

**1-ARİL2-MORFOLİNOMETİL-2-PROPEN-1-ON YAPISINDAKİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ANTİFUNGAL ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Sakıp Emre EREN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
Prof. Dr. H. İnci GÜL**

2010

Her Hakkı Saklıdır.

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

1-ARİL-2-MORFOLİNOMETİL-2-PROPEN-1-ON YAPISINDAKİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ VE ANTİFUNGAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecz. Sakıp Emre EREN

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. H. İnci GÜL

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM 2010

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ECZACILIK FAKÜLTESİ FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI YÜKSEK
LİSANS PROGRAMI

1-ARİL-2-MORFOLİNOMETİL-2-PROPEN-1-ON YAPISINDAKİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ VE ANTİFUNGAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecz. Sakıp Emre EREN

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 18.07.2010

Tezin Sözlü Savunma Tarihi: 20.07.2010

Tezin Danışmanı : Prof. Dr. H. İnci GÜL

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ufuk ÖZGEN

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Medine GÜLLÜCE

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Vildan ALPTÜZÜN

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. K. Özden YERDELEN

Enstitü Müdürü : Prof. Dr. İsmail CEYLAN

İnci
Ufuk
Medine
Vildan
K. Özden

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

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
SUMMARY.....	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
SPEKTRUMLAR DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.1. Funguslar ve Antifungal İlaçlar	1
1.2. Ergosterolün Sentezi ve Hücredeki Rolü	2
1.3. Mantar Hücre Duvarı	3
1.4. Antifungal İlaçların Tarihçesi ve Sınıflandırılmaları.....	3
1.4.1. Polien Antifungaller	4
1.4.2. Azol Grubu Taşıyan Antifungaller.....	6
1.4.3. Allilaminler	10
1.4.4. Ekinokandinler	11
1.4.5. Kitin Sentezi İnhibitörleri	13
1.4.6. Protein Sentezi İnhibitörleri (Sordarinler)	13
1.4.7. Diğer Antifungal İlaçlar	14
1.5. Mannich Bazları.....	16
1.6. α,β -Doymamış Ketonlar.....	20
1.7. İlaç Tasarlama da Fizikokimyasal Özelliklerin Önemi.....	21
1.7.1. Hidrofobisite (Hidrofobiklik).....	21
1.7.1.1. Partisyon Katsayısı (P).....	21
1.7.1.2. Süstitüent Hidrofobiklik Sabiti (π).....	22
1.7.2. Elektronik Etkiler	23
1.7.3. Sterik Faktörler.....	24
1.7.3.1. Taft'ın Sterik Faktörü.....	24
1.7.3.2. Molar Refraktivite (MR).....	24

1.8. Hansch Eşitliği	25
1.9. İyonlaşma Sabiti (Ka)	26
1.10. İlaç tasarlamada Topliss Yaklaşımı	27
1.11. Biyoaktivite Testi	30
1.11.1. Antimikrobiyal Aktivite Tayini Amacıyla Kullanılan Biyoaktivite Testleri..	30
1.11.1.1. Dilüsyon Yöntemi	30
1.11.1.2. Disk (Agar) Difüzyon Yöntemi	32
2. PLANLANAN ÇALIŞMA VE ÖNEMİ	33
2.2. Çalışmanın Amacı	33
3. DENEYSEL BÖLÜM	34
3.1. Kimyasallar ve Yöntemler	34
3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar	34
3.1.2. Yöntemler	34
3.2. Sentez ve Spektral Bulgular	35
3.2.1. 2-Morfolinometil-1-aril-2-propen-1-on Yapısındaki Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi	35
3.3. Sentez Bileşiklerin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrumları ve Yorumları.....	38
3.3.1. 1-Fenil-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür	38
3.3.2. 1-(4-Metilfenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür	42
3.3.3. 1-(4-Metoksifenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür	46
3.3.4. 2-Morfolinometil-1-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on hidroklorür.....	49
3.3.5. 1-(4-Klorofenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür	52
3.3.6. 1-(4-Bromofenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür	55
3.3.7. 2-Morfolinometil-1-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on hidroklorür	58
3.3. Antifungal Aktivite Analizleri	61
3.3.1. Test mikroorganizmaları	61
3.3.2. Disk diffüzyon yöntemi.....	62
3.3.3. Agar dilüsyon yöntemi	62
4. BULGULAR	64
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	67
5.1. Bileşik 1, 3, 4 ve 5'e Ait Literatürde Kayıtlı Bilgiler	67

5.2. Bileşiklerin Sentezinde Denenen Reaksiyon Koşulları.....	68
5.3. Sentezlenen Bileşiklerin Antifungal Aktivitesi.....	69
KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ	76

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı çok değerli bilgi ve yardımları ile yöneten, çalışmalarım süresince desteğini benden esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. H. İnci GÜL'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmaya 2008/195 nolu proje ile destek veren Atatürk Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı'na teşekkür ederim.

Tezimdeki bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarını alan Doç. Dr. Cavit KAZAZ'a (Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Erzurum), yorumlarındaki katkılarından ve deneysel tecrübelerini severek paylaşan Dr. Ebru METE'ye (Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Erzurum) ve Antifungal Aktivite Testleri için Doç. Dr. Medine GÜLLÜCE ve Yrd. Doç. Dr. Özlem BARIŞ'a (Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Erzurum) teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmam sırasında ve tüm hayatım boyunca yanımda olan çok değerli aileme, tezimi hazırlamada tecrübelerinden yararlandığım ablam Dr. Zeynep EREN'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, eşim Arş. Gör. Gül EREN'e de desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Sakıp Emre EREN

Temmuz 2010

ÖZET

EREN S. E. 1-aril-2-morfolinometil-2-propen-1-on yapısındaki bileşiklerin sentezi ve antifungal etkilerinin araştırılması.

Bu tez kapsamında 1-aril-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür kimyasal yapısına sahip, α,β -doymamış keton artığı içeren Mannich bazlarının sentezi ve antifungal aktivitesinin araştırılması gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin sentezi uygun keton bileşiği, paraformaldehit ve morfolin hidroklorür 1:2:1 mol oranlarında alınarak ve asetik asitte ısıtarak konvansiyonel yöntemle gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar ince tabaka kromatografisi İTK ve ^1H NMR olarak izlenmiştir. Yalnızca İTK ile izlemek çoğu zaman yanıltıcı olmuştur. Zira bu reaksiyonlar sırasında 1-aril-3-morfolino- -1-propanon hidroklorür yapısında mono Mannich bazı ve 1-aril-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür yapısındaki akrilo türevi bileşikler aynı anda oluşmuştur. Bu maddeler İTK da çok benzer Rf değerine sahiptir. Bazen bu iki tip madde İTK da tek bir madde gibi tek bir leke şeklinde gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ^1H NMR ve ^{13}C NMR ile saflık düzeyleri elemental analizle doğrulanmıştır. Sentezlerde aril kısmı C_6H_5 (1), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (2), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (3), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (4), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (5), $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (6), $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ (2-il) (7) olarak değiştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 2, 6 ve 7 ilk kez bu çalışma ile rapor edilmiştir.

Sentezlenen bileşikler insan, bitki patojenleri ve bazı kontaminant patojenler olmak üzere 15 fungusa karşı test edilmiş, sonuçlar Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) cinsinden rapor edilmiştir. Elde edilen sonuçlar antifungal ilaç olan Amfoterisin B ile karşılaştırılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin hiçbiri *Botrytis sp.*, *Fusarium monifolia*, *Rhizopus sp.* ve *Trichoderma harzianum*'a karşı çalışılan konsantrasyon aralığında etki göstermemiştir. *Phoma sp.*'ye karşı Amfoterisin'den 8 kat güçlü antifungal aktivite gösteren 1-4, 6 ve 8, *Penicillium expansum (Clinic)*'a karşı Amfoterisin'den 4-16 kat güçlü aktivite gösteren 1, 2, 5 ve 6, *Penicillium expansum (Limon)*'a karşı Amfoterisin'den 2-16 kat güçlü aktivite gösteren 1, 2, 5 ve 8, *Clodosporum herbarum* ve *Exophiala joseline*'e karşı Amfoterisin'den sırasıyla 2 ve 16 kat güçlü antifungal aktivite gösteren 5, *Fusarium proliferatum*'a karşı Amfoterisin'den 2 kat güçlü antifungal aktivite gösteren 5 ve 6 söz konusu funguslara karşı antifungal etkili bileşikler geliştirmede model olabilir. İleriki çalışmalarda aynı kimyasal iskelete sahip farklı aminler içeren bileşiklerin ve aynı substitüenti farklı pozisyonlarda içeren bileşiklerin sentezi ve bileşiklerin sentezinin mikrodalga yöntemi ile denenmesi göz önünde bulundurulabilir.

Anahtar Kelimeler: Antifungal, Mannich bazları, Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK), Morfolin, Sentez.

SUMMARY

EREN S. E. Synthesis of the compounds with chemical structure of 2-morpholinomethyl-1-aryl-2-propen-1-one and evaluation of their antifungal effects.

In this study, Mannich bases with the chemical structure of 1-aryl-2-morpholinomethyl-2-propen-1-one hydrochloride having α,β -unsaturated ketone moiety were synthesized and their antifungal activities were investigated. The synthesis of the compounds has been carried out with conventional method by taking appropriate ketone compound, paraformaldehyde and morpholine hydrochloride in 1:2:1 molar ratio and heating them in acetic acid. The reactions were monitored with thin layer chromatography (TLC) and ^1H NMR. Monitoring the reactions only with the TLC was mostly misleading, because mono Mannich base in the structure of 1-aryl-2-morpholinomethyl-2-propen-1-one hydrochloride, and the compounds of acrylo derivatives in the structure of 1-aryl-2-morpholinomethyl-2-propen-1-one hydrochloride were formed at the same time during these reactions. These compounds have quite similar R_f value in TLC. Sometimes, these two kinds of compounds appeared as one spot in TLC.

The structures of synthesised compounds have been confirmed by ^1H NMR and ^{13}C NMR, while their purity levels were determined by elemental analysis. The aryl part has been changed with C_6H_5 (1), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (2), $4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (3), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (4), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (5), $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (6), $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ (2-yl) (7). 2, 6 and 7 of the synthesised compounds have been reported for the first time in this study. The synthesised compounds have been tested against fifteen fungus including human, plant pathogens and some

contaminant pathogens, and the results have been reported as minimum inhibitory concentration (MIC, $\mu\text{g/ml}$).

The results are compared with an antifungal drug, Amfoterisin B. None of synthesised compounds had antifungal effect in the concentration range studied against *Botrytis* sp., *Fusarium monifolia*, *Rhizopus* sp. and *Trichoderma harzianum*. **1-4, 6 and 8** which had 8 times stronger antifungal activity than Amfoterisin B against *Phoma* sp.; **1, 2, 5 and 6** which had 4-16 times stronger antifungal activity than Amfoterisin B against *Penicillium expansum* (Clinic); **1, 2, 5 and 8** which had 2-16 times stronger antifungal activity than Amfoterisin B against *Penicillium expansum* (Limon); **5** which had 2 and 16 times stronger antifungal activity than Amfoterisin B against *Clodosporum herbarum* and *Exophiala joseline*, respectively; **5 and 6** which had 2 times stronger antifungal activity than Amfoterisin B against *Fusarium proliferatum*, can be model compounds to develop effective antifungal compounds against aforementioned fungi.

In future studies, compounds with the same chemical structure but having different amines, and having the same substituent in different positions, can be synthesized, and using microwave method to synthesize these compounds can be taken into account.

Key Words: Antifungal, Mannich bases, Minimum Inhibitor Concentration (MIC), Morfolin, Synthesis.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

¹H NMR	: ¹ H Nükleer Manyetik Rezonans
K_a	: İyonlaşma Sabiti
σ	: Hammett Değişmezi
π	: Hansch Süstitüent Değişmezi
RS-	: Dissosiyeye Olmuş
RSH	: Dissosiyeye Olmamış
QSAR	: Nicel Yapı-Etki İlişkisi (Quantitative Structure Activity Relationship)
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
μg	: Mikrogram
ml	: Mililitre
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
CDCl₃	: Dötero kloroform
¹³C NMR	: ¹³ C Nükleer Manyetik Rezonans
MA	: Molekül Ağırlığı
d	: Dublet
t	: Triplet
m	: Multiplet
j	: Jiromanyetik Etkileşim Sabiti
s	: Singlet
brs	: Broad singnet
cm	: Santimetre

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Antifungal ilaçların etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması	4
Tablo 2. Amfoterisin (AMB) formülasyonlarının karşılaştırılmış profilleri	5
Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin deneysel verileri	39
Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin test edilen küflere karşı antifungal aktivitelerinin disk difüzyon sonuçları	67
Tablo 5. Sentezlenen bileşiklerin test edilen küflere karşı antifungal aktivitelerinin Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK, µg/ml)	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Örnek Bir Mannich Reaksiyonu	16
Şekil 2. Bir Mannich Bazın Oluşum Mekanizması	17
Şekil 3. Keton Bileşiği ve Mannich Bazı	18
Şekil 4. Doymamış Mannich Bazının Tiyollere Reaksiyonu	20
Şekil 5. α,β -Doymamış Keton	21
Şekil 6. Aromatik Halkada Sübstitüent Seçmek için Topliss Şeması	30
Şekil 7. 1-Aril-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür	36
Şekil 8. 1-Fenil-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür	39
Şekil 9. 1-(4-Metilfenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür	43
Şekil 10. 1-(4-Metoksifenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür	47
Şekil 11. 2-Morfolinometil-1-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on hidroklorür	50
Şekil 12. 1-(4-Klorofenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür	53
Şekil 13. 1-(4-Bromofenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür	56
Şekil 14. 2-Morfolinometil-1-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on hidroklorür	59

SPEKTRUMLAR DİZİNİ

Spektrum 1 a-b : Bileşik 1' in ^1H NMR spektrumu	40
Spektrum 1 c : Bileşik 1' in ^1H NMR spektrumu	41
Spektrum 2 : Bileşik 1' in ^{13}C NMR spektrumu	42
Spektrum 3 a-b : Bileşik 2' in ^1H NMR spektrumu	44
Spektrum 3 c : Bileşik 2' in ^1H NMR spektrumu	45
Spektrum 4 : Bileşik 2' in ^{13}C NMR spektrumu	46
Spektrum 5 a-b : Bileşik 3' in ^1H NMR spektrumu	48
Spektrum 6 a-c : Bileşik 3' in ^{13}C NMR spektrumu	49
Spektrum 7 a-c : Bileşik 4' in ^1H NMR spektrumu	51
Spektrum 8 a-b : Bileşik 4' in ^{13}C NMR spektrumu	52
Spektrum 9 a-c : Bileşik 5' in ^1H NMR spektrumu	54
Spektrum 10 : Bileşik 5' in ^{13}C NMR spektrumu	55
Spektrum 11 a-c : Bileşik 6' in ^1H NMR spektrumu	57
Spektrum 12 a-c : Bileşik 6' in ^{13}C NMR spektrumu	58
Spektrum 13 a-c : Bileşik 7' in ^1H NMR spektrumu	60
Spektrum 14 a-b : Bileşik 7' in ^{13}C NMR spektrumu	61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Funguslar ve Antifungal İlaçlar

Funguslar fotosentetik olmayan tek hücreli koloniler (maya) veya filamentel çok hücreli agregatlar (küf) halinde üreyen ökaryotlardır. Çoğu toprak ve bitkilerde yaşayan saprofitlerdir. Fungusların insanlar üzerindeki enfeksiyonları mikoz olarak adlandırılır. Mikozlara yol açan funguslar çok çeşitli olmakla birlikte en çok karşılaşılanları şunlardır: *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatitis*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parakrusei*, *Candida parapsilosis*, *Coccidioide immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Phycomycetes*'dir¹.

İnsanlarda mikozlar; funguslarla enfekte olduğunda, immün sistemin zayıf olduğu hallerde, fungusların gelişimini arttıran şartlara uzun süre maruz kalındığında görülürler. Mikozlar genelde dört grup altında incelenirler².

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

2. Subkutan Mikozlar: Kemik, bağ dokusu, cilt ve subkutan dokuları tutarlar. Sıklıkla çeşitli şekil bozukluklarına yol açarlar, bazen öldürücü olabilirler. Bu gruptaki hastalıklar; kromomikozis, maduramikozis ve sporotrikozistir.

3. Kutan Mikozlar: Epidermis ve onun uzantıları olan saç ve tırnaklarda görülür. Bu grupta görülen hastalıkların başlıcaları: *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea capitis*'tir.

4. Yüzeysel Mikozlar: Saç ve epiderminin yüzeysel tabakasını tutarlar. Başlıcaları; Black piedra, Tinea nigra, Tinea versicolor ve White piedra'dır.

Mikozlar antifungal ilaçlarla tedavi edilirler. Bunun yanında tedavi planlanırken enfekte fungusun türü ve hasta immün durumunun iyi bilinmesi gerekir. Genelde uzun süren tedaviler gerektirir. Memeli ökaryot hücresi ile mantar ökaryot hücresi arasında hedef olarak seçilebilecek biyolojik farklılıklar antifungallerin geliştirilmesinde oldukça önem arz etmektedir. Bunlar fungal hücre membranındaki farklı bileşenler ve özellikle memeli ökaryotunda görülmeyen hücre duvarı mimarisi.

1.2. Ergosterolün Sentezi ve Hücredeki Rolü

Hemen hemen bütün patojenik mantarlardaki başlıca sterol ergesteroldür. Ergesterol memelilerin hücrelerindeki kolesterole birkaç yapısal nokta dışında oldukça benzerdir³.

Ergesterolün sentezinin başlangıç noktası squalendir. Skualen skualen epoksidaz ile skualen epoksite oradan da lanesterole ve son olarakta ergesterole dönüşür. Bu sentez zinciri ile memelilerin kolesterol sentezi zinciri arasında birçok benzerlik gösteren sentez basamağı vardır. Ergesterol sentez basamakları tüm mantar türlerinde aynı olmadığı gibi her tür için tek sentez yolağının olmadığı da bilinmektedir⁴.

Ergesterol mantar hücresinin kuru ağırlığının %10'unu oluşturur. *Saccharomyces cerevisiae* gibi uygun model organizma üzerinde vekil sterollerle organizmayı yetiştirmek amacıyla yapılan çalışmalar bir mantarın hayatta kalması için çeşitli yolların olduğunu göstermiştir. Sterollerin dört fonksiyonu bildirilmiştir⁵: i-Sparking (hızlı çoğaltma) ii-Critical domain (kritik bölge) iii-Domain (bölge) iiiii-Bulk (genişleme).

1.3. Mantar Hücre Duvarı

Mantar hücre duvarı hücre membranının dışındaki kompleks yapıdır. Organizmanın büyüme sırasında osmotik basınca karşı varlığını sürdürmesi için hücre duvarı gereklidir. Yüksek miktarda polisakkarit içerir. Patojenik mantarlarda memeli hücrelerine adezyonu hücre duvarı kolaylaştırır. Hiçbir memeli hücresinde hücre duvarı benzeri yapı yoktur. Mantarı hedeflemede ve öldürmede bu özellik klinik olarak değerlendirilmektedir. β laktamlar gibi klinik olarak başarılı antibakteriyel ajanların mantarlarda da eşdeğer fonksiyonda potansiyellerinin bulunduğu anlaşılmıştır⁶.

Mantar hücre duvarının bileşimi türlere göre farklılık göstermekle birlikte genel olarak glukanlar, kitin ve mannopteinlerden oluşur. Kitin ve glukan fibrilleri yapı iskeletini oluştururken, mannopteinler hücre duvarının porozitesinden ve hidrofobitesinden sorumludur. Mantar hücre duvarının yaklaşık %60'ını oluşturan glukanlar yaklaşık 1500 monomer uniteden oluşan β -1,3- , α -1,3- ve β -1,6- glukoz polimerlerini içerir. Glukanlar yeni hücre duvarının oluşumu için gereklidir. Mannoproteinler hücre duvarını yaklaşık olarak %40'ını, kitin ise %2'sini oluşturmaktadır⁷.

1.4. Antifungal İlaçların Tarihçesi ve Sınıflandırılmaları

Antifungal ilaçların bazıları uzun süredir bilinmekle birlikte çoğu son zamanlarda bulunmuştur. 1950'li yıllara kadar iyod, fenol türevleri, salisilik asid ve türevleri, benzoik asid gibi asitler kullanılıyordu. 1951 yılında hem oral hem de topikal etkili polien yapılı olan nistatin bulunmuş olup, 1956' da yine polien yapılı Amfoterisin B'nin bulunması sistemik mikozların tedavisinde dönüm noktası olmuştur^{7, 8}. 1957 yılında itostatik madde olan flusitozin, fungal tedavide kullanılmaya başlanmıştır. 1958'de

yüzeysel mikozların tedavisinde kullanılabilecek oral antifungal olan Griseofulvin bulunmuştur. 1969'da imidazol türevlerinden Klatrimazol ve Mikanazol, 1977'de Ketakonazol ve 1980'lerde Flukanazol ve İtrakonazol piyasaya sürülmüştür^{1-3, 9-11}.

