitler)*
ND=Natural product derived *(yarısentez türevleri)*
S= Sentetik, S* *(sentetik, fakat doğal bir ürünün farmakoforu)*
V= Vaccines *(aşılar)*
S/NM ve S*/NM *(Doğal ürünü taklit eden)*

D Newman & G. Cragg, J Nat Prod. 2007, 70, 461-77

Fig. 1. FDA tarafından onaylanan doğal ve sentetik tüm ilaçların (1981-2006) dağılımı (toplam 1184 ilaç)

Bilindiği gibi günümüzde ilaç endüstrisi yüksek AR-GE potansiyeline sahip global bir endüstridir. Bir yandan artan spesifik ve ölümcül hastalıklarla mücadelede yeni ilaçların keşfi, diğer yandan uzayan yaşam süresinin kaliteli bir yaşama döndürülebilmesi, global ekonomide sınırları aşan yoğun rekabet koşulları, artan denetimler ilaç endüstrisinin diğer endüstrilerden farklılaşmasına neden olmaktadır ve potansiyel ilaç (drug lead) olarak belirlenen bir maddenin ilaç haline gelmesi en az 8-12 senede, çok yüksek maliyetlerle (600- 800 Milyon USD) ve 70-100 multidisipliner araştırıcı/bilim adamından oluşan bir ekibin çalışması sonucu mümkün olmaktadır.

Özellikle son 10 yıldır durum biraz daha farklılık göstermektedir ve Avrupa İlaç Ajansı EMA (European Medicines Agency) tarafından 1995-2012 arası onaylanan 640 tedavi edici ilaçtan 200'ü (%33) doğal kaynaklardan üretilmiştir (Fig. 2), fakat daha ziyade bu ilaçlar rekombinant DNA teknolojisi veya virüs propagasyon yoluyla üretilmektedir. Biyolojik kökenli olarak ifade elden tüm bu ilaçların başlıcasını proteinler, glikoproteinler, aşılar, rDNA ilaçları, ve doğal ilaçlar (ki başlıca bitkilerin sekonder metabolitlerinden ibaret olan doğal ilaçlar) ve yarı-sentetik ilaçlar oluşturmaktadır[2]. Fakat Fig. 2 den izleneceği gibi bu tabloda natural products olarak ifade edilen yani bitkilerin sekonder metabolitleri olan ilaçlar çok küçük bir yüzde tutmaktadır ve genelde öncelikle doğal bir bileşiğin veya bileşik grubunun hızlı bir taramayla tanımlanması anlamına gelen dereplikas-

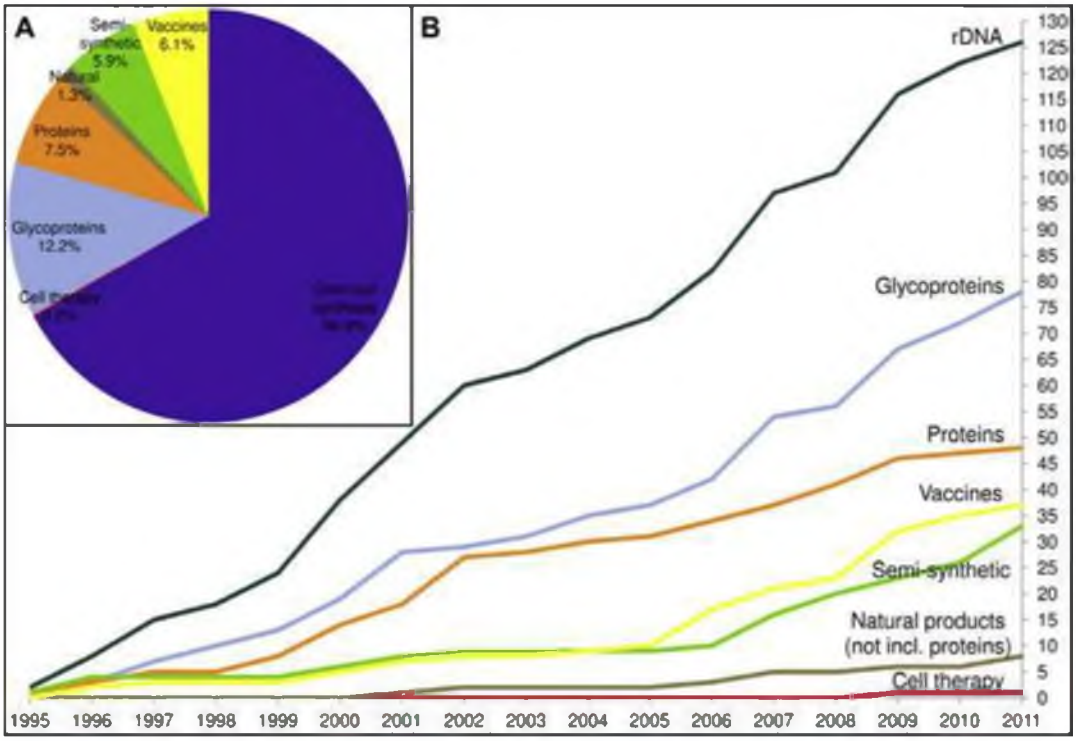


Fig. 2. Biyolojik Kökenli İlaçların Dağılımı (kaynak EMA)

yonla yapılmaktadır ve bu bir karışımdaki bileşik sınıfını veya tek bir bileşiği hızlı tanımlamak amacıyla yapılan analitik bir incelemedir ve daha çok HPLC-MS-Elisa Reader (çok gözlü biyolojik aktivite cihazı) kombinasyonu şeklinde ve hatta son yıllarda bu sistem NMR'a da kombine bir HTPS

(high throughput screening) sistemiyle[3] yapılabilmektedır. Bu ön taramalar sonucu seçilen aday ilaçlar üzerinde yukarıda belirtilen araştırma süreci sonucu tıbbi bir bitkiden ilaca gidilebilmektedir ki bu sunuşta bununla ilgili süreç örneklerle verilecektir.

Kaynaklar:

1. Newman, D.J., Cragg, G.M. *J. Nat. Prod.* 75, 311–335, 2012.
2. Sarantos K., Cleo, K. *European J. Pharmaceut. Sci.* 48, 428-441, 2012.
3. Tu, Ying, Yan, Bing.High Throughput Phenotyping in Plants, Methods and Protocols; *Methods in Molecular Biology*, Ed. Normanly J., Vol 918 pp 117-126, 2012.

Kanser İlaçlarının Tümörde Biriktirilmesi

Rana Sanyal[a,b]

[a]*Boğaziçi Üniversitesi, Kimya Bölümü, Bebek, 34342, İstanbul.*
[b]*Boğaziçi Üniversitesi, Yaşam Bilimleri ve Teknolojileri Merkezi, İstanbul.*

rana.sanyal@boun.edu.tr

Kanser hücrelerinin normal hücrelere göre hızlı büyümesi ve çoğalması nedeniyle çoğu antikanser ilaç bu tür özellik taşıyan hücrelerin tahrip edilmesi için geliştirilmiştir.Ancak bazı normal hücrelerde de benzer özellikler bulunmakta, bu hücreler de kanser tedavisinden doğrudan etkilenmekte, kemik iliği depresyonu, gastrointestinal toksisite ve alopesi gibi yan etkilere neden olmaktadır. Kemoterapinin aralıksız hastaya verilmesi ancak yan etkilerin azalmasıyla mümkün olacaktır. Bu yan etkileri ve olumsuz sonuçları ortadan kaldırmak ise ancak kullanılan ilaçların farmakokinetik özelliklerinde yapılacak iyileştirmeler ve ilaçları tümör hücrelerine hedeflemekle mümkün olabilir. İlaç etken maddesinin büyük bir yapının içerisine hapsedilmesi ilaç etken maddesinin tümörde birikmesini sağlar. Tümördeki bu birikim pasif hedeflenme sayesinde olur.[1] Makromoleküler yapıya hapsolmuş ilaçların yüksek molekül ağırlığı nedeniyle sadece tümör dokularında birikmesi, gelişmiş nüfuz ve alıkonma etkisi (EPR etkisi), ilacın normal sağlıklı hücrelere olan etkisini azaltmaktadır. Geliştirilmiş nüfuz ve alıkonma etkisi, belirli büyüklükteki moleküllerin ve özellikle lipozomal ve misel ilaçların normal hücrelerden ziyade büyük bir oranda tümör hücrelerine nüfuz etmesinden dolayı bu hücrelerin dolaylı olarak hedeflenmesine olanak sağlarken buralarda daha uzun süreler alıkonması sonucu etkinliğini arttırması olarak tanımlanabilir. Makromoleküler ilaçlar aralıklı ve düzensiz olan tümör hücrelerinin aralarında birikerek tamamen tümör hedefli bir özellik gösterirler. Dendriticmakromoleküler yapıların[2] bu özelliği kullanılarak hazırlanan kemoterapi ajanları konuşmada açıklanacaktır.

Kaynaklar:

1. Maeda, H.,Wu, J., Sawa, T., Matsumura, Y., Hori, K. *J Control Release 65*, 271-284, 2000.
2. Altin, H., Kosif, I., Sanyal, R. *Macromolecules43*, 3801-3808, 2010.

Eski bir Farmakofor "(*R*)-5,6-dihidro-*2H*-piran-2-on" ve Yeni Türevleri

Pınar Kasaplar,[a] İsmail Akçok,[a] Burcu Kayar,[a] Derya Bostanbaş,[a] Özgür Yılmazer,[b] Kemal Sami Korkmaz,[c] ve Ali Çağır[a*]

[a] *İzmirYüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü 35430 Urla, İzmir*
[b] *İzmirYüksek Teknoloji Enstitüsü, Biyoteknoloji ve Biyomühendislik Uygulama ve Araştırma Merkezi 35430 Urla, İzmir*
[c] *Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, 35100, Bornova, İzmir*

alicagir@iyte.edu.tr

Doğal veya sentetik birçok biyolojikçe aktif molekül yapılarında α,β-doymamış karbonil farmakoforunu barındırmaktadır. Bu moleküllerde rapor edilen biyolojik aktivitenin α,β-doymamış karbonil yapısının Michael akseptör özelliğinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Hücre içi makromoleküllerdeki nükleofillerin Michael akseptörüyle tepkimesi sonucunda oluşan kovalent bağın hücre içerisindeki makromoleküllerin geri dönüşümsüz inhibisyonuna neden olmaktadır. Özellikle stiril α,β-doymamış-δ-lakton yapısına sahip olan goniothalamin bir doğal ürün olup kanser hücreleri üzerinde seçici sitotoksik etkisi olduğu bilinmektedir. Bu nedenlerden dolayı yeni α,β-doymamış laktonların sentezleri ve anti-kanser özelliklerinin incelenmesi günümüzde de büyük ilgi görmektedir.[1] Benzer şekilde, bir dizi yeni 6-bisikloaril substitüentli α,β-doymamış-δ-lakton türevinin dizayn ve asimetrik sentezleri grubumuzda tamamlanmıştır. Gerçekleştirilen sentezlerin birinci basamağında aldehitlere [*R*-BINOL-(O*i*Pr)Ti]$_2$-O veya [*S*-BINOL-(O*i*Pr)Ti]$_2$-O katalizörlüğünde alliltribütilkalay eklenerek *R*- ve *S*-homoallilik alkoller elde edilmiştir. İkinci basamakta alkoller akriloylklorür ve trietilamin yardımıyla akrilat esterine dönüştürülmüş ve son basamakta Grubbs katalizörü ile halka kapanma metatezi gerçekleştirilmiştir. Bu moleküllerin anti-kanser özellikleri PC3 ve MCF-7 kanser hücre hatlarında, MTT hücre canlılık ve Anneksin V apoptoz analizleriyle çalışılmıştır. Elde edilen ilk bulgularda 1-naftil substitüentinin, α,β-doymamış-δ-laktonların sitotoksik etkisini arttırdığı, özellikle 1-(4-metilnaftil) sübstitüentin sitotoksik etkiyi 80 kart arttırdığı gözlemlenmiştir. Moleküllerin çalışma mekanizmalarını belirlemek amacıyla yapılan gerçek zamanlı kantitatif PCR çalışmalarında kanser hücrelerindeki apoptozun goniothalamine benzer şekilde intrinsik yolaklar üzerinden gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Yüksek sitotoksik etkiye sahip 1-(4-metilnaftil) sübstitüentli α,β-doymamış-δ-laktonun 100 nM gibi düşük dozlarda p53 gen ekspresyonunu büyük ölçüde arttırdığı belirlenmiştir.

Kaynaklar:

1. Blazquez M. A., Bermejo A., Zafra-Polo M. C., Cortes D. *Phytochem. Anal.*, 10, 161-170, 1999.

	SULTAN SALONU	JADE SALONU	SAFİR SALONU
	Oturum Başkanı: ***Prof.Dr.Ayben KİLİSLİOĞLU***	*Oturum Başkanı:* ***Prof.Dr.Hasine KAŞGÖZ***	*Oturum Başkanı:* ***Doç.Dr.Tuba ŞİŞMANOĞLU***
15:50-16:10	**Nilgün TOKMAN, Ahmet Ceyhan GÖREN** - İlaçta Aspartam Tayininde Kullanılan Metodun Geçerli Kılınması ve Ölçüm Belirsizliğinin Hesaplanması	**Tuğba GÜNGÖR, Gülden YETİŞ, Mehmet AY, Ayhan ÇELİK-** Kanser Terapisi İçin Nitroredüktaz / İlaç-Öncü (Prodrug) Sistemlerinin Geliştirilmesi	**Yeni Biyoaktif N-sübstitüe norkantarimit ve N-sübstitüe isoindolin-1,3-dion Türevi Bileşiklerin Sentezi** Ayse Tan, Nurhan H. Kishalı, Yunus Kara
16:10-16:30	**Eyyüp KARAOĞUL, Ertuğrul ALTUNTAŞ, Mehmet Hakkı ALMA-** Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) Meyve Suyunun HPLC ile Kimyasal Analizi Betül ÇELİK	**Şenay Hamarat Şanlıer** Nanoboyutlu Polimerik İlaç Taşıyıcıları ile Hedefe Yönelik Kanser Tedavisi	**Erdoğan KAMO, A.Doğan ÇAKIR, Kezban ÖZCAN, Ayşe Şahin YAĞLIOĞLU, Mustafa CEYLAN, Yakup BUDAK, M. Burcu GÜRDERE** -3,3'-(1,4-Fenilen) bis (5-aril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamit) Türevlerinin Sentezi ve Antiproliferatif Aktivitelerinin İncelenmesi
16:30-16:50	Senem KAYAHAN, Uğur G.YALÇINER- **İlaçta Patent**	**Serdar Burmaoglu, Gulen Yesilbag Tonga, Chae Kyu Kim, Vincent M. Rotello-** Intracellular Host-Guest Activation of Nanoparticle Therapeutics	**Bünyamin Özgeriş, Kadir Aksu, Süleyman Göksu, Ferhan Tümer** -Dopamin Benzeri Maddelerin Sülfamit Türevlerinin İlk Sentezi
16:50-17:10	**Semih Seyyidoğlu-** İlaç Sanayinde Yeni Üretim Teknolojileri: Ultrasonik Homojenleştirme, Otomatik Steril Filtrasyon ve Vibrasyonlu Karıştırma	**Suna Timur, Yusuf Yağcı, Perihan Ünak, Serhan Sakarya, Dilek O. Demirkol -** Görüntüleme Kılavuzlu Hedefe Yönelik Terapiler için Polimerik Floresans Probların Tasarım ve Uygulamaları	**Nurettin Menges, Metin Balcı** İndolizin Alkaloidlerinin Temel İskeleti için Sentetik Yöntemlerin Geliştirilmesi
17:10-17:30	**Pınar KÜCE, Özgür YILMAZ, Nermin ŞİMŞEK KUŞ, M. Serdar GÜLTEKİN, Gökhan CORAL, Ayla ÇELİK -**Dimetil 3,8 - dioksatrisiklo [3.2.1.02,4] octa-6-en-6,7-dikarboksilat'ın Bazı Antibiyotik ve Toksik Etkilerinin İncelenmesi	**Deniz BARIŞ, Mehmet Çolak, Şeref KAPLAN, Haluk AYDIN,** Halil HOSGÖREN- Potansiyel İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak Homo KiralBis(Amino Alkol) Okzalamit Jelatörler	**Merve Ergun, Çağatay Dengiz, Berk Müjde, and Metin Balcı** Developments of New Synthetic Methodologies for Furan-Fused Heterocycles
17:30-17:50	**Fatma ALAN HACIOĞLU, Armağan ÖNAL-** Eprosartan ve Hidroklorotiazidin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografik Yöntem İle Tabletlerde Yan Yana Analizi	**M. Fatih ERGİN, İsmail AYDIN-** İlaç Üretiminde Yardımcı Madde Olarak Polimerlerin Kullanılması	**Selbi Keskin, Gani Koza, Metin Balcı** Ftalazinon ve Aminoftalazinon Türevlerinin Sentezi İçin Yeni Metotların Geliştirilmesi
17:50-18:10	**Prof. Dr. Süleyman GÖKSU, Akın AKINCIOĞLU-**Rasagilin, Ladostigil ve Rivastigmin Analoğu Yeni Bileşiklerin Sentezi ve Asimetrik Ayırmaları	**Doç. Dr. Müslüm AKGÖZ -** Medikal Metroloji Projesi	**Prof. Dr. Hakan Coşkunol-** Madde Kullanım Bozukluklarında İlaç Geliştirme Çalışmaları

İlaçta Aspartam Tayininde Kullanılan Metodun Geçerli Kılınması ve Ölçüm Belirsizliğinin Hesaplanması

Nilgün Tokman, Ahmet Ceyhan Gören

TÜBİTAK Ulusal Metroloji Enstitüsü (UME), Kimya Grubu, Referans Malzeme Laboratuvarı, Gebze, Kocaeli

nilgun.tokman@tubitak.gov.tr

Günümüz sanayisinde üretimin kontrolü, ürün kalitesinin belirlenmesi, ticari amaçla ürünlerin sınıflandırılması, uluslararası ticaretteki teknik engellerin aşılması, çevre kontrolü, adli tıpta suçlu teşhisi, sağlık ve tıp alanında hastalıkların teşhis ve tedavisi gibi alanlarda yapılan kimyasal ölçümlerden elde edilen sonuçlara dayanılarak çok önemli kararlar verilmektedir. Bu nedenle yapılan ölçümlerin kaliteli ve güvenilir olması başka deyişle sonuçların gerçeğe mümkün olduğu kadar yakın ve tekrarlanabilir olması gerekir. Ayrıca rekabet ortamında hem ölçüm tekrarlarının ortadan kaldırılabilmesi hem de sonuçların kıyaslanabilmesi için ölçüm sonuçlarının ulusal ve uluslararası boyutta karşılaştırılabilir olması yani izlenebilir olması gerekmektedir. Karşılaştırılabilir sonuç ise ancak ortak bir referansa göre ölçüm yapılarak sağlanabilir. Kimyasal ölçümlerde ölçüm metodu önemli ve belirleyici parametre olup farklı matriksteki farklı bileşenlerin tayini için tamamen birbirinden farklı ölçüm metotları kullanıldığı gibi aynı bileşeni tayin etmek için birden fazla ölçüm metodu da kullanılmaktadır. Ayrıca tayin edilecek bileşenin miktarı, ölçüm metodunun uygulama kolaylığı, ölçümün süresi, ölçüm maliyeti metot seçiminde oldukça önemlidir. Bu nedenle ölçüm metodunun çok iyi tanımlanması ve istenen amaca uygun olup olmadığını belirlemek için metodun geçerli kılınması gerekmektedir. Bir ölçüm sonucunun güvenilirliği konusunda bilgi edinmek için ölçüm sonucunun dağılımı gösteren belirsizlik değeri ile birlikte verilmesi gerekir. Ölçüm belirsizliği, örnek alma ve hazırlamadan, ölçüm sisteminden, kullanılan kimyasal maddelerin saflığından, ölçüm koşullarından ve analiz yapan operatörden kaynaklanabilir [1-3].

Bu çalışmada, ilaçta aspartam tayininde kullanılan metodun geçerli kılınması işlemi yapılmış ve ölçüm sonucunun belirsizliği hesaplanmıştır. İlaçtaki aspartam miktarı %95 güvenirlik aralığında k=2 için (0,0135±0,0013) % olarak bulunmuştur.

Kaynaklar:

1. Ellison S.L.R., Williams A. "EURACHEM /CITAC Guide Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement", Third Edition, 2012.
2. The Fitness for Purpose of Analytical Methods A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, First Edition, 1998.
3. ISO 17025 General Requirements for The Competence of Testing and Calibration Laboratories, 2010.

Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) Meyve Suyunun HPLC ile Kimyasal Analizi

Eyyüp Karaoğul, Ertuğrul Altuntaş, Mehmet Hakkı Alma, Betül Çelik

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Orman Endüstri Mühendisliği, 46100 Kahramanmaras, Türkiye

e.karaogul@ksu.edu.tr

Bu çalışmada; Kayseri ve civarında oldukça sık tüketilen fakat Türkiye genelinde çok fazla bilinmeyen, halk arasında da gilaburu olarak isimlendirilen *Viburnum opulus* L. meyve suyunun yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı ile kimyasal analizi yapılmıştır. Analizi yapılan gilaburu Kayseri ilinden temin edilmiştir ve etnobotanik özelliğine göre yöre halkının bu bitkiyi böbrek taşı düşürmede kullandığı öğrenilmiştir. Yöre halkının hazırladığı şekilde gilaburu sıkılarak şurup haline getirilmiştir. Analizi yapılan gilaburu örneklerinden bozulmamış olan +4 ^{o}C şartlarda saklanmıştır ve hava şartlarında diğer bir gilaburu örnek gurubunu ise bekleterek bozulması sağlanmıştır. Yapılan analiz sonuçlarına göre gilaburu bitkisinin kimyasal içeriğinin ana bileşimi; bozulmuş gilaburu suyunda %73,22 (171 mg/L) oranında 4-hidroksibenzonoik asit ve % 4,99 syringic acid, bozulmamış gilaburu suyunda syringic acid bulunmaz iken % 47,73 (40 mg/L) oranında 4-hidroksibenzonoik asit bileşeni tespit edilmiştir. Sonuçlarda görüldüğü bir yıllık bozulma sürecinde 4-hidroksibenzonoik asit bileşiminin arttığı gözlenmiştir.

İlaçta Patent

Senem Kayahan, Uğur G.Yalçıner

Tunus Cad. 85/3-4 Kavaklıdere 06680 ANKARA

senem@yalciner.com.tr

Farmasötik ürünler ve prosesler dünyada patent başvurularının ve patentlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Patentler, münhasır haklar sundukları ve bu gibi ürünlerde fiyat artışı sağladıklarından gelişmekte olan ülkelerde özellikle önem taşımaktadır. Gelişmiş ülkelerde patentler, yeni ilaçların ya da hâlihazırda var olan ilaçlar için yeni kullanım alanları ya da uygulama yöntemlerinin bulunmasına yönelik araştırma ve geliştirme (Ar-Ge) çalışmalarını teşvik etmektedir. Bu ülkelerde fiyatlar üzerindeki toplumsal etkileri, devletlerin ve sosyal güvenlik sistemlerinin ilaçlara erişim sağlanmasında oynadıkları rolle birlikte azalmaktadır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde, patentler sıtma ve tüberküloz gibi bunları en çok etkileyen hastalıkları hedef alacak Ar-Ge çalışmalarını desteklememekle birlikte, sağladıkları tekelleştirici haklar ve bunu izleyen fiyat politikaları nüfusun büyük bir kısmını ihtiyaç duyulan tedavilerden mahrum bırakmaktadır. Bu da pek çok insanın kendilerini iyileştirecek ya da hayatlarını kurtaracak olan mevcut tedavilerden faydalanamaması gibi kabul edilemez bir duruma yol açmaktadır. Türkiye'de İlaç patenti ile sağlanan korumanın kapsamı ve sınırları tespit edilmeli, kamu sağlığına, ilaç sektörüne ve ekonomiye olan etkileri ortaya konulmalı ve ilaca erişim ve Ar-Ge çalışmalarının desteklenmesi konuları güçlü bir fikri mülkiyet sistemi ile desteklenmelidir[1-4].

Kaynaklar:

1. Yalçıner Uğur G., "Türkiye'de İlaçta Patentin Bugünü Ve Yarını", 2001, Fikri mülkiyet ve Rekbet Hukuku Dergisi, (3), 1-15, 2002.
2. Editor Correa Carlos M. "A guide to Pharmaceutical Patents", 2008.
3. Tekinalp Ünal, "Fikri Mülkiyet Hukuku", 2012.
4. Sezgin Huysal Ayşegül, "İlaç Patenti", 2010.

İlaç Sanayinde Yeni Üretim Teknolojileri: Ultrasonik Homojenleştirme, Otomatik Steril Filtrasyon ve Vibrasyonlu Karıştırma

Semih Seyyidoğlu
Seyyidoğlu Ultrasonik Çözümler
Başak Sk. 26/4 Yeşilyurt-İstanbul
semih@seyyidoglu.net

Kavitasyon prensibine dayalı Ultrasonik Homojenleştirme teknolojisi ilaç sektöründe, homojenleştirme, emülsiyon, kırma/öğütme, dispersiyon, su veya yağ fazında çözme/dispersiyon, deaglomerizasyon gibi birçok uygulamada kullanılır [1]. Bu çalışmada, İlaç Sanayinde geniş kullanım alanı bulan Ultrasonik Teknolojisini tanıtmak amacı ile ultrasonik karıştırıcıların, kavitasyon prensibi ile çalışması, ultrasonik verimliliğe etki eden parametreleri (amplitut, basınç, viskosite, sıcaklık, güç, Enerji/hacim), mano-termo-sonikasyon tanımları, ultrasonik (nano, mikro) emülsiyon, ultrasonik (nano, mikro) dispersiyon, ultrasonik deaglomerizasyon, ultrasonik disintegrasyon-hücre parçalama ve bunların ekstraksiyon verimliliğine etkisi, sanayi tipi (örneğin saatte 1-450 m^3 arası üretebilen modeller) ultrasonik cihazlar verilmiştir.

Steril Filtrasyon teknolojisi, STERIBAC®, DrM firması tarafından, CIP ve SIP teknolojilerine göre tasarlanmış, GMP ve FDA onaylı olarak geliştirilmiş yeni bir filtrasyon sistemidir ve steril bir ortamda otomatik olarak, candle-mum filtrelerin üzerindeki filtre giysilerinde istenilen miktarda kek toplamak ve daha sonra bu kekin geri üfleme yöntemiyle mum filtrelerden uzaklaştırılması esasına dayanmaktadır [2]. Bu çalışmada, ilaç sanayinde yapılan üretimlerde gerekli olan filtreleme işlemini steril olarak sağlayan STERIBAC® filtrelerin, otomatik olarak çalışma prensipleri, candle-mum tipi filtreler ve filtre giysileri, bu filtrelerin üzerinde oluşan kek ve bu kekin geri-üfleme teknolojisi ile uzaklaştırılması verilmiştir. Ayrıca, kataliz geri kazanımı, antibiyotikler, biyokimya, tuz uzaklaştırma ve yumuşatma gibi dünyada ilgi gören kullanım alanları ve kullanıldığı yerler örnek olarak verilmiştir.

Sıvı içindeki delikli plakanın titreşimine dayanan Vibrasyon prensibi ile çalışan FUNDAMIX®, DrM firması tarafından geliştirilmiş yeni ve etkin bir karıştırma sistemidir [2]. Vakum ve steril ortamlarda da karıştırma yapabilen Fundamix karıştırıcılar, 50-60 Hz arasındaki frekanslarda çalışmakta ve 0-4mm arası genlik verebilmektedir. Bu çalışmada bazı ilaç türlerinin karıştırılmasında kullanılan FUNDAMIX® karıştırıcıların, vibrasyon ile çalışma esasları, sistem içindeki titreşimle hareket eden tabakalar ve bunların üzerinde bulunan içe/dışa doğru olan delikler ve değişik hacimlere göre tasarlanmış modeller verilmiştir. Ayrıca, insülin üretimi, aşı üretimi, kan plasması ayırma, CO_2-Doyurma gibi birçok uygulama alanı ve kullanıldığı yerler örnek olarak verilmiştir.

Kaynaklar:

1. Hielscher-Ultrasound Technology, Hielscher Ultrasonics GmbH, Teltow, Berlin.
2. Dr.M, Dr. Müller AG, Mannedorf, Switzerland.

Dimetil 3,8-dioksatrisiklo[3.2.1.$0^{2,4}$]octa-6-en-6,7-dikarboksilat'ın Bazı Antibiyotik ve Toksik Etkilerinin İncelenmesi

Pınar Küce[c], Özgür Yılmaz[a], Nermin Şimşek Kuş[a], M. Serdar Gültekin[b]
Gökhan Coral[c], Ayla Çelik[c]

[a]*Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Mersin,*
[b]*Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Erzurum,*
[c]*Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Mersin*
pnarkuce@gmail.com

Birden fazla hidroksi (-OH) grubu ihtiva eden halkalı moleküller siklitoller olarak adlandırılır. Siklitoller ve onların türevleri (Conduritol, İnositol, Quercitol) birçok biyolojik aktiviteye sahip, doğal ürünlerdir.[1] Bu moleküller glikosidaz inhibitör etkisi, antibiyotik etkisi gibi önemli aktivite gösteren moleküller olduğundan sentezleri oldukça önemlidir. Son yıllarda sentetik organik kimyacılar, biyolojik aktivite ve molekül yapısı arasındaki ilişkiyi incelemek için doğal ve doğal olmayan siklitollerin sentezleri üzerine yoğunlaşmışlardır.[2-4]

Bu çalışmada sentezlenen yeni epoksidasyon ve oksidasyon moleküllerinin 15-30-45-60 mg/mL'lık dilüsyonlarındaki antimikrobiyal aktivitesine Kirby Bauer Disk Difüzyon yöntemi ile bakılmıştır. Bu yöntemin temel prensibi; kimyasal emdirilmiş disklerin, yayma ekim yapılmış katı besiyerine yerleştirilmesi ve 24 saatlik inkübasyondan sonra disk etrafındaki inhibisyon zonlarının belirlenmesi ve zon çapının ölçülmesine dayanmaktadır. Test edilen suşlar:**1.** Salmonella typhimurium **2.** Pseudomonas aeruginosa **3.** Bacillus spizizenii **4.** Escherichia coli **5.** Staphlococcus aureus, olarak seçilmiştir. Ayrıca belirten bakteriler üzerinde aktivite gösteren maddenin hücre kültürlerinde biyolojik aktiviteleri ve toksik etkili dozunun belirlenebilmesi için hücrelerin yaşayabilirliği ölçülerek ve toksik etkili olmayan doz ile insan lenfosit kültürlerinde mitotik aktivite değerlendirilmiştir.

Kaynaklar:

1. Gültekin M. S. Çelik,M., Balci M. *Current Organic Chemistry*, 8, 1159-1186,2004.
2. Hudlicky T., Entwistle D. A., Pitzer K. K., and Thorpe A. J. *Chem. Rev.*,96, 1195,1996.
3. Kiddle J. J., *Chem. Rev.*, 95, 2189,1995.; Hudlicky T., and Cebulak M. Cyclitols and derivatives, VCH, New York, 1993.
4. Billington D. C. The Inositol Phosphates-Chemical Synthesis and Biological Significance, VCH, Weinheim, 1993.

Eprosartan ve Hidroklorotiazidin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografik Yöntem İle Tabletlerde Yan Yana Analizi

Fatma Alanhacıoğlu, Armağan Önal,

İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Beyazıt/İstanbul

fatmaalan@gmail.com

Hipertansiyon günümüzde en önemli sağlık sorunlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde 2000 yılı itibariyle yaklaşık 12 milyon hipertansiyon hastasının bulunduğu tahmin edilmektedir ve bu sayı her geçen sene katlanarak artmaktadır [1-3]. Son zamanlarda özellikle şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Kombinasyon tedavisi ile tek ilaç tedavisinin sağlayabildiği başarı oranları çok daha yukarı düzeylere çıkarılabilmektedir. İki farklı ilaçtan oluşan kombinasyonlara hastaların %75-80 i yanıt verirken tek ilaç tedavisinde ilacın en yüksek dozuna bile hastaların yaklaşık %55-60 kadarı yanıt vermektedir [4-5]. Bizim çalışmamıza esas oluşturan eprosartan, anjiyotensin II reseptör blokerleri ve hidroklorotiazid ise diüretikler sınıfından olup hipertansiyon tedavisinde kombine preparatı halinde 2001 yılından beri güvenilir ve etkili bir şekilde kullanılmaktadır.

Bu çalışmada eprosartan mesilat (EPR) ve hidroklorotiazidin (HCT) tabletlerde yan yana tayini için basit ve seçici yeni bir yüksek performanslı sıvı kromatografik yöntem geliştirilmiştir. Yöntem ters fazlı CN kolonda; asetonitril-10 mM fosforik asit çözeltisi (pH : 2,5) (40:60, h/h) hareketli fazı ile 1,0 ml/dk akış hızında maddelerin ayrılması esasına dayanır. Dedeksiyon dalga boyu 272 nm ye ayarlanmış ve yöntemde iç standart (IS) olarak olmesartan kullanılmıştır. Maddelerin doğrusal aralıkları EPR için 0,5-30 µg/mL ve HCT için 0,3-15,0 µg/mL olarak bulunmuştur. Gözlenebilme ve tayin sınırları ise sırası ile EPR için 0,121 ve 0,405 µg/mL; HCT için 0,045 ve 0,148 µg/mL'dir. Geliştirilen yöntem ilaç maddesinin tabletlerdeki analizine başarıyla uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar, geliştirilen UV türev spektrofotometrik yöntem ile Student-t ve Fischer–F testleri uygulanarak istatiksel olarak karşılaştırıldığında iki yöntem arasında ortalamalar ve standart sapmalar yönünden %95 olasılık düzeyinde anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir. Geliştirilen bu yöntem ayrıca valide edilmiştir. Geliştirilen yöntem kolay, hassas ve tekrarlanabilir olup eprosartan ve hidroklorotiazidin yan yana tablet analizlerinde güvenle kullanılabilir niteliktedir.

Kaynaklar:

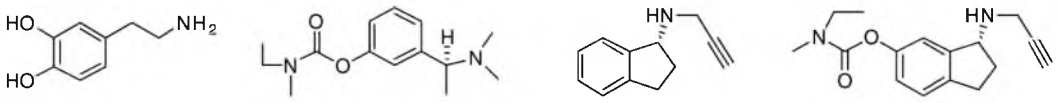
1. Öksüz E., *Sted*, 13(3), 99-104, 2004.
2. Onat A., Doğan Y., Uyarel H. *Türk Kardiyol Dern. Arş.* 30, 749-757, 2002.
3. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu. Türk Kardiyol Dern Arş 28, 335-97, 2000.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, The JNC 7 report JAMA 289, 2560-2572, 2003.
5. Guidelines Committee: 2003 European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension 21, 1011-1053, 2003.

Rasagilin, Ladostigil ve Rivastigmin AnaloğuYeni Bileşiklerin Sentezi ve Asimetrik Ayırmaları

Akın Akıncıoğlu, Leyla Polat, Süleyman Göksu

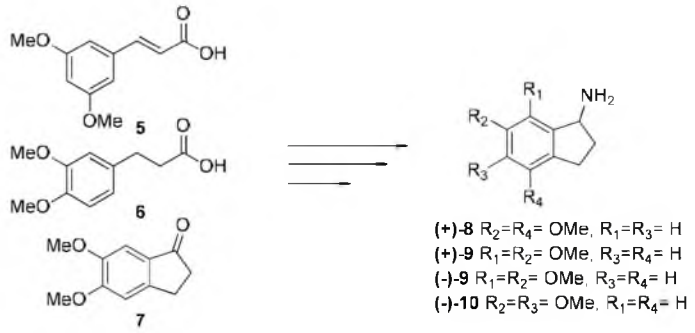
Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü 25240-Erzurum
akinakincioglu@gmail.com

Monoamin hormonu olan dopamin (**1**), nöronlar arası iletişimi sağlayan bir maddedir. Merkezi sinir sistemiyle ilgili şizofreni ve Parkinson gibi hastalıklarda önemli rol oynar.[1]Yapı olarak dopamine benzemeyen rivastigmin (**2**), rasagilin (**3**) ve ladostigil (**4**),benzilamin yapısında olan bileşiklerdir. Bunlar monoaminoksidaz-B (MAO-B) enzimini dönüşümsüz olarak inhibe etmek suretiyle Parkinson, alzaymer hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaç etken maddelerdir.[2-4]



Dopamin (1) **Rivastigmin (2)** **Rasagilin (3)** **Ladostigil (4)**

Bu çalışmada,rivastigmin (**2**), rasagilin (**3**) ve ladostigil (**4**)'ünanalogları olan1-aminoindan**8-10** sırasıylasinamikasit**5**,propanoikasit**6**ve5,6-dimetoksi-1- indanon(**7**)'den çıkılarak rasemik karışımları halinde sentezlendi.Sentezlenen bileşikler (R)-2-asetoksimandelilklorür ile ilgili diasteromerlerine dönüştürüldü.Bu diasteromerikamid karışımları kristallendirilerek asimetrik ayırma gerçekleştirildi. Diasteromerlerinherbirinin hidrolizi sonucu (+)-**8**, (+)-**9,** (-)-**9 ve** (-)-**10**enantiyomerleri yüksek saflıkta elde edilmiş oldu.



Teşekkür

Maddi desteklerinden dolayı TÜBİTAK (109T/241) ve Atatürk Üniversitesi'ne teşekkür ederiz.

Kaynaklar:

1.Haadsma-Svensson S. R., Svensson K. A. *CNS DrugRev.* 4, 42, 1998.
2.Burn D., Emre M., McKeith I., De Deyn P. P., Aarsland D., Hsu C., Lane R. *MovDisord.*, 21, 1899–1907, 2006.
3.Oldfield V.,Keating G. M., Perry C. M. *Drugs*, 67, 1725–1747, 2007.
4.Weinstock M.,Bejar C., Wang R. H., Poltyrev T., Gross A., Finberg J. P., Youdim M. B. *J. Neur. Transmis.*, 157–169. 2000.

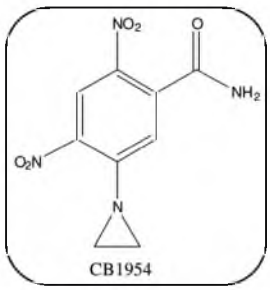
Kanser Terapisi İçin Nitroredüktaz/İlaç-Öncü (Prodrug) Sistemlerinin Geliştirilmesi

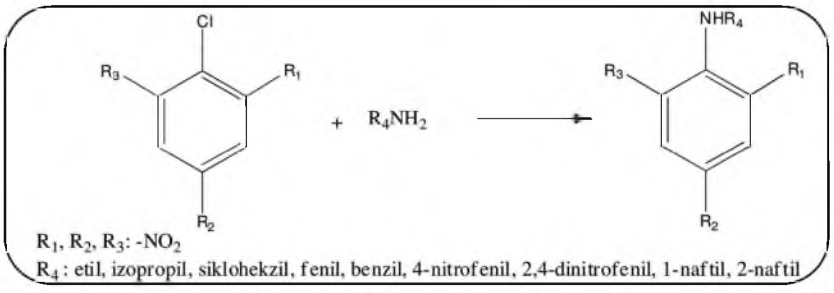
Tuğba Güngör[a], Gülden Yetiş[b], Mehmet Ay[a], Ayhan Çelik[b]

[a] *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Terzioğlu Yerleşkesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Doğal Ürünler ve İlaç Araştırma Laboratuvarı, 17020 Çanakkale/TÜRKİYE*
[b] *GYTE, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 41400, Kocaeli/TÜRKİYE*

tgungor@comu.edu.tr

Flavin taşıyan nitroredüktazlar (NTR), nitroaromatiklerin biyobozunumunda ve toprak kirliliklerinin biyolojik olarak giderilmesinde, ticari önemi olan materyallerin sentezinde ve kanser tedavileri için geliştirilen ilaç öncü (prodrug) bileşiklerin aktif ilaçlara (drug) dönüştürülmesinde kullanıldıkları için hem endüstriyel hemde farmakolojik öneme sahiptirler. Bu enzimler bileşiklerdeki nitro grubunun ($-NO_2$), hidroksilamin (-NH-OH) üzerinden amin ($-NH_2$) grubuna dönüşümünü katalizlerler[1,2]. Bu alanda en iyi bilinen örnek; *E.coli*'den elde edilen **NTR** ile **CB1954** (5-aziridinil-2,4-dinitrobenzamid)tir[3,4]. Kararlılığının az olması ve biyokonjuge sistemlerde etkinliğinin düşük olması gibi sınırlamalar nedeniyle **daha etkili NTR/ilaç öncü** sistemlerin geliştirilmesine gerek duyulmaktadır. Sırasıyla termofilik ve mezofilik bakteri olan *G. Kaustophilus* ve *S. Saprophyticus*'dan izole edilen iki yeni NTR üzerinde denenmek üzere nitro işlevsel grubu içeren farklı anilin türevi ilaç öncü maddelerin sentezi gerçekleştirilmiştir.





2,4-Dinitro-1-klorbenzen ile çeşitli alifatik ve aromatik aminlerin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda N-substitüe-2,4-dinitroanilin ve 2,4,6-trinitro-1-klorbenzen ile çeşitli alifatik ve aromatik aminlerin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda N-substitüe-2,4,6-trinitroanilin türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen ürünlerin yapısı, IR, GC-MS, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Tüm bileşiklerin NTR enzimleri ile etkileşime girdikleri tespit edilmiştir.

Kaynaklar:

1. Çelik A., Yetiş G. *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* 20, 3540–3550, 2012.
2. Ay M., Çelik A., Cömert F., Yavaşoğlu M., Yetiş G. International Symposium on Pharmaceutical Sciences, P-60, 135. Syf, June 26-29, 2012, Ankara.
3. Yetiş G., Çelik A., 26. Ulusal Kimya Kongresi, BS-005, 20. Syf, 1-6 Ekim, 2012, Muğla.
4. Çelik A., 26. Ulusal Kimya Kongresi, 1-6 Ekim, 2012, Muğla.

Nanoboyutlu Polimerik İlaç Taşıyıcıları ile Hedefe Yönelik Kanser Tedavisi

Şenay Hamarat Şanlıer

Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü, 35100, Bornova, İzmir

senay.sanlier@ege.edu.tr

Kanser tüm dünyada hızlıca artmakta ve ölüm nedenlerinin başlıca sebebi olmaktadır. Son dünya istatistiklerinde 2020 yılında kanser hastalarının sayısının 15 milyondan fazla olacağı belirtilmiştir [1]. Kemoterapi amacıyla kullanılan çoğu antikanser ajan tümör hücreleri ile sağlıklı hücreleri birbirinden ayıramaz, dolayısıyla sistemik toksisiteye ve yan etkilere neden olur. Bu durum ilacın alınabilen maksimum dozunu sınırlar. Ayrıca hızlı eliminasyon ve geniş bir alana yayılım ilacın fazla miktarda uygulanmasını gerektirir. Ancak bu durum ekonomik değildir ve istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına sebep olur. Günümüzde nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemler kullanılarak ilacın daha etkili ve daha az zararlı olması sağlanabilmektedir. Hedefe yönelik kanser tedavilerinin amacı genel olarak konvansiyonel tedavide gözlenen olumsuzlukları elimine etmek ya da en aza indirgemek ve ilacın terapötik indeksini artırmaktır [1]. Nanoboyutlu ilaç taşıyıcıları hedef kanser dokusuna pasif, fiziksel ve aktif hedefleme ile yönlendirilebilir. Pasif hedeflemede vasküler endoteller arası boşluklar, zayıf lenfatik direnaj ve asidik tümör mikroçevresinden yararlanılırken fiziksel hedeflemede pasif hedeflemenin yanında dışarıdan gelen uyarıcılara gereksinim vardır. Manyetik nanopartiküller bu alanda en popüler olan nanotaşıyıcılardır [2-3]. Aktif hedeflemede ise hedefe yönelecek molekül nanoyapıya konjuge edilir. Reseptör-ligand, antijen-antikor ve karbohidrat-lektin ilişkisinden yararlanılarak kanser ilacı hedef bölgeye yönlendiriebilir. Folat reseptörünün folat ve folat bağlı yapılara olan yüksek affinitesi, kemoterapi ajanlarının kanserli bölgeye hedeflendirilmesinde oldukça önemli bir örnektir [4]. Günümüzde Myocet ve Abraxane gibi bazı ilaç taşıyıcı sistemler kanser tedavisinde kullanılmakta olup çeşitli ilaç taşıma sistemleri üzerinde de çalışmalar ve faz araştırmaları devam etmektedir.

Kaynaklar:

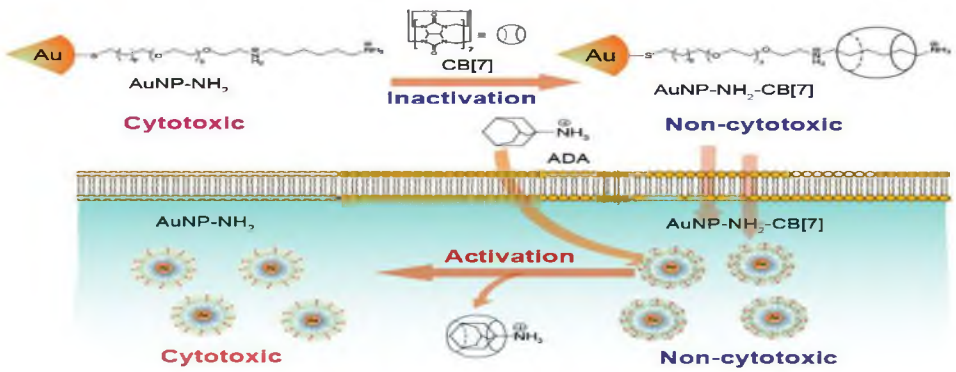
1. Ak G., and Hamarat Sanlier S. *Prep. Biochem. Biotech.*, 42(6), 551-63, 2012.
2. Ak G., Yilmaz H., and Hamarat Sanlier S. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology,* DOI:10.3109/21691401.2013.768627, 2013.
3. Yilmaz H., and Hamarat Sanlier S. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, DOI:10.3109/10731199.2012.745863, 2012.
4. Ak G., Yurt Lambrecht F., and Hamarat Sanlier S. *Journal of Drug Targeting*, 20(6), 509–14, 2012.

Intracellular Host-Guest Activation of Nanoparticle Therapeutics

SerdarBurmaoglu[a,b], GulenYesilbag Tonga[a], ChaeKyu Kim[a], Vincent M. Rotello[a]

[a] *Univ. Massachusetts, Dept. Chem., Amherst, MA 01003 USA,* [b] *ErzincanÜniversitesi, Tercan MYO, Erzincan-Türkiye*

sburmaog@chem.umass.edu



Supramolecular chemistry provides a versatile tool for the organization of molecular systems into functional structures and the actuation of these assemblies for myriad applications[1,2]. The reversibility of association between complementary components enables facile modular assembly and disassembly coupled with 'lock and key' specificity. Nanoparticle-based cancer therapeutics can provide higher tumor site specificity, efficient cellular uptake and increased payload delivery relative to small molecule therapies[3]. Gold nanoparticles (AuNPs) have recently emerged as highly promising drug delivery systems. AuNPs have multiple aspects that make them well-suited for use in delivery applications. First, AuNPs of many different sizes (1-150 nm) can be fabricated in a controlled fashion with control over size dispersity. Furthermore, AuNPs have high surface area to volume ratio.Finally, the gold core is essentially inert, non-toxic, and biocompatible, making it an ideal starting point for carrier construction.

In our proposed research, we will develop nanoparticle-based therapeutics based on the CB[7]-nanoparticle host guest complexes. For these studies we will engineer nanoparticles to provide enhanced therapeutic efficacy and selectivity. Concurrently, we will develop tools for quantifying CB[7]-nanoparticle host-guest interactions inside the cells using mass spectrometry. Finally, we generate targeted and dual-targeted therapeutic systems featuring enhanced specificity.

Kaynaklar:

1. Leh, J. M. *Science,* 295, 2400-2403, 2002.
2. Lehn J. M. *Chem. Soc. Rev.* 36, 151-160, 2007.
3. Reinhoudt D. N., and Crego-Calama *Science,* 295, 2403-2407, 2002.

Görüntüleme Kılavuzlu Hedefe Yönelik Terapiler için Polimerik Floresans Probların Tasarım ve Uygulamaları*

Suna Timur[a], Yusuf Yağcı[b], Perihan Ünak[c], Serhan Sakarya[d], Dilek O. Demirkol[a]

[a]*Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü, 35100, Bornova-İZMİR*
[b]*İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 34469, Maslak-İSTANBUL*
[c]*Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, 35100, Bornova-İZMİR*
[d]*Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı, 09100-AYDIN*

suna.timur@ege.edu.tr

Moleküler görüntüleme; biyolojik proseslerin non-invasif olarak hücresel yada moleküler düzeyde *in vivo* görüntülenmesi olarak ifade edilir. Bu kapsamda farklı görüntüleme teknikleri mevcut olup, özellikle optik görüntüleme teknikleri duyarlı ve kanser hücrelerinin belirlenmesi ve izlenebilmesi için etkin teknikler olarak bilinmektedir ve özellikle kanserin erken tanısında önemlidir. Bu tekniklerin uygulanması için duyarlı ve stabil optik problara ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir [1-3]. Bu çalışmada, fluoresans özellik taşıyan polietilenglikol yan zincirli polifenilen temelli konjuge polimerik yapıların, kanser diagnostiğinde ve terapisinde, özellikle kemoterapi ajanlarının hedefe yönelik taşınımında etkin kullanım potansiyeli bulunan probların hazırlanmasında kullanımları, karakterizasyon ve meme kanseri hücre hattında (MCF-7) *in vitro* uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Spesifik bağlanma özellikleri, sağlıklı meme epiteli kullanılarak test edilmiş ve sonuçlar karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

**Bu çalışma 109T573 no'lu TÜBİTAK InTenC projesi olarak desteklenmiştir.*

Kaynaklar:

1. Medine E. Ilker, Odaci Dilek, Gacal Bahadir N., Gacal Burcin, Sakarya Serhan, Unak Perihan, Timur Suna, Yagci Yusuf, *Macromol. Biosci.*, 10, 657–663, 2010.

2. Goen Colak Demet, CIanga Ioan, Demırkol Dilek O., Kozgus Ozge, Medıne Ilker, Sakarya Serhan, Unak Perihan, Tımur Suna, Yagcı Yusuf, *Journal of Materials Chemistry*, 22, 9293-9300. 2012.

3. Yuksel Merve, Colak Demet, Akın Mehriban, Cıanga Ioan, Kukut Manolya, E. Medıne Ilker, Can Mustafa, Sakarya Serhan, Unak Perihan, Tımur Suna, Yagcı Yusuf, *Biomacromolecules*, 13 (9), 2680–2691, 2012.

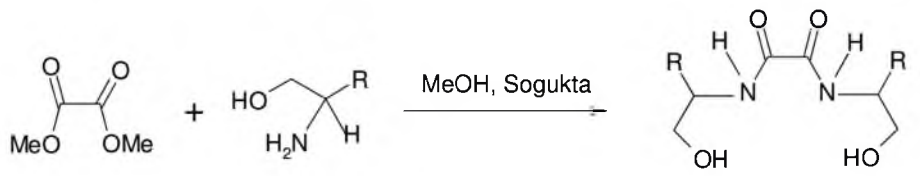
Potansiyel İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak Homo Kiral Bis(Amino Alkol) Okzalamit Jelatörler

Deniz Barış[a], Mehmet Çolak[b], Şeref Kaplan[b], Haluk Aydın[b], Halil Hoşgören[b]

[a]*Batman Üniversitesi Fen-Edb. Fak. Kimya Bölümü*
[b]*Dicle Üniversitesi Fen Fak. Kimya Bölümü*
hosgören@dicle.edu.tr

Düşük molekül kütleli organik bileşiklerin gösterdiği jelleşme son zamanlarda oldukça ilgi çekmektedir. Jeller sıvı ya da katı maddelere benzer viskoelastik maddelerdir. Günlük yaşamda kontak lenslerin yanı sıra, kozmetik endüstrisinde, kontrollü ilaç salınımında, sensörlerde, gıda endüstrisinde, fotoğrafçılıkta, toksik boya gideriminde ve doku mühendisliğindeki potansiyel uygulamalarıyla dikkat çekmektedirler [1]. NSAID's ilaçların gastrointestinal sistem üzerindeki olumsuz etkileri dikkate alınarak, son yıllarda dermal ve transdermal yollardan verilmelerinde enhancer olarak yağ asidi esterlerinin kullanımlarını görmekteyiz.

Bu çalışma iki aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada literatürde daha önce Zinic ve grubu tarafından jelatör olarak sentezlenmiş 4 adet kiral amitdiolün yanında[2], 3 tane de yeni olmak üzere[3] toplam 7 adet kiral amitdiol sentezlenmiştir.



R: Etil, Benzil, Fenil, Hegzil, Izopropil, Izobütil, Sec-Bütil

İkinci aşamada kozmetik sanayiinde ve ilaç salınım sistemlerinde önemli bir kullanım yeri olan yağ asitlerinin etil ve izopropil esterleri (laurik, miristik, palmitik vb.) jelleşme deneylerinde çözücü olarak kullanılarak jelleşme kapasiteleri araştırılmıştır.

Bu çalışma sonucunda, kullanılan homo kiral bis(aminoalkol) okzalamitdiollerin yağ asidi esterleriyle jelleşme özelliklerinin olduğu tespit edilmiştir. Bu sayede kozmetik ve ilaç endüstrisinde kullanılma potansiyeli yüksek biyouyumlu, yeni alternatif ilaç taşıyıcı sistemler hazırlanmıştır.

Kaynaklar:

1. Gopal Chandra Maity, *Journal of Physical Sciences*, 11, 156-171, 2007.
2. Makarevic J., Jokic M., Raza Z., Stefanic Z., Kojic-Prodic B., Zinic M. *Chem. Eur. J.,* 9, 5567-5580, 2003.
3. Sunkur M., Baris D., Hosgoren H., Togrul M. *The Journal of Organic Chemistry,* 73(7), 2570-2575, 2008.

İlaç Üretiminde Yardımcı Madde Olarak Polimerlerin Kullanılması

M. Fatih Ergin, İsmail Aydın

İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği, Reoloji Laboratuvarı

mfergin@istanbul.edu.tr, i.aydin@istanbul.edu.tr

İlaçlar, uzun araştırmalar ve deneysel çalışmalar sonucunda belirli hastalıklara olumlu etki yaptığı ortaya konmuş, etken madde olarak bir veya birkaç moleküle dayanan ve canlılarda mevcut olan bir hastalığın tedavisi ya da teşhisi için kullanılan kimyasal/bitkisel kökenli maddeleri belirten genel bir terimdir. İlaç; etken ve yardımcı maddeler olmak üzere iki kısımdan meydana gelir. Etken madde; ilacın temel yapısını oluşturan ve kullanan canlıda fizyolojik etki gösteren bir veya birkaç kimyasal/bitkisel kökenli maddenin karışımıdır[1].Yardımcı maddeler ise etkin maddenin hasta tarafından rahatça alınabilmesi veya dozajının daha iyi ayarlanabilmesi için kullanılan ve ilaca fizyolojik olarak etki etmeyen maddelerdir. Dolayısıyla yardımcı maddeler kullanılmadan hastalıkların tedavisi ya da teşhisi için kullanılan farmasötik yapılar genellikle elde edilemez. Bu noktalar göz önünde bulundurularak bu çalışma; ilaç üretiminde etken maddeler ile birlikte kullanılan polimerik yardımcı maddeleri ve işlevlerini incelemeyi amaç edinmiştir.

Kaynaklar:

1. Rodriguez F. Principles of Polymer Systems, Taylor&Francis, Philadelphia, PA, 1996.

Medikal Metroloji Projesi

Baki Karaböce, Yakup Gülmez, Doç.Dr. Müslüm Akgöz, Hakan Kaykısızlı, Dr. Lev Dorosinskiy, Burhanettin Yalçınkaya

TÜBİTAK Ulusal Metroloji Enstitüsü, Gebze, 41470, Kocaeli, Türkiye

muslum.akgoz@tubitak.gov.tr

Ulusal metroloji enstitüleri tarafından belirlenen sıcaklık, uzunluk ve kütle gibi temel ölçüm birimlerinin doğruluğunun ve kararlılığının medikal alanda faaliyet gösteren deney/kalibrasyon laboratuvarlarındaki ölçümlerden, hastanelerdeki günlük ölçümlere kadar geniş bir uygulama kapsamındaki medikal ölçümlerin doğru bir şekilde aktarılabilmesi medikal metrolojinin temel konusunu oluşturmaktadır. Ölçümlerin en üst noktada elde edildiği ulusal metroloji enstitüsünden, hastanedeki günlük ölçümlere kadar doğru bir şekilde ölçüm değerlerini ve belirsizliklerini aktarabilecek bir sistemin kurulması, sağlık sektörünün temel ihtiyaçlarından birisidir. Ancak böyle bir sistem kurulduğunda hastanelerde elde edilen medikal ölçümlerin sonuçlarına güvenebilme imkânı doğabilecektir.

Güvenilir bir ölçüm sistemi, metrolojik araçlar ve kalite güvence sistemlerinin bir araya getirilmesi ile oluşturulabilir. Ölçüm değerlerini aktarmakta kullanılan cihaz ve sistemlerin kalibrasyonlarının yapılması, ölçümlerde bilimsel olarak kabul edilmiş ölçüm ve kalibrasyon metotlarının kullanılması ve yasal metrolojinin gerektirdiği kontrol işlemleri, sistemde kullanılması gereken metrolojik araçlardır.

Ülkemizde medikal metroloji alt yapısının kurulmasına yönelik olarak ihtiyaçların belirlenmesi amacıyla TÜBİTAK Ulusal Metroloji Enstitüsü tarafından Medikal Metroloji Projesi Fizibilite Raporu hazırlanarak yayınlanmıştır. Rapor içeriğinde, medikal metroloji alanında yurtiçinde yapılan çalışmaları incelemek için sektör paydaşları olan resmi kurum ve kuruluşlar, üniversiteler, kalibrasyon laboratuvarları ve özel firmalar ile bizzat görüşmeler ve toplantılar yapılmıştır. Sağlık Bakanlığı'na bağlı TİTCK ile çalışmalar paylaşılmış ve fizibilite projesi sonrası muhtemel işbirlikleri için zemin oluşturulmaya çalışılmıştır.

Medikal metroloji alanında TÜBİTAK UME'de 10 yıllık zamanda yapılacak çalışmalar planlanmıştır. 2013 yılı başında UME'de bir medikal metroloji laboratuvarını ile başlayacak çalışmalar, ülke içinde medikal cihazların kalibrasyon izlenebilirliğinin ve sağlanmasına yönelik kalibratör, analizör, simülatör ve fantomların kalibrasyonlarının UME'de gerçekleştirilmesi ile devam edecektir. Portatif kalibratör, fantom ve görüntüleme tekniklerinin geliştirmesi çalışmaları uzun vadede yapılacak faaliyetler arasındadır. Ayrıca, klinik laboratuvarların ölçümlerinin doğruluğunun test edilmesi amaçlı olarak yeterlilik testleri düzenlenecek ve laboratuvarların ihtiyaçları olan sertifikalı referans malzemeler üretilecektir.

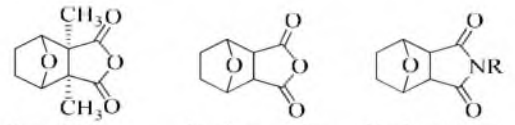
Yeni Biyoaktif N-sübstitüenorkantarimit ve N-sübstitüeisoindolin-1,3-dionTürevi BileşiklerinSentezi

Ayşe Tan, Nurhan H. Kishalı, Yunus Kara

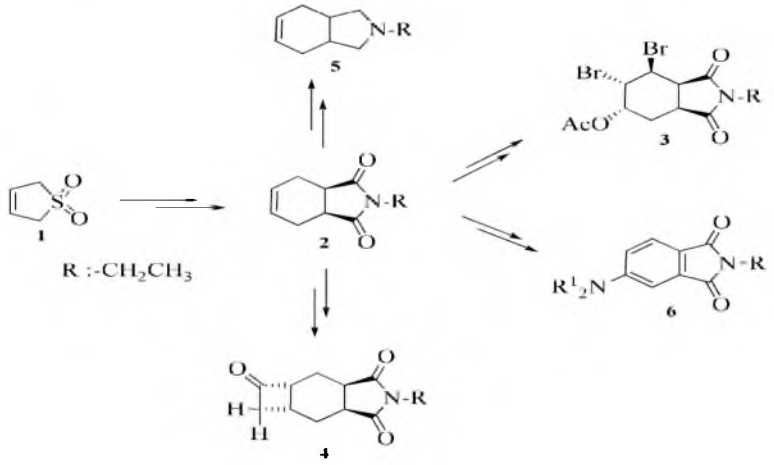
Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, 25240 Erzurum

atan@atauni.edu.tr

Kantaridin, norkantaridin ve norkantarimitin güçlü biyolojik etkileri ve antikanser ajan olmaları, bu tür bileşiklerin sentezine olan ilgiyi de arttırmıştır[1]. Literatürde norkantarimitlerintürevlendirilmesi üzerine yapılan çalışmaların çoğunda imit grubunun türevlendirildiği görülmektedir. Grubumuz tarafından yapılan çalışmalarda özellikle siklohekzan halkasındaki türevlendirmelerincelenmektedir.



Literatürde bu tür –CO-N(R)-CO- ve imit halkası bulunduran N-Sübstitüeisoindolin-1,3-dion türevi bileşiklerin antibakterial, antifungal, antitümör ve daha bir çok biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir[2].Bu çalışmada ilk kez 3-sülfolen'den (**1**)çıkılarak yeni norkantarimitiskelet yapısına sahip**2**, **3**, **4**bileşiklerisentezlendi.**2** bileşiğinden, bir alkaloid türevi **5**ve N-Sübstitüeisoindolin-1,3-dion türevi**6**bileşiği elde edildi.N-Sübstitüeisoindolin-1,3-dion türevi olan **6**bileşiğinin sentezi içinliteratürde bilinmeyen yeni bir yöntem geliştirildi.



Kaynaklar:

1.Tan A., Koc B., H., Kishali N., Sahin E., Kara Y. *Synthesis*, 7,1079-1084, 2011.

2. Bansode T.N., Shelke J.V., Dongre V.G. *J. Med. Chem.*,44, 5094-5098, 2009.

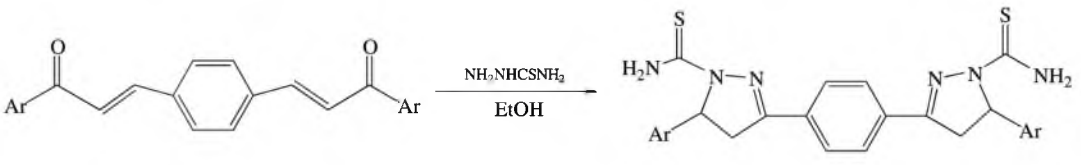
3,3'-(1,4-Fenilen)bis(5-aril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-karbotiyoamit) Türevlerinin Sentezi ve Antiproliferatif Aktivitelerinin İncelenmesi

Erdoğan Kamo[a], A.Doğan Çakır[a], Kezban Özcan[a], Ayşe Şahin Yağlıoğlu[b]
Mustafa Ceylan[a], Yakup Budak[a], M. Burcu Gürdere[a]

[a]*Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 60250, TOKAT*
[b]*Çankırı Karatekin Üni Fen Fak. Kimya Böl. 18100, ÇANKIRI*
erdogankamo@hotmail.com.tr

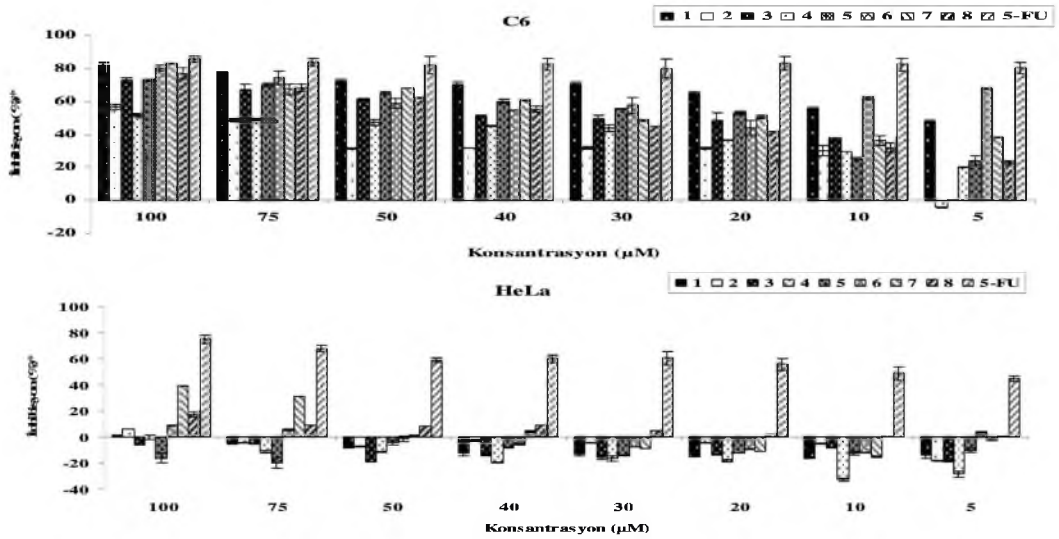
Biyolojik aktif hetero halkalı bileşikler arasında tiyazin türevleri önemli bir yere sahiptirler. Tiyazin ve türevleri anti-mikrobiyal[1], anti-tümör[2], anti-oksidant[3], kalsiyum kanal modülatör[4], ve anti-piretik[5] özelliklere sahiptirler.

Karbotiyoamit türevleri (1-8) bis-kalkonlara tiyosemikarbazit'in katılmasıyla sentezlendi ve antiproliferatif aktiviteleri C6 (sıçan beyin tümörü) ve HeLa'ya (insan rahim kanser hücresi) karşı incelendi. Bileşiklerin seçici olarak C6'ya karşı yüksek aktivite gösterirken HeLa'ya karşı hemen hemen hiç aktivite göstermedikleri gözlendi.



1-8

Ar = **1**) 2-tiyonil, **2**) 2-naftil, **3**) Ph, **4**) 4-CH_3OPh, **5**) 4-CH_3Ph, **6**) 2-furil, **7**) 4-ClPh, **8**) 3-tiyonil



Kaynaklar:

1. Koketsu M., Tanaka,K., Takenaka Y., Kwong C.D., Ishihara,H. *Eur. J. Pharm. Sci.* 15, 307, 2002.
2. El-Subbagh O. I., Baraka M. M., Ibrahim S., Pannecouque M. C., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., Rashad A. A. *Eur. J. Med. Chem.* 44, 9, 3746, 2009.
3. Malinka W., Kaczmarz M., Filipek B., Sepa J. , Gold B. *Farmaco,* 57, 737, 2002.
4. Tu S., Miao C., Fang F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 1533, 2004.
5. Bonzsing D., Sohar P., Giggler G., Kovacs G. *Eur. J. Med. Chem.* 31, 663, 1996.

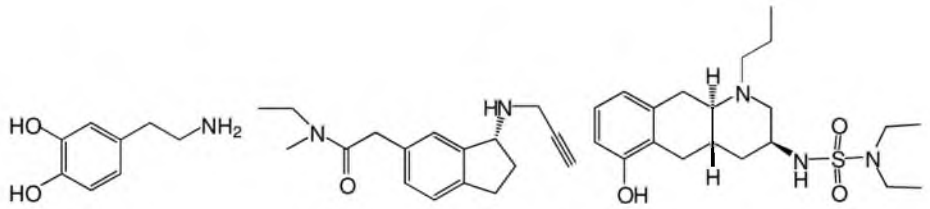
Dopamin Benzeri Maddelerin Sülfamit Türevlerinin İlk Sentezi

Bünyamin Özgeriş[a], Kadir Aksu[a], Süleyman Göksu[a], Ferhan Tümer[b]

[a] *Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Erzurum, 25240, Türkiye*
[b] *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye*

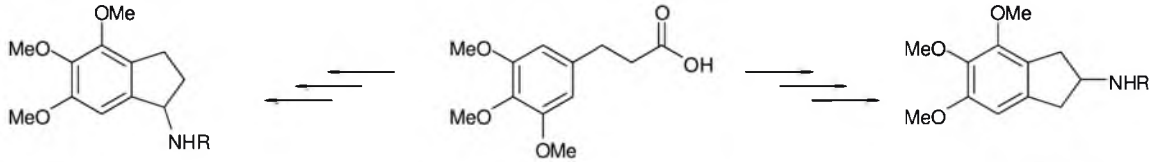
kadiraksu@atauni.edu.tr

Dopamin (**1**) nöronlar arası iletişimi sağlayan hormon benzeri bir bileşik olup merkezi sinir sistemiyle ilgili şizofreni ve parkinson gibi hastalıklarda önemli bir rol oynar[1]. Monoamin oksidaz-B inhibitörü olan Ladostigil (**2**) nörolojik bozuklukların, Lewy cisimciği, alhzeimer ve Parkinson hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır[2]. Sülfamitler de önemli biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerdir. Bu bileşiklerden biri olan kinagolid (**3**), seçici olarak dopamin D_2 reseptörlerinin agonisti olup hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan en etkin ilaçlardan birisidir[3,4].



1 Dopamin **2 Ladostigil (TV-3,326)** **3 Kinagolid**

Dopamin, ladostigil ve sülfamit türevi bileşiklerin gösterdiği çeşitli biyolojik aktivitelerden dolayı bu çalışmada dopamin (**1**), ladostigil (**2**) ve kinagolid (**3**)'ün yeni türevleri olan **5-8** bileşikleri, propanoik asit **4**'den çıkılarak sentezlenecektir.



5 R=H
6 R=SO_2NH_2

4

7 R=H
8 R=SO_2NH_2

Teşekkür

Maddi desteklerinden dolayı Atatürk Üniversitesine teşekkür ederiz (BAP2012/152).

Kaynaklar:

1. Haadsma-Svensson S. R., Svensson K. A. *CNS Drug Rev.* 4, 42, 1998.
2. Cannon J. G. *Prog. Drug Res.* 29, 303, 1985.
3. Winum J. Y., Scozzafava A., Montero J.L.,.Supuran C.T. *Medicinal Research Reviews*, 26, No. 6, 767-792, 2006
4. Guo C., Dong L., Kephart S., Hou X. *Tetrahedron Letters* 51 , 2909–2913, 2010.

İndolizin Alkaloidlerinin Temel İskeleti için Sentetik Yöntemlerin Geliştirilmesi

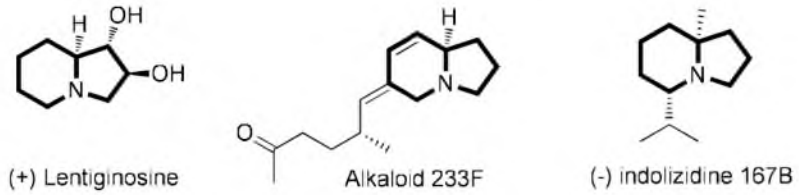
Nurettin Menges[a,b], Metin Balcı[a]

[a] *Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Ankara*

[b] *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya, Van*

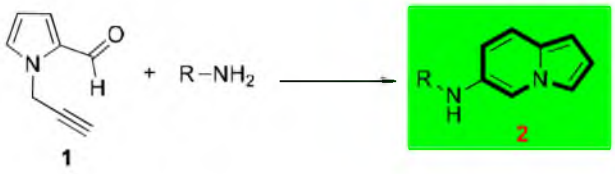
nurettinmenges@gmail.com

İndolizinler ve onların kısmen veya tamamen doymuş türevleri biyolojik aktiviteye sahip, doğada bulunan indolizin alkaloidlerinin temel yapısını oluşturmaktadır.



Figür 1.

Yukarıda verilen Lentiginosine, alkaloid 233F ve indolizidine 167B[11] gibi bileşikler doğada bulunan indolizin alkaloidleridir. Bu türevler laboratuvarlarda birçok zorlu kadamelerden geçilerek sentetik yollardan da elde edilmişlerdir. Fakat sentetik olarak elde edilmesinde birçok deneyin tasarlanıp denenmesi gerekmektedir. Çoğu zaman bu deneyler tasarlandıktan sonra hedef moleküle ulaşmak için molekülün temelini oluşturacak sentez parçaları kısımlar halinde tamamlanarak bu parçalar ayrıca birleştirilmek suretiyle sentez yürütülmektedir. Özellikle bu tarz sentetik metotlar için tek kademede indolizin iskeletinin sentezlenebilir olması çok daha az basamaklar içeren doğal indolizin alkaloidlerinin sentezine olanak sağlayabilir. Bu sebeple indolizin iskeletinin fonksiyonel gruplara sahip olsun veya olmasın, kolay ve uygulanabilir bir metot ile sentezlenmesi gerekmektedir. Bu çalışmada tek kademede bu tür bir sentezin gerçekleştirilmesi amaçlandı.



Şema 1.

İndolizin halkasının sentezi için pirol bileşiğinin **1** nolu türevi iki kademede sentezlendi. Daha sonra bu türev bazik ortamda çeşitli aminlerle etkileştirilerek indolizin halkası sentezlendi (Şema 1). Sentezden sonra saflaştırma işlemleri için silika jel üzerinden kolon kromatografisi uygulandı ve bileşiklerin karakterize edilmesinde ^{1}H- ve ^{13}C-NMR, GC-MS, LC-MS kullanıldı.

Kaynaklar:

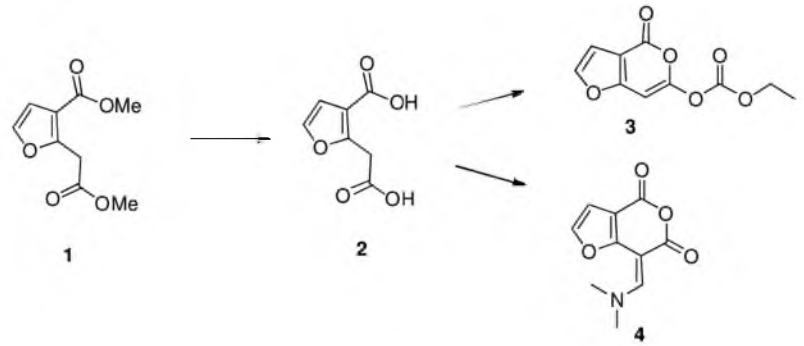
1.Cardona, F., Moreno, G., Guarna, F., Vogel, D., Schuetz, C., Merino, P., Goti, A. *J.Org. Chem.*, 70, 6552-6555, 2005.

Developments of New Synthetic Methodologies for Furan-Fused Heterocycles

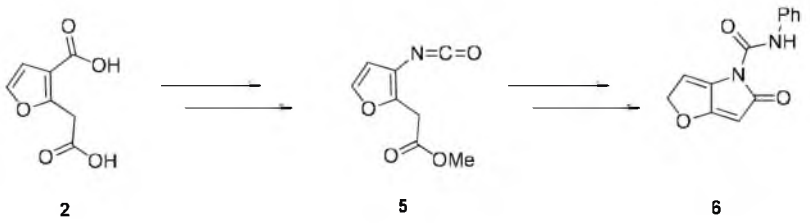
Merve Ergun, Çağatay Dengiz, Berk Müjde, and Metin Balcı

Middle East Technical University, Department of Chemistry,,06800-Ankara, Turkey
merve_ergun@yahoo.com

Furopyranones and furopyrrolones are furan-fused bicyclic heterocycles containing pyranone and pyrrolone framework respectively. The syntheses of these molecules attract attention due to the existence of their core structures in many natural products and pharmaceutical agents.[1-3]In this study, new synthetic methodologies were developed for the synthesis of furopyranone and furopyrrolone derivatives. In the first section of this study, methyl 2-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3-furoate was hydrolyzed forming 2-(carboxymethyl)-3-furoic acid which underwent intramolecular cyclization reaction using two different methodologies forming furopyranone derivatives.