Antifungallerin etki mekanizmaları çeşitli şekillerde olup Tablo 1'de sınıflandırılmıştır.

Tablo 1. Antifungal ilaçların etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması.

Antifungal	Etki Mekanizması
5-Florositozin	Nükleik asit sentezini inhibe edenler
Griseofulvin	Nükleus bölünmesini etkileyenler
Polienler	Sterol halkasına bağlanıp membran özelliğini bozanlar
Allilaminler	Squalene epoxidase ve bağlı olarak ergosterol sentezi inhibitörleri
Azoller	14 α Demetifaza bağımlı sitokrom P-450'yi inhibe edenler
Sordarinler	Protein sentezi inhibitörleri
Nikkomisinler, Polyoksinler	Kitin sentez inhibitörleri
Ekinocandinler	Glukan sentez inhibitörleri

1.4.1. Polien Antifungaller

Amfoterisin B (AMB)

AMB *Streptomyces nodus*'tan elde edilen makrosiklik polien bir antifungaldir. Sistemik mikozlarda kullanılabilecek ilk seçenek ilaçtır. Mantar hücre zarının temel sterolü olan ergesterole bağlanıp, zarın yapısını bozar. Bunun sonucunda hücre faaliyetleri bozulur ve hücre ölümü gerçekleşir⁸. Geniş spektrumludur. Maya ve küf

kökenli funguslara etkilidir. Dermatofitozlar, aspergilloma, mantar miçotomu, kromomikozda etkisizdir. AMB, deri ve mukozadan emilmez. Bundan dolayı intravenöz kullanılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliği ilacın serum yoğunluğunu etkilemez. Verilen dozun %90'ı serum proteinlerine bağlanır. Dolayısıyla organlardaki yoğunluğu düşüktür. Beyin-Omurilik Sıvısı'ndaki (BOS) konsantrasyonu, serum konsantrasyonunun %5'i kadardır. Oral süspansiyon, tablet, krem ve pomat müstahzarları mevcuttur. Ancak sistemik kullanımı olan AMB'nin topik kullanımına sıcak bakılmaz¹. AMB'nin klasik kolloidal kullanımının yanında lipid preparatları (lipozomal AMB ve AMB lipid kompleksi) da mevcuttur. Lipid preparatları ile yüksek dozlarda bile toksik özellikler minimum düzeye çekilmiştir (Tablo 2). Ancak lipid şekilleri oldukça pahalıdır³. AMB'nin üşüme, titreme, ateş, bulantı, kusma gibi hafif yan etkileri ile birlikte genelde reversibl olan böbrek yetmezliği ve anemi gibi izlenilmesi gereken yan etkileri mevcuttur.

Tablo 2. AMB formülasyonlarının karşılaştırılmış profilleri.

Parametre	AMB (kolloidal form)	AMB (lipid kompleks form)	AMB (liposomal form)
Doz	0.5-1.5 mg/kg/gün	5 mg/kg/gün	3-5 mg/kg/gün veya daha yüksek
Serum P düzeyini azaltma	++++	++	++
Anemi	++++	+	+
Nefrotoksite	++++	+	+

Nistatin

İlk bulunan polien grubu antifungaldir. Özellikle *Candida* cinsi mayalara etkilidir. Ağız ve barsak kandidiyazi tedavisinde kullanılır. Doz erişkinlerde günde 3-4 kez olmak üzere 0.5-1 milyon ünitedir. Çocuklarda 100.000 ünitelik süspansiyondan 4 kez verilir¹.

Pimarisin

Fungusid etkilidir. Dermatofitler dâhil mayalar ve mayamsı mantarlara etkili bir antifungal ajandır¹.

1.4.2. Azol Grubu Taşıyan Antifungaller

Azol grubu taşıyan antifungaller imidazol türevi olanlar ve triazol türevi olanlar şeklinde iki sınıfa ayrılır. Triazololler ise birinci ve ikinci kuşak şeklinde sınıflandırılır.

İmidazoller*Ketokonazol (KTZ)*

Sentetik bir dioksolon imidazol türevidir. Mantar hücre zarındaki ergosterol sentezinde sitokrom P450'ye bağımlı 14 α -demetilasyon basamağını önleyerek hücre zarı işlevini bozar. Kandidalar, sistemik mantar etkenleri ve dermatofitlere etkili bir ilaçtır². KTZ 'nin topikal preparatları krem ve şampuan, sistemik preparatı ise oral tablettir. Deri mikozlarında sabah-akşam olmak üzere *Pityriasis versicolor*'da 2-3 hafta, dermatofit infeksiyonlarında 3-6 hafta kullanılır. KTZ 'nin erişkin dozu 200-400 mg/gün olup 800 mg/gün'e kadar çıkabilir. Günlük tek doz veya sabah-akşam bölünmüş dozlar şeklinde uygulanır. Yüksek doz uygulanmasında en sık görülen yan etkiler bulantı ve kusmadır. Hastaların %5-10'unda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olabilir.

1:10000-1:15000 hastada sarılık ve alkalin fosfataz yüksekliği ile birlikte ciddi hepatotoksisite gözlenebilir. Yakın zamanda Griseofulvin alanlarda sık gözlenen bir durumdur. Karaciğer hasarı geridönüşümlüdür. Ayrıca yüksek doz KTZ steroid metabolizmasını bozarak testesteron azalmasına neden olabilir. Libidoda azalma, oligospermi, kıl dökülmesi, jinekomasti gibi belirtiler ortaya çıkabilir¹.

Mikonazol (MKZ)

Sentetik bir fenetil imidazol türevidir. KTZ benzeri etki gösterir⁷. Oral emilimi iyi değildir. Parenteral uygulamada 1000 mg ile en yüksek serum konsantrasyonu elde edilir. BOS'a geçmez. Eklem sıvısı ile göze geçişi iyidir. Oral tablet, krem ve vajinal ovul preparatları mevcuttur. Özellikle topikal preparatlarının kullanılması önerilmektedir. Ayrıca imidazol bileşiklerinden bifonazol dermatofitlerin, İzokonazol ise vajinal kandidozda, Ekonazol, Tiyokonazol ve Klotrimazol hem dermatofitlerin hem de kandidaların tedavisinde kullanılır¹.

Triazoller

1-Birinci Kuşak Triazoller: Flukonazol (FKZ) ve Itrakonazol (ITZ)

2-İkinci Kuşak Triazoller: Vorikonazol (VKZ) ve Posakonazol (PKZ)

Birinci Kuşak Triazoller

Fulukonazol (FKZ)

Mantar hücre zarındaki ergosterol sentezinde sitokrom P450'ye bağımlı 14 α -demetilasyon basamağını önleyerek etki gösterir². Ergosterol yerine metilenmiş sterollerin birikimi hücre zarı fonksiyonlarını bozar. Geniş spektrumlu bir antifungaldir.

Aspergillus ve zigomikoza etkisi yoktur. Oral alınan dozun tamama yakını mide-barsak sıvısından (GIS) emilir. Yiyecekler emilimini etkilemez. Vücut sıvılarına yayılımı iyidir. BOS'a %50-90 oranında geçişi söz konusudur. FKZ diğer azollerden farklı olarak vücutta metabolize olmaz, idrar ile aktif maddesi doğrudan dışarı atılır. FKZ'nin 50-100-150 mg'lık oral kapsülleri, 2 mg/ml aktif madde içeren 50 ml'lik parenteral çözeltileri mevcuttur. Bu preparatlar günde tek doz olarak kullanılır. FKZ genellikle sistemik kandida ve kriptokok infeksiyonunda kullanılmakla birlikte lokal infeksiyonlar için de preparatları vardır. FKZ iyi tolere edilir. Bulantı kusma en sık görülen yan etki olmakla birlikte oldukça nadir gözlenir. İlaç etkileşimleri mevcuttur. Varfarinin antikoagulan etkisini arttırabilir. Klorprozamid, glipizid ve tolbutaminin serum yarı ömrünü uzatır. Fenitoin FKZ'nin yoğunluğunu arttırabilir¹.

Itrakonazol (ITZ)

Etki mekanizması FKZ'ye benzer. Ancak ITZ sistemik mantar, kandida ve kriptokok infeksiyonları yanında Aspergillus, malessezia ve dermatofit türlerine de etkilidir⁸. Oral alınan ITZ'nin %55'i mide-barsak sisteminden emilir. Lipofilik özellikte olup, tok karnına emilim artar. ITZ'nin %99'undan fazlası serum proteinlerine bağlanır. BOS'a geçişi az olmakla birlikte diğer dokularda yüksek oranda bulunur. Karaciğerde metabolize olur, safra ve idrar ile atılır. 100 mg'lık oral kapsülleri bulunur. Dermatofitozlarda 100 mg/gün 2-4 hafta, oral kandidozda 100-200 mg/gün 2 hafta, vajinal kandidozda günde iki defa 200 mg verilir. 200 mg üzerindeki dozlar ikiye bölünerek alınır. ITZ iyi tolere edilir. Yan etkileri nadirdir. Nadiren karaciğer fonksiyon testlerini yükseltebilir. Fenitoin, Rifampicin, Antiasid ve H₂ antagonistleri, ITZ'nin serum yoğunluğunu azaltır. Siklosprin ve digoksin ise arttırır¹.

İkinci Kuşak Triazololler

Vorikonazol, Flukonazol gibi triazol halkası içeren yeni bir moleküldür. Vorikonazol *in vitro* birkaç candida türüne karşı fungostatik etkiliyken (MIC: 0.015 µg/ml) birkaç aspergillus türüne karşı da fungusidal etkilidir¹¹. Klinik denemelerde aspergillus, candida ve scedaporium içeren birkaç mantar patojene karşı iyi *in vivo* etkiler göstermiştir. Vorikonazol yaşamı tehdit eden invaziv aspergillozise karşı Amfoterisin B'ye göre daha etkilidir. AMB %57, vorikonazol %70 etkinlik göstermiştir. Bir diğer avantajı ise kan-beyin bariyerini geçmesidir. Bu sayede merkezi sinir sistemi aspergillozislerine karşı iyi bir seçenek olarak kullanılabilir. *In vivo* çalışmalar, hayvan modellemeleri ve klinik çalışmalar AMB'nin vorikonazolle kombinasyonun invaziv aspergillozise karşı yararlı olabileceğini göstermiştir. Vorikonazol ileri oral biyoyararlılık gibi iyi farmakokinetik özellikler göstermektedir. Karaciğerde metabolize olur. Siklosporin, Omeprazol ve Benzodiazepinlerin plazma konsantrasyonunu artırır¹². Ana yan etkisi, üç hastadan birinde gözlenen görme gücünde düşmedir¹³. Diğer yan etkileri ise karaciğer fonksiyon testlerinde %20 civarında yükselme, %1-2 civarında da deri reaksiyonları ve fotosensitivitedir.

Ravikonazol yapı itibariyle Flukonazole ve Vorikonazole benzer¹⁴. Aspergillus türlerine karşı yapılan *in vitro* deneylerde AMB'ye göre daha yüksek aktivite göstermiştir. Etki spektrumu ve güç açısından İtrakonazole göre önemli avantajları vardır. Ravikonazol, *aspergillus* ve *candida* türlerine karşı en yüksek aktiviteye sahiptir¹⁵. Yarı ömrü çok uzun olan (100 saat)⁷, düşük toksisiteli bir ilaçtır. Kaydedilmiş tek yan etkisi baş ağrısı olan oral formülasyonu geliştirilmiştir. Onkomikozislere karşı etkili ve güvenlidir.

Posakonazol, İtrakonazol'den faydalanılarak keşfedilmiştir¹⁶. CYP 450 enzimlerinin substratıdır. Bu nedenle CYP 3A4 enzimleri ile metabolize olan ilaçlarla etkileşim beklenir. Bu ilaç *candida*, *aspergillus* ve *fusarium* türlerine karşı güçlü ve geniş spektrumlu fungusidal bir ajandır. Hem profilaksi hem de kurtarma terapisinde kullanılır. Zigomikozisde %80 başarı oranı sağlamıştır. Aynı zamanda iyi tolere edilir. Yağlı yiyeceklerle absorpsiyonu iyidir.15-35 saat gibi uzun bir yarı ömrü vardır ve karaciğerde metabolize edilir. Yan etki olarak hafif baş ağrısı ve gastrointestinal problemlere yol açar¹⁷.

1.4.3. Allilaminler

Terbinafin (TBF)

Hem fungostatik, hem de fungusidik özelliğindedir. Skualen epoksidaz inhibitörü olarak işlev göyerek, ergosterol sentezini inhibe eder ve hücre zarının işlevini bozar². Dermatofitlere oldukça etkili olup *Candida* türleri üzerinde bir kısmına fungostatik bir kısmına fungusid etkilidir. Topikal kullanımı için krem ve spreyi, oral kullanımı için tableti mevcuttur. Oral olarak günde tek doz 250 mg verilir. 2-6 hafta süre ile uygulanır. Topikal olarak uygulandığında dozun %5'i deriden emilir. Oral olarak alındığında dozun %79'u gastrointestinal sistemden emilir. İyi tolere edilir. Doz arttırıldığı zaman mide yakınmaları, ürtiker gibi reaksiyonlar gözlenebilir¹.

Naftifin

Dermatofitlerin tedavisinde kullanılan bir allilamin bileşigidir. Skualen epoksidaz inhibitörü olarak görev yapar. Topikal preparatları vardır¹.

1.4.4. Ekinokandinler

Mantar glukun biyosentezi, antifungal ajanlar tarihinde bulunan en iyi hedefdir. Geliştirilen en önemli birkaç glukun biyosentezi inhibitörü Kaspofungin¹⁸, Anidulafungin ve Mikafungindir¹⁹. Glukun polisakkaridi, β -(1,3) glukun veya β -(1,6) glukun bağlarını içeren D-glukoz monomeridir. Bu komponent hücrenin fiziki özellikleri için hayati önem taşır. Glukun sentaz enziminin inhibisyonu glukozun polimerleri ile birleşmesini engeller ve inhibisyon mantar hücresinin lizisine yol açar. Memeli hücreleri mantar hücre duvarı gibi koruyucu taşımazlar. Bu nedenle bu inhibisyon yeni antifungal ajanların keşfinde ideal bir hedef olabilir. β -(1,3)-glukunun önemli bir rolü de immunomodülatör etkiye sahip olmasıdır. Makrofajların toplanmasını inhibe eder veya tümör nekroz faktör- α (TNF- α)'dan makrofaj salınımını indükler ya da inhibe ederler^{2, 8}. Ekinokandinler 1970'lerde *Aspergillus nidulans* ve *Aspergillus rugulosus*'dan keşfedilmiştir⁷.

Kaspofungin 1970lerde Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır²⁰. Yarı sentetik bir ilaçtır. *Candida* ve *Aspergillus* türlerine karşı çok güçlü fungusidal etkilidir. Fakat *Cryptococcus neoformans* ve *Fusaria* türlerine karşı inaktiftir²¹. Klinik çalışmalarda Kaspofungin akut invaziv ve ösafajial kandidiyazis ile aspergillozis de kurtarma terapisinde en çok kullanılan ajandır. Ekinokandinlerin üyelerinin yalnızca parenteral formları vardır ve karaciğerde metabolize edilmezler. Azoller gibi CYP 450 enzimlerinin substratı değildirler. Bu nedenle genelde iyi tolere edilirler.

Anidulafungin yeni semisentetik ekinokandin türevidir. 2006 yılında FDA onayı almıştır. Önceki ekinokandinler göre daha geniş antifungal etkinliği ve düşük toksisitesi vardır. Parenteral formu kullanımdadır. Ayrıca oral formu da geliştirilmektedir. Flukonazol ile kombinasyonu mümkündür²².

Mikafungin FDA'dan 2005 yılında onay almış kullanılan bir ekinokandindir²⁰. Farklı *candida* türlerine karşı yüksek *in vitro* fungusidal aktivite göstermiştir. Parenteral formulasyonlarının yarı ömrü 12 saat kadardır. Pediatrik dozları iyi tolere edilir⁴. Hematopoietik kök hücreleri transplantasyonuna uğrayan yüksek risk altındaki hastalar gibi invaziv mikoziste profilaktik olarak kullanılabilir. Ayrıca akut invaziv aspergillozise karşı tek başına ya da diğer sistemik antifungal ajanlarla birlikte (İtrakonazol ve Vorikonazol gibi) kombine kullanılabilir.

Klinik olarak üç önemli ekinokandisin vardır. Bunlar Kaspofungin, Mikafungin, Anidulafungin. Bu üç molekülde *in vitro* olarak *Candida* ve *Aspergillus* türlerine etki ederken *Cryptococcus neoformans* veya *Aspergillus* olmayan türlere etkisi yoktur. Kaspofungin mukozal ve sistemik kandidiyazis tedavisinde geleneksel AMB kadar etkilidir ve bu enfeksiyon tedavisinde kabul görür. Aynı zamanda invazif aspergillozis kurtarma tedavisinde de etkilidir. Fakat küf enfeksiyonlarının primer tedavisinde kullanılabilirliği araştırılmaktadır. BOS'a geçisi düşük olmasına rağmen dokulara geçişi iyidir. Kaspofunginin intravenöz formu mevcuttur. Oral biyoyararlanımı %0.2'nin altındadır. Yarı ömrünün uzun olması sebebiyle de günde tek doz verilir. Önerilen dozu 70 mg yükleme dozundan sonra 50 mg'dır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Orta dereceli hepatik yetmezlikte (child-pugh score B) doz kısıtlaması önerilmektedir. Böyle durumlarda yükleme dozundan sonra 35 mg günlük dozda kullanılır. Ekinokandinlerin toksisitesi çok sık gözlenmez. Çünkü bunların etki

mekanizması mantar hücre duvarına spesifiktir, memeli hücrelerinde gluklan yoktur. Ekinokandinler sitokrom P450 enzim sisteminde metabolize edilmezler ve bu nedenle ilaç-ilaç etkileşimleri minimumdur. Karaciğer transaminaz enzim yüksekliği yapabileceğinden Siklosporin ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Diğer yan etkileri ise histamin salınım reaksiyonları, buna bağlı olarak infüzyon bölgesinde irritasyon, kızarıklık, baş ağrısı, ve ateştir³.

1.4.5. Kitin Sentezi İnhibitörleri

Kitin, mantar hücre duvarı için önemli esansiyel polisakkarittir. Kitin mantar hücre duvarının yalnızca %1'i kadarını oluştursa da antifungal hedeflendirme için uygundur²³. Üç çeşit Kitin Sentaz Enzimi vardır²⁴. Kitin Sentaz I, onarmada önemli rol oynar, Kitin Sentaz II, ana ve yavru hücreyi ayıran bir bölge oluşturur. Kitin Sentaz III, hücre duvarında lateral kitin sentezler. Kitin mantar için hayati önem taşırken, insan organizmasında yer almaz. Bu nedenle Kitin Sentez İnhibitörleri daha selektifdirler. Bu gurubun üyelerinin başlıcaları Nikkomisinler ve Poliyoksinlerdir. İlk grup *Streptomyces tendae*, ikinci grup ise *Streptomyces coxii varyete asaenis*'den izole edilmiştir. Nikkomisinler ailesinde yaklaşık 20 bileşik mevcuttur. Bunlar arasında en güçlü etkiyi Nikkomisin X²⁵ ve Nikkomisin Z²⁶ gösterir. Poliyoksinler nikkomisinlere göre daha dar bir ailedir. Bunlar fitopatojenik mantarlara karşı seçici antifungal etki gösterirler. Bununla birlikte bakteri, bitki ve hayvanlara karşı inaktiflerdir²⁷. Anti-candida aktiviteleri ise çok kompleks bir sorundur. İzole edilmiş kitin sentaz enzimleri poliyoksinler tarafından inhibe edilirken, bozulmamış candida hücreleri poliyoksinlere karşı duyarsızdır⁴. Bu durum poliyoksinlerin hücreye bazı peptid taşıyıcılar ile girdiğini işaret etmektedir.

1.4.6. Protein Sentezi İnhibitörleri (Sordarinler)

Sordarin, *Sordaria araneosa*'dan 1971'de izole edilen fungal bir metabolittir . Molekülün temeli sordarisindir²⁶. Sordarinler *Candida albicans*'ı da içeren birkaç mantara karşı güçlü antifungal etki gösterirler^{7, 8, 19}. Yeni bir sınıf olan bu grup bileşikler, protein sentezi basamaklarının uzatılmasını engellerler. Sordarinlerin bağlandığı protein elongation factor eEF-2'dir^{11, 28}. Sordarinler ayrıca mantarlarda selektif olarak translasyonu inhibe ederler. *In vitro* olarak *Candida albicans*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis* ve *Candida neoformans* da translasyonu inhibe eder. Bununla birlikte *Candida krusei*, *Candida glabrata* ve *Candida parapsilosis* karşı etkisizdir. Bu gözlemler sordarinlerin yüksek spesifiktteki bağlanmaları inhibisyonun mantarlara karşı olduğu, insanların protein sentezine karşı olmadığını göstermektedir. Doğal sordarin olan Zamiforin, *Sopfiella marina*'dan izole edilmiştir. Birkaç sentetik türevi vardır. *Candida albicans* ve *Candida neoformans* a karşı etkiliyken aspergillus türlerine karşı düşük etkilidir.

Yeni bir doğal sordarin olan Marinofungin²⁹ *Morinia pestalozzioides*'ten³⁰ izole edilmiştir. *Candida* türlerine karşı etkilidir.

1.4.7. Diğer Antifungal İlaçlar

5-Florositozin (Flusitozin) (5-FS)

Florlu pirimidin olan 5-FS, Sitozin Permeaz aracılığı ile hücre içine girer. Yine aynı enzim tarafından 5-florositozini, 5-florourasile ve sonra da 5-florouradilik asite çevirir. Bu RNA ile birleşerek, RNA'daki urasilin yerine geçer ve protein sentezini bozar. 5-FS timidilat sentetazı inhibe ederek DNA sentezini önler⁷. 5-FS özellikle *Candida* türleri ve *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* ve *Cladosporum* türlerine de etkilidir. Oral

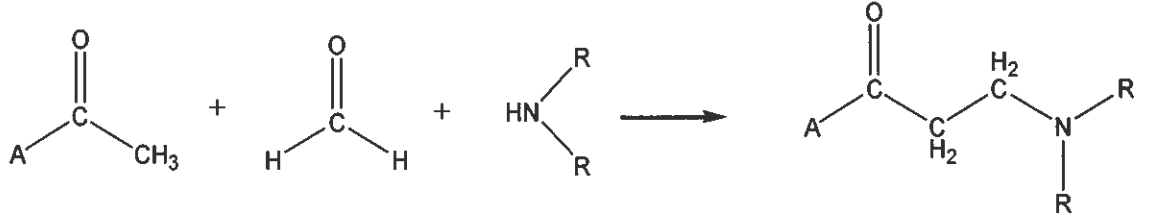
alınan 5-FS tümüne yakını GIS'den emilir. 250-500 mg kapsülleri mevcuttur. Günde dört kez uygulanarak 25 mg/kg/gün doz ile etkin serum düzeyine ulaşır. Serum proteinlerine bağlanmaz. BOS'daki düzeyi serum düzeyini %75'i kadardır. Böbrek yolu ile atılır ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılır. Ağızdan alınamadığı hallerde intravenöz olarak verilebilir. İyi tolere edilir. Yan etkiler ilacın kesilmesine bağlı olarak yok olmakla birlikte bulantı, kusma, ishal, lökopeni ve trombositopeni gelişebilir. Bu nedenle hastaların haftada iki kez tam kan sayımı yapılmalı, serum kreatini ve transaminaz düzeyleri izlenmelidir. 5-FS Amfoterisin B ile verildiğinde Amfoterisin B'nin nefrotoksik etkisi artar. 5-FS tek başına verildiğinde direnç gelişme riski yüksektir¹.

Griseofulvin (GSF)

Bir kısım penisillium türleri tarafından üretilen bir antifungaldir. Dermatofitlerin tedavisinde ağızdan alınarak kullanılan ilk antifungaldir. Mantar hücrelerinin mikrotübüler proteinlerine bağlanmak sureti ile mitozu baskılayarak etki gösterir⁴. Sadece dermatofit türlerine etkilidir. Direnç ve tedavi başarısızlığı söz konusu değildir. Lipofilik yapıda olup yağlı yemeklerle alınması emilimini artırır. Günde tek doz 500 mg ya da 10 mg/kg/gün alınır. Saçlı ve çıplak deri için 4-6 hafta, tırnak için 6-12 ay kullanılmalıdır. Barbituratlar, GSF'nin emilimini ve etkisini azaltabilir. Karaciğerde metabolize olur ve metabolitler idrarla atılır. Genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı ve deri döküntüleridir. Bu etkilere fotosensitife eşlik edebilir. Bu nedenle ilaç alanların güneşe çıkmaları kısıtlanır. Gebelik, porfiri (hemoglobinin hem kısmının üretilmesindeki bozukluk), karaciğer yetmezliği ve sistemik lupus eritmatosiste kullanımı kontrendikedir³.

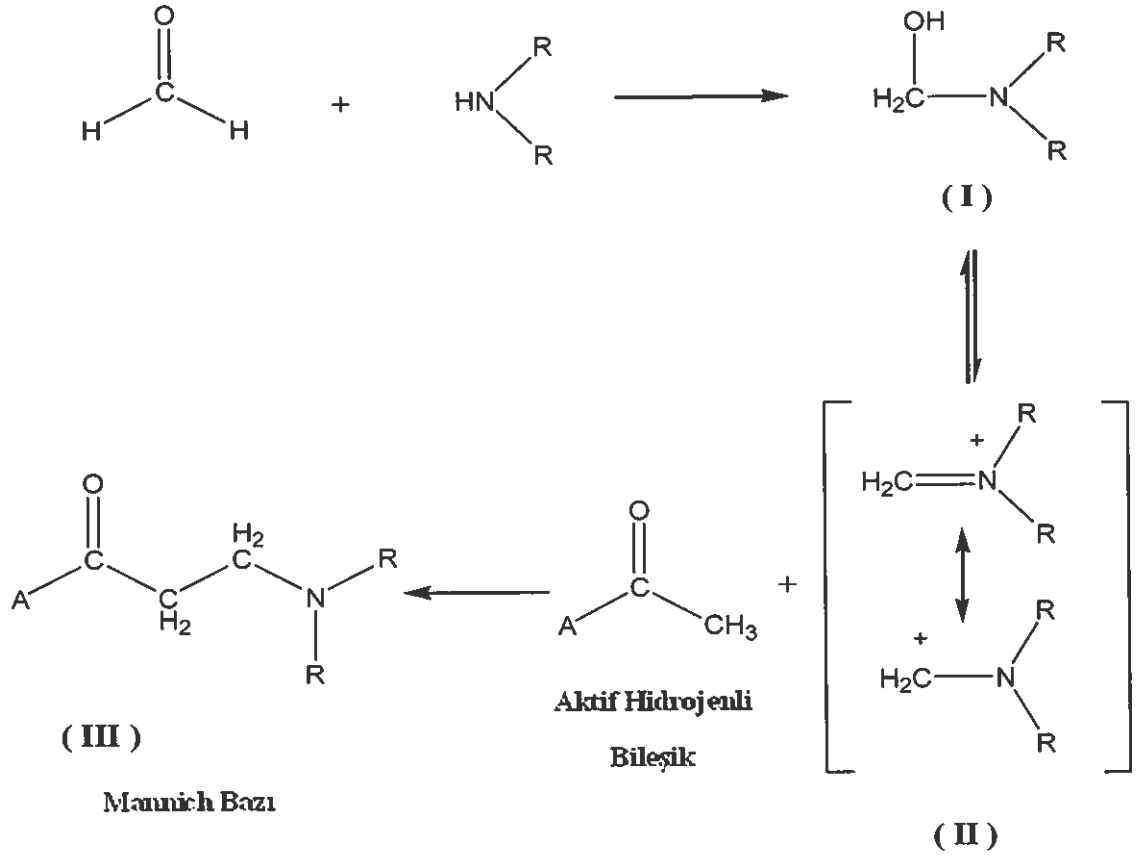
1.5. Mannich Bazları

Mannich reaksiyonu, aktif bir veya daha fazla hidrojen atomu içeren bir bileşikle, bir aldehit ve genellikle hidroklorür tuzu halinde amonyak, primer veya sekonder aminin kondensasyonu olarak tanımlanır³¹. Reaksiyon sonucu oluşan β -aminokarbonil bileşiği Mannich bazı olarak adlandırılır³². Örnek bir Mannich reaksiyonu aşağıda Şekil 1’de gösterilmiştir. “Mannich Reaksiyonu” ismi kimyacı Carl Mannich’den gelir (1912)³³. Organik kimyada en önemli C-C bağı oluşum reaksiyonlarından biridir³⁴.



Şekil 1. Örnek bir Mannich Reaksiyonu.

Mannich bazlarının oluşum mekanizması Şekil 2’de verilmiştir. Mekanizmaya göre ilk basamak formaldehitin bir aminle kondensasyonu sonucu hidroksimetilamin oluşturmasıdır (I). Daha sonra bu hidroksimetilamin bileşiği dekompoze olarak yüksek reaktif özellikte metileniminyum tuzuna dönüşür (II), ve bu yüksek reaktif bileşik aktif hidrojen bulunduran substrat bileşikle reaksiyona girerek Mannich bazını (III) oluşturur.



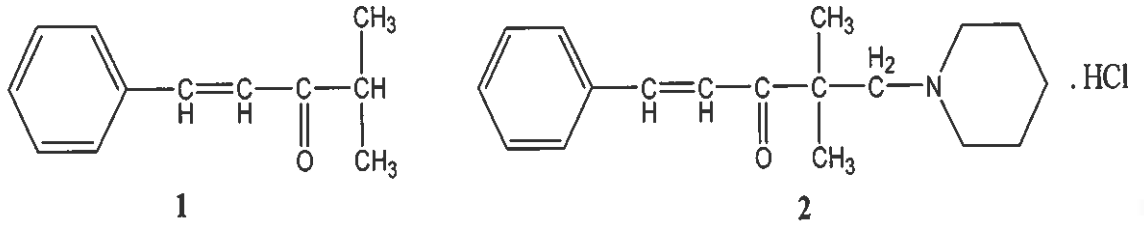
Şekil 2. Bir Mannich Bazın Oluşum Mekanizması.

Mannich bazları Michael akseptörü olan α,β -doymamış ketonların prodrugları olarak dizayn edilirler³⁵. Mannich bazlarının sitotoksik³⁶, antikanser³⁷, analjezik³⁸, antiinflamatuvar³⁹, diüretik⁴⁰, antimikrobiyal⁴¹ ve antikonvulzan⁴² gibi farklı biyolojik aktiviteleri rapor edilmiştir.

Stiril ketonların konjuge Mannich bazları antikanser ve sitotoksik ajan olarak hazırlanmıştır⁴³. Mannich bazları nükleik asitlerde bulunan amin veya hidroksil gruplarıyla çok az veya hiç etkileşmeyen, tiyol gruplarını alkilemekte çok başarılı bileşikler olarak bilinirler⁴⁴. Bu yüzden birçok Mannich molekülü günümüzde kanser

tedavisinde kullanılan birçok alkilleyici ajanın sahip olduğu genotoksik özelliklerinden yoksundur⁴⁵.

Bir çalışmada enonların Mannich bazları hazırlanmıştır. Bu çalışmada Mannich bazının (2) P388 ve L1210 hücre hatlarına karşı prekürsör keton bileşiğinden (1) daha fazla sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir⁴⁶ (Şekil 3).



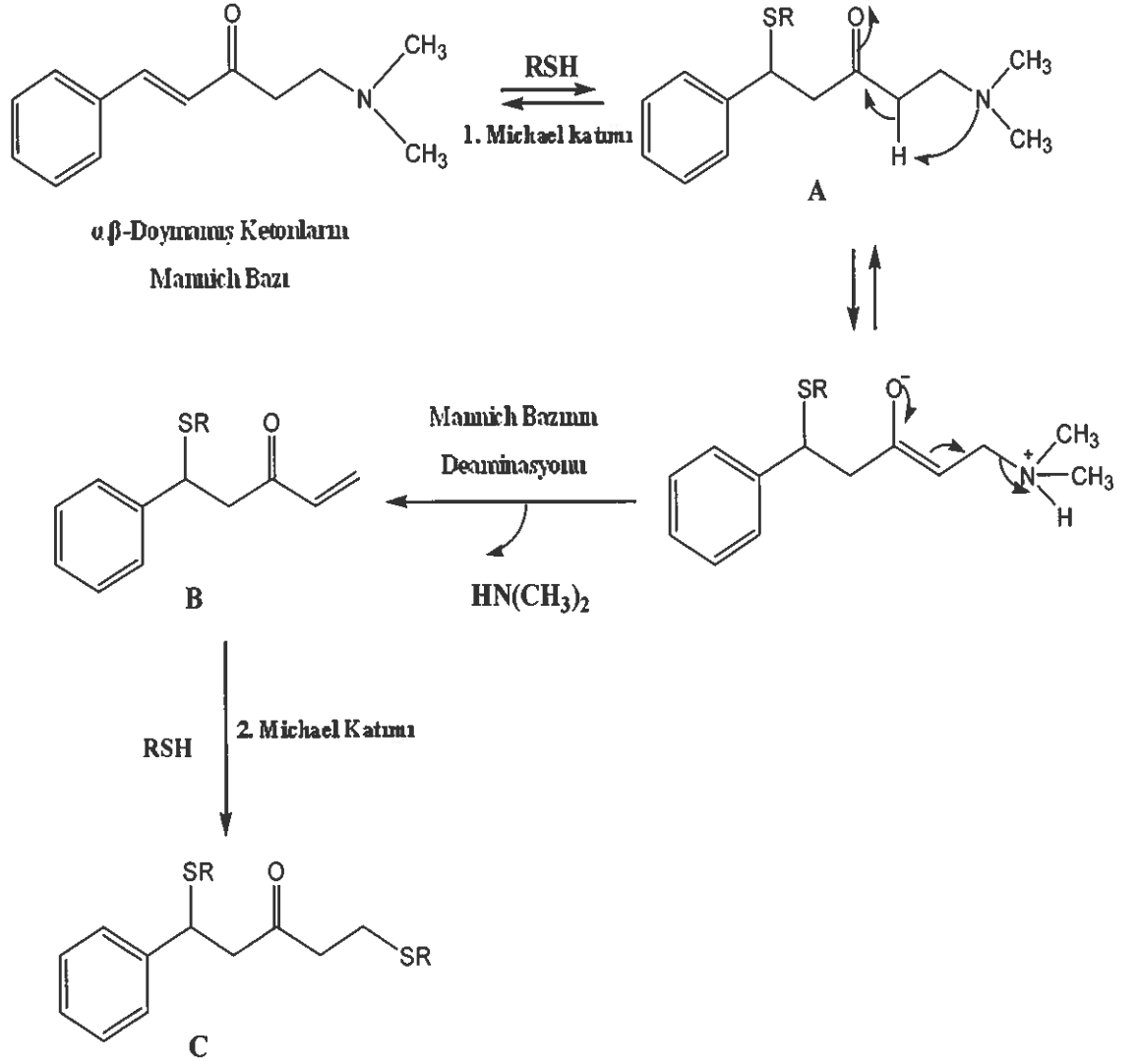
Şekil 3. Keton Bileşiği ve Mannich Bazı.

Sitotoksik aktivite artışı Mannich bazlarının fizikokimyasal ve biyokimyasal özelliklerinden kaynaklanabilir. Bu özelliklerden bazıları;

- a) Sudaki çözünürlük artırıldığından aktif bileşiklerin daha iyi taşınmasıyla bir veya birden fazla bölgede aktivite meydana gelebilir.
- b) Mannich bazlarının toksisitesi, mitokondrideki elektron taşıma zincirine ya kısmen ya da tamamen müdahale etmesiyle görülür⁴⁷.
- c) Farklı Mannich bazlarının bir tiyolle reaksiyonunun analog ketonların tiyolle reaksiyonundan daha hızlı olduğu bulunmuştur⁴⁸.

Şekil 4'de bir stiril keton Mannich bazının tiyollerle olan reaksiyonu şematize edilmiştir. Görüldüğü gibi tiyol tarafından ilk atak olefinik bağa yapılmasının ardından mono tiyol gruplu ara ürün A deaminasyona uğrayarak ürün B'yi oluşturur. 2. Tiyolün

deaminasyonla oluşan çifte bağa katılmasıyla ürün C oluşur. Bu kademeli olayların neoplastik hücrelere normal dokulardan daha fazla zarar verdiği ve oluşan sitotoksitenin sebebi olabileceği ifade edilmektedir³⁴.

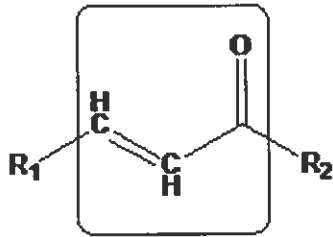


Şekil 4. Doymamış Mannich Bazının Tiyollere Reaksiyonu.

1.6. α,β -Doymamış Ketonlar

α,β -doymamış ketonların (Şekil 5), amin ve hidroksil gruplarına karşı ilgisi az ya da yok denecek kadar, tiyollere karşı ilgisi ise çok fazladır⁶. Bu özellik nükleik asitlerle etkileşmeyi engeller. Bundan dolayı bu bileşiklerde alkilleyici bileşiklerin kullanımında gözlenen kanserojenik ve mutajenik yan etkiler gözlenmez⁶.

Tiyollere karşı α,β -doymamış ketonların tercihli afinitesi daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Hücre bölünmesinden hemen önce artmış glutatyon seviyeleri daha önce rapor edilmiştir⁶. Bu yüzden normal dokulardan ziyade tümörlü dokulara karşı başarılı bir seçici sitotoksisite α,β -doymamış ketonlarla mümkün olabilir. Ayrıca bazı seçici tiyol alkilleyicilerin tümörlü dokulara normal dokulardan daha fazla etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu tespit, genellikle kanserli dokulardan daha çok normal dokulardaki makromoleküllere bağlanmayı tercih eden geleneksel alkilleyici ajanlara ve antimetabolitlere karşın, tercihen tümörlü dokulardaki DNA, RNA ve proteinlerin farklı prekürsörlerine bağlanan seçici tiyol alkilleyicilerin yeteneğine atfedilir⁶.



Şekil 5. α,β -Doymamış Keton.

1.7. İlaç Tasarlama da Fizikokimyasal Özelliklerin Önemi

Kantitatif Yapı Etki İlişkisi (QSAR) yaklaşımı, ilacın fizikokimyasal özelliklerini inceleme ve aydınlatmaya ve de bu özelliklerin ilacın biyolojik aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını anlamamıza imkan verir. QSAR için ilk yaklaşım kimyasal yapı ve biyoaktivite arasındaki ilişkileri kantitatif olarak ifade etmek olmuştur⁴⁹. Bununla birlikte kantitatif metodlar ilk kez modern medisinale kimyaya Corwin Hansch tarafından tanıtılmıştır⁵⁰. QSAR yaklaşımı ile birçok fiziksel, yapısal ve kimyasal özellikler çalışılmıştır. Birçok araştırmacı QSAR çalışmalarını hidrofobik, elektronik ve sterik parametreler üzerinde yoğunlaştırmıştır.

1.7.1. Hidrofobisite (Hidrofobiklik)

Bir ilacın lipofilik özelliği o ilacın canlı hücre membranlarından geçmesinde ve ilacın reseptörle etkileşmesinde çok önemli bir parametredir. Bir ilaç molekülünde farklı süstitüentlerin kullanımı o ilacın lipofilik özelliğini değiştireceği gibi ilacın biyoaktivitesini de değiştirecektir.

1.7.1.1. Partisyon Katsayısı (P)

Yağ/su partisyon katsayılarının, geniş bir bileşik grubunun narkotik etkisi üzerinde önemli bir rolü olduğu rapor edilmiştir⁵¹. Bir ilacın hidrofobik özelliği deneysel olarak oktanol/su karışımında ilacın dağılımı test edilerek ölçülebilir⁵². Hidrofilik moleküller

bu ikili faz sisteminden su tabakasında, hidrofobik moleküller ise oktanol tabakasında çözünecektir. Bu dağılıma partisyon katsayısı denmektedir.

(Oktanol'de çözünen ilaç konsantrasyonu)

P= -----

(Suda çözünen ilaç konsantrasyonu) x (1- α)

α = İyonizasyon derecesi

Hidrofobik bileşikler yüksek P değerine, hidrofilik bileşikler ise düşük P değerine sahiptirler. P değerinin logaritması logP olarak ifade edilir.

1.7.1.2. Sübstitüent Hidrofobiklik Sabiti (π)

Bir moleküldeki farklı sübstitüentlerin varlığı, bileşiğin hidrofobikliğine katkı sağlar ve bu katkı kullanılarak partisyon katsayısı hesaplanabilir. Bu katkı sübstitüent hidrofobiklik sabiti (π) olarak bilinir⁵³. Sübstitüent için hidrofobiklik sabiti (π_x) aşağıdaki eşitlik yardımıyla bulunabilir:

$$\pi_x = \log P_x - \log P_H = \frac{\log P_x}{\log P_H}$$

Bu eşitlikte nonsübstitüe bileşiğin partisyon katsayısı (P_H) ve sübstitüe bileşiğin partisyon katsayısı (P_x)'dir. Bu eşitlikten çıkan π değerinin pozitif olması sübstitüent hidrojenden daha hidrofobik olduğuna, negatif değer ise sübstitüent hidrojenden daha hidrofilik olduğuna işaret eder. Bazı aromatik sübstitüentler için hidrofobiklik sabiteleri

şu şekildedir⁵⁴; Br (0.94), Cl (0.76), CH₃ (0.50), F (0.13), H (0.00), OCH₃ (-0.02), NO₂ (-0.28).