In the second part of the study, 2-(carboxymethyl)-3-furoic acid was regioselectively converted to acyl azide, which was accomplished by utilizing the reactivity differences between the two acid functionalities within the molecule. This acyl azide was then transformed into urea derivative to perform cyclization reaction yielding a new furan-fused heterocycle, furopyrrolone.



References:

1. Zullo A., Ierardi E., Hassan C., De Francesco V. *Saudi J. Gastroenterol., 18*, 11–17, 2012.

2. Singh F., Chaurasia S., Joshi M. *Bioorg. Med. Chem. Lett. 17*, 2425–2429,2007.

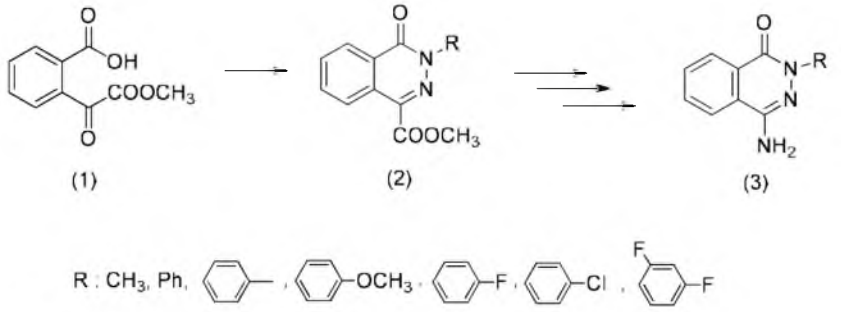
3. Cheng, K., Kelly A. R., Kohn R. A., Dweck J. F., Walsh P. J. *Org. Lett., 11*, 2703–2706, 2009.

Ftalazinon ve Aminoftalazinon Türevlerinin Sentezi İçin Yeni Metotların Geliştirilmesi

Selbi Keskin[1,2], Gani Koza[1,3], Metin Balcı[1]

[1]*Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 06800, Ankara*
[2]*Giresun Üniversitesi, Kimya Bölümü, 28100, Giresun*
[3]*Ahi Evran Üniversitesi, Kimya Bölümü, 40100, Kırşehir*
kselbi@metu.edu.tr

Ftalazinon ve aminoftalazinon türevleri önemli biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir.[1]Bu aktivitelerinden dolayı bu bileşiklerin sentezlerine olan ilgi artmaktadır. Ftalazinon ve aminoftalazinon türevlerinin bazı enzimleri inhibe ettiği ve bu bileşiklerin bazı türevlerinin ilaç üretiminde kullanıldığı bazı patentlerde de bildirilmektedir.[2,3]



Bu çalışma çerçevesinde, başlangıç maddesi olarak 2-(2-metoksi-2-oksoasetil)benzoik asit (1) seçildi ve homoftalik asitten başlayarak 3 basamakta sentezlendi.[4] Bu bileşiğin sübstitüe hidrazin türevleri ile tepkimesi sonucunda oluşan hidrazonun intramoleküler halka kapanması sonucu ftalazinon (2) türevleri sentezlendi. Sentetik ve farmakolojik açıdan büyük öneme sahip aminoftalazinon türevleri (3) de ftalazinon bileşiklerindeki ester gruplarının amin gruplarına dönüştürülmesiyle sentezlendi.

Kaynaklar:

1. Prime M.E., Courtney S. M., Brookfield F. A., Marston R. W., Walker V., Warne J., Boyd A. E., Kairies N. A., von der Saal W., Limberg A., Georges G.; Engh R. A., Goller B.; Rueger P., RuethM. *J. Med. Chem.* 54, 312, 2010.

2. Himmelsbach F., Langkopf E., Eckhardt M., Mark M., Maier R., Lotz R. R. H., Tadayyon M. *PCT Int. Appl.* 226 pp, 2004.

3. Himmelsbach F., Eckhardt M., Langkopf E., Mark M., Maier R., Lotz R. *Ger. Offen.*, 52 pp, 2004.

4. Murata S., Sugiyama K., Tomioka H. *J. Org. Chem.* 58, 1976-1978, 1993.

Madde Kullanım Bozukluklarında İlaç Geliştirme Çalışmaları

Hakan Coşkunol

Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü, Bornova, İzmir

hakan.coskunol@ege.edu.tr

Bağımlılık, bireylerin madde kullanımı üzerindeki kontrollerini kaybettikleri bir bozukluktur. Bağımlılığa sahip bireyler alkol ve tütün başta olmak üzere birçok maddeyi kendilerine ya da başkalarına önemli ölçüde fiziksel, psikolojik ve sosyal zarar verecek şekilde kullanmaktadırlar. Günümüze kadar birçok hayvan ve daha yeni olmak üzere insan araştırmaları, bağımlılık davranışlarının genetik ve nörobiyolojik bir temele sahip olduğuna işaret etmektedir. Bu keşifler yeni ve daha etkili bağımlılık tedavilerinin ve özellikle yeni ilaçların geliştirilmesi için gerekli zemini hazırlamaktadır [1].

Kötüye kullanılan birçok maddenin faaliyet gösterdiği bölgeler aydınlatılmıştır. Maddelerin çoğu için bu moleküler bölgeler nörotransmiter reseptörleri ya da nörotransmiter aktivitesini regüle eden taşıyıcı proteinlerdir [2]. Bu bulgular, biliminsanlarının ilgili reseptör ya da taşıyıcı bölgeleri tanımlamasına ve özellikle bu bölgelerdeki etkinliği ya bloke edecek (antagonist) ya da bu etkinliği sağlayacak (agonist) ilaçlarla hedef alabilmesine olanak sunmuştur. Kötüye kullanılan maddelerin etkileri araştırılarak, uygun tedavi seçeneklerinde uygun kullanım biçimleri geliştirilmelidir İlaçlar, tedavi sürecinin farklı aşamalarında kullanılabilir.

Bağımlılığın farmakolojik uygulamaları:

- Hedef maddenin faaliyet bölgesine bağlanmasını engellemek
- Geri çekilme semptomlarını gidermek
- Madde arzusunu ya da yeniden kullanım etkilerini azaltmak
- Madde kullanım bozukluklarının zararlı etkilerini azaltmak

olarak özetlenebilir.

Bu bağlamda, gerek konvansiyonel gerekse yeni ilaç formülasyonlarının geliştirilebilmesi için temel bilimler ve tıp bilimlerinin interdisipliner çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Enstitümüzde bu anlamda çalışmalar başlatılmış bulunmaktadır.

Kaynaklar:

1. Carter A., Hall W., Capps B., Daglish M. *A Review of the Scientific, Public Health and Social Policy Implications for Australia - Final Report*, 2009.
2. Iverson L., Morris K., and Nutt D, *Drugs and the future: Brain science, addiction and society,* Academic Press, London, pp. 169-208, 2007.

Poster kodu:	Katılımcılar	Çalıştığı Kurum	Poster Başlığı
P001	ALİ FATİH ŞEYBEK SERDAL KAYA METİN BALCI	Orta Doğu Teknik Üniversitesi	İndol halkasına kondenze 6- ve 7-üyeli azot atomu içeren heterohalkalı sistemlerin tasarlanması üzerine yapılan çalışmalar
P002	ABDULLAH MENZEK[a] YASİN ÇETİNKAYA[a,b] HÜLYA GÖÇER[a,c] İLHAMİ GÜLÇİN[a]	[a]Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü [b]Atatürk Üniversitesi, Oltu MYO, Gıda Teknolojisi Bölümü [c]Ağrı İ.Ç. Üniversitesi	(3,4-dihidroksifenil)(2,3,4-trihidroksifenil)metanon ile türevlerinin sentezi ve antioksidan özellikleri
P003	HASAN ÖZ	Sakarya Halk Sağlığı Laboratuarı	Bitkisel ilaçlarda kalite sorunları
P004	ALİ KESKİN UFUK ATMACA MERYEM NAR İLHAMİ GÜLÇİN MURAT ÇELİK	Atatürk Üniversitesi	Biyolojik aktiviteye sahip sülfonamit türevlerinin sentezi
P005	ZEYNEP KÖKSAL[a,b] HANDE USANMAZ[a] HASAN ÖZDEMİR[a] İLHAMİ GÜLÇİN[a] ARİF DAŞTAN[a]	[a] Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü [b]İstanbul Medeniyet Üniversitesi	Bazı fenolik bileşiklerin ve dimerlerinin laktoperoksidaz (lpo) enzimi üzerine inhibisyon etkilerinin incelenmesi
P006	EMİNE SALAMCI[a] MURAT ŞENTÜRK[a,b] KADRİYE ECER[a] UFUK NUSRET KARAVAİZOĞLU[a]	[a]Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü [b]Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi	Sekiz üyeli halka içeren yeni siklitollerin sentezi ve α-glikozidaz enzimi üzerine inhibisyon potansiyellerinin incelenmesi
P007	SEVKET HAKAN ÜNGÖREN[a] SEVİL ALBAYRAK[b] AHMET GÜNAY[a] LUTFİYE YURTSEVEN[b]	[a]Bozok Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü [b]Erciyes Üniversitesi	Rodanin bileşikleri üzerine yeni bir sentez metodu ve antibakteriyel aktivite araştırmaları
P008	Ali NADERİ YUSUF AKBABA SÜLEYMAN GÖKSU	Atatürk Üniversitesi	Potansiyel biyolojik aktif bazı benzilaminlerin yeni sülfamid türevlerinin sentezi
P009	VOLKAN TEKİN FAZİLET Z. BİBER MÜFTÜLER AYFER YURT KILÇAR PERİHAN ÜNAK	Ege üniversitesi	Kına yaprağından ekstrakte edilen lawsone bileşiğinin radyoişaretlenmesi ve biyodağılımı
P010	S.DİLEM DOĞAN[a] M. BETÜL AYCAN YERER[b] EREN DEMİRPOLAT[b] A.KÜBRA KARABOĞA[b] METİN BALCI[c]	[a]Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimler Anabilim Dalı [b]Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakolji Anabilim Dalı [c]OrtaDoğuTeknik Üniversitesi	Yeni bir yöntemle sentezlenen azaoxindol türevlerinin kolon kanseri hücre kültürleri üzerine antikanserojenik özelliklerinin belirlenmesi
P011	EMRE MENTEŞE[a] NESRİN KARAALİ[a] FATİH YILMAZ[a] SERDAR ÜLKER[b] BAHİTTİN KAHVECİ[b]	[a]Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Kimya Bölümü [b]Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Biyoloji Bölümü [c]KaradenizTeknik Üniversitesi	Antioksidan ajan olarak 1,2,4-triazol halkası içeren bazı yeni benzimidazol türevlerinin sentezi
P012	HAKAN ALYÜRÜK[a] LEVENT ÇAVAŞ[b]	Dokuz Eylül Üniversitesi [a]Deniz Bilimleri ve Teknolojisi Enstitüsü, Deniz Bilimleri Anabilim Dalı, İnciraltı [b]Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Tınaztepe Kampüsü	Kanser Araştırmalarına Yönelik Alternatif Metabolitler: Deniz Hıyarlarından Triterpen Glikozidler

P013	ALİME EBRU AYDIN HAMİT ERDİ YAZAR	Mustafa Kemal Üniversitesi	b-Amino alkol yapısında kiral liganların sentezi ve enantiyoseçici aromatik aldehitler dietilçinko katılması
P014	TÜRKAN BÖRKLÜ BUDAK ELİF ÇOBANOĞLU	Yıldız Teknik Üniversitesi	Paracetamol içeren ilaç fabrikası atık sularının elektrokimyasal yöntem kullanılarak arıtılması
P015	RAMAZAN KALIN[a] ALİ ATASEVER[b] İLHAMİ GÜLÇİN[a] HASAN ÖZDEMİR[a]	[a]Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü [b]Atatürk Üniversitesi	Laktoperoksidaz (lpo) enzim aktivitesi üzerine bazı antibiyotiklerin ın vitro etkilerinin incelenmesi
P016	ESEN YILDIZ BEKFELAVİ[a] ÖZGÜR YILMAZ[a] NERMİN ŞİMŞEK KUŞ[a] MERİH AKKAPULU[a] BURCU KIZMAZ[a] PINAR KÜCE[b] GÖKHAN CORAL[b]	[a]Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü [b]Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü	Siklitol sentezleri: sentezlenen siklitol türevlerinin biyolojik aktivitelerinin incelenmesi
P017	ALİME EBRU AYDIN[a] SEDA YÜKSEKDANACI[b]	[a]Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü [b]Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölüm	Katalizör olarak oksazolin yapısı içeren kiral ligandların sentezi ve enantioseçimli henry reaksiyonunda kullanımları
P018	ÖZTEKIN ALGÜL[a] NEFISE ÖZLEN ŞAHIN[b] EBRU DERICI EKER[b] ÖZDEN TARI[a]	[a]Mersin University, Faculty of Pharmacy, aDepartment of Pharmaceutical Chemistry [b]Department of Pharmaceutical Biotechnology	Antitumor activity of some benzimidazole derivatives
P019	T.İSLAM CANSEVER MEHMET EMİN DURU	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Kötekli / MUĞLA	Hesperis matronalis bitki çiçeklerinde aroma verici uçucu organik bileşiklerinin hs-gc/msd cihazı kullanılarak belirlenmesi
P020	EMRE AKKAYA[a] FATİH YILMAZ[a] EMRE MENTEŞE[a] ARZU ÖZEL[b] BAHİTTİN KAHVECİ[c]	[a]Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü [b]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Biyokimya Anabilimdalı [c]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Salisil türevi içeren bazı yeni triazol-3-on türevlerinin sentezi ve bazı biyolojik özelliklerinin incelenmesi
P021	NURSEL ACAR	Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü	Promazinin dopamin ve serotonin molekülleriyle etkileşiminin hesapsal yöntemlerle incelenmesi
P022	MUSTAFA GÖÇMENTÜRK CEVHER GÜNDOĞDU HIZLIATES YAVUZ ERGÜN	Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Hekzahidropirido[4,3-b]karbazol-5-on iskeletinin sentezi
P023	ASLI ÇITAK FATMA YURT LAMBREHT	Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı	Barsak obstrüksiyonlu sıçanlarda bakteriyel translokasyona pürin ve pirimidin'in etkisinin karşılaştırılması
P024	ONUR GÜMÜŞ FATİH ERTÜRK[a] AYŞE ŞAHİN YAĞLIOĞLU[b] MUSTAFA CEYLAN[a] YAKUP BUDAK[a] M. BURCU GÜRDERE[a] İBRAHİM DEMİRTAŞ[b]	[a]Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü [b]Çankırı Karatekin Üni Fen Fak. Kimya Böl.	Yeni 3,3'-(1,4-fenilen)bis(1,5-diaril-4,5-dihidro-1h-pirazol) türevlerinin sentezi ve anti-kanser aktivitelerinin testi

P025	SEYDA KIVRAK MANSUR HARMANDAR	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Uplc-ms/ms ile yenilebilir bazı yabani mantarların Fenolik profillerinin belirlenmesi
P026	GİZEM TATAR TUGBA TASKIN TOK	Gaziantep Universitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü	Dat'ın bazı önemli ligand molekülleri ile docking çalışması
P027	DERYA TATLIDEDE CEVHER GÜNDOĞDU HIZLIATEŞ SIBEL GÜLLE YAVUZ ERGÜN	Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Piridokarbazol iskeletinin sentezi
P028	ESRA FINDIK[a] AYŞE ŞAHİN YAĞLIOĞLU[b] NURAY AKDOĞAN[a] MUHAMMED ÜREMİŞ[a] ZEYNEP ESEN[a] MUSTAFA CEYLAN[a] BELMA GÜRBÜZLÜ[a]	[a]Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Ede. Fak. Kimya Böl. [b]Çankırı Karatekin Üni. Fen fak. Kimya Bölümü	Yeni 2-((1s,2s)-2-((e)-stiril)siklolopentil)benzo[d] tiyazol türevlerinin sentezi ve anti-kanser aktiviteleri
P029	TURGAY TUNÇ[a] YAĞMUR ÖNER[b] LEYLA AÇIK[b] NURCAN KARACAN[b]	[a] Ahi EvranÜniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü [b] Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Yeni antimon(iii) komplekslerinin dna bağlanması ve antimikrobiyal etkilerinin incelenmesi
P030	Ö. B. BAŞDAĞ M. VARDAR T. OLTULU M. ADIYAMAN	Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.	Terbinafin krem safsızlık metodu iyileştirilmesinde uplc kullanımı
P031	ELMAS ŞENGÜN KADİR AKSU SÜLEYMAN GÖKSU	Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Erzurum, 25240, Türkiye	Sülfamit grubu içeren yeni bileşiklerin sentezi
P032	TURGAY TUNÇ[a] HATİCE ERTABAKLAR[b] NURCAN KARACAN[c]	[a]Ahi EvranÜniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü [b]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Bilimdalı [c]Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü	N donör atomu içeren yeni antimon(iii) komplekslerinin sentezi, antilesihmania etkisinin incelenmesi
P033	HÜSEYİN ERDOĞAN[a] ERDOĞAN KAMO[a] OSMAN NURİ ASLAN[a] AYŞE ŞAHİN YAĞLIOĞLU[b] MUSTAFA CEYLAN[a] YAKUP BUDAK[a] M. BURCU GÜRDERE[a]	[a]Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü [b]Çankırı Karatekin Üni Fen Fak. Kimya Böl.	3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-arilprop-2-en-1-one) türevlerinin sentezi ve antiprolifeatif aktivitelerinin incelenmesi
P034	Ö. B. BAŞDAĞ N. KÜÇÜKOĞLU T. OLTULU M. ADIYAMAN	Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.	Azitromisin film tablet miktar tayini metodu iyileştirilmesinde uplc kullanimi
P035	MÜGE YILDIRIM MİLKİBAR CESUR ALİ KARA	Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi	Kanser ve kanser ilaçlarının kontrollü salınımı için Polimerik küre tasarımı
P036	ENES SAİT BASTEM AKIN AKINCIOĞLU AHMET MARAŞ SÜLEYMAN GÖKSU	Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Ladostigil ve rivastigmin analoğu bazı yenibenzilaminlerin sentezi

P037	NAMIK KILINÇ BÜLENT ŞENGÜL YELİZ DEMİR ŞÜKRÜ BEYDEMİR	Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü	Bazı anestezik ilaçların fare böbreğinden saflaştırılan aldoz redüktaz (ar) ve sorbitol dehidrogenaz (sdh) enzimleri aktiviteleri üzerine in vitro etkilerinin incelenmesi
P038	NAZAN ALBAYRAM ALİ AL KAWAZ GÜLAY ZENGİN HÜSEYİN ZENGİN	Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü	Difenilasetilen kökenli kannabinoidlerin sentezi ve değerlendirilmesi
P039	ONUR ŞENOL EMRAH YAMAN YÜCEL KADIOĞLU	Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi	Antihipertansif ilaçlardan valsartanın spektroflorometri yöntemiyle plazmada miktar tayini
P040	M. HİLAL ŞEHİTOĞLU İLHAMİ GÜLÇİN	Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü	Apomorfin ve timol'ün farklı metotlarla antioksidan kapasitelerinin belirlenmesi
P041	CEVHER ALTUĞ ESRA CANER	Department of Chemistry, Abant İzzet Baysal University	A novel synthesis of 2-phenylsulfonyl methylene thiazolidin-4-one derivatives via multicomponent reactions
P042	HAKAN SÖYÜT[a] ELIF DUYGU KAYA[b]	[a]Bayburt Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, İlköğretim Bölümü [b]Iğdır Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölüm	Paraoksonaz (pon1) enzim aktivitesi üzerine bazi antibakteriyel ilaçlarin etkisi ve kardiyovasküler hastaliklar
P043	ESRA FINDIK[a] AYŞE ŞAHİN YAĞLIOĞLU[b] NURAY AKDOĞAN[a] ZEYNEP ESEN[a] MERYEM KEÇEÇİ SARIKAYA[a] MUHAMMED ÜREMİŞ[a] MUSTAFA CEYLAN[a]	[a]Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Ede. Fak. Kimya Böl. [b]Çankırı Karatekin Üni. Fen fak. Kimya Bölümü	2-((1s,2s)-2-((e)-stiril)siklopent-3-enil)benzo[d]tiyazol türevlerinin sentezi ve anti-kanser aktiviteleri
P044	MUSTAFA ÇELEBİER SACİDE ALTINÖZ	Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya ABD	Rivaroxaban' ın farmasötik preparatlardan analizi için hplc yöntemi geliştirilmesi ve validasyonu
P045	İBRAHİM ŞAHİN	Talya Bitkisel Ürünler San.ve Tic.Ltd.Şti/Fabrika Müdürü, Süleyman Demirel Üniversitesi	Bitkisel gıda takviyeleri ile jenerik ilaç sistemleri
P046	ESVET AKBAS ELA YILDIZ	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Çeşitli pirimidin türevlerinin sentezi ve ileri kademe reaksiyonlarinin araştirilmasi
P047	FATMA ÇAVUŞOĞLU HASİNE KAŞGÖZ	İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği	Hema-kil nanokompozitlerinin ilaç salım özelliklerinin incelenmesi
P048	MERYEM KEÇECİ SARIKAYA[a] GÖKÇE DEMİR[a] BELMA GÜRBÜZLÜ[a] MUSTAFA CEYLAN[a] HAYREDDİN GEZEGEN[a] NURAY AKDOĞAN[a]	[a]Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Ede. Fak. Kimya Böl.	Yeni 5,5'-(1,3-fenilen)bis[1-asetil-3-(aril)-4,5-dihidro-1h-pirazol] türevlerinin sentezi ve anti-mikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi
P049	MERVE DOĞANGÜN OKAN ESENTÜRK	Kimya Bölümü, Orta Doğu Teknik Üniversitesi	Aktif farmasötik malzeme analizi için terahertz spektroskopi yöntemi geliştirilmesi
P050	İPEK ALBAYRAK[a] AYTEN KİMİRAN ERDEM[a] HASİNE KAŞGÖZ[a]	[a]İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü [b]İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü	Poli(vinil alkol) esaslı antibakteriyel nanokompozitler ve ilaç salım özellikleri
P051	ŞİRİN GÜLTEN EZGİ MONCAL	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	Yeni bis-3,4-dihidropirimidin-2(1h)-on (-tiyon) bileşiklerinin asit katalizli tek kap biginelli reaksiyonuyla sentezi

P052	HABİBE YILMAZ[a] BURCU ÖZDAMAR[b] ŞENAY HAMARAT ŞANLIER[a] GÜLŞAH ŞANLI MOHAMED[b]	[a]Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü [b]İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Cisplatin yüklü manyetik nanokürelerin a549 akciğer kanseri hücrelerindeki sitotoksik etkilerinin belirlenmesi
P053	MELTEM MENTEŞE[a] SERAP BAŞOĞLU[a] SERPİL DEMİRCİ[a] YILDIZ UYGUN[a] ARİF MERMER[a] NESLİHAN DEMİRBAŞ[a] AHMET DEMİRBAŞ[a] ŞENGÜL ALPAY KARAOĞLU[b]	[a]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü [b]Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Biyoloji Bölümü	Azol ve/veya azin halkası içeren norfloksazin türevlerinin sentezi ve antimikrobial aktivitelerinin incelenmesi
P054	GÜLİZ AK[a] AYÇA ZEYBEK[b] ŞENAY HAMARAT ŞANLIER[a] GÜLŞAH ŞANLI MOHAMED[b]	[a]Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü [b]İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Folat ile hedeflendirilmiş doksorubisin konjugatının prostat kanseri hücreleri üzerindeki etkinliğinin araştırılması
P055	MAKBULE GÜLŞEN ÇAĞDAR MUSTAFA KEMAL SANGÜN	Mustafa Kemal Üniversitesi	Tarım ilaç kalıntılarının analizi
P056	GÜNAY BAYDAR PROF. DR. ÜLKÜ MEHMETOĞLU	Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü	İlaç üretiminde öncü madde olarak kullanılan sekonder alkollerin biyotransformasyon prosesiyle enantiyomerik saflıkta üretimi
P057	PELİN ALPAY A. ALEV KARAGÖZLER	Adnan Menderes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi	Doğal polimerlerin ilaç salım sistemleri olarak kullanımının değerlendirilmesi
P058	KÜBRA ERKAN[a] DEMET ERDÖNMEZ[a] N.SELCEN BAYRAMCI[b] M.BURCU GÜRDERE[c] MUSTAFA CEYLAN[c] YAKUP BUDAK[c] NECDET SAĞLAM[d]	[a]Hacettepe Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü Biyoloji Bölümü [b]Gaziosmanpaşa Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Biyomühendislik Bölümü [c]Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü [d]Hacettepe Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü Nanotıp ve Nanoteknoloji ABD	İsoindol birimi içeren kalkon türevi bileşiklerin klinik izolat candida spp. Üzerine antifungal aktivitesinin belirlenmesi
P059	EMİR TOSUN AHMET BAYSAR	İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Malatya	Ecballium elaterium l. Meyve suyundan kukurbitasinlerin izolasyonu
P060	İBRAHİM KIVRAK MANSUR HARMANDAR	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Tuber aestivum ve caivatia gigantea mantarlarının serbest amino asit içeriğinin uplc-ms/ms cihazı ile belirlenmesi
P061	İBRAHİM KIVRAK MANSUR HARMANDAR	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	Tuber aestivum'un ergosterol içeriğinin gc/msd cihazı ile belirlenmesi
P062	ONUR GÜMÜŞ[a] KEZBAN ÖZCAN[a] FATİH ERTÜRK[a] AYŞE ŞAHİN YAĞLIOĞLU[b] MUSTAFA CEYLAN[a] YAKUP BUDAK[a] M. BURCU GÜRDERE[a]	[a]Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü [b]Çankırı Karatekin Üni Fen Fak. Kimya Böl.	3,3'-(1,4-fenilen)bis(1-asetil-5-aril-4,5-dihidro-1h-pirazol) türevlerinin sentezi ve anti-kanser aktiviteleri
P063	GÜLAY ZENGİN ALİ AL KAWAZ TUĞBA ALTUNSÖZ HÜSEYİN ZENGİN	Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi	Kannabimimetik tetrahidrokarbazol türevlerinin sentezi, karakterizasyonu ve antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi

P064	EMRE MENTEŞE[a] FATİH YILMAZ[a] SERDAR ÜLKER[b] BAHİTTİN KAHVECİ[b]	[a] Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Kimya Bölümü [b] Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Biyoloji Bölümü [c] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Lipaz inhibisyon ajanı olarak bazı benzimidazol türevlerinin sentezi ve inhibisyon özelliklerinin incelenmesi
P065	İSMAİL AKÇOK DERYA BOSTANBAŞ ALİ ÇAĞI	İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü	Metoksinaftil sübstitüeli 5,6-dihidro-2h-piran-2-on türevlerinin anti-proliferatif aktivitelerinin incelenmesi
P066	FİRDEVS İLBİZ [a] ÜMMÜHAN ÖZDEMİR ÖZMEN[a] NESLİHAN ÖZBEK[b] MUSA SARI[a]	[a]Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü [b]Ahi Evran Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Kimya Bölümü	N'-asetil bütan sülfonik asit hidrazit' bileşiğinin Kristal çalişmasi ve karbonik anhidraz ii enzimi üzerindeki inhibitor etkisi
P067	İBRAHİM FAZIL SENGÜL[a] NARESH KUMAR[b] DAVID STC. BLACK[b]	[a]Kimya Bölümü, Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi [b]Kimya Bölümü, New South Wales Üniversitesi	Di-(2-indolyl)heteroarenlerden makrohalkalı sistemlerin sentezi
P068	EBRU ERDOĞDU[a] GÖKHAN PARLAKGÜMÜŞ[a] AYLA BALABAN GÜNDÜZALP[a] UMMUHAN ÖZDEMİR ÖZMEN[a] NESLİHAN ÖZBEK[b]	[a]Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Ankara [b]Ahi Evran Üniversitesi Eğitim	Yeni Arilsulfonil Hidrazon Türevlerinin Karbonik Anhidraz –I Enzimi Üzerine İnhibisyon Etkileri
P069	İRFAN KOCA[a] YUSUF TUTAR[b] AYKUT ÖZGÜR[c] KÜBRA A. COŞKUN[c]	[a]Bozok Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya ABD. Yozgat, Türkiye. [b]Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD. Sivas, Türkiye. [c]Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Müh. ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Böl.	Yeni Açil Tiyoüre Bileşiklerinin Karaciğer Hücre Hatlarında Antikanser Aktivite Çalışmaları
P070	BETÜL ÇEKİÇ[a] FAZİLET ZÜMRÜT BİBER MÜFTÜLER[a] AYFER YURT KILÇAR[a] NECATİ GÜNAY[b] SERHAN SAKARYA[b] PERİHAN ÜNAK[a]	[a]Ege Üniversitesi, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Bornova, İzmir [b]Adnan MenderesÜniversitesi	Brokoli Ekstraktının Kalay Klorür Toksisitesi Üzerine Anti Toksik Etkisinin Araştırılması
P071	DEVRİM ÖZÖĞÜT[a] NİHAL DOĞAN[b] ÜNSAL ERKAL[a] CEYDA USTA[a] ÖZGE PEKMEZ[a] OĞUZHAN ÖZKARAYAKA[b]	[a]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü [b]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Bölümü	İlaç Hammaddesi Olarak Kullanılması Amacıyla Sentezlenen Fenolik Schiff Bazlarının Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması
P072	İDRİS KARAKAYA[a,b] ŞEMİSTAN KARABUĞA[c] RAMAZAN ALTUNDAŞ[b] SABRİ ULUKANLI[a]	[a]Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Karacaoğlan Kampus [b]Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü [c]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	Kinazolinol Sentezi ve Aldehitlere Enantiyoseçici Fenil Boronikasit Katılması Reaksiyonlarındaki Uygulamaları

P073	ÖMER FARUK KOÇAK MEHMET EMRAH YAMAN YÜCEL KADIOĞLU ONUR ŞENOL	Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Atatürk Üniversitesi	HPLC Yöntemiyle Farmasötik Preparatlarda Klopidogrel Etkin Maddesinin Miktar Tayini
P074	IREM KULU[b] MELEK GÜL[a] AYSEGÜL PEKSEL[b] NÜKET ÖCAL[b]	[a]Amasya Üniversitesi, Fen-Ed. Fakültesi, Kimya Bölümü [b]YıldızTeknik Üniversitesi, Fen-Ed. Fakültesi, Kimya Bölümü	Biyolojik Aktivite Gösterebilecek İzoksazol Substitue Trisiklik İmidlerin Sentezi ve Antioksidan Aktiviteleri
P075	ÖZGE ER[a] KASIM OCAKOĞLU[b] FATMA YURT LAMBRECHT[a]	[a]Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar, Anabilim Dalı [b]Mersin Üniversites, İleri Teknoloji Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi	131I-işaretli Nikel (II) Klorofil Bazlı Fotosentizerin Sentezi ve Biyopotansiyelinin İncelenmesi
P076	DEMET ERDÖNMEZ[a] N. SELCEN BAYRAMCI[b] KÜBRA ERKAN[a] FATİH ERTÜRK[c] M. BURCU GÜRDERE[c] NECDET SAĞLAM[d] MUSTAFA CEYLAN[c] YAKUP BUDAK[c]	[a]H.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji/Biyoteknoloji [b]Gaziosmanpaşa Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Biyomühendislik Bölümü [c]Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü [d]H.Ü.Fen Bilimleri Enstitüsü Nanotıp ve Nanoteknoloji ABD Beytepe	İsoindol Birimi İçeren Kalkon Türevi Bileşiklerin Antibakteriyel Aktivitesinin Belirlenmesi
P077	EDA SINIRTAŞ MELTEM İŞLEYEN GÜLİN SELDA POZAN SOYLU	İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü	İlaç Endüstrisinde Sülfosalisilik Asit ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi
P078	SİBEL AYDOĞAN SILA M. ALP SİNEM KARADEMİR AYŞE Z. AROĞUZ	İ.Ü. Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, Fizikokimya ABD	Pantaprozol İlaç Aktif Maddesinin Çapraz Bağlı Biyopolimer Kullanılarak Salım Kinetiğinin İncelenmesi
P079	ÖYKÜM KIRIK FİGEN OKYAR AYŞE Z. AROĞUZ	İ.Ü. Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, Fizikokimya ABD,	Çapraz Bağlı Kitosan/Polikaprolakton Hidrojeli Üzerinde Pantaprozol İlaç Aktif Maddesinin Salım Profilinin İncelenmesi
P080	DARİUSH NIKJOO SHOKAT SARMAD AYŞE Z. AROĞUZ	İ.Ü. Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, Fizikokimya ABD	Preparation and Drug Release Behavior of 5-Fluorouracil Loaded Methylcellulose / Polycaprolactone Hydrogels for Cancer Therapy
P081	SEDEF ŞİŞMANOĞLU[a] MELTEM İŞLEYEN[b] EDA SINIRTAŞ[b] GÜLİN SELDA POZAN SOYLU[b] TUBA ŞİŞMANOĞLU[a]	[a]İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, 34320, İstanbul, Türkiye [b]İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği	İmidazol'ün Nanotanecik Yapıda Çeşitli Katalizöler Üzerinde Fotokimyasal Değişimi
P082	GÜLŞAH UYGUR[a] AYBEN KİLİSLİOĞLU[b]	[a]University of Illinois at Chicago, Department of Chemistry, USA [a]İ.Ü.Mühendislik Fakültesi,Kimya Bölümü	Yüzey Kütle Spektrometresi Kullanılarak Bakteri Biyofilmleri Üzerine Antibiyotiklerin Etkisinin İncelenmesi
P083	SONER ASLAN ALİ TUNA YASEMİN KİŞMİR SELCAN KARAKUŞ BURAK ALMAS	İ.Ü. Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, Fizikokimya ABD	Poli(vinil alkol) / Sodyum Aljinat Mikrokürelerden Ampisia Kontrollü Salım Kinetiği

P084	SELCAN KARAKUŞ	İ.Ü. Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, Fizikokimya ABD	Üçlü Polimer Karışımlardan Sentezlenen Mikrokürelerden Ampisia Kontrollü Salımı
P085	SELCAN KARAKUŞ	İ.Ü. Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, Fizikokimya ABD	PEG/PVA/Aljinat Karışımlardan Sentezlenen Mikrokürelerden İlaç Etken Madde Kontrollü Salımı Kinetiği
P086	YASEMİN KİŞMİR	İ.Ü. Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, Fizikokimya ABD	Aljinat/Jelatin Mikrokürelerden Ciprofloksasin Hcl Kontrollü Salım Profili
P087	YASEMİN KİŞMİR	İ.Ü. Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, Fizikokimya ABD	Üçlü Polimer Karışımlardan Sentezlenen Mikroküreler İle Antibiyotik Aktif Madde Salım Kinetiğinin İncelenmesi
P088	KADİR AKSU[a] SÜLEYMAN GÖKSU[a] FERHAN TÜMER[b]	[a]Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Erzurum [b]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	Bazı Dopamin Analoğu Bileşiklerin Sülfamit Türevlerinin Sentezi
P089	DERYA BOSTANBAŞ[a] İSMAİL AKÇOK[a] KEMAL SAMİ KORKMAZ[b] ALİ ÇAĞIR[a]	[a] İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü [b]Ege Üniversitesi,Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü	6-Bisikloaril Sübstitüeli 5,6-dihidro-2H-piran-2-on'ların Hücre İçi Etki Mekanizmasının İncelenmesi
P090	BERRİN GÜRLER[a] SABRİYE PERÇİN ÖZKORUCUKLU[b] ESENGÜL KIR[b]	[a]Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Gölhisar Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczacılık Bölümü [b]Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Ebebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü	Sütteki Doksisiklinin Elektrokimyasal Tayini
P091	ERDOĞAN KAMO[a] HÜSEYİN ERDOĞAN[a] A. DOĞAN ÇAKIR[a] AYŞE ŞAHİN YAĞLIOĞLU[b] MUSTAFA CEYLAN[a] YAKUP BUDAK[a] M. BURCU GÜRDERE[a]	[a]Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü [b]Çankırı Karatekin Üni Fen Fak. Kimya Böl.	2,2'-[1,4-Fenilenbis(3-aril-4,5-dihidro-1H-pirazol-5,1-diil)]bis[4-(4-bromofenil)-1,3-tiyazol] Türevlerinin Sentezi ve Antiproliferatif Aktiviteleri
P092	ALİ AL KAWAZ NAZAN ALBAYRAM GÜLAY ZENGİN HÜSEYİN ZENGİN	Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü	Semikarbazon Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi
P093	TUĞBA MERT A. ALEV KARAGÖZLER	Adnan Menderes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü	Altın Nanopartiküllerin İlaç Salım Sistemlerinde Kullanımı
P094	İRFAN KOCA[a] MEHMET GÜMÜŞ[a] AYKUT ÖZGÜR[b] YUSUF TUTAR[c] Ali DİŞLİ[d]	[a]Bozok Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya ABD [b]Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Müh. ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Böl. [c]Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD	Kolon Kanseri Tedavisi İçin Yeni Nesil Kumarin Türevi Bileşikler

P095	BUKET GEDİK SERAP TEKSÖZ ÇIĞDEM IÇHEDEF AYFERYURT KILCAR E. ILKER MEDINE ESER UCAR	Ege Üniversitesi, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, Nükleer Bilimler Enstitüsü,	99mTc(CO)3+ ile Radyoişaretli Gansiklovir'in Biyolojik Etkinliğinin İncelenmesi
P096	DERYA AKTAS ÖZLEM GÜNDOĞDU MERYEM FISTIKÇI HASAN SEÇEN RAMAZAN ALTUNDAŞ YUNUS KARA	Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Stagliptin'in (Januvia®) Ana İskeletini Oluşturanβ-Hidroksi Asit'in Asimetrik Sentezi
P097	SİBEL AKGÜN GÜLİZ AK HABİBE YILMAZ ŞENAY HAMARAT ŞANLIER	Ege University, Faculty of Science, Biochemistry Department	Osteomiyelit Tedavisinde Kullanılmak Üzere Antibiyotik Yüklü Manyetik Albumin Nanopartiküllerin Sentezlenmesi
P098	MERVE SINEM ÖZER[a] GANI KOZA[a,b] METIN BALCI[a]	[a]Middle East Technical University, Chemistry Department [b]Ahi Evran University, Chemistry Department	Development of a Methodology for Synthesis of 7, 8-dihydro-4H-furo[2,3-e][1,3]diazepine-4,6-dione Derivatives
P099	NURAY ŞENYÜZ[a] FADİME ÖZDEMİR KOÇAK[b] HÜMEYRA BATI[a] KAMİL IŞIK[c]	[a]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü [b] Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Bilecik [c]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü	Yeni Sentezlenen Sülfo-Hidrazon Ligandı ile Co(II), Ni(II) ve Cu(II) Komplekslerinin Farklı Mikroorganizmalara Karşı Antimikrobial Etkileri
P100	HÜLYA GÖCER[a,b] AKIN AKINCIOĞLU[a] NECLA ÖZTAŞKIN[a] SÜLEYMAN GÖKSU[a] İLHAMİ GÜLÇİN[a]	[a]Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü [b]Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Merkezi Araştırma ve Uygulama Laboratuvarı	Dopamin Türevi Fenolik Sülfonamidlerin Sentezi ve Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesi
P101	ÖZGE KOZGUS GÜLDÜ[a] AYFER YURT KILÇAR[a] E. İLKER MEDİNE[b] F. ZÜMRÜT BİBER MÜFTÜLER[a] SUNA TİMUR[b] PERİHAN ÜNAKa	[a] Ege Üniversitesi, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, Nükleer Bilimler Enstitüsü, [b]Ege Üniversitesi, Biyokimya Bölümü, Fen Fakültesi	Fonksiyonel Manyetik Nanopartiküllerin (Fe3O4) Tasarlanması ve İn Vitro Etkinliklerinin İncelenmesi
P102	NALAN KORKMAZ ÇOKOL[a] SERDAL KAYA[a,b] METİN BALCI[a]	[a]Orta Doğu Teknik Üniversitesi, 06800, Kimya Bölümü [b]Giresun Üniversitesi, Kimya Bölümü	Yeni Bir Yöntemle Bis-Aminoinositol Sentezi
P103	MEHMET ULAŞAN[a,b] EMİNE YAVUZ[a,c] YUNUS ÇENGELOĞLU[b] MUSTAFA SELMAN YAVUZ[a,d]	[a] İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye [b]Kimya Bölümü, Fen Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya [c] İmmünoloji Bölümü, TIP Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara [d] Metalurji ve Malzeme Mühendisliği, Mühendislik Fakültesi, Selçuk Üniversitesi	Çapraz Bağlı PEGMA Nanoparçacıklarının Sentezlemesi ve İkili İlaç Salınım Uygulaması

P104	BİLGE EREN[a] FADİME ÖZDEMİR KOÇAK[b]	[a]Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Bilecik [b]Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Bilecik	Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Antimikrobiyal Etkileri ve Yapı-Reaktivite İlişkileri
P105	FATMA CETİN TELLİ LEVENT YÜCEER	Ege Üniversitesi , Fen Fakültesi , Kimya Bölümü, Organik Kimya ABD,35100	Spiro Endoperoksit Türevlerinin Sentezleri ve Biyolojik Aktiviteleri
P106	MERVE VARAN ŞENAY HAMARAT ŞANLIER	Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü	Manyetik Kitosan Nanopartiküllerinin Hazırlanması ve Gemsitabin Yüklenmesi
P107	ÖZLEM GÜNDOĞDU DERYA AKTAŞ MERYEM FISTIKÇI HASAN SEÇEN RAMAZAN ALTUNDAŞ YUNUS KARA	Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Stagliptin'in (Januvia®) Asimetrik Sentezi
P108	BİLGE ÖZCAN İLHAMİ GÜLÇİN HASAN ÖZDEMİR ARİF DAŞTAN	Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü	Asetilkolinesteraz Enzimi Üzerine Bazı Fenolik Madde ve Dimerlerinin In Vitro Etkilerinin İncelenmesi
P109	DİLEK ODACI DEMİRKOL[a] DİDEM AĞ[a] MUHARREM ŞELECİ[a] LEYLA ERAL[b] SERDAR ÖZÇELİK[b] SUNA TİMUR[a]	[a]Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü [b]İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Yarı iletken nanoparçacıklar ve kanser hücrelerinin hedeflenmesinde kullanımları
P110	EMRE MENTEŞE[a] FATİH YILMAZ[a] FATİH İSLAMOĞLU[a] BAHİTTİN KAHVECİ[b]	[a]Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Rize [b]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trabzon	Farklı Heterosiklik Halkalar İçeren Bazı Yeni Benzimidazol Türevlerinin Mikrodalga ile Sentezi ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi
P111	GÖKER KÜLÜŞLÜ	Yıldız Teknik Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü	Kontrollü İlaç Salımı ve Hidrojeller
P112	SALİH TUNCAY HASAN SEÇEN	Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü	Doğal Ürün Diarilheptanoid 1-(4''-Metoksifenil)-7-(4'-Hidroksifenil)-(E)-Hept-2-En'in İki Sentetik Türevinin Oluşumu
P113	MERVE YAŞA[a] ASLI ÖZGE CİHNİOĞLU[a] AYÇA ZEYBEK[b] HABİBE YILMAZ[a] GÜLİZ AK[a] ŞENAY HAMARAT ŞANLIER[a] GÜLŞAH ŞANLI MOHAMED[b]	[a]Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü [b]İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Gemsitabin İçeren Manyetik Hedefli Jelatin Nanopartiküller ile İn vitro Çalışmalar
P114	S. BEYZA ÖZTÜRK SARIKAYA[a] İLHAMİ GÜLÇİN[b]	[a]Gümüşhane Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü [b]Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü	Serotoninin Radikal Yakalama ve Antioksidan Kapasitesi
P115	SELİN CEYHAN MERVE SİNEM ÖZER METİN BALCI	Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü, 06800	Aktif metilen bileşiklerinin C=C çift bağlarına Mn(OAc)3 eşliğinde katılmasında kükürt atomunun yönlendirici etkisi

P116	ÇAĞDAŞ SUNNA A. ALEV KARAGÖZLER	Adnan Menderes Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü	Aljinat/Kitosan Nanopartiküllerin Tamoksifen Salımında Kullanılmasının Araştırılması
P117	HAYREDDİN GEZEGEN[a] BELMA GÜRBÜZLÜ[a] MUSTAFA CEYLAN[a] MERYEM KEÇEÇİ SARIKAYA[a] OSMAN NURİ ASLAN[a] MUHAMMED ÜREMİŞ[a] ZEYNEP ESEN[a]	[a]Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Ede. Fak. Kimya Böl	Bir Seri Piridon ve Siyanopiridin Türevlerinin Sentezi ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi
P118	SERDAL KAYA[a,b] BENAN KILBAŞ[a,c] METİN BALCI[a]	[a]Middle East Technical University, Chemistry Department, Ankara [b]Giresun University, Chemistry Department, Giresun [c]Düzce University, Chemistry Department, Düzce	A New Methods to Synthesize Halocondoritol Derivatives: The Potential Alpha-Glycosidase Inhibitor
P119	SEVİLAY CENGİZ	Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, BURDUR	İlaç Üretiminde Potansiyel Kaynaklar: Alg Metabolitleri
P120	BARIŞ KURT[a] HAMDİ TEMEL[b]	[a]Muş Alparslan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü [b]Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü	2,6 Diamino Pridin İle Elde Edilen Yeni Schiff Bazı İle Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve DNA Etkileşiminin İncelenmesi
P121	BARIŞ KURT	Muş Alparslan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	Yeni Tip Oligomer Schiff Bazlarının Ve Metal Komplekslerinin Sentezi Karakterizasyonu DNA Etkileşimi
P122	BARIŞ KURT	Muş Alparslan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	Yeni Schiff Bazı Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu DNA Etkileşimi
P123	SULTAN TAŞKAYA[a] NURETTİN MENGEŞ[a,b] METİN BALCI[a]	[a]Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 06531, Ankara [b]Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü	Pirol Halkası İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi
P124	HÜSEYİN ZENGİN[a] ERDAL EROL[a] AHMET ALTUN[b] ADEM MERT[a] GÜLAY ZENGİN[a]	[a]Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü [b]Fatih Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü	Alkilnaftoilindollerin Kannabinoid Reseptörleri Üzerindeki Konformasyonel Çalışması
P125	ESER UÇAR SERAP TEKSÖZ ÇİĞDEM İÇHEDEF AYFER YURT KİLCAR PERİHAN UNAK	Ege Üniversitesi, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, Nükleer Bilimler Enstitüsü,	Biberiye (Rosmarinus Officinalis) Ekstraktının 99mTc-Sülfür Kolloidin Biyodağılımına Etkisi
P126	ŞİRİN GÜLTEN	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü	UGİ(U-4CR)/INOC Reaksiyonuyla Laktam İzoksazol/İzoksazolin Sentezi

P127	RUKİYE YAVAŞER[a] ÇAĞDAŞ SUNNA[a] HURİYE ERKUŞ[b] ÖZKAN EREN[c] A. ALEV KARAGÖZLER[a]	[a]Adnan Menderes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, AYDIN [a]Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Kimya Bölümü, AYDIN [a]Adnan Menderes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, AYDIN	Göknar Reçinesinin Radikal Süpürücü, Antimikrobiyal ve Sitotoksik Özelliklerinin Araştırılması
P128	MERVE KURT MEHMET AY	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Terzioğlu Yerleşkesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Doğal Ürünler ve İlaç Araştırma Laboratuvarı, Çanakkale/TÜRKİYE	Türkiye'de İlaç Piyasa Araştırması
P129	NİL ACAR[a] FERDA ESER[a] AYŞE ŞAHİN YAĞLIOĞLU[b] ADEM ÖNAL[a] ŞABAN TEKİN[c]	[a]Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü [b]Çankırı Karatekin Üniversitesi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, [c]Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü	Ayak Mantarı Tedavisinde Kullanılan Bitki Karışımının Antiproliferatif Aktivitesinin Belirlenmesi
P130	FERDA ESER[a] AYŞE ŞAHİN YAĞLIOĞLU[b] NİL ACAR[a] ADEM ÖNAL[a]	[a]Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü [b]Çankırı Karatekin Üniversitesi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü	Kızılağaç (Alnus glutinosa L. gaertn) Bitkisinin Antiproliferatif Potansiyelinin Belirlenmesi
P131	TUĞBA ALTUNSÖZ MERVE ARAS DÜRDANE ÇANDAR GÜLAY ZENGİN HÜSEYİN ZENGİN	Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü	Aminokuinolin Kökenli Kannabinoid Komplekslerinin Sentezlenmesi ve İncelenmesi
P132	UĞUR BAŞAK ÖZTÜRK[a] SİNEM GÜVEN[a] METİN BALCI[a]	[a]Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü	Pirol İskeleti İçeren Heterosiklik Bileşiklerin Yeni Bir Yöntem ile Sentezlenmesi
P133	PINAR AK RAHİME SONGÜR PROF. DR. ÜLKÜ MEHMETOĞLU	Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Dögol Caddesi	Biyokatalitik Derasemizasyon Prosesi İle Enantiyomerik Saflıkta 1-Feniletanol Üretimi
P134	MELEK GÜL[a] İREM KULU[b] İLKAY ÖZTÜRK ÇALI[c] ARZU CANSARAN[d] UMUT ÇELİKOĞLU[e] EMİNE TÜRK[f] ÖNDER İDİL[g]	[a,e]Amasya Üniversitesi Fen-Edb. Fakültesi Kimya Blm. [b]Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edb. Fakültesi Kimya Blm [c,f]Amasya Üniversitesi Fen-Edb. Fakültesi Biyoloji Blm [d,g]Amasya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği Blm	Endemik Linaria corifolia Desf. (Scrophulariaceae) Bitkisinin Uçucu Yağ Bileşiminin Belirlenmesi ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları
P135	YASEMİN DİNÇOFLAZ[a] NURETTİN MENGEŞ[a,b] METİN BALCI[a]	[a]Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 06531, Ankara [b]Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, 65080, Van	Piridin Halkasına Kondenze 6- ve 7- üyeli Heterosiklik Sistemlerin Sentezi

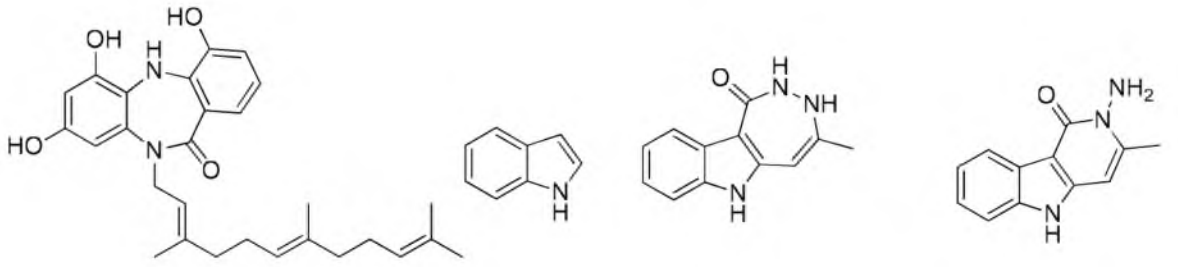
P136	Zelal Adıgüzel, Tarık Baykal, Ömer Kaçar, Didem Karakaş, Müge Serhatlı, Engin Ulukaya, Veysel T. Yılmaz, Ceyda Açılan	TÜBİTAK, Marmara Araştırma Merkezi, Genetik Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü, 41470, Gebze, Kocaeli / Türkiye Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Bursa, Türkiye Uludağ Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Bursa, Türkiye	Yeni Bir Pd(II) Bileşiğinin DNA Kırıkları Üzerinden Oluşturduğu Moleküler Etkinin Biyokimyasal ve Proteomik Metotlarla İncelenmesi
P137	MELTEM ÖZKAN FAZİLET ZÜMRÜT BİBER MÜFTÜLER AYFER YURT KILÇAR EMİN İLKER MEDİNE PERİHAN ÜNAK	Ege Üniversitesi, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, Nükleer Bilimler Enstitüsü,	Hidroksitirosol'ün Zeytin Yaprağı Ekstraktından İzole Edilmesi, Radyoişaretlenmesi ve Biyoetkinliğinin in vivo/in vitro Yöntemlerle İncelenmesi
P138	ŞEYDA KIVRAK MANSUR HARMANDAR	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Tuber aestivum ve Calvatia gigantea Mantarlarının Vitamin B ve C İçeriklerinin UPLC-MS/MS ile Belirlenmesi
P139	ÜMMÜHAN.ÖZDEMİR ÖZMEN[a] NESLİHAN ÖZBEK[b] NESRİN AKKAYA[a]	[a]Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü [b]Ahi EvranÜniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Eğitimi ABD	2-Hidroksi-3-Metoksibenzaldehitmetansulfonilhidrazon İle Ni(II), Pd(II), Pt(II), Komplekslerinin Sentezi ve Antibakteriyel Aktivitelerinin İncelenmesi
P140	HAMİDEH HAMMAMCHİ NİLÜFER CİHANGİR	Hacettepe Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Biyoteknoloji ABD	Mikrobiyal Kaynaklardan Antifungal İlaç üretimi
P141	ÖZTEKİN ALGÜL ZÜLEYHA BARAN RONAK HAJ ERSAN	Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı	Yeni İlaç Molekülü Geliştirmede Benzimidazol Yapısının Önemi
P142	SÜLEYMAN GÖKSU YUSUF AKBABA	Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü	Bazı Dopamin Benzeri Maddelerin Sülfamid Türevlerinin İlk Sentezi
P143	GÜLDEN YETİŞ AYHAN ÇELİK MEHMET AY TUĞBA GÜNGÖR FERAH CÖMERT MELEK TERCAN YAVAŞOĞLU	Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü	Kanser Terapilerinde Kullanılmak Üzere Ssap-NtrB/ İlaç-Öncü (Prodrug) Bileşik Birleşiminin Araştırılması
P144	Ömer Kaçar, Zelal Adıgüzel, Veysel T. Yılmaz, Yüksel Çetin, Buse Cevatemre, Nazlı Arda, Engin Ulukaya,Ceyda Açılan	TÜBİTAK MAM, Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü, Gebze/Kocaeli, TÜRKİYE Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya ABD, Bursa, TÜRKİYE Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Bursa, TÜRKİYE İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik ABD, İstanbul, TÜRKİYE Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, Bursa, TÜRKİYE	Bir antikanser ajan olan paladyum II bileşiğinin etkisinin insan kanser hücre hatlarında in vitro olarak incelenmesi

İndol Halkasına Kondenze 6- ve 7-Üyeli Azot Atomu İçeren Heterohalkalı Sistemlerin Tasarlanması Üzerine Yapılan Çalışmalar

Ali Fatih Şeybek[a], Serdal Kaya[a,b], Metin Balcı[a]

[a]*Orta Doğu Teknik Üniversitesi, FEF Kimya Bölümü, 06800, Ankara*
[b]*Üniversitesi, FEF Kimya Bölümü, 28100, Giresun*
fatihseybek@gmail.com

Heterohalkalı iskeletler, özellikle kondenze olmuş heterohalkalı yapılar, farmasotik ve tarımsal ilaç kimyasında oldukça önemli bir role sahiptir[1]. Yapısında diazepin iskeleti bulunduran heterohalkalı bileşiklere doğada sıkça rastlanır. Ayrıca sentetik olarak elde edilen birçok diazepin türevi farklı alanlarda çeşitli amaçlar doğrultusunda ilaç olarak kullanılmaktadır. Diazepinomicin (**1**) olarak bilinen diazepinon türevi deniz bitkisi olan *Mikromanospora sp.'den* izole edilen doğal bir antimikrobiyal alkoloittir[2].



1 **2** **3** **4**

İndol halkası içeren heterohalkalı bileşiklerin farmasotik kimyada önemli yere sahip olmaları [3], indol halkasına kondenze diazepinon bileşiklerinin de biyolojik olarak aktivite göstereceğini düşündürmektedir. Bu noktadan hareket ederek bu çalışma çerçevesinde bazı indolodizepinon bileşiklerinin sentezi amaçlanmaktadır. Bunun için indol (**2**) bileşiğinden çıkılarak C2 ve C3 karbonu sübstitüe edildi ve sonra elekrofilik siklizasyon reaksiyonları yapıldı. Sonuç olarak indol halkasına kondenze diazepinon ve pridon türevleri sentezlendi.

Kaynaklar:

1. Zhou Y., Li J., Ji X., Zhou W., Zhang X., Qian W., Jiang H., Liu H. *J. Org. Chem.*, 76, 1239–1249, 2011.

2. Romila D. Charan, D. R., Schlingmann G., Janso J., Bernan V., Feng X., Carter G. T. *J. Nat. Prod.*, 67, 1431-1433, 2004.

3. Capon R. J., Rooney F., Murray L. M., Collins E., Sim A. T. R., Rostas J. A. P., Butler M. S., Caroll A. R. *J. Nat. Prod.*, 61, 660-662, 1998.

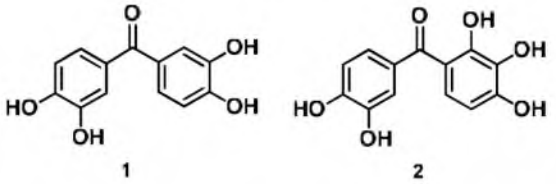
(3,4- Dihidroksifenil)(2,3,4-trihidroksifenil)metanon ile Türevlerinin Sentezi ve Antioksidan Özellikleri

Abdullah Menzek[a], Yasin Çetinkaya[a,b], Hülya Göçer[a,c], İlhami Gülçin[a]

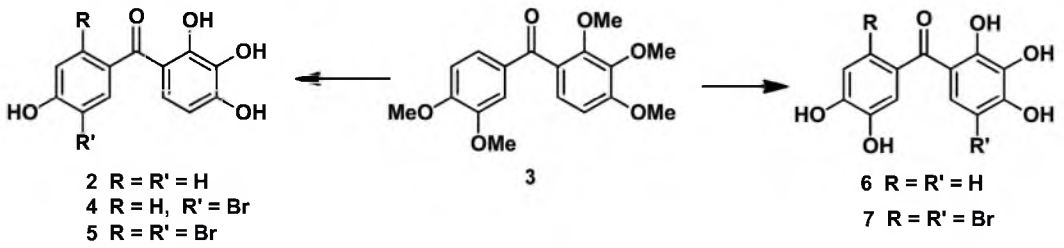
[a]*Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240 – ERZURUM*
[b]*Atatürk Üniversitesi, Oltu MYO, Gıda Teknolojisi Bölümü, 25400 - Oltu/ERZURUM*
[c]*Ağrı İ.Ç. Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuarları, 04100 - AĞRI*

amenzek@atauni.edu.tr

Bromfenoller, enzim inhibisyon ve antioksidan aktivite gibi önemli biyolojik aktiviteye sahiptirler ve onların bazıları da doğal ürünlerdir.[1] Bileşik **1**, dört hidroksilli bir benzofenon bileşiği olup, onun Br lu türevleri enzim inhibisyon ve antioksidan aktivite gösterirler.[2]



Bileşik **1** e benzer olan **2**, beş hidroksilli bir bileşiktir. Bileşik **2** ve onun türevleri de (özellikle Br lu) antioksidan gibi önemli biyolojik aktivite gösterebilir. Bu amaçla, başlangıç maddesi **3**[3] den çıkılarak bileşik **2** ile onun türevleri sentezlendi ve onların antioksidan aktiviteleri farklı metotlar kullanılarak incelendi.[4]



Kaynaklar:

1 Gribble G.W. *Chem. Soc. Rev.*, 28, 335-346, 1999 ; Balaydın H.T., Akbaba Y., Menzek A., Şahin, E. and Göksu S. *Arkivoc*, XIV, 75-87, 2009.

2. Kurata K., Taniguchii K., Takashima K., Hayashi I., Suzuki M. *Phytochemistry*, 45, 485-487, 1997; Balaydın H.T., Gülçin I., Menzek A., Göksu S. and Sahin, E. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 25, 685–695, 2010; Xu X., Song F., Wang S., Li S., Xiao F., Zhao J.,Yang Y., Shang S., Yang L., and Shi J. *J. Nat. Prod.*, 67, 1661-1666, 2004.

3. Çetinkaya Y., Menzek A., Sahin E., and Balaydın H. T. *Tetrahedron*, 67, 3483-3487, 2011.

4. Çetinkaya Y., Göçer H., Menzek A., and Gülçin İ. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 345, 323-334, 2012.

Bitkisel İlaçlarda Kalite Sorunları

Hasan Öz

Sakarya Halk Sağlığı Laboratuarı, Kimya Bölümü, 54000, Sakarya
hasanmail@hotmail.com

Bitkisel ilaçların kalite ve güvenlik sorunu sağlık otoriteleri ve halk için önemli bir konu haline gelmiştir. Bitkisel ilaçlardaki kalite sorunları üç ana kategoride incelememiz mümkündür.

1. Yasal Sorunlar

1.1. Gıda Takviyesi ile Tıbbi Bitkisel İlaç Arasındaki Ayrımın Net Olmayışı,

1.2. Ürün içerik ve Etkinliklerinin Bilimsel Olarak Kanıtlanmış Olmaması,

1.3. Gıda Takviyeleri İçin Kolaylıkla Ruhsat Alınabilmesi,

1.4. İthal Ürünlerdeki Denetim Eksiklikleri,

1.5. Etkinlik ve Güvenlik Testlerinin Yapılmadan Piyasaya Sunulması,

2. İçerikle İlgili Sorunlar

2.1. Etken Madde Miktarının Sabit Olmayışı,

2.2. İstenmeyen Hammadde Kullanılması,

2.3. Üretimden ve Hammaddeden Kaynaklı Kirlenme,

2.4. Standardize Edilmiş Farmasötik Formlar Halinde Sunulmama,

2.5. Karışım Halinde Elde Edilen Ürünlerde Kimyasal Etkileşim,

3. Ambalaj ve Pazarlama ile İlgili Sorunlar

3.1. Ambalaj ile İçeriğin Aynı Olmaması,

3.2. Ürünün sahip olmadığı bir özelliğin varmış gibi gösterilmesi,

3.3. Endikasyon Bilgileri Vererek Ürün Pazarlama,

3.4. Yan Etkiler ve Diğer İlaçlarla Etkileşim Konusunda Bilgi Taşımama [1-4].

Bitkisel ilaçlarda kalite sorunlarının nedenleri; bitki türleri arasındaki farklılıklar, anlık ve mevsimsel değişikliklere bağlı olarak aktif kimyasal maddelerin bitki içindeki miktarlarının değişebilmesi, hasat sonrası depolama şartları, toksik maddelerle ve mikrobiyolojik kontaminasyon, hileli farmasötiklerin kullanılması, yasaklanmış hayvansal/bitkisel maddelerin karışımlara eklenmesi, kullanım süresi geçmiş preparatların piyasaya sürülmesi, GMP kurallarına uymama, ilaç etkileşimleri ve diğer yan etkiler hakkında bilgi verilmemesi, yeterli bilimsel çalışma yapılmamasıdır [4-6]. Bitkisel ilaçlarda kalite sorunlarının önüne geçmek için bitki yetiştirmeden son tüketiciye ulaşıncaya kadarki tüm aşamaları kapsayacak kalite kontrol sisteminin kurulması gerekmektedir [6-7].

Kaynaklar:

1. Busse W. *Drug Inform J.*, 34, 15-23, 2000.
2. Gürün M.S. *Ankem Dergisi*, 18(2):133-136, 2004

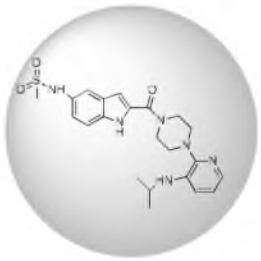
3. Can C. *Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu e-Bülten*, 48, 2011.
4. Ersöz T. *Mised*, 27-28, 11-21, 2012.
5. Kosalec I., Cvek J. and Tomic S. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 60:485-501, 2009.
6. WHO, Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues, Spain, 2007.
7. Bandaranayak W. M., Quality Control, Screening, Toxicity, and Regulation of Herbal Drugs, in Modern Phytomedicine: Turning Medicinal Plants into Drugs, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2006.

Biyolojik Aktiviteye Sahip Sülfonamit Türevlerinin Sentezi

Ali Keskin, Ufuk Atmaca, Meryem Nar, Murat Çelik, İlhami Gülçin

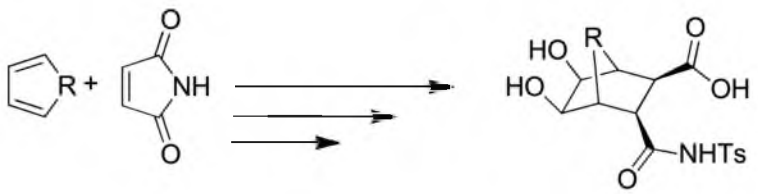
Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240 Erzurum
alikeskin@atauni.edu.tr

Sülfonamitler biyolojik aktif bileşiklerdir. Sülfonamitlerinantibakteriyel, hipoglisemik, diüretik, karbonik anhidrazizoenzimleriinhibitörü ve antikanser aktivitelere sahiptirler[1]. Ayrıca ticari ismi Resciriptor olan Delavirdin(**1**)bileşiğinin de bir sülfonamit grubuna sahip olduğu ve HIV-1 RT inhibitörü aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir[2].



DELAVIRDIN
(1)

Özellikle modifiyepeptid sentezlerinde koruyucu grup olarak kullanılanß-peptitler antibiyotik özellik gösterirler[4]. Literatürde asimetrik sentezlerde genelde enzimatikrezülüsyon reaksiyonları yapılmıştır. Bu çalışmada meso anhidrit ve imidlerden asimetrik alisikliksülfonamit türevleri sentezlenmiştir.



R: O, CH_2, CH_2CH_2

Biyolojik aktivite kapsamında sentezlenen sülfonamit türevlerinin insan kanından, Sepharose-4B-L-Tirozin afinitekromatografisi kullanılarak saflaştırılankarbonik anhidraz I (hCA I) ve II (hCA II) izoenzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelendi. Bu amaçla öncelikle her bir sülfonamit türevi için IC_{50} değeri hesaplandı. Daha sonra bu değerlere bağlı olarak Ki değerleri ve inhibisyon tipleri belirlendi.

Kaynaklar:

1. Ghorab Mostafa M., Ragab Fatma A., I. Heiba Helmy, El-Hazek Raham M. *EurouponJournal of MedicinalChemistry,*46, 5120-5126, 2011.

2. ZhenqiangWany Robert Vince. *BioorganicandMedicinalChemistry,*16, 3587-3595,2008.

3. Song Y., Choi J. S., Yang J. W., Han H. *TetrahedronLetters,* 45, 3301-3304, 2004.

4. Bolm C., Schiffers I., Atodiresel I., Hackenberger C. P. R. *Tetrahedron: Asymmetry,* 14, 3455-3467, 2003.

Bazı Fenolik Bileşiklerin ve DimerlerininLaktoperoksidaz (LPO) Enzimi Üzerine İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi

Zeynep Köksal[a,b], Hande Usanmaz[a], Hasan Özdemir[a],

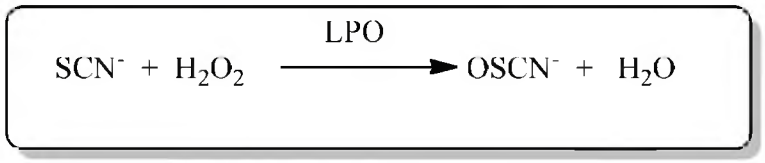
İlhami Gülçin[a], Arif Daştan[a]

[a]*Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240-Erzurum*

[b]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 34730-İstanbul*

zkoksal@atauni.edu.tr

Fenolik maddeler,en önemli doğal antioksidanbileşik grubudur.[1]Antioksidanlar ve antioksidan enzimler, toksik etkiye sahip reaktif oksijen türlerini zararsız maddelere dönüştürürler.Peroksidazlarda antioksidan özellik göstermektedir. Peroksidazların bir üyesi olan vesütte bulunan en önemli enzim Laktoper oksidaz (LPO) dır. LPO, hidrojen peroksit (H_2O_2) tarafından güçlü oksidan ve bakterisit maddeler ($OSCN^-$) oluşturmak için, tiyosiyanat gibi halojenürler ve pseudo halojenürlerin oksidasyonunu katalize eder. LPO, süt ve tükürük gibi biyolojik sıvılarda bulunanan bakteriyel özelliklere sahip bir oksido redüktaz enzimidir.[2]



LPO enziminin güçlü antioksidan özellik gösterdiği belirlenen[3]propofoldâhil bazı bileşiklerin(2,6-dimetil fenol, 2,6-ditertbütil fenol ve 2,6-diizopropil fenol) ve bu fenolik bileşiklerinCuCl(OH) katalizörlüğünde kapling reaksiyonu sonucu elde edilen dimerik bileşiklerinin [di(2,6-dimetil fenol), di(2,6-ditertbütil fenol) ve di(2,6-diizopropil fenol)][3,4]LPO enzimi üzerine inhibisyon etkileri incelendi, Lineveawer-Burk grafikleri çizildi, bu grafiklerden elde edilen denklemlerden IC_{50} ve K_i değerleri hesaplandı.[3] Çalışmada kullanılan fenolik bileşiklerin ve dimerlerinin tamamının LPO enzimini mikromolar seviyede inhibe ettikleri belirlendi.

Kaynaklar:

1. Gülçin, İ. *Arch. Toxicol.,* 86, 345-391, 2012.
2. Atasever, A.,Ozdemir, H,. Gulcin I.,Kufrevioglu, O.I. *FoodChem.*, 136: 864-870, 2013.
3. Gülçin, İ.,Daştan, A. *J. EnzymeInhibMed.Chem.*,22: 685-695, 2007.
4. Şentürk, M., Gülçin, İ., Daştan, A., Küfrevioğlu, Ö.İ., Supuran, C.T. *Bioorg. Med. Chem.,* 17: 3207–3211, 2009.

Sekiz Üyeli Halka İçeren Yeni Siklitollerin Sentezi ve α-Glikozidaz Enzimi Üzerine İnhibisyon Potansiyellerinin İncelenmesi

Emine Salamcı[a], Murat Şentürk[a,b], Kadriye Ecer[a], Ufuk Nusret Karavaizoğlu[a]

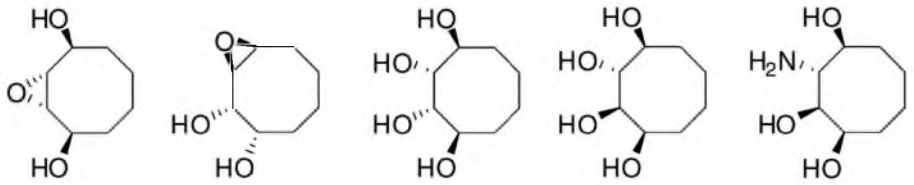
[a]Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240 Erzurum

[b]Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Ağrı

esalamci@atauni.edu.tr

Glikozidazlar, sindirim, glikoproteinlerin biyosentezi, glikokonjugatların lizozomal katabolizması gibi birçok önemli biyolojik proseste görev alırlar. Bu yüzden glikozidaz inhibitörleri birçok potansiyel terapatik uygulamalarda ve diyabet, kanser ve viral enfeksiyonlar gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır[1]. Doğal ya da sentetik birçok aza şekerleri, fizyolojik pH'da pozitif yük taşırlar. Bu sayede bu tür moleküller glikozidaz enzimlerinin aktif bölgesine bağlanabilirler. Bu bileşikler aynı zamanda çeşitli glikozidazların etkili inhibitörleridir[2]. Siklitoller, en iyi bilinen glikozidaz enzimi inhibitörleridir[3]. Glikozidaz enzimi inhibitörleri, başta diyabet ve HIV tedavisi olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılırlar[1].

Bu çalışmada, sekiz üyeli halka içeren **1-5** bileşikleri sentezlendi[4] ve bu bileşiklerin α-glikozidaz enzim aktivitesi üzerine etkileri araştırıldı.



α-Glikozidaz enzimi üzerine **1-5** bileşikleri için %Aktivite-[I] ve Lineweaver-Burk grafikleri çizildi. Sonuç olarak, sentezlenen **1-5** bileşikleri α-glikozidaz enzimine karşı güçlü inhibisyon etkisi gösterdiği tespit edildi.

Teşekkür: Bu araştırmada siklitollerin sentezi için finansal destek TÜBİTAK (Proje No: **106T647**, **110T208**) tarafından sağlanmıştır.

Kaynaklar

1. De Melo E. B., Gomes A.S., Carvalho I. *Tetrahedron,* 62, 10277, 2006.
2. Lillelund V. H., Jensen H. H., Liang X., Bols M. *Chem. Rev.*, 102, 515, 2002.
3. Posternak T. The Cyclitols, French ed., Hermann: Paris, 1965.
4. Salamci E. *Tetrahedron.*, 66, 4010, 2010.

Rodanin Bileşikleri Üzerine Yeni Bir Sentez Metodu ve Antibakteriyel Aktivite Araştırmaları

Şevket Hakan Üngören[a], Sevil Albayrak[b], Ahmet Günay[a], Lütfiye Yurtseven[b]

[a]*Bozok Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, YOZGAT*
[b]*Erciyes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, KAYSERİ*

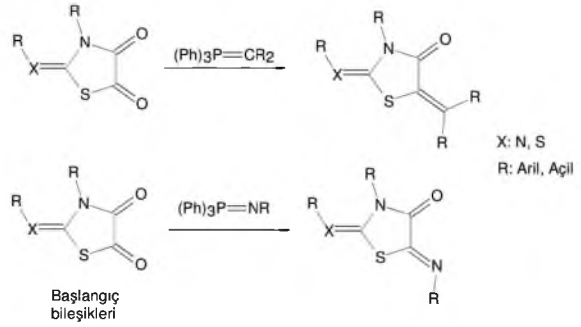
shakan.ungoren@bozok.edu.tr

Rodanin türevleri, 2-tiokso-1,3-tiazolidin-4-on, çok çeşitli biyoaktivite gösteren seçkin bileşiklerdir. [1] Bu güne kadar rodanin sentezinde Knoeveangel reaksiyonu kullanılmıştır.[2]

Çalışmalarımızda çeşitli tiyazoldion sistemlerinin Wittig reaksiyonundan da rodaninlerin elde edişini ortaya koyduk. Kullanılan metot, Bugüne kadar sentezlenememiş birçok rodanin türevinin hazırlanmasını sağlamaktadır.

Hazırlanan bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi agar difüzyon yöntemi [3] ile 13 bakteri, 1 maya ve 1 adet küf içeren faklı on beş mikroorganizmaya karşı test edilmiştir.

Devam eden çalışmalarımızda, iminosubstitüe rodaninlerin çok zayıf antibakteriyel özelliği olduğu, ancak alkilkarbonilmetilen sübstitüe rodaninlerin dikkate değer antibakteriyel özellikler sahip olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 1. Wittig reaksiyonları ile Rodanin türevlerinin sentezi.

Kaynaklar:

1. Zhang, H., Zhou, Y., Zhang, T., Li, Y. and Zhu, D. *Journal of Colloid and Interface Science,* 264, 290-295, 2003. ; Shin, D., Lee, J., Hahn, H.G. *Tetrahedron*, 66, 5707–5713, 2010.
2. Wade J.J. *J. Org. Chem.*, 44, 1816–1819, 1979.
3. Sağdıç O., Aksoy A., Ozkan G., 2006. Evaluation of the antibacterial and antioxidant potentials of gilaburu (*Viburnum opulus* L.) fruit extract. Acta Alimentaria, 35, 487-492, 2006.