1.7.2. Elektronik Etkiler

Bir bileşiğin biyoaktivitesi birçok fizikokimyasal parametreye bağlı olabilir. Bunlardan biri olan elektronik etkidir. Bir ilacın iyonizasyonu ve polaritesi farklı süstitüentlerin elektronik yapısından etkilenir. Elektronik etkiler, ilacın reseptörle nasıl kuvvetli bağlanabileceğini veya hücre membranlarından nasıl kolayca geçebileceği üzerindeki etkiyi açıklar³. Hammett süstitüent sabiti (σ) bir süstitüentin elektron alıcı veya elektron verici özelliğinin bir ölçüsüdür⁵.

Bir süstitüent için Hammett süstitüent sabiti (σ_x) aşağıdaki eşitlikle bulunabilir:

$$\sigma_x = \log \frac{K_x}{K_H} = \log K_x - \log K_H$$

K_H non-süstitüe bileşiğin denge veya disosiasyon sabitidir ve K_x ise süstitüe bileşiğin denge sabiti veya disosiasyon sabitidir. Elektron çeken süstitüentler (NO₂, F, Br, Cl, CN, CF₃,...) pozitif σ değerleri, elektron veren süstitüentler (CH₃, OCH₃, ...) negatif σ değerleri alırlar. Hidrojen atomu için Hammett sabiti ise sıfırdır.

1.7.3. Sterik Faktörler

İlacın etkisini gösterebilmesi için ilacın etki edeceği bölgeye bağlanması gerekir. Bundan dolayı ilaç molekülünün büyüklüğü, şekli ve hacmi bağlanma işleminde önemli bir rol oynar.

1.7.3.1. Taft'ın Sterik Faktörü

Süstitüentlerin sterik özelliklerinin hesaplamada kullanılan ortak parametre Taft'ın E_s parametresidir. Aşağıdaki eşitlik alifatik esterlerin asit hidrolizi ile saptanan E_s değerini ifade eder:

$$E_s = \log \frac{K}{K_0}$$

K = Süstitüe esterin asidik hidroliz oranı

K_0 = Esterin hidroliz oranı

1.7.3.2. Molar Refraktivite (MR)

Sterik faktörlerin ölçümü için kullanılan diğer parametre Molar Refraktivite'dir. Molar Refraktivite atomların bir grubu veya bir atom tarafından işgal edilen hacmin ölçüsüdür. Molar refraktivite aşağıdaki eşitlikten elde edilir:

$$MR = \frac{(n^2 - 1)}{n^2 + 2} \times \frac{M.A}{d}$$

n = Refraksiyon indeksi

$M.A$ = Molekül ağırlığı

d = Yoğunluk

$M.A/d$ hacmi tanımlar iken, $(n^2-1)/(n^2+2)$ ise süstitüentin nasıl kolay polarize olabileceğini tanımlamak üzere doğrulama faktörünü ifade eder. Eğer süstitüent pi elektronu veya ortaklaşmamış elektron çifti taşıyorsa molar refraktivite oldukça önem arz eder.

Bahsedilen parametrelere ilaveten Van der Waals etkileşimi, molekül ağırlığı ve hatta uzaysal konumlanma modelleri biyoaktiviteye sterik katkıyı açıklamakta kullanılan diğer parametrelerdir.

1.8. Hansch Eşitliği

Bir bileşiğin biyolojik aktivitesi sadece bir fizikokimyasal özelliğe bağlı olsaydı basit bir eşitlik oluşturulabilirdi. Ancak bu genelde böyle olmaz. Çoğu ilacın biyolojik aktivitesi birçok fizikokimyasal parametre ile ilişkilidir. Bundan dolayı eşitliklerde sıklıkla biyolojik aktivite ile ilişkilendirebilecek birden fazla parametre kullanılır.

Hansch eşitliği gibi eşitlikler genellikle biyolojik aktivite ile birçok ortak fizikokimyasal özellikleri ilişkilendirir. Eğer lipofilik değerler oranı küçük bir oranda tutulabilirse eşitlik lineer olacaktır. Bu durum aşağıdaki eşitlikte özetlenmiştir:

$$\log \frac{1}{C} = k_1 \times \log P + k_2 \times \sigma + k_3 \times E_s + k_4$$

P değeri yüksek ise, eşitlik parabolik olacaktır. Bu durum da aşağıdaki eşitlikte özetlenmiştir:

$$\log \frac{1}{C} = -k_1 \times (\log P)^2 + k_2 \times \log P + k_3 \times \sigma + k_4 \times E_s + k_5$$

Eşitliklerdeki;

C= Spesifik etki oluşturmak için gereken ilaç konsantrasyonunu

P= Partisyon katsayısı değerini

σ = Hammett süstitüent sabitini

E_s = Taft'ın sterik faktörünü temsil eder.

1.9. İyonlaşma Sabiti (K_a)

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

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

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

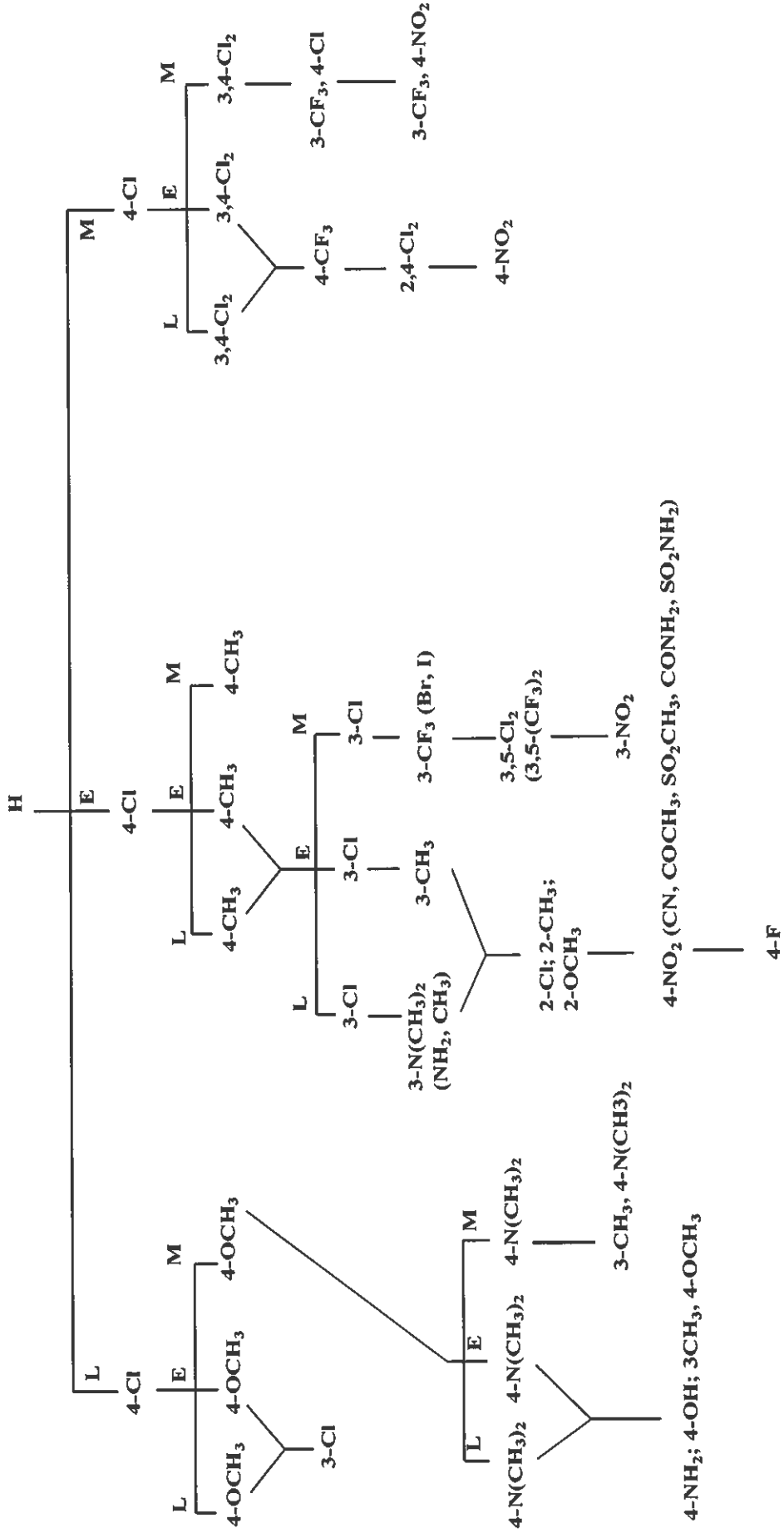
$$\text{Bazlar için: } \log \frac{[\text{iyonize olmamış ilaç}]}{[\text{iyonize ilaç}]} = \text{pH} - \text{pKa}$$

1.10. İlaç Tasarlamada Topliss Yaklaşımı

Çok sayıda bileşik sentezinde Hansch eşitliğinin kullanımı mantıklıdır. Ancak her zaman gerekli analogların sentezi mümkün olmayabilir. Ayrıca Hansch eşitliği matematiksel ve istatistiksel analizleri içerir. Topliss şeması ise nispeten basit bir methodur. Bu metod ne matematiksel ne de istatistiksel yöntemleri içerir⁵⁵. Aromatik sübstitüentler için ve alifatik yan zincirler için olmak üzere 2 Topliss Ağacı mevcuttur.

Bu şemalarda mümkün olabildiğince etkili olabilecek optimum sübstitüentler dizayn edilmiş ve farklı sübstitüentlerin genellikle hidrofobik ve elektronik faktörleri düşünülerek yapılmıştır. Aril halkalı bileşiklerde önce 4-kloro analogu hazırlanır ve bunun biyolojik aktivitesi non-sübstitüe ana bileşikle karşılaştırılır. Bu aşamada 3

olasılık vardır; kloro türevi daha aktif olabilir (M), eşit aktivite göstermiş olabilir (E) veya non-süstitüe ana bileşikten daha az aktif (L) olabilir. Eğer 4-kloro türevi daha aktif ise bir sonraki basamakta 3,4-dikloro türevi sentezlenir. Böylece hem π , hem de σ değerleri önemli ölçüde artırılmış olur. Eğer 4-kloro türevi ana bileşikten daha az aktif ise π ve σ değerlerini ana bileşiğe göre daha düşürmek amacıyla 4-metoksi türevi hazırlanır. 4-kloro türevi ana bileşikle eşit aktiviteye sahipse 4-metil analogu hazırlanır. π ve σ değerleri göz önünde tutularak bu sistematik basamaklandırma işlemine optimum aktivite elde edilinceye kadar devam edilir (Şekil 5).



Şekil 6. Aromatik Halkada Süstitütent Seçmek için Toplıss Şeması.

1.11. Biyoaktivite Testi

1.11.1. Antimikrobiyal Aktivite Tayini Amacıyla Kullanılan Biyoaktivite Testleri

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

Antimikrobiyal etki çalışmalarında kullanılan yöntemler genel olarak ikiye ayrılır⁵⁶.

1.11.1.1. Dilüsyon Yöntemi

Tüp dilüsyon yöntemi mantarlara karşı bir seri bileşiğin *in vitro* ortamda antifungal aktivitesinin nicel bir tahminini verir. Bu amaçla katı veya sıvı besiyeri kullanılabilir. Test edilecek bileşiğin, iki kat artan konsantrasyonlardaki bir seri dilüsyonları hazırlanır. Mantarlar sabit biçimde olan her bir tüpe eklenir. Birde içinde hiçbir antifungal ajan bulunmayan bir kontrol tüpü hazırlanır. Uygun sıcaklıkta belli bir zaman periyodundaki inkübasyonun ardından mantarların gelişimine tüplerden bakılır. İlacın, mikroorganizma üremesinin engellendiği en düşük konsantrasyon yani minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK, µg/ml) tespit edilir. Sonuçlar kantitatif olarak (MİK, µg/ml), kategori olarak (duyarlı, orta derece duyarlı veya dirençli) veya her ikisini de içerecek şekilde verilebilir⁵⁶.

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

Tüp (Sıvı) Dilüsyon Yöntemi

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

Makrodilüsyon Yöntemi

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

Mikrodilüsyon Yöntemi

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

Agar Dilüsyon Yöntemi

Bu yöntem diğer test sistemlerinin kesinliğinin değerlendirilmesinde referans olarak kullanılabilen, iyi standardize edilmiş bir yöntemdir. Aynı anda çeşitli mikroorganizmalarla çalışılabilir olması ve mikrobiyal kontaminasyon ve heterojentenin, diğer dilüsyon yöntemlerine göre daha rahat belirlenebilmesi de yöntemin avantajıdır. Ancak çok sayıda mikroorganizma test edilecekse uzun zaman alması ve hazırlılarının zor olması ise dezavantajdır⁵⁶.

1.11.1.2. Disk (Agar) Difüzyon Yöntemi

Antifungal aktivitenin bir ölçüsü olan MİK yerine inhibisyon alanının kullanıldığı yöntemdir. Belirli konsantrasyonda bileşgi içeren kağıt diskler mikroorganizma ekili besi yerine tatbik edilir ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyon süresi sonunda, mikroorganizma üremesinin engellendiği alan çapı ölçülerek, ilacın etkinliği saptanır. Disk difüzyon testi, esas olarak hızlı üreyen mikroorganizmaların test edilmesinde kullanılır⁵⁶.

Aktivitesi ilk kez incelenecek olan maddelerle çalışılırken, daha önceden MİK değeri bilinen referanslarla çalışılması önemli bir husustur. Bir seri madde ile çalışırken, maddelerin tümü aynı yöntem ile test edilmeli ve mikroorganizmalar aynı kültür koleksiyonlarından sağlanmalıdır⁵⁶.

2. PLANLANAN ÇALIŞMA VE ÖNEMİ

2.1. Çalışmanın Amacı

İmmun sistemin baskılandığı, direncin düştüğü kanser ve AIDS gibi hastalıklar fırsatçı mantar enfeksiyonlarına davetiye çıkarır⁵⁷. Günümüzde mevcut antifungal ilaçlar kazanılmış direnç, yan etkiler, ya da etki gücü açısından ihtiyaca cevap verememektedir⁵⁸. Bu sorunlara çözüm oluşturmak amacıyla antifungal etkili yeni bileşikler bulmak ihtiyacı şiddetle ortaya çıkmaktadır.

Asetofenondan türevlenen bazı Mannich bazlarının antifungal etkileri rapor edilmiştir⁵⁹⁻⁶³. Farklı kimyasal yapıdaki α,β -doymamış ketonlar ve bunların Mannich bazlarının antifungal etkileri de literatürde kayıtlıdır^{57, 58, 64, 65}. Bu bileşikler genellikle tiyol alkilasyonu ile etki gösterirler. Konjuge ariliden ketonlardan karşılık gelen Mannich bazlarının hazırlanması ile tiyollerle reaksiyon artar yani biyoaktivite artar. Bu durum reaksiyon ara ürününün stabilitesine ve solvasyon etkisine bağlanabilir. Enonların Mannich bazları ile yapılan bazı çalışmalar bu bileşiklerin organizmadaki hidroksi ve amino grubu ile reaksiyon girmezken tiyollerle reaksiyona girdiğini göstermiştir^{41, 63}.

Yukarıda açıklanan gerekçelerle söz konusu sorunun çözümüne yönelik olarak bu tez kapsamında sentezi tasarlanan bileşikler 1-Aril-2-morfolinometil-propen-2-on kimyasal yapısına sahip Mannich bazlarıdır. Sentezlenen bileşiklerin etki güçlerinin referans antifungal ilaç Amfoterisin B ile karşılaştırılması ve ileriki çalışmalar için model olabilecek bileşiklerin bulunması bu tez kapsamında planlanmıştır ve amaçlanmıştır.

3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1. Kimyasallar ve Yöntemler

3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

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

3.1.2. Yöntemler

Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında tepkimeyi izlemek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İ.T.K.) yararlanıldı. İ.T.K. için 0.25 mm kalınlıktaki silikajel 60 HF₂₅₄ (Merck Art 5715) hazır kromatografi plakları kullanıldı. Kromatografi işlemi oda sıcaklığında yapıldı. Sürüklenme işlemi kromatografi tankının çözücü buharıyla doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürüklenme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından (Mineralight Lamp UVGL-58) faydalanıldı. İ.T.K.'da kullanılan hareketli faz kloroform:metanol (3:1, 4:1, 5:1, 97:3) dir

Spektral Analizler

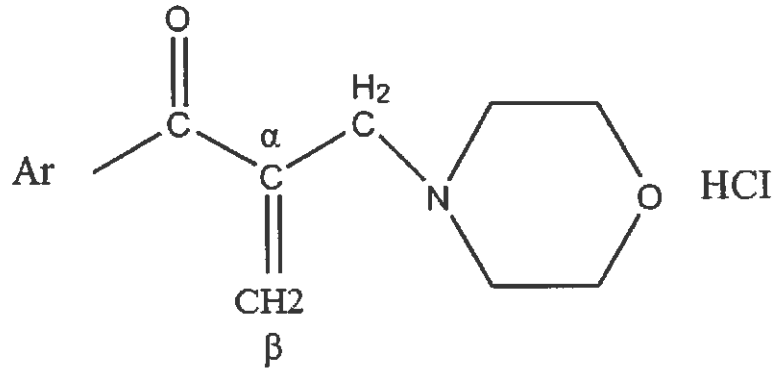
Bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları 400 (100) MHz Varian spectrometer (Danbury, USA) ile döterokloroformda (CDCl_3 , Sigma-Aldrich, ST Louis, USA) çözülerek alındı.

Erime Noktası Tayinleri

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

3.2. Sentez ve Spektral Bulgular

3.2.1. 1-Aril-2-morfolinometil-2-propen-1-on Yapısındaki Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi



Ar: C_6H_5 (1), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (2), $4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (3), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (4), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (5), $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (6), $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ (2-il) (7)

Şekil 7. 1-Aril-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür (1-7).

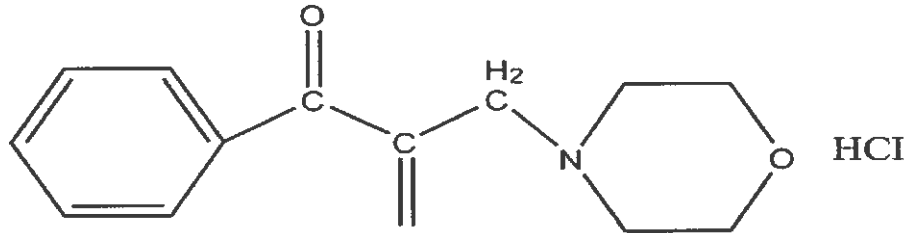
Uygun bir keton, paraformaldehit ve morfolin hidroklorür 1:2:1 oranında alınarak asetik asit (30-40 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonlar İTK ile izlenerek reaksiyona son verildi. Reaksiyon çözücüsü alçak basınçta uzaklaştırıldı. Elde edilen katı yada yarıkatı madde aseton eklenerek oda sıcaklığında 3-4 saat karıştırılıp buzdolabında 4 °C'de çökmeye bırakıldı. Elde edilen çökelti uygun çözücüde kristallendirildi. Kristallendirme sonrasında oluşan kristaller süzülerek ayrıldı. Oda sıcaklığında kurutuldu. Bileşiklerin sentezinde kullanılan keton bileşikleri asetofenon (1), 4-metilasetofenon (2), 4-metoksiasetofenon (3), 4-nitroasetofenon (4), 4-kloroasetofenon (5), 4-bromoasetofenon (6) ve 2-asetiltiyofen (7)'dir. Sentezlenen bileşiklere ait deneysel veriler Tablo 3' de sunulmuştur. Bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H NMR ve ¹³C NMR ile doğrulanmış ve aşağıda özetlenmiştir. Bileşiklerin saflık düzeyi elemental analizlerle saptanmıştır ve C, H, N değerleri kabul edilebilir sınırlar içinde bulunmuştur.

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin deneysel verileri.

Bileşik No	Aril	Reaksiyon Süresi (saat)	Kristallendirme Çözücüsü	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)
1	C ₆ H ₅	70	Metanol-Eter	12	192
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	70	Etanol	22	198
3	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	10	Metanol-Etanol-Eter	38	189
4	4-NO ₂ C ₆ H ₄	7	Etanol	48	227
5	4-ClC ₆ H ₄	70	Etanol-Eter	44	214
6	4-BrC ₆ H ₄	101	Metanol-Eter	45	216
7	C ₄ H ₉ S (2-i)	70	Metanol-Eter	13	212

3.3. Sentez Bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumları ve Yorumları

3.3.1. 1-Fenil-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür (1)



Şekil 8. 1-Fenil-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür.

^1H NMR (CDCl_3) (Spektrum 1 a-c)

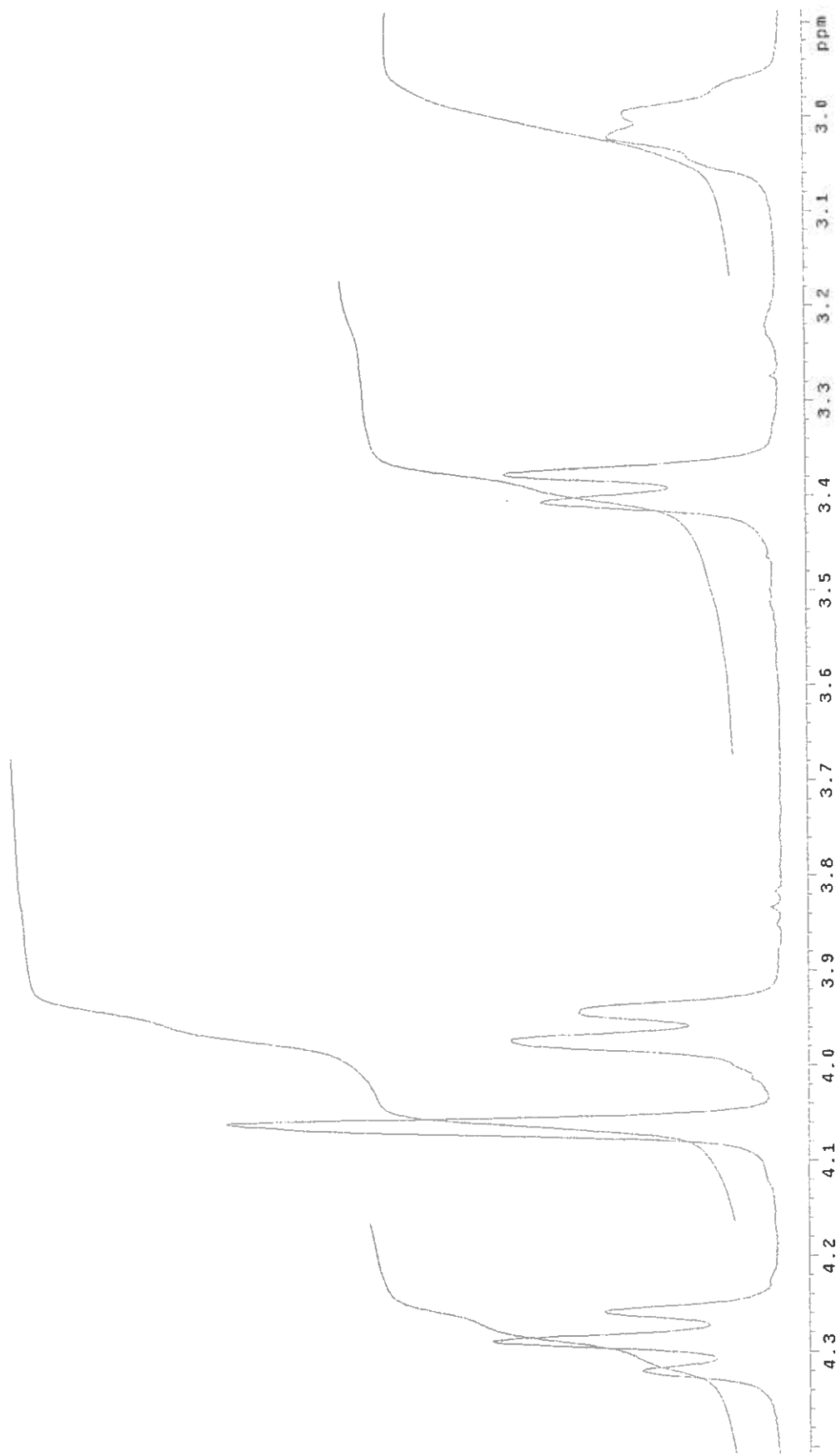
δ 2.99-3.02 (2H, m), 3.38-3.41 (2H, m), 3.94-3.97 (2H, m), 4.06 (2H, s), 4.26-4.32 (2H, m), 6.46 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.47-7.51 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.75-7.78 (2H, m), 13.23 (1H, brs).

^{13}C NMR (Spektrum 2)

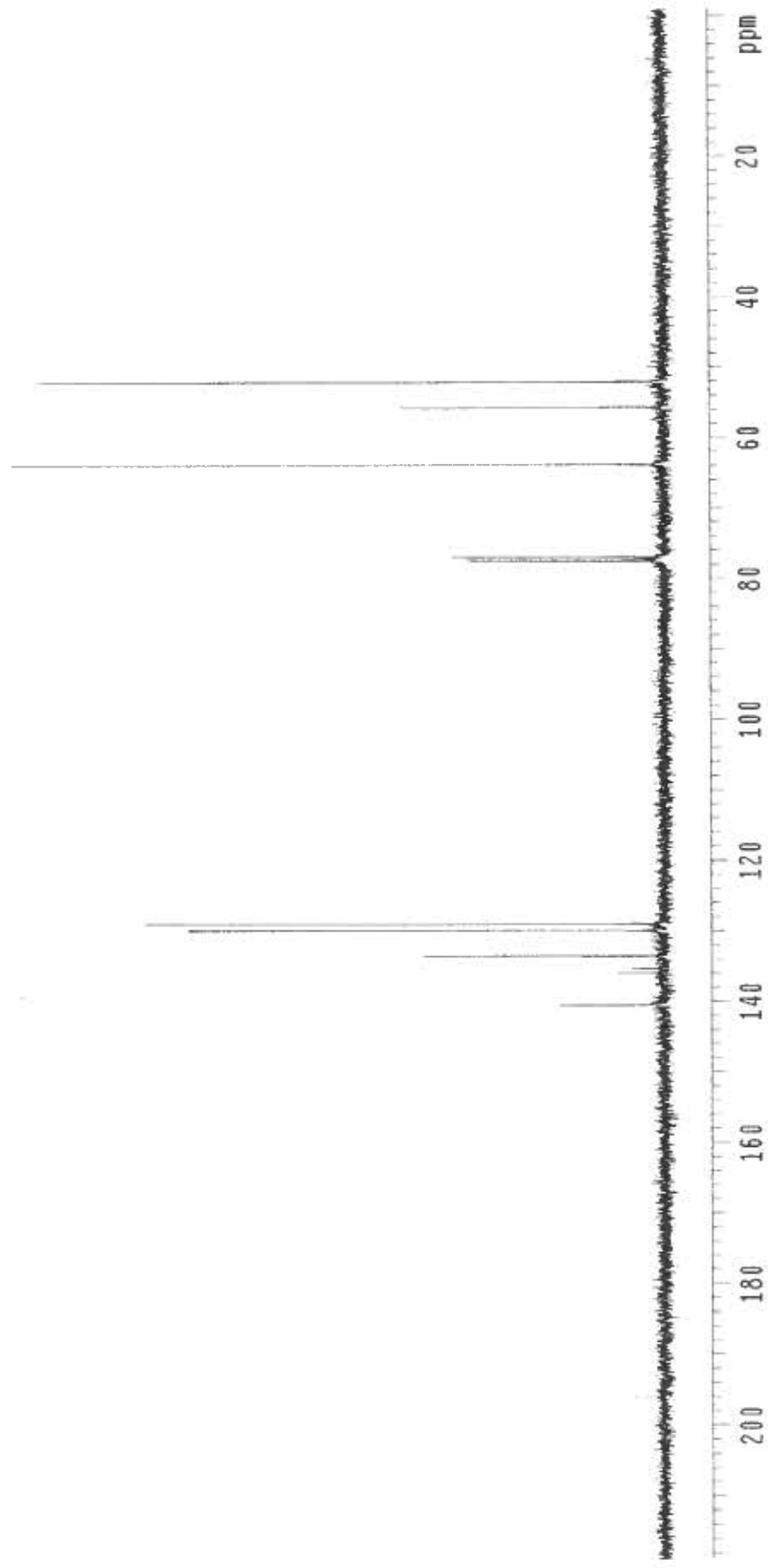
δ 52.0, 55.7, 63.8, 129.0, 129.9, 133.6, 135.3, 135.9, 140.5, 196.1.



Spektrum 1 a-b: 1-Fenil-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür ^1H NMR spektrumu.

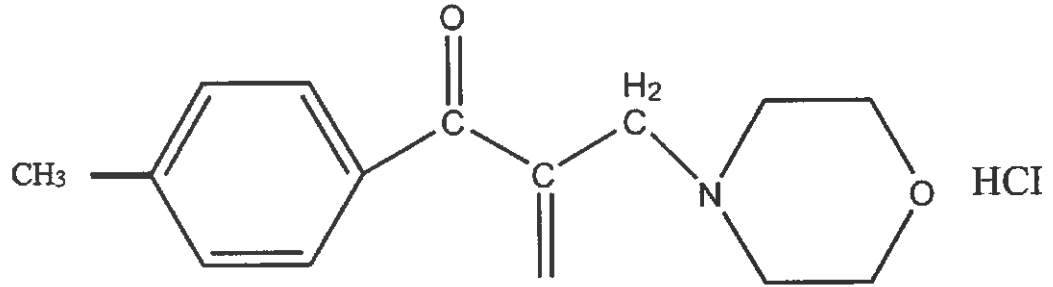


Spektrum 1 c: 1-Fenil-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür ^1H NMR spektrumu.



Spektrum 2: 1-Fenil-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür ^{13}C NMR spektrumu.

3.3.2. 1-(4-Metilfenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür (2)



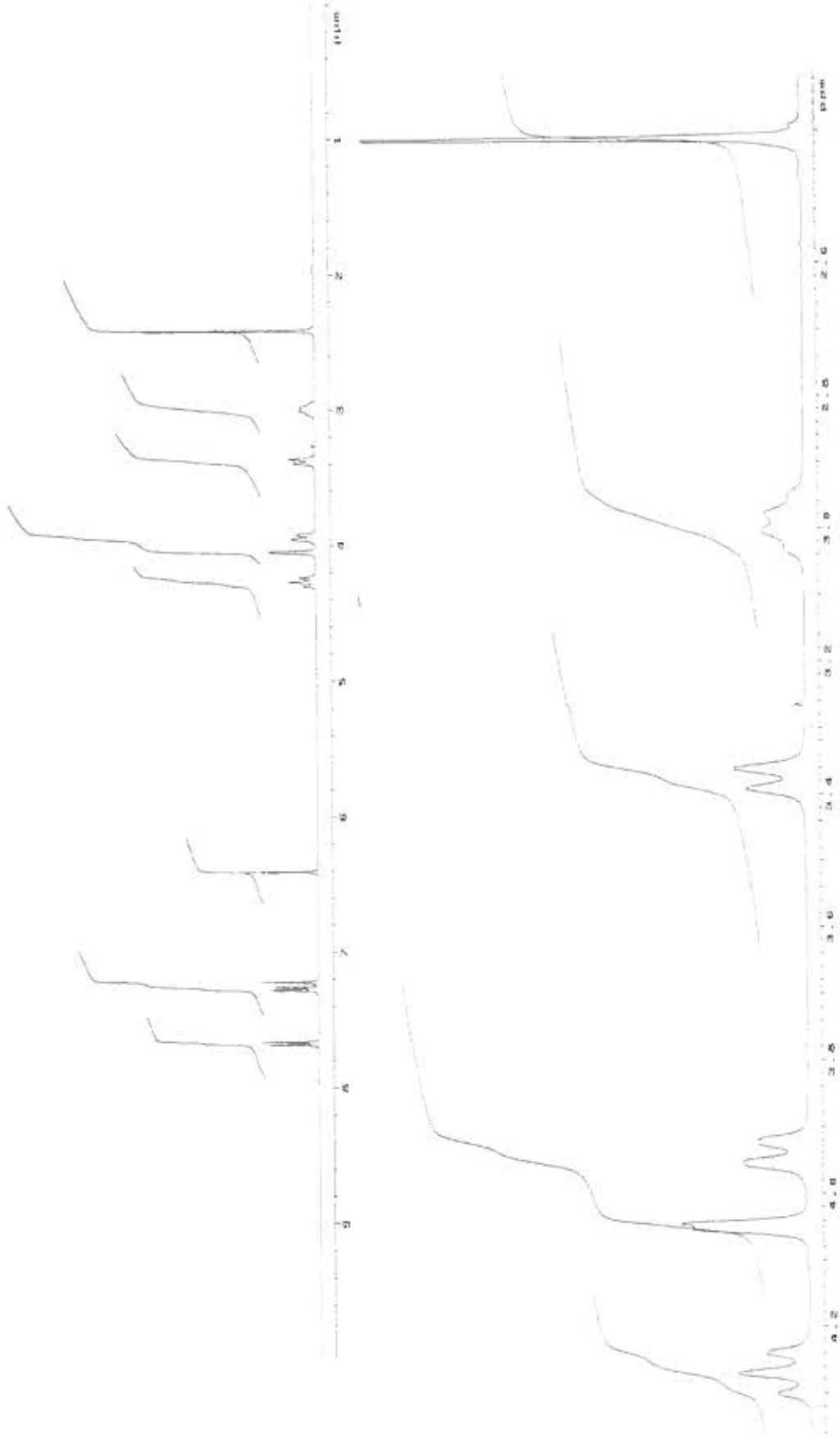
Şekil 9. 1-(4-Metilfenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür.

^1H NMR (CDCl_3) (Spektrum 3 a-c)

δ 2.41 (3H, s), 2.98-3.01 (2H, m), 3.36-3.39 (2H, m), 3.93-3.95 (2H, m), 4.05 (2H, d, $J = 3.3$ Hz), 4.24-4.30 (2H, m), 6.41 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

^{13}C NMR (Spektrum 4)

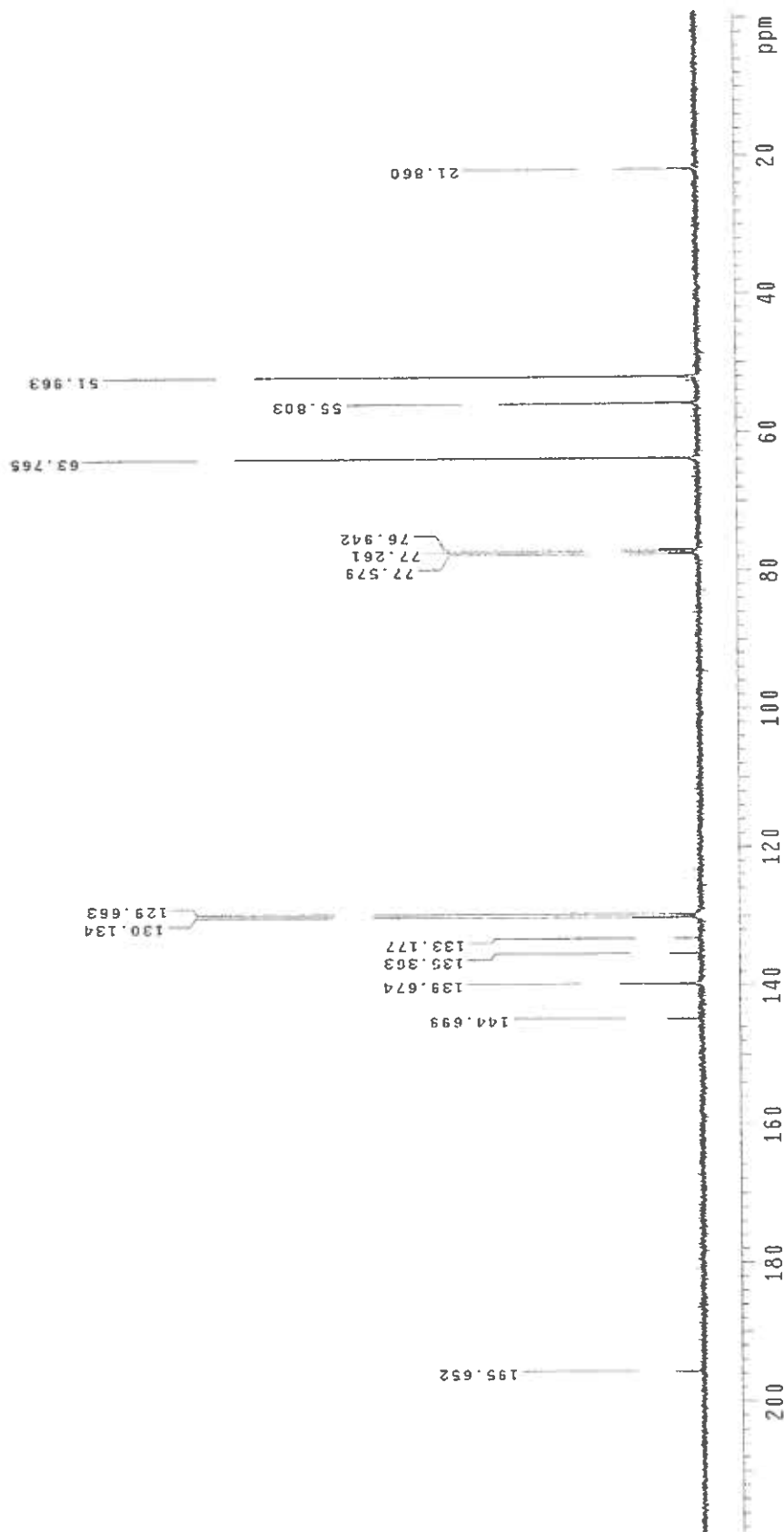
δ 21.9, 52.0, 55.8, 63.8, 129.7, 130.1, 133.2, 135.4, 139.7, 144.7, 195.7.



Spektrum 3 a-b: 1-(4-Metilfenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür ^1H NMR spektrumu.

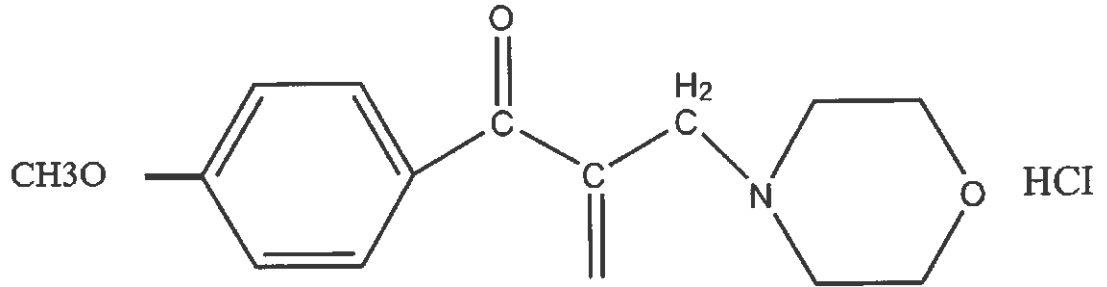


Spektrum 3 c: 1-(4-Metilfenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür ^1H NMR spektrumu.



Spektrum 4: 1-(4-Metilfenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür ^{13}C NMR spektrumu.

3.3.3. 1-(4-Metoksifenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür (3)



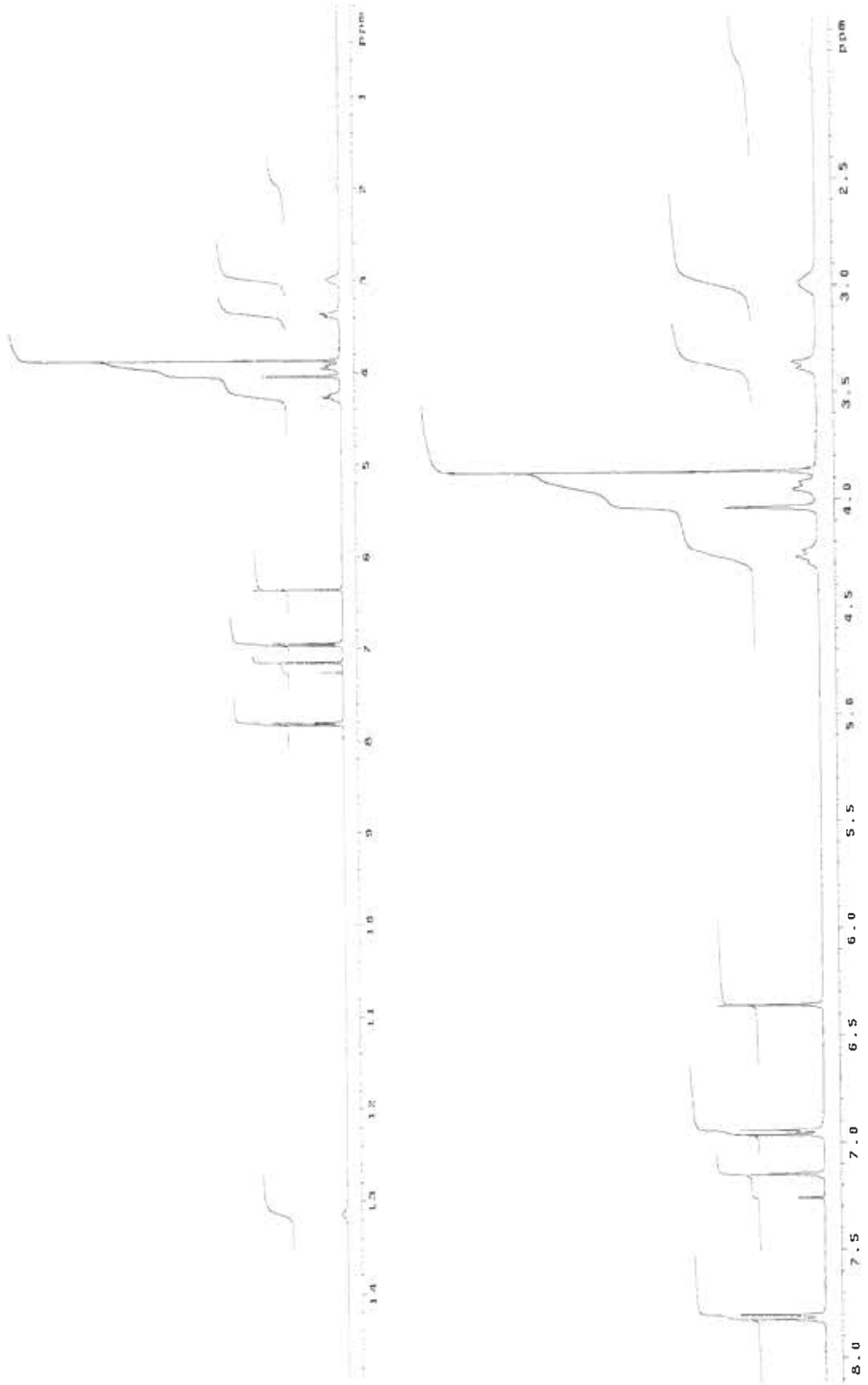
Şekil 10. 1-(4-Metoksifenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür.