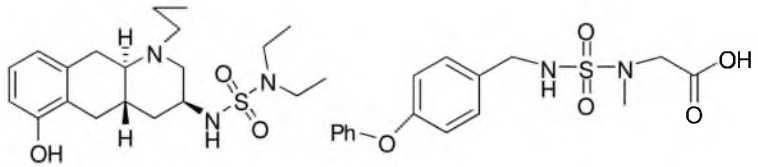
Potansiyel Biyolojik Aktif Bazı Benzilaminlerin Yeni Sülfamid Türevlerinin Sentezi

Ali Naderi, Yusuf Akbaba, Süleyman Göksu

Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Erzurum, 25240, Türkiye

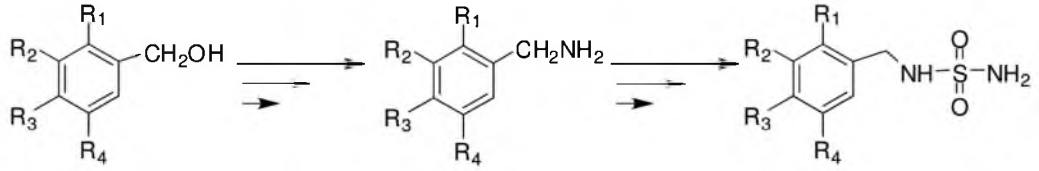
ali.naderi@atauni.edu.tr

Sulfamidler önemli biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerdir[1]. Ticari olarak norprolac adıyla satılan kinagolid **(1)** seçici dopamin D_2 reseptörlerinin agonistidir ve hiperprolaktinemide kullanılan bir ilaçtır[2]. Bir benzilamin türevi olan sülfamid **2** ve buna benzer bileşiklerin nörovirüs inhibitörü oldukları, bu amaçla da farmakolojik açıdan büyük bir önem arz ettikleri ortaya konulmuştur[3].



1 Kinagolid **2**

Sülfamidlerin önemli biyolojik aktivitelerinden dolayı bu çalışmada benzil alkol **3-7**'den çıkılarak benzilamin **8-12** sentezlenecektir. Aminler klorosülfonil izo siyanat (CSI) ile ilgili sulfamid türevlerine dönüştürülmektedir[4]. CSI'nın amin **8-12** ve benzil alkolle reaksiyonu sonucunda ilgili sulfamoil karbamatlar sentezlenecek ve bu karbamatların da Pd-C katalizörlüğünde hidrojenolizi sonucunda yeni sulfamidler **13-17** ilk kez tarafımızdan sentezlenmiş olacaktır.



3 R_1= OMe, R_2=R_3=R_4= H
4 R_2= OMe, R_1=R_3=R_4= H
5 R_3= OMe, R_1=R_2=R_4= H
6 R_1=R_3= OMe, R_2=R_4= H
7 R_2=R_4= OMe, R_1=R_3= H

8 R_1= OMe, R_2=R_3=R_4= H
9 R_2= OMe, R_1=R_3=R_4= H
10 R_3= OMe, R_1=R_2=R_4= H
11 R_1=R_3= OMe, R_2=R_4= H
12 R_2=R_4= OMe, R_1=R_3= H

13 R_1= OMe, R_2=R_3=R_4= H
14 R_2= OMe, R_1=R_3=R_4= H
15 R_3= OMe, R_1=R_2=R_4= H
16 R_1=R_3= OMe, R_2=R_4= H
17 R_2=R_4= OMe, R_1=R_3= H

Teşekkür

Maddi desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a (112T881) teşekkür ederiz.

Kaynaklar:

1. Winum J. Y., Scozzafava A., Montero J.L., Supuran C.T. *Medicinal Research Reviews*, 26, No. 6, 767-792, 2006
2. Guo C., Dong L., Kephart S., Hou X. *Tetrahedron Letters,* 51, 2909–2913, 2010.
3. Dou D., Tiew K. C., Mandadapu S. R., Gunnam M. R., Alliston K. R., Kim Y., Chang K. O., Groutas W. C. *Bioorg Med Chem*, 20, 2111-2118, 2012.
4. Akıncıoğlu A., Akbaba Y., Göçer H., Göksu S., Gülçin İ., Supuran C.T. *Bioorg. Med. Chem.* 20013, DOI:10.1016/j.bmc.2013.01.019.

Kına Yaprağından Ekstrakte Edilen Lawsone Bileşiğinin Radyoişaretlenmesi ve Biyodağılımı

Volkan Tekin, Fazilet Zümrüt Biber Müftüler, Ayfer Yurt Kilçar, Perihan Ünak

Ege üniversitesi, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Bornova, İzmir

volkantekin@windowslive.com

Bitkiler uzun yıllardır geleneksel yöntemlerle tedavide kullanılmaktadır. Son yıllarda bitkilerin şifalı gücü ve tedavi edici etkileri üzerine çalışmalar hızla artmaktadır. Tür ismi *Lawsonia inermis* olan kına bitkisi de şifalı bitkiler içerisinde önemli bir rol oynamaktadır. *Lythraceae* familyasına ait olan kına bitkisi Afrika, Amerika ve Asya'nın sıcak iklimlerinde yetişen[1] 2-6 m uzunluğa sahip çiçekli bir bitkidir[2]. Kına bitkisine ait kök, tohum ve yaprak ekstraktları birçok organda farklı etkiler göstermektedir. Özellikle yaprakları idrar söktürücü, kusturucu, ödem ve balgam söktürücü özellikte olup, idrar yolları iltihapları, anemi, dizanteri, çıban, ülser gibi rahatsızlıklarda terapötik amaçlı kullanılabilir[3]. Hastalıklarda tedavi kadar önemli bir başka hususta tanıdır. Özellikle kanser gibi hastalıklarla mücadele, yalnızca erken tanı ile mümkün olmaktadır. Bu nedenle organ ve doku görüntüleme çalışmaları büyük önem taşımaktadır. Nükleer tıpta tanı ve tedavide en çok iyot-131 (^{131}I) radyonüklidi kullanılmaktadır[4,5]

Bu çalışmada kına bitkisinin yaprakları ekstrakte edilip Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografi (HPLC) sistemi ile saflaştırma yapılarak, lawsone (2-hydroxy-1,4-naphthoquinone) bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin yapı analizi Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) ile doğrulanmıştır. Lawsone (LW) bileşiği, ^{131}I ile radyoişaretlenmiştir. Radyoişaretleme verimi, İnce Tabaka Kromatografisi (TLRC) ile %92.70±4.312 (n=10) olarak hesaplanmıştır. Biyodağılım çalışmasında, radyoişaretli lawsone bileşiği (^{131}I-LW) sağlıklı erkek ve dişi BALB/C farelere intravenöz yolla enjekte edilmiş, radyoişaretli bileşiğin mesane, mide ve prostatta diğer organlara oranla yüksek tutulum gösterdiği görülmüştür. Radyoişaretli lawsone bileşiğinin tanı ve tedavi amacıyla kullanımına yönelik daha ileri çalışmalar planlanmaktadır.

Kaynaklar:

1. Muhammad HS, Muhammad S. *African Journal of Biotechnology* 4, 934-937, 2005.
2. Singh M, Jindal SK, Kavia ZD, Jangid BL, Khem Chand. Traditional Methods of Cultivation and Processing of Henna. Henna, Cultivation, Improvement and Trade: 21-14. Jodhpur, India: Central Arid Zone Research Institute, 2005.
3. Makhija I. K., Lawsonia inermis - From traditional use to scientific assessment.
4. C. A. Hoefnagel, F. C. A. den Hartog Jager, B. G. Taal, N. G. G. M. Abeling, E. E. Engelsman, Volume 13, 187-191, 1987.
5. Hoefnagel, C. A. M. D., F. C. A; Jager, Den Hartog, M. D. Gennip N., Marcuse H. R., Taal B. G., Diagnosis and Treatment of a Carcinoid Tumor Using Iodine-131 Meta-iodobenzylguanidine

Yeni Bir Yöntemle Sentezlenen Azaoxindol Türevlerinin Kolon Kanseri Hücre Kültürleri Üzerine Antikanserojenik Özelliklerinin Belirlenmesi

S.Dilem Doğan[a], M. Betül Aycan Yerer[b],Eren Demirpolat[b], A.Kübra Karaboğa[b], Metin Balcı[c]

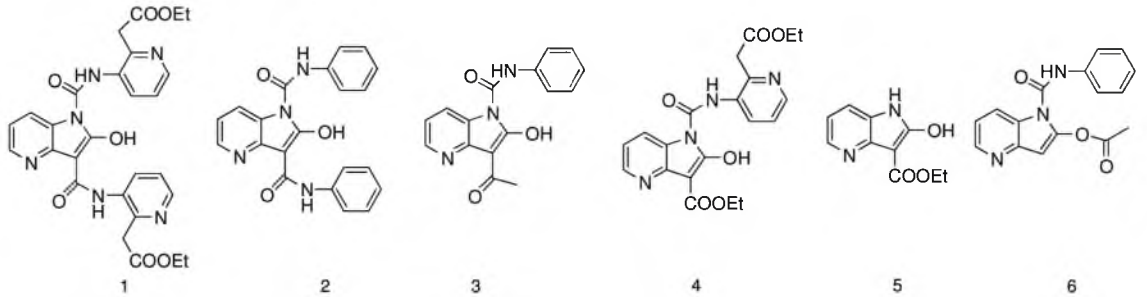
[a]*Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimler Anabilim Dalı*

[b]*Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakolji Anabilim Dalı*

[c]*Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü*

dogandilem@erciyes.edu.tr

Azaoksindoller ve oksindoller farmakolojik ve biyolojik açıdan önemli heterosiklik bileşikler olduklarından dolayı kimyacıların ve eczacıların büyük ilgisini çekmektedirler. Bu bileşiklerin bakterilere, mantarlara, virüslere ve anti kanser aktivitesi gösterdikleri bilinmektedir [1,2].



Oksindollerin sentezi ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen azaoksindollerin sentezi için sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada 2-amin-3-metil piridinden çıkılarak sentezlenen 2-(karboksietil) nikotinik asitden, 5-azaoksindol türevleri grubumuz tarafından geliştirilen yöntemler kullanılarak başarıyla sentezlenmiştir [3,4].

Bu çalışma kapsamında sentezlediğimiz altı farklı azaoksindol türevleri (**1-6**) üzerinde kanser aktivite çalışmaları yapılmaktadır. İlk olarak kolon kanseri hücresi olan Colo 205 hücreleri üzerinde sitotoksite testleri, on farklı konsantrasyonda, MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2yl)-2,5 diphenyltetrazollium bromide) yöntemine göre yapılmıştır. Elde edilen sitotoksite test sonuçlarına göre üç azaoksindol türevinde (**1,2** ve **6**) anti kanser aktivitesi gösterebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Antikanserojenik etki gösterme potansiyeline sahip bu bileşiklerin farklı kanser hücrelerindeki antikanserojenik etkilerinin belirlenmesi ve bu etkilerin mekanizmalarının aydınlatılması için çalışmalarımız devam etmektedir.

Kaynaklar:

1. Robinson P. R., Donahue K. M. *J. Org. Chem.*, 56, 4805-4806, 2009.

2. Hong H., Huang L.J., Teng D.W. *Chinese Chem. Lett.*, 22, 1009-1012, 2011.

3. Mandal A. B., Augustine J., Quattropani A., Bombrun A.*Tetrahrdron Lett.*,46,6033-6036, 2005.

4. Özcan S., Balcı M. *Tetrahedron*, 64, 5531-5540, 2005.

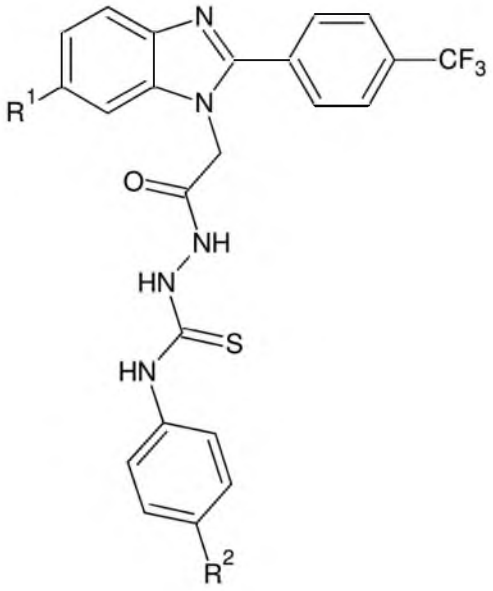
Antioksidan Ajan Olarak 1,2,4-Triazol Halkası İçeren Bazı Yeni Benzimidazol Türevlerinin Sentezi

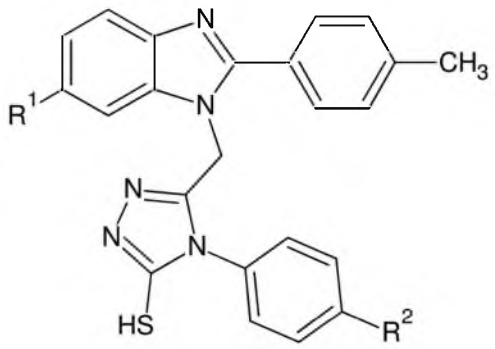
Emre Menteşe[a], Nesrin Karaali[a], Fatih Yılmaz[a], Serdar Ülker[b], Bahittin Kahveci[b]

[a] *Recep Tayyib Erdoğan Üniversitesi Kimya Bölümü 53100 Rize*
[b] *Recep Tayyib Erdoğan Üniversitesi Biyoloji Bölümü 53100 Rize*
[c] *Karadeniz Teknik Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü 61080 Trabzon*

emre.mentese@erdogan.edu.tr

Benzimidazoller, günümüzde ilaç etken maddesi olarak kullanılan önemli heterosiklik bileşiklerdir [1]. Biyolojik etki zenginliği, yapının organizmaya yabancı olmamasından kaynaklanmaktadır. Önemli biyolojik etkinlikleri olan histidin ve histaminin yapısının imidazol, B_{12} vitamininin yapısında ise benzimidazol bulunmaktadır [2]. Bu çalışmada bir seri 1,2,4-triazol halkası içeren benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir. Bazı bileşiklerin iyi derecede antioksidan özelliğe sahip olduğu gözlenmiştir.





Kaynaklar:

1. Walley D.W. *J. Biol. Chem.*, 152, 225-260, 1944.

2. Shilcrat S.C., Mokhallalati M. K., Fortunak J. M. D. and Pridge L. N. *Journal of Organic Chemistry*, 62, 8449-8454, 1997.

Kanser Araştırmalarına Yönelik Alternatif Metabolitler: Deniz Hıyarlarından Triterpen Glikozidler

Hakan Alyürük[a], Levent Çavaş[b]

[a]*Dokuz Eylül Üniversitesi, Deniz Bilimleri ve Teknolojisi Enstitüsü, Deniz Bilimleri Anabilim Dalı, ,*
[b]*Dokuz Eylül ÜniversitesiFen Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir - TÜRKİYE*
hakan.alyuruk@deu.edu.tr

Deniz canlıları savunma amaçlı çeşitli sekonder metabolitlere sahiptirler. Bentik deniz organizmalarını barındıran Holothuroidea (Echinodermata) familyası da avcı türlerden korunmak amacıyla kompleks saponin yapılarını sentezleyebilmektedir [1]. Holothuroidea familyasına ait organizmalar ticari öneme sahiptirler, çünkü bu organizmalar özellikle Asya ülkelerinde besin olarak tüketilmekte ve aynı zamanda tıbbi amaçlar için de kullanılmaktadır [2,3] . Akdeniz'de Holothuroidea familyasına ait yaklaşık 37 farklı türün bulunduğu bildirilmiştir [4,5]. Türkiye'de bilinen ve ticari olarak kullanılan türler ise Holothuria tubulosa, H. sanctori, H. polii, H. mammata ve Stichopus regalis'tir [5]. Fakat, ticari öneme sahip deniz hıyarları Türkiye iç pazarında tüketilmemekte, denizlerimizden toplanan deniz hıyarları Asya ülkelerine kurutulmuş veya dondurulmuş formlarda ihraç edilmektedir. Aydın [5]'a göre, ticari deniz hıyarlarının avcılığı toplanan miktar (kg) bazında her yıl artmasına rağmen, bu biyokütlenin işlenmesi ve son ürün haline getirilme işlemleri Türkiye'de gerçekleştirilmemektedir. Deniz hıyarlarında tıbbi öneme sahip bileşiklerden bazıları, triterpen glikozidler, sülfatlanmış triterpen glikozidler, serebrozidler, kondroitin sülfatlar, glikozaminoglikanlar, lektinler, sülfatlanmış polisakkaritler, biyoaktif peptidler, steroidal sapogeninler, mukopolisakkaritler ve çoklu doymamış yağ asitleridir [6]. Deniz hıyarlarındaki triterpen glikozidlerin bazı biyoaktif özellikleri ise tümör hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite, antiproliferatif, antifungal, antileishmanial, antitrombik, antitumor, antimetastatik ve apoptotik aktiviteleri bulunmaktadır. Bu derlemede, deniz hıyarlarındaki mevcut olan biyoaktif metabolitler ve bunların kanser tedavisinde doğal ilaç olarak kullanılma potansiyelleri özetlenmiştir. Sonuç olarak, deniz hıyarları kanser tedavisinde potansiyel bir ilaç kaynağıdır ve gelecekteki çalışmalarla Türkiye kıyılarındaki deniz hıyarları da bu amaçla araştırmalıdır.

Kaynaklar:

1. Maier M.S. *Stud. Nat. Prod. Chem.*, 35, 311-354, 2008.
2. Wen J., Hu C., and Fan S. *J. Sci. Food Agr.,* 90, 2469-2474, 2010.
3. Wen J., and Hu C. *Food Addit. Contam.* B, 3, 246–252, 2010.
4. Fischer W., Schneider M., and Bauchot M.L. *Méditerranée et Mer Noire* (Rev.1., Zone de Pêche 37). 1987.
5. Aydin M. *SPC Beche de Mer Inform. Bull.*, 28, 40-41, 2008.
6. Bordbar S., Anwar F., and Saari N. *Mar. Drugs*, 9, 1761-1805, 2011.

β-Amino Alkol Yapısında Kiral Liganların Sentezi ve Enantiyoseçici Aromatik Aldehitler Dietilçinko Katılması

Alime Ebru Aydın, Hamit Erdi Yazar

Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Hatay/Türkiye

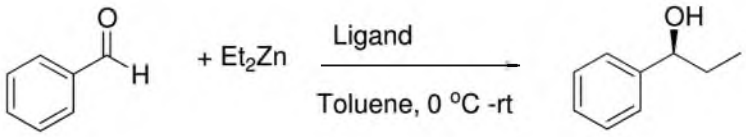
aebruaydin@gmail.com

Asimetrik karbon atomu içeren kiral bileşiklerin biyolojik aktivitesinin çoğunlukla tek bir enantiyomer tarafından sağlanması nedeniyle, kiral katalizörler kullanımıyla tek bir enantiyomer içeren ilaç ve ilaç hammaddelerinin sentezlenmesi bu tür çalışmalardaki temel hedeftir. Enantiyomer seçimli tepkimelerin temelini, bu tür tepkimelerde kullanılan kiral ligandların geliştirilmesi, farklı tepkimelerde uygulanabilirliğinin sağlanması ve yüksek verimli optikçe saf enantiyomerin sentezi oluşturmaktadır.[1]

Enantiyomerik saflıktaki kiral alkoller pek çok farmakolojik ürünün çıkış maddesidir. 1-Fenil-1-propanol türevleri ilaç etken maddesi olarak farmasotik sanayinde geniş kullanım alanına sahiptir.[2] 1-Fenil-1-propanolün kanser tedavisinde kullanıldığı ve tümör hücrelerinin kimyasal duyarlılığını artırdığı bilinmektedir. Ayrıca solunum açıcı ve uyarıcı ilaç aktif maddesi olarak da kullanılmaktadır. Bu nedenle enantiyomerik olarak saf 1-fenil-1-propanol eldesi için yeni, seçiciliği yüksek, ekonomik ve çevre dostu kiral katalizörlerin sentezine yönelik çalışmalar önem kazanmıştır.

Çalışmada, türevleri ilaç etken maddesi olarak geniş kullanım alanına sahip olan optikçe saf 1-fenil-1-propanolün yüksek enantiyomerik saflıkta kiral katalizör varlığında sentezi amaçlanmıştır

Bu amaçla β-amino alkol yapısında kiral katalizörler sentezlenmiştir. Sentezlenen kiral ligandlar aromatik aldehitlere dietilçinko katılmasında katazliör olarak kullanılarak yüksek enantioseçicilikte optikçe aktif sekonder alkoller elde edilmiştir.



Kaynaklar

1. Kordikowkski A., York P,. and Latham D. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88; 786-791, 1998.

2. http://en.wikipedia.org/wiki/Pseudoephedrine

3. Oguni N.,and Omi T. *Tetrahedron Letter,* 25:2823-2824, 1984.

Paracetamol İçeren İlaç Fabrikası Atık Sularının Elektrokimyasal Yöntem Kullanılarak Arıtılması

Türkan Börklü Budak, Elif Çobanoğlu

Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Analitik Kimya Anabilim Dalı

tborklu@yildiz.edu.tr, turkanborklu@yahoo.com

Atık sular, çevre kirliliğine neden olan çeşitli organik maddeler (ilaç hammaddeleri), yüzey aktif maddeler vb. pek çok kimyasalı içermektedir. İlaç hammaddelerinin atıkları ise son 15 yıl içerisinde çevre kirliliğine neden olan önemli kimyasallar arasında yer almaktadır[1]. Halen kullanılan arıtma sistemlerine alternatif olarak geliştirilen elektrokimyasal yöntem kullanılarak gerçekleştirilen arıtma; kolay, hızlı ve çevre dostu olma özelliği ile göze çarpmaktadır.

Literatür verilerinde yer alan; platin, titanyum, bor destekli elmas vb. elektrotlar kullanılarak yapılan ilaç hammaddelerinin arıtılması ile ilgili çalışmaların[2,3] aksine, önerilen çalışma; alüminyum elektrotlar kullanılarak arıtmanın sağlanabileceği daha ekonomik bir yöntemdir.

Deneysel çalışmalar sırasında, kullanılan alüminyum elektrotlar bir elektroliz hücresi içerisinde arıtılacak atık suyun içerisine daldırıldı ve bir doğru akım güç kaynağına bağlanarak elektroliz işlemi başlatıldı. Elektrolizden sonra; atık sularda bulunan hedef partiküller filtre edilebilen floklara dönüştü ve süzülerek ortamdan kolayca uzaklaştırıldı.

Görsel olarak meydana gelen arıtma işlemini destekleyebilmek amacıyla; elektroliz öncesine ve sonrasına ait atık su örnekleri bazı arıtma parametreleri açısından (iletkenlik, bulanıklık vb.) incelendi. Ayrıca UV spektrumları ve IR ölçümleri yapıldı. Elde edilen deneysel verilerde görülen anlamlı azalma miktarı bize çalışmanın hedeflerine uygun olarak arıtma işleminin başarı ile gerçekleştirilebildiği ispat etmektedir.

Kaynaklar:

1. Kümmerer K. J. *Enviropn Manage*, 90,2354-66, 2009.
2. Elena G., Conchita A., Pere C., Jose G., Rosa R., Francesc C., Enric B. *Water Research*, 42, 499-511, 2008.
3. Ciriaco L., Anjo C., Correia J., Pacheco M.J., Lopes A. *Electrochimica Acta*, 54, 1464-1472, 2009.

Laktoperoksidaz (LPO) Enzim Aktivitesi Üzerine Bazı Antibiyotiklerin *In Vitro* Etkilerinin İncelenmesi

Ramazan Kalın[a], Ali Atasever[b], İlhami Gülçin[a], Hasan Özdemir[a]

[a]*Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü 25240-Erzurum, Türkiye*
[b]*Atatürk Üniversitesi, İspir Hamza Polat Meslek Yüksek Okulu, 25900 Erzurum, Türkiye*

rkalin@atauni.edu.tr

Laktoperoksidaz (LPO: E.C.: 1.11.1.7); memelilerin sütünde, gözyaşında ve tükürüğünde bulunan prostetik grup olarak hem grubu içeren bir glikoproteindir[1]. LPO diğer peroksidazlar gibi H_2O_2 mevcudiyetinde fenoller, aromatik aminler, pirogallol, 2,2'-azino-bis(3-etilbenztiazolin-6-sulfonik asit) (ABTS) ve guaiakol gibi moleküllerin oksidasyonunu katalizler[1,2]. Antibakteriyal ilaçlar içinde özel bir yer tutan ve önemli bir ilaç gurubu olan antibiyotikler; bakteriler, funguslar ve aktinomistler gibi çeşitli mikroorganizmalar tarafından sentezlenen ve diğer mikroorganizmaların gelişmesini önleyen ya da onları öldüren kimyasal maddelerdir[3].

Bu çalışmada; Sefazolin, Sefuroksim, Linkomisin, Vankomisin ve Kloramfenikol antibiyotiklerinin sığır sütü LPO enzimi aktivitesi üzerine *in vitro* etkileri araştırıldı. Bu amaçla, LPO Sepharose-4B-L-tirozin-sülfanilamid afinite kolonu kullanılarak %61,1 verimle 355,6 kat saflaştırıldı[4]. Enzim aktivitesi, ABTS kromojenik substratı kullanılarak 412 nm'de sepektrofotometrik olarak ölçüldü[5]. Sonuç olarak; Sefazolin, Sefuroksim, Linkomisin, Vankomisin ve Kloramfenikol antibiyotiklerinin IC_{50} değerleri sırasıyla 34,66 µM, 0,933 mM, 23,11 mM, 2,26 mM, 14,75 mM ve K_i değerleri ise sırasıyla 8,193±0,8950 µM, 0,249±0,0135 mM, 17,53±3,6363 mM, 1,71±0,2946 mM, 2,09±0,4419 mM olarak hesaplandı.

Kaynaklar:

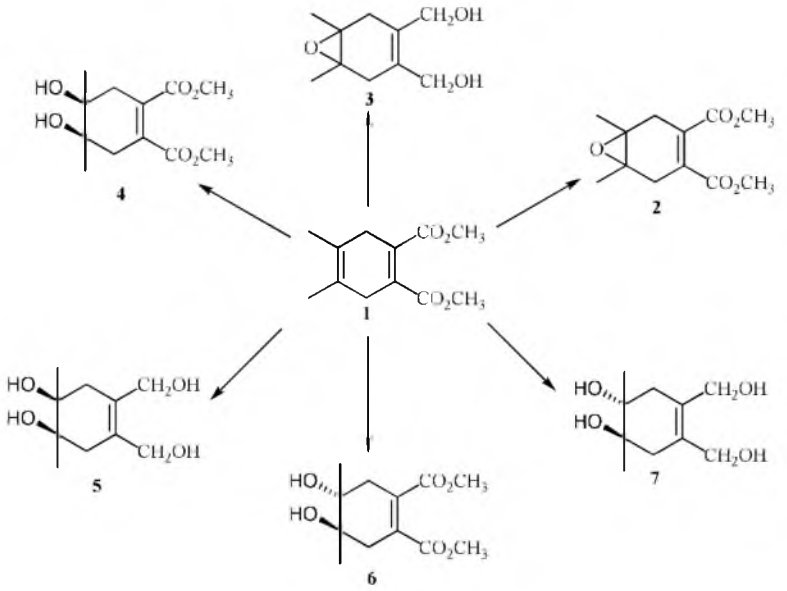
1. Kumar, R. and Bhatla, K.L. *Acta Cryst.*, 51, 1094-1096, 1995.
2. Doumonted, C., and Rousset, B. *J. Biol. Chem.*, 258, 14166-14172, 1983.
3. Sisecioglo, M., Uguz, M.T., Çankaya, M., Özdemir, H. and Gülçin, İ. *Int. J. Pharmacol.*, 7, 79-83, 2011.
4. Atasever, A., Özdemir, H. Gülçin, İ. and Küfrevioglu, Ö.İ. *Food Chem.*, 136, 864-870, 2013.
5. Shindler, J.S., and Bardsley, W.G. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 67, 1307-1312, 1975.

Siklitol Sentezleri: Sentezlenen Siklitol Türevlerinin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

Esen Yıldız Bekfelavi[a], Özgür Yılmaz[a], Nermin Şimşekkuş[a], Merih Akkapulu[a]
Burcu Kızmaz[a], Pınar Küce[b], Gökhan Coral[b]

[a]*Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Mersin,*
[b]*Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Mersin*
bekfelaviesen@gmail.com

Siklitoller ve onların türevleri birçok biyolojik aktiviteye sahip ürünlerdir.[1]Siklitol türevlerinin biyolojik fonksiyonları geniş kapsamlıdır. Bu türevler, birçok dokuda hücreler arasındaki boşlukla bağlantı kurarlar, fosfat depolama ve transferini, membranlara protein tutunmasını sağlarlar. Siklitol türevlerinin glikosidaz inhibitör etkisi, antibiyotik etkisi ve anti kanser özelliklerinin yanı sıra[2], bazı disülfatsiklitollerinin de anti-HSV aktivitesini baskılayan özellikleri vardır[3].



Bu çalışmada, sentezlenen yeni epoksidasyon ve oksidasyon ürünlerinden **2** ve **4** nolu moleküllerin 15-30-45-60 mg/mL'lık dilüsyonlarındaki antimikrobiyal aktivitesine bakılmış olup sentezlenen diğer moleküllerin incelemeleri devam etmektedir.

Kaynaklar:

1.Gültekin, M. S., Çelik, M., Balci M. *Current Organic Chemistry*, 8, 1159-1186, 2004.
2. Dangschat, G.,Fisher, H. O. L. *Naturwissenschaften*, 27: 756, 1939.
3. McCasland, G. E., Horswill, E. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 75: 4020, 1953.

Katalizör Olarak Oksazolin Yapısı İçeren Kiral Ligandların Sentezi ve Enantioseçimli Henry Reaksiyonunda Kullanımları

Alime Ebru Aydın[a], Seda Yüksekdanacı[b]

[a]*Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Hatay/Türkiye*
[b]*Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü İzmir/Türkiye*

aebruaydin@gmail.com

Asimetrik karbon atomu içeren kiral bileşiklerin biyolojik aktivitesinin çoğunlukla tek bir enantiyomer tarafından sağlanması nedeniyle, kiral katalizörler kullanımıyla tek bir enantiyomer içeren ilaç ve ilaç hammaddelerinin sentezlenmesi bu tür çalışmalardaki temel hedeftir. Enantiyomer seçimli tepkimelerin temelini, bu tür tepkimelerde kullanılan kiral ligandların geliştirilmesi, farklı tepkimelerde uygulanabilirliğinin sağlanması ve yüksek verimli optikçe saf enantiyomerin sentezi oluşturmaktadır. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan kiral ligandlardan biri de oksazolin bileşikleridir. β-bloker[1], HIV inhibitör[2] olarak kullanılan ilaçların ham maddelerinin nitro alkol bileşikleri olması sebebiyle Henry reaksiyonu ile nitro alkollerin enantiyo seçimli sentezleri oldukça önemlidir.

Doğal amino asitlerden ve sentetik amino alkollerden kolayca hazırlanabilmeleri ve oksazolin halkasının kararlı olmasından dolayı oksazolinler organik reaksiyonlarda yaygın olarak kullanılırlar.[3]

Bu çalışmada, kiral oksazolin yapısında kiral ligandların sentezleri ve bu ligandların asimetrik Henry reaksiyonunda katalizör olarak kullanılması amaçlanmıştır. Amino alkol olarak norefedrin kullanılarak pirol nitril ve benzoil klorürle iki farklı oksazolin yapısı içeren kiral ligandlar sentezlenmiştir. Sentezlenen ligandların yapı analizleri IR, ^{1}H- ve ^{13}C-NMR gibi spektroskopik yöntemlerle gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen kiral ligandlar aldehit ve nitrometanla gerçekleştirilen asimetrik Henry reaksiyonunda katalizör olarak uygulanmıştır. Optimum reaksiyon koşullarını belirlemek amacıyla farklı metal tuzları, çözücü, reaksiyon sıcaklıkları ve farklı ligand oranları denenmiştir.

Ayrıca kiral ligandlar varlığında nükleofil olarak nitroetan kullanarak diastereoseçimli Henry reaksiyonu gerçekleştirilmiştir

Kaynaklar:

1. Sasai H., Suzuki T., Itoh N., Arai S., Shibasaki M. *Tetrahedron Letters* 34 (52), 855–858, 1993.
2. Luzzio F.A. *Tetrahedron* 57 (22), 915–945, 2001.
3. Frump,A. J. *Chemical Reviews*, 71:483-505, 1971.

Antitumor Activity Of Some Benzimidazole Derivatives

Öztekin Algül[a], Nefise Özlen Şahin[b], Ebru Derici Eker[b], Özden Tarı[a]

Mersin University, Faculty of Pharmacy, [a]Department of Pharmaceutical Chemistry, [b]Department of Pharmaceutical Biotechnology, Yenisehir Campus, Mersin, 33169, Turkey.

nefisesahin@gmail.com

One of the most important aims in medicinal chemistry is to synthesis new heterocyclic compounds with antitumor activity. Leukemia is the most common cancer type seen worldwide and remains the most frequent cause of malignancy-associated death. Although there are some effective anticancer drugs in the market, even the most efficient use of chemotherapeutic drug applications is limited due to its serious damage to noncancerous healthy tissues [1]. Thus, synthesis of new potent and selective anticancer drugs are urgently required[2]. The benzimidazole nucleus is an important pharmacophore in drug discovery. Substituted benzimidazole derivatives show various therapeutic effects such as antimicrobial[3-4], antiproliferative[5], anti-inflammatory[6], antiviral, and antineoplastic[7] activities. Taking that into account, a novel series of the derivatives of 1,2-diarylbenzimidazole has been synthesized and evaluated for their cytotoxic activity against the cells of human cancer cell lines, namely K-562 (myelogenous leukemia). Cells were divided into groups as following positive control (methotrexate) and newly synthesized derivatives. Cell viability were detected in 24^{th} and 48^{th} hours of the cell culture incubation. In conclusion, among the compounds tested against K-562 cell line, compounds 1, 3 and 5 showed potent activity.

References:

1. Cheah K.Y., Howarth G.S., Yazbeck R., Wright T.H., Whitford E.J., Payne C., Butler R.N., Bastian S.E. *Cancer Biol. Ther,*. 8, 382-390, 2009.
2. Hranjec M., Kralj M., Piantanida I., Sedic M . *J Med Chem,*50, 5696-5711, 2007.
3. He Y., Risen L., Wu B., Yang J, Wu B., Risen L., Swayze E.E. *Bioorg Med Chem Lett.,* 14, 1217-1220, 2004.
4. Durmaz R., Gunal S., Kucukbay H., and Orhan E. *IL Farmaco*, 58, 431-437, 2003.
6. Jacob M.R., Kerwin S.M., Kumar D., and Reynolds M.B. *Bioorg Med Chem*, 10, 3997-4004, 2002.
7. Awadallah A.M., Seppelt K., and Shorafa H. *Tetrahedron*, 62, 7744-7746, 2006.

Hesperismatronalis Bitki ÇiçeklerindeAroma Verici Uçucu Organik Bileşiklerinin HS-GC/MSD Cihazı Kullanılarak Belirlenmesi

T.İslam Cansever, Mehmet Emin Duru

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Kötekli / MUĞLA
islamcansever@mu.edu.tr

Çeyrek asırdır ve bilhassa son yirmi yılda tıbbive aromatic bitkilerin ilaç ve ilgili diğer sanayilerde kullanımında büyük artış gözlenmektedir. *Allium, Origanum, Mentha, Salvia ve Thymus* cinslerinin bazı türlerinde olduğu gibi bitkiler, besin maddesi olarak kullanılmalarının yanı sıra ilaç sektöründe aroma ve koku verici olarak da kullanılmaktadırlar[1].

1820 yıllarında kınakınanın kabuklarından kinin, 1868'de yüksükotu (Digitalis) yapraklarından kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan digitalin ve 1890'da söğüt dalı kabuğundan asetilsalisilikasidin izolasyonu takip etmiştir. Daha sonraları doğal ilaçların sentetik türevleri sentezlenerek insanların hizmetine sunul muştur.Bazı doğal ilaçların laboratuarda sentezi pahalı bir işlem olduğu için hala bitkisel droglardan elde edilmektedir. Morfin bunlardan biridir. Günümüzde eczanelerde satılan ilaçların birçoğu bitkisel kaynaklı yada bitkisel kaynaklı bileşiklerin sentezlenmiş türevleridir. Sentetik olarak elde edilen ilaçların istenmeyen yan etkilerinin olması, insanları tekrar doğal kaynaklı ilaçları kullanmaya yönlendirmiştir.

Ülkemiz uçucu yağ taşıyan bitkilerin çokluğu ve çeşitliliği yönünden önem taşımaktadır. Coğrafi konumu ve iklim çeşitliliği yanında önemli floristic bölgenin kesişme noktasında bulunması, diğer cins ve türlerde olduğu gibi aromatic bitkilerde de çeşitliliğin artmasına sebep olmuştur. Dünya üzerinde yetişen 250.000 çiçekli bitkinin etken madde bakımından çok azının araştırılmış olduğu gözönüne alınırsa, ülkemizde çalışılmayı bekleyen birçok bitkinin olduğu bilinmektedir[2]. Son yıllarda bitkilerden elde edilen uçucu yağlar ve değişik ekstreler üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Hatta bazı ülkeler ekonomik gelir sağlamak amacı ile bazı bitkilerin kültürlerini oluşturup uçucu yağ ticaretine başlamışlardır.

Yapılan literature taramalarında Cruciferae türlerinin uçucu bileşenlerinin çok azının tayin edildiği görülmüştür. Yapılan buçalışmada *Hesperismatronalis* bitki çiçeklerinin SPE tekniği kullanılarak aroma ve tat verici bileşenleri elde edilmiş HS-GC/MSD cihazı ile analiz edilmiştir. Buna göre majör olarak β-Ocimene (% 32,856), 1,8-Cineole (% 11,703) ve β-Phellandrene (% 2,577) oranında tespit edilmiştir.

Kaynaklar:

1. Başer, K. H. C. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Endüstriyel Kullanımı, TAB Bülteni, TBAM, Eskişehir,1997.
2. Baytop, T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi, İstanbul Üniv. Yay. No. 3637, Eczacılık Fakültesi, No.40, İstabul, 240-376, 1984.

Salisil Türevi İçeren Bazı Yeni Triazol-3-on Türevlerinin Sentezi ve Bazı Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi

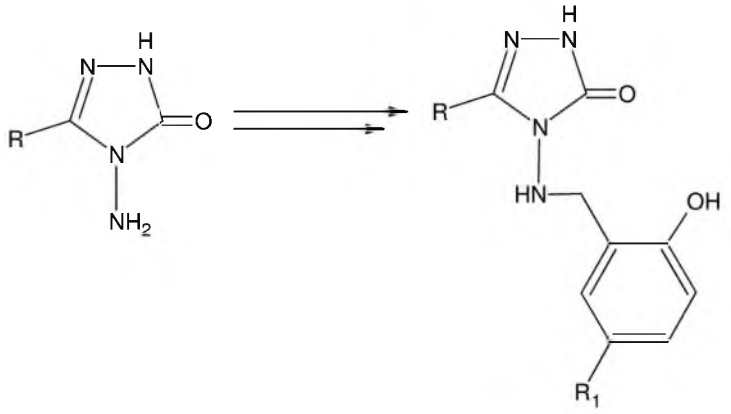
Emre Akkaya[a], Fatih Yılmaz[a], Emre Menteşe[a], Arzu Özel[b], Bahittin Kahveci[c]

[a]*Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Rize*

[b]*Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Biyokimya Anabilimdalı, Trabzon*

[c]*Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trabzon*

chemtube@hotmail.com



Triazol bileşikleri göstermiş oldukları ciddi biyolojik aktiviteden dolayı farmasötik açıdan çok önemli bileşklerdir [1-3]. Salisil grubu birçok biyoaktif bileşiğin yapısında bulunmaktadır. Bu çalışmada bir seri salisil grubu içeren triazol türevi bileşikler sentezlenip antikonvulsant ve antioksidan gibi bazı biyolojik özellikleri incelenecektir. Elde edilen bileşiklerin yapı aydınlatılması IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve LC-MS ile yapılmıştır.

Kaynaklar:

1. Kahveci B., Yılmaz F., Menteşe E. And Beriş F. Ş. *J. Chem. Res.* 8, 484–488, 2012.
2. Barbieri V., and Ferlin M. G. *Tetrahedron Letters* 47, 8289–8292, 2006.
3. Özil M., Menteşe E., Yılmaz F., İslamoğlu F., and Kahveci B. 5, 268–271, 2011.

Promazinin Dopamin ve Serotonin Molekülleriyle Etkileşiminin Hesapsal Yöntemlerle İncelenmesi

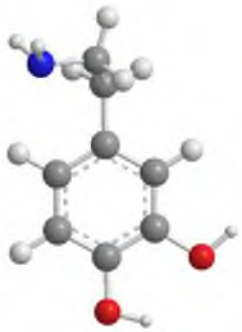
Nursel Acar

Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 35100 Bornova İZMİR

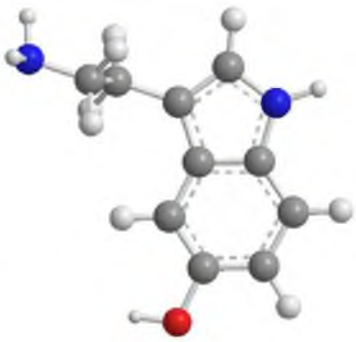
nursel.acar@ege.edu.tr

Fenotiazin türevi olan promazin antidepresan sınıfında ilaç olarak kullanılmaktadır. Moleküler etkileşime sahip gruplarda biri olan π-elektron sistemlerini içerir. Beynin metabolik fonksiyonlarını yerine getirmesinde önemli rol oynayan moleküller arasında Serotonin ve Dopamin de bulunmaktadır. Bu moleküllerin, promazin ile olası etkileşimlerinin araştırılması bu çalışmanın amacıdır.

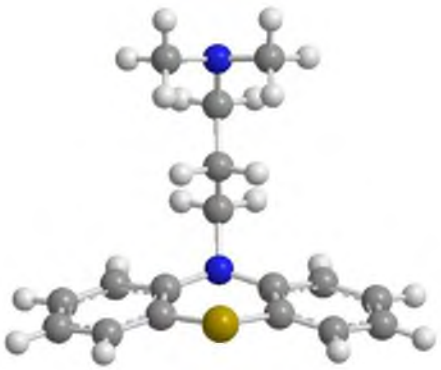
Temel halde moleküller arası oluşan mümkün tüm kompleksler hesapsal kimya metotları kullanılarak incelenmiştir. Bütün geometriler Gaussian 09 programında bulunan DFT-WB97XD metodu kullanılarak optimize edilmiştir. Optimizasyonda elde edilen sistemlerin frekans analizleri yapılarak gerçek kararlı yapılar olup olmadıkları belirlenmiştir. Öncelikli olarak gaz fazında (vakum) yapılan hesaplamalar, daha sonra PCM (Polarized Continuum Model) çözücü modeli yardımıyla çözücü (su) içerisinde tekrarlanmıştır [1].



Dopamin



Serotonin



Promazin

Kaynaklar:

1.Gaussian 09, Revision B01, M. J. Frisch et al., Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2010.

Hekzahidropirido[4,3-*b*]karbazol-5-on İskeletinin Sentezi

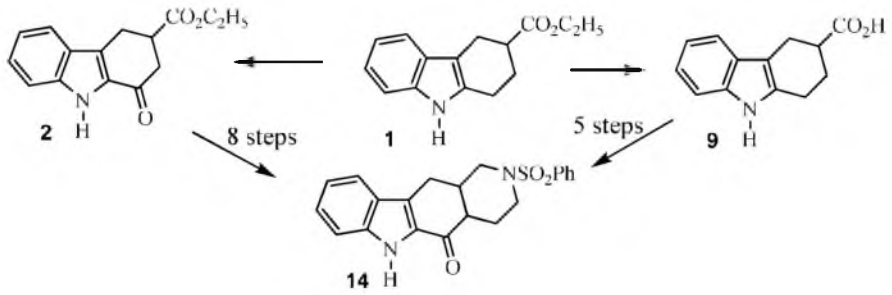
Mustafa Göçmentürk, Cevher Gündoğdu Hızlıateş, Yavuz Ergün

Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Tınaztepe Kampüsü, Buca-İzmir

mustafagocmenturk@hotmail.com

Elliptisin *Ochrosia elliptica* adı verilen, yaprak dökmeyen ve tropik bölgelerde yetişen bitkiden izole edilen, antitümör aktifliğe sahip bir bileşiktir.[1] Yapılan bir çalışmada hekzahidropirido[4,3-*b*]karbazol-5-on bileşiği antitümör ilaç elliptisin ve türevlerini sentezlenmesi için önemli bir anahtar bileşik olarak sentezlenmiştir.[2] Ayrıca başka bir çalışmada G-proteini eşleşmiş reseptörlerin bozunmasıyla oluşan yeme bozuklukları, obezite, anksiete ve panik davranışlar gibi hastalıkların tedavi ve/veya önlenmesi için tertahidrokarbazol yapısındaki oktahidropirido[4,3-*b*]karbazol türevleri G-proteini eşleşmiş reseptörler için ligand olarak sentezlenmiştir. [3,4]

Bu çalışmada tetrahidrokarbazol ester **1** bileşiğinden yola çıkılarak öncelikle **2** ve **9** bileşikleri sentezlenmiştir. Daha sonra ardışık tepkimelerle iki farklı yoldan hekzahidropirido[4,3-*b*]karbazol **14** temel yapı elde edilmeye çalışılmıştır. 8 basamaklı yolda 6. basamakta sentez planı sekteye uğramıştır. Ancak 5 basamaklı yolda tetrasiklik yapının sentezi gerçekleştirilmiştir. Sonuç bileşiğinden yola çıkarak 5-pozisyonunda bulunan karbonil grubunun fonksiyonelliğinden yararlanarak hem anti-tümör ilaç elliptisin bileşiğinin türevlerini sentezlemek hem de G-proteini eşleşmiş resöptörler için yani ligandları sentezlemek mümkün olacaktır.



Kaynaklar:

1. Goodwin S., Smith A. F., ve Horning E. C. *J. Am. Chem. Soc., 81,* 1903-1908, 1959.
2. Llusa Bennasar M., Roca Toms and Ferrando Francesc, *J.Org.Chem., 71,*1746-1749,2006.
3. Chen Xi, Fan P., Jaen J., and Li.L. US Patent., Patent No US 7,253,179 B2., 2007.
4. Koppitz M.K., Muhn H.P., Shaw K.J., and Paulini K. US Patent., Patent No US 7,122,570 B2., 2006.

Barsak Obstrüksiyonlu Sıçanlarda Bakteriyel Translokasyona Pürin ve Pirimidin'in Etkisinin Karşılaştırılması

Aslı Çıtak, Fatma Yurt Lambreht

Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı
Bornova, 35100, İzmir

citakasli@hotmail.com

Bakteriyel translokasyon, barsak lümenindeki bakteri, virüs, fungi gibi mikroorganizmaların barsak bariyerini geçerek portal sistem aracılığıyla lenf bezlerine ulaşmasıdır[1-2]. Mukozal bütünlüğün bozulması, mukus miktarının azalması, barsak obtrüksiyon (tıkanıklık) ve bağışıklık sisteminin zayıflaması bakteriyel translokasyona yol açar[3]. Barsak tıkanıklıkları; kanser, karın içi yapışıklıklar ve fıtık gibi birçok hastalığa neden olurlar. İmmünonütrientlerle (arjinin, glutamin, nükleotid, omega 3 yağ asitleri, probiyotikler gibi) enteral beslenme bağışıklık sistemini güçlendirir, barsak bariyerini kalınlaştırır ve böylece bakteriyel translokasyonu önler[4-6]. Bu çalışmada da bazı nükleotilerin (adenin, guanin ve urasil) bakteriyel translokasyona etkileri, barsak tıkanıklık modeli uygulanan sıçanlarda ^{99m}Tc ile işaretli *E.coli* kullanılarak karşılaştırıldı.

Kontrol grubu normal sıçan yemi ile beslenirken, diğer gruplar nükleotid katkılı diyet ile 7 gün boyunca beslendi. 7. günün sonunda bütün gruplara barsak tıkanıklığı oluşturulup, termal ileuma ^{99m}Tc ile işaretli *E.coli* enjekte edildi. Operasyondan 24 saat sonra sıçanlar sakrifiye edildi. Radyoaktivite sayımı için sıçanlardan kan, mezenterik lenf nodu (MLN), karaciğer, dalak, akciğer ve ileumdan örnekler alınmıştır[7].

E.coli ^{99m}Tc ile % 98.5±1.5 verimle işaretlenmiştir. Verilerde, nükleotid katkılı yemlerle beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre bakteriyel translokasyon düzeyinin azaldığı gözlenmiştir. Nükleotidlerle karşılaştırıldığında, barsak tıkanıklığı olan sıçanlarda bakteriyel translokasyon üzerine pürin grubundan guaninin olumlu etkisinin diğer gruplara daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Kaynaklar:

1. Karakoç D., Hamaloğlu E. Intestinal Obstructions, *Turkiye Klinikleri J. Surg. Med. Sci.*., 51, 2006.
2. Wiest R., Rath H.C. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*, 17, 397-425, 2003.
3. Azuma H., Mishima S., Oda J., Homma H., Sasaki H., Hisamura M., Ohta S., Yukioka, T. J. *Trauma.*, 66, 110-114, 2009.
4. Dervenis C., Smailis D., Hatzıtheoklitos E. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 10, 415-418, 2003.

5. Gianotti L., Alexander W.J., Pyles T., Fukushima R. *Ann. Surg.*, 217, 644-654, 1993.
6. Viana M.L., Santos R.G.C., Generoso S.V., Arantes R.M.E., Correia M.I.T.D., Cardoso V.N. *Nutrition*, 26, 218-223, 2010.
7. Fukuwatari T., Marikawa Y., Hayakawa F., Sugimoto E., Shibata K. *Biosci Biotechnol Biochem*, 65, 2154-2161, 2001.

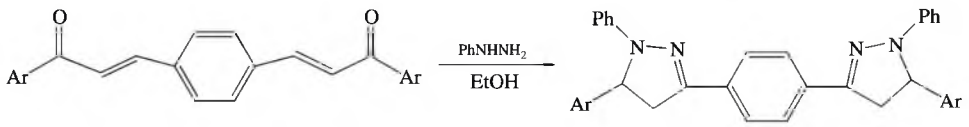
Yeni 3,3'-(1,4-Fenilen)bis(1,5-diaril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol) Türevlerinin Sentezi ve Anti-kanser Aktivitelerinin Testi

Onur Gümüş, Fatih Ertürk[a], Ayşe Şahin Yağlıoğlu[b], Mustafa Ceylan[a], Yakup Budak[a]
M. Burcu Gürdere[a], İbrahim Demirtaş[b]
[a]*Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 60250, TOKAT*
[b]*Çankırı Karatekin Üni Fen Fak. Kimya Böl. 18100, ÇANKIRI*
fatiherturktokat@gmail.com

Heterohalkalı bileşikler doğada bol miktarda bulunurlar ve çok geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptirler. Bu bileşikler arasında, pirazoller, anti mikrobiyal[1], antifungal[2], anti depresan[3], antiinflamatuar[4], antiameyobik[5], anti tümör ve anti konvülsan gibi çok önemli biyolojik aktivitelere sahiptir.

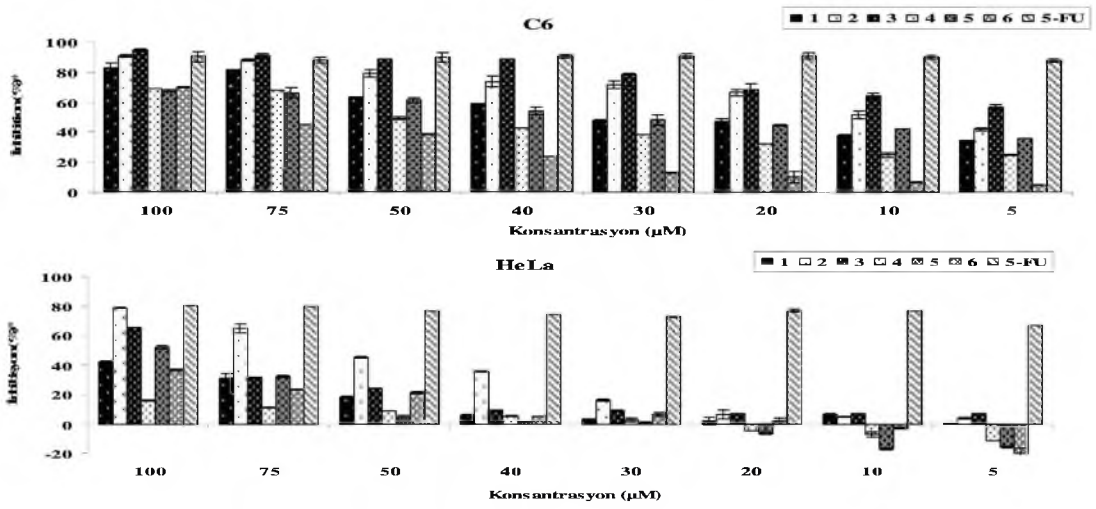
Bis-N-fenil pirazol türevleri (**1-6**), bis-kalkonların etanol içersinde fenilhidrazin ile reflüks edilerek sentezlendi ve antiproliferatif aktiviteleri C6 (sıçan beyin tümörü) ve HeLa'ya (insan rahim kanser hücresi) karşı incelendi.

Bileşiklerin seçici olarak C6'ya karşı daha yüksek aktivite gösterdikleri görüldü.



1-6

Ar = 1) 4-CH_3OPh, 2) 2-furil, 3) 2-tiyonil, 4) Ph, 5) 4-CH_3Ph, 6) 4-ClPh,



Kaynaklar:

1. Ramalingham, K., Thyvekikakath, G. X., Berlin, K. D., Chesnut, R. W., Brown, R. A., Durham, N. N., Ealick, A. E., Vender, H. D. *J. Med. Chem.* 20, 847, 1977.
2. Kargaokar, S. S., Patil, P. H., Shah, M. J., Parekh, H. H. *Indian J. Pharm. Sci.* 58, 222, 1996.
3. Rajendra, P.Y., Lakshmana, R.A., Prasoona, L., Murali, K., Ravi, K.P. *Bioorg. Med.Chem. Lett.* 15, 5030, 2005.
4. Fathalla, O. A., Zaki, M. E., Swelam, S. A., Nofal, S. M., El-Eraky, W. I. *Acta Pol. Pharm.* 60, 51, 2003.
5. Budakoti, A., Abid, M., Azam, A. *Eur. J. Med. Chem.* 41, 63, 2006.

UPLC-MS/MS ile Yenilebilir Bazı Yabani Mantarların Fenolik Profillerinin Belirlenmesi

Şeyda Kıvrak, Mansur Harmandar

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Kötekli / MUĞLA

skivrak@mu.edu.tr

Bütün bitki ve mantar metabolizmalarında kendilerini zararlılara karşı korumak için çok sayıda fenolik madde oluşturmaktadırlar. Fenoller hidroksil grupları nedeniyle radikal giderme yeteneğine sahip oldukları için önemli bitki ve mantar bileşenleridir. Fenolik bileşiklerin antioksidant aktiviteyle ilişkilendirildiği ve lipid peroksidasyonunda önemli bir rol oynadığı rapor edilmiştir[1-3]. Fenolik maddelerin insan sağlığı üzerindeki etkilerine baktığımızda, bitki ve mantarlarda zengince bulunan polifenolik bileşiklerin günlük bir gramın üzerinde alındığında mutagenesis ve carcinogenesis üzerine inhibitör etki gösterdiği rapor edilmiştir. Flavonollerin polimerizasyon derecesi yükseldikçe süperoksit giderim aktiviteleri de artmaktadır. Literatürde mantarların fenolik bileşik ihtivası hakkında pek bir çalışma bulunmamaktadır[2]. Özellikle Türkiye'deki yabani yenilebilir mantarların fenolik içeriği hakkında bilgiye son derece ihtiyaç bulunmaktadır. Bunun için numuneler freze-dryerda kurutulup ve toz haline getirildi. Mantar tozu (0,20 g), metanol (2 ml) ile karıştırılarak 65°C'da 24 saat ekstrakte edildi. Sonra karışım 4000 rpm de 10 dakika boyunca santrifüj yapıldı. Kalıntı iki kere daha ekstrakte edildi ve metanol ekstraktları birleştirilerek vakum altında kuruyuncaya kadar uçuruldu. Numuneler metanolde tekrar çözülerek 0,20 µm filtrelerden geçirilerek UPLC-MS/MS'de analiz edildi.

Bu çalışmada yabani yenilebilir mantarlar *Calvatia gigantea* ve *Tuber aestivum*'um fenolik içeriği araştırılmıştır. Tespit ve miktar tayini için son derece hassas ve sağlam bir teknik olan UPLC-ESI-MS/MS (Waters Acquity UPLC ve Waters Xevo TQ-S Triple Quadrupole sıralı kütle spektrometresi (Waters Corporation, Milford, MA USA)) kullanılmıştır. Her iki mantar da önemli ölçüde fenolik madde içermektedir. Mesela; 3,4-dihydroxybenzaldehyde ve vanillic asit *Tuber aestivum'*da oldukça yüksek oranda bulunurken, gentisic asit, pyrocatechol, caffeic asit, *p*-coumaric asit ve *trans*-cinnamic asit *Calvatia gigantea* mantarında daha çok bulunduğu tespit edilmiştir. *Tuber aestivum* ve *Calvatia gigantea* mantarlarının fenolik madde içeriklerinin sırasıyla 0.05-12.19 ve 0.05-22.79 µg/g aralığında olduğu tespit edilmiştir.

Kaynaklar:

1. Yen G. C., Duh P. D. *J. Agricul.Food Chem.*, 42: 629-632, 1994.

2. Villares A., Garcia-Lafuente A., Guillamón E., Ramos Á. *J. Food Comp. Analy.*, 26, 177–182, 2012.

3. Shao S., Hernandez M., Kramer J.K.G., Rinker, D.L., and Tsao, R. *J Agric Food Chem.*, 58(22), 11616-11625, 2010.

DAT'ın Bazı Önemli Ligand Molekülleri ile Docking Çalışması

Gizem Tatar, Tuğba Taşkin-Tok

Gaziantep Universitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 27310 Gaziantep, Türkiye

gizemttr@hotmail.com

Birçok makromolekül, kritik metabolik döngülerde rol oynamasından ve kıyaslanmayan özelliklerinden dolayı, yapı temelli ilaç tasarımı ve keşifleri için potansiyel terapatik hedef olarak düşünülür. Yapı temelli ilaç tasarımı, bu zamana kadar yapılan çalışmalardaki artan önemle birlikte, şimdi tıbbi kimyanın ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir[1].

Dopamin nörotransmiter ve reseptörleri, beyindeki hücre sinyal sürecinde büyük önem taşırlar. Parkinson ve şizofreni gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan terapatik ilaçlarda, dopamin taşıyıcısının (DAT) üç boyutlu (3D) yapısının ve dopamin ile diğer ligandların bağlanma bölgelerinin bilinmesi, terapatik ilaçların büyük ölçüde geliştirilmesini sağlayacaktır[2].

Bu nedenle, çalışmamızda 3 boyutlu DAT modelini ve 7 ayrı ligand molekülünü ele alarak, hesaplamalı docking programı olan AutoDock4.2 ile bağlanma enerjileri ve analizleri gerçekleştirildi. Çalışmamız sonucunda, dopamin ve seçilen ligandların bağlanması için elde edilen bölge ve bağlanma ilgisi değerleri, deneysel sonuçlarla örtüşmektedir. Örneğin; dopamin ile DAT'ın modellenen yapıya göre hesapladığımız bağlanma serbest enerjisi (ΔG_{bind}= -7.4 kcal/mol), deneysel olarak gözlemlenen ΔG_{bind} = -7.4 kcal/mol değerine eşittir.

Yapılan çalışmada görüldüğü gibi, yeni yapısal ve mekanik görüşlerin elde edilmiş olduğu, bu tür hesaplamalı araştırmaların gelecekte biyokimyasal ve farmakolojik araştırmaları daha da ilerleteceği ve buna bağlı olarak DAT ve diğer homolog taşıyıcıların işleyişini kavramamıza olanak sağlayacak daha detaylı bilgilerle sonuçlanacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. Sousa S. F., Fernandes P. F., and Ramos M. J., *Protein-Ligand Docking: Current Status and Future Challenges, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 65, 15-26, 2006.
2. Huang X., Zhan C. G., *How Dopamine Transporter Interact with Dopamine: Insights from Molecular Modeling and Simulation, Biophysical Society*, 93(10), 3627–3639, 2007.

Piridokarbazol İskeletinin Sentezi

Derya Tatlıdede, Cevher Gündoğdu Hızlıateş, Sibel Gülle, Yavuz Ergün

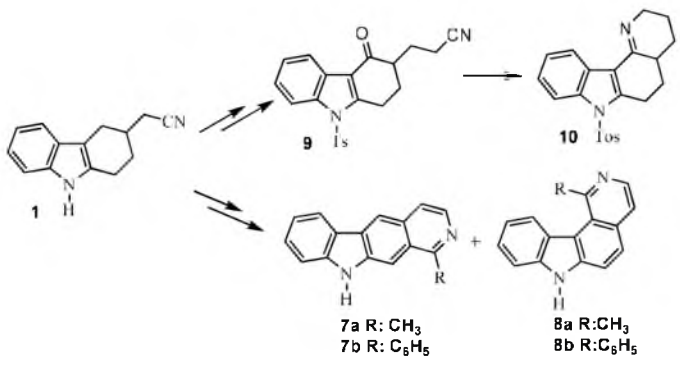
Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Tınaztepe Kampüsü, Buca-İzmir

deryatatlidede@gmail.com

Karbazol molekülünün a, b ve c yüzlerine piridin molekülü 2,3 ve 3,4 bölgesinden bağlandığı zaman 6 tanesi kinolin, 6 tanesi de izokinolin olmak üzere 12 adet izomerik piridokarbazol bileşiği meydana gelir.[1,2]

Yapılan çalışmalarda pridokarbazol türevleri sentezlenmiş ve biyolojik aktiflikleri test edilmiştir. Örneğin bir karbazol türevinden yola çıkarak pirido[4,3-c]karbazol bileşiği sentezlenmiş ve anti-HIV aktifliğe sahip olduğu tespit edilmiştir.[3] Ayrıca anti-tümör özelliğe sahip Ellipticine ve Olivacine bileşikleri *Ochrasia elliptica* bitkisinden elde edilen piridokarbazol yapısında önemli alkaloitlerdir.[4]

Bu çalışmada tetrahidrokarbazol nitril **1** bileşiğinden yola çıkılarak ardışık reaksiyonlar sonucunda oluşturulan **9** bileşiğinin halkalaşma tepkimesi sonucu birçok önemli alkaloitin temel iskeletini oluşturan hekzahidropirido[3,2-c]karbazol **10** bileşiği elde edilmiştir. Diğer taraftan tetrahidrokarbazol **1** bileşiğinin türevlendirilmesi sonucu elde edilen bileşiğin aromatik elektrofilik sübstitüsyon tepkimesiyle halkalaşma tepkimesi sonucu pirido[3,4-b]karbazol (7a,7b) ve pirido[4,3-c]karbazol (8a,8b) yapıları aynı anda sentezlenmeye çalışılmaktadır.



Kaynaklar:

1. Manske Richard H. F., and Kulka Marshall. *J. Am. Chem. Soc.*, 72 (11), 4997-4999, 1950.
2. Kulka Marshall and Manske R. H. F. *Canadian J. Chem., Vol.30,* 711-719,1952.
3. Hirata Kazuma and Chihiro Ito and Hiroshi Furukawa and Masataka Itoigawa and Cosentino L. Mark and Kuo-Hsiung Lee . *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* , 9, 119-122, 1999.
4. Charlotte M. Miller and Florence O. McCarthy . *RSC Adv.*, 2, 8883–8918, 2012.

Yeni 2-((1S,2S)-2-((E)-Stiril)siklolopentil)benzo[d]tiyazol Türevlerinin Sentezi ve Anti-kanser Aktiviteleri

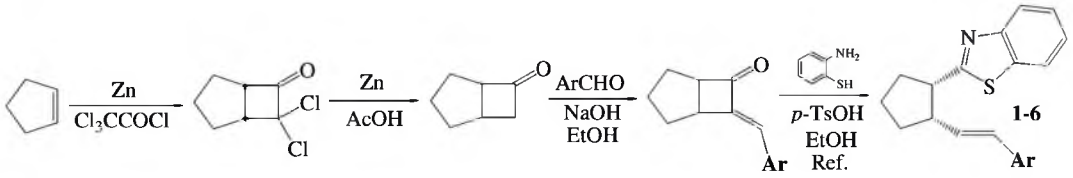
E. Fındık [a], Ş.Yağlıoğlu [b], A. Akdoğan [a], Z. Esen [a], M. Ceylan [a]
B. Gürbüzlü [a]

[a]*Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Ede. Fak. Kimya Böl. 60250, TOKAT*
[b]*Çankırı Karatekin Üni. Fen fak. Kimya Bölümü, 18100, ÇANKIRI*

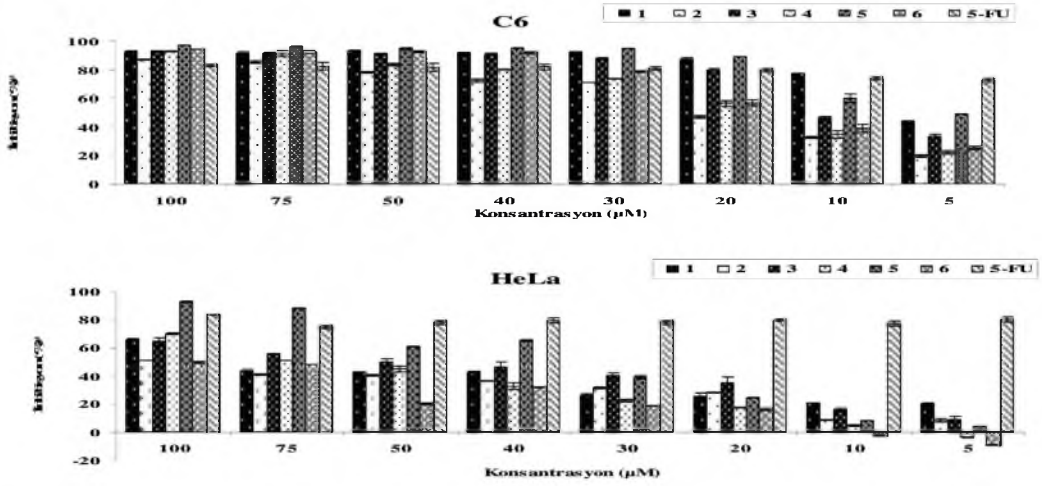
zeynep_on4@hotmail.com

Benzotiyazol birimi içeren bileşikler anti-tümör[1], anti-kanser[2], antiviral, ve antimikrobiyal ilaçlar[3,4] gibi önemli biyolojik ve farmasötik özelliklerinden dolayı organik kimyacılar tarafından yoğun bir şekilde araştırılmaktadırlar.

2-((E)-Stiril)siklolopentil)benzo[d]tiyazol türevleri (**1-6**) siklopenten'den çıkılarak 4 basamakta sentezlendi[5,6]. Tiyazol türevlerinin anti-tümör aktiviteleri C6 (sıçan beyin tümörü) ve HeLa'ya (insan rahim kanser hücresi) karşı incelendi. Bileşiklerin C6'ya karşı daha yüksek aktivite gösterdikleri görüldü.



Ar = **1**) 4-CH_3OPh, **2**) 4-BrPh, **3**) 4-FPh, **4**) 2-ClPh, **5**) 3-NO_2Ph, **6**) 4-CH_3Ph,



Kaynaklar:

1. Hotchinson I., Bradshaw T. D., Matthews C. S., Stevens M. F., Westwell A. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13, 471, 2003.
2. Huang S. T., Hesi I. J., Chen C. *Bioorg. Med. Chem.* 14, 6106, 2006.
3. Bradshaw T. D., Stevens M. F. G., Westwell A. D., *Curr. Med. Chem.* 8, 203, 2001.
4. Bradshaw T. D., Westwell A. D. *Curr. Med. Chem.* 11, 1009, 2004.
5. Ceylan M., Fındık E. *Synth. Commun.* 39, 1046, 2009.
6. Fındık E . *Turk. J. Chem.* 36, 93, 2012.

Yeni Antimon(III) Komplekslerinin DNA Bağlanması ve Antimikrobiyal Etkilerinin İncelenmesi

Turgay Tunç[a], Yağmur Öner[b], Leyla Açık[b], Nurcan Karacan[b]

[a] *Ahi EvranÜniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Bağbaşı / Kırşehir*
[b] *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü 06500 Ankara*

turgaytunc40@yahoo.com.tr

Antimon kompleksleri eskiden bronşit, zatürre gibi i*nflamatuar* hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır, günümüzde ise Schistosomiasis ve Leishmania gibi parazitlerin neden olduğu hastalıklarınların tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, parazitlerinin konak yapıda üremesi ile kanser hücrelerinin çoğalması arasında benzerlikler olduğu görülmüş, antikanser ilaçları ile antiparazit ilaçların DNA metabolizmasına benzer şekilde etki ettiği rapor edilmiştir. Bu nedenle son yıllarda antimon bileşiklerinin antikanser ve antibakteriyel etkileri üzerinde pek çok çalışma yapılmaktadır[1-3].

Bu çalışmada, 2-aminopiridin **(1),** 2-aminopirimidin **(2),** 2-guanidobenzimidazol **(3)** ve 2-benzil-2-tiyopseudoüre hidroklorür **(4)**, ligantları ile basit formülü $SbCl_3$. L_n (n=1 veya 2) olan kompleksler sentezlenmiştir. Bu komplekslerin antimikrobiyal aktiviteleri gram negatif ve gram pozitif bakterileri üzerinde mikro dilüsyon ve agar kuyucuk yöntemi ile belirlenmiştir. Buna göre en etkili maddelerin sırasıyla, 1, 4, 2 ve 3 olduğu gözlenmiştir. En etkili oldukları bakteriler *Bacillus subtilis, Bacillus cereus, Pseudomonas aurigonosa* ve *Escherichia coli t*ürü olduğu tespit edilmiştir. Maddelerin *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* aymalarına karşı hiçbir aktivitesi gözlenmemiştir. Bakterileri inhibibe eden maddelerin oluşturdukları zon çapları 33.33-18.00 mm arasında değişmektedir. Maddelerin gram pozitif bakterilere daha etkili oldukları bulunmuştur. Bakterileri inhibe eden en düşük konsantrasyonun 1,2 -156 µM arasında değişdiği ve MIC değerlerine göre en etkin maddenin 1 olduğu bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada bileşiklerin hepsinin plazmid DNA ile etkileştiği ve DNA' ya zarar verdikleri görülmüştür. Maddelerin hangi nükletidlere bağlandığı anlamak için yapılan restriksiyon enzim kesimi sonucuna göre madde 1, 2 ve 4'ün G/G nükleotidine madde 3'ün ise A/A nükletidine bağlandığı gözlenmiştir.

Kaynaklar:

1. Chauhan, H. P. S., Bhatiya, S., Bakshi S. *Spectrochim. Acta, Part A, 74*, 67-73, 2009.
2. Yin, H. D., Zhai, J. *Inorg. Chim. Acta , 362*, 339, 2009.
3. Yin, H. D., Zhai, J., Sun, Y. Y., Wang, D. Q. *Polyhedron,27*, 663, 2008.

Terbinafin Krem Safsızlık Metodu İyileştirilmesinde UPLC Kullanımı

Ö. B.Başdağ, M.Vardar, T.Oltulu, M. Adıyaman

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş. Küçükkarıştıran Mevkii 39780 Lüleburgaz, Kırklareli – Türkiye

ozlem.basdag@zentiva.com.tr

Terbinafin topikal bir mantar ilacıdır ve mantarlara karşı etkili olup, mantarların cilt üzerinde gelişmesini engelleyerek çalışmaktadır. Terbinafin topikal, kasıklarda oluşan mantar enfeksiyonu (tinea kruris); gövde, kol ve bacaklardaki yüzeysel mantar enfeksiyonu (tinea corporis); ayaklar ve daha seyrek olarakta el parmakları arasında görülen mantar hastalığı [atlet ayağı (tinea pedis)]; sarımsı-kahve veya kahverengi lekelerden oluşan, bir tür mantarın sebep olduğu cilt hastalığı (pitriyazis versikolor) gibi durumlarda kullanılır. [1] Terbinafin topikal krem ürününde safsızlık analizi için, HPLC sistemi kullanılmaktadır. Mevcut metotta, numunelerin çözünmesinin 45 dakika gibi uzun bir süre alması ve bu durumun impürite artışını tetikleme ihtimali gibi sorunlar nedeniyle metot iyileştirme çalışmaları yapılması uygun görülmüştür. İyileştirme çalışmaları için, küçük parçacık boyutuna sahip kolonlar ile artırılmış akış oranı ve basınç sağlayan, bu sayede yüksek hızda analizleme yeteneğine, ayırma ve duyarlılığa sahip olan UPLC sistemi değerlendirilmiş ve terbinafin molekülü için uygun olabileceği görülmüştür. Bu kapsamda, iyileştirilen metot sayesinde; analiz süresi %40 oranında azaltılarak 15 dakikadan 6 dakikaya indirilmiş ve hareketli faz akış hızı 0,5 ml/dk 'dan 0,2 ml/dk' ya düşürülmüştür. Uzun numune hazırlama süresi sorunu ise, asetonitril:tampon (50:50) olan çözücü yerine, maliyeti de nispeten düşük olan, methanol kullanılmasıyla, 15 dakikaya indirilerek aşılmıştır. Valide edilmiş olan bu metot ile, solvent tüketimi azaltılıp analiz süreleri kısaltıldığından, çevresel ve ekonomik olarak da pozitif etki sağlanmıştır.

Kaynaklar:

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Terbinafine_HCl

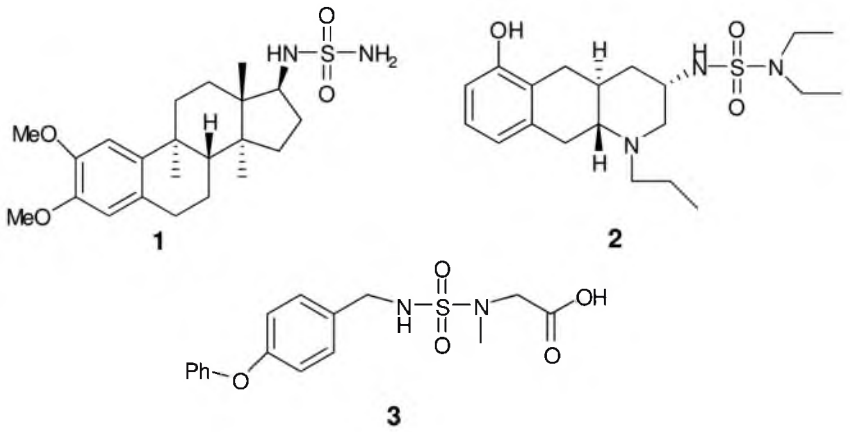
Sülfamit Grubu İçeren Yeni Bileşiklerin Sentezi

Elmas Şengün, Kadir Aksu, Süleyman Göksu

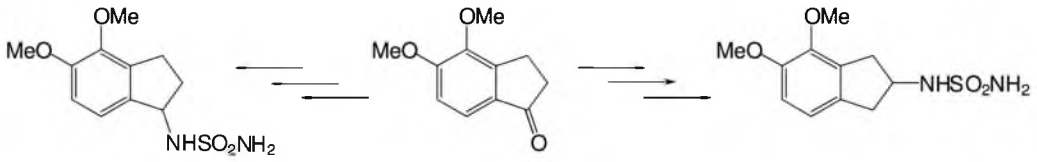
Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Erzurum, 25240, Türkiye

elmas.sengun@ogr.atauni.edu.tr

Sülfamitler geniş kapsamlı biyolojik aktivitelere sahip organik bileşiklerdir. Steroid türevi olan **1** bileşiğinin antiproliferativ aktivitesi Jourdan ve grubu tarafından belirtilmiştir [1]. Sülfamit grubu içeren kinagolid **2** ticari olarak norprolac adıyla satılmakta ve hiper prolaktinemide kullanılan dopamin agonisti olan bir ilaçtır [2]. Bir benzil amin türevi olan sülfamit **3** ve bunun bazı türevlerinin nörovirüs inhibitörü oldukları ve bu amaçla da farmakolojik açıdan büyük bir önem arz ettikleri ortaya konulmuştur [3].



Sülfamit türevlerinin önemli biyolojik aktivitelerinden dolayı bu çalışmada 2,3-dimetoksi sinnamik asitten çıkılarak 1-aminoindan ve 2-aminoindan türevi bazı yeni sülfamit bileşikleri ilk kez tarafımızdan gerçekleştirilmiş olacaktır.



Kaynaklar:

1. Jourdan F., Leese M. P., Dohle W., Hamel E., Ferrandis E., Newman S. P., Purohit A., Reed M. J., Potter B. V. L. *J Med Chem*, 53(7), 2942-2951, 2010.
2. Brownell J. *Rev Contem Pharmacother,* 9, 1-75, 1998 ; Webster, J. J. *Reprod Med.,* 44, 1105-1110, 1999.
3. Dou D., Tiew K. C., Mandadapu S. R., Gunnam M. R., Alliston K. R., Kim Y., Chang K. O., Groutas W. C. *Bioorg Med Chem.,* 20, 2111-2118, 2012.

N Donör Atomu İçeren Yeni Antimon(III) Komplekslerinin Sentezi, Antilesihmania Etkisinin İncelenmesi

Turgay Tunç[a], Hatice Ertabaklar[b], Nurcan Karacan[c]

[a] *Ahi EvranÜniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Bağbaşı / Kırşehir*
[b] *Adnban Menderes ÜniversitesiTıp Fakültesi Parazitoloji Bilimdalı Aydın*
[c] *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü 06500 Ankara*
turgaytunc40@yahoo.com.tr

Klinik ve epidemiyolojik açıdan çok çeşitlilik gösteren Leishmania hastalığı, ciddi bir sağlık problemi olarak tüm dünyada önemini hala korumaktadır [1, 2]. Leishmaniasis, gerek tedavisi gerekse kontrolünün zor olması nedeniyle, sıtmadan sonra ikinci önemli parazit hastalığı olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yeni olgu sayısını, kütanöz leishmaniasis için yılda 1.5 milyon ve viseral leishmania için yılda 500 bin olarak bildirmektedir [1, 3-5]. Günümüzde leishmania tedavisinde *sodyum stibogluconat* ve *meglümin antimonat* gibi antimon kompleksleri ilaç olarak kullanılmaktadır. Parazitlerin bu ilaçlara direnç göstermeye başlaması nedeniyle yeni Sb bileşiklerinin geliştirilemesi oldukça önemlidir.

Bu çalışmada, 2-aminopridin **(1),** 2-aminopirimidin **(2),** 2-guanidobenzimidazol **(3)** ve 2-benzil-2-tiyopseudoüre hidroklorür **(4)**, ligantlarının antimony(III) klorür ile kompleksleri sentezlenmiş, yapıları LCMS, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, IR teknikleri ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin leishmania parazitleri üzerine etkileri incelenmiş gözlenen değerleri aşağıdaki çizelgede verilmiştir.

Çizelge: Bileşiklerin doza göre canlı parazit sayıları

Doz (µgr/mL) / Kompleks	500	250	125	62,5	31,25	15,6	7, 8	Kontrol besiyeri
1	0	0	285	490	550	760	1730	7600
2	0	0	65	260	340	980	2800	7600
3	0	0	0	0	230	540	1680	7600
4	0	0	0	0	240	560	1750	7600

Çizelgeye göre en yüksek antilesihmania etkisini Sb $(L_3)Cl_3$ kompleksi göstermektedir.

Kaynaklar:

1. Pearson R.D., Saosa.A.D., Jeronimo S.M. ''Leishmania species: Visceral (Kala-Azar), Cutaneous and Mucosal Leishmaniasis'', Editörleri, *G.L. Mandell., J.E. Bennett, R. Dolin (Ed.)* Principles and Practise Of Infectious Diseases, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2831-2841, 2005.
2. Cattand, P. D.T. Jamison, J.G. Breman, A.R., *Disease Control Priorities in Developing Countries*, 451-466, 2006.
3. Garcia, L.S. *Diagnostic Medical Parasitology* Washington DC: ASM Press. p.205-234, 2001.
4. Desjeux, P. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis,* 27: 305-318 ,2004.
5. Scientific Working Group on Leishmaniasis Meeting Report , TDR Publications, 2004.

3,3'-(1,4-Fenilen)bis(1-arilprop-2-en-1-one) Türevlerinin Sentezi ve Antiprolifeatif Aktivitelerinin İncelenmesi

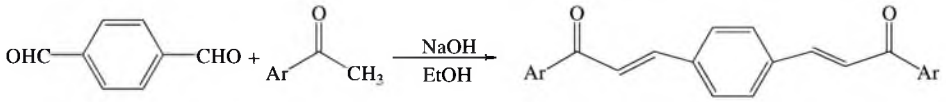
Hüseyin Erdoğan[a], Erdoğan Kamo[a], Osman Nuri Aslan[a], Ayşe Şahin Yağlıoğlu[b], Mustafa Ceylan[a], Yakup Budak[a], M. Burcu Gürdere[a]

[a]*Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 60250, TOKAT*
[b]*Çankırı Karatekin Üni Fen Fak. Kimya Böl. 18100, ÇANKIRI*

osman.aslan@gop.edu.tr

Kalkonlar flavanoid ailesine üye bileşikler olup doğal ya da sentetik yoldan elde edibilirler[1] ve antioksidan[2], antimalaryal[3], antikanser[4], antitümör[5] ve antimikrobiyal[6] gibi biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir.

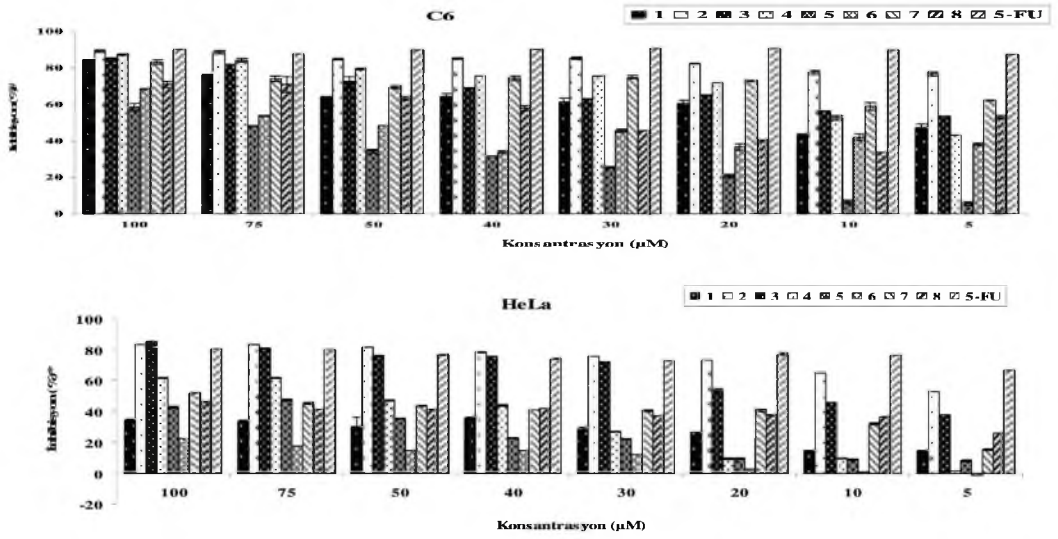
Bu çalışmada, bis-kalkon türevleri tereftaldehit değişik asetofenon türevleri ile bazik ortamda etkileştirilerek sentezlenip yapıları spektroskopik olarak aydılatıldı.



1-8

Ar = **1**) Ph, **2**) 2-furil, **3**) 2-tiyonil, **4**) 4-CH_3OPh, **5**) 4-CH_3Ph, **6**) 4-ClPh, **7**) 2-naftil, **8**) 3-tiyonil

Sentezlenen bileşiklerin antiproliferatif aktiviteleri C6 (sıçan beyin tümörü) ve HeLa'ya (insan rahim kanser hücresi) karşı incelendi. Bileşiklerin seçici olarak C6'ya karşı daha yüksek aktivite gösterdikleri görüldü.



Kaynaklar

1. Satyanarayana M., Tiwari P., Tripathi B. K., Sriwastava A. K., Pratap R. *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 883, 2004.
2. Mukherjee S., Kumar N., Parasad A. K., Raj H. G., Bracke M. E., Olsen C. E., Jain S. C., Parmar V. S. *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 337, 2001.
3. Ram V. J., Saxena A. S., Srivastava S., Chandra S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 2159, 2000.
4. Anto R. J., Sukumuran K., Kuttan G., Rao M. N. A., Subbaraju V., Kuttan R. *Cancer Lett.*, **97**, 33, 1995.
5. Kumar S. K., Hager E., Catherine P., Gurulingappa H., Davidson N. E., Khan S. R. *J. Med. Chem.*, **46**, 2813, 2003.
6. Karaman İ., Gezegen H., Gürdere M. B., Dingil A., Ceylan M. *Chem. Biodiv.* **7**, 400, 2010.

Azitromisin Film Tablet Miktar Tayini Metodu İyileştirilmesinde UPLC Kullanımı

Ö. B.Başdağ, N.Küçükoğlu, T.Oltulu, M. Adıyaman

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş. Küçükkarıştıran Mevkii 39780 Lüleburgaz, Kırklareli – Türkiye
ozlem.basdag@zentiva.com.tr

Azitromisin, azalidler olarak adlandırılan bir antibiyotik sınıfındandır. Azitromisin, cinsel temasla bulaşan hastalık organizmaları, gram-pozitif aerobik bakterileri, gram-negatif aerobik bakterileri, anaerobik bakterilerine karşı geniş bir spektruma in vitro etkinlik gösterir. [1] Azitromisin molekülü için Avrupa farmakopisinde yer alan monografında[2] HPLC miktar tayini analiz metodu mevcuttur. Burada hareketli fazda kullanılan tamponun ph'sının 11 olması ve tampon oranında yüksek olması kolonun ömrünü kısaltmaktadır. Bu nedenle iyileştirme çalışması yapılmıştır. Mevcut metot farmakopi metodu olmasına rağmen, yeni geliştirilip valide edilen UPLC metodu ile kıyaslandığında hareketli fazdaki tamponun ph'sı 11 iken, yeni metot da hareketli fazdaki tampon miktarı yarıyarıya azaltılmış, acetonitril yerine methanol kullanılmış ve tampon ph'sı da 7.5'e düşürülmüştür. Toplam analiz süresi % 40 oranında azaltılarak 15 dakikadan 6 dakikaya indirilmiş ve hareketli faz akış hızı 1.0 ml/dk 'dan 0.2 ml/dk' ya düşürülmüştür. Sistem uygunluk enjeksiyonunda belirtilen ayırma faktörü, UPLC kolonu ile daha da artmıştır. Valide edilmiş olan bu metot ile, %40 analiz süresi kısaltılmış olması ve solvent tüketiminin de 5 kat azaltılmış olması, pahalı acetonitrilden daha ucuz methanol'e geçilmiş olması özellikle çoklu üretim şarjlarında farmakopi metoduna göre çok daha ekonomik olmaktadır. Sadece ekonomik değil çevresel katkısı da çok olumludur. Hareketli fazda kullanılan tamponların ph'larındaki iyileştirmeler ise hem kolon hemde sistem için ayrıca ömürlerini uzatmak açısından da ekonomik olarak pozitif etki sağlanmıştır. İyileştirme çalışmaları için, küçük parçacık boyutuna sahip kolonlar ile artırılmış akış oram ve basınç sağlayan, bu sayede yüksek hızda analizleme yeteneğine, ayırma ve duyarlılığa sahip olan UPLC sistemi değerlendirilmiş ve azitromisin molekülü için uygun olabileceği görülmüştür.

Kaynaklar:

1.http://en.wikipedia.org/wiki/Azithromycin.

2. EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 7thEdition , 7.8, 2013.

Kanser ve Kanser İlaçlarının Kontrollü Salınımı İçin Polimerik Küre Tasarımı

Müge Yıldırım, Milkibar Cesur, Ali Kara

Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 16059, BURSA

mugeyldrm3@gmail.com

Kanser, hücrelerde DNA'nın hasarı sonucu hücrelerin kontrolsüz veya anormal şekilde büyümesi ve çoğalmasıdır. Geçmişi uzun yıllara dayanan kanser hastalığı, 1950 yılının başına dek sık görülmediğinden önem verilmemiştir fakat bu yıldan itibaren kanser giderek yaygınlaşmış ve önemli bir hastalık olarak görülmeye başlanmıştır[1].

İstatistiklere göre kadınlarda kanser türlerine yakalanma oranları şöyledir; %20 göğüs kanseri, %14 rahim kanseri, %12 bağırsak kanseri, %9 lenf kanseri, %4 mide kanseri ve %30 diğer kanserler görülmektedir. Erkeklerde ise bu oranlar biraz daha farklıdır; %32 akciğer kanseri, %10 prostat kanseri, %9 lenf kanseri, %9 bağırsak kanseri, %5 mide kanseri ve %37 diğer kanserler. Görüldüğü üzere kanser pek çok organ ve sistemi etkilemektedir. Bu oranların yanında kanser sebeplerini de ele aldığımızda karşımıza çıkan tabloda ilk sırayı %35'lik bir dilim ile dengesiz ve yetersiz beslenme almaktadır. Sonrasında %30 sigara, %4 mesleki hastalıklar, %3 alkol ve %28 diğer nedenler görülmektedir [2].

Kanser ilaçları da hücre çoğalmasını durdurmak, bozulan hücre fonksiyonlarını düzeltmek ve en önemlisi de hastaya zarar vermeden ya da minimum zararla tedavi amaçlı kullanılmaktadır[1]. Yaygın olarak kullanılan kanser ilaçları; BCNU (Carmustine), Bleomycin, Busulfan, Herceptin (Trastuzumab), Tamoxifen vb [3].

Çalışmamızda kanser ilaçlarından biri olan Tamoxifen ilacının kontrollü olarak insan vücuduna kanserli bölgesine salımmının gerçekleşebilmesi öncesindeki çalışmalardan olan biyouyumlu ve biyobozunur polimer kürelerin tasarımı incelenecektir[4-5].

Kaynaklar:

1. Süzer Ö., Farmakoloji ders notları, Antineoplastikler

2. http://www.kanserliyiz.com/kanserin-tanimi.html

3. http://www.kanseroloji.com/94

4. Osman B., Kara A., Demirbel E., Kök S., Beşirli N. *Applied Biochemistry and Biotechnology Part A: Enzyme Engineering and Biotechnology,* 223(5),2387-2403, 2012.

5. Kök S., Osman B., Kara A., Beşirli N. *Journal of Applied Polymer Science,* 120, 2563-2570, 2011.

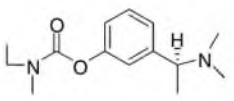
*Bu çalışma Uludağ Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri, OUAP(F)-2012/28, tarafından desteklenmiştir.

Ladostigil ve Rivastigmin Analoğu Bazı YeniBenzilAminlerin Sentezi

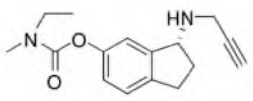
Enes Sait Bastem, Akın Akıncıoğlu, Ahmet Maraş, Süleyman Göksu

Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü 25240-Erzurum
enessaitbastem@gmail.com

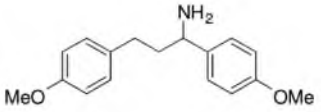
Benzilamin yapısında rivastigmin (**1**), Parkinson ve alzaymer hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır[1].Ladostigil (**2**) ise asetil kolin esteraz ve butiril kolin esteraz enzimlerini dönüşümlü olarak, monoaminoksidaz-B(MAO-B) enzimini de dönüşümsüz olarak inhibe etmek suretiyle nörolojik bozuklukların tedavisinde kullanılan önemli bir ilaçtır[2]. Ayrıca benzilamin yapısında olan **3** bileşiğinin antispasmodik[3], anti histemik aktiviteleri[4] ve**4** bileşiğinin de oreksin antagonisti[5]olduğubildirilmiştir.



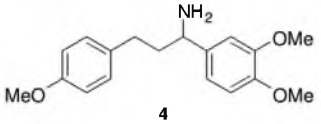
Rivastigmin (1)



Ladostigil (2)

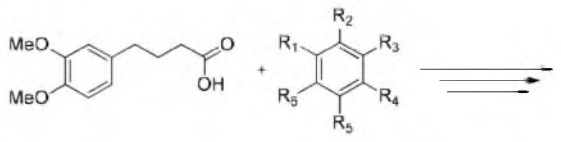


3



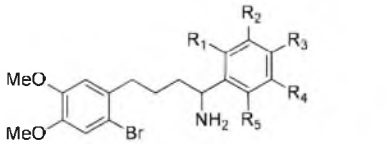
4

Bu çalışmada bütirik asit**5** vemetoksisübstitüe benzenler **6-9**'unFriedelCraftsaçilasyonuylaoluşan keton bileşiklerinin redüktifaminleme reaksiyonu sonucundarivastigmin (**1**) veladostigil (**2**) analogları olan**10-13** bileşiklerinin ilk rasemik sentezlerigerçekleştirilmiş olacaktır.



5

6 R_1=R_3= OMe, R_2=R_4=R_5=R_6=H
7 R_2=R_3= OMe, R_1=R_4=R_5=R_6=H
8 R_1=R_4= OMe, R_2=R_3=R_5=R_6=H
9 R_1= CH3, R_3=R_4= OMe, R_2=R_5=R_6=H



10 R_1=R_3= OMe, R_2=R_4=R_5=R_6=H
11 R_2=R_3= OMe, R_1=R_4=R_5=R_6=H
12 R_1=R_4= OMe, R_2=R_3=R_5=R_6=H
13 R_1= CH3, R_3=R_4= OMe, R_2=R_5=R_6=H

Teşekkür

Maddi desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a (112T881) teşekkür ederiz.

Kaynaklar:

1. Touchon J., Bergman H., Bullock R., Rapatz G., Nagel J., Lane R. *Curr. Med .Res. Opin.*, 22, 49–59, 2006.
2. Bar-Am O.,Weinreb O., Amit T., Youdim M. B. H. *J Mol.Neuro. Sci.,* 37, 135–145, 2009.
3. Starita S., Baldini O. A. N. *Revist aFarmaceutica.*, 116, 32-33, 1974.
4. De Vazque, A. G.,Rossi J. P. *Acta Farmaceutica Bonaerense.*, 5, 69-71, 1986.
5. Gobbi L.,Knust H., et al. PCT Int. Appl. , WO 2008107335 A1, *Chem Abst.,* 149:35,6221, 2008.

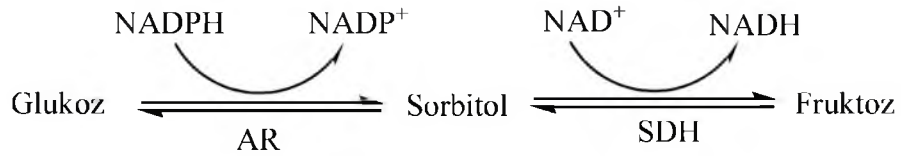
Bazı Anestezik İlaçların Fare Böbreğinden Saflaştırılan AldozRedüktaz (AR) ve SorbitolDehidrogenaz (SDH) Enzimleri Aktiviteleri Üzerine *İn Vitro* Etkilerinin İncelenmesi

Namık Kılınç, Bülent Şengül, Yeliz Demir, Şükrü Beydemir

Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü 25240 Erzurum

namikkilinc@atauni.edu.tr

Küçük bir metabolik yol olarak bilinen poliol yolu iki önemli enzimle yürümektedir. Bunlardan ilki NADPH bağımlıaldozredüktaz (AR) ve diğeri NAD^+ bağımlısorbitoldehidrogenaz (SDH) enzimleridir[1,2,3].



Poliol yolu, hiperglisemi durumunda aktif olan ve retinopati, nefropati, nöropati gibi diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynamaktadır[4,5].

Bu çalışmada fare böbreğinden AR enzimi sırasıyla; homojenat hazırlanması, %35-70 arası amonyum sülfat çöktürmesi, DEAESepharose iyon değişim kromatografisi, Sephadex G-100 jel filtrasyonkromatografisi ve 2'5' ADP-Sepharose 4B afinitekromatografisi yöntemleriyle saflaştırıldı.Enzimin saflığı SDS-PAGE ile kontrol edildi. SDH enzimi ise %35-60 amonyum sülfat çöktürmesiyle kısmi saflaştırmaya tabi tutulmuştur[6].Daha sonra midazolam, peptidinHCl, diazepam, ketamin ve tiopentalHCl ilaçlarının AR enzimi aktivitesi üzerine, tramadol, ketamin ve midazolam ilaçlarının da SDH enzimi aktivitesi üzerine *in vitro* etkileri 340 nm'despektrofotometrik olarakincelendi.

Sonuç olarak,fare böbreğinden AR enzimi % 1,14 verimle 689,6 kat saflaştırıldı. SDH enzimi ise %35 verimle 1,4 kat, kısmi olarak saflaştırıldı. Gerçekleştirilen IC_{50} çalışmalarında, AR için kullanılan midazolam, petidinHCl, diazepam, ketamin ve tiopentalHCl ilaçlarının IC_{50} değerleri sırasıyla 2,45 mM, 24,25 mM, 0,46 mM, 1,4 mM, 0,86 mM, olarak belirlendi. SDH enzimi içinse tramadol, ketamin ve midazolam ilaçlarınmIC_{50} değerlerisırasıyla 0,525 mM, 7,37 mM ve 0,239 mM olarak hesaplandı.

Kaynaklar:

1. Hers, H.G. *BiochimBiophysActa,*22(1):202-3, 1956.
2. Kador, P.F.,Kinoshita, J.H., Stribling, D., Brittain, D.R., Mirrless, D.J., Sennitt, C.M. *Biochem. J.* 247:495-496, 1987.
3. Yabe-Nishimura, C. *Pharmacol Rev.*;50(1):21-33, 1998.
4. Karacaoğlan, V., Özer I. *ComparativeBiochemistryandPhysiology*, 140, 309-312, 2005.
5. TheDiabetes Control andComlications Trial ResearchGroup. *New Engl. J. Med.*, 329, 977-986, 1993.
6. Alım, Z.Beydemir, Ş. Arch. Physiol. Biochem. 118: 244-252, 2012.

Difenilasetilen Kökenli Kannabinoidlerin Sentezi ve Değerlendirilmesi

Nazan Albayram, Ali Al Kawaz, Gülay Zengin, Hüseyin Zengin

Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 27310, Gaziantep, Türkiye

nalbayram@gmail.com

Difenilasetilen türevlerinin bir karakteristik özelliği hücresel görüntüleme için kullanılmasına izin verilen ilginç fotofiziksel özelliklere sahip olmasıdır.[1] Kannabinod kimyasında asetilenin işlevi bizzat incelendiğinde, klasik kannabinoidler üzerine yapılan çalışmalar bir heptil yan zincirindeki birinci karbon atomuna (C1) asetilen katılmasının Δ^8-tetra hidrokannabinoil (Δ^8 THC) ile benzer etkiye ve reseptör afinitesine sahip olduğunu göstermiştir.[2] Domuz türü deney hayvanların beyin dokusundan izole edilen anandamid 1992 yılında keşfedildi. Anandamid araşidonik asitten türetilir ve kannabinoid CB_1 reseptörlerinin aracılığıyla ağrı modülasyonu ile ilgilidir. Bu bir klasik olmayan endokannabinoid olarak sınıflandırılır. Bir asetilen fonksiyonu anandamid içine pentil zincirinin son karbonunda bir substitüent olarak dahil edilmiştir.[3] Bu pentil zinciri THC'lerin yan zincirine benzer şekilde gösterildiğinden dolayı önemlidir.

Aminoalkilindollerin (AAIs) kannabimimetik aktivite sergiledikleri gösterilmiş ve klasik-olmayan kannabinoidler olarak ayrıca sınıflandırılmıştır. AAIs'nin bisiklik naftil sübstitüenti ve asetilen grubunun her ikisi birden kannabimimetik aktiviteden sorumludur ve difenilasetilen tabanlı kannabinoidleri hazırlamak için kombine edilmiştir. Ağrı kontrolü tedavisinde kullanılacak kannabinoid alıcıları için yüksek affinitelere ve seçiciliklere sahip difenilasetilen kökenli kannabinoidlerin sentezleri hedeflenmiştir. Ayrıca, potansiyel kannabimimetik fizyolojik özellikli bir dizi difenilasetilen tabanlı kannabinoidler spektroskopik ve görüntüleme tekniklerinde kullanmak amacıyla hazırlanmıştır. Bu yeni difenilasetilen tabanlı kannabinoidlerin fiziksel ve kimyasal özelikleri incelenmiştir. Buna ilaveten, biyolojik aktiviteleleri de araştırılmıştır. Bu araştırmaların sonuçları kannabinoid aktivitenin anlaşılması için değerli katkılar sağlayabilir.

Kaynaklar:

1. Hirata Y., Okada T., Nomoto T. *Chem. Phys. Lett.*, 293(5-6), 371-377, 1998.
2. Martin B.R. Jefferson R., Winckler R., Wiley J.L., Huffman J.W., Crocker P.J., Saha B., Razdan R.K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 290(3), 1065–1079, 1999.
3. Altundas R, Mahadevan A., Razdan R.K. *Tetrahedron Lett.* 45(28), 5449-5451, 2004.

Antihipertansif İlaçlardan Valsartanın Spektroflorometri Yöntemiyle Plazmada Miktar Tayini

Onur Şenol, Emrah Yaman, Yücel Kadıoğlu

Atatürk Üniversitesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, 25240 Erzurum-Türkiye

onursenol@atauni.edu.tr

Valsartan hipertansiyon tedavisinde kullanılan ve sartan grubu içerisinde yer alan, anjiyotensin reseptörlerini inhibe ederek vücuttaki kan basınıcını düzenleyen, ilaç alındıktan yaklaşık 2-4 saat sonra kandaki en yüksek düzeyine ulaşan ve yarılanma süresi de 6-9 saat arasında olan yeni bir tür ilaçdır[1,2]. Literatür taramasında kanda valsartan miktar tayinine yönelik çalışmalar mevcut olup ancak plazmada spektroflorometri yöntemiyle ilgili bir çalışmaya ulaşılmamıştır.

Bu çalışmada, plazmadan valsartan için yeni bir ekstraksiyon yönteminin geliştirilmesi ve plazmada valsartan etkin maddesinin miktar tayini için yeni bir analitik yöntem geliştirip geçerlilik testlerinin yapılması amaçlanmıştır. Bunun için çok düşük hacimdeki plazma örneklerinden mikro-ekstraksiyon yöntemi geliştirildi. Valsartan standart çalışma çözeltilerinden uygun miktarlarda 50 µL boş plazmaya eklendi, karıştırıldı, ortam 0.1 M HCl asit ile asitlendiridi ve 1 mL asetonitril ilave edildi. Karışım 30 saniye boyunca vortekslendi ve 3000 rpm'de 7 dakika santrifüj edilerek supernant ayrıldı ve uyarma ve yayma spektrumları alındı. Valsartanın uyarma (excitation) ve yayma (emission) dalga boylarım belirlemek amacıyla 200-450 nm dalga boyu aralığında uyarma ve yayma spektrum taraması yapıldı. Valsartanın uyarma dalga 230 nm ve yayma dalga boyu 378 nm olarak belirlendi. Yöntemin doğrusal olduğu derişim aralığında (10-250 ng/mL) valsartan plazma çözeltisi derişimine karşı okunan yayma şiddeti değerleri grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrisi elde edildi. Spektroflorometri yönteminin kalibrasyon eğrisinin regresyon analizinden regresyon doğrusu denklemi A=1,8085x+5,7477 (A: yayma şiddeti, x: derişim), korelasyon katsayısı (r) 0,9923 ve plazmadan ortalama geri kazanım %75 olarak belirlendi.

Önerilen ve geçerlilik testleri yapılan analitik yöntemin plazmada valsartan etkin maddesinin miktar tayinine yönelik doğru, kesin, hassas bir yöntem olduğu ve valsartan rutin analizlerinde başarı ile kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar:

1. Criscione L., Bradley W. A., Bühlmayer P., Whitebread S., Glazer R., Lloyd P., Mueller P., de Gasparo M. *Cardiovascular Drug Reviews* 13, 230-240, 1995.
2. Saydam M., Takka S. *FABAD J. Pharm. Sci.,* 32, 185-196, 2007.

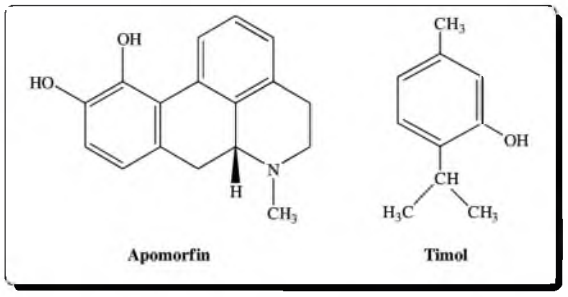
Apomorfin ve Timol'ün Farklı Metotlarla Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesi

M. Hilal Şehitoğlu, İlhami Gülçin

Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240-Erzurum

mhsehitoglu@atauni.edu.tr

Apomorfin, kimyasal olarak morfinden elde edilen, Parkinson gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan D1 ve D2 dopamin reseptör antagonistidir[1]. Timol (5-Methyl-2-isopropylphenol) kekik bitkisinden elde edilen monoterpenler grubu bileşikler arasında sınıflandırılan fenolik bir bileşiktir[2]. Apomorfin ve timol bir çok farmakolojik özelliğe sahip olup çeşitli hastalıkların tedavi sürecinde etkin rol oynamaktadırlar. Çalışmamızın amacı apomorfin ve timolün antioksidan kapasitelerini belirlemek ve standart olarak kullanılan sentetik antioksidanlarla kıyaslamaktır[3].



Bu çalışmada apomorfin ve timolün şelatlama aktiviteleri göz önünde bulundurularak, Fe^{3+}- Fe^{2+} indirgeme kuvveti, kuprik iyonlarım (Cu^{2+}) kupröz iyonlarına (Cu^{+}) indirgeme kuvveti, ferröz iyonları (Fe^{2+}) şelatlama aktivitesi, süperoksit radikal giderme aktivitesi, DPPH, ABTS, DMPD gibi serbest radikalleri giderme aktiviteleri ve total antioksidan kapasiteleri belirlenmiştir. Ayrıca sonuçlar birer standart antioksidan olan BHA, BHT, α-tokoferol ve troloks ile mukayese edilmiştir. Apomorfin ve timolün 30 µg/ml ve 60. saate karşılık gelen, linoleik asit emülsiyonunun peroksidasyonunu inhibe etme yüzdeleri sırasıyla %86,51 ve %84,90 olarak bulunmuştur. Aynı konsantrasyonda standart olarak kullanılan α-tokoferol ve troloks için bu değer sırasıyla %52,51 ve %93,07 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, apomorfin ve timolün iyi bir antioksidan, radikal giderici ve metal şelatlayıcı ajan oldukları görülmüştür.

Kaynaklar:

1. Yang J.B., Zhu C.H., Deng and Duan G.L. *Rapid Commun. Mass. Sp.*, 20, 1883-1888, 2006.
2. Balladin D.A., Headley O. *Renew. Energ.*, 17, 523-531, 1999.
3. Gülçin İ. *Arch. Toxicol.*, 86, 345-391, 2012.

A Novel Synthesis of 2-Phenylsulfonyl Methylene Thiazolidin-4-one Derivatives *via* Multicomponent Reactions

Cevher Altug, Esra Caner

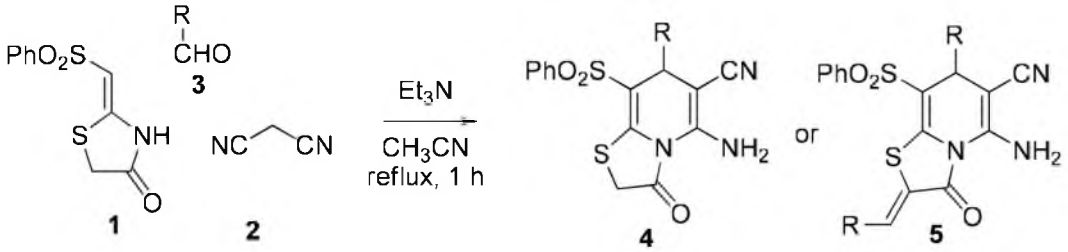
Abant İzzet Baysal University, Department of Chemistry, TR-14280 Bolu, Turkey

esracaner89@hotmail.com

An efficient synthesis of 5-amino-7-aryl-3-oxo-8-(phenylsulfonyl)-thiazolo[3,2-a]pyridine-6-carbonitriles was conducted utilizing multi-component condensation reaction of malononitrile, aromatic aldehydes and 2-phenylsulfonylmethylenethiazolidin-4-one in one pot. Depending on the equivalence of the aldehyde, two different products were obtained from moderate to excellent yields. Thirteen novel structures were characterized by physical and spectroscopic methods (m.p., Rf, infrared, ^{1}H and ^{13}C nuclear magnetic resonance and high resolution mass spectrometry).

Scheme 1:

Reactions of 2-phenylsulfonylmethylenethiazolin-4-one with malononitrile and aldehydes



Thiazolidin-2-one containing compounds can be used for the synthesis of diverse functionalized molecules, depending on the substituent of the alkylidene part , and these scaffolds have shown to exhibit various biological properties. Since phenylsulfonyl substituent increases biological activity in some heterocyclic compounds, this has encouraged us to investigate this substituent in multicomponent reactions[1].

References:

1. El-Gaby M.S.A., Al-Sehemi A.G., Mohamed Y.A., Ammar Y.A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*,181, 63, 2006; Elmoghayar M. , Ibraheim M. , Elghandour A., Elnagdi M. , *Synthesis,* 8 635,1981 ; Fathy N.M., Galal E.H. *Sulfur Letters* , 7, 189, 1988; Krauze A., Popelis J., Duburs G. *Tetrahedron,* 54, 9161, 1998. Ivachtchenko A.V., Golovina E.S., Kadieva M.G., Kysil V.M., Mitkin O.D., Vorobiev A.A., Okun I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 4273, 2012.

Paraoksonaz (PON1) Enzim Aktivitesi Üzerine Bazı Antibakteriyel İlaçların Etkisi Ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Hakan Söyüt[a], Elif Duygu Kaya[b]

[a]*Bayburt Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, İlköğretim Bölümü, Bayburt*

[b]*Iğdır Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Iğdır*

hsoyut@bayburt.edu.tr

Dünyada kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölüm karşısında, vurgu kardiyovasküler hastalıklar üzerindedir. Oksidatif stres ve / veya zayıf antioksidan savunma sistemler kardiyovasküler hastalıkların büyük oyuncuları olarak kabul edilir. Serbest oksijen radikalleri, aşırı miktarlarda üretilir ve zamanla oksidatif stres oluşur. PON1 insan vücudunda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile ilişkili antioksidan enzimdir.[1] Paraoksonaz serbest radikallerin oksidasyonundan düşük-yoğunluklu lipoprotein (LDL)'yi korur.[2] Bu çalışmada PON1 enzimi, insan serumundan amonyum sülfat çöktürmesi (%60-80 aralığında), DEAE-Sephadex A-50 iyon değişim kromatografisi ve Sephadex G-200 jel filtrasyon kromatografisi basamakları kullanılarak, % 53,3 verimle yaklaşık 290,9 kat saflaştırıldı. Enzimin saflığı SDS poliakrilamid jel elektroforezi ile kontrol edilerek molekül kütlesi yaklaşık 43 kDa olarak belirlendi. Ayrıca çalışmamızda insan serum PON1 enzimi aktivitesi üzerine bazı antibakteriyellerin (meropenem trihidrat, piperasilin sodyum, ve sodyum sefoperazon) in vitro şartlarda etkileri incelendi. Sonuçlar bazı antibakteriyel ilaçların I_{50} ve K_i değerleri belli konsantrasyonlarda hPON1 üzerine inhibitör etkileri olduğunu göstermektedir. Meropenem trihidrat, piperasilin sodyum ve sodyum sefoperazon için I_{50} değerleri sırasıyla 0.481 mM, 23.105 mM ve 25.342 mM olarak tespit edildi. Meropenem trihidrat, piperasilin sodyum ve sodyum sefoperazon için K_i değerleri sırasıyla 0.597 ± 0.006 mM, 1.285 ± 0.624 mM ve 1.414 ± 0.639 mM olarak tespit edildi. Meropenem trihidrat yarışmasız inhibisyon gösterirken, diğerleri yarışmalı inhibisyon gösterdi.

Kaynaklar:

1. Isgor M.M., and Beydemir S. *Eur. J. Pharmacol.*, *645*, 135-142, 2010.

2. Ekinci D., and Beydemir S. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, *24*, 1034-1039, 2009.

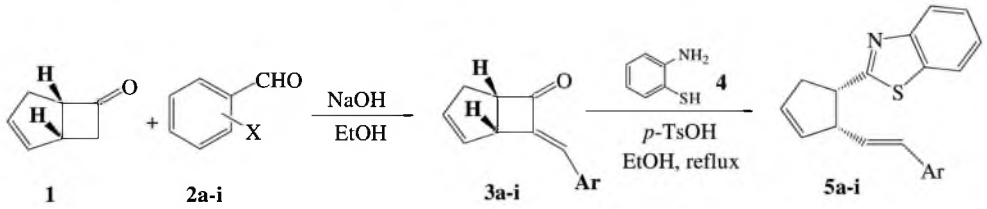
2-((1S,2S)-2-((E)-Stiril)siklopent-3-enil)benzo[d]tiyazol Türevlerinin Sentezi ve Anti-kanser Aktiviteleri

E.Fındık [a], Ş.Yağlıoğlu [b], M.Üremiş [a], Z. Esen [a], M. Keçeçi Sarıkaya [a], M. Ceylan [a],

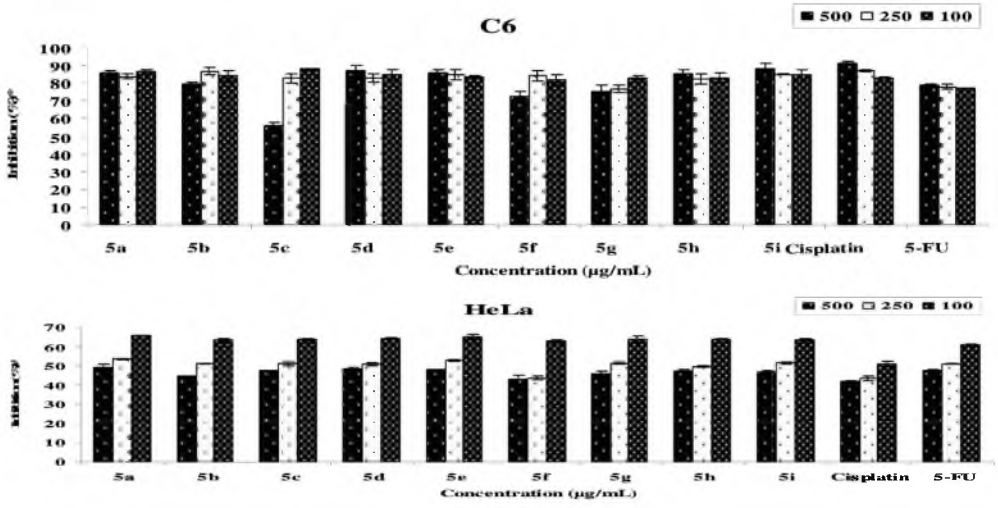
[a]Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Ede. Fak. Kimya Böl. 60250, TOKAT
[b]Çankırı Karatekin Üni. Fen fak. Kimya Bölümü, 18100, ÇANKIRI
mustafac.ceylan@gop.edu.tr

Benzotiyazol birimi içeren bileşikler anti-tümör[1], anti-kanser[2], antiviral, ve antimikrobiyal ilaçlar[3,4] gibi önemli biyolojik ve farmasötik özelliklerinden dolayı organik kimyacılar tarafından yoğun bir şekilde araştırılmaktadırlar.

2-((E)-stiril)siklopent-3-enil)benzo[d]tiyazol türevleri (**5a-i**) bisiklo[3.2.0]hept-2-en-6-on'dan iki basamakta çıkılarak sentezlendi[5,6]. Tiyazol türevlerinin anti-tumör aktiviteleri C6 (sıçan beyin tümörü) ve HeLa'ya (insan rahim kanser hücresi) karşı incelendi. Bileşiklerin her iki tümöre karşı aktif oldukları ve C6'ya karşı daha yüksek aktivite gösterdikleri görüldü.



Ar = **5a**) 4-CH_3OPh, **5b**) 4-ClPh, **5c**) 2-CH_3OPh, **5d**) 2-BrPh, **5e**) 4-CH_3Ph, **5f**) 2-tiyenil, **5g**) 2-furil, **5h**) 3-BrPh, **5i**) 3-CH_3Ph



Kaynaklar

1. Hotchinson I., Bradshaw T. D., Matthews C. S., Stevens M. F., Westwell A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13, 471, 2003.
2. Huang S. T., Hesi I. J. Chen C. *Bioorg. Med. Chem.* 14, 6106, 2006.
3. Bradshaw T. D., Stevens M. F. G., Westwell A. D. *Curr. Med. Chem.* 8, 203, 2001.
4. Bradshaw T. D., Westwell A. D. *Curr. Med. Chem.* 11, 1009, 2004.
5. Ceylan M.,, Fındık E. *Synth. Commun.* 39, 1046, 2009
6. Fındık E . *Turk. J. Chem.* 36, 93, 2012.

Rivaroxaban' ın Farmasötik Preparatlardan Analizi için HPLC Yöntemi Geliştirilmesi ve Validasyonu

Mustafa Çelebier, Sacide Altınöz

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Ab. D. Sıhhiye-Ankara

celebier@hacettepe.edu.tr

Günümüzde, venöz ve arteriyel trombozlar çok önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. Antikoagülan ilaçlar, pıhtılaşma olayını çeşitli basamaklarda engelleyen ilaçlardır. Bu hastalıkların proflaksisi ya da tedavisinde kullanılmak üzere ruhsatlanmış olan oral ve parenteral antikoagülan ilaçlar mevcuttur. Bu özellikleri nedeniyle, damar hastalıklarında geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Pıhtılaşma sistemi, karışık biyokimyasal tepkimeler içerse de esasında çalışma mantığı nispeten basittir. Pıhtılaşma tepkimelerinde 3 temel olay vardır: Bunlar; Faktör X aktivasyonu, trombin aktivasyonu ve fibrin oluşumudur. Rivaroxaban, oral bir spesifik faktör Xa inhibitörü olan yeni antikoagülan bir ilaçtır[1]. Bu çalışmada Rivaroxaban' ın farmasötik preparatlardan analizi için HPLC yöntemi geliştirilmiştir. Bu amaçla Phenomenex Luna 5 µm C18 100 Å LC Kolon (250 x 4.6 mm) kullanılmış ve kolon sıcaklığı 40 ^{0}C' de tutularak hareketli faz olarak asetonitril:su (55:45 h/h) karışımı 1.2 mL dak^{-1} akış hızıyla kolondan geçirilmiştir. 249 nm dalga boyunda UV dedeksiyon yapıldığı bu şartlar altında Rivaroxaban ve iç standart olarak kullanılan Kafein'in kolondan elue olma zamanları sırası ile 3.37 ve 2.21 dakika olup analizleri için geçen süre, 4 dakikadan azdır. Geliştirilen HPLC yöntemi ICH' ye göre valide edilmiştir[2] ve yöntemin doğru, duyarlı, kesin, tekrarlanabilir, sağlam ve tutarlı bir yöntem olduğu istatistiksel olarak ispatlanmıştır. Geliştirilen yöntem, Rivaroxaban etkin maddesinin farmasötik preparatlardan [Xarelto® (10 mg)] analizinde başarıyla uygulanmıştır ve ilaç üretim sürecinde kalite kontrol laboratuvarlarında Rivaroxaban' ın farmasötik preparatlardan rutin analizi için önerilmektedir. Bu çalışmada ayrıca Rivaroxaban etkin maddesinin farklı koşullarda (asidik, bazik, yüksek sıcaklıkta ve UV ışık altında) kararlılığı, geliştirilen HPLC yöntemi ile izlenerek Rivaroxaban ve bozunma ürünlerinin aynı anda analizi gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar:

1. Duggan S.T., Scott L.J. and Plosker G.L. *Drugs*, 69, 1829-1851, 2009.

2. International Conference on Harmonization (ICH). Text on validation of analytical procedure: methodology: Q2(R1), 2005.

Bitkisel Gıda Takviyeleri ile Jenerik İlaç Sistemleri

İbrahim Şahin

Süleyman Demirel Üniversitesi, Talya Bitkisel Ürünler San.ve Tic.Ltd.Şti/Fabrika Müdürü

İbrahim@talyabitkisel.com,ibsahin@hotmail.com

Bitkisel gıda takviyeleri olarak gruplandırılan ürün grupları jenerik ve bitkisel ilaç sistemleri ile kararsız bir döngü içerisinde yer almaktadır. Bitkilerin hastalıkların tedavisi veya hastalıklardan korunmak amacıyla kullanılması insanlık tarihi ile başlamıştır. Bugün yeryüzünde bulunan bitki türü sayısının 250.000-500.000 arasında olduğu kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 21.000 bitki türü ilaç hazırlamak için uygun bulunmuştur. Tıbbi bitkilerden yararlanarak hastalıkları tedavi etmek daha çok Uzakdoğu ülkelerindeki toplumlarda yaygın olmakla birlikte; son yıllarda batı toplumlarında da tıbbi bitkilerden yararlanma alışkanlıklarının giderek arttığı görülmektedir. Çoğu kez "alternatif tıp" ya da "tamamlayıcı tıp" adı altında yapılan bu uygulamalar, bitkisel tıbbi ürün ticaretinde giderek yükselen bir pazar oluşmasına yol açmıştır. "Gıda takviyeleri" (Dietary supplements) olarak tanımlanan bu ürünlerin oluşturduğu pazar değeri daha 2000'li yılların başlarında tüm dünyada 50,6 milyar dolarlık bir rakama ulaşmıştır. Dünya ölçeğinde gıda takviyeleri, diyet takviyeleri ve tıbbî bitkisel ürünler değerlendirildiğinde; konuya ilişkin terminoloji ile düzenleyici ve denetleyici kurallar çok büyük değişiklikler arz etmektedir, bu durum ülkeler arasında çelişkili uygulamaların görülmesine neden olmaktadır. Besin desteği olarak tanımlanan bitkisel ürünlerin tüketilmesinde zayıflama isteği, yorgunluk hissinin giderilmesi ve zinde bir vücuda sahip olma gibi nedenler başta gelmektedir. Tedavileri son derece hassas olan organ nakilli hastalarda bile yüksek oranda bilinçsizce bitkisel ürün kullanıldığı ve birçok olası etkileşme saptandığı kaynaklarda belirtilmektedir. Çoğu zaman besin destekleri ile karıştırılan "Nutrasö-tikler" ise bir gıdada biyolojik olarak etkili olduğu kabul edilen bir bileşeni, gıda olmayan bir taşıyıcı içerisinde ve gıdada bulunduğundan çok daha yüksek miktarlarda taşıyan; bu özellikleri nedeniyle profilaktik olarak veya tedaviyi desteklemek için kullanılan ürünlerdir. Özellikle satılan bitkilerin doğruluğu, ürünlerin kalitesi ve satışı gerçekleştiren kişilerin bilgi eksiklikleri nedeniyle aktarılan bilgiler ilaç sistemi olarak değerlendirilmesine neden olarak, çok büyük bir sorun teşkil etmektedir. Önemli kısımlardan bir tanesi de bitkisel hammaddelerin hangi sistemlerde ne amaçlarla kullanıldığını iyi bilmektir.

Kaynaklar:

1. Ersöz T. *MİSED*, Sayı 27-28 , Mayıs '12
2. Karaalp A. Tanıtım,Reklam ve Bilgilendirme Yönünden Bitkisel Ürünler,4.Klinik Toksikoloji Sempozyumu,2011)
3. Ekrem S. ,Bitkilerle Tedavi,MİSED
4. Özcan V. Bitkisel Gıda Takviyelerine İlişkin Bir Durum Değerlendirilmesi, TEB.Tem.Ağ.2011.

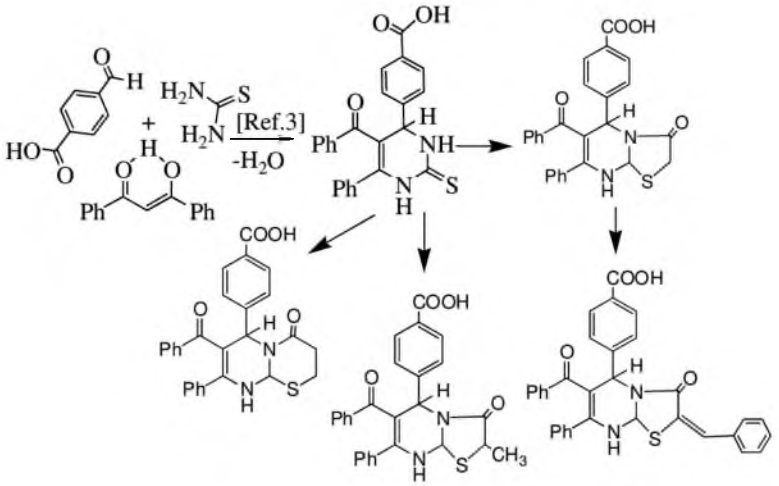
Çeşitli Pirimidin Türevlerinin Sentezi ve İleri Kademe Reaksiyonlarının Araştırılması

Esvet Akbaş, Ela Yıldız

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü

esvakbas@hotmail.com

Pirimidin halkası bulunduran bileşiklerin büyük çoğunluğu antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri sebebiyle önemli heterosiklik bileşikler grubu olarak bilinmektedir.[1] Çoğu sentetik pirimidin türevi farmakolojik özellikleri nedeniyle önemlidir.Biyolojik aktiviteleri sebebiyle birçok alanda kullanılan pirimidin türevleri; antitümör, antikanser, antiviral, antibakteriyel, antifungal, pestisit ve herbisit olarak kullanılmaktadır.[2] Pirimidin türevleri olan 4-aril-1,4-dihidropiridinler organik kalsiyum kanal modulatörleri ve hipertansiyon, kalp romatizması gibi kardiyovasküler hastalıklarda kullanılmaktadırlar. Pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,5-dione türevleri sentezlenmiş ve hücre içi antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri gözlemlenmiştir. Araştırılan bileşiklerin tümü potansiyel antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Yeni pyrrolo[2,3-d] pyrimidine türevlerinin sentezi ve kolon kanseri karşısındaki aktivitelerinin tespit edilmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır [3]. Pirimidin türevi olan pyrazolo[3,4-d]pyrimidine bileşiğinin meme kanserinde antikanser etki gösterdiği gözlenmiştir.
Biz bu çalışmada Biginelli üç komponentli halkalanma reaksiyonu ile çeşitli pirimidin türevi bileşikler sentezledik. Bu bileşiklerin tamamı potansiyel biyolojik aktif bileşiklerdir.



Kaynaklar:

1. Hassan N.A. *Molecules,* 5, 827, 2000.
2. Aslanoğlu F., Akbaş E., Sönmez M., and Anıl B. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon,* 182,*1589-159, 2007.*
3. Akyazı İ.Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Van 2010.

HEMA-Kil Nanokompozitlerinin İlaç Salım Özelliklerinin İncelenmesi

Fatma Çavuşoğlu, Hasine Kaşgöz

İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Avcılar Kampüsü, 34320 Avcılar-

hasineka@istanbul.edu.tr

Geleneksel yöntemlerle verilen ilaçların, sık dozlama gerektirmesi ve terapötik aralıkta kalabilmek için yüksek dozda ilaca gerek duyulması nedeniyle ilaç etken maddesinin daha uzun zamanda ve kontrollü bir şekilde salımını sağlayacak sistemler araştırılmakta ve bunların başında genellikle polimerlerin kullanıldığı kontrollü etken madde salım sistemleri gelmektedir[1]. Bu sistemler, ilaç dozunun azaltılması, dozlama aralığının uzatılması, yan ve zararlı etkilerin azaltılması, ilaçların belli bir bölgeye hedeflendirilmesi gibi beklentilere en iyi yanıt veren sistemlerdir. Hidrojeller de belirli uyarıcı etkilere (pH, sıcaklık, manyetik alan, elektriksel alan, biyomolekül vb.) cevap verebilme yeteneklerinden dolayı ilaç taşıyıcı sistemlerde ve kontrollü salım sistemlerinde başarıyla kullanılabilmektedir[2]. Ancak hidrojellerin mekanik özelliklerinin zayıf olması etken maddenin öngörüldüğü şekilde salımına olanak sağlamamaktadır. Bu amaçla nano boyuttaki malzemelerin ilavesiyle dayanıklı nanokompozitlerin eldesi ve şişme, adsorpsiyon kapasitesi ve salım özelliklerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. 2-hidroksietil metakrilat(HEMA) jelleri de biyolojik dokulara gösterdiği uyumluluk sebebiyle yaygın olarak kullanılan ve bu sebeple de kontrollü ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesinde geniş araştırmaların yapıldığı polimerlerdir. Ancak iyonik olmayan (nötral) yapısı nedeniyle su içinde şişme özellikleri oldukça düşüktür[3]. Ayrıca pH değişimleri karşısında herhangi bir duyarlılığının olmayışı da kullanım alanını kısıtlamaktadır. Buradan yola çıkılarak çalışmada sodyum montmorillonit[4] veya uzun zincirli organik bir çapraz bağlayıcı (polietilenglikol (600) dimetakrilat) (PEG600DMA)kullanılarak sentezlenen HEMA hidrojellerinin özellikleri karşılaştırılmıştır. Ürünlere salisilik asit yüklenmiş ve salım özellikleri incelenerek sentez parametreleri ile ilişkilendirilmiştir. PEG600DMA kullanıldığında literatürdeki verilere göre daha yüksek şişme kapasitesine sahip ürünler elde edilmiştir ve ilaç adsorpsiyon kapasiteleri farklanmıştır. Düşük kil ilavesi ile şişme özelliklerinde artış gözlenmiş, şişme kapasiteleri ortamın pH'ı ile değişmiştir. Her iki grup üründe de yüksek salisilik asit adsorpsiyonu gözlenmiş ve kil miktarına bağlı olarak salım hızının değiştiği ve HEMA-kil nanokompozitlerinin kontrollü salım sistemlerinde kullanılabileceği görülmüştür.

****Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne bağlı olarak yürütülen "2-Hidroksietil Metakrilat-Kil Nanokompozitlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Salım Sistemlerinde Kullanımının İncelenmesi" başlıklı yüksek lisans tezinin ve İ.Ü.Araştırma Projeleri Birimi tarafından 4904 numara ile desteklenen projenin bir bölümüdür.*

Kaynaklar:

1. Gupta P., Vermani K., Garg S. *Drug Discovery Today*, 7(10), 2002.
2. Bajpai A.K., Shukla S.K., Bhanu S., Kankane S. *Progress in Polymer Science,* 33, 1088-1118, 2008.
3. Ferreira M., Vidal M.M., Gil MH. *International Journal of Pharmaceutics,* 194, 169–180, 2000.
4. Cavusoglu F., Kasgoz H. *Polymer Composites*, 32, 2062–2069, 2011.

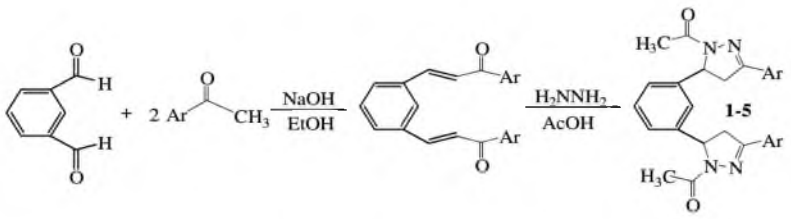
Yeni 5,5'-(1,3-Fenilen)bis[1-asetil-3-(aril)-4,5-dihidro-1H-pirazol] Türevlerinin Sentezi ve Anti-mikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi

M. Keçeçi Sarıkaya , G.Demir, B. Gürbüzlü, M. Ceylan, H. Gezeğen , N. Akdoğan

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Ede. Fak. Kimya Böl. 60250, TOKAT

meryemist34@gmail.com

Pirazol türevleri, analjezik, antienflamatuar, ateş düşürücü, anti-aritmik, sakinleştirici, kas gevşetici, psikoanaleptik, monoamin oksidaz inhibitörü, anti-diyabetik ve anti-mikrobiyal özeliklerinden dolayı tıpta çokça kullanılırlar [1-4]. 1,3-Bis-N-asetilpirazol türevleri (**1-5**) isofıtaldehiten çıkılarak 2 basamakta sentezlendi ve bazı mikroorganizmalara karşı anti-mikrobiyal aktiviteleri test edildi.



Ar = **1**) 4-ClPh, **2**) 4-BrPh, **3**) Ph, **4**) 4-CH_3Ph, **5**) 4-CH_3OPh

Tablo. Sentezlenen Pirazol Türevlerinin *İn vitro* Antimikrobiyal Aktiviteleri

Bileşikler	Antimikrobiyal aktivite (İnhibisyon alanı (mm))				
	E. faecalis	*S. aereus*	*E. coli*	*P. aeroginosa*	*C. albicans*
1	3.0±1.5	5.5±0.5	1.50±0.5	1.0±0.5	1.0±0.25
2	6.5±2.0	6.0±1.00	2.5±1.0	0.75±0.25	2.0±1.0
3	-	-	-	4.5±1.0	1.5±0.5
4	-	-	-	1.0±0.5	10.5±2.0
5	-	-	3.75±1.5	1.5±0.5	8.0±1.75
Standart[a]	10.25±2.00	8.25±1.70	11.5±2.50	9.75±2.25	-
Standart[b]	-	-	-	-	10.75±1.25
DMSO	-	-	-	-	-

Standart[a]: Gentamycin; Standart[b]: Flucanozole; -: İnhibition yok

Test sonuçlarına göre, **2** nolu bileşiğin *E. Faecalis* ve *S. Aereus*'a karşı oldukça iyi aktivite gösterirken, **4** ve **5** nolu bileşikler *C. albicans*'a karşı standartlar ile aynı aktiviteye sahip oldukları görülmektedir.

Kaynaklar:

1. Damljanovic I, Vukicevic M, Radulovic N, Palic R, Ellmerer E, Ratkovic Z., Joksovic M. D., Vukicevic R. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, , 19(4), 1093-1096, 2009.
2. Dardari Z., Lemrani M., Sebban A., Bahloul A., Hassar M., Kitane S., Berrada M., Boudouma M. *Archiv der Pharmazie,* 339(6), 291-298, 2006.
3. Ahasan N. B., and Rabiul Islam M. D. *Bangladesh J. Pharmacol.*, 2, 81-87, 2007.
4. Sahu S. K., Banerjee M., Samantray A., Behera C., and Azam M. A. *Tropical J. Pharma. Res.,* 7(2), 961-968, 2008.

Aktif Farmasötik Malzeme Analizi İçin Terahertz Spektroskopi Yöntemi Geliştirilmesi

Merve Doğangün, Okan Esentürk

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 06800 Çankaya, Ankara

e171884@metu.edu.tr

İnsan sağlığının korunması için geliştirilen ilaçların piyasaya sunulmadan önce etkin bir şekilde kontrolü büyük önem taşımaktadır. Günümüzde Türkiye'deki ilaç kontrol laboratuvarlarında uygulanan yöntemlerde, analiz için ilaçların formunun bozulması gerekmektedir. Bunlar zahmetli, zaman alan ve örneğe zarar veren yöntemlerdir. Bu nedenle üretim sonrasında sınırlı sayıda tabletin analizi yapılabilmektedir. Bu çalışmayla terahertz spektroskopisine dayalı hızlı, aktif ve malzemeye zarar vermeyen[1] karakterizasyon yöntemi geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Zamana Dayalı Terahertz Spektroskopisi (ZDTS) ve Fourier Transform Terahertz Spektroskopisi (FTTS), birlikte kullanıldığında moleküler yapıların 5-700 cm^{-1} gibi geniş bir aralıkta incelenmesine olanak tanımaktadır. Terahertz fotonlarının, moleküllerin üç boyutlu yapılarının ve çevreleriyle etkileşimlerinin incelenmesine olanak sağlaması, soğurma katsayısı ve kırılma indisi gibi optik parametreleri eşzamanlı ve yüksek duyarlılıkta tespit edebilme imkânı sunması[2], aktif maddelerin karakterizasyonunda, aktif madde miktarının ve tablet içindeki dağılımının belirlenmesinde büyük rol oynayacaktır. Bununla birlikte ZDTS plastik, kağıt, doğal ve yapay polimerler gibi farmosötik ilaçların yapımında aktif malzemenin yanı sıra dolgu malzemesi olarak kullanılan ya da ambalajında kullanılan malzemelerden, etkileşime girmeden kolaylıkla geçebilme özelliği ile ambalaj içindeki örneklerin bile ölçümüne olanak tanımaktadır.[3] Tekniğin geliştirilmesi sayesinde üretim anında, tüketiciye sunulan tabletlerin kontrolünde ve raf ömrünün belirlenmesinde rahatlıkla kullanılabilecektir.

Şu anda ODTÜ'de kurmakta olduğumuz sistemde, Ti:Safir lazer kullanılmaktadır. Lazer ışını, generasyon ve deteksiyon kollarına ayrılmaktadır. Generasyon ışınından doğrusal olmayan bir yöntemle terahertz ışınları üretilmektedir. Üretilen terahertz ışınları parabolik aynalar yardımıyla örnekten geçmekte ve deteksiyon konundan gelen ışın ile birlikte elektrooptik kristale odaklanmaktadır. Bu çalışmada, yöntem geliştirmek amacıyla belirlenen tabletlerden belirli miktarda aktif madde pelet forma getirilip soğurma katsayısı ve kırılma indisi ölçümleri gerçekleştirilerek karakterizasyonun yapılması amaçlanmaktadır.

Kaynaklar:

1. Mueller E.R., *The Ind. Phys.*, 8/9 (27-29), 2003
2. Schmuttenmaer, C. A., *Chemical Reviews* , *104* (4), 1759-177, 2004.
3. Gowen, A. A.; O'Sullivan, C.; O'Donnell, C. P., *Trends in Food Science & Technology, 25* (1), 40-46, 2012.

Poli(vinil alkol) Esaslı Antibakteriyel Nanokompozitler ve İlaç Salım Özellikleri

İpek Albayrak[a] , Ayten Kimiran Erdem[b] , Hasine Kaşgöz[a]

[a] *İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Avcılar Kampüsü,34320 Avcılar-İstanbul*

[b] *İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 34134 Vezneciler-İstanbul*

hasineka@istanbul.edu.tr

Poli(vinil alkol) (PVA), suda çözünebilen ve aynı zamanda bünyesinde bulunan hidroksil grupları sayesinde çapraz bağlanabilme özelliğine de sahip biyouyumlu ve biyobozunur, sentetik bir polimerdir[1]. PVA pek çok kimyasal çapraz bağlayıcı ile çapraz bağlanmakta ve bu sayede de kullanım alanları genişletilmektedir. Ancak kimyasal çapraz bağlayıcıların kullanımı, çeşitli toksik kalıntılara sebep olabildiği gibi, biyomedikal alanda kullanılan bazı biyomoleküllerin (protein, enzim, çeşitli ilaç molekülleri vs.) zarar görmelerine neden olabilmekte ve özellikle medikal uygulamalarda tercih edilmemektedir. Bu amaçla özellikle son yıllarda PVA'nın çeşitli kil mineralleri ile çapraz bağlanmasına yönelik yoğun araştırmalar yapılmaktadır [2,3]. PVA-montmorillonit (MMT) nanokompozitleri de yüksek mekanik ve termal dayanımları, yüksek şişme kapasiteleri, biyouyumlu olmaları ve insan vücudunda toksik etki yaratmamaları sebebiyle özellikle farmasötik uygulamalarda çok tercih edilen malzemelerdir.

Çalışmada da PVA esaslı nanokompozitler organik bir çapraz bağlayıcı kullanılmaksızın farklı oranlarda Na^+-MMT kullanılarak sentezlenmiş ve sentez esnasında farklı yapıdaki ilaç bileşiklerinin yapıya ilave edilmesi ile de ilaç yüklü nanokompozit filmler elde edilmiştir. İlaç bileşiği olarak analjezik ve antienflamatuar özelliğe sahip olan sodyum salisilat ve antibakteriyel özelliği olan timol seçilmiştir. Ürünlerin, karakterizasyon işlemleri yanı sıra ilaç salım sistemlerinde ve yara örtücü sistemlerinde kullanılabilirliği, gerçekleştirilen ilaç salım denemeleri, antibakteriyel aktivite ve mikrop geçirgenlik testleri ile incelenmiştir. Polimerik yapıya kilin katılması ile mekanik özellikleri iyileştirilmiş, suda çözünmeyen, ayrıca çok yüksek kil (%50) ilavelerine rağmen homojen, esnek ve transparan filmler elde edilebilmiştir. Ayrıca kil miktarına bağlı olarak ilaç salım hızlarında değişiklik olduğu gözlenmiştir. Bunun yanı sıra gerek sodyum salisilat gerekse de timol yüklü filmlerin mikrop geçirgenlik testlerinde olumlu sonuç verdiği, timol içeren filmlerin ise antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

****Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne bağlı olarak yürütülen "Poli(vinil alkol) Esaslı Nanokompozitler ve Uygulamaları" başlıklı yüksek lisans tezinin ve İ.Ü.Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen projenin bir bölümüdür.*

Kaynaklar:

1. Zhou W.Y., Guo B., Liu M., Liao R., Rabie A.B.M., Jia D. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 1574-1587, 2009.
2. Strawhweker K.E., Manias E. *Chem. Mater.*, 12, 2943-2949, 2000.
3. Ip K.H., Stuart B.H., Ray T.A. *Polymer Testing*, 30, 732-736, 2011.

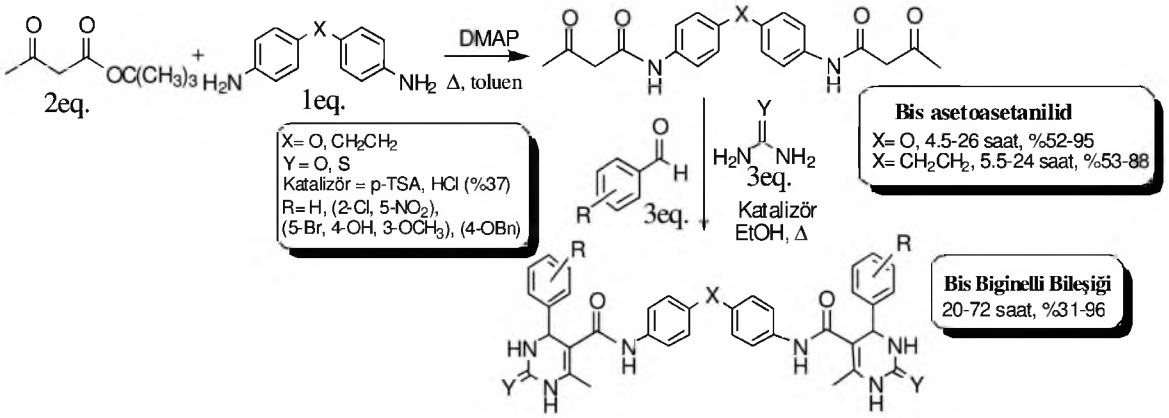
Yeni Bis-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on (-tiyon) Bileşiklerinin Asit katalizli Tek Kap Biginelli Reaksiyonuyla Sentezi

Şirin Gülten, Ezgi Moncal

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü 17020 Çanakkale

zg_moncal@hotmail.com

Aldehit, üre(tiyoüre) ve dikarbonil bileşiği asidik ortamda üç bileşenli siklokondenzasyon reaksiyonuyla Biginelli bileşikleri olarak bilinen 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on (-tiyon) (DHPM) türevlerini oluşturur[1]. Son yıllarda yapılan araştırmalar, bu molekül grubunun antiviral, antibakteriyal, antitümör, antihipertansiyon, antifungal, antiinflamatuvar ve kalsiyum kanal blokeri gibi çok geniş biyolojik aktivitelere sahip olduğunu göstermiştir[2]. Farklı farmakolojik özelliklere sahip bileşikler oluşturması nedeniyle Biginelli Reaksiyonuna olan ilgi günümüzde de artarak devam etmektedir[2]. Bu çalışmada, öncelikle aromatik diaminlerden, 4,4'-diaminodifenileter ve 4,4'-diaminobibenzil, ter-bütilasetoasetatla bis asetoasetanilidlerine dönüştürülmüştür. Farklı biyolojik aktivitelere sahip olma potansiyeli bulunan bis Biginelli ürünleri, bis asetoasetanilidlerin, üre(tiyoüre), benzaldehit, 2-klor-5-nitrobenzaldehit, 4-benziloksibenzaldehit ve 5-bromvanilin ile asit katalizli reaksiyonuyla hazırlanmıştır. Yeni bis DHPM türevlerinin yapıları, FT-IR, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektroskopisi analizleriyle aydınlatılmıştır.



Kaynaklar:

1. Biginelli P. *Gazz.Chim. Ital.,* 23, 360-413, 1893.
2. McDonald A. I., Overman L. E. *J. Org. Chem.,* 64, 1520-1528, 1999. ; Overman L. E., Rabinowitz M. H., Renhowe P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 2657-2658, 1995. ; Snider B. B., Chen J. *Tetrahedron Lett.*, 39, 5697-5700, 1998. ; Wang Z. T., Xu L.W., Xia C.G., Wang H. Q. *Tetrahedron Lett.*, 45, 7951-7953, 2004. ; Bose D. S. Sudharshan M., Chavhan S. W. *Arkivoc*, (iii), 228-236, 2005.; Manjula A., Rao B. V., Neelakantan P. *Synth. Commun.*, 34, 2665-2671, 2004.

Cisplatin Yüklü Manyetik Nanoküreleri A549 Akciğer Kanseri Hücrelerindeki Sitotoksik Etkilerinin Belirlenmesi

Habibe Yılmaz[a], Burcu Özdamar[b], Şenay Hamarat Şanlıer[a], Gülşah Şanlı Mohamed[b]

[a]*Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü, 35100, Bornova, İzmir*
[b]*İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü, 35430, Urla, İzmir*

yilmaz.habibe@hotmail.com

Cisplatin, kemoterapi ajanı olarak epitelyal malignantların tedavisinde diğer sitotoksik ajanlar arasından en çok tercih edilenidir. Akciğer, kolon, over ve serviks gibi kanser türlerinde öncelikli olarak kullanılmaktadır. Ancak cisplatinin klinikteki kullanımı renal ve gastrointestinal toksisite, periferal nöropati ve ototoksisite gibi bazı yan etkileri sebebiyle kısıtlıdır [1]. Dolayısıyla cisplatinin yan etkilerini minimize edebilen ve terapötik etkinliğini artırabilen yeni formülasyonlara ihtiyaç duyulmaktadır. Manyetik nanopartiküller ile 30 yıldan fazla süredir hedefli ilaç gönderimi konusunda çalışılmaktadır. İlaç yüklü manyetik nanopartiküller ilgili bölgede dışarıdan uygulanan manyetik alan yardımıyla hedef bölgede konsantre bir şekilde birikirler. Ardından hedef bölgede nanopartikül içerisine veya yüzeyine yüklenmiş olan ilaçlar farklı yollarla salınırlar [2]. Araştırmada cisplatin ilacı yüklenmiş manyetik jelatin nanokürelerin A549 akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksisitesinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Yayınlanan bir çalışmamızdaki [3] yönteme göre manyetik jelatin nanoküreler sentezlenerek, nanopartiküllere optimum koşullarda cisplatin ilacı adsorbe edildi. Elde edilen ilaç yüklü nanoyapıların A549 hücreleri üzerindeki etkinliği in vitro çalışmalar ile belirlendi. A549 hücreleri %10 fetal bovin serum ile %1 gentamisin sülfat içeren RPMI-1640 besiyerinde büyütüldü. Hücreler uygun sayıya ulaştıklarında cisplatin yüklü jelatin nanopartiküller ve kontrol grubu ile 37°C'deki %5 CO_2 içeren inkübatörde bekletildi ve hücre canlılığı MTT testi ile belirlendi. İlaç grubuyla muamele edilen hücrelerin ışık mikroskobunda görüntüleri alındı. Tüm sonuçlar değerlendirilerek hazırlanan farmasötik yapıların etkinlikleri yorumlandı.

Kaynaklar:

1. Yılmaz H. Yüksek lisans tezi, Danışman: Doç.Dr.Şenay Hamrat Şanlıer, Ege Üniversitesi, 2010.
2. Ak G., Yilmaz H. and Hamarat Sanlier S. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology,* DOI:10.3109/21691401.2013.768627, 2013.
3. Yilmaz H. and Hamarat Sanlier S. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, DOI:10.3109/10731199.2012.745863, 2012.