¹H NMR (CDCl₃) (Spektrum 5 a-b)

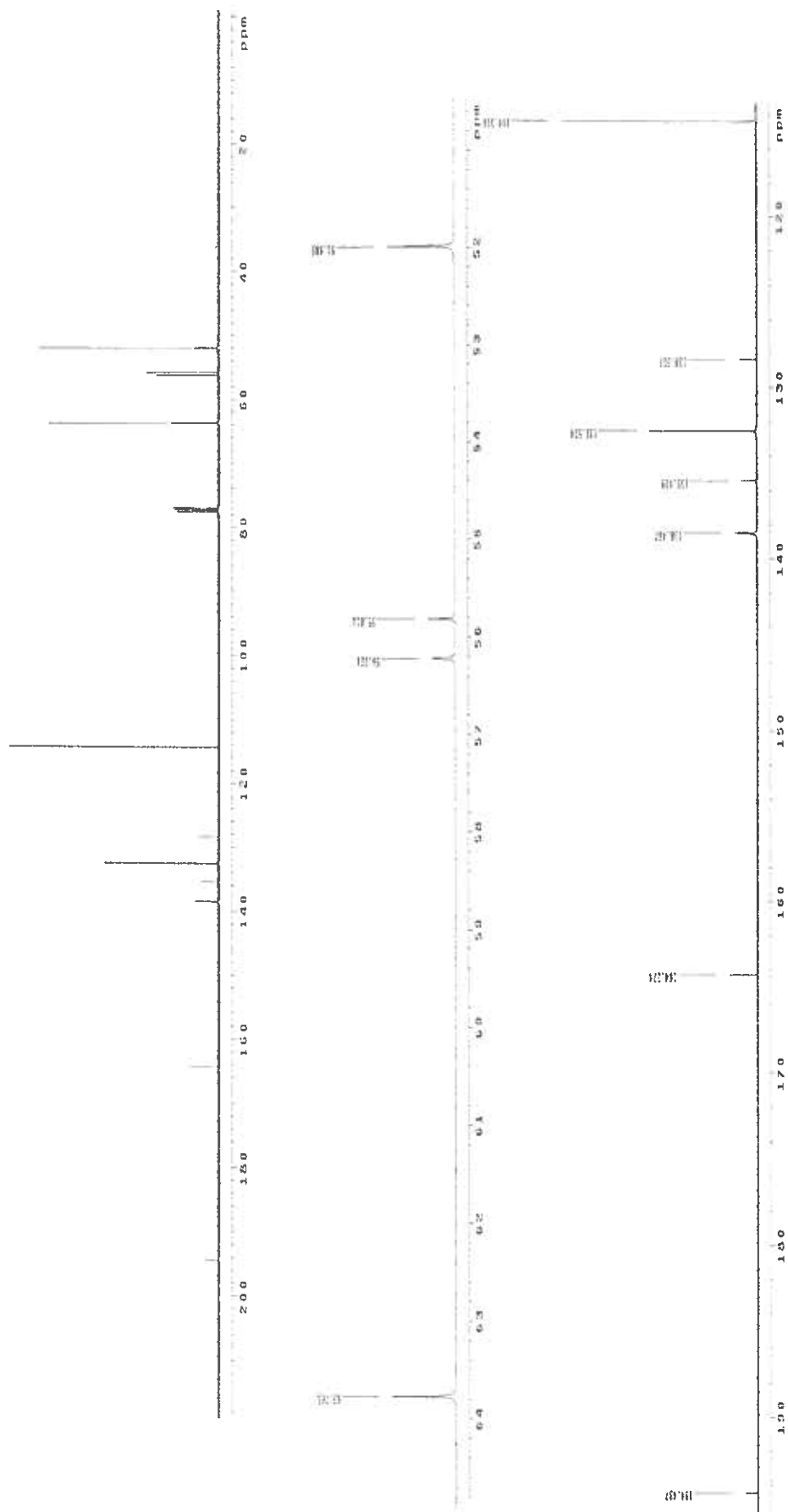
δ 2.95-2.99 (2H, m), 3.36-3.39 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.88-3.95 (2H, m), 4.04 (2H, s), 4.24-4.30 (2H, m), 6.36 (1H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.82 (2H, d, J = 9.1 Hz), 13.14 (1H, br s).

¹³C NMR (Spektrum 6 a-c)

δ 52.0, 55.8, 56.2, 63.8, 114.3, 128.3, 132.5, 135.4, 138.5, 164.3, 194.4.

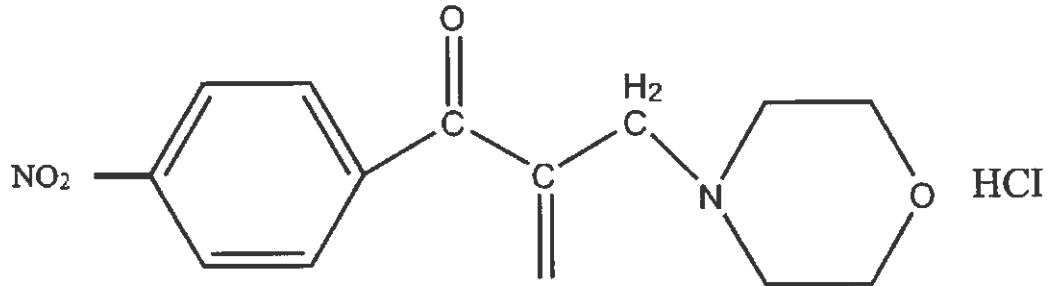


Spektrum 5 a-b: 1-(4-Metoksisifenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür ^1H NMR spektrumu.



Spektrum 6 a-c: 1-(4-Metoksifenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür ^{13}C NMR spektrumu.

3.3.4. 2-Morfolinmetil-1-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on hidroklorür (4)



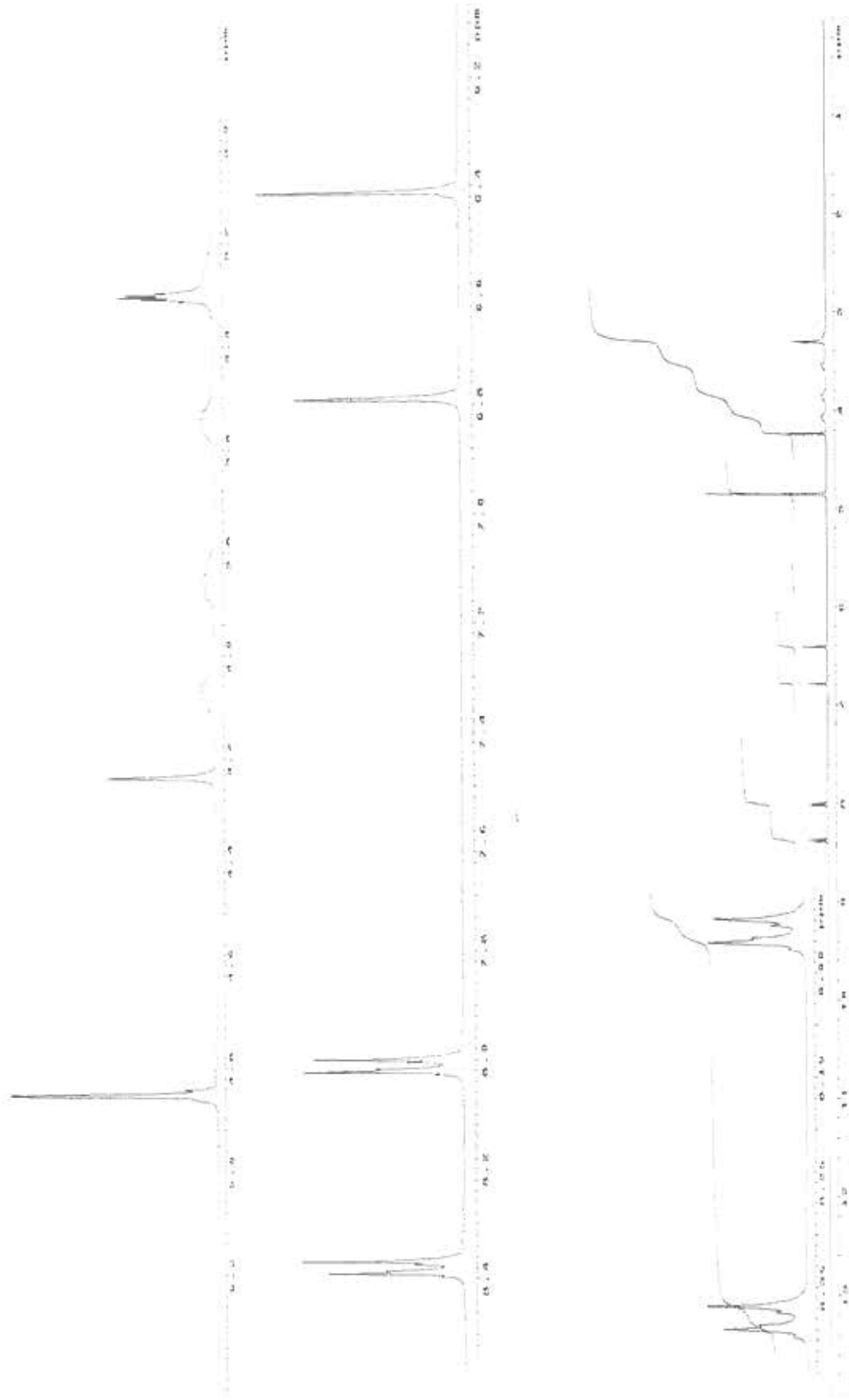
Şekil 11. 2-Morfolinmetil-1-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on hidroklorür.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (Spektrum 7 a-c)

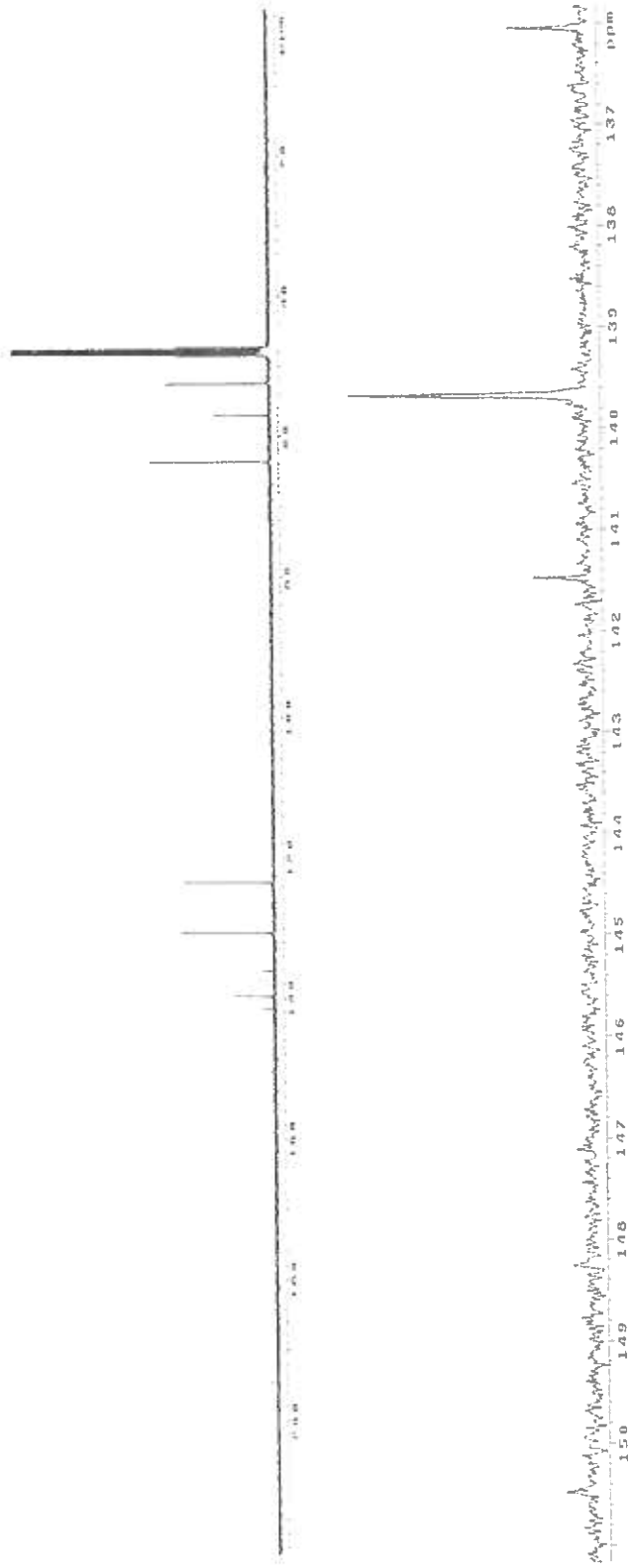
δ 3.22-3.34 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.80-3.87 (2H, m), 4.02-4.12 (2H, m), 4.24 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.79 (1H, s), 8.01 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.38 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (Spektrum 8 a-b)

δ 52.4, 57.0, 63.6, 123.5, 130.6, 136.0, 139.7, 141.5, 150.5, 194.6.

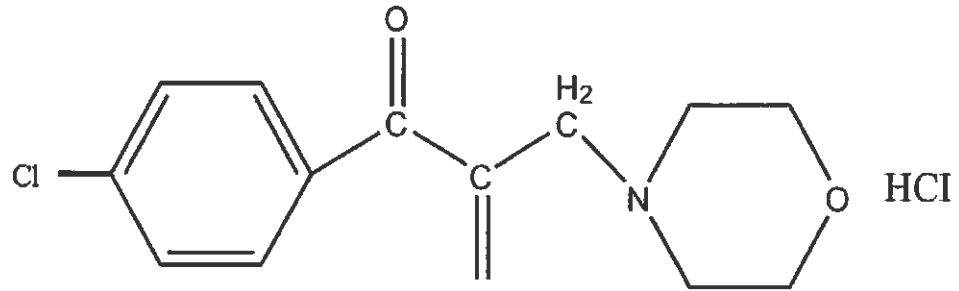


Spektrum 7 a-c: 2-Morfolinmetil-1-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on hidroklorür ^1H NMR spektrumu.



Spektrum 8 a-b: 2-Morfolinmetil-1-(4-nitrofenil)-2-propen-1-on hidroklorür ^{13}C NMR spektrumu.

3.3.5. 1-(4-Klorofenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür (5)



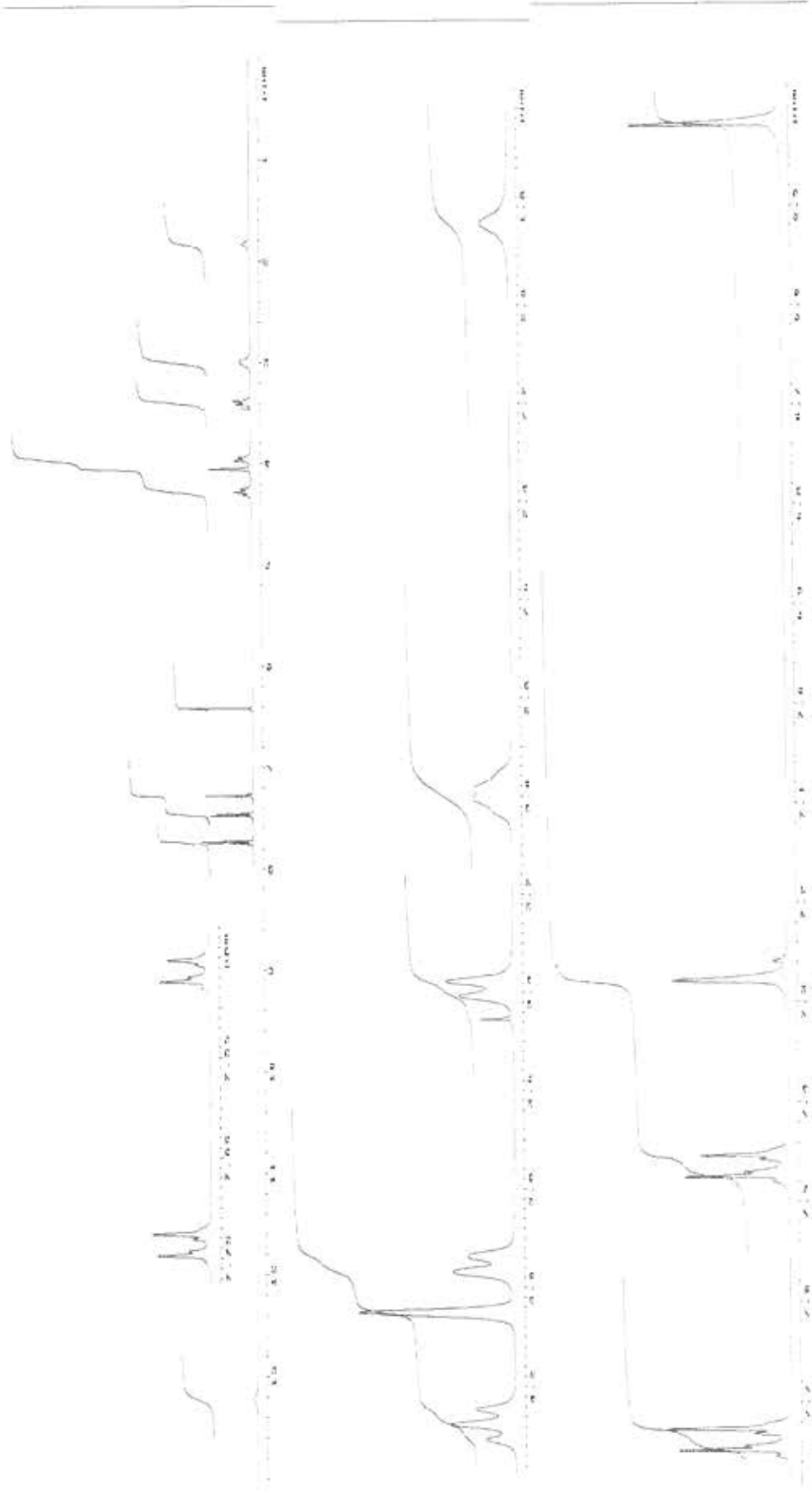
Şekil 12. 1-(4-Klorofenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür.