Azol ve/veya Azin Halkası İçeren Norfloksazin Türevlerinin Sentezi ve Antimikrobial Aktivitelerinin İncelenmesi

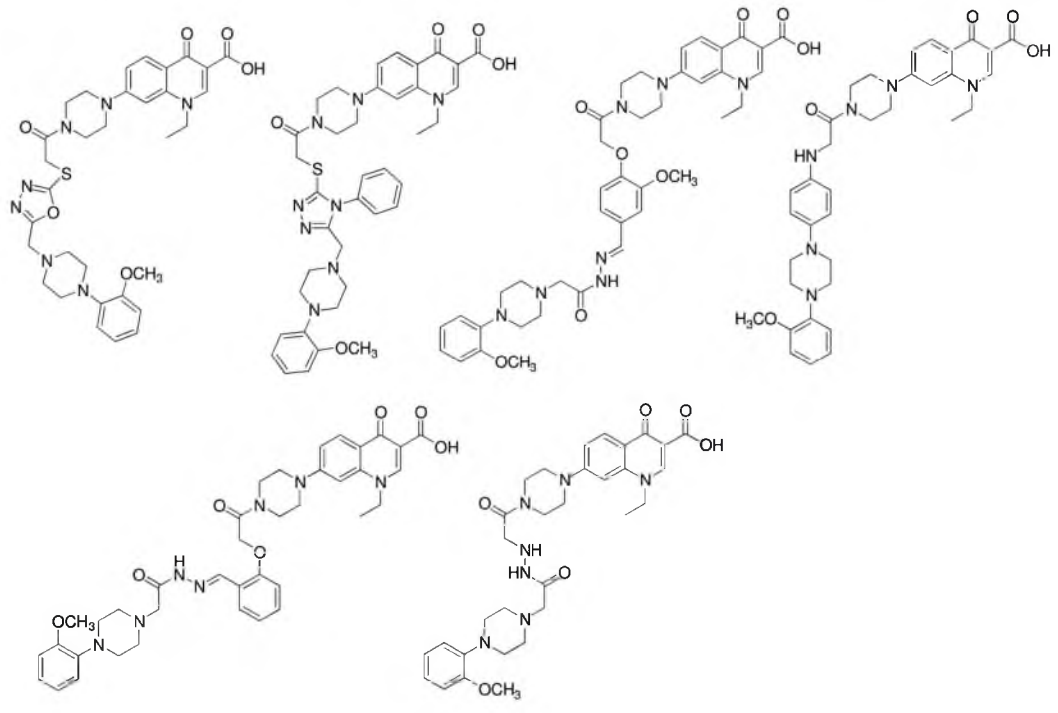
Meltem Menteşe[a], Serap Başoğlu[a], Serpil Demirci[a], Yıldız Uygun[a], Arif Mermer[a], Neslihan Demirbaş[a], Ahmet Demirbaş[a], Şengül Alpay Karaoğlu[b]

[a]*Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü 61080 Trabzon*
[b]*Recep Tayyib Erdoğan Üniversitesi Biyoloji Bölümü 53100 Rize*

meltemyolal@hotmail.com

Mikrobial enfeksiyonların kontrolu ve tedavisinde her ne kadar büyük ilerlemeler kaydedilmiş ise de direnç gelişimi halk sağlığını toplu olarak tehdit eden önemli faktörlerden biri olmaya devam etmektedir. Bu durum, daha etkili yeni antimikrobial bileşiklerin sentezini acil bir ihtiyaç haline getirmiştir[1,2]. DNA giraz inhibitörleri olarak bilinen fluorokinolonlar, iyi farmakokinetik özellikler, yüksek antimikrobial aktivite ve düşük yan etki gibi tercih edilen özelliklerinden dolayı bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde geniş ölçüde kullanılmaktadır[3]. Son yıllarda, gösterdikleri biyolojik aktivitelerden dolayı, beş üyeli heterosiklik bileşiklerin medisinal kimyadaki önemi artmıştır[4].

Bu çalışmada 1,3,4-oksadiazol, 1,2,4-triazol ve/veya piperazin halkası içeren yeni bazı norfloksazin türevleri sentezlenmiş ve antimikrobial aktiviteleri incelenmiştir.



Kaynaklar:

1. Thomas K.D., Adhikari A. V. and Shetty N. S. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 3803-3810, 2010.
2. Desai N.C., Shihora P.N., Rajpara K.M., Joshi V.V., Vaghani H.V., Satodiya H.M., and Dodiya A.M. *Med Chem Res.,* 21, 2981–2989, 2012.
3. Fang K.C., Chen Y.L., Sheu J.Y., Wang T.C. and Tzeng C.C. *J. Med. Chem.*, 43, 3809-3812, 2000.
4. Muralikrishna A., Venkatesh B.C., Padmavathi V., Padmaja A., Kondaiah P., and Krishna N.S. *Eur. J. Med. Chem.*, 54, 605-614, 2012.

Folat ile Hedeflendirilmiş Doksorubisin Konjugatının Prostat Kanseri Hücreleri Üzerindeki Etkinliğinin Araştırılması

Güliz Ak[a], Ayça Zeybek[b], Şenay Hamarat Şanlıer[a], Gülşah Şanlı Mohamed[b]

[a]*Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü, 35100, Bornova, İzmir*
[b]*İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü, 35430, Urla, İzmir*

guliz.ak@ege.edu.tr

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Doksorubisin antrasiklin türevi bir antibiyotik olup klinikte yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Yan etkilerinin fazla olması ve vücuttan hızlıca elimine olması gibi nedenlerden dolayı kanserli bölgeye hedefli olarak yönlenebilen yeni farmasötik formülasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Folat reseptörleri over, meme, akciğer, prostat vb. kanser epitel hücrelerinde fazla miktarda sentezlenir ayrıca folat ve folat bağlı yapıları hücre içine yüksek affinite ile geçirebilir. Düşük molekül kütlesi, çeşitli solventlere, pH ve ısıya olan dayanıklılığı, konjugasyonunun kolay olması, immunojenitesinin olmaması ve reseptörüne olan ilgisinin yüksek oluşu folik asiti ilaç hedeflemede önemli bir ligand yapar [1]. Folat bağlı ilaç taşıyıcılar folat reseptörleri etkileşerek prostat kanseri hücrelerinde seçimli olarak birikebilir ve burada yüksek terapötik etki gösterebilir. Çalışmamızda folat-polietilenglikol-doksorubisin (FOL-PEG-DOX) konjugatı tarafımızca daha önce uygulanan bir yönteme [2] göre sentezlenmiştir. Folat ile prostat dokusuna hedeflendirilen ilaç bağlı nanokonjugatın prostat dokusunda yüksek miktarda biriktiği yayınlanan bir diğer çalışmamızda [3] gösterilmektedir. Araştırma kapsamında sentezlenen FOL-PEG-DOX konjugatının prostat kanseri, PC3 hücrelerindeki etkinliğinin incelenmesi amaçlanmaktadır. PC3 hücreleri % 5 fetal bovin serum (FBS) ve % 1 gentamisin sülfat içeren Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) besiyerinde büyütüldü. PC3 hücreleri FOL-PEG-DOX ve kontrol grupları ile 37°C'deki %5 CO_2 içeren inkübatörde inkübe edildi ve MTT (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) testi ile sitotoksisite analizi yapıldı. İlaç grupları ile muamele edilen hücreler ışık mikroskobu altında görüntülenerek sonuçlar karşılaştırıldı. Elde edilen tüm verilerek incelenerek FOL-PEG-DOX nanokonjugatının PC3 hücreleri üzerindeki etkinliği değerlendirildi.

Kaynaklar:

1. Hilgenberk A.R. and Low P.S. *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 94(10), 2135-40, 2005.
2. Ak G., and Hamarat Sanlier S. *Prep. Biochem. Biotech.*, 42(6), 551-63, 2012.
3. Ak G., Yurt Lambrecht F., and Hamarat Sanlier S. *Journal of Drug Targeting*, 20(6), 509–14, 2012.

Tarım İlaç Kalıntılarının Analizi

Makbule Gülşen Çağdar ve Mustafa Kemal Sangün

Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 31024 Antakya Hatay

Tarım ilaçları kalıntıları genel adıyla 'Pestisitler' hedef organizmalara (böcek, yabancı ot, vs.) karşı kullanımları sırasında ve sonrasında ekolojik çevreye çeşitli etkenlerle taşınmaktadır. Atmosfere, suya ve toprağa karışan tarım ilaçları besin zincirine girerek kullanıldıkları zararlı dışındaki türlere de etki etmektedir. Özellikle tarım ilaçlarının püskürtülerek uygulanması sırasında bir kısmı kaybolurken, diğer kısmı bitki üzerinde ve toprak yüzeyinde kalmaktadır. Çevreye bırakılan kimyasallar, ekosistemin normal fonksiyonlarını kısa veya uzun sureli olarak ve geçici ya da kalıcı şekilde değiştirebilirler.

Havada, suda ve toprakta bulunan az veya önemsiz miktardaki tarım ilaç kalıntıları, gıda zincirinde giderek yoğunlaşmakta ve bu zincirin sonundaki insan vücudunda ise başlangıç değerinin yüz binlerce katı bir düzeye erişebilmektedir. Ayrıca bazıları selektif olarak kullanıldıkları canlı türü için toksit olurken, bir kısmı da insanlar ve diğer memeli hayvanlara zarar verirler. Böylece endüstride, yakın çevrede akut ve kronik zehirlenmelere, kansorejen ve teratojen etkilere sebep olurlar.

İnsan sağlığı üzerinde tarım ilaçları akut veya kronik etki yapmaktadırlar. İlacın solunması, yenmesi veya deriye teması ile akut, ilaç kalıntılarını içeren bitkisel ve hayvansal besin maddelerinin yenmesi suretiyle de kronik zehirlenmeler meydana gelebilmektedir.
Tarım ilaçlarının üretimi veya kullanılması sırasında meydana gelen iş kazaları, ilaçların insan sağlığına karşı olumsuz etkilerini derhal göstermektedir. Tarım ilaçlarının insanlar üzerindeki etkileri fetal yaşamdan itibaren başlamaktadır. Bu ilaçlar plasentadan fetüse geçmekte, bunun sonucunda düşükler, sorunlu çocuk doğumları da görülmektedir.

Tarım ilaçları analizlerinde, analizi yapılacak numunelerin (toprak, su, meyve vs.) ekstrakte edilmesi gerekmektedir. Ekstraksiyon yöntemleri; yeni ultrasonik ekstraksiyon metodu, basınçlı sıvı ekstraksiyon metodu, yağ içermeyen pestisit kalıntılarının gaz kromatografisinde saptanması için multikalıntı metodu, aseton ekstraksiyonu, QuECheRS metodu bulunmaktadır. Ekstraksiyon metodlarında en güvenilir ve en çok kullanılan metod QuECheRS metodudur. Zirai ilaç kalıntıları analizleri kromatografik yöntemlerle yapılmaktadır. Bunlar; ince tabaka kromatografisi (TLC), sıvı kromatografi (HPLC), gaz kromatografisi ve /veya kütle spektrofotometresi (GC, GC/MS)' dir.

Ekstraksiyon ve analiz yöntemleri numunenin yapısına göre değişebilmektedir. Bu çalışmada farklı numuneler üzerinde yapılmış ekstraksiyon ve analiz yöntemleri tanıtılarak yapılan örnek çalışmaların sonuçları sunulmuştur [1-2].

Kaynaklar:

1. Celine L. , Gartner M. , Mentler A. , Fuerhacker M. Comparison Of Four Extraction Methods For The Analysis of 24 Pesticides in Soil Samples with Gas Chromatography–Mass Spectrometry And Liquid Chromatography–Ion Trap–Mass Spectrometry ,2007.
2. Öztürk S. 'Tarım İlaçları' Hasad Yayıncılık, İstanbul, 1990.

İlaç Üretiminde Öncü Madde Olarak Kullanılan Sekonder Alkollerin Biyotransformasyon Prosesiyle Enantiyomerik Saflıkta Üretimi

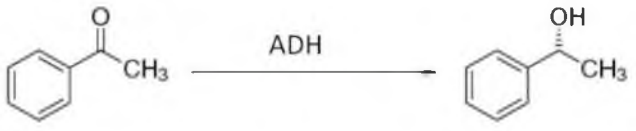
Günay Baydar, Ülkü Mehmetoğlu

Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Dögol Caddesi, 06100 Tandoğan, Ankara/TÜRKİYE

gbaydar@ankara.edu.tr

Kiral alkoller, çeşitli ilaçların sentezi için kabul görmüş faydalı başlangıç materyalleridir. Son yıllarda farmasötik alanında optikçe aktif ilaçlara olan ihtiyaç arttığı için kiral alkollere olan talep artmıştır. Bunun yanı sıra, kiral alkollerin enantiyosaf bileşenler olarak sağlanabilmesi de önem kazanmıştır[1]. Doğal tedavi edici maddelerin çoğu kiral moleküllerdir ve doğada tek aktif enantiyomer olarak bulunurlar. Genel olarak kiral bileşiklerin sadece bir enantiyomeri istenen biyolojik aktiviteye sahiptir. Diğer enantiyomer ise bir biyolojik aktivite göstermez ve safsızlık olarak nitelendirilir, yan ve toksik etki gösterebilir ya da diğer enantiyomerin etkisini azaltacak yönde çalışabilir.Dolayısıyla, bu tip bileşenlerin endüstriyel olarak üretimi enantiyosaf (ee> %99) olarak gerçekleştirilmelidir[2]. Kiral alkollerin sentezi, prokiral ketonların asimetrik indirgenmesiyle gerçekleştirilebilir[3]. Bu tepkimeleri katalizleyen katalizörler farklı türde kiral katalizörler olabilir[4], ancak son yıllarda enzimler de sıklıkla katalizör olarak kullanılmaktadır. Enzim katalizli gerçekleştirilen tepkimelerde dikkat edilmesi gereken parametrelerden birisi kofaktör (NAD(P)H) ihtiyacıdır. Bitki hücrelerinin birçok çeşidi kofaktörrejenerasyonunu gerçekleştirebildiği için, asimetrik indirgenme tepkimeleri için potansiyel biyokatalizörlerdir[5]. Bitkiler, diğer biyokatalizörlerle karşılaştırıldıklarında; kontaminasyon gerçekleşmemesi, bazı durumlarda yeniden kullanılabilir olmaları, ilaç endüstrisinde kullanılmaya daha uygun olmaları gibi üstün özelliklere sahiptirler[6].

Bu çalışmada, uygun bitki hücresi (İspir fasülyesi) enzim kaynağı olarak kullanılarak, asetofenonun asimetrik indirgenmesiyle enantiyomerik saflıkla (S)-1- fenil etanol üretimi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1. Asetofenonun asimetrik indirgenmesiyle 1-fenil etanol üretimi

Tepkimeler, farklı substratderişimlerdeki ortamlarda, sıcaklık ve karıştırma hızının kontrol edildiği kesikli biyoreaktörlerde gerçekleştirilmiştir. Optimum koşulları belirlemek amacıyla; süre, sıcaklık,

substrat derişimi, biyokatalizör derişimi, pH gibi çeşitli parametrelerin etkisi incelenmiştir.Kofaktörrejenerasyonu içinglukoz kullamlmıştır.Analizler HPLC ile kiral kolonda yapılmıştır. 5 mMasetofenon derişimde, 30 °C' de, 2 g biyokatalizör kullanılarak, 150 rpm karıştırma hızında, pH7.0 fosfat tamponu ortamında 24 saat sonunda % 32 dönüşüm ve %100 ee ile (S)-1-fenil etanol üretimi gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar:

1. Kataoka M., Kita K., Wada M., Yasohara Y., Hasegawa J.,and Shimizu S. *ApplMicrobialBiotechnol*, 62, 437-445, 2003.
2. Sheldon R.A. Chirotechnology, MarcelDekker, Inc., New York, 2003.
3. Utsukihara T., Watanabe S., Tomiyama, A., Chai W., and Horiuchi C. A. *Journal of MolecularCatalysis B: Enzymatic*, 4, 103-109, 2006.
4. Yıldız T. Bazı ketonların asimetrik indirgenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 2004.
5. Chang X., Yang Z., Zeng R., Yang G., and Yan J. *ChineseJournal of ChemicalEngineering*, 18, 1029-1033, 2010.
6. Xie Y., Xu J., Lu W., and Lin G. *BioresourceTechnology*, 100, 2463-2468, 2009.

Doğal Polimerlerin İlaç Salım Sistemleri Olarak Kullanımının Değerlendirilmesi

Pelin Alpay, A. Alev Karagözler

Adnan Menderes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, AYDIN

pelinalpay35@hotmail.com

İlaç salım sistemleri belirlenen süre içerisinde ilacın kontrollü oranda salınmasını sağlamak amacıyla tasarlanmış sistemlerdir. Bu sistemlerin uygulanmasıyla sağlanan başlıca yararlar:

- İlacın plazma düzeyinin istenilen süre istenilen değerde tutulabilmesi,
- İlaç alım sıklığının ayarlanması,
- Sisteme yüklenen total ilaç miktarının alışılagelmiş dozlara göre daha az olması,
- İlacın toksik veya yan etkilerinin ortadan kaldırılabilmesi veya azaltılması,
- *In vivo* yarılanma ömrü kısa olan ilaçların parçalanmasının önlenebilmesidir.

İlaç salım sistem olarak polimer veya polimer karışımları, lipidler, makromoleküller ve amaca uygun başka maddeler kullanılabilir. Polimerler kimyasal, fiziksel ve mekanik özellikleri sayesinde bu görevi en iyi şekilde yerine getirebilen yapılardır. İlaç salım sistemlerinde kullanılan polimerler doğal veya sentetik olabilir. Doğal polimerlerin sentetik polimerlere göre:

- Kolay hazırlanabilir olmaları,
- Pahalı olmamaları,
- Toksik olmamaları,
- Metabolize olabilmeleri gibi üstünlükleri vardır.

Doğal polimerlerin ilaç salım sistemlerinde matris olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar, proteinler (kollojen, jelatin ve albumin), polisakkaritler (nişasta, dekstran, inulin, selüloz, aljinat) üzerine yoğunlaşmıştır [1-2]. Yüzde otuzaltılık pazar payı ile kabuklu deniz canlılarının kabuklarından elde edilen kitosan ilaç salım sistemlerinde en çok kullanılan doğal polimerdir. Kitosanı % 17 ile *Leuconostoc mesenteroides* bakteri kültüründen elde edilen dekstran, % 14 ile kahverengi alglerin bazı türlerinin hücre duvarlarından elde edilen aljinat ve % 12'lik oranla kollajenin geri dönüşümsüz hidrolizi ile elde edilen jelatin takip etmektedir. Bu çalışmada doğal polimerlerin ilaç salım sistemi olarak kullanımı irdelenmiştir.

Kaynaklar:

1. Sunna Ç. ADÜ FBE Yüksek Lisans Tezi, pp 15, 24, 2012.
2. Sam T., Fokkens J.G., "The expanding role of drug delivery system in modern health care", pp 6, The Netherlands, 1998.

İsoindol Birimi İçeren Kalkon Türevi Bileşiklerin Klinik İzolat *Candida spp.* üzerine Antifungal Aktivitesinin Belirlenmesi

Kübra Erkan[1],Demet Erdönmez[1],N.Selcen Bayramcı[2],M.Burcu Gürdere[3],Mustafa Ceylan[3],Yakup Budak[3],Necdet Sağlam[4]

[1] *Hacettepe Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü Biyoloji Bölümü ANKARA*

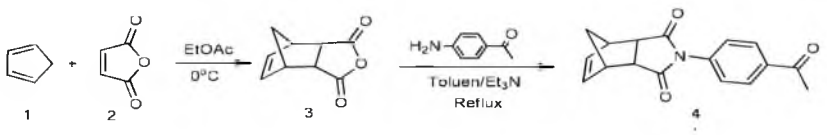
[2]*Gaziosmanpaşa Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Biyomühendislik Bölümü TOKAT*

[3]*Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü TOKAT*

[4]*Hacettepe Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü Nanotıp ve Nanoteknoloji ABD ANKARA*

kerkan87@gmail.com

İnsanlarda oral ve vajinal enfeksiyonlarda fırsatçı *Candida spp.* türleri öne çıkan önemli patojenleridir.Bu enfeksiyonlar özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde, hastalığın ve ölümün başlıca nedeni olup ciddi sağlık sorunlarına neden olmaktadır.Fungal enfeksiyonlara neden olan *Candida spp.* türlerinin tedavide kullanılan antifungal ajanlara karşı direnç kazandığı bilinmektedir.Bu ise direnç gelişimine bağlı olarak alternatif yeni fungal ajan türevlerinin sentezlenmesi çalışmalarını hızlandırmaktadır.Bu çalışmada siklopentadien (**1**) ve maleik anhidrit (**2**) kullanarak sentezlenen, isoindol birimi içeren kalkon türevi (3aR,4R,7S,7aS)-2-(4-((E)-3-(thiophen-2-yl)acryloyl)phenyl)hexahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3(2H)-dione (**5**)'in, klinik örneklerden izole edilen 40 farklı *Candida spp.* üzerindeki antifungal aktivitesi belirlenmeye çalışılmıştır.Aktivite belirlenmesinde Agar ve Disk Difüzyon testi uygulanmış, MIC değerleri belirlenmiştir.Çalışmada siklopentadien ve maleik anhidritten türetilen isoindol birimi içeren kalkon türevi bir seri bileşik arasında, en aktif bileşiğin (3aR,4S,7R,7aS)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoisobenzofuran-1,3-dione (**3**)'olduğu, bu bileşiğin türevi olan (3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-acetylphenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3(2H)-dione (**4**) bileşiğinin takip ettiği saptanmıştır.Sentezlenen diğer bileşiklerde antifungal aktivite görülmemiştir.



Şekil:1 Siklopentadien ve maleik anhidrit kullanılarak İsoindol birimi içeren kalkon türevi bileşiğinin sentezlenmesi [1-3].

Kaynaklar:

1. Schmart I. M.,Knot-Tso, M. E. *J. Chem. Ed.*, 81, 1633-1636, 2004.

2. Deng, L., Liu, F., Wang , H. *J. Heterocyclic Chem.*, 42, 13, 2005.

3. Budak, Y., Ceylan, M. *Chinese J. Chem.*, 27, 1575-1581, 2009.

Ecballium elaterium L. Meyve Suyundan Kukurbitasinlerin İzolasyonu

Emir Tosun[a], Ahmet Baysar[a],

[a] *İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Malatya*

emir.tosun@inonu.edu.tr

Bitkiler binlerce yıldır ilaç olarak kullanılmaktadırlar. Daha yakın tarihte bitkilerin ilaç olarak kullanımı aktif bileşenlerin izolasyonunu içermektedir. Bitkilerden farmakolojik aktif bileşenlerin izolasyonu ve karakterizasyonu gün geçtikçe artan bir hızda devam etmektedir[1]. Kukurbitasinlerin ana kaynağı; Cucurbitaceae (kabakgiller) familyasının çeşitli türleridir. Ecballium elaterium L.(Acı Kavun) bu familyanın önemli üyelerinden biridir ve yapısında yüksek oranda kukurbitasin türleri bulundurur.

Bu çalışmamız, Ecballium elaterium L. bitkisinden ikincil metabolit olan farklı kukurbitasin bileşiklerinin ekstraksiyonunu ve izolasyonunu içermektedir.

Kukurbitasinler; 19(10–>9β)-abeo-10α-lanost-5en iskeleti (ve C-4'te jem-dimetil grubu ve ileri metiller C-9'da ve C-14'te içine alarak) son derece oksijenlenmiş C30 triterpenoitlerin bir grubudur[2]. Güçlü sitotoksik aktiviteye ve antitümör özelliğine sahip olan kukurbitasinler, anti – enflamatuvar, anti – kanser, anti - mikrobial, anti - hepatotoksik ve anti - helmintik aktivitelere de sahiptirler. Tirosinaz melanin sentez inhibitörüdürler. Kusturucu etkileri vardır. Müshil olarak kullanılırlar. Bilirubin ve ibuprofenin albüminle yaptığı bağı arttırırlar. İmmuno sistem üzerinde etkilidirler ve immunomodülatör aktivite gösterirler[3,4].

Bu çalışmada, Ecballium elaterium L. bitkisinin taze meyve suyu elde edilerek sıvı-sıvı ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirildi. Bu işlemler esnasında çözücü/çözücü sistemleri ve miktarları ile sıcaklık denemeleri yapıldı. Yapılan ön denemler sonucunda, meyve suyu öncelikle hegzan ile ekstrakte edildi, çözücü/numune miktarı 1:1 ve sıcaklık ise 40 °C olarak belirlendi. Organik faz uzaklaştırıldıktan sonra sulu faz kloroform, metilen klorür, etil asetat karışımları ile ekstrakte edildi. Çözücü sistemi sırasıyla 90:5:5 (hacimce,%) , çözücü/numune oranı yine 1:1 ve sıcaklık 30 °C olarak belirlendi. Burada elde edilen bulgular başlangıç sonuçlarımızı içermektedir. Çalışmanın devamında izolasyon işlemi ile kukurbitasin türlerinin elde edilmesi hedeflenmektedir[5].

Kaynaklar:

1. Balunas M. J. and Kinghorn A. D. *Life Sciences,* 78, 431-441, 2005.
2. Dinan L., Harmatha J. ve Lafont R. *Journal of Chromatography A*, 935, 105–123, 2001.
3. Rios J.L., Escandell J.M. ve . Recio M.C. *Studies in Natural Products Chemistry*, 32 429-469, 2005.
4. Halaweish F. T. ve Tallamy D. W. *Journal of Chemical Ecology*, 19 1135 – 1141, 1993.
5. Subbiah V. Methods of Isolating Cucurbitacin, US Patent 5 925 356, July 1999.

Tuber aestivum ve *Calvatia gigantea*Mantarlarının Serbest Amino AsitİçeriğininUPLC-MS/MS Cihazı ile Belirlenmesi

İbrahim Kıvrak, Mansur Harmandar

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Kötekli / MUĞLA
ikivrak@mu.edu.tr

Mantarlar insanlık tarihi açısından büyük öneme sahiptirler. Ekosistemin önemli bir parçasıdır. Mantarlarla ilgili sistematik çalışmalar 250 yıllık bir geçmişe dayansa da, bazılarının özellikleri yüzyıllardır bilinmektedir[1]. Dünya çapında tıbbi amaçla kullanımı yaygındır. Mantarlar tüm esansiyel amino asitleri içerirler. Cysteine ve methionine gibi sülfür içeren amino asitlerde sınırlayıcıdırlar [2,3].

Proteinlerin yapısım oluşturan 20 amino asit arasında 10 tanesi temel amino asitler olarak adlandırılır. Bu amino asitler insan vücudu tarafından ihtiyacı karşılayacak düzeyde sentezlenemedikleri için dışarıdan beslenme yoluyla alımları zorunludur. Sistein, tirozin, histidin ve arjinin çocuklar için yarı zaruri aminoasitler olarak kabul edilmektedirler çünkü bunların sentezlenmesini yürüten metabolik reaksiyonlar çocuklarda tam olarak gelişmemiştir.

Günümüzde kullanılan mantarların keşfedilmemiş ve denenmemiş türler dahil sadece %5'i kullanılmaktadır, hala binlercesi üzerinde çalışılma yapılmamıştır. Hatta hali hazırda bilinen türler arasında detaylı bir şekilde araştırılan mantar sayısı çok azdır. Ülkemizde doğal olarak yetişen, yenilebilir ve ticari potansiyeli olan *Tuber aestivum* ve *Calvatia gigantea* mantarlarının serbest amino asit içeriği araştırılmıştır.

Liyofilizatör ve sıvı azot ile kurutulan ve parçalanan mantar örneklerinden 1 g alınarak 10mL %1'lik formik asit içeren %20'lik methanol (v/v) çözeltisi ile ekstrakte edildi. 5 dakika 4^0C'de 10.000rpm'de santrifüjlendi. Daha sonra 0.2µm filtreden süzülerek cihaza enjekte edildi. Buna göre *Tuber aestivum*'da Leucine (5.77mg/100g), Valine (5.22mg/100g), Isoleucine (5.00mg/100g), *Calvatia gigantea*'da ise Tryptophan (3.06mg/100g), Isoleucine (2.84mg/100g) ve Valine (5.22mg/100g) amino asitlerine rastlanılmıştır.

Kaynaklar:

1. Chang S.-T., Miles P.G. Medicinal Effect, and Environmental Impact, 2nd Ed. CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 2004.

2. Breene W. *Journal Of Food Protection*, 53, 883–894, 1990.

3. Chang S. T. Handbook of applied mycology,New York: Marcel Dekker, 1991.

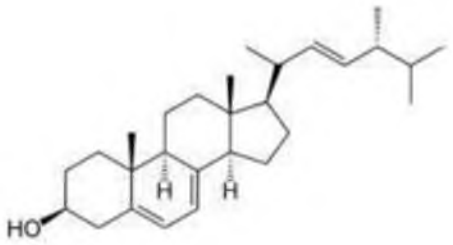
Tuberaestivum'unErgosterolİçeriğinin GC/MSD Cihazı ile Belirlenmesi

İbrahim Kıvrak, Mansur Harmandar

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Kötekli / MUĞLA
ikivrak@mu.edu.tr

Yenilebilir tuber mantarları temel olarak mükemmel koku ve tatları nedeniyle oldukça ilgi görmektedir[1]. Düşük yağ içeriği ve yüksek protein yüzdesi ile, tuberlere olan ilginin çok büyük olmasının nedeni muhtemelen sterol, seramidler veya fenolik bileşikler gibi bileşiklerin çok geniş bir yelpazede bulunmasıdır[2]. Bu bileşikler insan sağlığını iyileştirebilirler, çünkü birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde kullanılabilmektedir. Yenilebilir trufflardaki bu bileşikler pek fazla araştırılmamıştır ve bu faydalı özelliklerinin değerlendirilmesi için kapsamlı bir çalışma yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmanın araştırma konusu olan ergosterol (5,7,22-ergostatrien-3b-ol) bir çeşit bitki sterolüdür. Ergosterol, serbest ve esterlenmiş olarak iki temel formda bulunur. Bunların herbirinin miktarları da mantar türlerine bağlıdır [3]. Diğer taraftan ergosterol çok büyük bir öneme sahiptir çünkü UV (280-320 nm) ışığına maruz kaldığında fotolize uğrar ve ana ürünlerden biri olan D_2 previtaminini oluşturur. Isısal düzenlenme ile previtamin D_2 vitamin D_2'ye kendiliğinden dönüşür diğer taraftan ergosterol ve türevleri antioksidant[3], anti inflamatuar veya anti hiperlidemik[4] aktiviteler gibi sağlık iyileştirici özelliklerin geniş bir yelpazesini gösterir.



Ergosterol (Ergosta-5,7,22-trien-3b-ol)

Tuber aestivum'daneldeedilenhekzanözütü Agilent 7890 GC- 5975C MSD ileanalizedildi.DB-1 kolonunkullanıldığıanalizde,hekzanözütünün % 22,75'ininergosterol (5,7,22-ergostatrien-3b-ol) içerdiğitespitedilmiştir.

Kaynaklar:

1. Villares A, Guillamon E, Mateo-Vivaracho L, D'Arrigo M, Garcia-Lafuente A. *Recent Pat. Food Nutr Agric.*,4(2):107-13, 2012.
2. Harki E., Klaebe A., Talou T., Dargent R., *SterolsSteroids*,61, 609–612, 1996.
3. Shao S., Hernandez M., Kramer J.K.G., Rinker, D.L., and Tsao, R. *J Agric Food Chem.*, 58(22), 11616-11625, 2010.
4. Hu S.H., Liang Z.C., Chia Y.C., Lien J.L., Chen K.S., Lee M.Y., Wang J.C. *J Agric Food Chem.* 54(6):2103-10, 2006.

3,3'-(1,4-Fenilen)bis(1-asetil-5-aril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol) Türevlerinin Sentezi ve Anti-kanser Aktiviteleri

Onur Gümüş[a], Kezban Özcan[a], Fatih Ertürk[a], Ayşe Şahin Yağlıoğlu[b], Mustafa Ceylan[a] Yakup Budak[a], M. Burcu Gürdere[a]

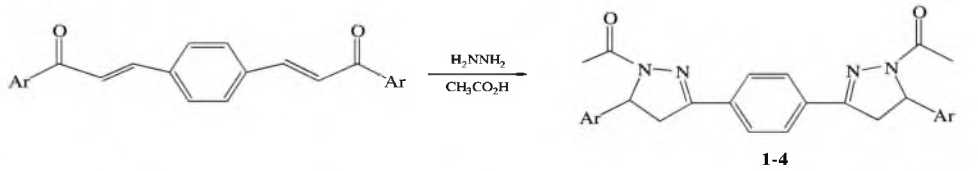
[a]*Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 60250, TOKAT*
[b]*Çankırı Karatekin Üni Fen Fak. Kimya Böl. 18100, ÇANKIRI*

kezban_ank06@hotmail.com

Heterohalkalı bileşikler doğada bol miktarda bulunurlar ve çok geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptirler. Vitaminlerin, hormonların ve antibiyotiklerin temel yapı taşlarını oluştururlar. Heterohalkalı bileşikler arasında, pirazoller, anti mikrobiyal[1], antifungal[2], anti depresan[3], antiinflamatuar[4], antiameyobik[5], anti tümör ve anti konvülsan gibi çok önemli biyolojik aktivitelere sahiptir.

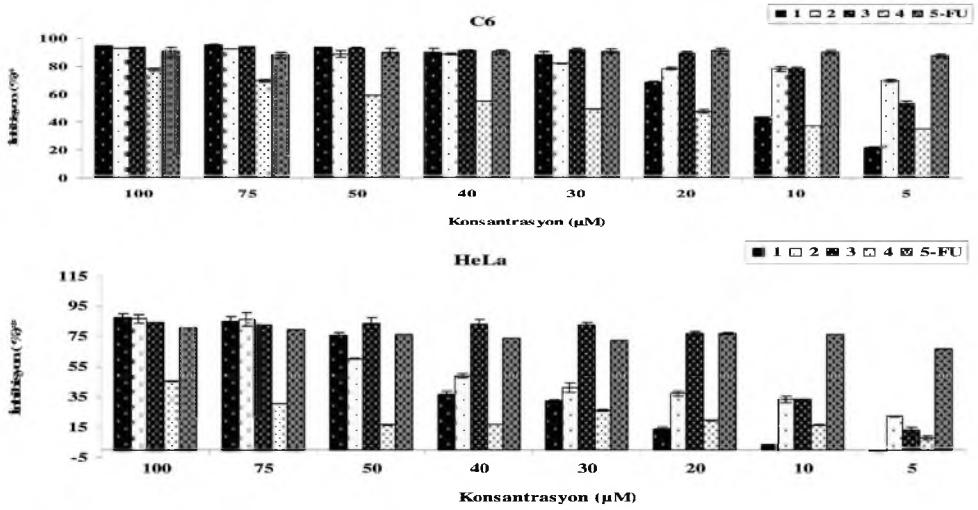
Bis-N-asetil pirazol türevleri (**1-4**), bis-kalkonların asetik asit içersinde fenilhidrazin ile reflüks edilerek sentezlendi ve antiproliferatif aktiviteleri C6 (sıçan beyin tümörü) ve HeLa'ya (insan rahim kanser hücresi) karşı incelendi.

Bileşiklerin seçici olarak C6'ya karşı daha yüksek aktivite gösterdikleri görüldü.



1-4

Ar = 1) 4-ClPh, 2) 4-CH_3Ph, 3) 4-CH_3OPh, 4) 2-furil



Kaynaklar

1. Ramalingham, K., Thyvekikakath, G. X., Berlin, K. D., Chesnut, R. W., Brown, R. A., Durham, N. N., Ealick, A. E., Vender, H. D. *J. Med. Chem.* 20, 847, 1977.
2. Kargaokar, S. S., Patil, P. H., Shah, M. J., Parekh, H. H. *Indian J. Pharm. Sci.* 58, 222, 1996.
3. Rajendra, P.Y., Lakshmana, R.A., Prasoona, L., Murali, K., Ravi, K.P. *Bioorg. Med.Chem. Lett.* 15, 5030, 2005.
4. Fathalla, O. A., Zaki, M. E., Swelam, S. A., Nofal, S. M., El-Eraky, W. I. *Acta Pol. Pharm.* 60, 51, 2003.
5. Budakoti, A., Abid, M., Azam, A. *Eur. J. Med. Chem.* 41, 63, 2006.

Kannabimimetik Tetrahidrokarbazol Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi

Gülay Zengin, Ali Al Kawaz, Tuğba Altunsöz, Hüseyin Zengin

Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 27310, Gaziantep, Türkiye

gzengin@gantep.edu.tr

Tetrahidrokarbazoller indol kısmına sahip ve ikili fonksiyonalliği (işlevselliği) yönünden aromatik ve hidroaromatik motiflerin her ikisine de sahip olan ilginç karbazol türevleridir. Biyolojik uygulamalarda iyi bilinen bu moleküller, antikanser, antifungal, antimikrobiyal, antibakteriyel ve antiviral kimyasal kullanımlarını içerirler.[1] Tetrahidrokarbazol yapısı tetrahidrokannabinol (THC) içine dahil edilmiş bir melez kannabinoiddir ve sonuçta farmakoforun tasarımı için birleştirilmiş aminoalkilindol–THC içerikli maddedir.[2] Ayrıca, tetrahidrokarbazol türevleri metabolik hız oranını yükseltmek için sentezlenmiş ve β-adrenoseptör agonistik aktivitesi için değerlendirilmiştir. Obezite ve diyabet gibi insan hastalıklarının tedavisinde metabolik hız oranını arttıran bir agonist kullanılması yararlı bir yaklaşım olabilir. Elde edilen yapı-aktivite ilişkileri analizi sonuçları bir referans β-adrenoseptör agonisti ile karşılaştırıldığında yüksek etki gücüne sahip olan birkaç sübstitüe olmuş tetrahidrokarbazol türevlerini gösterdi.[3]

Kannabimimetik aminoalkilindollerin naftil ve karbonil grupları ve bir tetrahidrokarbazol motifi olarak bir indol yapısal biriminin kullanılmasıyla naftoilamino tetrahidrokarbazol türevleri oluşturulmuştur. Naftil grubu aromatik istifleme yoluyla reseptör etkileşimi için izin verebilir, hidrojen bağlı karbonil grubu ve tetrahidrokarbazol yapısı ilave güçlendirici etkileşimler ve/veya hücre etkileşimleri müdahalesi sağlayabilir. Yeni tetrahidrokarbazol türevleri önemli kannabimimetik fizyolojik özellikleri ile birlikte antimikrobiyal ve sitotoksik maddeler olarak potansiyel terapötik kullanım için hazırlanmıştır. Sentezlenen yeni bileşikler fotolüminesans da dahil olmak üzere çeşitli spektroskopik teknikler ile karakterize edilmiştir. Ayrıca, biyolojik aktiviteleleri de araştırılmıştır.

Kaynaklar:

1. Martin A.E., Prasad K.J.R. *Acta Pharm.*, 56(1), 79-86, 2006.
2. Huffman J.W., Lu J-Z., Dai D., Kitaygorodskiy A., Wiley J.L., Martin B.R. *Bioorg. Med. Chem.*, 8, 439-447, 2000.
3. Ha J.D., Kang S.K., Cheon H.G., Choi J.K. 25(12), 1784-1790, 2004.

Lipaz İnhibisyon Ajanı Olarak Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve İnhibisyon Özelliklerinin İncelenmesi

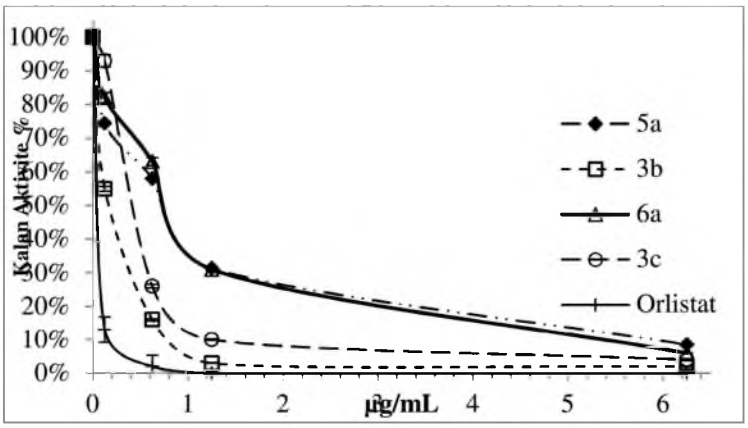
Emre Menteşe[a], Fatih Yılmaz[a], Serdar Ülker[b], Bahittin Kahveci[b]

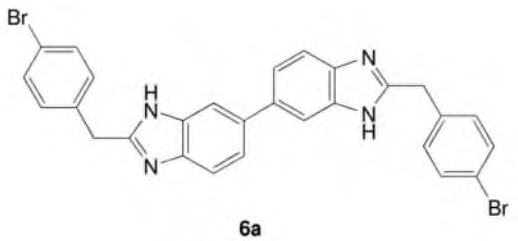
[a] *Recep Tayyib Erdoğan Üniversitesi Kimya Bölümü 53100 Rize*
[b] *Recep Tayyib Erdoğan Üniversitesi Biyoloji Bölümü 53100 Rize*
[c] *Karadeniz Teknik Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü 61080 Trabzon*

emre.mentese@erdogan.edu.tr

Obezite, tüm dünyada sıklığı gittikçe artan günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir. Çok sayıda kronik semptoma yol açmakta; tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı, safra kesesi taşları, solonum fonksiyon bozuklukları ve kanser gibi hastalıklara predispozisyon yaratmaktadır. Pankreatik lipaz inhibitörleri (Orlistat gibi) obezitenin tedavisinde terapötik ajanlar olarak kullanılmaktadır [1].

Bu çalışmada bir seri benzimidazol türevi bileşik mikrodalga ışıma yöntemiyle sentezlenmiş ve lipaz inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Bazı bileşiklerin orlistat'a alternatif olabilecek derecede inhibisyon gösterdiği gözlemlenmiştir [2].





6a

Kaynaklar:

1. Tanakol R., *Turkish J. of Endoc. and Meta.*, 2, 87-97, 2003.

2. Menteşe E., Bektaş H., Ülker S., Bekircan O., Kahveci B. *J Enzym. Inhib. Med. Chem., DOI:* 10.3109/14756366.2012.753880, 2013.

Metoksinaftil Sübstitüeli 5,6-dihidro-*2H*-piran-2-on Türevlerinin Anti-proliferatif Aktivitelerinin İncelenmesi

İsmail Akçok, Derya Bostanbaş, Ali Çağır

İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 35430, Urla, İzmir, Türkiye

ismailakcok@iyte.edu.tr

Yapısında α,β-doymamış-δ-lakton grubu bulunduran bileşikler antikanser ajan olma potansiyellerinin yanında değişik biyolojik aktiviteler de göstermektedirler.[1,2,3] Günümüze kadar birçok α,β-doymamış-δ-lakton türevi doğadan izole edilmiş ve sentezlenmiştir. Bir α,β-doymamış-δ-lakton türevi olan goniothalamin antifungal aktivitesinin yanısıra değişik kanser hücreleri üzerindeki sahip olduğu kuvvetli sitotoksik etkisiyle de bilinir. Ayrıca yapılan çalışmalarda goniothalaminin kanser hücrelerinde apoptozu tetiklediği görülmüştür.[4] Son yapılan çalışmalarda ise stiril grubunda metoksi sübstitüeli goniothalamin türevleri sentezlenmiş ve değişik kanser hücre hatları üzerinde anti-tümör aktiviteleri incelenmiştir. Fenil grubunda metoksi içeren moleküllerden özellikle 3,5-dimetoksi ve 2,4,5-trimetoksi analoglarının goniothalamin ile kıyaslandığında çalışılan bütün kanser hücre hatlarında daha güçlü antitümör aktivite gösterdiği görülmüştür.[5]

Grubumuzda daha önce yapılan çalışmalarda naftil sübstitüeli α,β-doymamış-δ-lakton türevleri sentezlenmiş ve MCF-7 ve PC3 kanser hücre hatları üzerinde antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen moleküller içerisinden 4-metilnaftil ve 2-metilnaftil sübstitüeli α,β-doymamış-δ-lakton türevleri düşük dozlarda oldukça kuvvetli sitotoksik etki göstermiştir.[6]

Bu çalışmada yeni metoksinaftil sübstitüeli 5,6-dihidro-*2H*-piran-2-on türevleri sentezlenmiş, PC3 ve MCF-7 kanser hücre hatları üzerinde anti-proliferatif aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan ön çalışmalarda dimetoksinaftil sübstitüeli türevlerin tek metoksili naftil sübstitüeli türevlere göre daha aktif olduğu görülmüştür.

Kaynaklar:

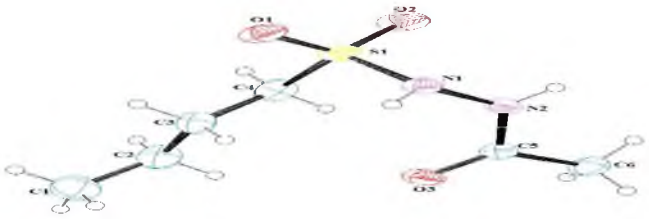
1. De Fatima A., Kohn L. K., Antonio M. A., de Carvalho J. E., Pilli R. A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13*, 2927-2933, 2005.
2. Martins C. V. B., de Resende M. A., Magalhaes T. F. F., Santiago B. H. S., Watanabe G. A., Ruiz A. L. T. G., de Carvalho J. E., Pilli R. A., de Fatima A. *Lett. Drug Design Discov.*, 5, 74-78, 2008.
3. Kabir K. E., Khan A. R., Mosaddik M. A. *J. Appl. Entomol.*, 112-115, 2003.
4. Inayat-Hussain S. H., Osman A. B., Din L. B., Ali A. M., Snowden R. T., MacFarlane M., Cain K. *FEBS Letters,* 456 , 379-383, 1999.
5. Barcelos R. C., Pastre J. C., Caixeta V., Vendramini-Costa D. B., de Carvalho J. E., Pilli R. A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20, 3635-3651, 2012.
6. Kasaplar P., Yilmazer O., Cagir A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 311-318, 2009.

N'-Asetil Bütan Sülfonik Asit Hidrazit' Bileşiğinin Kristal Çalışması Ve Karbonik Anhidraz II Enzimi Üzerindeki İnhibitor Etkisi

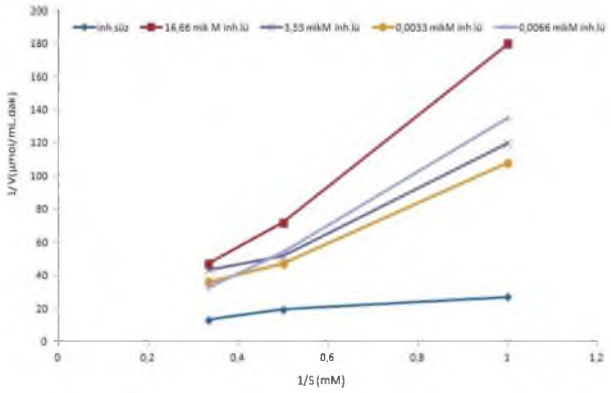
Firdevs İlbiz [a] Ümmühan Özdemir Özmen [a] Neslihan Özbek [b] Musa Sarı [a]

[a] *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Ankara*
[b]Ahi Evran *Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Kimya Bölümü, Kırşehir*
firdevsilbiz@gazi.edu.tr

Sülfon amit ve türevleri antibakteriyel, anti-glukoma, diüretik, hipoglisemik, antitiroid ve antikanser gibi etkilerinden dolayı ilaç sanayide oldukça yaygın sahalarda kullanılmaktadır [1].Örneğin; karbonik anhidraz enzim (CA) inhibitörü olarak bilinen ve bir sulfon amit bileşiği olan asetazol amit'in karbonik anhidraz enzimi ile kompleks oluşturduğu ve klinikte kullanıldığı bilinmektedir[2].



Önceki çalışmalarımızda etan sulfonik asit hidrazid, $CH_3CH2SO_2NHNH_2$ (esh) ve ondan türetilen bazı sülfonil hidrazon bileşikleri ile geçiş metal komplekslerinin anti bakteriyel ve karbonik anhidraz II enzimi üzerindeki etkileri incelenmiştir[3]. Bu çalışmamızda N'-Asetil bütan sülfonik asit hidrazit, $C_4H_9SO_2NHNHCOCH_3$, (ABSH) bileşiğinin spektroskopik verilerin yanısıra tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile molekülün yapısı belirlenmiş ve ORTEP diyagramı yukardaki şekilde verilmiştir. Kristal verileri, a=6.736(3)Å, b=15.965(6)Å, c=9.513(4)Å;α=90°, β=102.47(2)°,γ=90°;V=998.9(7)Å^3 ve Z=4dir. Ayrıca



ABSH bileşiğinin karbonik anhidraz II (hCAII) enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi dört farklı derişimde(16,66, 3,33, $3{,}310^{-3}$,$6{,}610^{-3}$µM)incelenmiş ve inhibitör özelliği gösterdiği gözlenmiştir. ABSH'ın substrat derişimine (1/S) karşı hız grafiği (1/V) yandaki şekilde verilmiştir.

Kaynaklar:

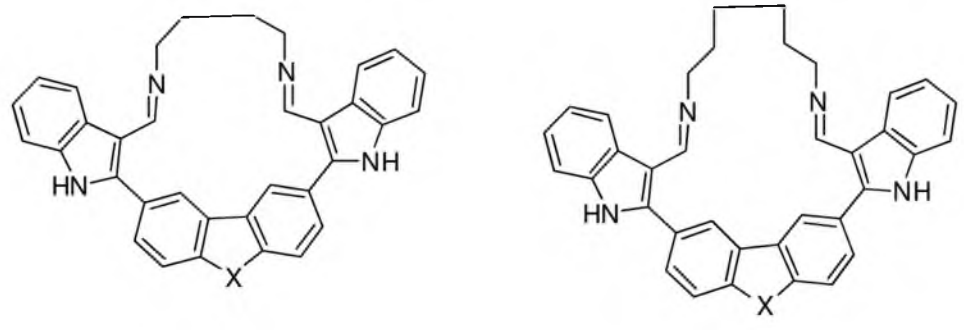
1. Supuran C.T., Casini A., Mastrolorenzo A. *Mini Rev.Med.Chem.,* 4, 625-632,2004.
2. Vindgren J., Liljas A., and Walker, N.P.C. *Int. J. Biol. Macromol.*,12,342-344,1990.
3. Özdemir Ü., Arslan F, Hamurcu, F,.*Spectrochimica Acta Part A,* 75,121–126 ,2010.

Di-(2-indolyl)heteroarenlerden Makrohalkalı Sistemlerin Sentezi

İbrahim. Fazıl Şengül[1], Naresh. Kumar [2], David. StC. Black.[2]

[1]*Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi , Kimya Bölümü, 80000, Osmaniye, Türkiye*
[2] *New South Wales Üniversitesi, Kimya Bölümü, NSW 2052, Sidney, Avusturalya*
fazilsengul@osmaniye.edu.tr

İndoller önemli bir heterohalkalı bileşik sınıfıdır ve indol alkoloitlerin türevleri mantarlar[1], bitkiler[2] ve deniz organizmaları[3] gibi birçok doğal ürünün yapısında bulunurlar. İndoller hem doğal ürünlerden izole edilebiliriler hem de sentetik olarak elde edilebilir. Son 130 yıldır, indol kimyası alanındaki çalışmalar farmakolojik olarak aktif indol bileşiklerinin sentezlenmesi konusunda yoğunlaşmıştır. Daha kompleks indol türevi olan bis-indoller iki tane indol bileşiğinin aromatik veya alifatik bir köprü ile birbirine bağlanmasından meydana gelir.[4] Bis-indol türevleri biyolojik özelliklerinden dolayı önemli bir yapısal sınıftır buna ilaveten ilaç tasarımı ve sentez kimyası çalışmalarında önemli bir hedef moleküldür. Yapılan bu akademik çalışmada karbazol ve dibenzofuran gibi heterohalkalı aromatik bileşikler kullanılarak C2 ve C2' pozisyonlarndan bağlı bis-indol türevleri sentezlenmistir. Daha sonra sentezlenen bis-indoller Vilsmeier Haack formilleme reaksiyonu ile elektronca yoğun C3 ve C3' konumlarından formillenmiştir. Son aşamada ise formilasyon sonucu elde edilen bis-indol dialdahitler 1,4-diaminobutane ve 1,6-diaminohexane ile kondenzayon reaksiyonuna tabi tutulup hedeflenen makrohalkalı bis-indollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1).[5]



X :O, NH, NMe

Şekil 1: Makrohalkalı bis-indol sistemler

Kaynaklar :

1. Roberts M. F.; Wink M. *Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*; Plenum: London, 1998.
2. Von Nussbaum F. *Angew. Chem. Int. Ed., 42*, 3068-3071, 2003.
3. Pindur U., Lemster T. *Curr. Med. Chem., 8*, 1681-1698, 2001.
4. Gibbs T. J. K., Tomkinson N. C. O. *Org. Biomol. Chem., 3*, 4043-4045, 2005.
5. Sengul I., F., Wood K., Kumar N., Black D. St.C. *Tetrahedron*, 68, 9050-9055, 2012.

Yeni Arilsulfonil Hidrazon Türevlerinin Karbonik Anhidraz –I enzimi Üzerine İnhibisyon Etkileri

Ebru Erdoğdu[a], Gökhan Parlakgümüş[a], Ayla Balaban Gündüzalp[a], Ummuhan Özdemir Özmen[a], Neslihan Özbek [b]

[a]*Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Ankara*
[b]*Ahi Evran Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Kimya Bölümü, Kırşehir*

ebru.erdogdu@gazi.edu.tr

Hidrazin ve hidrazon türevleri antibakteriyel, anti-inflamatuar, stostatik ve karbonik anhidraz inhibitör etkileri gibi birçok farmokolojik uygulama alanlarına sahiptir[1]. Karbonik anhidrazın (CA) çeşitli izoenzimleri (CAI, CAII; CAIII…..gibi) farklı şekillerde dokularda dağılmıştır ve bunlardan CA I eritrositlerde bol miktarda bulunmaktadır. Karbonik anhidrazın en güçlü organik inhibitörleri $R\text{-}SO_2\text{-}NH_2$ yapısına sahip aromatik ve heteroaromatik sülfonamitlerdir [2]. Yapılan çalışmalar bu bileşiklerin göz tansiyonu (glaucoma) hastalığında karbonik anhidraz inhibitörü olarak kullanıldığı bilinmektedir[3]. 5-metil-2-hidroksiasetofenonetansulfonilhidrazon (5mafesh) ve Ni(II), Co(II) komplekslerinin karbonik anhidraz II (CA II) enzimi üzerine inhibisyon etkisi daha önce tarafımızdan incelendi[3]. Bu çalışmada, aril sülfonil hidrazon türevleri olan 3,5-ditersiyerbutilsalisilaldehit metansülfonil hidrazon (3,5-tbsalmsh), 5-tersiyerbutilsalisilaldehitmetansülfonilhidrazon (5-tbsalmsh), 5-bromo salisilaldehit metansülfonilhidrazon (5-brsalmsh) sentezlendi ve yapıları LC-MS, 1H-NMR, 13C-NMR, FT-IR teknikleri ile aydınlatıldı. Ayrıca bu inhibitörlerin dört farklı derişimde (10-2, 10-3,10-4, 10-5M) karbonik anhidraz (CAI) enzimi üzerindeki inhibisyon etkileri incelendi. Yapılan çalışmalar sonucunda aril sülfonilhidrazon inhibitörlerinin derişimi arttıkça enzimi inhibe etme özelliğinin arttığı tespit edildi. 5-tersiyer butil salisilaldehitmetansülfanilhidrazonun (5tbsalmsh) zamana karşı enzim inhibisyon etkisi aşağıdaki şekilde verilmiştir.

Kaynaklar:

1. Keefe G.P. *Canadian Veterinary Journal*, 38, 429,1997.
2. Özdemir Ü., Güvenç P., Şahin E., Hamurcu F. *Inorg. Chim. Acta*,. 362, 2613, 2009.
3. Scozzafava A., Mastrolorenzo A., Spuran CT. *Expert Opinion on Therapeutic Patent*, 14, 667, 2004.

Yeni Açil Tiyoüre Bileşiklerinin Karaciğer Hücre Hatlarında Antikanser Aktivite Çalışmaları

İrfan Koca[a], Yusuf Tutar[b], Aykut Özgür[c], Kübra A. Coşkun[c]

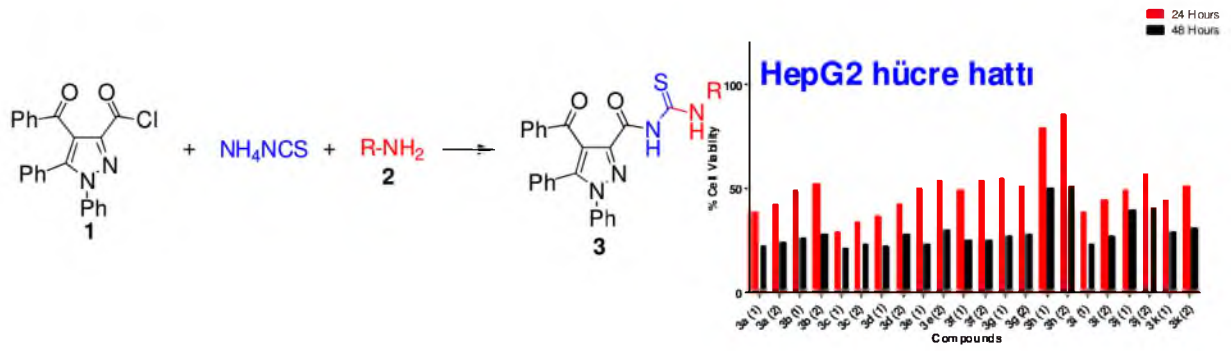
[a]*Bozok Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya ABD. Yozgat, Türkiye.*

[b]*Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD. Sivas, Türkiye.*

[c] *Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Müh. ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Böl. Tokat, Türkiye*

irfan.koca@bozok.edu.tr

Primer karaciğer kanseri, tüm dünyada en sık görülen tümörlerden biridir. ABD´de az görülmesine karşılık Asya ve Afrika´da çok sık görülür. Tedavisi için sayısız kemoterapotik madde geliştirilmiş ve kullanılmış olmasına rağmen, tümör hücrelerine karşı gelişen direnç, bu hücrelerin yok edilmelerini çok zorlaştırır ve bu sebeple çoğu hastalığın tamamen ortadan kaldırılması mümkün olmamaktadır. Buna rağmen, ilaca dayalı tedavi yaklaşımları, hala en çok uygulanan yöntemleri oluşturmaktadır. [1]



Bu çalışmada, pirazol-3-asit klorüründen[2] yeni pirazolil açil tiyoüre türevi bileşikler elde edilmiştir Sentezlenen pirazolil açil tiyoüre bileşiklerinin yapıları elementel analiz, -IR, -NMR, teknikleriyle karakterize edilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin HepG2 karaciğer kanseri hücre hatlarında anti kanser etkileri değerlendirilmiştir. Böylelikle karaciğer kanseri tedavisinde etkili bir terapötik ajan geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Bileşiklerin anti kanser etkileri XTT metodu, proliferasyon ölçümü prosedürü ve Xcelligence (Gerçek zamanlı hücre sayım cihazı) ile belirlenmiştir.[3] Hücre kültürü çalışmaları göstermiştir ki, sentezlenen pirazolil açil tiyoüre bileşikleri karaciğer kanseri ilaçları için güçlü adaylar olarak önerilebilir.

Kaynaklar:

1. Wolf M.E., Burger's Medicinal Chemistry Part II, 4th Ed., John Wiley And Sons, New York, 2-45, 1979.
2. Akçamur Y., et. al. *Monat Chem*, 117, 231-245, 1986.
3. Urcan A., et. al. *Dental Materials* 26, 51-58, 2010.

Brokoli Ekstraktının Kalay Klorür Toksisitesi Üzerine Anti Toksik Etkisinin Araştırılması

Betül Çekiç[a], Fazilet Zümrüt Biber Müftüler[a], Ayfer Yurt Kılçar[a], Necati Günay[b], Serhan Sakarya[b], Perihan Ünak[a]

[a] *Ege Üniversitesi, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Bornova, İzmir*
[b] *Adnan MenderesÜniversitesi, ADUBILTEM, Aydın*

fazilet.zumrut.biber@ege.edu.tr

Halk arasında sıklıkla tüketilen sebzelerden biri de brokolidir. Brokoli (Brassica oleracea Italica), turpgiller (Brassicaceae) familyasında bulunan, glukosinolatları, fenolleri, antioksidantları ve temel besin minerallerini de içeren oldukça zengin besin kaynağı olan bir sebzedir. Ancak bitkilerle ilgili olarak biyolojik ve yan etkiler, kimyasal içerik ve özellikle teknesyum-99m (^{99m}Tc) radyofarmasötikleriyle etkileşimleri tam olarak bilinmeden bir tüketim söz konusudur.

Nükleer Tıpta en çok kullanılan radyonüklidlerden biri ^{99m}Tc'dur. ^{99m}Tc içeren radyofarmasötikler bir indirgen ajan varlığında hazırlanmaktadır. Bu amaçla en çok kullanılan indirgeyicilerden biri de kalay klorür ($SnCl_2$)'dür.

Ancak literatürde kalay iyonlarının ve oluşturduğu bileşenlerin laboratuar hayvanlarının santral sinir sisteminde uyarılma ve sonrasında depresyona sebep olma, motor sinir terminallerinde kalsiyum akışında azalma, oral mukozada irritasyon gibi birçok biyolojik etki yer almaktadır[1]. Ayrıca kalay klorürün ($SnCl_2$) sitotoksik ve genotoksik etkilerinden dolayı E.coli suşlarında ölüme sebep olduğu birçok araştırmacı tarafından belirtilmektedir[2,3]. $SnCl_2$'ün hücresel boyutta DNA'yı direk ya da indirek olarak etkilediği, serbest radikallerin oluşumuna sebep olduğu, toksik etkilere yol açtığı bilinmektedir[4]. Özellikle son yıllarda E.coli'ler üzerinde çeşitli bitkisel ekstraktların, farklı kimyasalların ve ilaçların $SnCl_2$'ün bu etkilerini değiştirdiklerine dair birçok çalışma yapılmıştır[2,4].

Bu amaçla bu çalışmada E.coli bakterileri varlığında brokoli ekstraktının $SnCl_2$'ün toksik etkisine karşı koruyucu etkisi araştırılmıştır. Yapılan *in vitro* çalışmalara dair tüm bulgular brokoli ekstraktının $SnCl_2$'nin toksik etkisine karşı, doza bağımlı bir koruyucu etkisinin olduğunu göstermiştir. ^{99m}Tc radyofarmasötiklerinin uygulandığı hastalarda kalay klorürün hasta üzerindeki toksisitesini azaltmada, brokoli tüketiminin yeni koruyucu bir strateji olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. Guedes AP., Cardosoc V.N., Mattosa J.C.P.D., Dantasa F.J.S., Matosa V.C., Silvaa J.C.F., Bezerraa R.J.A.C., Caldeira-de-Araujoa A. *Nucl. Med. Biol.* 33, 915–921, 2006.
2. Agostinho R.T., Santos-Filho S.D., Fonseca A.S., Missailidis S., Bernardo-Filho M. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 51, 157-162, 2008.
3. Pungartnik C., Viaua C., Picada J., Caldeira-de-Araujo A., Henriques J.A.P., Brendel M. *Mutat. Res.* 583, 146–157, 2005.
4. Soares S.F., Brito L.C., Souza D.E., Bernardo L.C., Oliveira J.F., Bernardo-Filho M., *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res.* A569, 505–508, 2006.

İlaç Hammaddesi Olarak Kullanılması Amacıyla Sentezlenen Fenolik Schiff Bazlarının Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması

Devrim Özöğüt[a], Nihal Doğan[b], Ünsal Erkal[a], Ceyda Usta[a], Özge Pekmez[a], Oğuzhan Özkarayaka[a]

[a]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 26480, Eskişehir*
[b]*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Bölümü, 26480, Eskişehir*

e-mail: dozogut@ogu.edu.tr

Schiff bazları ve kompleksleri; antifungal, antibakteriyel, analjezik, antiviral, antikanser, anti-inflammatuar, anti-HIV, antioksidan ve antipretik özellikleri olan biyolojik aktif maddeler olarak gösterilirler[1]. Bu bilgi ışığında, üç fenolik Schiff bazı;

1-(*N*-naftiliminometil)-4-dimetil amino benzen (1),

1-(*N*-4-karboksifeniliminometil)-5-kloro-2-fenol (2),

1-(N-feniliminometil)-2-fenol(3)

ESOGU araştırma laboratuvarında sentezlenmiştir. Naftolik schiff bazlarının **(1,2,3)** yapıları ve spektroskopik özellikleri IR, UV, spektrumları ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen Schiff bazlarının **(1,2,3)** antimikrobiyal aktiviteleri *Escherichia coli ATCC 25922(**a**), Stafilococcus aureus ATCC29213(**b**), ve Candida albicans ATCC 60193(**c**)* standart şuş numaralı mikroorganizmalara karşı test edilmiştir**.** Sentezlenen Schiff bazlarının **(1,2,3)** antimikrobiyal aktiviteleri *Escherichia coli ATCC 25922(**a**), Stafilococcus aureus ATCC29213(**b**), ve Candida albicans ATCC 60193(**c**)* standart şuş numaralı mikroorganizmalara karşı test edilmiştir.**(1)** nolu bileşiğin sadece antibakteriyel*(**a,b**))*etkisi bulunmasına karşın, **(2)** nolu bileşiğin ne antibakteriyel*(**a,b**)* nede antifungal*(**c**)* aktivitesi bulunamamış **(3)** nolu bileşiğin ise test mikroorganizmalarına karşı antibakteriyel*(**a,b**)* ve antifungal*(**c**)* etkisi bulunmuştur . Sentezlenen Schiff bazlarının **(1,2,3)**; yukarıda sözü edilen diğer aktiviteleri de araştırılacaktır.

Kaynaklar:

1. Kumar S., Dhar D.N., and Saxena P.N. *J. Sci. Ind. Res.*, 68, 181-187, 2009.

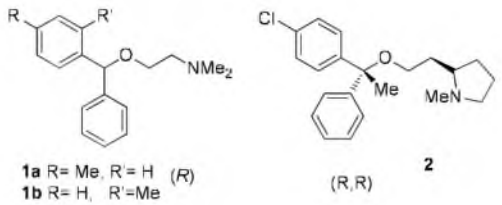
Kinazolinol Sentezi ve Aldehitlere Enantiyoseçici Fenil Boronikasit Katılması Reaksiyonlarındaki Uygulamaları

İdris Karakaya[a,b], Şemistan Karabuğa[c], Ramazan Altundaş[b], Sabri Ulukanlı[a]

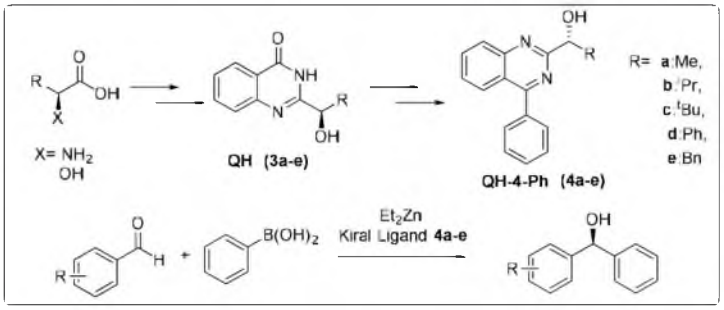
[a] *Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü. Karacaoğlan Kampus, 80000 Osmaniye*
[b] *Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Böülümü, 25240 Erzurum*
[c] *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 46100 Kahramanmaraş*

ikarakaya@osmaniye.edu.tr

Diarilmetanoller antihistamik, antiaritmik, diüretik, antidepresan, laksatif, lokal anestetik ve antikolinerjik gibi özellikleri de içeren fizyolojik özelliklere sahip çok sayıda bileşiğin başlangıç maddelerdir [1]. Örneğin difenhidramin türevi olan orphenadrine **1a** ve neobenodine **1b** antikolinerjik aktivite gibi antihistamik özellik göstermektedir. Clemastine **2** alerjik hastalık tedavilerinde kullanılmaktadır[2].



Kinozolinonların (QH(3a-e)) sentezi α-hidroksi asit ve α-aminoasitlerden 4 kademede yüksek verimlerle elde edilmektedir. Kinazolinonların bir seri reaksiyonu sonucunda enantiyosaf olarak 4 posizyonunda fenil grubu ihtiva eden kinazolinol (QH-4-Ph(4a-e)) sentezi gerçekleştirildi. Karakterizasyonları yapılan ve optikçe saf olduklarına karar verilen kinazolinoller 4-metilbenzaldehid'e katalitik enantiyoseçici fenil boronikasit katılma reaksiyonunda test edildi ve en iyi seçiciliği %77 ee ve %95 verimle 4c ligandmın verdiği gözlendi. Reaksiyon şartlarının optimizasyonu sonucunda diğer aromatik aldehitlere katılma reaksiyonları sonucu %94'e varan bir enantiomerik aşırılıkla ve %98'e varan verimler ile fenilarilkarbinollerin sentezi gerçekleştirilmiştir.



Kaynaklar:

1. Paixão M .W., Braga A. L. and Lüdtk D.S. *J. Braz. Chem. Soc.*, 19, 813-830, 2008.
2. Ito K., Tomitaa Y., and Katsuki T. *Tetrahedron Lett.*, 46, 6083–6086,2005.

HPLC Yöntemiyle Farmasötik Preparatlarda Klopidogrel Etkin Maddesinin Miktar Tayini

Ömer Faruk KOÇAK, Mehmet Emrah YAMAN, Yücel KADIOĞLU, Onur ŞENOL

Atatürk Üniversitesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, 25240 Erzurum-Türkiye

emrahyaman@atauni.edu.tr

Klopidogrel [(S)-α-(2-klorofenil) 6,7-dihidrotiyeno [3,2-c] piridin 5(4H) asetik asit metil ester hidrojen sülfat] tiklopidin isimli etkin maddenin kimyasal olarak değişikliğe uğratılması sonucu elde edilen ve aterotrombotik olayların azaltılmasında, miyokard enfarktus, inme ve kardiovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan bir etkin maddedir. [1,2]

Bu çalışmada, farmasötik preparatlarda klopidogrel etkin maddesinin miktar tayini için yeni bir analitik yöntemin geliştirip geçerlilik testlerinin yapılması amaçlanmıştır. Bunun için klopidogrel etkin maddesi içeren bir seri standart çözelti metanol içerisinde hazırlandı. Yapılan optimizasyon çalışmalarında, C_{18} (250x4.6 mm, 5µm) kolon, . metanol : asetonitril:deiyonize su (45:45:10, h/h/h) den oluşan hareketli faz, 0.9 mL/dk akış hızı, 10 µL enjeksiyon hacmi ve 230 nm dalga boyu çalışma parametreleri olarak belirlendi. Geliştirilen yöntemde iç standart olarak meloksikam kullanıldı. Yöntemin doğrusal olduğu derişim aralığında (0.25-30 µg/mL) klopidogrel maddesinin derişimine karşılık klopidogrel pik alanının iç standart pik alanına oranı grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrisi elde edildi. Kalibrasyon eğrisinin regresyon analizinden, regresyon doğrusunun denklemi y= 0,1331x – 0,0251 (y: clopidogrel pik alanı ile IS pik alan oranı, x: kopidogrel derişimi); korelasyon katsayısı (r) 0,9999, yöntemin gözlenebilme sınırı (LOD) değeri 0,09 µg/mL ve miktar tayin alt sınırı 0,25 µg/mL olarak belirlendi. Güniçi ve günler arası kesinlik belirlenmesinde bağıl standart sapma (%BSS) ve doğruluk belirlenmesinde bağıl hata (%BH) değerleri % 4,0'den küçük olarak tespit edildi.

Yöntemin uygulaması klopidogrel etkin maddesini içeren üç farklı farmasötik preparatta (Karum, Plavix ve Atervix) klopidogrel miktar tayini yapılarak gerçekleştirildi. Yöntemin farmasötik preparattan analitik geri kazanım değeri % 99.9 olarak belirlendi. Sonuç olarak; HPLC yöntemi hızlı doğru, kesin ve duyarlı olduğundan dolayı ilaç endüstrisinde kalite kontrol çalışmalarında başarıyla kullanılabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. Moshfegh K., Redondo M., Julmy F., Wuillemin Wa., Gebauer Mu., Haeberli A., Meyer Bj. *Journal of the American College of Cardiology*, 36, 699-705, 2000.
2. Savi P., Nurden P., Nurden A.T., Levy-Toledano S., Herbert J.M. *Platelets*, 9, 251-255, 1998.

Biyolojik Aktivite Gösterebilecek İzoksazol Substitue Trisiklik İmidlerin Sentezi ve Antioksidan Aktiviteleri

İrem Kulu[2], Melek Gül[1], Aysegül Peksel[2], Nüket Öcal[2]

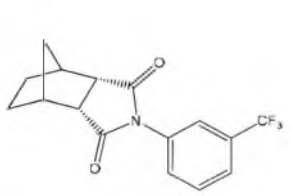
[1] *Amasya Üniversitesi, Fen-Ed. Fakültesi, Kimya Bölümü TR-05100, Amasya, Türkiye*

[2]*YıldızTeknik Üniversitesi, Fen-Ed. Fakültesi, Kimya Bölümü,Davutpaşa Yerleşkesi, 34210 Esenler-İstanbul*

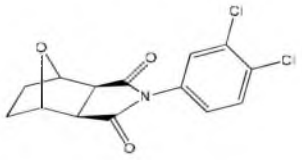
iremkulu@hotmail.com

İmid fonksiyonu içeren yapılar, gösterdikleri çok çeşitli biyolojik özelliklerden dolayı biyoaktif bileşikler içerisinde önemli bir sınıfı oluştururlar. Yapılan kaynak araştırmalarında, özellikle azot atomunda substitüent içeren halkalı yapıdaki imid türevlerinin farmasötik alanda yaygın kullanımlarına rastlanılmıştır. Örneğin, *N*-substitüe maleimid bileşiklerinin antifungal, antimikrobiyal aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir [1].

Salvati ve arkadaşları [2,3] tarafından prostat kanseri üzerine yapılan araştırmalarda, sentezledikleri imid bileşiklerinin (**I-II**) androjen hormonu reseptörlerine karşı antagonist etki gösterdikleri bulunmuştur.



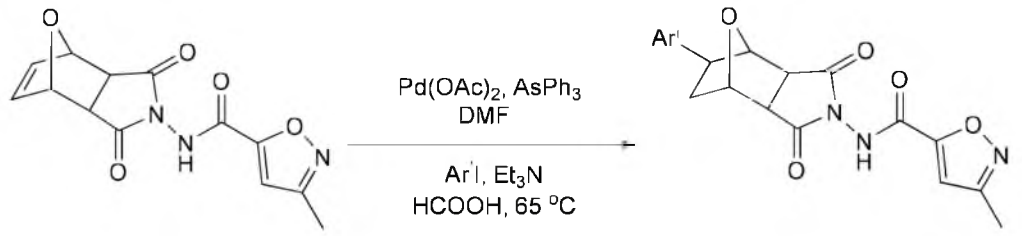
I



II

Epibatidin bileşiğinin alzheimer, parkinson, diskinesias, tourette sendromu, şizofreni, dikkat eksikliği bozukluğu ve anksiyete gibi merkezi sinir sistemi hastalıklarındaki etkisi önemlidir [4] .Önemli bir epibatidin analoğu ise epiboksidindir [5]. Epiboksidin ABT-418 ve nikotindeki piridin halkasının metilizoksazol halkasıyla değiştirilmesiyle dizayn edilmiştir.

Bu çalışmada epiboksidinin yapısındaki metilizoksazol halkası bisiklik imid yapısıyla modifiye edilip ve yüksek biyolojik aktiviteye sahip olabileceği düşünülen N-[(3-metilizoksazol-5-karbonil)amino]-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*ekzo*,3-*ekzo*-dikarboksimid bileşiği sentezlendi. Çalışmanın devamında ise hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle yeni C-C bağı oluşumunu sağlayan indirgen Heck reaksiyonu kullanılarak çeşitli aril iyodürler ile maddemizin analogları sentezlendi ve yapıları analiz edildi.



En son aşamada ise yeni sentezlenen bileşiklerin antioksidan özellikleri ve radikal giderici etkileri araştırıldı. Sentezlenen bileşiklerin serbest radikal (DPPH) , indirgeme gücü ile ferröz iyon şelatlama aktiviteleri test edildi. Sonuçlar, butillenmiş hidroksitoluen (BHT), butillenmiş hidroksianisol (BHA), Troloks ve α-tokoferol gibi sentetik ve doğal antioksidanlar ile karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre, yeni sentezlenen bileşikler çeşitli sistemlere karşı antioksidan aktivite gösterdi. Bu bileşikler radikallere karşı etkili bileşiklerdir ve sentetik antioksidan kaynağı olarak kullanılabilir.