¹H NMR (CDCl₃) (Spektrum 9 a-c)

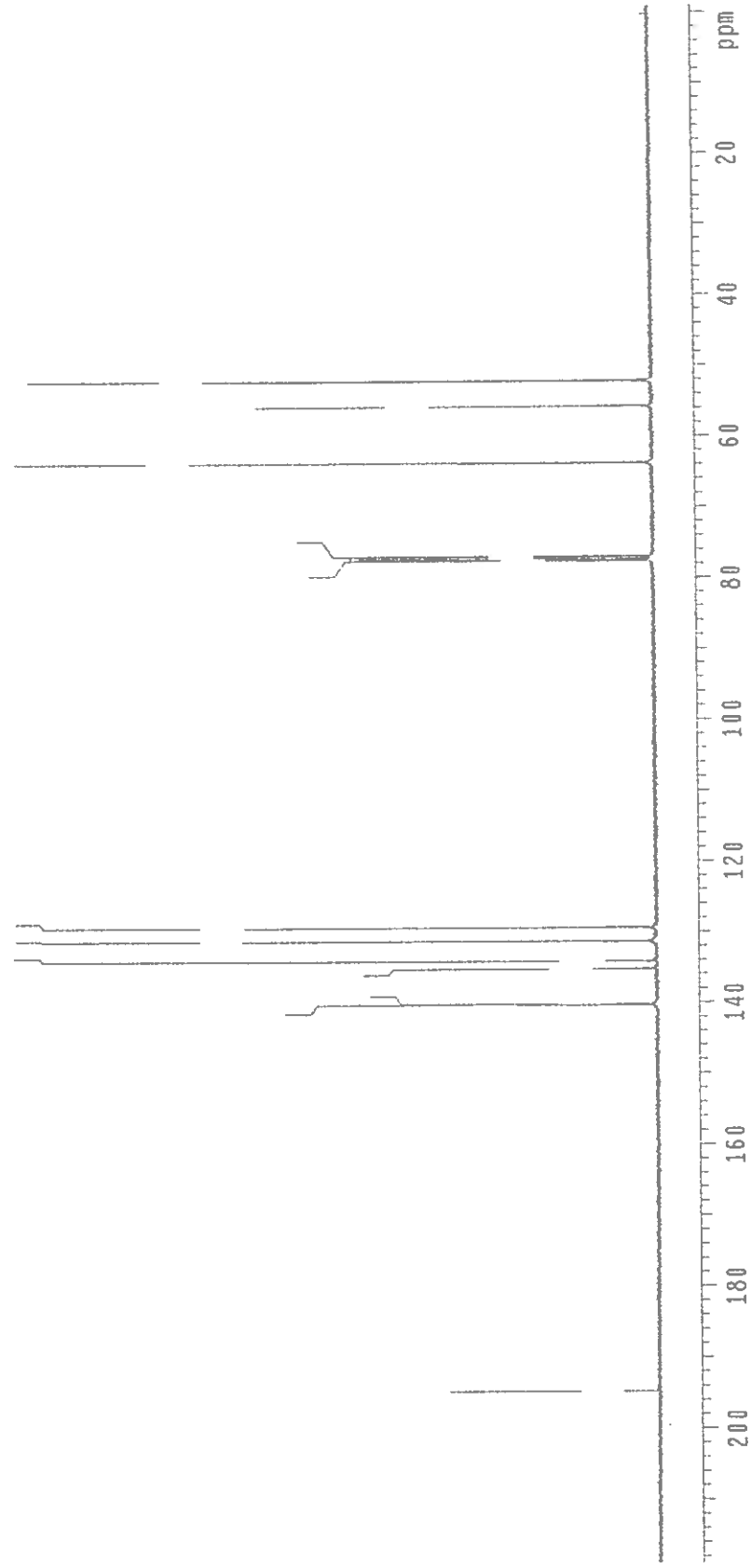
δ 2.99-3.00 (2H, m), 3.38-3.41 (2H, m), 3.94-3.98 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.25-4.31 (2H, m), 6.42 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 13.23 (1H, br s).

¹³C NMR (Spektrum 10)

δ 52.1, 55.7, 63.8, 129.3, 131.3, 134.2, 135.2, 140.2, 140.3, 194.8.

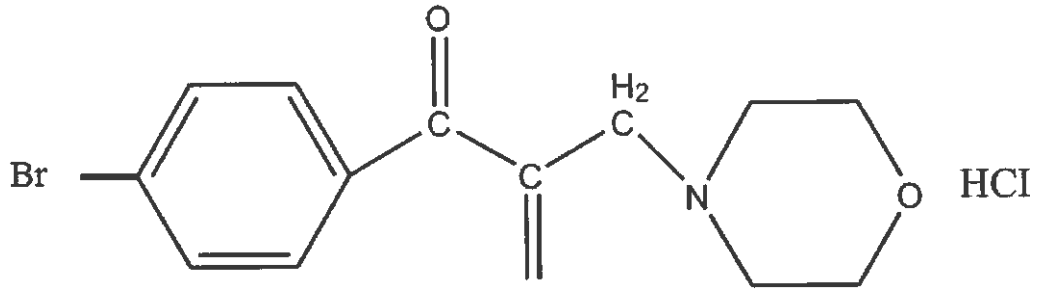


Spektrum 9 a-c: 1-(4-Klorofenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür ^1H NMR spektrumu.



Spektrum 10: 1-(4-Klorofenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür ^{13}C NMR spektrumu.

3.3.6. 1-(4-Bromofenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür (6)



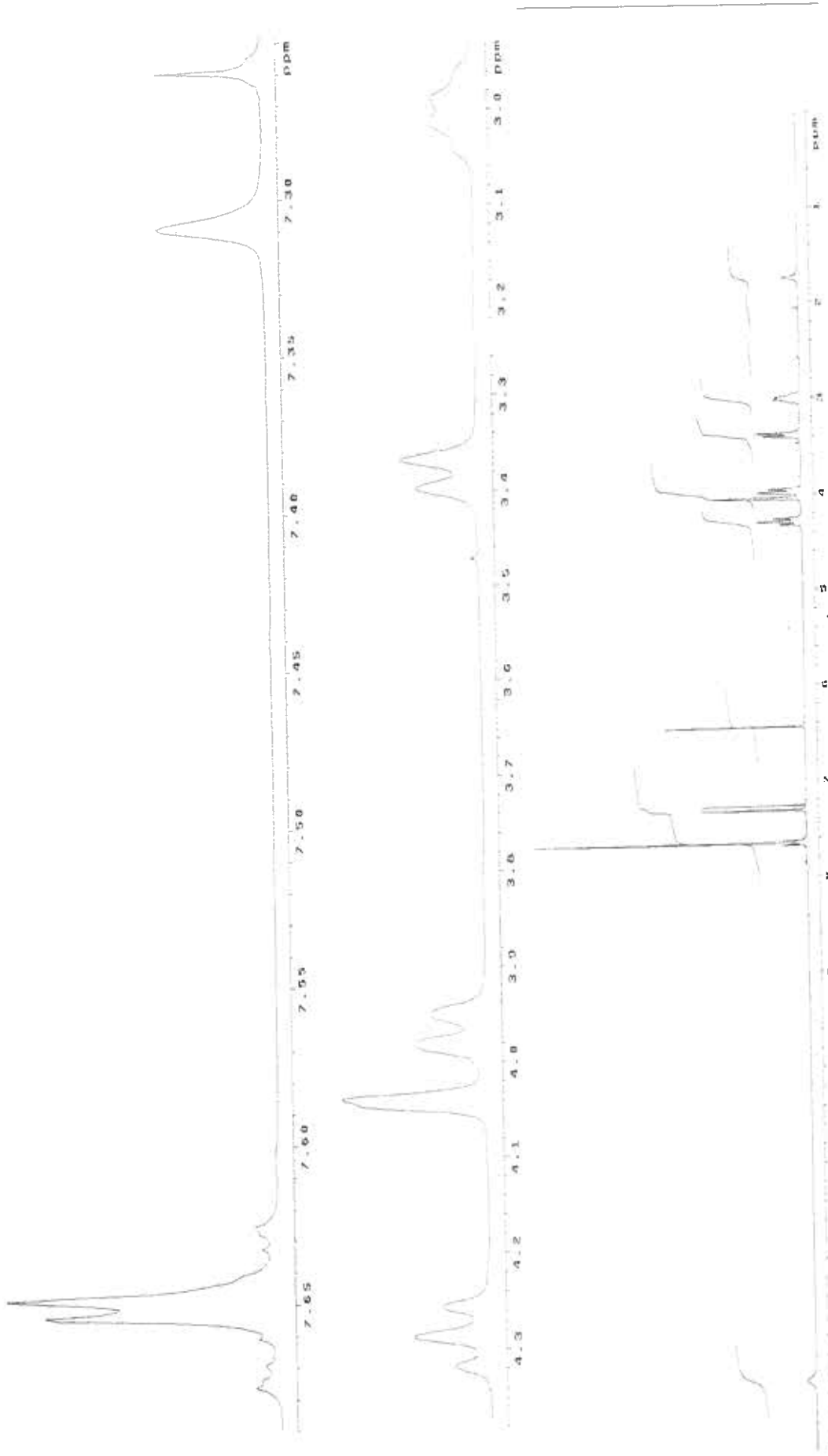
Şekil 13. 1-(4-Bromofenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür.

^1H NMR (CDCl_3) (Spektrum 11 a-c)

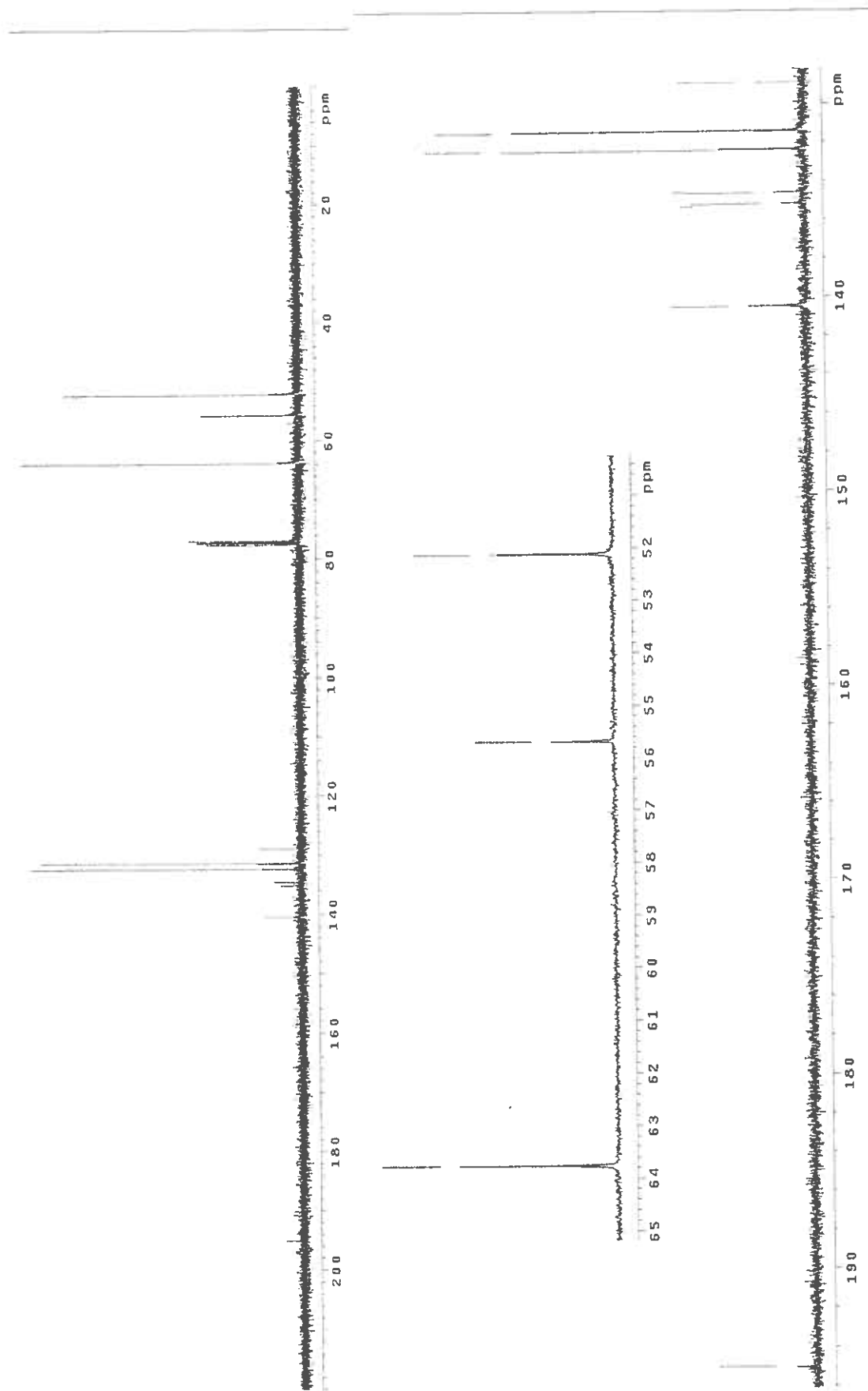
δ 2.99-3.01 (2H, m), 3.37-3.40 (2H, m), 3.95-3.98 (2H, m), 4.04 (2H, s), 4.26-4.32 (2H, m), 6.44 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.63-7.68 (4H, m), 13.27 (1H, br s).

^{13}C NMR (Spektrum 12 a-c)

δ 52.1, 55.7, 63.8, 128.9, 131.4, 132.4, 134.6, 135.2, 140.5, 195.0.

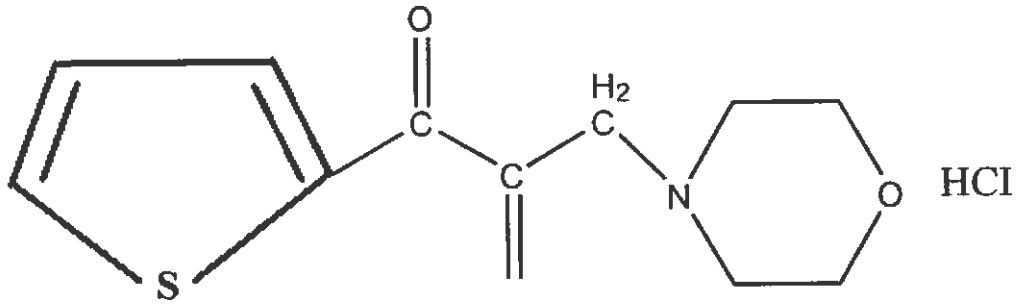


Spektrum 11 a-c: 1-(4-Bromofenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür ^1H NMR spektrumu.



Spektrum 12 a-c: 1-(4-Bromofenil)-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür ^{13}C NMR spektrumu.

3.3.7. 2-Morfolinometil-1-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on hidroklorür (7).



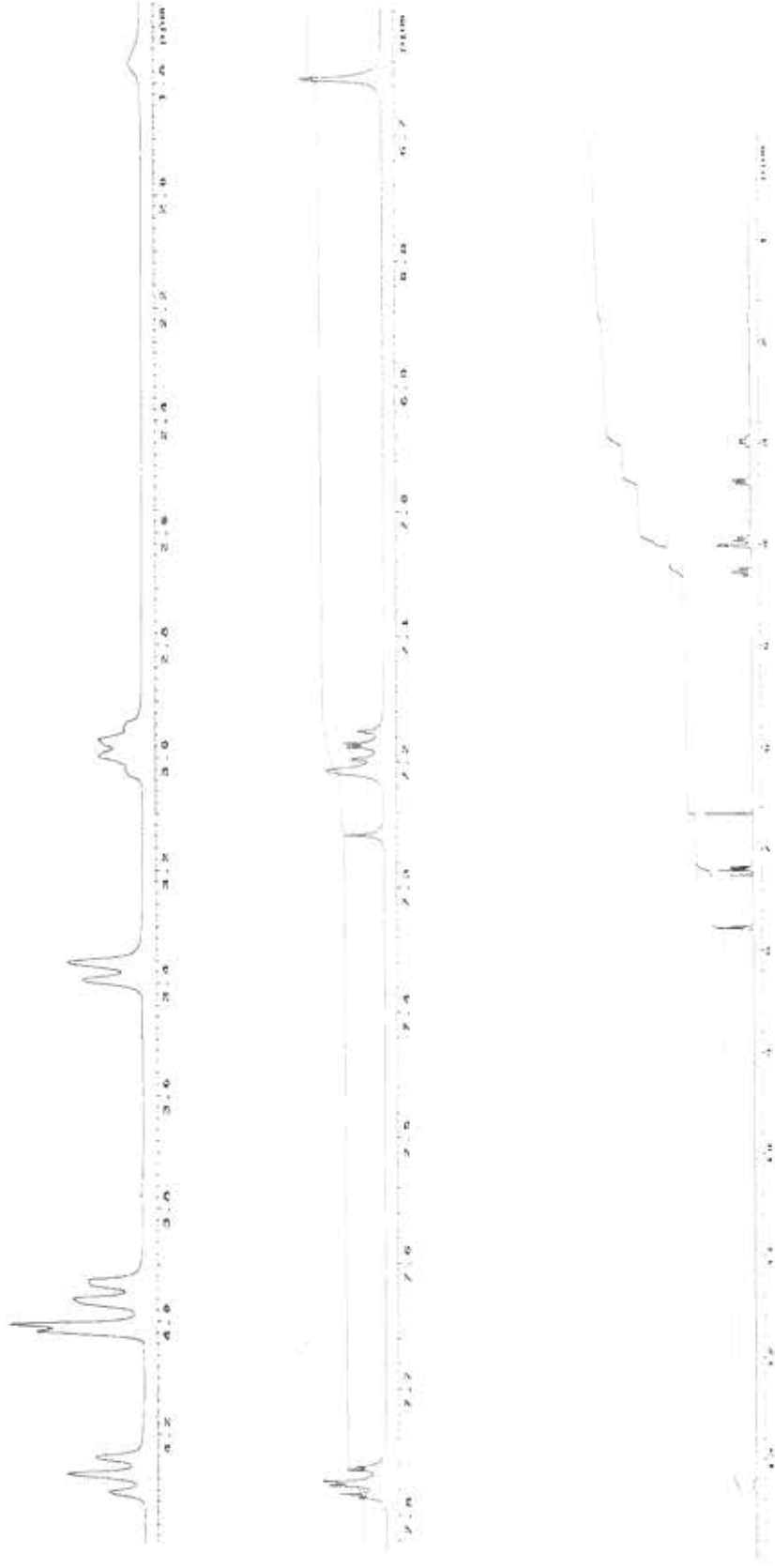
Şekil 14. 2-Morfolinometil-1-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on hidroklorür.

^1H NMR (CDCl_3) (Spektrum 13 a-c)

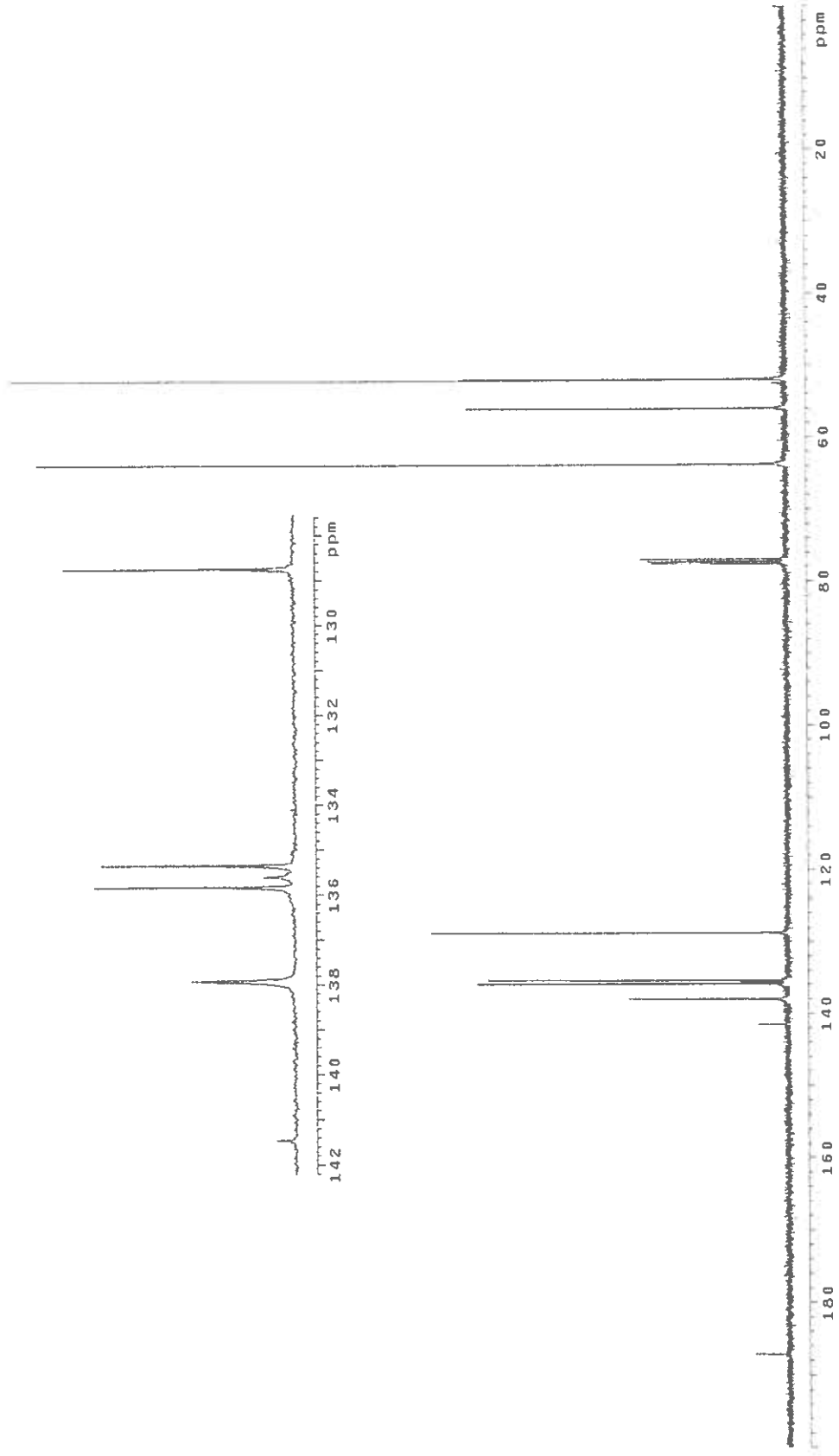
δ 2.95-3.02 (2H, m), 3.37-3.40 (2H, m), 3.93-3.96 (2H, m), 4.02 (2H, d, $J = 4.8$ Hz),
4.24-4.31 (2H, m), 6.65 (1H, s), 7.18-7.20 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.76-7.89 (2H, m),
13.25 (1H, br s).