Kaynaklar:

1. Zentz F., Valla A., Le Guillou R., Labia R., Mathot A., ve Sirot D. *Farmaco*, 57: 421-422, 2002.
2. Salvati M. E., Balog A., Shan W., Wei D. D., Pickering D., Attar R. M., Geng J., Rizzo C. A., Hunt J. T., Gottardis M. M., Weinmann R., Krystek S. R., Sack J., An Y., ve Kish K. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15(2): 271-276, 2005.
3. Salvati M. E., Balog A., Shan W., Rampulla R., Giese S., Mitt T., Furch J. A., Vite G. D., Attar R. M., Jure-Kunkel M., Geng J., Rizzo C. A., Gottardis M. M., Krystek S. R., Gougoutas J., Galella M. A., Obermeier M., Fura A., ve Chandrasena G. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18: 1910-1915, 2008.
4. Wei Z-L., George C., ve Kozikowski A. P. *Tetrahedron Letters*, 44: 3847-3850, 2003.
5. Qian C., Li, T., Shen T. Y., Libertine-Garahan L., Eckman J., Biftu T.*European Journal of Pharmacology*, 250: R13-R14, 1993.

^{131}I-işaretli Nikel (II) Klorofil Bazlı Fotosentizerin Sentezi ve Biyopotansiyelinin İncelenmesi

Özge Er[a], Kasım Ocakoğlu[b], Fatma Yurt Lambrecht[a]

[a]*Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar, Anabilim Dalı, Bornova, İzmir*

[b]*Mersin Üniversites, İleri Teknoloji Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Çiftlikköy Kampüsü Teknopark, Mezitli, Mersin*

ftmyurt@gmail.com

Günümüzde kanser tedavisinde cerrahi girişim, kemoterapi ve radyoterapi olmak üzere yaygın olarak kullanılan üç ana yöntem vardır. Ameliyat, kemoterapi ve radyoterapiye destek olarak, bağışıklık sistemini, kanserle savaşma yönünde destekleyici ilaç (immunoterapi) ve hormon tedavileri de yapılmaktadır. Her üç yöntemde de kanserin tekrarlama riski oldukça yüksektir[1]. Bu yöntemlere alternatif olabilecek, yan etkisi bunlara kıyasla yok denecek kadar az olan fotodinamik terapi (PDT) çoğu ülkede sağlık kurumu tarafından birçok kanser türünün tedavisi için onaylanmıştır. Fotodinamik terapi, hadef dokularda lokalize olmuş fotoduyarlı materyallerin (fotosensitizer) görünür ışığa maruz bırakılması prensibine dayanır[2]. Günümüzde, fotosensitizerler radyonüklidlerle işaretlenerek tümör görüntülemede ve terapide kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, merkezinde Ni metali bulunan klorofil türevi bir fotosensitizer ^{131}I ile işaretlendi. Fotosensitizerin ^{131}I ile işaretlenmesinin optimum koşulları belirlendikten sonra *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar yapıldı. Ni metali içeren fotosensitizer ^{131}I ile iyodojen metodu kullanılarak işaretlendi. Yükselgen ajan miktarı, pH ve reaksiyon süresi gibi parametrelerin optimizasyonu gerçekleştirildi. Kalite kontroller, radyo ince tabaka kromotografisi (RTLC) ve kağıt elektroforezi metodu kullanılarak gerçekleştirildi. Optimizasyon koşulları belirlendikten sonra dişi Albino Wistar sıçanlar üzerinde yapılan biyodağılım çalışmalarıyla radyoişaretli fotosensitizerin biyolojik potansiyeli belirlendi.

Optimizasyon koşullarında radyoişaretleme verimi % 91.4±6.6 olarak belirlendi. Biyodağılım çalışmaları sonucunda, radyoişaretli fotosensitizerin karaciğer, dalak ve ovarydeki tutulumların ilk 30 dakikada maksimuma ulaştığı gözlendi. Zamanla bu tutulumların düştüğü ve radyoişaretli bileşiğin ürüneri yolla atıldığı tesbit edildi. Elde edilen sonuçlar; radyoişaretli fotosensitizerin, ovary tümörü görüntülenmesinde bir ajan olarak kullanılabilmesi konusunda ümit verici olduğu görüldü.

Kaynaklar:

1. Calin M. A., Parasca S. V. *J. Optoelectronics Avdan.Mater.*, 8, 1173-1179, 2006.

2. Pandey R. K., Goswami L. N., Chen Y., Gryshuk A., Missert J. R., Oseroff Aç, Dougherty T. *J. Lasers Surgery Med.*, 38, 445-467, 2006.

İsoindol Birimi İçeren Kalkon Türevi Bileşiklerin Antibakteriyel Aktivitesinin Belirlenmesi

Demet Erdönmez[1],N. Selcen Bayramcı[2],Kübra Erkan[1], Fatih Ertürk[3],M. Burcu Gürdere[3], Necdet Sağlam[4],Mustafa Ceylan[3],Yakup Budak[3]

[1] *H.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji/Biyoteknoloji Beytepe-ANKARA*

[2] *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Biyomühendislik Bölümü TOKAT*

[3] *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü-TOKAT*

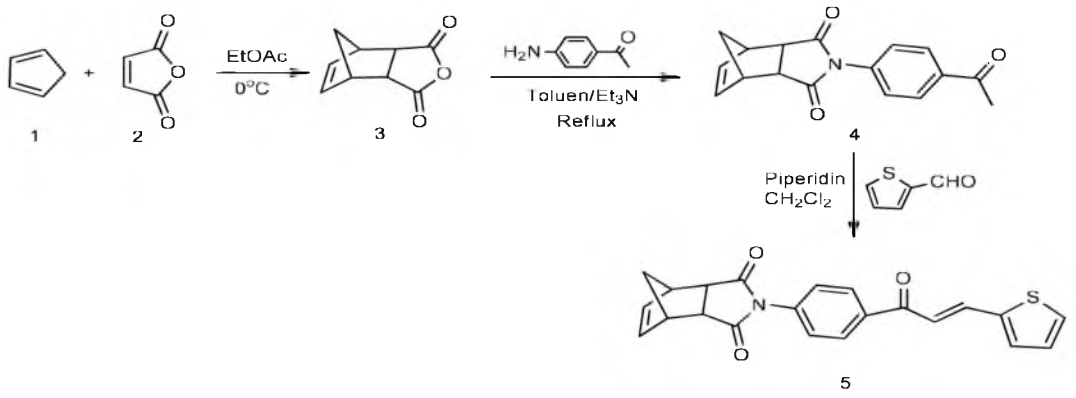
[4] *H.Ü.Fen Bilimleri Enstitüsü Nanotıp ve Nanoteknoloji ABD Beytepe-ANKARA*

demet.erdonmez@hacettepe.edu.tr

Antibakteriyel ajanlar tıp başta olmak üzere çok farklı kullanım alanlarına sahiptir. Özellikle tıbbi öneme sahip patojen bakterilerin çoğunluğu, ölümcül olabilmekte ve antibakteriyel ajanlara karşı direnç mekanizması geliştirebilmektedir. Günümüzde söz konusu patojen bakterilere karşı etkili olabilecek antibakteriyel ajanların üretilmesiyle ilgili araştırmalar oldukça yoğunluk kazanmıştır.

Çalışmamızda siklopentadien(**1**) ve maleik anhidrit(**2**) kullanılarak sentezlenen, isoindol birimi içeren kalkon türevi (**3**), (**4**) nolu ara ürünler ve;(3aR,4R,7S,7aS)-2-(4-((E)-3-(thiophen-2-yl)acryloyl)phenyl)hexahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3(2H)-dione(**5**)' molekülünün, bazı bakteri türlerinde Agar ve Disk Difüzyon testleri yapılarak örneğin; *B. subtilis 3610, S.aureus USA300, E.coli DH5α , P. aeruginosa PA01, A.tumefaciens A136, V. harveyi* BAA-1116, *K. pneumonia (ATCC* 13883) , *C. violaceum 12472, S. typhi, B. thuringiensis, B. megaterium, P. aeruginosa PA14, A. baumannii (ATCC* 19606)*'ye* antibakteriyel etkisi incelenmiş, bu bileşiklerin MIC değerleri belirlenmiştir.

Çalışmalarda,isoindol bileşikler arasında en aktif olanının (3aR,4S,7R,7aS)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoisobenzofuran-1,3-dione (**3**)'un, bu bileşiğin türevi (3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-acetylphenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3(2H)-dione(**4**)'ün olduğu saptanmıştır(Şekil:1).Sentezlenen diğer bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi ise görülmemiştir.



Şekil:1Siklopentadien ve maleik anhidrit kullanılarak isoindol birimi içeren kalkon türevi 5 bileşiğinin sentezlenmesi [1-3]

Kaynaklar:

1. Schmart I. M., Knot-Tso M. E. *J. Chem. Ed.*, 81, 1633-1636, 2004.
2. Deng L., Liu, F., Wang H. *J. Heterocyclic Chem.*, 42, 13, 2005.
3. Budak Y., Ceylan M. *Chinese J. Chem.,* 27, 1575-1581, 2009.

İlaç Endüstrisinde Sülfosalisilik Asit ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi

Eda Sınırtaş, Meltem İşleyen, Gülin Selda Pozan Soylu

İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, 34320, İstanbul, Türkiye

edasinirtasiu@gmail.com

Sülfosalisilik asit (SSA), toksit ve biyolojik olmayan (bakterilerle parçalanamayan) bir bileşik olup sentetik boya, yüzey aktif madde ve ilaç yapımında (özellikle antibiyotik olarak) kullanılan bir ara maddedir [1] . SSA, humik maddeler (molekül ağırlığı yüksek dayanıklı madde) içinde kompleks fonksiyonel grupları temsil eder ve doğal asitlerin fotokimyasal özelliklerini incelemek için bir model oluşturur [2].

SSA başka türevleri ile karşılaştırıldığında suda çözünürlüğü daha iyi olduğundan bir çok alanda (biyokimyasal analizlerde protein tanımlamada) kullanılabilmektedir. Ayrıca, birçok geçici metal iyonları ile koordinat bağları oluşturabilen önemli bir şelat ajanıdır. Özellikle, metal iyonlarını maskeleme ajanı ve adsorbent madde olarak oldukça tercih edilir.

Bu çalışmada Sülfosalisilik asit'in toksit özelliği dikkate alınarak, özellikle ilaç endüstrisinde atık sularda giderilmesi amaçlanmıştır. SSA'nın, UV ve halojen ışık altında bazı metal oksit katkılı (TiO_2, ZnO, SiO_2, ZrO_2) katalizörler kullanılarak fotooksidasyonu gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan katalizörlerin yapıları XRD, FT-IR, BET, SEM ve ayrca DRS analizi ile aydınlatılmıştır.

Çalışma sonucunda, nano yapıda sentezlenmiş ZrO_2 katalizörü ile daha hızlı bir fotokatalitik bozunma gerçekleşmiştir.

Kaynaklar:

1. Zhang J., Yan Q., Liu J., Lu X., Zhu Y., Wang J., Wang S. *Journal of Luminescence*, 134, 747–753, 2013.
2. Pozdnyakov I. P., Plyusnin V. F., Grivin V. P., Vorobyev D. Y., Bazhin N. M., Vauthey E. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry,* 181, 37–43, 2006.

Pantaprozol İlaç Aktif Maddesinin Çapraz Bağlı Biyopolimer Kullanılarak Salım Kinetiğinin İncelenmesi

Sibel Aydoğan, Sıla M. Alp, Sinem Karademir, Ayşe Z.Aroğuz

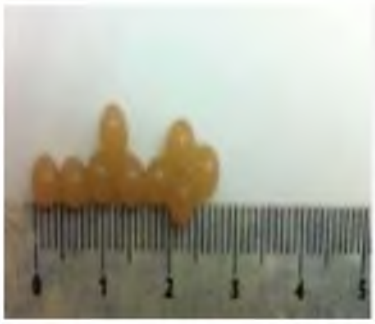
İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü,34320 Avcılar, İstanbul, Turkey

aydogansibel@hotmail.com.tr

İlaç taşıma sistemleri ilacın doğru yerde,doğru dozda ve istenilen zamanda salımını sağlayan sistemler olup biyoyumlu veya biyobozulur şekilde oluşturulmaktadır. Bu tür sistemler üzerinde yapılan çalışmalarda son yıllarda yoğun bir artış gözlenmektedir. Günümüzde ilaç yükleme ve salım sistemleri, ilacın vücutta emilimi zararsız olan toksik olmayan doğal veya sentetik polimerlerden yapılmaktadır. Mekanik özellik, ısıl kararlılık, baktesisit aktivite gibi özellikleri arttırması nedeniyle Polimer/kilden oluşan kompozit yapılar saf polimerlere kıyasla tercih edilmektedirler. Özellikle pH, sıcaklık, elektirik akımı gibi dış etkilerin değişimine duyarlı olması nedeniyle bu tür sistemlerde kullanılmak üzere biyo-uyumlu polimer olarak Kitosan ilgi çekmektedir.

Bu çalışmada ilaç yükleme ve salım sistemi olarak kitosan-g- poliakrilikasit (PAA)/ sepiolit küreler hazırlanmıştır. Hazırlanan kürelerin kontrollü ilaç taşıma davranışları model ilaç olarak pantaprozol ilaç aktif maddesi kullanılarak incelenmiştir. Çalışmanın temel amacı CTS-g-PAA hidrojel şişme oranını azaltarak, ilaç salım zamanı üzerindeki etkisini incelemektir.





Bu amaçla hazırlanan küreler pH=2.0, 4.0, 6.0, 9.0 ve 12.0 olan çözeltilerdeki şişme davranışları incelenmiştir. Şişme oranı kil oranıyla arttığı görülmüştür. Düşük kil oranlarında maksimum şişme pH= 4.0 de görülürken daha yüksek kil oranlarında maksimum şişme pH 6.0'da bulunmuştur. Bazik ortamda ise şişme oranında azalma gözlenmiştir.

Kaynaklar:

1. Qin Wang, Junping Zhang, Aiqin Wang, *Carbohydrate Polymers* 78, 731–737, 2009.
2. Junping Zhang, Qin Wang, Aiqin Wanga, *Carbohydrate Polymers* 68 367–374, 2007.

Pantoprazol İlaç Aktif Maddesinin Çapraz Bağlı Biyopolimer Kullanılarak Salım Kinetiğinin İncelenmesi

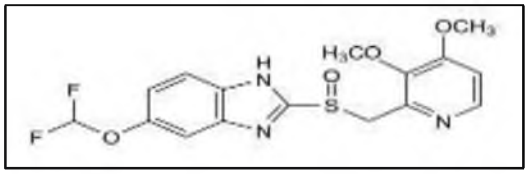
Öyküm Kırık, Figen Okyar, Ayşe Z. Aroğuz

İstanbul Üniversites,i Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, İSTANBUL

aroguz@istanbul.edu.tr

İkili polimer karışımlarının bir çapraz bağlayıcı ortamında hazırlanarak, ilaç yükleme/salım uygulamalarında kullanılması son yıllarda önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Polimer hidrojellerin şişme davranışlarına bakılarak jeller ile ilgili ilaç yükleme, ilaç salım, adsorpsiyon; gibi bazı özellikleri geliştirilmiştir. [1-3]

Bu çalışmada; Pantoprazol, model ilaç aktif maddesi olarak kullanılmıştır. Bu ilaç, pariyetal hücrelerin sebep olduğu midede hidroklorik asit salgılanmasını engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Çalışmada Kitosan ve Polikaprolakton polimerlerinden çaprazbağlı ikili polimer karışımları hazırlanarak polimerik hidrojeller elde edilmiştir. Çaprazbağlayıcı olarak epiklorohidrin kullanılmıştır. Hazırlanan hidrojellerin değişik pH ortamlarında (1,2; 5,5 ve 7,4) şişme davranışları gözlenmiş ve şişme kabiliyeti hesaplanmıştır. pH 5,5 da yaklaşık 60 dakikada dengeye geldiği ve maksimum 2780 misli şişme oranına sahip olduğu bulunmuştur. pH 7,4' de ise daha uzun sürede (yaklaşık 2 saatte) maksimum şişme oranına ulaşmıştır ve homojen yapısını koruduğu görülmüştür. Hidrojelin pH 7,4' deki maksimum şişme oranı 740 misli olarak bulunmuştur. Ayrıca, Kitosan/ Polikaprolakton polimerleri ile hazırlanan hidrojellerden ilaç aktif madde salımı ve salım kinetiği incelenmiştir.



Pantoprazol ($C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$)

Kaynaklar:

1. Padmaja P. N., Vinitha S. M., Anil K.S., Harikrishna V. *Materials Research Bulletin* 47, 1379–1384, 2012.
2. Kenji N., Eiji N., Yohko A. *Journal of Controlled Release* 111, 309–315, 2006.
3. Dus˘an R., Branka Katus˘in-R. *Radiation Physics and Chemistry* 77, 288–344, 2008.

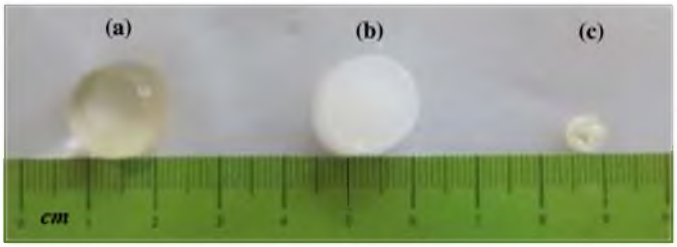
Preparation and Drug Release Behavior of 5-Fluorouracil Loaded Methylcellulose / Polycaprolactone Hydrogels for Cancer Therapy

Dariush Nikjoo, Shokat Sarmad, Ayse Zehra Aroguz

Faculty of Engineering, Department of Chemistry, Istanbul University, 34320 Avcilar, Istanbul, Turkey

Dariush.nikjoo@gmail.com

Methyl Cellulose (MC), a biodegradable polymer, is a modified type of cellulose being the most abundant biopolymer in nature. It is well known and of interest to be used as environmental friendly products, because of its large availability, low cost, and easy processability.[1] Poly(□-caprolactone) (PCL) is a partially crystalline, synthetic aliphatic polyester with low melting point and glass transition temperature, which can be processed by injection molding or extrusion. PCL also has good biocompatibility and degradability. PCL can be blended with other biodegradable polymers to produce new biodegradable materials with properties better than those of respective individual components.[2]



(a) Hydrogel, (b) Hydrogel after one week in distilled water, (c) dry hydrogel

In the present study, we prepared different composition of MC / PCL hydrogels. The optical view of synthesized MC / PCL (95/5) hydrogels are presented in Figure as an example. 5-Fluorouracil was used as model drug for release investigation. 5-Fluorouracil is a pyrimidine analog drug which is used in the treatment of cancer. The two polymer blends were crosslinked chemically with glutaraldehyde. We studied some factors that may have influence on the swelling and drug release of MC / PCL hydrogels such as the ratio of glutaraldehyde and the pH of the medium. The best swelling and drug release have been measured at pH=7.1 that is in accordance with extracellular medium of tumor and cancer tissue. [3]

References:

1. Park J. S. and Ruckenstein E. *Carbohyd. Polym.*, 46, 373–381, 2001.
2. Braganca F. C. and Rasa D. S. *Polym. Adv. Tech.*, 14, 669-675, 2003.
3. Rofstad E K, Mathiesen B, Kindem K and Galappathi K. *Cancer Res.*, 66, 6699–707, 2006.

İmidazol'ün Nanotanecik Yapıda Çeşitli Katalizöler Üzerinde Fotokimyasal Değişimi

Sedef Şişmanoğlu[a], Meltem İşleyen[b], Eda Sınırtaş[b], Gülin Selda Pozan Soylu[b]

Tuba Şişmanoğlu[a]

[a]*İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, 34320, İstanbul, Türkiye*

[b]*İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, 34320, İstanbul, Türkiye*

tusase3@gmail.com

Imidazol birçok önemli biyolojik moleküllerin içinde bulunmaktadır. Ayrıca, birçok ilaçın önemli bir parçası haline gelmiştir. Sentetik imidazollerin birçoğu fungisit ve antifungal antiprotozoal ve antihipertansif ilaçlarda mevcuttur. İmidazol, nikel iyonlarına bağlı proteinleri elüt etmesi ve bazı geçiş metalleri ile kompleks oluşturma özelliğine sahiptir. Deney hayvanları üzerinde oral ve rektal uygulamalar sonunda imidazol'ün kolayca emilir olduğu gözlenmiştir. Bu maddenin toksit etkisi göz önünde bulundurulduğunda atılımının daha da hızlandırılması için çeşitli çalışmalar yapılmıştır[1,2].

Bu çalışmada imidazol'ün toksit özelliği dikkate alınarak, özellikle ilaç endüstrisinde atık sularda giderilmesi amaçlanmıştır. Nano yapıda TiO_2 ve ZnO fotokatalizörleri sentezlenmiştir. Bozunma etkinliğini iyileştirmek amacıyla, TiO_2 ve ZnO üzerine nano yapıda hazırlanmış Fe_2O_3, CuO, NiO gibi etkin bazı geçiş elementleri ilave edilmiştir. Bu karışık oksitler, imidazol'ün, UV ışık altında fotokimyasal bozunma reaksiyonunda test edilmiştir. İmidazol değişim konsantrasyonu UV-vis spektrofotometre ile takip edilmiştir. Hazırlanan katalizörlerin yapıları XRD, FT-IR ve SEM ile aydınlatılmıştır. Çalışma sonucunda, CuO katklılı nano yapıda sentezlenmiş ZnO katalizörünün daha hızlı bir bozunma gerçekleştirdiği gözlenmiştir.

Kaynaklar:

1. Mercangöz A., Ayaz Tüylü B. Wang S. *Turk J. Biol.*, 24, 57-64, 2000.

2. http://en.wikipedia.org/wiki/Imidazole (27.02.2013)

Yüzey Kütle Spektrometresi Kullanılarak Bakteri Biyofilmleri Üzerine Antibiyotiklerin Etkisinin İncelenmesi

Gülşah UYGUR[a] ve Ayben KİLİSLİOĞLU[b]

[a]*University of Illinois at Chicago, Department of Chemistry, USA*

[b]*İ.Ü.Mühendislik Fakültesi,Kimya Bölümü,Avcılar/İstanbul*

ayben@istanbul.edu.tr

Bu çalışmada, HEAA maddesinin antibakteriyel özelliğini test etmek için, Enterococcus-faecalis kod adı ile V-583 bakterileri üzerinde çalışılmıştır. E.faecalis bakterileri birçok antibiyotik türüne karşı dirençli olup, insan sağlığı için büyük tehdit oluşturur. Ceftriaxone üçüncü jenerasyon bir cephalosporin grubu antibiotiktir. Diğer üçüncü jenerasyon grubu antibiyotikler gibi gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde etkilidir.

Bakteriler biyofilm denilen tabakalar halinde yetiştirildiklerinde, antibiyotiklere karşı daha fazla direnç kazanırlar. Bundan dolayı çalışmamızda E.faecalis biyofilm tabakaları ile çalışılmıştır.

Çalışmada HEAA maddesi, Ampicillin maddesi ile karşılaştırılmıştır. Deneysel sonuçlara göre, HEAA maddesinin Ampicilline göre E.faecalis biyofilm bakterileri üzerinde daha etkili olduğu saptanmıştır. HEAA maddesinin moleküler yapısı; MALDI-MS, MALDI-MS/MS ve LDPI-MS kütle spektrometresi yöntemleri ile analiz edilmiştir [1-4].

Kaynaklar:

1. Akhmetov, A., Moore, J., Gasper, G., Koin, P., Hanley I. 45, 137-145, 2010.

2. Gasper G.L., Carlson R., Akhmetov A., Moore J.F., and Hanley L. *Proteom (special issue on imaging MS)* 8 ,3816-3821, 2008.

3. Edirisinghe P.D., Crot C.A., Moore J.F., Calaway W.F., Pellin M.J., Schultz D.G. , Skinner-Nemec K.A., Giometti C.S., Kilislioglu A., and Hanley L. *Micro. & Microanal.*, 12, Supp. 2 1220CD-1221CD, 2006

4. The Pneumococcus edited by Elaine I. Tuomanen,Timothy J.Mitchell,Donald A.Morrison,Brian G.Spratt , ISBN 9781555812973, 2004.

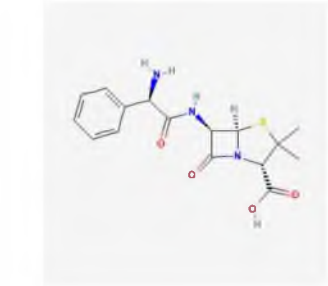
Poli(vinil alkol) / Sodyum Aljinat Mikroküreleden Ampisina Kontrollü Salım Kinetiği

Soner Aslan, Ali Tuna, Yasemin Kişmir, Selcan Karakuş, Burak Almas

İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü, İSTANBUL

selcan@istanbul.edu.tr

Bu çalışmada, antibiyotik ilaç aktif maddesi olan ve enfeksiyon hastalıkların iyileştirilmesinde kullanılan Ampisina'nın kontrollü ilaç salım kinetiği incelenmiştir. Poli(vinil alkol) / Sodyum Aljinat mikroküreler çapraz bağlayıcı epiklorohidrin kullanarak ikili polimerik karışımlardan sentezlenmiştir. Bu amaçla, ilacın vücuttaki dağılımını daha iyi sağlamak için polimerik mikroküreleden yeni ilaç salım sistemleri geliştirilmiştir. Çözünme tekniğine göre ağırlıkça 1/1 oranda hazırlanan Poli(vinil alkol) / Sodyum Aljinat mikroküreleinin içerdiği ilaç miktarları salımdan önce ve sonra olmak üzere UV-spektrofotometrik denemeler ile tayin edilmiştir. İlaç salım kinetiği mekanizmasının izlenmesi için; sıfırıncı dereceden kinetik ve birinci dereceden kinetik gibi farklı salım kinetik modelleri uygulanmıştır. Birinci dereceden kinetik modele uyduğu bulunmuştur. Ayrıca hazırlanan Poli(vinil alkol) / Sodyum Aljinat mikrokürenin kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılması amacıyla pH' a bağlı sulu ortamda şişme ve su tutma kabiliyeti incelenmiştir. Farklı pH'larda (1,2; 5,5 ve 7,4) salım çalışmaları yapılmış ve pH değeri ile ilaç salımın doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir. pH 7,4'de maksimum 1730 misli su tutma miktarı sahip olduğu bulunmuştur[1-2].



Ampisina

Kaynaklar:

1. Ayhan F., Özkan S. *Drug Delivery*, 14, 433-439, 2007.
2. Marco L.H.G., Yanmin Y., Patricia de G., Jiankang S., Valery V.K. *Magnetic Resonance Imaging,* 27, 7, 970-975, 2009.

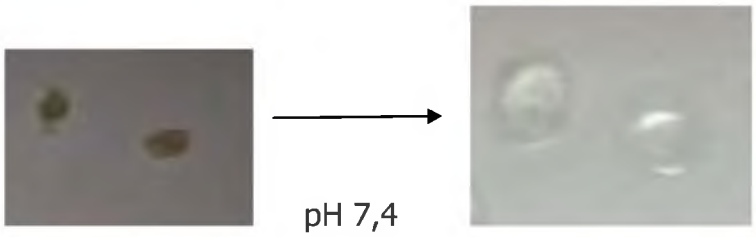
Üçlü Polimer Karışımlardan Sentezlenen Mikroküreleden Ampisina Kontrollü Salımı

Selcan Karakuş

İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü, İSTANBUL

selcan@istanbul.edu.tr

Ampisina, antibiyotik özelliği taşıyan ve enfeksiyon tedavisinde kullanılan penisilin türevi ilaçtır. Tedavide olumlu sonuçlar almak amacıyla organizmada istenilen dağılımı sağlamak için polimerik karışımların yeni ilaç salım sistemleri üzerinde çalışılmaktadır. Bu çalışmada, üçlü polimerik karışımlardan hazırlanan, çapraz bağlayıcı kullanarak sentezlenmiş mikroküreleden ilaç salım sistemleri geliştirilmiştir. Çalışmanın esası, etkili bir antibiyotik olan Ampisina ile Poli(etilen glikol) / Poli(vinil alkol) / Sodyum Aljinat Mikroküreleri kullanılmasıyla enfeksiyon hastalıkları tedavisine yönelik yeni ilaç salım sistemleri hazırlanmasını içermektedir. Çözünme tekniğine göre ağırlıkça 1:1:1 oranda hazırlanan Poli(etilen glikol) / Poli(vinil alkol) / Sodyum Aljinat Mikroküreleriinin içerdiği ilaç miktarları salım profili öncesi ve sonrası spektrofotometrik ölçümler ile tayin edilmiştir. İlaç salım sistemlerinin aydınlatılması için; sıfırıncı dereceden kinetik, birinci dereceden kinetik ve Peppas gibi farklı salım kinetik modelleri uygulanmıştır. Peppas kinetik modele uyduğu bulunmuştur. Ayrıca sentezlenen mikrokürenin kontrollü ilaç salımı sistemlerinde kullanılması amacıyla pH' a bağlı sıvı içerisindeki şişme ve su tutma kabiliyeti incelenmiştir. Salım çalışmaları pH (1,2; 5,5 ve 7,4) değişimine bağlı olarak çalışılmış ve pH arttıkça ilaç salımın arttığı gözlenmiştir. pH 7,4'de maksimum 2800 misli su tutma miktarına sahip olduğu bulunmuştur[1-2].



Poli(etilen glikol) / Poli(vinil alkol)/Sodyum Aljinat Mikroküreleri

Kaynaklar:

1. Xiujuan H., Yan X., Meidong L. *Carbohydrate Polymers*, 87, 1,790-798,2012.
2. Pornsak S., Jurairat N. *International Journal of Pharmaceutics*, 160, 2, 207-212, 1998.

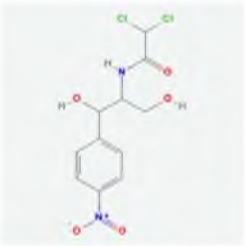
PEG/PVA/Aljinat Karışımlardan Sentezlenen Mikroküreler den İlaç Etken Madde Kontrollü Salımı Kinetiği

Selcan Karakuş

İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü, İSTANBUL

selcan@istanbul.edu.tr

Üçlü polimer karışımlarının çapraz bağlayıcılı ortamında çözünme metoduna göre sentezlenmesi ve ilaç yükleme/salım uygulamalarında kullanılması son yıllarda ilgi çekici bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu çalışmada; bazı antibiyotiklere direnç gösteren ve kloamfenikole hassas olduğu bilinen mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonlarda kullanılan Kemicetine Süksinat ilacı üzerinde çalışılmıştır. Poli(etilen glikol) (PEG), Poli(vinil alkol) (PVA) ve Aljinat gibi polimerler kullanılarak üçlü polimer karışımları hazırlanmıştır. Bu amaçla, Poli(etilen glikol), Poli(vinil alkol) ve Aljinat ağırlıkça 1:1:1 oranlarda alınarak çapraz bağlayıcı ortamında polimerik mikroküreler elde edilmiştir. Hazırlanan mikroküreler değişik pH ortamlarında (1,2; 5,5 ve 7,4) şişme davranışları gözlenmiş ve şişme kabiliyeti hesaplanmıştır. pH arttıkça ilaç salım kabiliyetinin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca; PEG/PVA/Aljinat karışımlardan sentezlenen mikroküre lerden Kemicetine Süksinat ilaç aktif maddesinin yükleme ve salım kinetiği araştırılmıştır. Bu amaçla sıfırıncı ve birinci dereceden kinetik, Higuchi, Korsmeyer-Peppas gibi değişik kinetik modelleri üzerinde çalışılmıştır [1-3].



Kemicetine Süksinat

Kaynaklar:

1. Murata Y., Sasaki N., Miyamoto E., Kawashima S. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 2, 221-226, 2000.
2. Shu X.Z., Zhu K.J. *International Journal of Pharmaceutics*, 201, 1, 51-58, 2000.
3. Peppas N.A., Brazel C.S. *European Journal of Pharmaceutics and Bioharmaceutics*, 49,47-58, 2000.

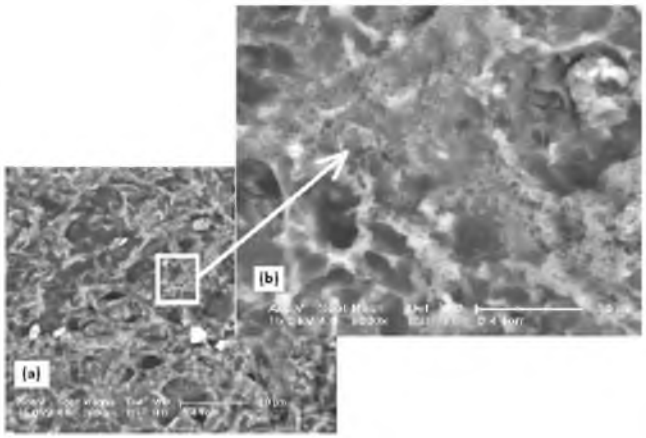
Aljinat/Jelatin Mikroküreleden Ciprofloksasin HCl Kontrollü Salım Profili

Yasemin KİŞMİR

İ.Ü. Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, Fiziksel Kimya ABD, İstanbul
kismir@istanbul.edu.tr

Kontrollü ilaç salım sistemleri son yıllarda bilim insanlarının ilgisini çekmektedir. Yeni ilaç tasarımı yerine, var olan ilaçların etkisinin sadece bir biyolojik hedefe iletilmesi ve tek doz halinde alınan ilaçların etki sürelerinin arttırılması daha fazla önem kazanmıştır. Bu amaçla var olan ilaç aktif maddelerin yeni tasarlanan ilaç salım sistemlerine yüklenerek yeni kontrollü salım sistemlerinin geliştirilmesi üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Polimerlerin yoğunluklarının dokuların yoğunluk değerlerine çok yakın olmaları ve çok değişik şekillerde (lif, film, jel, boncuk, nanopartikül) hazırlanabilmelerinden dolayı, bu malzemeler biyomalzeme olarak geniş kullanım alanına sahiptirler. Polimerler, esneklik ve kararlılıklarından dolayı kontrollü ilaç salım sistemlerinde, yaygın olarak tercih edilmektedirler.

Bu çalışmada; Aljinat ve Jelatin doğal polimerleri kullanılarak hazırlanan mikroküreler ile Siprofloksasin HCl ilaç aktif maddesinin salım profili incelenmiştir. Siprofloksasin HCl, florokinolon sınıfından, geniş spektrumlu ve sentetik bir antibiyotiktir. Hazırlanan mikrokürelerin ilaç yüklemesi yapılmadan önce ve yükleme yapıldıktan sonra FT-IR spektrumları ve SEM mikrograftları çekilerek karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. İlaç aktif maddenin polimere bağlanma sırasında kimyasal yapısında herhangi bir değişiklik oluşmadığı ve özelliklerinin korunduğu gözlenmiştir.



Aljinat-Jelatin mikroküreleerin yüzeyinin ilaç yüklemeden önceki SEM mikrograftları:
(a) X2000, (b) X5000.

Kaynaklar:

1. Nochos, A., Douroumis, D., Bouropoulos, N. *Carbohydrate Polymers,* 74 (3) 451-457, 2008.
2. Schliecker, G., Schmidt, C., Fuchs, S., Ehinger, A., Sandow, J., Kissel, T. *Journal Of Controlled Release*, 94, 25-37, 2004.
3. Hoare, T.R., Kohane, D.S. *Polymer,* 49, 1993-2007, 2008.

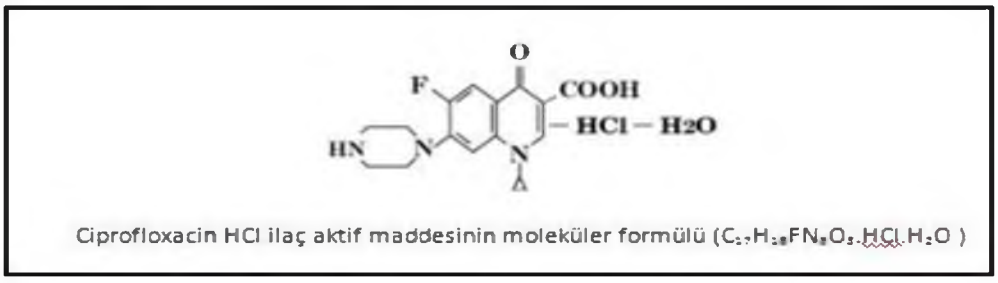
Üçlü Polimer Karışımlardan Sentezlenen Mikroküreler İle Antibiyotik Aktif Madde Salım Kinetiğinin İncelenmesi

Yasemin KİŞMİR

İ.Ü. Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, Fiziksel Kimya ABD, İstanbul
kismir@istanbul.edu.tr

Kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaçların hedeflenen organlara gerekli olan dozda ve belli aralıklara salımını sağladığı için etkin bir tedavi yöntemi olarak son yıllarda ilgi çekmektedir. Polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı sistemlerle, ilaçlar çok uzun süreler boyunca sürekli ve kontrollü olarak salımı sağlanabilmektedir.

Çalışmada ilaç aktif madde olarak kullanılan Siprofloksasin HCl, florokinolon sınıfından, geniş spektrumlu ve sentetik bir antibiyotik olup suda çözünmektedir. Bakterilerdeki DNA-giraz enzimini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. Ciprofloksasin HCl ilaç aktif maddesinin salımı için, Sodyum Aljinat, Jelatin ve α-Selüloz ile mikroküreler hazırlanarak, bu mikroküreler üzerinde ilaç salım profilleri incelenmiştir. Bu amaçla hazırlanan üçlü polimerik mikrokürelerin değişik tampon çözeltilerdeki şişmeleri incelenmiş ve daha sonra ilaç aktif madde yüklenerek ilaç salımları izlenmiştir. İlaç aktif madde salım kinetiği incelenerek ilaç salım mekaniği aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu amaçla Sıfırıncı dereceden kinetik, Birinci dereceden kinetik, Higuchi, Hixson-Crowell, Korsmeyer-Peppas kinetik modelleri uygulanmıştır[1-3]. pH 1,2 ortamında yapılan ilaç salım denemelerinde salım kinetiğinin Higuchi modeline (R^2: 0,975 ve 0,975) uyduğu, pH 7,4 ortamındaki ilaç aktif madde salımının ise sıfırıncı derece kinetiğe (R^2:0,963 ve 0,982) ve Hixson-Crowell salım modeline uyduğu gözlenmiştir. Bu verilere göre salımın hidrojel yüzeyinden gerçekleştiği ve ilaç aktif madde salım miktarının zamanla değişmediği söylenebilir. Hazırlanan mikrokürelerin Ciprofloksasin HCl ilaç aktif maddesinin yükleme ve salımında kullanılabilir olduğu gözlenmiştir.



Ciprofloxacin HCl ilaç aktif maddesinin moleküler formülü ($C_{17}H_{18}FN_3O_3.HCl.H_2O$)

Kaynaklar:

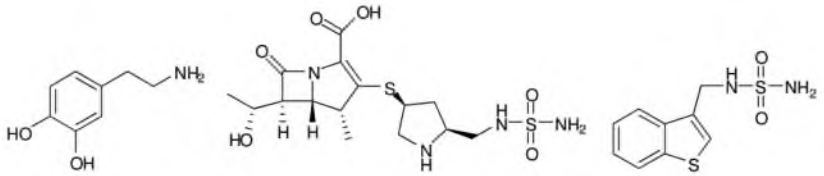
1. Bell C.L., Peppas N.A. *Advances in Polymer Science,* Berlin, Germany, 0065-3195, 1995.
2. Lin, C.C., Metters,A.T. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, 1379–1408, 2006.
3. Bromberg, L.E., Ron, E.S. *Advanced Drug Delivery Reviews,* 31(3), 197-221, 1998.

Bazı Dopamin Analoğu Bileşiklerin Sülfamit Türevlerinin Sentezi

Kadir Aksu[a], Süleyman Göksu[a], Ferhan Tümer[b]

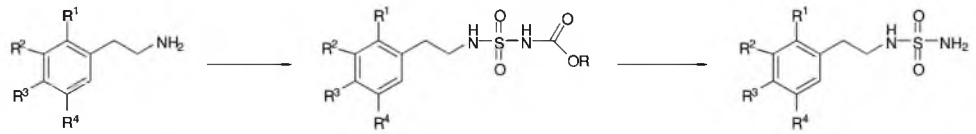
[a] *Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Erzurum, 25240, Türkiye*
[b] *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye*
kadiraksu@atauni.edu.tr

Dopamin (**1**) sinirler arası iletişimi sağlayan hormon benzeri bir maddedir. Ayrıca dopamin, şizofreni ve Parkinson hastalığı gibi merkezi sinir sistemiyle ilgili hastalıklarda da önem arz eder[1]. Bu tür hastalıkların tedavisinde dopamin ve dopamine benzer maddelerin kullanılması, bu konuda yaygın bir şekilde araştırmaların yapılmasına neden olmuştur. Sülfamit grubu içeren bileşikler de önemli biyolojik aktiviteler gösterirler. Doripenem (**2**) ve JNJ-26990990 (**3**) gibi pek çok ilacın yapısında sülfamit fonksiyonel grubu bulunmaktadır. Bu da sülfamit grubu içeren bileşiklerin biyolojik açıdan önemini ortaya koymaktadır[2,3].



1 **2** **3**

Dopamin ve sülfamit türevlerinin önemli biyolojik aktivitelerinden dolayı bu çalışma kapsamında bazı dopamin analoğu bileşikler **4-8**, kloro sülfonil izosiyanat ile ilgili sulfamoil karbamat türevi **9-13**'e dönüştürülecektir. Elde edilen **9-13**'ün de CF_3CO_2H ile veya Pd-C katalizörlüğündeki hidrojenolizi neticesinde önemli biyolojik aktiviteler gösterme potansiyeline sahip olan sülfamit **14-18** sentezlenmiş olacaktır.



4 R^1=H, R^2=R^3=R^4=OMe
5 R^3=R^4=H, R^1=R^2=OMe
6 R^1=R^4=H, R^2=R^3=OMe
7 R^1=R^2=R^4=H, R^3=OMe
8 R^2=R^3=R^4=H, R^1=OMe

9 R=*t*-Bu, R^1=H, R^2=R^3=R^4=OMe
10 R=*t*-Bu, R^3=R^4=H, R^1=R^2=OMe
11 R=*t*-Bu, R^1=R^4=H, R^2=R^3=OMe
12 R=$PhCH_2$, R^1=R^2=R^4=H, R^3=OMe
13 R=$PhCH_2$, R^2=R^3=R^4=H, R^1=OMe

14 R^1=H, R^2=R^3=R^4=OMe
15 R^3=R^4=H, R^1=R^2=OMe
16 R^1=R^4=H, R^2=R^3=OMe
17 R^1=R^2=R^4=H, R^3=OMe
18 R^2=R^3=R^4=H, R^1=OMe

Teşekkür:

Maddi desteklerinden dolayı Atatürk Üniversitesine (BAP2012/471) teşekkür ederiz.

Kaynaklar:

1. Haadsma-Svensson S. R., Svensson, K. A. *CNS Drug Rev.*, 4, 42, 1998.
2. Brown S. D., Traczewski M. M. *J. Antimicrob. Chemother.*, *55*, 944, 2005.
3. Parker M. H., Smith-Swintosky V. L., McComsey D. F. et al. *J. Med. Chem.*, *52*, 7528, 2009.

6-Bisikloaril Sübstitüeli 5,6-dihidro-2H-piran-2-on'ların Hücre İçi Etki Mekanizmasının İncelenmesi

Derya Bostanbaş[a], İsmail Akçok[a], *Kemal Sami Korkmaz*[b], Ali Çağır[a]

[a] *İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü,35430 Urla, İzmir, Türkiye*

[b]*Ege Üniversitesi,Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, 35100 Bornova, İzmir, Türkiye*

deryabostanbas@iyte.edu.tr

Topoizomerazlar, hücre içerisinde DNA'nın topolojik özelliklerinden sorumlu enzimlerdir. Topoizomerazlar, hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda DNA replikasyonu, transkripsiyonu, rekombinasyon, kromozom yogunlasması ve ayrılması gibi işlemlerde mutlak gerekli olan enzimlerdir. DNA topoizomerazlar, evrimsel olarak korunmuş çekirdek enzimleri olup, geçici DNA kesimi, zincir geçişi ve yeniden birleşme olaylarını katalizleyerek DNA'nın değişik topolojik izoformları arasında meydana gelen çeşitli dönüşümleri sağlar.[1,2]

Topoizomeraz aktivitesini inhibe eden mekanizmalar iki sınıfa ayrılırlar. Bunlardan birincisi; *topoizomeraz zehirleri*, ikincisi; *katalitik inhibitörlerdir*. Topoizomeraz zehirleri, DNA-topoizomeraz enzim kompleksini stabilize eder ve DNA'da oluşan kırığın tekrar birleşmesini bloke ederler. Bu bileşikler, hücrelerde tek ya da çift zincir kırıklarını taşıyan DNA segmentlerinin birikmesine sebep olur ve buna bağlı hücre ölümü (apoptozis) meydana gelir.[3] Topoizomerazların katalitik inhibitörleri ise; ya DNA'ya bağlanarak ya da topoizomerazlara bağlanarak DNA'nın enzime bağlanmasını önlerler.[4,5,6]

Bir sitotoksik antitümör bileşiği olan Kamptotesinin, insan topoizomeraz I aracılığı ile DNA kırıklarına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca Kamptotesin analoglarının antitümör aktivitesi ve DNA kırılmalarını tetiklemesi arasında bir korelasyon olduğu sanılmaktadır. Kamptotesin yapısında reaktif bir lakton halkası içermektedir ve topoizomeraz 1 aracılıklı DNA kırıklarını tersinir bir yolakla stabilize ettiği bilinmektedir.

Stiril lakton grubundan olan 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on yapısına sahip olan R-goniothalaminin zayıf antibakteriyel ve güçlü antifungal aktivitesinin yanısıra çeşitli kanser hücre hatlarına karşı belirgin bir sitotoksik aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır.[7,8,9,10,11] Ayrıca R- goniothalaminin insan kanser hücrelerinde apoptozu tetiklediği de belirlenmiştir.[12]

Bu çalışmada grubumuzda sentezleri tamamlanan naftil sübstitüeli 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-on türevlerinin insan DNA topoizomeraz I enzimi üzerindeki inhibisyon etkilerinin olup olmadığı incelenmiştir.

Kaynaklar:

1. Pindur U., and Lemster T. *Pharmazie*, 53,2, 79-86,1998.
2. Champoux J., Dulbecco J. *Proc. Natl.Acad. Sci.* USA, 69,143-146, 1972.
3. Baguley B.C., Ferguson L.R. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1400, 213-222, 1998.
4. Syrovets T., Büchele T. *Moleculer Pharmacology*, 58, 71-81, 2000.
5. Larsen A. K. *Pharmacology and Therapeutics*, 99, 167-181, 2003.
6. Kaina B. *Biochemical Pharmacology*, 66, 1547-1554, 2003.
7. Hlubucek J.R.et al. *Aust. J.Chem*, 2199,20, 1967.
8. Mosaddik M.A. et al. *Phytother. Res*. 1155,17, 2003.
9. Ali A.M. et al. *Planta Med*.81,63, 1997.
10. Phie A.H.L. et al. *Anticancer Res*. 1739,18,1998.
11. de Fatima A. et al. *Bioorg Med. Chem*. 2927,13, 2005.
12. Inayat. Hussain S.H. et al. *FEBS Lett*. 379,456, 1999.

Sütteki Doksisiklinin Elektrokimyasal Tayini

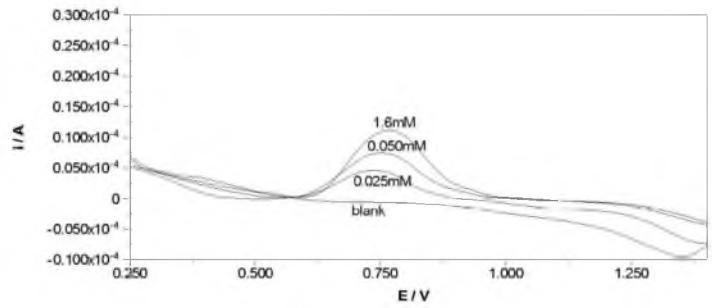
Berrin Gürler[a], Sabriye Perçin Özkorucuklu[b], Esengül Kır[b]

[a]*Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Gölhisar Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczacılık Bölümü, 15400 Gölhisar/Burdur, Türkiye*

[b]*Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Ebebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 32100 Isparta, Türkiye*

bgurler@mehmetakif.edu.tr

Tetrasiklin grubu bileşikler, büyük baş hayvanlardaki mestitis ve matritis hastalıklarının tedavisinde ve önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır[1]. Tetrasiklinlerin bilinçsiz ve kontrolsüz kullanımı ile vücuttan atılımları için gereken sürenin izlenmemesi sonucu market sütlerinde yüksek düzeyde kalıntıya rastlanabilmektedir[2]. Tetrasiklin grubu bileşiklerden olan doksisiklin yüksek lipofilik karakteri, yağ ve dokulardaki çözünürlüğü gibi farmakokinetik avantajları nedeniyle tercih edilmektedir[3].



Şekil 1. Çeşitli derişimlerdeki doksisiklin için MIP elektrotla elde edilen DP voltamogramlar

Bu çalışmada, sütteki doksisiklinin elektrokimyasal tayini için moleküler baskılanmış polipirol (MIP) modifiye elektrot, %30 asetonitril-su (v/v) ikili karışımında; pirol, $LiClO_4$ ve hedef molekül (doksisiklin) varlığında dönüşümlü voltametri yöntemiyle hazırlanmıştır. Doksisiklin yüklemesi yapılan süt örneklerinin elektrokimyasal tayini moleküler baskılanmış polimer modifiye elektrot kullanılarak diferansiyel puls voltametri (DPV) yöntemiyle yapılmıştır. Kalibrasyon grafiği $25x10^{-6}$-$1,6x10^{-3}$ M arası lineerdir (R^2=0,9993). Dedeksiyon limiti $2,41x10^{-4}$ M (S/N=3) olarak hesaplanmıştır.

Kaynaklar:

1. Zhao F., Zhang X., Gan Y. *J. Chromatogr A,* 1055, 109-114, 2004.
2. Furusawa N. *Talanta,*59, 155-159, 2003.
3. Croubel S., Vermeersch H., De Packer P., Santos M.D.F., Remon J.P., Van Peteghem C. *J. Chromatogr B,* 708, 145-152, 1998.

2,2'-[1,4-Fenilenbis(3-aril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5,1-diil)]bis[4-(4-bromofenil)-1,3-tiyazol] Türevlerinin Sentezi ve Antiproliferatif Aktiviteleri

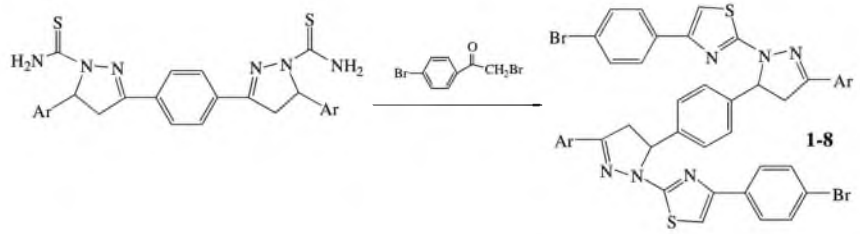
Erdoğan Kamo[a], Hüseyin Erdoğan[a], A. Doğan Çakır[a], Ayşe Şahin Yağlıoğlu[b]
Mustafa Ceylan[a], Yakup Budak[a], M. Burcu Gürdere[a]

[a]*Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 60250, TOKAT*
[b]*Çankırı Karatekin Üni Fen Fak. Kimya Böl. 18100, ÇANKIRI*

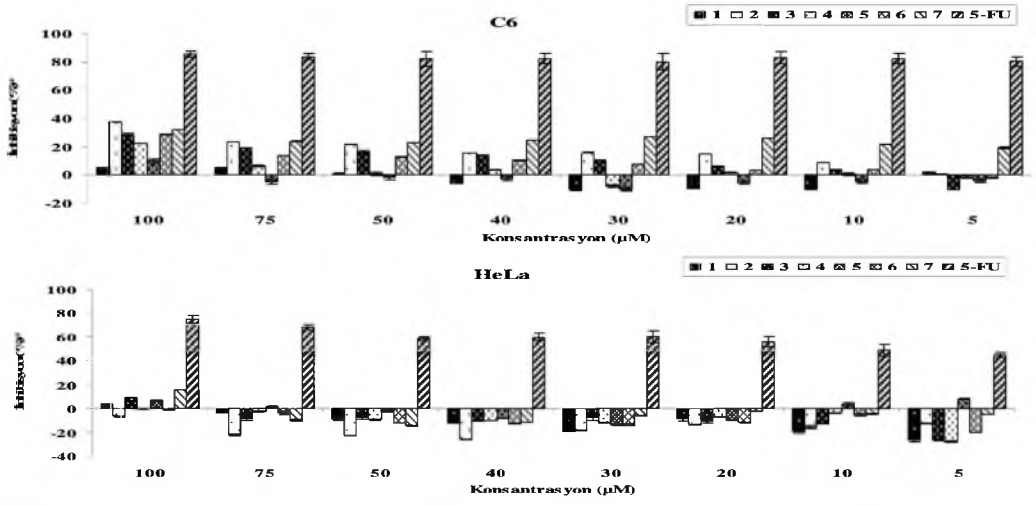
herdogan460@gmail.com

Benzotiyazol birimi içeren bileşikler anti-tümör [1] ve anti-kanser [2] gibi çok önemli biyolojik aktiviteye sahip heterohalkalı bileşiklerin bir sınıfını oluştururlar. Bu özelliklerinden dolayı özellikle 2-subtitüebenzotiyazoller yoğun bir şekilde araştırma konusu haline gelmiştir.

Bu çalışmada hem pirazol hem de tiyazol birimlerini aynı anda yapısında bulunduran yeni bis-4-bromofenil-1,3-tiyazol türevleri (**1-8**) tiyosemikarbazit katılma ürünlerinin 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanon ile 2-bromo-1-(4-bromophenyl)etanon ile etkileştirilmesiyle sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin C6'ya karşı çok düşük aktivite gösterirken HeLa'ya karşı aktivite göstermedikleri belirlendi.



Ar = **1**) 2-tiyonil, **2**) 2-naftil, 4-CH_3OPh, **4**) Ph, **3**) **5**) 4-CH_3Ph, **6**) 4-ClPh, **7**) 2-furil,



Kaynaklar:

1. Hotchinson I., Bradshaw T. D., Matthews C. S., Stevens M. F., Westwell A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 13:471, 2003.
2. Huang S. T., Hesi I. J., Chen C. *Bioorg. Med. Chem.* 14:6106, 2006.

Semikarbazon Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

Ali Al Kawaz, Nazan Albayram, Gülay Zengin, Hüseyin Zengin

Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 27310, Gaziantep, Türkiye

aakawaz@gmail.com

Semikarbazon türü ligand bileşiklerinin azot-oksijen vericisi olarak hareket etmesi sebebiyle antimikrobiyal etkinlik gösterdiği görülmüştür. Bu bileşiklerin geniş bir biyoaktiviteye sahip olduğu gösterilmiş ve bunların kimyasal ve farmakolojik uygulamaları yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Semikarbazonlar çok geniş biyolojik uygulama alanına sahip olması nedeniyle kanser hedefi tedavisi için potansiyel biyolojik aktiviteye sahiptirler. Semikarbazonların iyi antifungal, antitripanosomal ve antikonvülzan gibi özellikleriyle birlikte çok yönlü yapısal özelliklere sahip oldukları gösterilmiş ve rapor edilmiştir.[1] Bazı 5-nitrofurilsemikarbazonun metal kompleksleri tripanosom parazitlerine karşı test edilmiştir, burada tripanosidal ilaçları antiprotozoal kimyasal maddeleridir.[2] Semikarbazonların Ni komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri için *in-vitro* testi de yapılmıştır.[3] Ayrıca, çinko kompleksleri antiproliferatif etki için bilinir ve bu nedenle de antikanser ilaç maddeleri olarak kullanılır. Semikarbazone türevlerinin aktif kompleksleri için sitotoksik aktivite, selenosemikarbazonların yanında çinko semicarbazone türevleri olarak gözlenmiştir.[4]

Sunulacak semikarbozon metal türevlerinin yapısal özelliklerini, antimikrobial aktivitelerini inceleyerek daha ileri seviyede bir anlayış kazanmamız sağlanacak ve kullanılmakta olan mevcut ilaçların dayanıklılığının artması için, literatürde mevcut olan verilerin sonuçları ile birleştirilerek daha olumlu gelişmeler sağlanabilir. Semikarbazon metal türevlerinin biyolojik aktiviteleri incelenecek ve bu serbest ligandların biyolojik aktivite karşıtlığı karşılaştırılacaktır. Bir dizi yeni semikarbazon metal kompleksleri muhtemel potansiyel biyolojik uygulamalarda sunulacaktır. Bu bileşikler fotolüminesans tekniği de dahil olmak üzere çeşitli spektroskopik teknikler kullanılarak karakterize edilmiştir. Bu araştırmaların sonuçları antimikrobial aktivitenin anlaşılması için değerli katkılar sağlayabilir.

Kaynaklar:

1. Jacimovic Z.K., Leovac V.M., Giester G., Tomic Z.D., Szecsenyi K.M. *J. Therm. Anal. Calorim.*, 90, 549-555, 2007.
2. Otero L., Aguirre G., Boiani, L., Denicola A., Rigol, C., Olea-Azar, C Maya, J.D., Morello, A.,Gonzalez, M., Gambino, D., Cerecetto, H. *Eur. J Med. Chem.,* 41,1231–1239, 2006.
3. Chandra S., Gupta L.K. *Spectrochim. Acta.*, 62A:1089–1094, 2005.
4. Gligorijevic N., Todorovic T., Radulovic S., Sladic D., Filipovic N., Godevac D., Jeremic D., Andelkovic K. *Eur. J. Med. Chem.,* 44, 1623-1629, 2009.

Altın Nanopartiküllerin İlaç Salım Sistemlerinde Kullanımı

Tuğba Mert, A. Alev Karagözler

Adnan Menderes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, AYDIN

tugbaa_mert@hotmail.com

Kontrollü salım, etkin bir maddenin belirli bir sistem içerisinden istenen miktarda, istenen sürede ve istenen hızda çıkmasının tasarımının yapıldığı bir yöntemdir. Bu tip sistemler çoğunlukla tıbbi alanlarda kullanılmaktadır ve bu alanda kontrollü ilaç salım sistemleri adını almaktadır. İlaç salım sistemleri, ilaç salımını sağlayan ve birbirinden farklı kinetiklere sahip olan sistemlerdir. [1]

Nanopartiküller son yıllarda ilaç salım sistemlerinde yaygınca kullanılmaktadır. Nanopartiküller genellikle, partikül boyutları 1-100 nm arasında olan materyaller olarak tanımlanır. Bu nanopartiküllerden altın nanopartiküller, metalik karakterli olup kolloidal altın olarak da adlandırılmaktadır. Bu kolloidal çözeltilerin geçmişi Roma dönemine kadar dayanır. Bu dönemde kolloidal altın, dekoratif amaçlı olarak camları boyamak için kullanılmıştır. Ancak, kolloidal altının modern bilimsel değeri 1850'li yıllarda Michael Faraday tarafından ortaya konmuştur. [2]

Altın nanopartiküller çok yönlü bir ilaç taşıyıcı sistem olarak ortaya çıkmıştır. [3,4] Altın nanopartiküller uyarlanabilen boyutları, yüzey kimyaları, kararlılıkları ve biyouyumlulukları gibi özellikleri ile bilinirler ve farklı hücre tiplerinde minimal toksisite gösterirler. Biyomoleküller için yüksek bağlanma afinitesi göstermeleri nedeniyle altın nanopartiküller, peptitleri, proteinleri ve gen terapisi için nükleik asitleri taşımak için kullanılabilir. [5-9] Ek olarak, paclitaxel gibi küçük ilaç molekülleri altın nanopartiküller aracılığıyla iletilir. [10,11] Son yıllarda bu sistem, fotodinamik terapi (PDT) ilaç salımı için incelenmiştir. Altın nanopartikül-ilaç konjugatları fotodinamik kanser tedavisi için ilaç salımında dikkatleri çekmiştir. Bu nanopartiküller, tedavi edilecek bölge için hidrofobik ilaçların salımına izin veren biyouyumlu ve suda-çözünebilir bir materyal gibi davranır. Bu çalışmada altın nanopartiküllerin ilaç salım sistemlerinde kullanımı irdelenmiştir.

Kaynaklar:

1. Yetiz E. YTÜ FBE Yüksek Lisans Tezi, pp 2, 2009.
2. http://tr.wikipedia.org/wiki/Kolloidal_altın
3. Paciotti el al. *Drug Deliv.*, 11, 169-183, 2004.
4. Ghosh et al. *Adv. DrugDeliv. Rev.*, 60, 1307-1315, 2008.
5. You, C. C et al. *Nature Nanotechnol.*, 2, 318-323, 2007.
6. Rosi, N. L et al. *Science*, 312, 1027-1030, 2006.
7. Giljohann, D. A et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 2072-2073, 2009.
8. Patel, P. C. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* U.S.A., 105, 17222-17226, 2008.
9. Verma, A. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 13987-13991, 2004.
10. Gibson, J. D. Et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 11653-11661, 2007.
11. Kim, C. K. Et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 1360-1361, 2009.

Kolon Kanseri Tedavisi İçin Yeni Nesil Kumarin Türevi Bileşikleri

İrfan Koca[a], Mehmet Gümüş[a], Aykut Özgür[b], Yusuf Tutar[c], Ali DİŞLİ[d]

[a]*Bozok Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya ABD. Yozgat, Türkiye.*

[b] *Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Müh. ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Böl. Tokat, Türkiye*

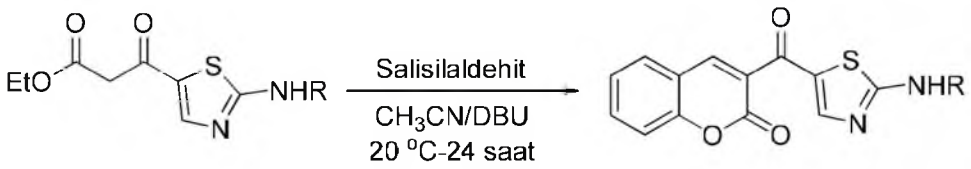
[c]*Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD. Sivas, Türkiye.*

[d]*Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya ABD. Ankara, Türkiye.*

irfan.koca@bozok.edu.tr

Kolon kanseri veya kolorektal kanser kalın bağırsak, rektum ve apandiste görülen kanserli büyümeleri kapsar. Çoğunlukla kalm bağırsakta meydana gelen adenom poliplerden ortaya çıkar. Batı dünyasında en sık rastlanan üçüncü kanser tipi olmasına rağmen, ölüme yol açan kanserler arasında ikinci sırada yer alır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın yapmış olduğu istatistiksel çalışmalarda kolon kanseri akciğer ve meme kanserinden sonra görülen en yaygın kanser tipidir.

Kumarin türevi bileşiklerin bazı kanser türleri ve kardiyovasküler düzensizlikler gibi kronik hastalıklara karşı koruma sağlayabilen ajan olmasının yanında; antitümor, antioksidan, antiviral, antitrombotik, antiinflamatuvar etki gibi çeşitli biyolojik aktivite gösterdikleri de literatürde bildirilmiştir.[1] Bu çalışmada sentezlenen kumarin türevi yedi adet bileşiğin DLD-1 insan kolon kanseri hücre hatlarında anti kanser etkileri değerlendirilmiştir. Böylelikle kolon kanseri tedavisinde etkili bir terapötik ajan geliştirilmesi hedeflenmiştir.



Bileşiklerin anti kanser etkilerinin değerlendirilmesinde tetrozolyum tuzları prensibine dayanan kolorimetrik bir metot olan XTT prosedürü uygulanmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre, bileşiklerin belirli konsantrasyonlarda DLD-1 kolon kanseri hücre hatları üzerinde önemli bir toksisiteleri olduğu sonucuna varılmıştır. 24 saatlik inkübasyon sonunda 10^{-4}, 10^{-5} ve 10^{-6} M konsantrasyonlarında istatiksel olarak anlamlı bir anti-kanser etki görülmüştür. Sonuç olarak kumarin bileşikleri insan kolon kanserinde kullanılabilecek bir anti-kanser ajan olma özelliği taşımaktadır.

Kaynaklar:

1. Fransiyuk, M. S., Khilya, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd*, 44, 666-670, 2008.

$^{99m}Tc(CO)^{3+}$ ile Radyoişaretli Gansiklovir'in Biyolojik Etkinliğinin İncelenmesi

Buket Gedik, Serap Teksöz, Çiğdem İçhedef, AyferYurt Kilcar, E. Ilker Medine, Eser Ucar

Ege Üniversitesi, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, Nükleer Bilimler Enstitüsü, 35100 Bornova, İzmir

cigdem.acar@ege.edu.tr

Herpes virüs ailesinde yer alan Herpes simpleks virüs (HSV), sinir hücrelerine yerleşerek bağışıklık sisteminin zayıfladığı durumlarda etkin hale geçerek halk arasında yaygın olarak bilinen uçuğu oluşturmaktadır. Ayrıca HSV'nin tümörlü bölgelerde yüksek oranda tespit edildiği yapılan araştırmalarda rapor edilmiştir[1-4]. Asiklovir, famsiklovir, gansiklovir ve valasiklovir gibi etken maddeleri içeren ilaçların kullanımı HSV'ye seçimli ve duyarlı olmasının yanı sıra etkin bir tedavi yöntemidir. Bu etken maddeleri içeren ilaçlar kısa sürede etkili olarak hastalığın iyileşmesini hızlandırmak veya tekrar etmesini engellemek için kullanılmaktadır. HSV'ye seçimli bu etken maddelerden biri olan gansiklovir (GCV), viral DNA sentezini bozarak etki eder. Bu ajan günümüzde ticari olarak çeşitli ilaç formlarda satılmaktadır[1]. Canlılarda görülen çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisinde pek çok radyonüklid kullanılmaktadır. Nükleer Tıp'ta kullanılan radyofarmasötiklerde radyonüklid olarak geniş bir uygulama alanına sahip olan teknesyum-99m(^{99m}Tc) uygun görüntüleme özellikleri, ucuz maliyet ve kullanım kolaylığı gibi özelliklerinden ötürü tercih edilmektedir[5-7].

Bu çalışmada, HSV1-tk(timidin kinaz) enzimine seçici bir görüntüleme radyofarmasötiği oluşturulması amaçlanmıştır. Ticari olarak ilaç formunda (CYMENE IV flakon) temin edilen gansiklovirin $[^{99m}Tc(CO)_3]^+$ koru ile radyoişaretlenmesi sonucu oluşturulan $^{99m}Tc(CO)_3$-Gansiklovirin ($^{99m}Tc(CO)_3$-GCV) kalite kontrolleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen $^{99m}Tc(CO)_3$-GCV' in biyolojik etkinliğinin *in vitro* olarak incelenmesi için akciğer (A-549), prostat (PC-3), yumurtalık (Hela) olmak üzere üç farklı hücre hattı üzerinde zamana bağlı denemeler yapılmıştır. *in vivo* olarak biyolojik aktivitesinin değerlendirilmesi için Wistar Albino sıçanlar kullanılarak biyodağılım çalışmaları yapılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde akciğer, prostat ve böbreklerde $^{99m}Tc(CO)_3$-GCV' in yüksek oranlarda tutulduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bilgiler ışığında $^{99m}Tc(CO)_3$-GCV HSV1-TK görüntüleme ajanı oluşumuna katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. Tünger A., Çavuşoğlu C., Korkmaz M. *Mikrobiyoloji 2000*, 238-239s. 1995.
2. Whitley Richard J., and Roizman Bernard, *THE LANCET, 357*, 1513-1518s. 2001.
3. Kit S., *Microbiol. Sci. 2* (12): 369–75s.1985.
4. Wintersberger E. *Biochem. Soc. Trans. 25* (1): 303–308s. 1997.
5.Arano Y. *Annals of Nuclear Medicine*, 16(2):79-93s. 2002.
6. Wei L., Babich J., Eckelman W.C., Jon Z. *Inorganic Chemistry*, 44:2198-2209s. 2005.
7. Alberto R., Schibli R., Waibel R., Abram U., Schubiger A.P. *Coordination Chemistry Reviews*, 190–192s. 1999.

Sitagliptin'in(Januvia®) Ana İskeletini Oluşturan β-HidroksiAsit'in Asimetrik Sentezi

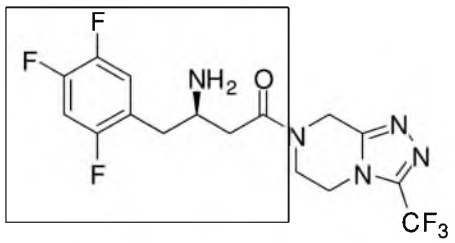
Derya Aktaş, Özlem Gündoğdu, Meryem Fıstıkçı, Hasan Seçen, Ramazan Altundaş

Yunus Kara

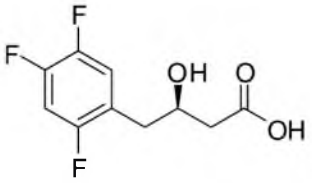
Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü

deryaaktas@atauni.edu.tr

Sitagliptin (**1**), insülinin salgılanmasını engelleyen DPP-4 enzimini bloke ederek pankreasın vücut için gerekli insülini salgılamasını sağlar.Tip II diyabet doğrudan insüline bağlı olmayan bir diyabet tipidir. Tip II diyabeti olan hastalarda kan şekeri seviyelerini düşürmek için kullanılır.Bir β-aminoasit türevi olan Sitagliptin (**1**), ağız yolu ile alınan DPP-4 (dipeptidil peptidaz-4) inhibitörü olup Tip II diyabet (Tip II şeker hastalığı) tedavisinde kullanılan yeni bir ilaç sınıfının üyesidir.Sitagliptin (**1**) (Januvia®), Ekim 2006'da Tip II diyabet hastaları için ilaç olarak kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.



1



2

Şekil 1.1. Sitagliptin ve (*R*)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit

Konferansta, Sitagliptin'in ana kısmını oluşturan β-amino asitiçin öncü bileşik olan(R)-3-hidroksi-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit (**2**)'nin asimetrik sentezi tartışılacaktır.

Osteomiyelit Tedavisinde Kullandmak Üzere Antibiyotik Yüklü ManyetikAlbuminNanopartiküllerinSentezlenmesi

Sibel Akgün, Güliz Ak, Habibe Yılmaz, Şenay Hamarat Şanlıer

Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biokimya Bölümü, İzmir, Türkiye

sbl.akgun@hotmail.com

Osteomiyelit, mikroorganizmaların neden olduğu kemik ve kemik iliği enfeksiyonudur. Gelişen antibiyotikler ve tedavi yöntemlerine rağmen kronikleşme eğilimi ile önemini koruyan bir hastalıktır[1]. Sistemik uygulamalarda toksik etkileri ortaya çıkabilen antibiyotiklerin özellikle enfeksiyon sahasında yüksek konsantrasyonlara ulaşmasını sağlamak için lokal antibiyotik uygulamaları ve taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir[2]. Günümüzde biyobozunur polimerlerin kullanımı sistemden daha sonra çıkarılmaları gerekmediğinden dolayı daha avantajlıdırlar[3].Osteomiyelit tedavisinde penisilin türevi antibiyotiklerin etkisi bilinmektedir[4]. Amoksisilinampisilinin analoğudur. Gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara karşı etkili bir penisilin olup, hücre duvarı sentezine etki ederek bakterisid bir etki gösterir[5].

Bu çalışmadaosteomiyelit tedavisinde kullanılmak üzere manyetik albumin nano partiküllerideolvasyon yöntemi ile hazırlanarak taşıyıcı sisteme amoksisilinenkapsüle edildi. Magnetit ile albuminnanopartiküllerine manyetik özellik kazandırıldı. Antibiyotik yüklü manyetik albuminnanopartiküllerin kullanım potansiyelini araştırmak için albuminnanopartiküllerinin karakteristiğini etkileyen parametreler incelendi. Optimum amoksisilin ve taşıyıcı miktarları nanopartiküllerin hidrodinamik çapı, SEM görüntüsü ve ilacın enkapsülasyon verim ve yüzdeleri dikkate alınarak belirlendi. SEM görüntüsü sonucu amoksisilin yüklü manyetik albuminnanopartiküllerinin küresel şekilde olduğu ve DLS analizi sonucu sistemik sirkülasyona girmeyeceği boyutta amoksisilin ve albumin miktarları belirlendi. *İn vitro* ilaç salımı pH7.4'te serbest amoksisilinin salımı ile karşılaştırıldı.

Kaynaklar:

1. Oto M, Kronik Osteomiyelitte Tanı ve Medikal-Cerrahi Tedavi Kombinasyonunun Değeri, *Pamukkale Tıp Dergisi*; 1, 50-58, 2008.

2. Öztuna V, OsteomiyelitPatofizyolojisi ve Tedavi Prensipleri, *TOTBİD*, 4(1,2), 63-71, 2005.

3. McLaren A C, *Clin.Orthop.Relat.Res.* 427, 101-106, 2004.

4. Fraimow H S. *Semin PlastSurg.*, 23(2), 90:99, 2009.

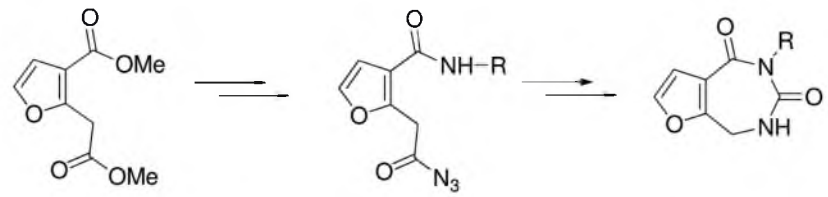
5. http://www.drugbank.ca/drugs/DB01060,

Development of a Methodology for Synthesis of 7, 8-dihydro-4*H*-furo[2,3-*e*][1,3]diazepine-4,6-dione Derivatives

Merve Sinem Özer[a], Gani Koza[a,b], Metin Balcı[a]

[a] *Middle East Technical University, Chemistry Department 05531, Çankaya, Ankara*
[b] *Ahi Evran University, Chemistry Department 40100, Kırşehir*
mervesinemozer@gmail.com

Heterocyclic compounds having the skeleton of furan fused to seven membered diazepine derivatives are known to have interesting biological activities such as anxiolytic, anticonvulsive, antitumor, antithrombotic activities, fungicidal plant growth regulating, herbicidal activity.[1] Moreover, there exists natural compounds having this skeleton; nephrotoxic (+)-iforrestine[2] and the antitumor antibiotic oxotomaymycin.[3]



I II III

For these reasons, there are various approaches established to the sythesis of such compounds. In this study, we developped a methodolgy for new derivaitves of 7, 8-dihydro-4*H*-furo[2,3-*e*][1,3]diazepine-4,6-dione (**III**). Acyl azide **II** plays here a dominating role. Intra molecular cyclization of an isocyanate, which is generated from **II** with –NH group in **II** would produce the desired target compound **III**.

References:

1. Funke C., Es-Sayed M., and de Meijere A., *Org. Lett.* 2, 4249-4251, 2000.
2. Colgate, S. M., Dorling, P. R., Huxtable, C. R., Shaw, T. J., Skelton, B. W., Vogel, P., White, A. H. *Aust. J. Chem. 42*, 1249-1255, 1989.
3. Kariyone, K., Yazawa, H., Kohsaka, M. *Chem. Pharm. Bull. 19*, 2289-2293, 1971.

Yeni Sentezlenen Sülfo-Hidrazon Ligandı ile Co(II), Ni(II) ve Cu(II) Komplekslerinin Farklı Mikroorganizmalara Karşı Antimikrobial Etkileri

Nuray Şenyüz[a], Fadime Özdemir Koçak[b], Hümeyra Batı[a], Kamil Işık[c]

[a] *Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü*
[b] *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Bilecik*
[c] *Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü*

fadime.ozdemirkocak@bilecik.edu.tr

Sülfo-Hidrazon türevleri antimikrobiyal, antimikobakteriyal, antiviral, analjezik, antiinflamatuar, antiplatelet, antituberkular ve antitumoral aktivite sergilemeleri nedeniyle son yıllarda bir çok araştırmaya konu olmuştur[1-2]. Bu çalışmada, p-toluensülfon hidrazit ile 3-etoksi salisilaldehitin tepkimesinden N'-(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)-4-metilbenzensülfonhidrazit ligandı sentezlenmiştir. Bu ligandın Co(II), Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri template etki ile mutlak etanol ortamında elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları; elementel analiz, manyetik duyarlılık çalışmaları, UV-Vis., IR, ^{1}H-NMR spektroskopi teknikleri kullanılarak aydınlatılmış ve Gram (+), Gram (-) ve fungal mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkinlikleri incelenmiştir[3].

Yeni sentezlenen sülfo-hidrozon ligand ve metal komplekslerinin antimikrobiyal özellikleri, uluslararası kültür koleksiyon numaralı tip suşlardan; *Escherichia coli* ATTC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Bacillus subtilis* NRRL-B 209 ile *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Aspergillus parasiticus* NRRL-465 klinik izolatları ile çalışılmıştır.

Çalışmada broth mikrodülüsyon ve disk difüzyon olmak üzere iki farklı metod uygulanmıştır. Kullanılan kimyasal bileşikler DMSO'da çözülerek MIC ve MBC değerleri broth mikrodilüsyon metodu ile belirlenmiştir. Elde edilen değerlere bağlı olarak 300, 600 ve 1200 µg/ml'deki konsantrasyolarda antimikrobiyal etki incelenmiştir. Petri plaklarında homojen dağılım için, inokülasyonların 10^6- 10^8 KOB/ml /ml (McFarland 0.5) olmasına dikkat edilmiştir.

Yapısında Cu(II) ve Co(II) içeren komplekslerin 21,56 ile >1380 µg/ml MIC değerlerine sahip olduğu ve 7-11 mm zon çap aralığında etki gösterdiği belirlenmiştir. Komplekslerin en yüksek antimikrobiyal etkiyi *Escherichia coli, Candida albicans* ve *Pseudomonas aeruginosa*'a karşı gösterdikleri gözlenmiştir.

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin, literatürle uyumlu olduğu ve bileşiklerin aktivitesinin orta düzeyde etki gösterdiği belirlenmiştir[2]. Cu(II) ve Co(II) içeren komplekslerin antimikrobiyal etkiyi belirgin şekilde artırdığı sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar:

1. Govindasami T., Pandey A., Palanivelu N., Pandey A. *Int.J. of Org.Chem.*, 1, 71-77, 2011.
2. Chohan Z. H., Pervez H., Rauf A., Khan K. M., Supuran C. T. *J.of Enz. Inh. And Med. Chem.*, 19, 417-423, 2004.
3. Yusnita J., Puvaneswary S., Mohd Ali H., Robinson W. T., Kwai-Lin T. *Polyhedron.* 28, 3050-3054, 2009.

Dopamin Türevi Fenolik Sülfonamidlerin Sentezi ve Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesi

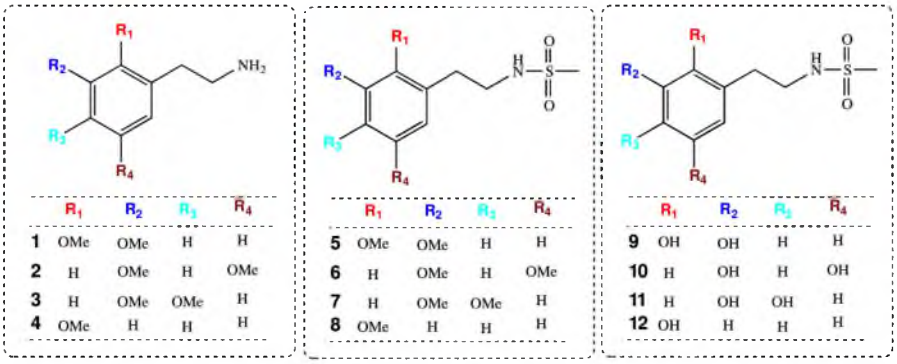
Hülya GÖÇER[a,b], Akın AKINCIOĞLU[a], Necla ÖZTAŞKIN[a], Süleyman GÖKSU[a], İlhami GÜLÇİN[a]

[a]*Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240-Erzurum*

[b]*Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Merkezi Araştırma ve Uygulama Laboratuvarı 04100-Ağrı*

hulyagocer@atauni.edu.tr

Sülfonamidler önemli biyolojik aktif bileşiklerdir[1]. Bunun yanında metabolizmada serbest radikaller oluştuğu bilinmektedir. Serbest radikal oluşumu engellenmediği sürece, DNA, protein, karbohidrat ve lipitlerde yapısal bozulmalar meydana gelir. Buna bağlı olarak da hücre membranınm hem yapısı ve hem de fonksiyonları bozulmakta ve birçok dejeneratif hastalıklar meydana gelmektedir[2]. Antioksidanlar ise serbest radikal oluşumunu engelleyen veya tamamen durduran maddelerdir[2]. Bunlar göz önünde bulundurularak yeni bir seri fenolik sülfonamid, dopamin türevi aminlerin methan sülfonil klorür ve Et_3N ile reaksiyonu, ardından da BBr_3 ile demetilasyonu sonucu sentezlendi.



	R_1	R_2	R_3	R_4
1	OMe	OMe	H	H
2	H	OMe	H	OMe
3	H	OMe	OMe	H
4	OMe	H	H	H

	R_1	R_2	R_3	R_4
5	OMe	OMe	H	H
6	H	OMe	H	OMe
7	H	OMe	OMe	H
8	OMe	H	H	H

	R_1	R_2	R_3	R_4
9	OH	OH	H	H
10	H	OH	H	OH
11	H	OH	OH	H
12	OH	H	H	H

Sentezlenen bu dopamin türevi fenolik sülfonamidlerin (**9-12**) antioksidan ve radikal giderme aktivitelerini değerlendirmek için tiyosiyanat metoduna göre total antioksidan aktivite, $ABTS^{\bullet+}$ radikali giderme aktivitesi, $DPPH^{\bullet}$ radikali giderme aktivitesi, $DMPD^{\bullet+}$ radikali giderme aktivitesi, süperoksit anyon radikali ($O^{2\bullet-}$) giderme aktivitesi, potasyum ferriksiyanit indirgeme, Cuprac ve FRAP metotları ile indirgeme kuvveti, Ferröz iyonları (Fe^{2+}) şelatlama aktivitesi çalışıldı. Her metot için BHA, BHT, α-tokoferol ve troloks referans antioksidan olarak kullanıldı. Elde edilen sonuçlara göre **12** nolu fenolik sülfonamidin çok kuvvetli antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve bu aktivitenin kullanılan standart antioksidanlar göre daha iyi veya aynı olduğu gözlendi

Kaynaklar:

1. Supuran, C.T., Scozzafava, A. *Expert. Opin. Ther. Pat. 12,* 217-242, 2002.
2. Gülçin, İ . *Arch. Toxicol*, 86, 345-391, 2012.

Fonksiyonel Manyetik Nanopartiküllerin (Fe_3O_4) Tasarlanması ve *İn Vitro* Etkinliklerinin İncelenmesi

Özge Kozguş Güldü[a], Ayfer Yurt Kılçar[a], E. İlker Medine[a], F. Zümrüt Biber Müftüler[a]
Suna Timur[b], Perihan Ünak[a]

[a] *Ege Üniversitesi, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, Nükleer Bilimler Enstitüsü, 35100 Bornova, İzmir*
[b] *Ege Üniversitesi, Biyokimya Bölümü, Fen Fakültesi, 35100 Bornova, İzmir*

ozge.kozgus.guldu@ege.edu.tr

Magnetit nanoparçacıklar, hazırlama kolaylıkları, biyokonjugasyona olan yatkınlıklarından ve ayrıca sitotoksik özellik göstermemelerinden dolayı diagnostik uygulamalar ve biyolojik görüntüleme çalışmaları için önemli bir alternatif olmaktadır.[1] Manyetik özellik göstermeleri nedeniyle manyetik nanoparçacıkları manyetik alanda yönlendirmek mümkündür. Manyetik özellik gösteren parçacıklara ilaç molekülleri yükleyerek ilacın vücutta yönlendirilmesinde de kullanmak mümkündür.[2] Moksifloksasin (Mox); oftalmik, oral ve intravenöz yoldan kullanılan geniş spektrumlu bir antimikrobik ilaçtır.[3]

Bu teorik saptamalardan yola çıkılarak bu çalışmada bir antibiyotik olan moksifloksasinin (Mox) magnetit nanoparçacıklar ile konjuge edildikten sonra *in vitro* hücre kültürü çalışmaları için ^{131}I ve ^{125}I ile işaretlenmiştir. Nanoparçaçıkların FTIR, SEM ve XRD analizleri yapılarak karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir. Bağlanma yüzdeleri ^{131}I işaretli Mox bağlı silanlı manyetik parçacıklar için % 99.9 ± 0.22 iken ^{131}I- Mox için % 87 ± 8.6 olarak bulunmuştur. Radyoişaretli bileşenlerin (^{131}I-Mox ve ^{131}I-MNP-Mox) elektroforez yöntemiyle de ayırt edilebildikleri görülmüştür. ^{131}I-Mox'un lipofilite ve serum stabilite çalışmaları yapılmıştır. Magnetit nanoparçacıklar ile konjuge edilmiş Mox öncelikle ^{125}I ile işaretlenmiş ve işaretli örneklerin A549 akciğer kanser hücrelerinde göstermiş oldukları tutulum zaman parametresi kullanılarak incelenmiş ve zamanla artan bir verim gözlenmiştir. Manyetik nanoparçacıklara konjugasyondan sonra ^{125}I-Mox A549 hücrelerinde manyetik alan uygulanmadan ve uygulanarak inkorporasyon verimi incelenmiştir. Mox'un artan konsantrasyonlarında sitotoksisite ve fluoresan görüntüleme çalışması gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen sonuçlar radyoişaretli MNP-Mox bileşiğinin yeni bir enfeksiyon görüntüleme ve/veya hedeflenmiş terapi ajanı olarak umut verici olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar:

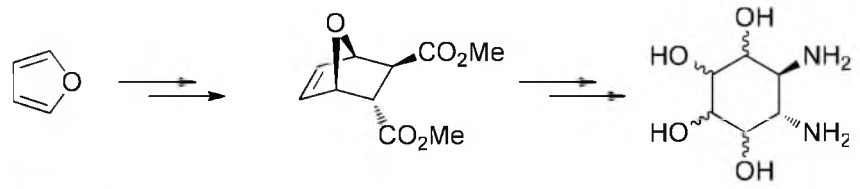
1. Majewski, P., Thierry, B. *Solid State and Materials Sciences*, 32:3, 203-215, 2007.
2. Son, S.J., Reichel, J.S., He, B., Schuchman, M., Lee, S.B. *Journal of the American Chemical Society* 127, 7316-7317, 2005.
3. Shipulo, E.V., Lyubimov, I.I, Maksimenko, O.O., Vanchugova, L.V., Oganesyan, E.A., Sveshnikov, P.G., Biketov, S.F., Severin, E.S., Heifets, L. B., Gel'perina, S.E. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 42(3), 145-149, 2008.

Yeni Bir Yöntemle Bis-Aminoinositol Sentezi

Nalan Korkmaz Çokol[a], Serdal Kaya[a, b], Metin Balcı[a]

[a]*Orta Doğu Teknik Üniversitesi, 06800, Kimya Bölümü*
[b]*Giresun Üniversitesi, 28100, Kimya Bölümü*

Aminosiklitoller göstermiş oldukları biyolojik aktivite çeşitliliği, farmosotik özelliği ve doğal ürün sentezinde kullanılabilirliği açısından son yıllarda sentetik organik kimyacılar tarafından ilgi çekmeyi başarmıştır [1]. Aminoinositoller ise siklitollerin bir alt grubu olup hidroksil grubunun amino grubu ile yer değiştirilmesi ile elde edilir. Aminoinositoller doğal bileşiklerin sentezinde ara ürün olarak kullanılabilirliği açısından ve antibiyotik ailesinin bir parçası olması nedeniyle farmasotik kimyada son yıllarda oldukça önem kazanmıştır [2].



1 **2** **3**

Bu çalışmada furan (1) molekülünün Diels-Alder reaksiyonu sonucu oluşan bisiklik yapının (2) epoksit ile korunup hidrazin ekleme yöntemi ve Curtius Düzenlenmesi ile amino gruplarının yapıya sübstitüsyonu sağlanarak hedef ürün (3) sentezi amaçlanmaktadır.

Kaynaklar:

1. Mehta, G., Mohanrao, R., Katukojvala, S., Landais, Y., Sen, S. *Tetrahedron Lett.*,52, 2893, 2011.

2. Serrano, P., Llebaria, A., Delgado, A. *J. Org. Chem.*, 70, 7829, 2005.

Çapraz Bağlı PEGMA Nanoparçacıklarının Sentezlemesi ve İkili İlaç Salınım Uygulaması

Mehmet Ulaşan[a,b], Emine Yavuza[c], Yunus Çengeloğlu[b], Mustafa Selman Yavuz [a,d*]

[a]*İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye*
[b]*Kimya Bölümü, Fen Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye*
[c]*İmmünoloji Bölümü, TIP Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye*
[d]*Metalurji ve Malzeme Mühendisliği, Mühendislik Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye*

selmanyavuz@selcuk.edu.tr

Akıllı ilaç taşıyıcı platformlar, sağlık konusundaki ciddi ihtiyaçlara bağlı olarak son yıllarda ilgi çekici bir araştırma konusu olmuştur. Kanser tedavisinde günümüzde kullanılan en yaygın teknik kemoterapidir. Kemoterapide kullanılan kanser ilaçlarının en önemli sorunları; kemoterapik ilacın yarı ömrünün az olması, istenmeyen yan etkileri ve toksin özellik gösterip sağlıklı dokulara zarar vermesidir[1]. Anti kanser ilaçlar, vücuda genel olarak verildiğinde kanserli hücreleri yok ederken sağlıklı hücrelere de zarar vermesinden ve istenmeyen yan etkiler görüldüğünden yeni tekniklere ciddi ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda doğrudan hedef hücreye güdümlü ve ısı, yakın kızıl ötesi ışınlar, pH, manyetik alan gibi etkilerle kontrollü biyouyumlu ilaç taşıyıcı sistemler kemoterapide olan sorunlarının çözümüne imkan tanımaktadır[2]. Daha önceki çalışmamızda sağlıklı hücreleri zarar vermeyen yakın kızılötesi ışınlarını kullanarak, ısıya duyarlı PNIPAM-co-AAm polimer ile kaplanmış altın nano kafeslere hapsedilmiş kanser ilaçlarını kanser hücre ortamında doz kontrollü salınımını başardık [3].

Bu çalışmamızda çapraz bağlı biyouyumlu ve ısıya duyarlı polietilenglikol metilmetakrilat (PEGMA) bazlı polimer nanoparçacıkları (PoliNP) sentezledik. Bu nanoparçacıklara iki farklı büyüklükte boya moleküllerini (rhodamine ve PEG-Alizarin) hapsettik. Büzüşme sıcaklıkları altında (LCST) PoliNP'lardan boya moleküllerinin salımını gerçekleşmedi. PoliNP ortamını LCST üstünde ısıtıldıklarında küçük rhodamine boya molküllerinin çoğunluğunun salındığını fakat büyük boya moleküllerinin (PEG-Alizarin) salınımının olmadığını UV cihazı yardımıyla kolaylıkla saptadık. Daha sonra PoliNP'lerdeki çapraz bağları kırıldığında PEG-Alizarin boyaların tümünü başarıyla salınımını sağladık. Sonuç olarak, biyouyumlu polimer nanoparçacıklarını kullanarak kontrollü şekilde iki farklı molekülün farklı zamanlarda kontrollü salınımlarını gerçekleştirdik. Bu yeni sistem sayesinde iki farklı kanser ilacının veya biyolojik maddelerin farklı zamanlarda salınımları gerçekleştirilebilecektir.

Kaynaklar:

1. Allen T. M., Cullis P. R. *Science*, 303, 1818, 2004.
2. Wu G. H., Milkhailovsky A., Khant H. A. *J.A.C.S.*, 130, 8175, 2008.
3. Yavuz M. S., Cheng Y., Chen J., Cobley C. M., Zhang Q., Rycenga M., Xie J., Kim C., Song K. H., Schwartz A. G., Wang L. V. and Xia Y. *Nature Materials*, 8, 935-938, 2009.

Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Antimikrobiyal Etkileri ve Yapı-Reaktivite İlişkileri

Bilge EREN[a], Fadime ÖZDEMİR KOÇAK[b]

[a] *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Bilecik*
[b] *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Bilecik*

bilge.eren@bilecik.edu.tr

Benzimidazol türevleri antikanser, antiviral, antibakteriyel ve antifungal aktiviteler sergilemeleri nedeniyle son yıllarda yaygın olarak araştırılmaktadır[1-4]. Bu çalışmada mikrodalga fırında çeşitli aldehit-bisülfit katılma ürünlerinin o-fenilendiaminlerle reaksiyonu sonucu -1, -2, -5 sübstitüe ve hetero aromatik halkalar içeren bir seri benzimidazol ve bis-benzimidazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR teknikleri kullanılarak aydınlatılmış ve gram(+) ve (-), maya ve fungal mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkinlikleri incelenmiştir.

Antimikrobiyal özellikler, uluslararası kültür koleksiyon numaralı tip suşlardan; *Saccharomyces cerevicae* ATCC 9763, *Esherichia coli* ATTC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Bacillus subtilis* NRRL-B 209 ile *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Aspergillus parasiticus* NRRL-465 klinik izolatları ile çalışıldı.

Broth mikrodülüsyon ve disk difüzyon olmak üzere iki farklı metod kullanıldı. Kullanılan kimyasal bileşikler DMSO'da çözülerek MIC, MBC değerleri belirlendi ve elde edilen değerlere bağlı olarak 250, 500 ve 1000 µg/ml'deki konsantrasyolarda antimikrobiyal etkileri araştırıldı.

Yapısında tiyofen ve 2-piridin halkaları içeren maddelerin MIC değerlerinin 0,5-62,5 µg/ml olduğu ve 7-30 mm zon çap aralığında etkiye sahip oldukları belirlenmiştir. En yüksek antimikrobiyal etkiyi *Candida albicans* ve *Aspergillus parasiticus*'a karşı gösterdikleri tespit edilmiştir.

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin, benzer benzimidazol bileşikleri için literatürdeki değerlerle[5] uyumlu olduğu görülmektedir. Bileşiklerin genelinde bulunan belirgin aktiviteye biyolojik olarak aktif bir grup olan benzimidazol halkasının sebep olduğu düşünülmüştür. Yapı-reaktivite ilişkisi açısından bakıldığında -2 konumunda bulunan hetero halkalı grupların antimikrobiyal etkiyi belirgin şekilde artırdığı sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar:

1. Özden S., Atabey D., Yıldız S., Göker H. *Bioor. & Med. Chem.*, 13, 1587-1597, 2005.
2. Andrzejewoska M., Yepez-Mulia L., Cedillo-Rivera R., Tapia A., Vilpo L., Vilpo J., Kazimierczuk Z. *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 973-978, 2002.
3. Terzioğlu N., Van Rijn R., Bakker R. A., De Esch I. J. P., Leurs R. *Bioor. & Med. Chem. Lett.*,14, 5251-5256, 2004.
4. Pawar N.S., Dalal D.S., Shimpi S.R., Mahulikar P.P. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 115–118, 2004.
5. Sharma D., Narasimhan B., Kumar P., Jalbout, A. *Eur. J. Med. Chem.*, 1119-1127, 2009.

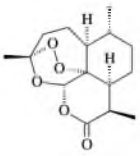
Spiro Endoperoksit Türevlerinin Sentezleri ve Biyolojik Aktiviteleri

Fatma Çetin Telli, Levent Yüceer

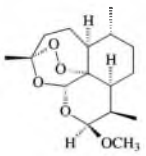
Ege Üniversitesi , Fen Fakültesi , Kimya Bölümü, Organik Kimya ABD,35100,Bornova/İzmir

fatma.cetin@ege.edu.tr

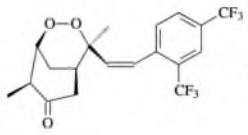
Endoperoksitler antitümör (örn: Xestin-A ve B, Chondirilin ...v.s.)[1,2] ve antimalarial (örn: Artemisinin, β-Arthemether, Artelene ...v.s. .)[3,4] gibi önemli biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Endoperoksitler ilaç sektöründe büyük önem taşıyan bileşiklerdir. Yeni antimalarial ilaçlar yapısında endoperoksit gruplar içerir.



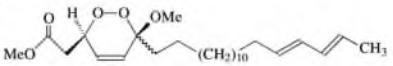
Artemisinin



β-Artemether

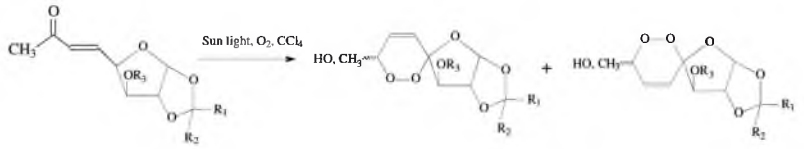


Artellene



Xestin A ve B

α,β-doymamış karbohidrat türevlerinin (**1,4,6,8** ve **10**) karbontetraklorür çözeltilerinin güneş ışığında fotooksidasyonuyla kararlı spiroendoperoksit türevleri (**2,3,5,7,9** ve **11**) elde edildi [5]. Ayrıca bu spiroendoperoksit türevleri (**2,3,5,7,9** ve **11**) nin deoksijenasyonuyla diğer sentez yöntemleriyle sentezlenmeleri çok güç olan spirodifuranoz türevlerinin sentezleri gerçekleştirildi [6].



1 $R_1 = R_2 = CH_3$; R_3 = Ac	**2** (40%)	**3** (30%)
4 $R_1 = CCl_3$; R_2 = H ; R_3 = Ac	**5** (64%)	-
6 R_1 = H ; $R_2 = CCl_3$; R_3 = Ac	-	**7** (55%)
8 $R_1 = CCl_3$; R_2 = H ; R_3 = Me	**9** (69%)	-
10 R_1 = H ; $R_2 = CCl_3$; R_3 = Me	-	**11** (80%)

Elde edilen kararlı spiroendoperoksit türevleri (2,3,5,7,9 ve 11) nin biyolojik aktivitelerine bakıldı. Tüm yapılar IR, ^1H ve ^{13}C NMR ve APCI-MS spektrumları ile,stereokimyaları ise NOESY spektrumları ile aydınlatıldı.

Kaynaklar:

1.Gerald J.B. *J.Org.Chem.*,51,4260-4264, 1986.
2. Sakemi S.,Higa T. *Tetrahedron*, 43,263-268, 1987.
3. Meshnick S. R., Taylor T. E.,Kamchonwongpaisan S. *Microbiol. Rev.*, 60, 301-315, 1996.
4. Zhou W. S., Xu X. X. *Acc. Chem. Res.*, 27, 211-216, 1994.
5.Çetin F., Yenil,N., Yüceer,L. *Carbohydr.Res.*, 340, 2583-2589, 2005.
6.Çetin Telli F., Yüceer L. *J. Carbohydr. Chem.*, 31,721-731, 2012.

Manyetik Kitosan Nanopartiküllerinin Hazırlanması ve Gemsitabin Yüklenmesi

Merve Varan, Şenay Hamarat Şanlıer

Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Bornova, İZMİR

merve_varan@hotmail.com

Nanoteknoloji alanında nanopartiküller, kanser tedavisinde konvansiyonel kemoterapi ilaçlarının verimli bir şekilde ulaştırılması için hedefli bir yaklaşım sağlamaktadır[1]. Bir kemoterapi ilacı olan Gemsitabin kolon, over, meme ve pankreas kanseri gibi birçok kanser türünde kullanılır[2-3]. Ancak birçok kemoterapi ilacında olduğu gibi bu ilacında azalmış trombosit sayısı, deride kızarıklık, ateş, baş ağrısı, sırt ağrısı, pulmoner ödem gibi yan etkileri bulunmaktadır. İlacın yan etkilerinin hastaların yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle gemsitabinin istenilen dokuya hedeflendirilmesi ile yan etkilerinin azaltılması ve terapötik indeksin artması amaçlanmıştır. Kitosan ve türevlerinin hidrofil oluşu, biyouyumluluğu, biyobozunur olması ve yüksek affinite gibi avantajları nedeniyle biyoteknoloji ve biyomedikal alanlarında geniş bir kullanım potansiyeline sahiptir[4-5].Bu nedenle kemoterapi ajanı ile yüklü manyetik kitosan nanopartikülü hazırlanması amaçlanmıştır. Çalışmada kitosan nanopartikülleri iyonik jelasyon metoduyla hazırlandı. Bu metoda göre değişen kitosan miktarları (10, 20, 30, 40, 50 mg) 10 ml asetik asit içerisinde çözüldü. Uygun konsantrasyon 2mg/ml olarak belirlendikten sonra pH ayarı yapıldı ve manyetik karıştırıcıda damlalar halinde tripolifosfat (TPP) eklendi. Uygun TPP miktarının belirlenmesi için prosedür TPP'nin farklı miktarlarda eklenmesiyle hazırlanarak denendi ve uygun miktarın 8 ml olduğu görüldü. Daha sonraki aşamada ko-presipitasyon metoduyla hazırlanan manyetik nanopartiküller pH ayarından sonra çözeltiye eklenerek manyetik özellik kazandırıldı ve prosedüre devam edildi. İlaç yüklemesi ise adsorbsiyon yöntemiyle yapıldı. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ve Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi (FTIR) verileri sayesinde nanopartikül oluşumu gözlendi. SEM verilerine dayanarak manyetik nanopartikül boyunun yaklaşık 40nm (±10nm) olduğu belirlendi.

Kaynaklar:

1. Arya G., Vandana M., Acharya S., Sahoo S.K. PhD Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine 7, 859–870, 2011.
2. Derakhshandeh K., Fathi S. *International Journal of Pharmaceutics*, 437, 172– 177, 2012.
3. Arias J., Reddy L. H., Couvreur P. *Biomacromolecules*, 12, 97–104, 2011.
4. Jarudilokkul S., Tongthammachat A., Boonamnuayvittaya V. *Korean J. Chem. Eng.*, 28(5), 1247-1251, 2011.
5. Zhang W., Jia S., Wu Q., Wu S., Ran J., Liu Y., Hou J. *Materials Science and Engineering C* 32, 381–384, 2012.

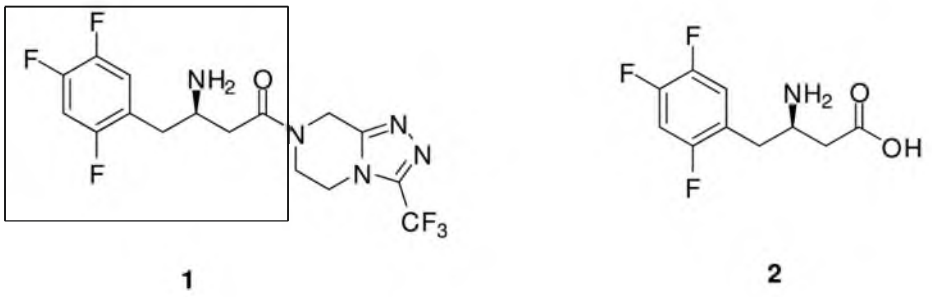
Sitagliptin'in (Januvia®) Asimetrik Sentezi

Özlem Gündoğdu, Derya Aktaş, Meryem Fıstıkçı, Hasan Seçen, Ramazan Altundaş
Yunus Kara

Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü

ogundogdu@atauni.edu.tr

Bir β-aminoasit türevi olan Sitagliptin (**1**), ağız yolu ile alınan DPP-4 (dipeptidil peptidaz-4) inhibitörü olup Tip II diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Tip II diyabet doğrudan insüline bağlı olmayan bir diyabet tipidir. Sitagliptin, insülinin salgılanmasını engelleyen DPP-4 enzimini bloke ederek pankreasın vücut için gerekli insülini salgılamasını sağlar.Sitagliptin (**1**) (Januvia®), Ekim 2006'da Tip II diyabet hastaları için ilaç olarak kullanımı FDA tarafından tasdik edilmiştir.



Şekil 1.1. Sitagliptin ve (*R*)-3-amino-4-(2,4,5-triflorfenil)bütanoik asit

Bu çalışmada sitagliptin'in ana bileşenini oluşturan ve bir β-homofenil alanin türevi olan (R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil) butanoik asit'in (2) sentezi tartışılacaktır.

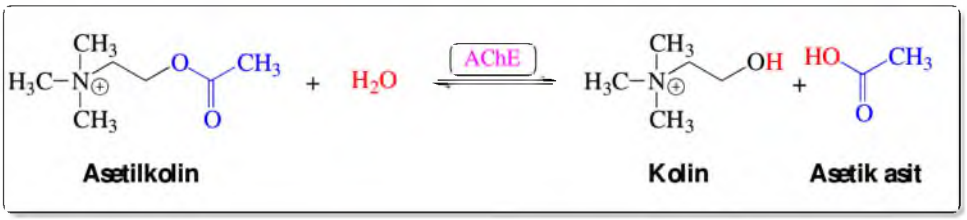
Asetilkolinesteraz EnzimiÜzerine Bazı Fenolik Madde ve Dimerlerinin *In Vitro* Etkilerinin İncelenmesi

Bilge Özcan, İlhami Gülçin, Hasan Özdemir, Arif Daştan

Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240-Erzurum

kimyabilge@hotmail.com

Asetilkolinesteraz (AChE, E.C.: 3.1.1.7) dokularda serbest veya fosfolipitlerle bileşik halinde bulunan lipotrofik etkiye sahip asetilkolini hidrolizleyen ve membrana bağlı nonspesifikbir enzimdir.Asetilkolin; sinir uçlarından etkilediği organa veya ikinci bir sinir hücresine, siniruyarıları taşıma görevini yapar.Ayrıca sinir ve kas liflerinde biyoelektriksel akımın oluşmasını sağlayan oldukça önemli olan bir esterdir.[1,2]



Bu çalışmada asetilkolinesteraz enzimi üzerine daha önceden antioksidan[3] ve karbonik anhidraz izoenzimleri inhibitörü[4] gibi etkilere sahip olduğu belirlenen2,6-dimetil fenol, 2,6-ditertbütil fenol ve 2,6-diizopropil fenol(Propofol) gibi bazı fenolik bileşikler ve bu fenolik bileşiklerin CuCl(OH) katalizörlüğünde yapılan kapling reaksiyonu sonucu elde edilen dimerik formları olandi(2,6-dimetil fenol), di(2,6-ditertbütil fenol) ve di(2,6-diizopropil fenol)bileşiklerinin *in vitro*inhibisyon etkileriincelendi[3]. Lineveawer-Burk grafikleri çizildi ve bu grafiklerden elde edilen denklemlerden IC_{50} değerleri ve K_i sabitleri ayrı ayrıhesaplanarak inhibisyon tipleri belirlendi.

Kaynaklar:

1.Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V., Featherstone R,M. *Biochem. Pharmacol.,* 7,88-95, 1961.
2.Mesulam M. *Learning & Memory,* 11,43-49,2004.
3.Gülçin İ., Daştan A. *J. EnzymeInhib.Med. Chem.,* 22, 685-695, 2007.
4. Şentürk M., Gülçin İ., Daştan A., Küfrevioğlu Ö.İ., Supuran C.T. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 3207-3211,2009.

Yarı iletken nanoparçacıklar ve kanser hücrelerinin hedeflenmesinde kullanımları

Dilek Odacı Demirkol[a], Didem Ağ[a], Muharrem Şeleci[a], Leyla Eral[b], Serdar Özçelik[b], Suna Timur[a]

[a]*Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü 35100 Bornova-İZMİR*
[b]*İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü 35430 Gülbahçe-Urla/İZMİR*

dilek.odaci@ege.edu.tr

Yarı iletken nanoparçacıklar (Kuantum noktalar; QD), 1–10 nm çapa ve flofor özelliğe sahip, organik ligand tabakasıyla stabilize edilmiş inorganik atomları temel alan yeni bir tür kolloidal semikondüktör nanopartiküllerdir[1]. QDlar tıp, biyoloji, teknoloji ve son günlerde ise analitik kimya alanlarında kullanım olanağı olan moleküllerdir[1]. Klasik organik boyalarla kıyaslandığında tercih edilmelerini sağlayan bazı özel fotokimyasal özellikleri şöyle sıralanabilir: a) Geniş absorpsiyon spektrumu, b) Çok dar emisyon spektrumu, c) Uzun floresans yarı ömrü, d) Yüksek fotostabilite ve e) Amaca yönelik olarak istenilen özelliklerin kazandırılabilmesi için kolay modifiye edilmeleridir. QDların analiz ve dedeksiyon sistemlerinde uygulamalarına ilişkin (hücrelerin izlenmesi, moleküllerin işaretlenmesi, immünoassayler, biyokimyasal moleküllerin dedeksiyonu) son yıllarda 2900'den fazla makale bulunmaktadır.

Bu çalışmada, suda çözünür özelliğe sahip QD'lar belirli kanser hücrelerine spesifik olan antikorlarla işaretlenerek bunların diyagnostik ve tedavideki kullanımlarına ilişkin uygulanabilirlikleri test edilmiştir.

Kaynaklar:

1. Odacı D. *Doktora tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,* 2010.

**Bu çalışma 2012FEN032, 2010BİL004 ve 109T573 nolu projeler kapsamında desteklenmiştir.*

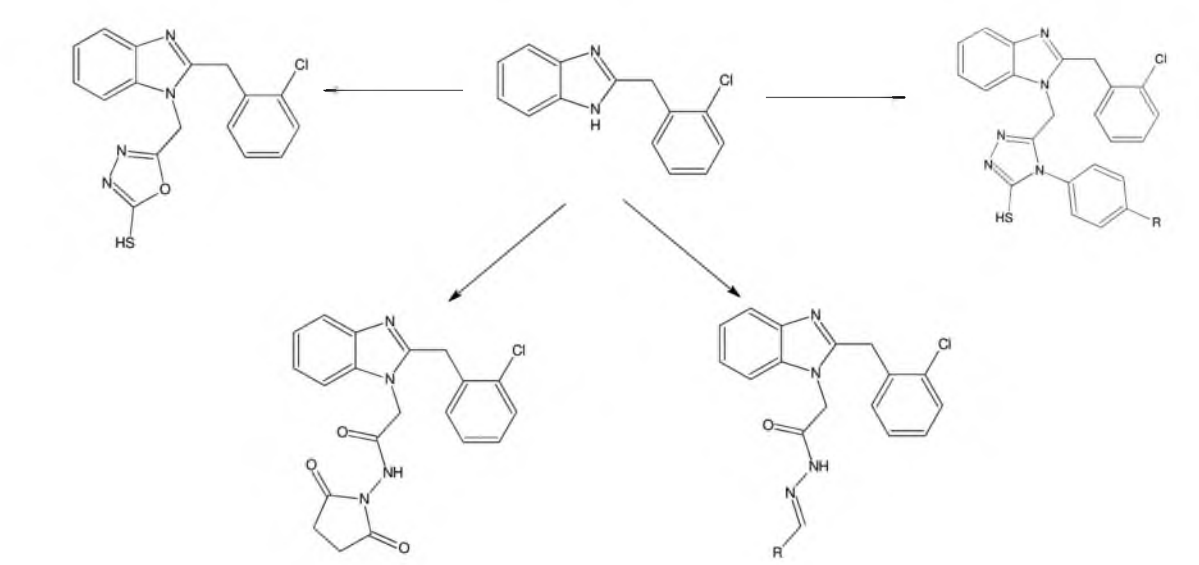
Farklı Heterosiklik Halkalar İçeren Bazı Yeni Benzimidazol Türevlerinin Mikrodalga ile Sentezi ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi

Emre Menteşe[a], Fatih Yılmaz[a], Fatih İslamoğlu[a], Bahittin Kahveci[b]

[a]*Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Rize*

[b]*Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trabzon*

fyilmaz@erdogan.edu.tr



Azot içeren heterosiklik bileşikler birçok farmasötik uygulama alanlanlarından dolayı bilim dünyasının ilgisini çekmiştir. Benzimidazol bileşiği gerek vitamin B12 nin yapısında doğal olarak bulunmasından dolayı ve adenin ile guanine yapı olarak benzemesinden dolayı bu tür bileşikler arasında çok önemli bir yeri vardır [1-3]. Bu çalışmada farklı tür heterosiklik halkalar içeren yeni benzimidazol türevleri sentezlenip antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapı aydınlatılılması IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve LC-MS spektroskopisiyle yapılmıştır.

Kaynaklar:

1. Demirayak S., Kayagil İ., and Yurttas L. *Eur. J. Med. Chem.* 46, 411-416, 2011.
2. Ansari K.F. and Lal C. *Eur. J. Med. Chem.* 44, 4028-4033, 2009.
3. Cernuchoca P., Vo-Thanh G., Milata V., Loupy A., Jantova S., and Theiszova, M. *Tetrahedron* 61, 5379-5387, 2005.

Kontrollü İlaç Salımı ve Hidrojeller

Göker KÜLÜŞLÜ

Yıldız Teknik Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü

gokerkuluslu@gmail.com

Son yıllarda hız veya zaman kontrollü oral preparatların geliştirilmesi ile ilgili yapılan çok sayıdaki çalışmada polimer esaslı biyomalzemelerden hazırlanan ilaç salım sistemlerine olan ilgi oldukça fazladır. Dozajdan düzgün ilaç salımı tedavi edici etkiyi arttırmak açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle de hedef bölgeye belirli bir zaman zarfında gerekli miktarda ilacın götürülebilmesi için uygun taşıyıcıların geliştirilebilmesine yönelik çalışmalar oldukça önemlidir[1,2].

Hidrojeller hidrofilik yapıları ve mekanik özelliklerinden dolayı biyolojik sistemlerdeki uyumu sayesinde ilaç taşıyıcı olarak yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Son yıllarda hidrojeller içerisinde çevreden gelen uyarıya cevap olarak içlerindeki sıvıyı transfer edebilen hidrojeller oldukça ilgi çekmektedir[1]. Biyomedikal uygulamalarda kullanılacak hidrojellerin, gerçek sistemlere benzer olarak dış ortamdan gelebilecek uyarılara cevap verebilecek özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu amaçla hazırlanan ve dış ortamdan gelen herhangi bir uyarı sonucunda yapısal değişime uğrayarak tersinir fiziksel veya kimyasal özellikler gösteren hidrojellere "uyarı-cevap hidrojelleri" ya da "akıllı hidrojeller" adı verilmektedir[3, 4]. Farmasötik uygulamalarda verimlilik, uygulama kolaylığı, ürünün büyütülebilir ölçekte olması ve ekonomik yönler düşünüldüğünde özellikle iç uyaranlara cevap veren sistemler daha fazla ilgi çekmektedir. Biyolojik ortam düşünüldüğünde ise özellikle pH' ya ve sıcaklığa duyarlı sistemlerin geliştirilmesi ve uygulaması önemli bir konudur[5].

Kontrollü salım, etken maddenin hazırlanan bir sistem içerisinden istenen bölgede, istenilen sürede, belirlenmiş bir hızla ve gereken miktarda çıkacak şekilde tasarımının yapıldığı bir yöntemler bütünüdür[6]. Kontrollü ilaç taşıyıcı sistemleri önceden belirlenen oranlarda ilaçlar sunmak için tasarlanmıştır. Kontrollü salım sistemlerinin tasarlanmasında iki genel kavram oldukça önem taşımaktadır. Bunlardan ilki salım sürecinin kontrol edilebilir olması, diğer önemli kavram ise bu sistemin istenildiği şekilde hedefe yönlendirmektir[7].

Kaynaklar:

1. Hirayama F., Uekama K. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36, 125-141, 1999.

2. Oh K.S., Yuk S.H. *Springer,* New York. 179-200, 2010.

3. Kim S.J., Park S.J., Kim S.I. *Smart Mater. and Struct.*,13, 317-322, 2004.

4. Bajpai A.K., Giri A. *React. Funct. Polym.*, 53, 125-141, 2002.

5. Beba L. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2007.

6. Efe H. Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010.

7. Pınardağ F. E. Thesis Submitted To The Graduate School Of Natural And Applied Sciences Of Middle East Technical University, 2006.

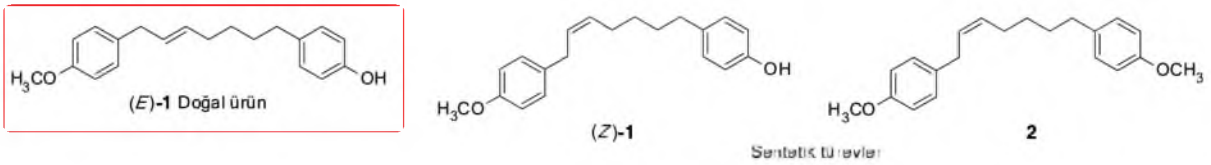
Doğal Ürün Diarilheptanoid1-(4''-metoksifenil)-7-(4'-hidroksifenil)-(e)-hept-2-en'in İki Sentetik Türevinin Oluşumu

Salih Tuncay, Hasan Seçen

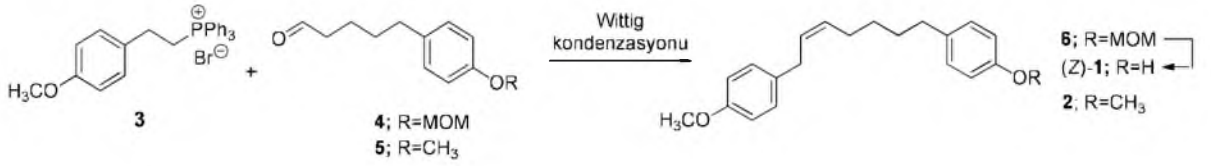
Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi,Kimya Bölümü, 25240 Erzurum

salihtuncay@atauni.edu.tr

Diarilheptanoidler, yedili karbon zincirinde C-1 ve C-7 karbonlarına aril grupları bağlanmışbileşikler olup, doğal ürünlerin özel ve yaygın bir sınıfını oluştururlar.Bu zamana kadar, doğadan 400'ün üzerinde doğal ürün diarilheptanoid bileşiği izole edilmiştir.Yakın zamanda tropikal bir bitki olan *Zingiberaceae* familyasına ait *Pleuranthodiumracemigerum* türünün toprak altı kısımlarından, biyoaktivite yönlendirmeli fraksiyonlama tekniği ile izole edilen doğal ürün diarilheptanoid(*E*)-**1** bileşiğinin antienflamatuar ve beş farklı kanser hücresine karşı sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir.[1] Bu nedenle, doğal ürün lineer diarilheptanoidler içinde nonkonjuge olefin yapısı içeren, tek bileşik olan diarilheptanoid(*E*)-**1** bileşiği ve türevleri ilaç olma potansiyeline sahiptir.



Çalışmamızda, 5+2 sentez stratejisi kullanılarak (*E*)-1 doğal ürününZkonfigürasyondaki türevleri olan (*Z*)-**1** ve **2** yapısındaki türevlerininliteratürdeki stereospesifikilk toplam sentezleri geliştirildi. (*Z*)-**1**ve **2** bileşiklerinintoplam sentezleriiçin,bağımsız bir şekilde sentezlenen etanoid**3**ilepentanoid**4**ve **5** bileşikleri Wittigtepkimesi ile birleştirildi ve kondenzasyon ürünleri olarak (*Z*)-**6**ve **2** bileşikleri elde edildi. (*Z*)-**6**'nın asidik ortamda hidrolizi (*Z*)-**1**'i oluşturdu. (*Z*)-**1** ve(*Z*)-**2**bileşiklerinin yapıları ^{1}H ve ^{13}C NMR spektroskopisi ile kanıtlandı ve alken çift bağlarının hidrojenleri arasındakietkileşme sabitlerinin bileşik(z)-**1** için $J_{2,3}$10,6 Hz, bileşik **2** için $J_{2,3}$ 10,8 Hz olarak ölçülmesi, yapıların Zkonfigürasyondakurulduğunu gösterdi.



Teşekkür:
Bu çalışma TÜBİTAK(Temel Bilimler Araştırma Grubu) tarafından desteklenmiştir.(Proje No: 110T669)

Kaynaklar:

1.Wohlmuth, H.;Deseo, M. A.; Brushett, D.J.; Thompson, D.R.; MacFarlane, G.; Stevenson, L.M.; Leach, D.N. *J. Nat. Prod.* 73, 743–746, 2010.

Gemsitabin İçeren Manyetik Hedefli Jelatin Nanopartiküller ile *İn vitro* Çalışmalar

Merve Yaşa[a], Aslı Özge Cihnioğlu[a], Ayça Zeybek[b], Habibe Yılmaz[a], Güliz Ak[a], Şenay Hamarat Şanlıer[a], Gülşah Şanlı Mohamed[b]

[a]*Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü, 35100, Bornova, İzmir*
[b]*İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü, 35430, Urla, İzmir*

aslicihni@gmail.com

Kanser kemoterapisinde kullanılan çoğu antikanser ajan tümör hücreleri ile sağlıklı hücreleri birbirinden ayıramaz, dolayısıyla sistemik toksisiteye ve yan etkilere neden olur [1]. Akciğer kanseri her yıl yeni kanser olgularının %15'ini tüm kanserde ölümlerin %18'ini oluşturmaktadır. Bir nukleozid analoğu olan gemsitabin, akciğer, pankreas, mesane ve meme kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlardan biridir [2]. Manyetik hedeflendirme yaklaşımı manyetik ilaç taşıyıcısına bağlı veya taşıyıcıya enkapsüle edilmiş bir terapötik ajanın intravenöz enjeksiyonu ve dışarıdan lokalize manyetik alan uygulamasıyla tümör dokusuna yönelmesini kapsar [3]. Çalışmanın amacı gemsitabin içeren manyetik jelatin nanopartiküllerinin akciğer kanser hücreleri üzerindeki etkinliğinin incelenmesidir. Araştırmada ilk olarak iki basamaklı desolvasyon yöntemiyle [4] jelatin nanopartiküller sentezlendi. Nanopartiküllere manyetik özellik kazandırmak için demir oksit nanopartiküllerinin enkapsülasyonu sağlandı. Manyetik nanopartiküllerin sentezinin ardından gemsitabin adsorpsiyon tekniğiyle nanopartiküllere yüklendi. Hazırlanan manyetik nanopartiküllere ilaç yükleme verimi pH 4.0 asetat tamponunda % 74,1 olarak belirlendi. Elde edilen nanopartiküllerin yapısının küresel olduğu ve kuru formunun boyutunun yaklaşık 120 nm olduğu belirlendi. Hücre kültürü çalışmaları A549 akciğer kanseri hücre hatları kullanılarak gerçekleştirildi. Hücreler, % 10 fetal bovin serum (FBS) ile 1% gentamisin sülfat içeren RPMI-1640 besiyerinde 37°C'ye ayarlanmış CO2'li inkübatörde inkübe edildi. Hücrelerin canlılığının devamı ve çoğaltılması % 80 kültür kabını kapladıktan sonra flasklarda pasajlama yapılarak sağlandı. Logaritmik fazda aktif olarak çoğalan hücreler sitotoksiste testinde (MTT testi) kullanıldı. Farklı konsantrasyonlarda ilaç gruplarına maruz bırakılmış hücrelerin morfolojik incelemeleri inverted mikroskop altında yapıldı.

Kaynaklar:

1. Ak G., and Hamarat Sanlier S. *Prep. Biochem. Biotech.*, 42(6), 551-63, 2012.
2. L J. M. et al. *Acta Pharmacologica Sinica,* 30, 1337–1343, 2009.
3. Ak G. Yüksek lisans tezi, Danışman: Doç.Dr.Şenay Hamarat Şanlıer, Ege Üniversitesi, 2010.
4. Yilmaz H., and Hamarat Sanlier S. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, DOI:10.3109/10731199.2012.745863, 2012.

Serotoninin Radikal Yakalama ve Antioksidan Kapasitesi

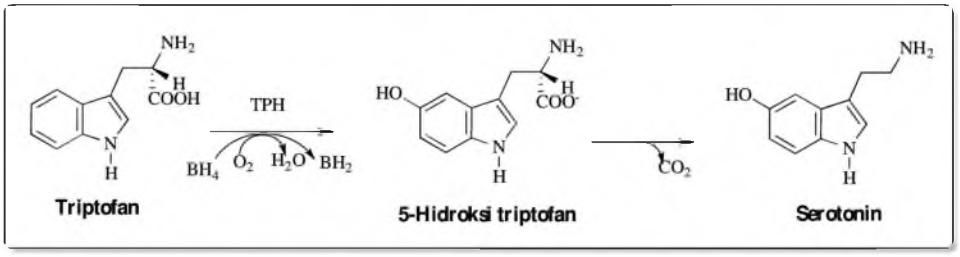
S. Beyza Öztürk Sarikaya[a], İlhami Gülçin[b]

[a]*Gümüşhane Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, 29100-Gümüşhane*

[b]*Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 25240-Erzurum*

sbo25@hotmail.com

Serotonin (5-Hidroksitriptamin), metabolizmada triptofan amino asidinden sentezlenen, sinir dokuları ve sindirim sistemi için oldukça aktif olan önemli bir nörotransmitterdir. İnsanlarda vücut ısısını, kan basıncını ve ruh halini etkileyen bir hormondur. Aynı zamanda bağışıklık sisteminde de önemli etkilere sahiptir[1.2]. Yapılan çalışmalarda serotoninin zevk, yemek, depresyon, intihar gibi duygusal davranışlar ile Parkinson ve Alzheimer hastalıkları dahil pek çok beyin fonksiyonundan sorumlu olduğu belirtilmiştir[3].



Bu kadar önemli görevleri olan bu maddenin aynı zamanda antioksidan etkisinin de var olup olmadığını araştırmak amacıyla; seratoninin antioksidan ve radikal giderme aktivitelerini değerlendirmek üzere 2,2´-azino-bis(3-etilbenztiyoazolin-6-sülfonik asit) radikal ($ABTS^{\bullet+}$) giderme aktivitesi, 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil serbest radikal ($DPPH^{\bullet}$) giderme aktivitesi, ferrik tiyosiyanat metoduna ile total antioksidan aktivitesinin belirlenmesi, Fe^{3+}-Fe^{2+} dönüşüm metodu ile indirgeme kuvveti, süperoksit anyon radikali ($O_2^{\bullet-}$) giderme aktivitesi, hidrojen peroksit giderme aktivitesi ve ferröz iyonları (Fe^{2+}) şelatlama aktivitesi çalışıldı. Ayrıca BHA, BHT, α-tokoferol ve troloks gibi standart antioksidanlar pozitif referans olarak kullanıldı[4]. Sonuç olarak seratoninin 15 µg/ml konsantrasyonunda linoleik asit emülsiyonu peroksidasyonunu tamamiyle inhibe ettiği gözlendi. Ayrıca 45 µg/ml konsantrasyonunda ise BHA, BHT, α-tokoferol ve troloks linoleik asit peroksidasyonunu sırasıyla %92.2, %99.6, %84.6, ve %95,6 inhibe ettikleri de gözlendi. Bunun yanısıra, etkili bir şekilde $DPPH^{\bullet}$, $ABTS^{\bullet+}$, ve $O_2^{\bullet-}$, radikal giderme aktiviteleri, indirgeme kuvveti, hidrojen peroksit giderme ve metal şelatlama aktivitesi sergiledikleri gözlendi.

Bu sonuçlara göre serotoninin oksidatif hasarı önlemek için yararlı olabileceği ve gıdalara katıldığında ise raf ömrünü uzatabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1.Bubenik G.A. Ball R.O., Pang S.F. *J. Pineal Res., 12*, 7-16, 1992.
2.Gülçin, İ. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 23*, 871-876, 2008.
3.Hasegawa S., Watanabe A., Nishi K., Nguyen, K.Q., Diksic M. *Neurochem. Int., 46*, 261-272, 2005.
4.Köksal E., Gülçin İ., Öztürk Sarıkaya S.B., Bursal E. *J. Enzym Inhib Med Chem,* 24, 395-405, 2009.

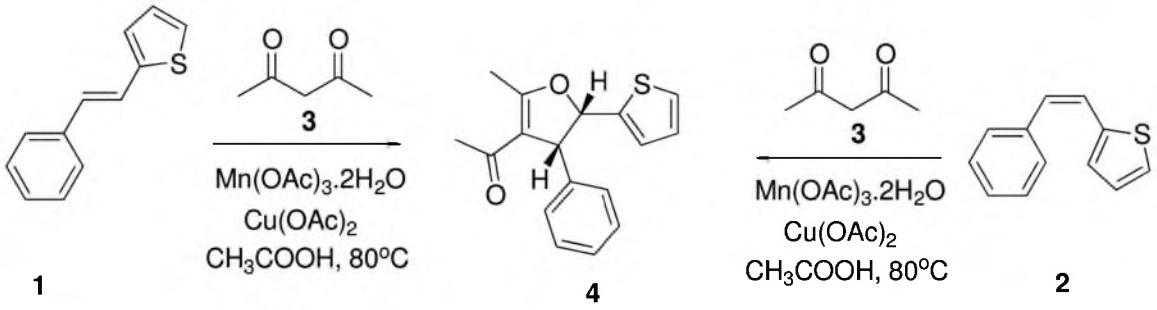
Aktif metilen bileşiklerinin C=C çift bağlarına $Mn(OAc)_3$ eşliğinde katılmasında kükürt atomunun yönlendirici etkisi

Selin Ceyhan, Merve Sinem Özer, Metin Balcı

Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü, 06800-Ankara, Turkey

e160613@metu.edu.tr

Alkenler, asetik asit içerisinde Mn(III)asetat ile tepkimeye girerek radikalik siklizasyon sonucu halkalaşma ürünü, γ–laktonları oluştururlar. 1-3-Dikarbonil bileşiklerinin alkenlerle benzer koşullarda Mn(III)asetat ile reaksiyonu sonucunda ise dihidrofuranlar elde edilir.[1]



trans-Stiriltiyofen **(1)** ve *cis*-stiriltiyofyen **(2)** nolu alkenlerle ile yapılan deneyler sonucunda, asetilasetonun Mn(III)asetat eşliğinde çift bağa regiospesifik olarak katılarak her iki reaksiyonda da **4** nolu bileşiğin oluştuğu belirlendi. Diğer regioizomere rastlanmadı. Bu katılma reaksiyonunda kükürtün önemli derecede "yönlendirici" bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu bulguyu kanıtlamak üzere tiyofen halkasının çift bağa α- ve β- konumundan bağlı bileşiklerle deneylere devam edildi. Yapılan deneyler sonucunda geçiş kompleksinde kükürt atomunun Mn(III) iyonları ile bir kompleks oluşturduğu ve bu kompleksin de çift bağa atağı regiospesifik olarak yönlendirdiği belirlendi.

Çalışmalar kükürt atomunun konumunun değiştirildiği sistemlerle devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Deliömeroğlu M. K., Dengiz C., Çalışkan R., Balcı M. *Tetrahedron, 68,* 5838–5844, 2012.

Aljinat/kitosan Nanopartiküllerin Tamoksifen Salımında Kullanılmasının Araştırılması

Çağdaş Sunna, A. Alev Karagözler

Adnan Menderes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, AYDIN

cagdassunna@hotmail.com

İlaç iletimi, farmasötik bir bileşiğin insan veya hayvanlar üzerinde iyileştirici etki sağlaması amacıyla uygulanan bir yöntem olup ilacın hastaya herhangi bir yolla verilmesi ilaç iletiminin temelini oluşturur. Tamoksifen beyaz kristalimsi yapıda sentetik bir ilaçtır. $C_{26}H_{29}NO$ genel formülüne sahip tamoksifen aktif metaboliti hidroksitamoksifen sayesinde meme dokusundaki östrojen reseptörlerinin antagonisti olarak davranır[1]. Aljinat kahverengi alglerin bazı türlerinin hücre duvarından elde edilen, toksik olmayan ve biyolojik olarak metabolize olabilen lineer bir polisakkarittir. Kitosan da toksik olmayan, biyolojik olarak metabolize olabilen, antitümör etkisi bulunan ve jel oluşturabilme özelliğine sahip bir biyopolimerdir ve biyomedikal alanlarda sıkça kullanılır[2].

Bu çalışmada, polianyonun (aljinat) divalent katyon (Ca^{2+}) ile önjel oluşumunu takiben polikatyon (kitosan) ile kaplanması yöntemiyle nanopartiküller hazırlandı. Nanopartiküllerin karakterizasyonu AFM ve SEM ile; tamoksifen bağlanması FTIR ile incelendi. Aljinat/kitosan nanopartiküllere tamoksifen yükleme kapasitesi araştırıldı. Üretime dönük olarak tamoksifen yükleme kapasitesine sıcaklığın etkisi 5-55 °C aralığında incelendi. Tamoksifen yüklü aljinat/kitosan nanopartiküllerden tamoksifen salımı *in vitro* mide ve ince bağırsak ortamında araştırıldı.

Sonuç olarak, aljinat/kitosan nanopartiküllerin ortalama 500 nm boyutta olduğu; boş ve tamoksifen yüklü nanopartiküllerin morfolojileri arasında fark olmadığı tespit edildi. Ayrıca tamoksifenin yapısının bozulmadan nanopartiküller içerisinde tutuklandığı FTIR ile gösterildi. Aljinat/kitosan nanopartiküllere tamoksifen yükleme kapasitesi mg nanopartikül/37,6 μg tamoksifen olarak optimize edildi. Sıcaklığın yükleme kapasitesi üzerine kayda değer bir etkisinin olmadığı saptandı. *In vitro* mide ortamında nanopartiküllere yüklenen tamoksifenin sadece % 8'inin salındığı; *in vitro* ince bağırsak ortamında ise % 90'ının salındığı bulundu.

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi (ADÜ) BAP FEF-11021 No'lu proje ile desteklenmiştir

Kaynaklar:

1. Rothenberg, C.J. The Rise and Fall of Estrogen Therapy: The Historyof HRT, Harward Law School, Class of 2005, pp. 5-60, Boston.
2. Kalia, S., Averous, L., Biopolymers: Biomedical and Environmental Applications. Scrivener Publishing LLC., pp. 559-573, Massachusetts, 2011.

Bir Seri Piridon ve Siyanopiridin Türevlerinin Sentezi ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi

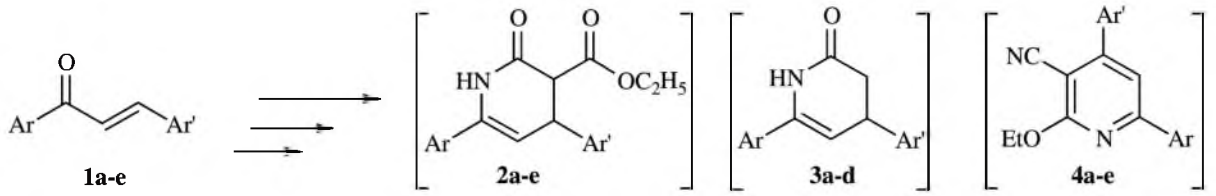
H.Gezegen , B.Gürbüzlü , M.Ceylan, M.Keçeçi Sarıkaya , Z.Esen , N.O.Aslan

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Ede. Fak. Kimya Böl. 60250, TOKAT
b_e_l_m_a1989@hotmail.com

Azot içeren heterohalkalı bileşikler arasında piridonlar gösterdikleri biyolojik aktivite ve farmakolojik ajan olarak uygulama potansiyelleri dolayısıyla ilgi çeken bileşikler arasındadırlar. Bazı piridon türevlerinin kardiyotonik[1], antitümör[2], analjezik[3] ve antimikrobiyal[4] aktivitelere sahip oldukları rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra bazı piridonların Parkinson Hastalığının tedavisinde kullanıldığı[5], bazılarının da antikanser, fitotoksik[6], antagonist[7] ve antiinflamatuar etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur.

Ayrıca farklı aril ve alkil grupları içeren siyanopiridinlerin de antimikrobiyal, ateş düşürücü [8], antihipertansif[9], kardiyovasküler, ağrı kesici[10] gibi özelliklere sahip oldukları bilinmektedir.

Bu çalışmada kalkon türevlerinden yola çıkılarak farklı yollardan bir seri piridon (**2a-e** ve **3a-e**) ve piridin (**4a-e**) türevleri sentezlenerek antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerden bazılarının oldukça yüksek aktivite gösterdikleri gözlendi.



Ar = 2-tiyofenil, 2-furil, 4-OCH_3-Ph

Ar' = 2-tiyofenil, 4-CH_3-C_6H_4, 4-OCH_3-Ph

Kaynaklar

1. Abadi A., Al-Deeb O., Al-Afify A., El-Kashef H. *Il Farmaco*, 54, 195-201, 1999.
2. Cocco MT., Congiu C., Onnis V. *Eur. J. Med. Chem.*, 38, 37-47, 2003.
3. Öztürk G., Erol D. D., Uzbay T., Aytemir M. D. *Il Farmaco*, 56, 251-56, 2001.
4. Desai N. C., Dodiya A. M., Shihory N. R. *Med. Chem. Res.* DOI 10.1007/s00044-011-9782-2.
5. Gottwald, M. D., Aminoff, M. *J. Drugs Today*, 44, 531-546, 2008.
6. Evidente A., Fiore M., Bruno G., Sparapano L., Motta A. *Phytochemistry*, 67, 1019-28, 2006.
7. Nantermet P. G., Barrow J. C., Selnick H. G., Homnick C. F., Freidinger R. M., Chang R. S. L., O'Malley S. S., Reiss D. R., Broten T. P., Ransom R. W., Pettibone D. J., Olah T., Forray C. *Bioorg.*
8. Kumar N., Chauhan A., Drabu S. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 65, 375-380, 2011.
9. Manna F., Chimenti F., Bolasco A., Filippelli A., Palla A., Filippelli W., Lampa E., Mercantini R. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 27, 627-632, 1992.
10. Manna F., Chimenti F., Bolasco A., Bizarri B., Filippelli A., Filippelli W., Gagliardi L. *Eur. J. Med. Chem.*, 34, 245-254, 1999.

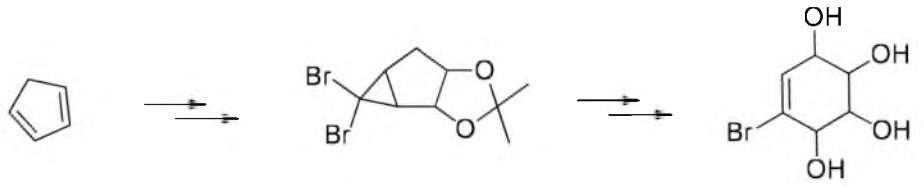
A New Methods to Synthesize Halocondoritol Derivatives: The Potential Alpha-Glycosidase Inhibitor

Serdal Kaya[a,b], Benan Kilbaş[a,c], Metin Balcı[a]

[a]*Middle East Technical University, Chemistry Department, Ankara-Turkey*
[b]*Giresun University, Chemistry Department, Giresun-Turkey*
[c]*Düzce University, Chemistry Department, Düzce-Turkey*

kserdal@metu.edu.tr

Conduritols, subgroup of cyclitols, nowadays have gain synthetic importance because of their biological properties; they namely act as glycosidase inhibitors like inositols [1]. Haloconduritols, a member of conduritols, are known as covalent, irreversible, active-site directed glycosidase inhibitors and have potent uses of therapeutic agents against HIV in the literature [2, 3].



(1) (2) (3)

In this study, our aim was to synthesize of haloconduritol derivatives starting from cyclopentadiene. For this purpose, cyclopentadiene (**1**) was first *cis*-hydroxylated and then carbene addition reaction was performed. After getting tricyclic compound (**2**) electrocyclic ring opening reactions was done. Now, we are identifying the ring opening products, and we will apply the alpha-acetoxylation reaction of cyclohexenetriol derivatives to obtain haloconduritol derivatives.

References:

1. Kilbas, B., Balci, M., *Tetrahedron,* 67, 2355-2389, 2011.

2. Cantekin, S., Baran, A., Çalışkan, R., Balcı, M., *Carbohyd Res*, 34, 426-431, 2009.

3. Baran, A., Kazaz, C., Seçen, H., Sütbeyaz, Y., *Tetrahedron,* 59, 3643-3648, 2003.

İlaç Üretiminde Potansiyel Kaynaklar: Alg Metabolitleri

Sevilay Cengiz

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, BURDUR

sevilay_cengiz@yahoo.com

Günümüzde kaydedilen bilimsel gelişmeler pek çok hastalığın biyolojik temellerini anlamamıza yardımcı olmakta ve bu hastalıkların tedavisine yönelik pek çok ilaç üretilmektedir. Kullanılan ilaçların çeşitli yan etkilerinin varlığı ve patojenlerin zamanla bu ilaçlara direnç sağlaması araştırmacıları, alternatif ilaç hammaddeleri bulmaya yönlendirmiştir.

Şüphesiz ki, çeşitli doğal metabolitleri salgılayan karasal ve sucul organizmalar alternatif ilaç hammaddesi için önemli birer kaynak olabilirler. Ne yazık ki, kendilerini etraflarındaki organizmalardan koruyabilmek için çeşitli aktif metabolitler salgılamaları ve değişen ışık, sıcaklık ve tuzluluk koşullarına uyum sağlayabiliyor olmaları nedeniyle karasal bitkilere göre daha fazla metabolit salgıladıkları düşünülen alglere erişimin zor olması başlangıçta bu grupla yapılan çalışmaları sınırlandırmıştır[1-4]. Teknolojik gelişmeler sonrasında daha rahat ulaşılan alglerden elde edilen metabolitlerin, karasal metabolitlerde bulunmayan yapısal bazı özelliklere sahip oldukları görülmüştür[5]. National Cancer Institute'nün yaptığı sitotoksisite araştırmaları; sucul örneklerin yaklaşık %1'inin, buna karşın karasal örneklerin ise yaklaşık %0,1'inin antitümor potansiyeli gösterdiklerini ortaya koymuştur[6,7]. Bu sonuçlar da sucul örneklerden elde edilen metabolitlerin yapısal üstünlüklerine atfedilebilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda sucul metabolitlerin antikoagulant, antiviral, antioksidan, antialerjik, antikanser, anti-inflamatuar, antidiabetik ve anti-obezite aktivitesi gösterdikleri rapor edilmiştir[1,8]. Ayrıca bu metabolitlerin kullanılmakta olan ilaçlara kıyasla yapısal çeşitlilik, spesifiklik, düşük toksisite ve vücutta birikmeme gibi üstünlükleri de bulunmaktadır[3].

Doğal metabolitlerin kompleks organik yapıları, onları sentetik eşdeğerlerinden de daha etkin kılabilmektedir. Sucul canlılardan elde edilen metabolitlerden yola çıkılarak ilaç geliştirme oranının, endüstriyel ilaç geliştirme oranından yaklaşık 1,7-3,3 kat daha iyi olduğu gerçeği de bu görüşü destekler niteliktedir[9].

Sonuç olarak, alglerin salgıladıkları çeşitli metabolitler eşsiz kimyasal yapıları nedeniyle ilaç geliştirme çalışmalarında uygun bir başlangıç noktası olabilirler.

Kaynaklar:

1. Vo T. S., Ngo D. H. and Kim S. K. *Process Biochem.*, 47, 386-394, 2012.
2. Bhadury P. and Wright C. P. *Planta*, 219, 561-578, 2004.
3. Samarakoon K. and JeonY. *J. Food Res. Int.*, 48, 948-960, 2012.
4. Plaza M., Cifuentes A., and Ibanez E. *Trends Food Sci. Technol.*, 19, 31-39, 2008.

5. Carte B. K. *Bioscience*, *46*, 271-286, 1996.
6. Montaser R., and Luesch H. *Future Med. Chem.*, 3(12), 1475-1489, 2011.
7. Munro M. H. G., Blunt J. W., Dumdei E. J., Hickford S. J. H., Lill R. E., Li S., Battershill C. N., and Duckworth A. R. J. *Biotechnol.*, 70, 15-25, 1999.
8. Cengiz S., Cavas L., and Yurdakoc K. *Mediterr. Mar. Sci.*, 11(1), 93-103, 2010.
9. Gerwick W. H., and Moore B. S. *Chem Biol.*, 19(1), 85-98, 2012.

2,6 DiaminoPridin İle Elde Edilen Yeni Schiff Bazı İle Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve DNA Etkileşiminin İncelenmesi

Barış Kurt[a], Hamdi Temel [b]

[a]*Muş Alparslan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü*
[b]*Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*

bariskurt007@gmail.com

HeterosiklikSchiff bazı ligandlar ılaç endüstrisindeki geniş uygulama alanları sebebiyle oldukça iyi bilinirler[1]. Pridin türevlerinden elde edilen pek çok Schiff bazı ve bakır kompleksinin nükleik asitlerle bağlanma etkisi dolayısıyla da tümö rgelişimini durdurucu etkis ibulunmuştur[2-3].

Bu çalışmada, DNA-bağlanma etkileşimi göstereceği dolayısıyla da uygun bir anti-tümör ilaç adayı olacağı düşünülen heterosiklikschiff bazı ve kompleksleri olarak 2-hidroksi-1-naftaldehit ile 4-amino-asetofenonun reaksiyonundan [1-(4-{[(3-hidroksinaftalin-2-il) metiliden]-amino}fenil) etan-1-on bileşiği sentezlenmiş ardından elde edilen bu ligand ile 2,6 diaminopridinin reaksiyonundan 1-(N-{4-[(1)-1-({6-[[1-(4-{[(3-hidroksinaftalin -2-il)-metiliden]-amino}-fenil)-etiliden]-amino]-piridin-2-il}-imino) etil]-fenil}-karboksimidol)naftalen-2-ol elde edilmiştir. Ligandın ve Cu(II), Fe(II), Pd(II) komplekslerinin elde edildiği ^{1}H NMR, FTIR, UV-Vis, TGA-DTA, elementel analiz ve manyetik susseptibilite ile kanıtlandıktan sonra elde edilen tüm bileşiklerin DNA bağlanma özellikleri incelenmiş ve Cu(II) kompleksinin DNA bağlanma aktivitesinin oldukça yüksek olduğu hidrojen peroksitli ortamda ise Pd(II) kompleksinin bağlanma oranının daha da arttığı dolayısıyla da uygun bir anti tümör ilaç adayı olduğu görülmüştür.

Kaynaklar:

1. Karthikeyan M.S., Prasad D.J., Poojary B., Bhat K.S., Hollaa B.S., Kumari N.S. *Bioorg. Med. Chem.* 14, 7482, 2006.
2. Zhao X., Lee P.P.F., Yan Y.K., Chu C.K. *J. Inorg. Biochem.* 101, 321, 2007.
3. Uma V., Vaidyanathan V.G., Nair B.U. *Bull. Chem. Soc.Jpn.* 78 ,845-850, 2005.

Yeni Tip OligomerSchiff Bazlarının Ve Metal Komplekslerinin Sentezi Karakterizasyonu DNA Etkileşimi

Barış Kurt

Muş Alparslan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

b.kurt@alparslan.edu.tr

DNA bağlanması, DNAaktivitisinde önemli bir adımdır. Kemoterapitik ajanların ve daha iyi antikanser ilaçların tasarlanmasında metal kompleksleriile DNA etkileşimini araştırmak esastır. Son zamanlarda, geçiş metal iyonlarıyla nükleik asitlerin etkileşimi üzerine büyük bir ilgi mevcuttur ve bunun nedeni biyoteknoloji ve ilaçlarda yeni reaktif geliştirmenin DNA etkileşimi ile uygunluk göstermesidir[1].Bu çalışmalar aynı zamanda metal iyonları içeren ilaçların toksisitesinin anlaşılmasında da önemlidirler[2].

Bu çalışmada, DNA-bağlanma etkileşimi göstereceği düşünülen schiff bazı ve metal kompleksleri olarak 2-hidroksi-1-naftaldehit ile 4-amino-asetofenonun reaksiyonundan [1-(4-{[(3-hidroksinaftalin-2-il) metiliden]-amino}fenil)etan-1-on bileşiği sentezlenmiş ardından elde edilen bu ligandın NaOCl kullanılarak oksidasyon polimerizasyonu sonucunda L_3oligomer ligandı sentezlenmiştir. elde edilmiştir. Ligandın ve Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Pd(II) komplekslerinin elde edildiği ^{1}H NMR, FTIR, UV-Vis, TGA-DTA,elementel analiz ve manyetik susseptibilite ile kanıtlandıktan sonra elde edilen tüm bileşiklerin DNA bağlanma özellikleri incelenmiş ve Cu(II) kompleksi ile polimer ligandının DNA bağlanma aktivitesinin oldukça yüksek olduğu hidrojen peroksitli ortamda ligandın bağlanma oranının daha da arttığı dolayısıyla da uygun bir anti tümör ilaç adayı olduğu, görülmüştür.

Kaynaklar:

1. Uma V., Vaidyanathan V.G., Nair B.U. *Bull. Chem. Soc.Jpn.* 78, 845-850, 2005.

2. Szczepanik W., Ciesiolka J., Wrzesinski J., Skala J., Jezowska-Bojczuk M. *Dalton Trans.,*1488-1494. 2003.

Yeni Schiff Bazı Metal KomplekslerininSentezi, Karakterizasyonu DNAEtkileşimi

Barış Kurt

Muş Alparslan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

b.kurt@alparslan.edu.tr

Schiffbazları önemli organik ligandlardır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar schiffbazları komplekslerinin antibakteriyel, antikanser ve antiviral ajanlar olarak potansiyel uygulamalara sahip olduklarını göstermiştir [1-3]. Schiffbazlarının metal kompleksleri ile DNA arasındaki etkileşim geçen on yılda geniş bir şekilde çalışılmıştır. Bu koordinasyon bileşikleri, DNA bağlanma özellikleri nedeniyle uygun birer anti tümör ilaç adaylarıdır[4-5].

Bu çalışmada, schiff bazı ve kompleksleri olarak 2-hidroksi-1-naftaldehit ile 4-amino-asetofenonun reaksiyonundan [1-(4-{[(3-hidroksinaftalin-2-il) metiliden]-amino}fenil)-etan-1-on bileşiği sentezlenmiş ardından elde edilen bu ligand ile 2-(2-(2-aminofenoksi)etoksi)benzenamin'in reaksiyonundan [1-(N-{4-[(1)-1-({2-[2-(2-{[1-(4-{[(3-hidroksinaftalin-2-il)metiliden]amino}fenil)etiliden]amino} fenoksi)etoksi]fenil}imino)etil]-fenil}karboximidol)naftalen-2-ol elde edilmiştir.Ligandınve Cu(II), Fe(II) , Pd(II) komplekslerinin elde edildiği^{1}H NMR, FTIR, UV-Vis, TGA-DTA elementel analiz ve manyetik susseptibilite ile kanıtlandıktan sonra elde edilen tüm bileşiklerin DNA bağlanma özellikleri incelenmiş,ligandın kendisi ile Cu(II) komplekslerinin DNA bağlanma aktivitesinin oldukça yüksek olduğu hidrojen peroksitli ortamda bağlanma oranının daha da arttığı dolayısıyla da uygun bir anti tümör ilaç adayı olduğu belirlenmiştir.

Kaynaklar:

1. Sunatsuki Y., Motoda,Y. Matsumoto N. *Coord. Chem. Rev.* 226 199–209, 2002.
2. Ziessel R. *Coord.Chem. Rev.* 216–217 195–223, 2001.
3. Yamada S. *Coord. Chem. Rev.* 190–192 537–555, 1999.
4. Chan S., Wong W.T. *Coord. Chem. Rev.* 138 219–296, 1995.
5. Pratviel G., Bernadou J., Meunier B. *Adv. Inorg. Chem.* 45, 251–312, 1998.

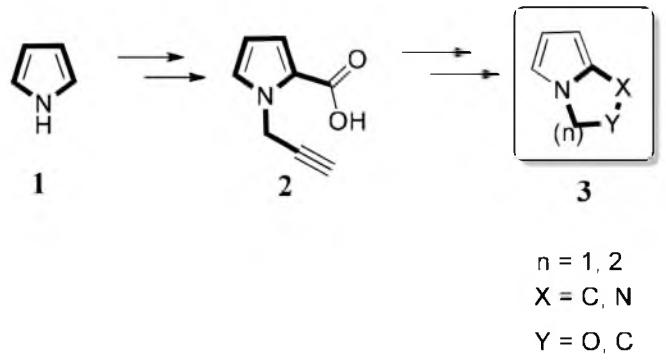
Pirol Halkası İçeren Yeni Heterosiklik BileşiklerinSentezi

Sultan Taşkaya[a], Nurettin Mengeş[a,b], Metin Balcı[a]

[a]*Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 06531, Ankara*
[b]*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 65100, Van*

e160646@metu.edu.tr

Çok sayıda heterosiklik bileşikler arasında, pirol ve pirol türevleri birçok önemli biyolojik moleküllerin (hemoglobin, klorofil), doğada buluna antibiyotikler ve alkaloidlerin yapısındabulunmaktadır [2]. Deniz kökenli alkaloidler arasında, özellikle dikkate değer olan ve genellikle deniz süngerlerinde bulunan pirolo-imidazol iskeletidir [3]. Bu sebeple pirol kimyası yıllardır bilim insanlarınınilgisini çekmektedir[1]. Bu yüzden, pirol halkasından çıkılarak, yeni pirol kondenze heterosiklik bileşiklerin kolay metodlar ile sentezlenmesi için bu çalışma tasarlanmıştır.



Şema 1

Bu çalışmada, pirol halkasından çıkılarak pirolün(**1**) C-2 karbonuna birkaç kademe sonunda karboksilik asit grubu takıldı ve azot atomu propargil grubu ile sübstitüe edildi. Sentezlenen N- alkinil pirol türevi **2** üzerinden, çeşitli metaller kullanılarak elektrofilik siklizasyon reaksiyonları denendi. Elekrofilik siklizasyon reaksiyonları üzerinden bazı pirol kondenze siklik sistemlerelde edildi. Farklı siklizasyonların başarıyla gerçekleştirilmesi için çalışmalarımız devam etmektedir.

Sonuç olarak,pirol halkasından çıkılarak, N-alkinil pirol karboksilik asit türevleri sentezlenerek bu türevler üzerinden pirol kondenze heterosiklik sistemlere ulaşılmıştır.

Kaynaklar:

1. Nandi, S., & Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.*, 52, 6203,2011.
2. Anderson, L. R., Kroschwirtz J. I., Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technolog, Volume 20, p. 697, 1996, Canada: Wiley-Interscience Publication.
3. Aiello, A., D'Esposito, M., Fattorusso, E., Menna, M., Müller, E. G. W., Perovic-Ottsadt, S., Schröder, C. *Bioorg. Med. Chem.,* 14, 17, 2006.

Alkilnaftoilindollerin Kannabinoid Reseptörleri Üzerindeki Konformasyonel Çalışması

Hüseyin Zengin[a], Erdal Erol[a], Ahmet Altun[b], Adem Mert[a], Gülay Zengin[a]

[a]*Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 27100, Gaziantep, Türkiye*
[b]*Fatih Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, 34900, İstanbul, Türkiye*

hzengin@gantep.edu.tr

Cannabis sativa L. bilinen en eski şifalı bitkilerden biridir ve yaygın olan psikotrop ve farmakolojik etkileri ile ilgili olarak kullanılır olmuştur. Δ^9-tetrahidrokannabinol, (kısaca THC) Gaoni ve Mechoulam tarafından 1964 yılında esrarın birincil psikoaktif bileşeni olarak tanımlanmıştır.[1] THC gibi benzer yapılara sahip bileşikler, klasik kannabinoid olarak sınıflandırılırlar. Klasik olmayan kanabinoidler ise kannabimimetik aminoalkilindolleri içerirler ve anandamidler ise endojen sınıfı kannabinoidlerdir. THC bilinen iki kannabinoid reseptörlerine, (CB_1 ve CB_2) neredeyse eşit biyolojik aktiflikle bağlanır. CB_1 merkezi sinir sistemi yanında bir dizi periferal organların içinde bulunurken CB_2 de başlıca bağışıklık sistemi ile ilişkilidir.[2] Kannabinoid reseptörlerinin doğrudan rolünün bilinmesine rağmen kannabinoid etkileşiminin derecesi ve modüle edilmiş tepkileri halen araştırma konusudur. Kannabinoidlerde yapılan araştırmalar neticesinde yüksek derecede farmakolojik etki ve seçicilik özelliklerinden dolayı, yapı aktivite ilişkilerinden çok sayıda analogların sentez ve test edilmesine yol açmıştır.

Kannabimimetik alkilnaftoilindol etkileşimleri konformasyonel çalışma kullanılarak değerlendirilecektir. Bu alkilnaftoilindol yapıları çeşitli moleküler modelleme programları kullanılarak incelenecektir. CB_1 reseptör afinitesi ölçüsü, genellikle tritiye edilmiş CP 55,940, bir fare beyninde kendi bağlanma sitesinden hazırlanmış, güçlü bir kannabinoidin yerinden çıkarılması kabiliyetiyle ölçülür. Bu nedenle toplanan tüm konformasyonel veriler CP 55,940 ile karşılaştırılıcaktır. Bu araştırmaların verileri kannabimimetik aktivite verilerinin tahmini için niceliksel bir modeli sağlayacak ve literatürde verilen nitel verilerle karşılaştırılacaktır. Bu araştırmalar kannabinoid-reseptör etkileşimlerinin anlaşılması için çok değerli bilgiler sağlayabilir.

Kaynaklar:

1. Gaoni Y., Mechoulam R. *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1646-1647, 1964.
2. Shen Y.C., Chen C.Y., Hsieh P.W., Duh C.Y., Lin Y.M., Ko C.L. *Chem. Pharm. Bull.*, 53(1), 32-36, 2005.

Biberiye (*Rosmarinus Officinalis*) Ekstraktının ^{99m}Tc-Sülfür Kolloidin Biyodağılımına Etkisi

Eser Uçar, Serap Teksöz, Çiğdem İçhedef, Ayfer Yurt Kılcar, Perihan Unak

Ege Üniversitesi, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, Nükleer Bilimler Enstitüsü, 35100 Bornova, İzmir

serap.teksoz@ege.edu.tr

Son yıllarda endüstrileşmiş ülkelerde tıbbi bitkilerin kanser tedavisinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Ancak kullanılan bu bitkilerin tedavinin seyrini nasıl ve ne şekilde değiştirdiği henüz tam olarak bilinmemektedir. Biberiye (*Rosmarinus Officinalis*) Lamiaceae familyasındaki en yüksek antioksidan özelliğe sahip bitki olmasına bağlı olarak çok geniş biyolojik aktiviteye sahiptir [1-3].

Radyofarmasötikler, nükleer tıpta pek çok hastalığın özellikle kanserin teşhis ve tedavisinde kullanılan, radyonüklitlerle işaretlenmiş ilaçlardır. Teknesyum-99m (^{99m}Tc) uygun yarı ömür ve gama enerjisinden ötürü görüntülemede tercih edilen bir radyonüklittir[4-5].

Bu çalışmada alternatif tıpta kanser tedavisinde de kullanılan biberiye bitkisinin bir görüntüleme radyofarmasötiği olan ^{99m}Tc-sülfür kolloidin (^{99m}Tc-SC) biyodağılımına etkisi incelenmiştir. Bu amaçla öncelikle aktardan temin edilen biberiye bitkisi ekstrakte edilmiştir. Radyoişaretleme için pH, sıcaklık gibi koşullar belirlenerek sülfür koloidin ^{99m}Tc ile işaretlenmesi sağlanmış ve kalite kontrol çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Deneylerde kontrol ve denek grubu olarak erkek Wistar albino sıçanlar (130-140 g) kullanılmıştır. Beş gün süresince gavaj yöntemi ile denek grubuna biberiye ekstraktı (1mL içerisinde 750 mg / kg vücut ağırlığı), kontrol grubuna ise su verilmiştir. Beşinci günün sonunda her iki gruba da kuyruk veninden ^{99m}Tc-SC verilerek biyodağılım çalışması gerçekleştirilmiştir. Böylece biberiye ekstraktı ile beslenmenin bir radyofarmasötik olan ^{99m}Tc-SC' in biyodağılımı üzerine etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak biberiye ekstraktı ile beslenen grupta ^{99m}Tc-SC' in özellikle karaciğerdeki tutulumunda gözle görülür bir artış görülmüştür. Bu çalışmanın bitki radyofarmasötik etkileşimlerin bilinmesi yönünde yapılacak yeni çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. Goyal, P.K., Sancheti, G., *Afr. J. Trad. CAM 4* (2):165-172s. 2007.
2. Hanafy, Z.E., Hassan S.A., *Global Veterinaria 4* (3):230-236s. 2010.
3. Çeliktaş Ö. Y. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Bornova-İzmir, 2005.
4. Steigman J., Eckelman W. C., The Chemistry of Technetium In Medicine, National Academy Press, Washington D.C. 1992.
5. Dilworth, J.R., Parrott S.J., *Chemical Society Reviews*, 27:43-55s. 1998.

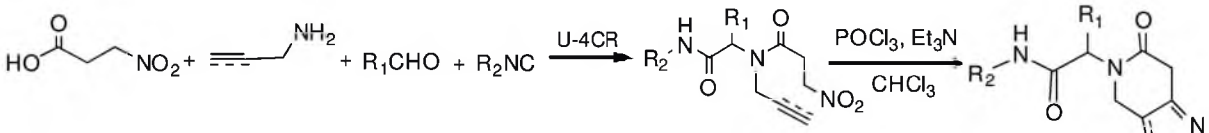
UGİ(U-4CR)/INOC Reaksiyonuyla Laktam İzoksazol/İzoksazolin Sentezi

Şirin Gülten

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü 17020 Çanakkale

siringulten@hotmail.com, sgulten@comu.edu.tr

α-(Açilamino)amit, izonitril, amin, karbonil bileşiği ve karboksilik asidin tek kap reaksiyonuyla ilk defa 1959' da Ivar Ugi[1] tarafından sentezlenmiş ve dört bileşenli Ugi reaksiyonu (U-4CR) olarak organik kimya literatüründe yer almıştır[1,2]. Çok bileşenli reaksiyonlar verdikleri çok fonksiyonlu ürünlerle geniş uygulama alanı bulmakta, bileşenlerinde yapılan modifikasyonla farklı biyolojik aktiviteye ve farmakolojik üzelliklere sahip yeni moleküller elde edilebilmektedir. Ugi ürünlerinin, intramoleküler nitril oksit siklokatılma (INOC)[3] reaksiyonuyla oluşturdukları izoksazol ve izoksazolin türevleri yapılarında bulundurdukları heterohalkalı farmakoforlar nedeniyle farmasötik öneme sahip bileşiklerdir. İzoksazol ve izoksazolin türevlerinin güçlü analjezik, antiviral, antibakteriyal, antitümör, antipsikotik, antihipoglisemik antifungal, antiinflamatuvar ve antitüberküloz aktiviteleri bilinmektedir[4]. Bu çalışmada, α-(açilamino)amit türevleri, aromatik/alifatik aldehit, alifatik izonitril, allil/propargilamin ve 3-nitropropanoik asit üzerinden tek kap U-4CR ile hazırlanmıştır. α-(Açilamino)amit türevlerine INOC reaksiyon şartlarının uygulanmasıyla laktam izoksazol/izoksazolin türevleri elde edilmiştir. Molekül yapıları, FT-IR, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektroskopisi analizleriyle aydınlatılmıştır.



α-(Açilamino)amit **Laktam İzoksazol/İzoksazolin**

Kaynaklar:

1. Ugi, I., Meyr, R., Fetzer, U. *Angew. Chem.*, 71, 386, 1959. ; Ugi, I., Offermann, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2, 624, 1963.
2. Veiderma M. *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.*, 56, 2, 98-102, 2007.; Rossen, K., Pye, P.J., DiMichele, L.M., Volante, R.P., Reider, P.J. *Tetrahedron Lett.*, 39, 6823-6826, 1998,
3. Akritopoulou-Zanze, I., Gracias, V., Moore, J. D., Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.*, 45, 3421-3423, 2004 .
4. Bhimwal R., Sharma, A. K., Jain, A. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research (JAPER)*, 1, 251-258, 2011.; Khanage, S., Mohite, P., Pandhare, R., Raju, A., *Marmara Pharm J*, 16, 134-140, 2012. ; Dilesh, I., Chourasia O.P. Limaye, S.N. *Res. J. Pharmaceutical Sci.* 1, 10-16, 2012.

Göknar Reçinesinin Radikal Süpürücü, Antimikrobiyal ve Sitotoksik Özelliklerinin Araştırılması

Rukiye Yavaşer[a], Çağdaş Sunna[a], Huriye Erkuş[b], Özkan Eren[c], A. Alev Karagözler[a]

[a]*Adnan Menderes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, AYDIN*
[b]*Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Kimya Bölümü, AYDIN*
[c]*Adnan Menderes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, AYDIN*

ryavaser@adu.edu.tr

İnsan vücudunda gerçekleşen fizyolojik reaksiyonlar ve çevresel faktörler sonucu oluşan serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri arttığında oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres hücrelerde hasarlara neden olur ve ateroskleroz, kanser, diyabet gibi kronik rahatsızlıklara yol açar. Antioksidanlar oksidatif hasarın önlenmesi ya da azaltılmasında rol alan bileşiklerdir[1].

Bitkiler içerdikleri flavonoidler, terpenoidler, vitaminler gibi çok sayıda fitokimyasal sayesinde radikal süpürücü olarak davranırlar. Fitokimyasalların antienflamatuar, antibakteriyel ve antikanserojen etkiler gösterebilen moleküller oldukları birçok çalışmada gösterilmiştir[1]. İlaç etken maddelerinin sentetik olarak üretilmeye başlanmasıyla fitokimyasalların ekstraksiyonu ile elde edilen ve drog adı verilen ekstraktların bitkisel ilaç olarak kullanımı azalmıştır. Ancak son yıllarda sentetik ilaçların bazı dezavantajları nedeniyle tıbbi bitkisel ilaç araştırmaları yeniden artmıştır[2].

Göknar [*Abies cilicica (Ant & Kotschy) subsp. isaurica Coode & Cullen*], *Pineceae* ailesinin bir üyesi olup Batı Toroslar'ın doğusunda dağılım gösteren endemik bir ağaçtır. Bölge halkı bu ağacın kozalaklarından salgılanan reçineyi ülser ve astıma karşı korunmada, akne tedavisinde, yara iyileştirmede antiseptik, antienflamatuar, ateş düşürücü ve antibakteriyel ilaç olarak kullanmaktadır[3].

Çalışmamızda Alanya Gündoğmuş Köprülü Köyü Yaylası (Başyayla) yöresindeki göknar ağacı kozalaklarından elde edilen reçinenin ORAC yöntemi ile peroksil radikal süpürücü aktivitesi, süperoksit radikal süpürücü aktivitesi ve TEAC yöntemi ile ABTS radikal süpürücü özellikleri incelenmiştir. Sonuçlar bazı standart antioksidanlar ile karşılaştırıldığında $TEAC_{ORAC}$ değerleri Su ekstraktı<BHT<Vitamin C<Vitamin E<Etanol ekstraktı<Troloks sıralamasını göstermiştir. Su ve etanol ekstraktlarının süperoksit radikal süpürücü aktiviteleri birbirine ve karşılaştırılan standart antioksidanların aktivitelerine yakın bulunmuştur. ABTS radikalini süpürme aktivitesi incelendiğinde su ve etanol ekstraktlarının sırasıyla Troloks'un % 10'u ve % 18'i kadar aktivite gösterdiği saptanmıştır. Antimikrobiyal ve sitotoksik özellik çalışmaları ise devam etmektedir.

Kaynaklar:

1. Cai Y., Luo Q., Sun M., Corke H. *Life Sciences*, 74, 2157-2184, 2004.
2. Diken M.E. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir, 2009.
3. Dayısoylu K.S., Alma M.H. *African Journal of Biotechnology*, 8, 3502–3505, 2009.

Türkiye'de İlaç Piyasa Araştırması

Merve Kurt, Mehmet Ay,

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Terzioğlu Yerleşkesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Doğal Ürünler ve İlaç Araştırma Laboratuvarı, 17020 Çanakkale/TÜRKİYE

mehmetay06@hotmail.com

Bu çalışmada Türkiye ilaç piyasasına ait üretici ve pazarlamacı firmalar ve ciroları üzerinde araştırma yapılmıştır.

Yapılan araştırmada; Türkiye ve küresel ilaç sektörü büyüklüğü değerleri araştırılarak sektörün toplam değeri ve hacmi belirlenmiştir. Türkiye'nin toplam ilaç satış ve büyüme değerleri ile ülkelere göre ithalat, ihracat değerleri ve dış ticaret dengesi araştırılmıştır. Türkiye'nin tutar bazında ithalat ve ihracat dağılımı ve referans ve eşdeğer ilaçların yerli ve ithal dağılım tabloları değerlendirilmiştir. İlaçların tedavi gruplarına göre yerel üretim payları verilerek kutu ve tutar bazında reçeteli ilaç pazarı ile eşdeğer ve referans ilaçların pazar payları ile ilgili bulgular elde edilmiştir. 2006- 2023 Türkiye ilaç sektörün mevcut durumu değerlendirilmiş, Türkiye ilaç sektöründe önde gelen firmalar ve ciroları ile tedavi gruplarına göre kişi başına düşen ilaç tüketimi üzerinde bulgular elde edilmiştir.[1,3,4]

Türkiye ciro bazında dünyanın 13'üncü, Avrupa'nın ise 6'ıncı büyük ilaç pazarına sahiptir. Dünya ilaç sektöründen daha hızlı büyüyen Türkiye ilaç sektörü, 2013'te 15,2 milyar TL büyüklüğü yakalayacağı tahmin edilmektedir.[1,2,3,4]

Kaynaklar:

1. Filiz Sayar, Türkiye İlaç Sektörü Stratejisi Ön Hazırlık Toplantısı, 2012.
2. Dünyada ve Türkiye'de İlaç Sektörü, Ernst&Young Quality In Everything We Do, 2011.
3. İlaç ve Eczacılık Ürünleri Sektörü, Sektör Raporları, 2012.
4. Türkiye İlaç Sektörü Vizyon 2023 Raporu, Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği, 2012.
5. www. aifd.org.tr.

Ayak Mantarı Tedavisinde Kullanılan Bitki Karışımının Antiproliferatif Aktivitesinin Belirlenmesi

Nil Acar[a], Ferda Eser[a], Ayşe Şahin Yağlıoğlu[b], Adem Önal[a], and Şaban Tekin[c]

[a]*Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü,60240, Tokat*
[b]*Çankırı Karatekin Üniversitesi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü,18100, Çankırı*
[c]*Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü,60240, Tokat*

nniill__@hotmail.com

Bitkiler, antimikrobiyal özellikte birçok bileşik ürettiklerinden, antifungal aktivite gibi biyoaktivite yönlendirmeli çalışmalar yeni antifungal ilaçların gelişimine büyük oranda katkı sağlamaktadır[1]. Ayak mantarı kolaylıkla tedavi edilebilmesine rağmen başarılı bir tedaviden sonra bile tekrarlayabilmektedir[2].

Doğal Boyalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde geliştirilen FUNGOP adlı bitkisel karışım birçok kişi tarafından denenmiş ve ayak mantarını tamamen ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir. Sağlık Bakanlığı izniyle ayak mantarı ilacı olarak etkin bir şekilde kullanılmakta olan FUNGOP, mantar hücrelerinin gelişimini engellemesi nedeniyle bu karışımda bulunan aktif maddelerin sinerjik etkiyle anti kanserojenik aktivite gösterme ihtimalinin olup olmadığı da bu çalışma kapsamında incelenmiştir.

Bu bağlamda, 3 bitkinin ayrı ayrı ve karışım (FUNGOP) halindeki ekstrelerinin C6 (beyin tümör hücresi) ve HeLa (insan rahim kanseri hücresi) üzerine etkisi araştırılmıştır.

Bu amaçla, kültüre edilmiş tümör hücreleri 24 saat süreyle bitki ekstraktlarının farklı konsantrasyonlarıyla (5, 10, 20, 30, 40, 50, 75 ve 100 µg/ml) muamele edilmiştir. Ekstraktların hücreler üzerine olan antiproliferatif etkisi BrDU Cell ELİSA (Roche) kiti kullanılarak test edilmiştir. Hücre proliferasyon deneyi ve Tripan mavisi boya alımı (Tripan Blue Dye Exclusion) yöntemiyle test edilmiştir.

Kaynaklar:

1. Runyoro D.K.B., Matee M.I.N., Ngassapa, O.D. et al. *BMC Complement Altern Med.*,6, 11, 2006.
2. Pereira J.A., Oliveira I., Sousa A. et al. *Food Chem Toxicol.*, 45, 2287-2295, 2007.

Kızılağaç (*Alnus glutinosa L. gaertn*) Bitkisinin Antiproliferatif Potansiyelinin Belirlenmesi

Ferda Eser[a], Ayşe Şahin Yağlıoğlu[b], Nil Acar[a] and Adem Önal[a]

[a]*Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü,60240, Tokat*
[b]*Çankırı Karatekin Üniversitesi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü,18100, Çankırı*

nniill__@hotmail.com

Perdue JR. ve Hartwell "antikanser ilaçların bitkisel kaynakları" üzerine bir araştırma yapmışlardır. Yararlı antikanser ilaçların varlığı, doğal olarak insanları bunların kaynaklarına yöneltmiştir. Hazırlanan yaklaşık 1 200 ham bitki ekstresinin laboratuar hayvanları üzerine yapılan denemesi kanser hücrelerindeki büyümeyi azalttığını göstermiştir. Günümüzde, bu bitkilerin antikanser etkileri bilinmesine rağmen ilaç olarak kullanılmamaktadır[1].

Çalışma kapsamında antiproliferatif aktivitesi yoğun olarak çalışılmamış olan ve halk arasında yaygın bir şekilde çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan *Alnus glutinosa* L. *gaertn* (Betulaceae) bitkisinin yapraklarının antiproliferatif aktiviteleri belirlenmiştir. Bitkinin antiproliferatif etkisi C6 (beyin tümör hücresi) ve HeLa (rahim kanseri hücresi) kanser hücre hatlarına uygulanmıştır.

Bu amaçla, kültüre edilmiş tümör hücreleri 24 saat süreyle bitki ekstraktlarının farklı konsantrasyonlarıyla (5, 10, 20, 30, 40, 50, 75 ve 100 µg/ml) muamele edilmiştir. Ekstraktların hücreler üzerine olan antiproliferatif etkisi BrDU Cell ELİSA (Roche) kiti kullanılarak test edilmiştir. Hücre proliferasyon deneyi ve Tripan mavisi boya alımı (Tripan Blue Dye Exclusion) yöntemiyle test edilmiştir[2]. Sonuçlar standart antikanser ilacı olarak kullanılan 5-Florourasil ve Cisplatin ile karşılaştırılmıştır. Kızılağaç yapraklarının C6 hücrelerine karşı 100 µg/mL konsantrasyonda %80 oranında; HeLa hücrelerine karşı ise 75 µg/mL konsantrasyonda %80 aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Kaynaklar:

1. Perdue, R.E., and Hartwell, J.L. The Search for Plant Sources of Anticancer Drugs, 1969.
2. Ozgurtas, T., Aydin, F., Fermanli, O., Tekin, S. *European Journal of Cancer,* 48, 95, 2012.

Aminokuinolin Kökenli Kannabinoid Komplekslerinin Sentezlenmesi ve İncelenmesi

Tuğba Altunsöz, Merve Aras, Dürdane Çandar, Gülay Zengin, Hüseyin Zengin

Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 27310, Gaziantep, Türkiye

tugbaaltunsoz@yahoo.com

Klorokuinolin ve amodiakuinolin gibi aminokuinolinler sıtma hastalığı tedavisinde uzun süre kullanıldığı Dünya Sağlık Örgütü tarafından rapor edilmiştir.[1] Kannabinoidler, aktif bileşeni olan Δ^9-tetrahidrokannabinol (kısaca THC), 1964 yılında Gaoni ve Mechoulam tarafından tanımlanmıştır, hem antimalerial maddeler hem de kannabinoidler ortak olarak ağrı kesici ve anti-inflamatuar özellikler gösterirler.[2,3] Sıtma hastalığı bağışıklık sistemini etkisi altına aldığından dolayı, antimalerial ilaçlar anti-inflamatuar kimyasal maddeleri olarak, örneğin, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarında kullanılır.

Geçiş metallerinin sıtma hastalığının tedavisinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır.[4] Kanser ilaçları gibi, geçiş metal komplekslerinin kanserin çeşitli tipik tedavisi için güçlü kemoterapötik kimyasal maddeler olduğu ispatlanmıştır. Kanser hücrelerinde antimalerial ilaçlar gibi kemoterapötik kimyasal maddelere karşı direnç gözlenmiştir. Ayrıca, sınırsız toksisiteye sahip ilaçlar, kanser hücrelerine ve saç kökleri gibi hızlı büyüyen ve bölünen normal hücrelerin her ikisine de etki eder. İlaç direnci ve hücre toksisitesi dolayısıyla, alternatif ilaçlar için duyulan ihtiyacın önemi belirtilmektedir. Geçiş metallerinin doğasında var olan kemoterapötik etkisi düşünülerek, aminokuinolin kökenli kannabinoidler ve bunların metal kompleksleri tasarlandı. Antimalerial ve kannabimimetik aktivitenin her ikisine sahip olan, yeni aminokuinolin kökenli kannabinoidlerleri vermek için aminokuinolinlerin yapısal özellikleri kannabimimetik aminoalkilindollerin yapısal özellikleri ile birleştirilmiştir. Sentezlenmiş olan yeni kompleksler fotolüminesans da dahil olmak üzere çeşitli spektroskopik teknikler ile karakterize edilmiştir. Kuinolin türevlerinin biyolojik aktivite özellikleri sunulmaktadır. Bu araştırmaların sonuçları antisıtma aktivite ve kannabinoid farmakolojisinin anlaşılması için değerli katkıları sağlayabilir.

Kaynaklar:

1. Olliaro P., Nevill C., LeBras J., Ringwald P., Mussano P., Garner P., Brasseur, P. *Lancet*, 348(9036), 1196-1201, 1996.
2. Johnson M.R., Melvin L.S. The discovery of nonclassical cannabinoid analgetics. In: Mechoulam, R. (Ed.), Cannabinoids as Therapeutic Agents, Boca Raton, CRC Press, 121–145, 1986.
3. Munson A.E., Harris L.S., Friedman M.A., Dewey W.L., Carchman R.A. *J. Natl Cancer Inst.*, 55, 597–602, 1975.
4. Singh R.V., Chaudhary A. *J. Inorg. Biochem.* 98(11), 1712-1721, 2004.

Pirol İskeleti İçeren Heterosiklik Bileşiklerin Yeni Bir Yöntem ile Sentezlenmesi

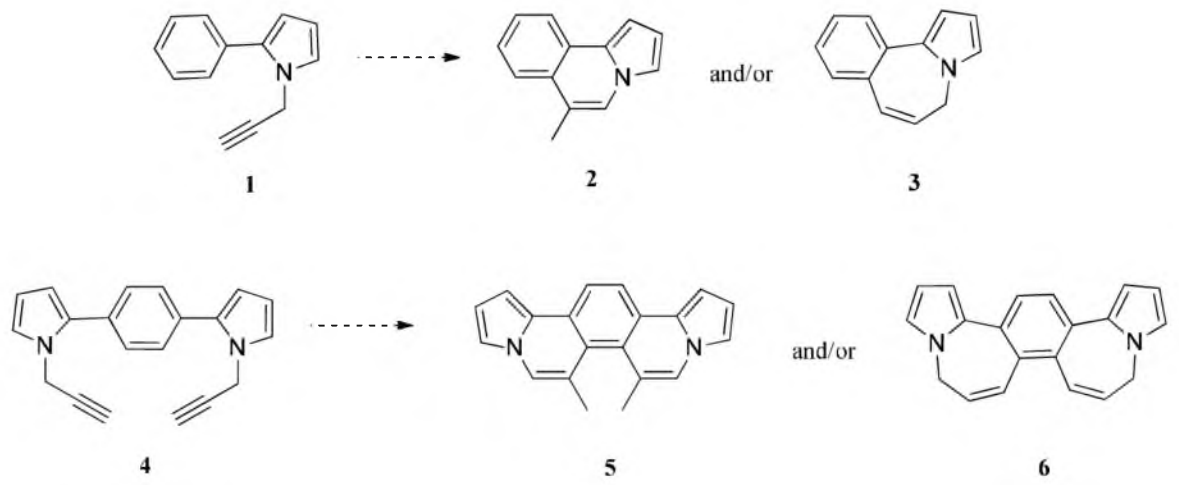
Uğur Başak Öztürk[1], Sinem Güven[1], Metin Balcı[1]

[1]*Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 06531, Ankara*

e160656@metu.edu.tr

Pirol, hem, klorofil, safra pigmentleri, doğal antibiyotikler, enzimler ve alkaloidler gibi bir çok önemli biyolojik molekülün temel yapısal alt birimini oluşturan beş üyeli bir heterosiklik sistemdir [1]. Biyolojik ve tıbbi açıdan çok önemli bir bileşik olan pirol, aynı zamanda organik sentezin yapı blokları olarak kullanılır [2]. İntramoleküler geçiş metal katalizörlü reaksiyonlar ile yapılan heterosiklik pirol türevleri sentezi, sentetik metodoloji alanında önemli bir yere sahiptir.

Bu bilgiler ışığında, çalışmalarımız pirol ve türevlerinin Au(III) katalizörlüğünde heterosiklik bileşiklerini sentezlemek üzerine yoğunlaşmıştır. Amacımız **1** ve **2** numaralı moleküllerden yola çıkarak, **2, 3, 5** ve **6** numaralı heterosiklik yapıları sentezlemektir.



Kaynaklar:

1. Anderson, L. R. and Liu, K.-C. Pyrrole and Pyrrole Derivatives. Kirk-Othmer Encyclopaedia of Chemical Technology, 2000.
2. Saito, A., Konishi, T., and Hanzawa, Y. *Org. Lett.,* 12, 372, 2010.

Biyokatalitik Derasemizasyon Prosesi İle Enantiyomerik Saflıkta 1-Feniletanol Üretimi

Pınar Ak, Rahime Songür, Prof. Dr. Ülkü Mehmetoğlu

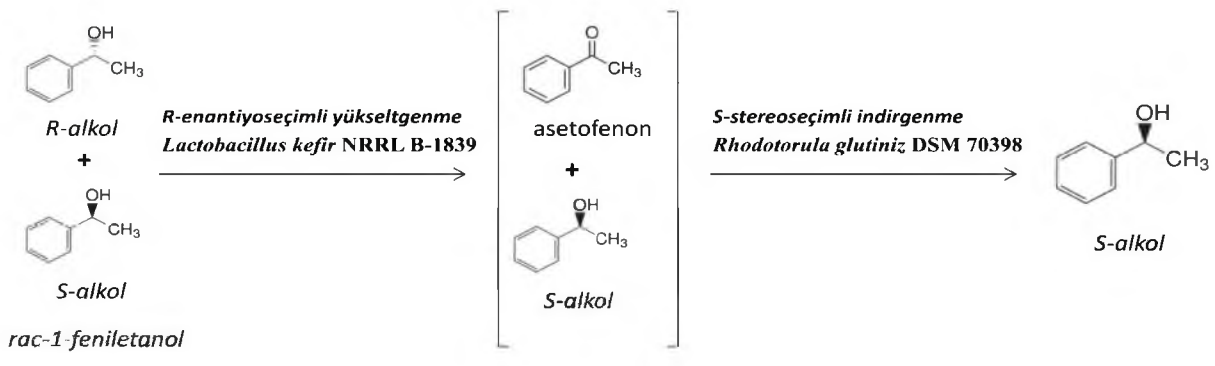
Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Dögol Caddesi, 06100 Tandoğan, Ankara

pinarak87@gmail.com

İlaçlar, kimyasal yöntemlerle sentezlendiğinde genellikle rasemik karışım şeklindedir. Rasemik karışım, maddenin iki farklı enantiyomerini eşit miktarda içermektedir. Enantiyomerlerin kimyasal özellikleri ve fiziksel özellikleri aynıdır. Ancak biyolojik etkileri farklıdır. Bu yüzden ilaçlarda bir enantiyomer istenen aktiviteye sahip iken diğer enantiyomer aktif olmayabilir ya da daha az aktiftir ve çoğu zaman toksik etki gösterir. Dolayısıyla ilaç olarak kullanılabilecek aktif enantiyomeri ayırmak diğer enantiyomerin hastada oluşturduğu olumsuz etkileri engellemek açısından büyük önem taşır. İlaç etken maddesinde istenmeyen enantiyomerin % 0.1 seviyesine düşürülmesi istenmektedir ve böylece diğer enantiyomerin insan üzerindeki olumsuz etkileri engellenebilmektedir. Bundan dolayı enantiyomerik saflıkta ürün elde etmek büyük önem taşımaktadır.[1]

Çevreye zarar vermemesi, ılımlı koşullarda yüksek hızda tepkime vermesi ve seçici olmasından dolayı enantiyomerlerin elde edilmesinde biyokatalizörler tercih edilmektedir. Biyokatalizörler ile enantiyomerlerin elde edilmesinde asimetrik sentez ve rasematların rezolüsyonu yöntemleri kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan rezolüsyon yönteminin düşük verim sınırlamasını gidermek amacıyla, rezolüsyon tekniklerine alternatif olarak %100 verim elde edilebilen derasemizasyon yöntemi geliştirilmiştir.[2]

Bu çalışmadaki amacımız, ilaç etken maddesi üretiminde geniş kullanım alanına sahip olan *S-1-feniletanolün* biyokatalitik derasemizasyon prosesi ile enantiyomerik saflıkta %100 verimle üretimini gerçekleştirebilmektir.



Çalışmada öncelikle enantiyoseçimli yükseltgenme ve stereoseçimli indirgenme ardışık tepkimeleri teker teker incelenerek son olarak da toplu halde gerçekleştirilecektir. Şu ana kadar yaptığımız çalışmalarda iki adımlı prosesin her bir adımı ayrı ayrı incelendi. Deneyler sırasında öncelikle tepkimelerde enzim kaynağı olarak kullanılacak *L. kefir* ve *R. glutunis* mikroorganizmaları üretildi. Tepkimeler 250 ml'lik biyoreaktörlerde 10ml çalışma hacminde, 30°C, 24h ve 180rpm orbital çalkalayıcıda gerçekleştirildi. Analizler yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) ile Chiralcell OB kolonu (254nm UV dedektör) kullanılarak yapılmıştır. *(R-S)*-1-feniletanolün asetofenona yükseltgenme basamağında R-seçimli *L. kefir* kullanılarak %97e.e ve %48 dönüşüm, asetofenonun *S-1-feniletanole* indirgenme basamağında ise S-seçimli *R. glutinis* kullanılarak %100e.e. ve %98 dönüşüm elde edilmiştir.

Kaynaklar:

1. Lurçi B. *Yüksek Lisans Tezi.*, 1, 2007.

2.Ghanem A., and Aboul-Enein H.Y. *Tetrahedron: Asymmetry* 78, 15, 2004.

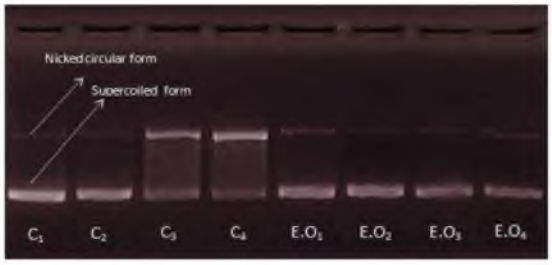
Endemik *Linaria corifolia* Desf. (Scrophulariaceae) Bitkisinin Uçucu Yağ Bileşiminin Belirlenmesi ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Melek Gül[a], İrem Kulu[b], İlkay Öztürk Çalı[c], Arzu Cansaran[d], Umut Çelikoğlu[e], Emine Türk[f], Önder İdil[g]

[a,e]*Amasya Üniversitesi Fen-Edb. Fakültesi Kimya Blm.*
[b]*Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edb. Fakültesi Kimya Blm*
[c,f]*Amasya Üniversitesi Fen-Edb. Fakültesi Biyoloji Blm*
[d,g]*Amasya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği Blm*

melek.gul@amasya.edu.tr

Türkiye ilaç ve aromatik bitki türleri bakımından büyük biyoçeşitliliğe sahiptir. *Linaria corifolia* Desf. Anadoluda oldukça yaygın çok yıllık endemik bir bitki olup 0-2200m yüksekliklerde yetişmektedir. Bu çalışmada yer alan *L. corifolia* örnekleri Aşağı Tersakan Vadisi-Göllü Bağları (Amasya) mevkiinden toplanmıştır. Flavonoid, iridoid, alkoloid, monoterpen ve diterpen içeren bazı türlerinin yaprak ve çiçekleri halk arasında bazı hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır[1]. Çalışmamızda clevenger aparatı ile hidrodistilasyonuyla uçucu yağ bileşenleri elde edilmiştir. Örneklerin UV-vis, FTIR spektrumları ve GCMS ile yapı bileşenleri tespit edilmiştir. Elde edilen örneklerin antioksidan aktivitesi olarak DPPH ile serbest radikal süpürücü etkileri (IC50) bakılmıştır. Elektroforez ile DNA parçalanması çalışılmıştır. Agaroz jel elektroforezi deneyleri, 0.25 µg/mm^3 süper kıvrımlı pBR322 DNA (0.5 mm^3) ile uçucu yağın 1.5 mm^3, 0.5 mm^3 miktarları muamele edilmiştir. Bu işlemde DNA'nın parçalanması minimum düzeyde olmuştur. 24 saatlik bu ortamlardaki DNA'nın parçalanma yüzdesi oldukça fazladır. Uçucu yağın düşük miktarları dahi hem normal hem de H_2O_2 ortamda koruyucu olarak görev yapmış DNA'nın parçalanmasını engellemiştir. Uçucu yağın düşük dozunda biraz daha fazla parçalanma olsa da DNA'nın supersarmal yüzdesinin büyük oranda korunduğu gözlemlenmiştir[2].



C_1 : *pBR322 plazmid DNA 2 saat inkübasyon* **C_2** : *pBR322 plazmid DNA+H_2O_2 2 saat inkübasyon* **C_3** : *pBR322 plazmid DNA 24 saat inkübasyon* **C_4** : *pBR322 plazmid DNA H_2O_2 24 saat inkübasyon* **$E.O_1$**:*0.50 µl U.Yağ pBR322 plazmid DNA 24saat inkübasyon* **$E.O_2$**:*1.50µlU. yağ + pBR322 plazmid DNA 24 saat inkübasyon* **$E.O_3$** : *1.50 µl Uçucu yağ + pBR322 plazmid DNA + H_2O_2 24 saat inkübasyon* **$E.O_4$** : *0.50 µl Uçucu yağ + pBR322 plazmid DNA + H_2O_2 24 saat inkübasyon*

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi bize destek veren Amasya üniv. Bap Koordinatörlüğüne teşekkür ederiz. (FMB-BAP-002).

Kaynaklar:

1. Bianco, A., Guiso, M., Ballero, M., Foddai, S., Serafini, M., Tomassini, L. *Natural Product Research, 18(3)*, 241–246, 2004.
2. Karipcin, F., Özmen, İ., Cülü, B., Çelikoğlu, U. *Chemistry & Biodiversity*, 8, 1871-1879, 2011.

Piridin Halkasına Kondenze 6- ve 7- üyeli Heterosiklik Sistemlerin Sentezi

Yasemin Dinçoflaz[1] , Nurettin Menges[1,2], Metin Balcı[1]

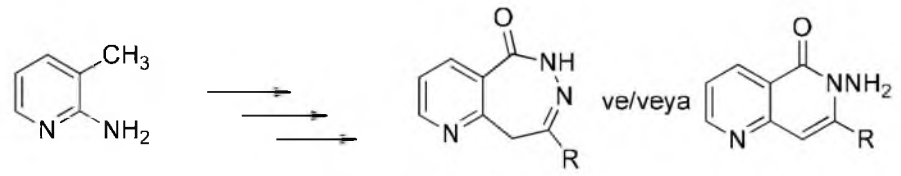
[1]*Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 06531, Ankara*

[2] *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, 65080, Van*

yasemin.dincoflaz@metu.edu.tr

Son zamanlarda, altı üyeli heterosiklik bileşikler ile diazepinlerin kenetlenmesi sonucu farmakolojik etkileri üzerinde durulan yeni bileşiklere sentezlenmektedir[1,2] Benzodiazepin türevleri farklı reseptörlerle etkileşebildiği için antidepresan, kas gevşetici, antikonvülzan, sedatif gibi çok farklı etkiler göstermesi nedeni ile geniş bir kullanım alanına sahiptirler.[3] Benzodiazepinlerin yanı sıra, şizofreni ve benzer ruhsal hastalıların tedavisinde kullanılan piridodiazepinonlar da farmakologların ilgi odağı olmuştur.[4]

Bu sebeple daha kısa ve yüksek verimli bir metotla piridodiazepinon iskeletini sentezlemek amaçlandı.



1 **2** **3**

2-Amino-3-metilpiridin'den (**1**) yola çıkılarak, Sonogashira kenetlenme yöntemi ile piridine bir alkinil fonksiyonel grubu takıldı ve bu grubun herhangi bir elektrofilik kaynak kullanılmadan hidrazin eşliğinde siklizasyon reaksiyonları (**2,3**) incelendi. Böylece kenetlenme için uygun bir reaktant elde edilmiş oldu. Daha sonra kenetlenme ürünleri üzerinden piridodiazepinon ve naftridinon sentezi gerçekleştirildi. Reaksiyonun genelleştirilmesi ve mekanistik çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar:

1. Tan, K. R., Brown, M., Labouebe, G., Yvon, C.; Creton, C., Fritschy, J.-M., Rudolph, U., Lüscher, C. *Nature*, *463*, 769–775, 2010.
2. Legerén, L., Domínguez, D. *Tetrahedron Lett. 51*, 4053–4057, 2010.
3. Cowen, P. J., Green, A. R. Nutt, D. J. *Nature 290*, 54–55, 1981.
4. Magano, J., Acciacca, A., Akin, A., Collman, B. M., Conway, B., Waldo, M., Chen, M. H., Mennen, K. E. *Org. Proc. R&D*, *13*, 555–566, 2009.

Yeni Bir Pd(II) Bileşiğinin DNA Kırıkları Üzerinden Oluşturduğu Moleküler Etkinin Biyokimyasal ve Proteomik Metotlarla İncelenmesi

Zelal Adiguzel[1], Tarik Baykal[1], Omer Kacar[1], Didem Karakas[1] Muge Serhatli[1], Engin Ulukaya[2], Veysel T. Yilmaz[3], Ceyda Acilan[1*]

[1] *TÜBİTAK, Marmara Araştırma Merkezi, Genetik Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü, 41470, Gebze, Kocaeli / Türkiye*

[2] *Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Bursa, Türkiye*

[3] *Uludağ Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Bursa, Türkiye*

Kanserle savaşta kemoterapi birçok kanser türünün tedavisinde yaygın olarak kulanılan etkili bir tekniktir. Antikanser ilaçların mekanizmasında ve sitotoksisitesinde, DNA'ya bağlanma özellikleri ve metal komplekslerinin DNA oligonükleotidleri ile yaptıkları çapraz bağlar önemli faktörlerdir. Yeni kemoterapik ilaç araştırmalarında, yeni bir molekül olan [Pd(sac)(terpy)](sac)•4H(2)O (sac = saccharinate, and terpy = 2,2':6',2''-terpyridine) yakın geçmişte karakterize edilmiş olup ve meme kanserine karşı etkili bir ajan olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, bu molekülün sitotoksik etkisi; meme, akciğer, serviks kanseri, nöroblastoma ve gliomaları kapsayan birden çok kanser hücre hattında ve kontrol hücrelerinde incelendi. Ayrıca hücre ölüm mekanizmasının büyük oranda apoptotik yolaklar dolayısı ile olduğu, canlı hücre mikroskopisinde hücre küçülmesi, membran bleblenmesi ve floresan mikroskopisinde DNA kondensasyonu, fragmentasyonu ve agaroz jel elektroforezi ile gösterildi. İn vivo ve in vitro çalışmalarda Pd(II) uygulamasının DNA çift zincir kırıklarını indüklediği ve antioksidan bileşiklerin eklenmesiyle bu etkinin engellendiği gösterildi. Ayrıca Pd(II) uygulamasının reaktif oksijen türlerini (ROT) arttırması, hücrelerde görülen DNA hasarının ROT üzerinden gerçekleştiriliyor olabileceğini işaret etmektedir. Bu ajana cevap nedeniyle meydana gelen moleküler değişiklikleri anlamak amacı ile meme kanseri (MDA-MB-231) hücrelerinde nano LC-MS/MS analizi yapıldı. Sonuçlarımıza göre, bu ilacın hücrelerde kullanımından sonra birçok yolağın etkilendiği; DNA tamir mekanizması, apoptoz, oksidatif stress, enerji metabolizması, protein katlanması, hücre iskeleti, mRNA olgunlaşması ve protein translasyonunda rol oynayan proteinlerini kapsayan 160'dan fazla anlatımı değişen protein olduğu gösterildi. "Homolog Olmayan Uç Birleştirme Yolağı" proteinlerinin Pd(II) uygulamasından sonra artmış olması bu yolağı tamir mekanizmasında öne çıkarmaktadır.

Hidroksitirosol'ün Zeytin Yaprağı Ekstraktından İzole Edilmesi, Radyoişaretlenmesi ve Biyoetkinliğinin *in vivo/in vitro* Yöntemlerle İncelenmesi

Meltem Özkan, Fazilet Zümrüt Biber Müftüler, Ayfer Yurt KIlçar, Emin İlker Medine, Perihan Ünak

Ege Üniversitesi, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, Nükleer Bilimler Enstitüsü, 35100 Bornova, İzmir

ayfer.yurt.kilcar@ege.edu.tr

Son yıllardaki toplumsal eğilim, bitkisel yiyeceklerin artan tüketimi doğrultusunda ilerlemektedir. Gıdalarla alınan doğal antioksidan maddeler, özellikle kalp rahatsızlıklarını ve kansere yakalanma riskini azaltmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda bitkisel kökenli yiyeceklerin tüketilmesi sağlıklı bir yaşam için önemli hale gelmiştir. Yapılan araştırmalarda bitkisel kökenli sebze ve meyve tüketimi ile kanserden korunma arasında yakın bir ilişki olduğu saptanmıştır[1]. Doğal antioksidan içeriği zengin olduğu bilinen sebze ve meyveler günümüzde yoğunlukla tüketilmekte ve geleneksel kullanımı gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Günümüzde içerdiği fenolik bileşiklerden dolayı yüksek antioksidan özellik gösteren meyvelerden biri de zeytindir. Zeytin, zeytin yaprağı ve zeytinyağında bulunan ana fenolik bileşik ise hidroksitirosol (HT)'dür[2]. Son yıllarda, bitkilerden doğal antioksidan maddelerin üretilmesi ve saflaştırılarak hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılma potansiyellerinin araştırılmasında ciddi oranda artış mevcuttur[1,3].

Bu amaçla bu çalışmada; HT yönünden zengin olduğu bilinen zeytin yaprağı ekstrakte edilerek HT bileşeni izole edilmiş ve iodojen yöntemi kullanılarak ^{131}I radyonüklidi ile işaretlenerek biyoetkinliği araştırılmıştır. ^{131}I ile işaretli HT (^{131}I-HT) bileşiği ile sağlıklı erkek ve dişi sıçanlar üzerinde biyodağılım ve farklı hücre hatları (Hutu-80, Caco-2, PC-3, MCF-7) üzerinde hücre kültürü çalışmaları yapılmıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda, HT'nin ^{131}I ile % 95.62±4.36 (n=8) verimle radyoişaretlendiği görülmüş ve radyoişaretli bileşiğin *in vivo* çalışmalarda mesane, mide, ince bağırsak, kalın bağırsak, meme ve prostatta tutulum gösterdiği; *in vitro* çalışmalarda ise çalışılan hücre hatlarında yüksek bağlanma etkinliği gösterdiği gözlenmiştir. Gerçekleştirilen bu çalışmanın, bitkisel ürün ekstraktlarının görüntüleme ve tedaviye yönelik yeni ajanlar olarak geliştirilmesi yönünde yapılan çalışmalara katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. Bouallagui Z., Han J., Isoda H. and Sayadi S. *Food Chem. Toxicol.* 49, 179-184, 2011.
2. Klen T.J. and Vodopivec B.M. *LWT-Food Sci Technol.* 49, 267-274, 2012
3. Sergent T., Vanderstraeten J., Winand J., Beguin P. and Schneider Y.J. *Food Chem.* 135, 68–73, 2012.

Tuberaestivum ve *Calvatiagigantea* Mantarlarının Vitamin B ve C İçeriklerinin UPLC-MS/MS ile Belirlenmesi

Şeyda Kıvrak, Mansur Harmandar

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Kötekli / MUĞLA
skivrak@mu.edu.tr

Mantarlar iyi bir vitamin, protein ve mineral kaynağıdır. Mantarların yağ oranları düşük olmasına karşın poli doymamış yağ asitlerinin oranı yüksektir. Bu besinsel özelliklere ilaveten mantarlar, özellikle lezzeti ve aroması nedeniyle birçok ülked eolduğu gibi ülkemizde de tercih edilmektedir. Son yıllarda mantarlar gıda olmanın yanısıra, daha çok tedavi ajanı olarak da görülmeyebaşlanmıştır. Dolayısıyla, gelişmiş ülkelerde mantarların biyoaktif bileşenlerinin belirlenmesi konusunda ileri düzeylerde araştırmala ryapılmaktadır. Doğada yaklaşık olarak iki bin kadar yenilebilir mantar türü mevcuttur. Ancak, bunlardan yanlızca yirmibeş tanesinden yararlanılmaktadır. Mantarlar büyüme gelişme ve hastalıklardan korunma açısından büyük yararlar sağlarlar[1-2]. Mantar; ayrıca vücudun ihtiyacı olan B_1, B_2, B_6, Cve D vitaminleri açısından da oldukça zengindir.

Vitaminler canlı yaşamı için son derece önemli bileşiklerdir. B_1 vitamini gelişmeyi sağlar, sindirimi kolaylaştırır. Meyve şekerlerinin özümlenmesine yardımcı olur. Salgı bezlerinin faaliyetini arttırır. B_2 vitamini şekerin özümlenmesini sağlar. Sinir sistemini düzene sokar. Solunum sisteminin çalışmasına yardımcı olur. B_6 vitamini dokuların yenileşmesini sağlar. Karaciğerin dostudur. Sinir sistemini düzene sokar. Cildin parlaklığı ve gerginliğini sağlar. C vitamini kemiklerin ve dişlerin gelişmesini sağlar. Büyümeye ve gelişmeye yardımcı olur. Kanı zehirlerden temizler. Tansiyonu düşürür. Kandaki şeker miktarını azaltır. Böbreküstü bezlerinin çalışmasını arttırır. Organizmayı grip, nezle gibi hastalıklara karşı dirençli kılar.

Bu çalışmada, *Tuberaestivum* ve *Calvatiagigantea* mantarlarının WatersXevo TQ-S UPLC-MS/MS ile B grubu vitaminleri ve C vitamini içeri incelenmiştir. Kurutulmuş ve toz haline getirilmiş mantar örnekleri ilk önce hekzan ile ekstraksiyona tabi tutulmuş ve kalan kalıntı su ile ekstrakte edilmiş ve sulu özüt -50^{0}C'de liyofilizatörde uçurularak uygun konsantrasyonda çözeltiler hazırlanmıştır. Buna göre *Tuberaestivum*'daRiboflavin (B_2), Nicotinamide (B_3), Pantothenicacid (B_5),Pyridpxine (B_6), *Calvatiagigantea'*da iseRiboflavin (B_2), Nicotinamide (B_3), Pantothenicacid (B_5) ve Biotin (B_7) tespit edilmiştir.

Kaynaklar:

1. Shao S., Hernandez M., Kramer J.K.G., Rinker, D.L., and Tsao, R. *J Agric Food Chem.*, 58(22), 11616-11625, 2010.
2. Hu SH, Liang ZC, Chia YC, Lien JL, Chen KS, Lee MY, Wang JC, *J Agric Food Chem.* 54(6):2103-10, 2006.

2-Hidroksi-3-Metoksibenzaldehitmetansulfonilhidrazon İle Ni(II), Pd(II), Pt(II), Komplekslerinin Sentezi ve Antibakteriyel Aktivitelerinin İncelenmesi

Ümmühan.Özdemir Özmen[a], Neslihan Özbek[b], Nesrin Akkaya[a]

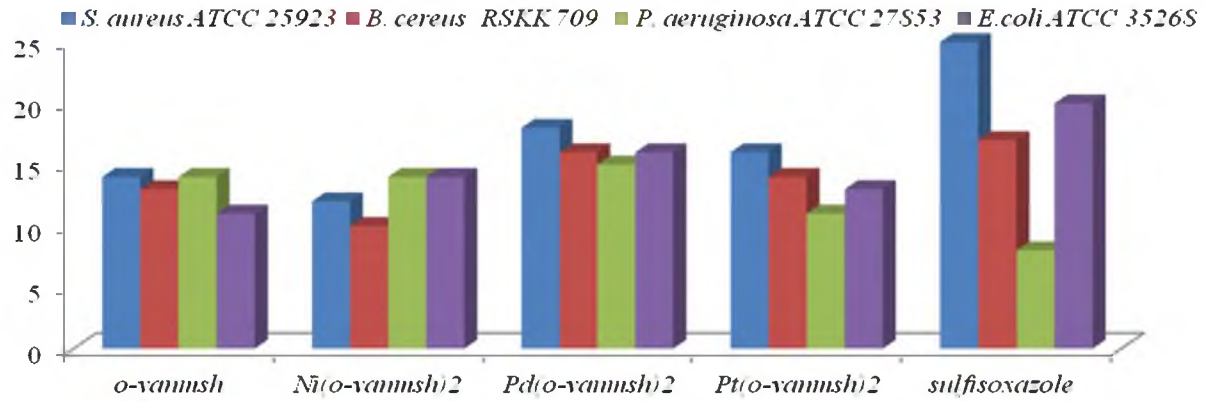
[a] *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü 06500 Ankara*

[b] *Ahi EvranÜniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Eğitimi ABD 40001 Kırşehir*

ummuhan@gazi.edu.tr

Sülfonamit, sülfonil hidrazit, sülfonil hidrazonlar, pek çok biyolojik aktifliğe sahip organik bileşikler-dir. Bu nedenle, antimikrobiyal, antiviral, hipoglisemik, diüretik ve antitümör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar[1,2]. Aril hidrazonların metal kompleksleri ise, tümör, tüberküloz, lepra ve zihin bozuklukları gibi hastalıklarda tedavi amaçlı kullanılmaktadır [3].

Bu çalışmada; 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehitmetansülfonilhidrazon (**o-vanmsh**) ve kompleksleri (M=Ni,Pd,Pt); bis (2-hidroksi-3-metoksi metan sülfonil hidrazonato)Nikel(II), **Ni(o-vanmsh)$_2$**; bis (2-hidroksi-3-metoksimetan sülfonilhidrazonato)Pd(II), **Pd(o-vanmsh)$_2$**; bis(2-hidroksi-3-metoksimetan sülfonilhidrazonato) Pt(II), **Pt(o-vanmsh)$_2$** ilk kez sentezlenmiştir. Bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri, Gram negatif (E.coli ATCC 35268, P. Aeruginosa ATCC 27853) ve Gram pozitif (S. Aureus ATCC 25923, B. Cereus RSKK 709) bakteriler kullanılarak mikro dilüsyon ve disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiş ve inhibisyon yüzdeleri hesaplanmıştır. Pozitif kontrol olarak sulfisoxazole, negatif kontrol olarak % 10 luk DMSO çözeltisi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, bileşikler geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite göstermektedir. Ayrıca sentezlenen tüm bileşiklerin P.aeruginosa bakterisine karşı, klinik olarak kullanılan referans sulfisoxazole bileşiğinden daha yüksek aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Sonuçlar aşagıdaki şekilde verilmektedir.



Kaynaklar:

1. Özdemir Ü., Güvenç P., Şahin E., Hamurcu F. *Inorg. Chim. Acta.*, 362, 2613-2618, 2009.
2. Charya, S., Dutta, S., Sanyal, U. *J. Indian. Chem. Soc.*, 75(1): 46-48,1998.
3. Ma T.S ., Tein T.M. *Antibodies and Chemotheraphy*, 3, 491,1953.

Mikrobiyal Kaynaklardan Antifungal İlaç üretimi

Hamideh Hammamchi, Nilüfer Cihangir

Hacettepe Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Biyoteknoloji ABD, Ankara, Türkiye

hi_haman@yahoo.com

İnvaziv mantar enfeksiyonları doğuştan veya kazanılmış immun yetmezliği olan, riskli yenidoğan ve preterm bebeklerde, immunsüpresif tedavi alan hastalarda ve transplant hastalarında önemli morbidite, mortalite nedenidir. Sıklıkla hastanede kazanılan bir enfeksiyondur. Son yirmi yılda nozokomiyal mantar enfeksiyonlarının sıklığı giderek artmıştır. Bununla birlikte ekinokandinler gibi yeni geliştirilen antifungal ajanlar sayesinde bu enfeksiyonların tedavisinde başarı sağlanmıştır. Erişkinlerde üç ekinokandin kulanım onayı almıştır: Caspofungin, Micafungin ve Anidulafungin. Bu üç antifungal ilaç mikrobiyal kaynak olaral *Aspergillus nidulans*[1] , *Glarea lozoyensis, Coleophoma empetri* türleri tarafından yarı-sentetik yollarla elde edlimişler. Bu çalışmada ekinokandinlerin mikrobiyal kaynakları[2,3] etki mekanizmalari, etki spektrumları, istenmeyen yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve kullanım endikasyonları gözden geçirilmektedir. [4]

Kaynaklar:

1. Gupta AK, Tomas E. *New antifungal agents. Dermatol Clin.*, 21: 565-576, 2003.
2. Somer A. *J. Pediatr Inf* ., 5 (Suppl 1): 126-30, 2011.
3. Product information. Eraxis (anidulafungin). New York, NY: Pfizer Inc, June 2009.
4. Product information. Mycamine (micafungin). Deerfield, IL: Astellas Pharma, US, January 2008.

Yeni İlaç Molekülü Geliştirmede Benzimidazol Yapısının Önemi

Öztekin Algül, Züleyha Baran, Ronak Haj Ersan

Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Yenişehir Kampüsü, C Blok 33169 Mersin, Türkiye

oztekinalgul@mersin.edu.tr

D. W. Woolley tarafından 1944 yılında *Journal of Biological Chemistry* dergisinde yayınlanan "*Some Biological Effects Produced by Benzimidazole and Their Reversal By Purines*" başlıklı makale[1] ile başlayan benzimidazollerin literatüre girişi, 5,6-dimetilbenzimidazol'ün B_{12} vitamini'nin yıkım ürünü olduğunun belirlenmesi ve yine bu bileşik türevlerinin vitamin B_{12}'ye benzer etkinliğe sahip olduklarının gösterilmesiyle devam etmiştir[2,3]. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla benzimidazol çekirdeğinin çok geniş ölçüde biyoaktif bir bileşik olduğu gösterilmiştir[4-6]. Günümüzde literatür incelendiğinde, binlerce çalışma, çok sayıda aktif bileşik ve ilaç etken maddesi ile dünyanın birçok laboratuvarının ana çalışma konusunu benzimidazol türevi bileşiklerin oluşturduğu görülmektedir [4,5].

Özellikle yeni ilaç molekülü geliştirme çalışmalarında benzimidazol halka sistemine olan yoğun ilginin nedeni, benzimidazol çekirdeğinin pürin bazları gibi canlı organizmada yer alan önemli yapıların biyoizosteri olması ve canlı sistemlerdeki biyomakromoleküllerle kolaylıkla etkileşime girebilmesidir.

Yapılan çalışmalarla benzimidazol ana yapısı taşıyan bileşiklerin; antimikrobiyal (albendazol), antiviral (enviradin), antikanser (bendamustin), antihelmentik (mebendazol), antiinflamatuvar (benoksaprofen türevleri), antiülser (omeprazol), antihipertansif (kandesartan) ve antihistaminik (astemizol) gibi oldukça geniş bir biyolojik etki spektrumuna sahip oldukları görülmektedir.

Bununla birlikte, yapı spesifik ilaçlar (yapı özgül ilaçlar) aktif ilaç tiplerinin önemli ve etkin bir grubunu oluşturmaktadır. Benzimidazol yapısının geniş biyolojik etkinliğe sahip olmasıyla birlikte, yapı spesifik ilaç yaklaşımı kullanarak benzimidazol ana yapısı taşıyan etkin yeni ilaç molekülü geliştirilmesinin yakın bir gelecekte mümkün olabileceği litaratür çalışmaları esas alındığında açıkça görülmektedir. Bu durum benzimidazol ana yapısı taşıyan bileşiklerde yapı spesifik temelli çalışmalar yapılmasının gereğini de ortaya koymaktadır.

Kaynaklar:

1. Woolley D. W. *J. Biol. Chem,*. 152, 225-232, 1944.
2. Brink N. G., Flokers K. *J. Am. Chem. Soc.,* 71, 2951, 1949.
3. Emerson G., Brink N. G., Holly F. W., Koniuszy F., Heyl D., Folker K. *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 3084-3085, 1950.
4. Bansal Y., Silakari O. *Bioorg. Med. Chem.,* 20, 6208-6236, 2012.
5. Narasimhan B., Sharma D., Kumar P. *Med. Chem. Res.,* 21, 269-283, 2012
6. Boiani M., Gonzalez M. *Mini-Rev. Med. Chem.,* 5, 409-424, 2005.

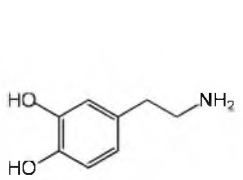
Bazı Dopamin Benzeri Maddelerin Sülfamid Türevlerinin İlk Sentezi

Yusuf Akbaba, Süleyman Göksu

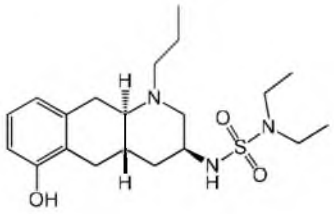
Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Erzurum, 25240, Türkiye

yakbaba@atauni.edu.tr

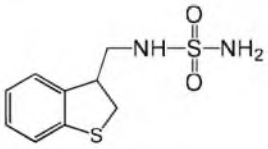
Nöronlar arası iletişimi sağlayan dopamin (**1**) merkezi sinir sistemiyle ilgili şizofreni ve Parkinson gibi hastalıklarda önemli rol oynar[1]. Sulfamidler önemli biyolojik aktivitelere sahiptirler[2]. Ticari olarak norprolac adıyla satılan Kinagolid **(2)** seçici dopamin D_2 reseptörlerinin agonistidir ve hiperprolaktinemide kullanılan bir ilaçtır[3]. Bir sülfamid olan **3**'ün antikonvülzan aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir[4].



1 Dopamin

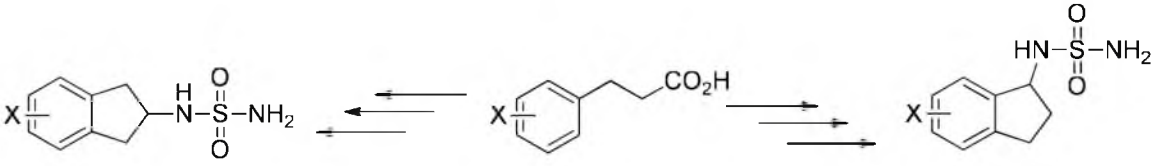


2 Kinagolid



3 JNJ-26990990

Dopamin ve sülfamid türevlerinin önemli biyolojik aktivitelerinden dolayı bu çalışmada metoksi sübstitüe propanoik asit **4** ve **5**'ten çıkılarak dopamin analoğu bileşikler sentezlenecek ve klorosülfonil izo siyanat (CSI) ile ilgili sulfamid türevleri **6-10** sentezlenmiş olacaktır[5].



6 X = 7-OMe
7 X= 4,7-diOMe

4 X = 3-OMe
5 X =2,5-diOMe

8 X = 7-OMe
9 X = 5-OMe
10 X= 4,7-diOMe

Teşekkür

Maddi desteklerinden dolayı Atatürk Üniversitesi'ne teşekkür ederiz.

Kaynaklar:

1. Haadsma-Svensson, S. R., Svensson, K. A. *CNS Drug Rev.*, 4, 42, 1998.
2. Winum., j. Y, Scozzafava A., Montero J.L., Supuran C.T. *Medicinal Research Reviews*, 26, No. 6, 767-792, 2006.
3. Guo, C., Dong, L., Kephart, S., Hou, X. *Tetrahedron Letters,* 51, 2909–2913, 2010.
4. Parker, Michael H.; Reitz, Allen B.; Maryanoff, Bruce E., WO Patent, 2006023861.
5. Akıncıoğlu, A., Akbaba, Y., Göçer, H., Göksu, S., Gülçin, İ., Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* DOI:10.1016/j.bmc.2013.01.019, 20013.

Kanser Terapilerinde Kullanılmak Üzere Ssap-NtrB/İlaç-Öncü (Prodrug) Bileşik BirleşimininAraştırılması

Gülden Yetiş[a], Ayhan Çelik[a], Mehmet Ay[b], Tuğba Güngör[b], Ferah Cömert[b], Melek Tercan Yavaşoğlu[c],

[a]*GYTE,FF, Kimya Bölümü, 41400 Kocaeli*

[b]*ÇOMÜ, FEF, Kimya Bölümü, Doğal Ürünler ve İlaç Araştırma Laboratuarı, 17020, Çanakkale*

[c]*ÇOMÜ, FEF, Kimya Bölümü, 17020, Çanakkale*

gasci@gyte.edu.tr

FMN-bağımlı nitroredüktazlar (NTR), nitro grubu taşıyan geniş bir aralıkta birçok substratınhidroksilamin türevlerine indirgenmesi reaksiyonunu katalizlerler[1].İlaç-öncü bileşiklerin enzim aracılı indirgenmesi sonucu oluşan hidroksilamin türevi bileşikler daha ileri reaksiyonlarla sitotoksik DNA çapraz bağlayıcı ajan oluşturur. İlaç-öncü bileşiklerin aktivasyonu nitroredüktazlarınfarmasötik uygulamalarının temelini oluşturur[2,3].*E. coli* NTR/CB1954 (5-aziridinyl-2,4-dinitrobenzamide) ilaç-öncü bileşiği kombinasyonunun çeşitli kanser türlerinde faz I/II klinik denemeleri yapılmıştır[4]. Kanser terapilerine yönelik daha etkili NTR/ilaç-öncü bileşik birleşiminin araştırılması önem taşımaktadır.

Bu çalışmada*Staphylococcussaprophyticus* bakterisinden klonlanmışyeni bir nitroredüktaz, Ssap-NtrB[5],ile potansiyel ilaç-öncü bileşikleri[6] çalışılmıştır. Bu enzimlerin ilaç-öncü bileşikleri üzerine aktiflikleri spektroskopik ve HPLC analizi ile araştırılmıştır.

Elde edilen bulgulara göre taraması yapılan bileşikler arasından Ssap-NtrBkatalizi sonucumetabolize olan ilaç-öncü bileşikleri belirlenmiştir.

Kaynaklar:

1. Whiteway J. et al. *Journal of Bacteriology,* 180, 5529-5539,1998.
2. Anlezark G.M. et al. *Biochemical Pharmacology,* 44, 2289-2295, 1992.
3. Knox R.J., Friedlos F., Sherwood R.F., Melton R.G.,and Anlezark G.M. *Biochem Pharmacol,* 44, 2297-2301, 1992.
4. Palmer D.H. et al. *Journal of Clinical Oncology,*22, 1546-1552, 2004.
5. Çelik,A., andYetiş G. *Bioorganic & Medicinal Chemistry,*20, 3540-3550, 2012.
6. Ay M., Çelik A., Cömert F., Yavaşoğlu M., and Yetiş G. 10th International Symposium on PHARMACEUTICAL SCIENCES (Ankara, 2012).

Bir antikanser ajan olan paladyum II bileşiğinin etkisinin insan kanser hücre hatlarında *in vitro* olarak incelenmesi

Omer Kacar[1], Zelal Adiguzel[1], Veysel T. Yilmaz[2], Yuksel Cetin[1], Buse Cevatemre[3], Nazli Arda[4], Engin Ulukaya[5] and Ceyda Acilan[1*]

[1]*TÜBİTAK MAM, Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü, Gebze/Kocaeli, TÜRKİYE*

[2]*Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya ABD, Bursa, TÜRKİYE*

[3]*Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Bursa, TÜRKİYE*

[4]*İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik ABD, İstanbul, TÜRKİYE*

[5]*Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, Bursa, TÜRKİYE*

Kanser, tüm dünyada ciddi sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır ve her yıl milyonlarca insan bu sebeple hayatını kaybetmektedir. Ne yazık ki, kanser tedavisi için getirilen çözümlerin halen memnun edici seviyelerde olmayışı, yeni tedavi edici moleküllere ve stratejilere ihtiyacı beraberinde getirmektedir. Bu sebeple, değişik aday ilaç molekülleri test edilmekte ve paladyum bileşiklerini de içeren metal temelli ilaçlar, kansere karşı ilaç adayları arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmamızda, yeni sentezlemiş olduğumuz bir Paladyum(II) bileşiğinin ([PdCl(terpy)](sac)·$2H_2O$), kanser tedavisinde etkinliği analiz edilmiştir. Bu paladyum bileşiğinin 6 farklı konsantrasyonu (0-50 μM), 6 kanser türü üzerindeki sitotoksik etkisi farklı inkübasyon sürelerinde (24, 48 ve 72 saatler) test edilmiştir. İlaç tedavisi ile meydana gelen hücre ölüm mekanizmalarının anlaşılması için iki farklı kanser hücre hattı olan MDA-MB-435 ve HeLa seçilmiştir. Paladyum bileşiği ile işleme tabi tutulan hücrelerde, oksidatif stresin, kaspaz-3 aktivitesinin arttığı ve aynı zamanda DNA merdiveni oluşturduğu gözlenmiştir. İlaç ile etkileşim sonrası hücrelerin mitotik indeksi ciddi oranda düşmüştür. Yapılan morfolojik incelemede, apoptoza bağlı ölümü gösteren hücresel küçülme (shrinkage) ve kabacıklaşması (blebbing) gözlenmiştir. Apoptoz yoluyla meydana gelen bu hücre ölümlerinde etkili olan molekülün anlaşılabilmesi için, apoptotik ölüm molekül adayları olan p53, Bax ve kaspaz-3 siRNA gen susturma tekniğiyle susturulmuştur. Sonuçlarımız, apoptotik ölümün bu moleküllerden bağımsız olarak veya bu moleküllerin yokluğunda alternatif yolakların aktive olmasıyla, kontrolle paralel seviyelerde geçekleştiğini göstermiştir. Dolayısı ile analiz edilen yeni Pd(II) bileşiği; sıkılıkla rastlanan p53, Bax ve Kaspaz3 mutasyonlarını taşıyan kanser hücrelerini öldürmekte etken bir bileşik olarak görülmektedir.

KİMYAGERLER DERNEĞİ

www.marmara.kimyager.org www.kimyager.org

1. İLAÇ KİMYASI ÜRETİMİ, TEKNOLOJİSİ, STANDARDİZASYONU KONGRESİ

29-30-31 MART 2013 ANTALYA

Ana Tema:"İlaç Üretimi Teknolojisi ve Regülasyonu"

ORGANİZASYON

Onursal Başkan : Prof. Dr. Çetin GÜLER
Kongre Başkanı : Prof. Dr. Ayşe Z. AROĞUZ
Kongre Başkan Yardımcıları : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ, Prof. Dr. Ayben KİLİSLİOĞLU
Bilimsel Koordinatör : Doç. Dr. Tuba ŞIŞMANOĞLU
Kongre Genel Sekreteri : Kim. İkram CENGİZ

BİLİMSEL KOMİTE

Prof. Dr. Metin ZORA
Prof. Dr. Fethi ŞAHİN
Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU
Prof. Dr. Gülten GÜRDAĞ
Prof. Dr. Tuncel ÖZDEN
Prof. Dr. Nukhet ÖCAL
Prof. Dr. Umut AKKAYA
Prof. Dr. Emin SARIPINAR
Doç. Dr. Rana SANYAL
Doç. Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN
Mol. Biyo. Zelal ADIGÜZEL
Dr. Murat ACEMOĞLU

ORGANİZASYON KOMİTESİ

Prof. Dr. Mustafa DEMİR
Y. Doç. Dr. Salih DENLİ
Kim. Levent KAHRIMAN
Dr. Kim. Selcan KARAKUŞ
Dr. Kim. Yasemin KİŞMİR
Dr. Kim. Fatma TUNÇ KÖPRÜLÜ
Dr. Kim. Yeliz YILDIRIM
Kim. Müh. Nuri AROĞUZ
Y. Kim. Dariush NİKJOO
Y. Kim. Fatma ALAN HACIOĞLU
Y. Kim. Güray METE
Y. Kim. Melike FIRLAK
Y. Kim. Seda POLAT
Kim. Mehmet AMBARCI
Kim. Emiş Has TANIŞ
Kim. Sibel AYDOĞAN
Kim. Sinem KARADEMİR

SOSYAL KOMİTE

Kim. Mustafa TEKOĞLU
Kim. Hüseyin POLAT

www.ilackongresi.com

29 - 31 Mart 2013

info@ilackongresi.com
kimdermarmara@kimyager.org
kimdermarmara@gmail.com

KONGRE TAKVİMİ

Özet son gönderim tarihi : **08 Şubat 2013**
Özet kabulünün duyurulması : **15 Şubat 2013**
Kesin programın duyurulması : **01 Mart 2013**

KONGRE KONULARI

- İlaç kimyası ve yeni formülasyonlar
- Jenerik formülasyon araştırma ve geliştirme
- İlaçta Ar-Ge ve innovasyon
- İlaç hammaddeleri
- İlaç regülasyonu
- Ülkemizde ilaç sanayi
- İlaç sanayinin gelişimi ve iş gücü
- Yeni ilaç salım sistemleri geliştirilmesi
- Avrupa Birliği ve ilaç
- Bitkisel ilaçların kalite ile ilgili güvenlik sorunu



Beldibi / ANTALYA

SPONSORLAR

DESTEKLEYENLER