^{13}C NMR (Spektrum 14 a-b)

δ 51.9, 56.0, 63.8, 128.7, 135.3, 135.6, 135.8, 137.9, 141.5, 187.1.



Spektrum 13 a-c: 2-Morfolinometyl-1-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on hidroklorür ^1H NMR spektrumu.



Spektrum 14 a-b: 2-Morfolinometil-1-(tiyofen-2-il)-2-propen-1-on hidroklorür ¹³C NMR spektrumu.

3.3. Antifungal Aktivite Analizleri

3.3.1. Test mikroorganizmaları

Sentezlenen kimyasalların antifungal aktiviteleri 15 fungusa karşı, disk difüzyon ve minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) agar dilüsyon yöntemi kullanılarak test edilmiştir^{66, 67}. Kullanılan mikroorganizmalar Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Bakteriyoloji Laboratuvarından temin edilmiştir. Kullanılan mikroorganizmalar *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporum herbarum*, *Aspergillus niger*, *Exophiala joseline*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium solani*, *Peacilomyces sulpheroloides*, *Trichoderma harzianum*, *Penicillium expansum* (Clinic), *Phoma* sp., *Botrytis* sp., *Fusarium monifolia*, *Rhizopus* sp. ve *Penicillium expansum* (Limon)'dır. Bu mikroorganizmaların özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

Alternaria alternata: Toprak orijinli bir küf olup bitkilerde hastalık yapabilmektedir.

Aspergillus fumigatus ve *Aspergillus niger*: Önemli kontaminantlar olup gıdalarda bozunmaya yol açan özellikle gıda depolarında önemli ürün kayıplarına neden olan türlerdir.

Cladosporum herbarum, *Exophiala joseline*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium solani*, *Fusarium monifolia*, *Botrytis* sp., *Trichoderma harzianum* ve *Phoma* sp.: Önemli bitki patojenleridir.

Peacilomyces sulpheroloides: Önemli bir laboratuvar kontaminantı ve böcek patojenidir. Böcek patojeni olmasından dolayı biyolojik mücadelede kullanılabilir.

Penicillium expansum (limon): Depo zararlısı olup depolanan elma ve limon gibi gıdaları bozar.

Penicillium expansum (klinik): Tırnaktan izole edilerek çalışmalarda kullanılan bu küf insan patojeni olup, insanlarda deri enfeksiyonlarına sebep olur.

Rhizopus sp: Her çeşit ortamda önemli bir kontaminantdır. Oluşturduğu uzun lifleri ve sporları sayesinde yayılışı kolaydır.

3.3.2. Disk diffüzyon yöntemi

Petri plaklarındaki standart besiyerine (potato dextrose agar=PDA) test mikroorganizmaları ekildi. Daha sonra her birinde 100 µg/disk numune içeren 6 mm çapındaki standart diskler agar üzerine yerleştirildi. Mantarlar 72 saat 30°C'de inkübe edildi. Bu işlemin ardından petri plaklarında gözlemlenen inhibisyon zon çapları (mm) kaydedildi. Her bir numune iki tekrarlı olarak çalışıldı⁶⁷.

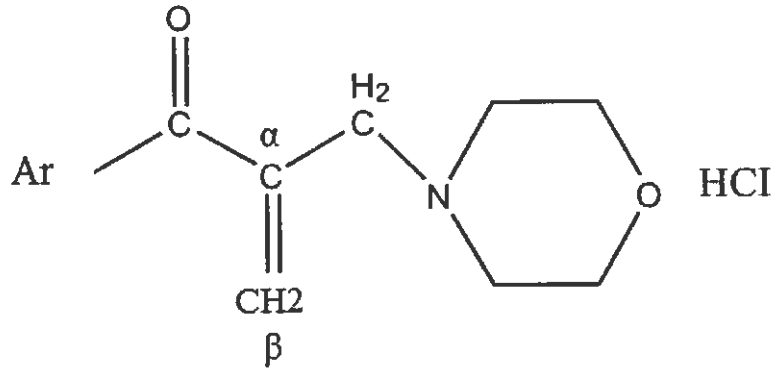
3.3.3. MİK agar dilüsyon yöntemi

Antimikrobiyal çalışmada kullanılan mantarların MİK değerlerinin saptanması için agar dilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Sentezlenen kimyasallar % 0.5 Tween 20 (v/v) içeren steril PDA aseptik koşullarda, konsantrasyonu 3.12 - 200 µg/ml olacak şekilde eklendi. Denemesi yapılacak numunedeki eklenen besiyerleri hemen vortekslendi. Bu işlemlerden sonra katılaştıran petri plaklarına 5µl (10⁴ spor/ml) mantar ilave edilerek 27°C ve 37°C'de 72 saat inkübe edildi. Daha sonra gelişmenin olmadığı en düşük

konsantrasyon kaydedildi (Minimum İnhibitör Konsantrasyonu, MİK). Her bir numune iki tekrarlı olarak çalışıldı⁶⁶.

4. BULGULAR

Sentezlenen bileşiklerin (Şekil 7) test edilen küflere karşı Disk Difüzyon ve Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) Agar yöntemleri ile saptanan antifungal aktivite sonuçları Tablo 4 ve 5 de özetlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin hiçbiri *Botrytis sp.*, *Fusarium monifolia*, *Rhizopus sp.* ve *Trichoderna harzianum*'a karşı çalışılan konsantrasyon aralığında etki göstermemiştir.



Şekil 7. Ar: C₆H₅ (1), 4-CH₃C₆H₄ (2), 4-OCH₃C₆H₄ (3), 4-NO₂C₆H₄ (4), 4-ClC₆H₄ (5), 4-BrC₆H₄ (6), C₄H₃S (2-il) (7).

Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin test edilen küflere karşı antifungal aktivitelerinin disk difüzyon sonuçları.

Aril, Bileşikler	C ₆ H ₅	1	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	3	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4	4-ClC ₆ H ₄	5	4-BrC ₆ H ₄	6	C ₄ H ₉ S (2-il)	7
Küfler	DD ^a		DD ^a		DD ^a		DD ^a		DD ^a		DD ^a		DD ^a	
<i>Alternaria alternata</i>	26		30		24		11		30		10		36	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	14		14		8		8		20		12		14	
<i>Aspergillus niger</i>	7		7		-		7		12		7		7	
<i>Cladosporium herbarum</i>	9		8		7		7		12		9		-	
<i>Exophiala joseline</i>	12		14		7		8		22		14		10	
<i>Fusarium proliferatum</i>	8		13		7		7		16		18		10	
<i>Fusarium solani</i>	10		16		10		12		14		18		9	
<i>Paecilomyces sulpheroideus</i>	12		15		-		12		16		24		10	
<i>Penicillium expansum</i> (Limon)	16		20		7		8		26		14		14	
<i>Penicillium expansum</i> (Clinic)	18		24		8		12		28		23		16	
<i>Phoma sp.</i>	34		50		30		28		12		34		26	

DD^a= 100 mg/disk için zonçapı (mm).

Tablo 5. Sentezlenen bileşiklerin test edilen küflere karşı antifungal aktivitelerinin Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MIK, µg/ml).

Aril	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	C ₄ H ₉ S (2-il)	Amfoterisin
Bileşikler	1	2	3	4	5	6	7	
Küfler								
<i>Alternaria alternata</i>	6.25	3.12	25	200	6.25	200	12.5	3.12
<i>Aspergillus fumigatus</i>	100	100	200	200	25	100	100	6.25
<i>Aspergillus niger</i>	200	200	-	200	100	200	200	6.25
<i>Clodosporum herbarum</i>	200	200	200	200	100	200	-	200
<i>Exophiala joseline</i>	100	100	200	200	6.25	100	200	100
<i>Fusarium proliferatum</i>	100	100	200	200	50	50	200	100
<i>Fusarium solani</i>	100	50	100	100	50	50	200	50
<i>Peacilomyces sulpheroloides</i>	100	50	-	100	50	12.5	100	12.5
<i>Penicillium expansum (limon)</i>	100	50	200	200	12.5	100	50	200
<i>Penicillium expansum (Clinic)</i>	12.5	6.25	200	100	3.12	3.12	50	50
<i>Phoma sp.</i>	3.25	3.12	3.12	3.12	100	3.12	3.12	25

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları ^1H NMR ve ^{13}C NMR ile doğrulanmış ve değerlendirmeleri Bölüm 3'de sunulmuştur. Bileşiklerin saflık düzeyleri elementel analizlerle saptanmış ve kabul edilebilir sınırlarda bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerden 1, 3, 4, 5^{29, 68-72} kayıtlı olmakla birlikte 2, 6 ve 7 ilk kez bu çalışma ile rapor edilmektedir. Sentezlenen bileşiklerin antifungal etkisi ilk kez bu çalışma ile rapor edilmiştir (Tablo 4, 5).

5.1. Bileşik 1, 3, 4 ve 5'e Ait Literatürde Kayıtlı Bilgiler

Aril kısmının fenil, p-klorofenil, p-metoksifenil; amin kısmının dimetilamino, morfolin ve N-metil piperazin olduğu akrilofenon ailesine ait 9 adet bileşiğin sığır beyin tübülün polimerizasyonu üzerindeki etkileri türbidimetrik deneme ile saptanmıştır⁶⁸.

2-(Aminometil) akrilofenon türevi bir grup bileşik *in vitro* ve *in vivo* olarak *Trypanosoma brucei* ve *Molinema dessefae* floryasının infeksiyon yapıcı larvalarına karşı *in vitro* olarak değerlendirilmiş ve biyolojik aktivite ile antimikrotübüler aktivite arasında net bir korelasyon bulunamamıştır⁶⁹.

Bir Avrupa patentinde akrilofenon tipi bileşikler bir amin, uygun asetofenon türevi ve formaldehitin asetik asitte reaksiyonu ya da aminoalkilfenonun formaldehitile reaksiyonuyla refluks edilerek sentezlenmiştir⁷⁰.

Bir başka çalışmada akrilofenon yapısına sahip *in vitro* antimikrotübüler etkili 9 adet bileşiğin Triton WR 1399 adet ile oluşturulmuş hiperlipidemili sıçanlarda serum trigliserid, kolesterol ve fosfolipid seviyesini düşürdüğü, HDL-kolesterol ve HDL-fosfolipid seviyesini belirgin bir şekilde arttırdığı saptanmıştır. Bunlar arasında en etkili 4 bileşikten 3'ünün aromatik halkada metoksi grubuna sahip olduğu gözlenmiştir⁷¹.

Akrilofenon yapısına sahip bir grup bileşiğin spermidal (sperm öldürücü) etkiye sahip olduğu bildirilmiştir⁷².

Pati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1-aril-2-dimetilaminometil-2-propen-1-on hidroklorür ve 1-aril-3-dimetilamino-2-hidroksimetil-1-propanon hidroklorürlerin bazı tümör hücre hatlarında karşı melfalandan daha fazla sitotoksite gösterdiği ve bunu apoptozisle ve kaspaz enziminin aktivitesini arttırarak gösterdiği rapor edilmiştir⁷³.

5.2. Bileşiklerin Sentezinde Denenen Reaksiyon Koşulları

Bu çalışmada sentezlenen bileşikler literatürde bu tip bileşikler için rapor edilen yöntemle uygun olarak keton, paraformaldehit, morfolin hidroklorürün sırasıyla 1:2:1 mol oranında alınarak ve asetik asitte geri çeviren soğutucu altında ısıtılması suretiyle sentezlenmiştir. Reaksiyonların yürüyüşü hem İTK hem de ¹H NMR ile izlenmiştir. Yalnızca İTK ile izlemek çoğu zaman yanıltıcı olmuştur. Zira bu reaksiyonlar sırasında reaksiyon ortamında 1-aril-3-morfolino-1-propanon hidroklorür yapısında mono Mannich bazı ve 1-aril-2-morfolinometil-2-propen-1-on yapısındaki akrilo türevi bileşikler aynı anda oluşmaktadır. Bu maddeler İTK da çok benzer Rf değerine sahiptir. Bazen bu iki tip madde İTK da tek bir madde gibi tek bir leke şeklinde gözlenebilmiştir.

Sentez çalışmalarımızda asetik asitte ısıtma süreleri reaksiyon ana ürününün doymuş mono Mannich bazı ,1-aril-3-morfolino-1-propanon hidroklorür ya da sentezlenmesi planlanan doymamış mono Mannich bazı bileşiği, 1-aril-2-morfolinometil-2-propen-1-on hidroklorür şeklinde gerçekleşmesini yönlendirmiştir. Reaksiyon koşulları deney kısmında belirtildiği şekilde keton, paraformaldehit ve morfolin hidroklorürün sırasıyla 1:2:1 oranında alınarak çalışıldığında asetofenon (keton) ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda 4 saatte % 54 verimle ve 18 saatte % 41 verimle mono ürün, 70 saatte % 12 verimle istenen ürün olmuştur. 4-metil

asetofenon (keton) ile 15 saatte % 64 verimle ve 24 saatte % 64 verimle mono ürün, 70 saatte % 22 verimle istenen ürün olmuştur. 4-metoksiasetofenon (keton) ile 84 saatte % 15 verimle mono ürün, 10 saatte % 38 verimle istenen ürün olmuştur. 4-kloroasetofenon (keton) ile 15 saatte % 70 verimle ve 24 saatte % 63 verimle mono ürün, 70 saatte % 44 verimle istenen ürün olmuştur. 4-bromoasetofenon (keton) ile hem 7 saatte % 46 verimle hem de 101 saatte % 12 verimle istenen ürün olmuştur. 4-nitroasetofenon (keton) ile 101 saatte % 18 verimle mono ürün, 7 saatte % 48 verimle istenen ürün olmuştur. 2-asetiltiyofen (keton) ile gerçekleştirilen reaksiyonda 4 saatte % 60 verimle ve 18 saatte % 40 verimle mono ürün, 70 saatte % 12 verimle istenen ürün olmuştur.

5.3. Sentezlenen Bileşiklerin Antifungal Aktivitesi

Sentezlenen bileşikler insan, bitki patojenleri ve bazı kontaminant patojenler olmak üzere 15 fungusa karşı test edilmiş, sonuçlar Minimum İnhibisyon konsantrasyonu MİK $\mu\text{g/ml}$ cinsinden rapor edilmiştir. Elde edilen sonuçlar antifungal ilaç olan Amfoterisin B ile karşılaştırılmıştır.

Alternaria alternata'ya karşı sentezlenen bileşiklerin tümü çalışılan konsantrasyon aralığında etkili olmakla birlikte en etkili bileşik metilli türevidir 2. Diğer bileşiklerden nonsübsitüe olanı 1 1/2 kat, metoksili türev 3 1/8 kat, ve tiyofenli türev 8 1/4 kat olmak üzere referans bileşik Amfoterisin'den daha düşük aktivite göstermişlerdir.

Aspergillus fumigatus'a karşı sentezlenen tüm bileşikler çalışılan konsantrasyon aralığında etkili olmakla birlikte en etkili bileşik 5 Amfoterisin'in 1/4' ü kadar aktivite göstermiştir.

Aspergillus niger'e karşı 3 hariç, sentezlenen tüm bileşikler 100-200 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyon aralığında etkili bulunmuştur. *Aspergillus niger*'e karşı Amfoterisin'den daha güçlü antifungal aktivite gösteren bileşik olmamıştır.

Clodosporum herbarum'a karşı klorlu türev 5 Amfoterisin'in 2 katı aktivite gösterirken 1-4, 6 ve 8 Amfoterisin'e eşit aktivite göstermiştir.

Exophiala joseline'e karşı klorlu türev 5 Amfoterisin'den 16 kat daha güçlü antifungal aktivite gösterirken 1, 2 ve 6 Amfoterisin'e eşit, 3, 4 ve 8 Amfoterisin'in 1/2 katı aktivite göstermiştir.

Fusarium proliferatum'a karşı 5 ve 6 Amfoterisin'den 2 kat güçlü aktivite gösterirken, 1 ve 2 Amfoterisin'e eşit, 3 ve 4 Amfoterisin'in 1/2 katı aktivite göstermişlerdir.

Fusarium solan'a karşı 2, 5 ve 6 Amfoterisin'e eşit antifungal aktivite gösterirken; 1, 3 ve 4 Amfoterisin'in 1/2 katı, 8 ise 1/4 katı antifungal aktivite göstermiştir.

Peecilomyces sulpheroloides'e karşı 6 Amfoterisin'e eşit antifungal aktivite gösterirken, 2 ve 5 1/4 kat, 1 ve 8 1/8 kat antifungal aktivite göstermiştir.

Penicillium expansum (limon)'a karşı 5 Amfoterisin'in 16 katı, 2 ve 8 referans bileşik Amfoterisin'in 4 katı, 1 ve 6 Amfoterisin'in 2 katı, 3 ve 4 referans bileşik Amfoterisin'e eşit antifungal aktivite göstermiştir.

Penicillium expansum (Clinic)'a karşı (2) Amfoterisin'in 8 katı, (5) ve (6) Amfoterisin'in 16 katı, 1 Amfoterisin'in 4 katı, 8 Amfoterisin'e eşit antifungal aktivite göstermiştir. 4 1/2 kat ve 3 1/4 kat olmak üzere Amfoterisin'den düşük aktivite göstermiştir.

Sonuç olarak, *Phoma sp.* 'ye karşı 1-4, 6 ve 8 referans bileşik Amfoterisin'den 8 kat güçlü antifungal aktivite gösterirken, 5 ise referans bileşik Amfoterisin'den 1/4 kat olmak üzere antifungal aktivite göstermiştir.

Sentezlenen bileşiklerin hiçbiri *Botrytis sp.*, *Fusarium monifolia*, *Rhizopus sp.* ve *Trichoderma harzianum*'a karşı çalışılan konsantrasyon aralığında etki göstermemiştir.

1-6 ve 8 *Penicillium expansum (Limon)*' a karşı; 1, 2, 5, 6 ve 8 *Penicillium expansum (Clinic)*' a karşı; 1-4, 6 ve 8 *Phoma sp.*'a karşı; 2 *Alternaria alternata*'a karşı; 1, 2, 5 ve 6 *Exophiala joseline*' a karşı; 1-6 ve 8 *Clodosporum herbarum*' a karşı; 1, 2, 5, 6 *Fusarium proliferatum*' a karşı; 2, 5 ve 6 *Fusarium solani*' a karşı; 6 ise *Peacilomyces sulpheroloides*' a karşı etkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, *Phoma sp.*'ye karşı Amfoterisin'den 8 kat güçlü antifungal aktivite gösteren 1-4, 6 ve 8, *Penicillium expansum (Clinic)*'a karşı Amfoterisin'den 4-16 kat güçlü aktivite gösteren 1, 2, 5 ve 6, *Penicillium expansum (Limon)*'a karşı Amfoterisin'den 2-16 kat güçlü aktivite gösteren 1, 2, 5 ve 8, *Clodosporum herbarum* ve *Exophiala joseline*'e karşı Amfoterisin'den sırasıyla 2 ve 16 kat güçlü antifungal aktivite gösteren 5, *Fusarium proliferatum*'a karşı Amfoterisin'den 2 kat güçlü antifungal aktivite gösteren 5 ve 6 söz konusu funguslara karşı antifungal etkili bileşikler geliştirmede model olabilir. İleriki çalışmalarda aynı kimyasal iskelete sahip farklı aminler içeren bileşiklerin ve aynı substitüenti farklı pozisyonlarda içeren bileşiklerin sentezi göz önünde bulundurulabilir.

KAYNAKLAR

1. Saniç A. Antifungal İlaçlar. *İnfekt Derg* 2001;233-236.
2. The Antimicrobial Drugs: Oxford Universty Pres.; 1986.
3. Chen SCA, Sorrell TC. Antifungal Agents. *Medical Journal of Australia* 2007;187:404-409.
4. Mehta RJ, Kingsbury WD, Valenta J, Actor P. Antimicrobial Agents. *Chemother* 1984;25:373.
5. Hammett LP, editor.: New York: McGraw-Hill; 1940.
6. Yerdelen KÖ. (3-aril-1(4-hidroksifenil)-2propen-1on ve 1,5-diaril-penta-1,4-dien-3-on türevi bileşiklerin ve onların aminometil türevlerinin sentezi ve sitotoksik aktiviterinin değerlendirilmesi [Doktora tezi]: Atatürk Üniversitesi; 2009.
7. Ernts EJ. Investigational antifungal agents. *JPharmacotherapy* 2001;27:165-175.
8. Didomenico B. Novel Antifungal Drugs. *Current Opinion in Microbiology* 1999:509-515.
9. Vademecum, Jenerik İndeks: Matsa Basımevi; 2006.
10. CRC Handbook of Chemotherapeutic Agents: CRC Pres; 1986.
11. Rubio MC, de Ocariz, IR, Gil J, Benito R, Rezusta A. Potential fungicidal effect of voriconazole against *Candida* spp. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:264-267.
12. Langebrake C, Uhlenbrock S, Ritter J, Groll AH. Drug interactions of antimicrobial agents in children with cancer. *Klin Padiatr* 2005;217:165-174.
13. Lazarus HM, Blummer J, Yanovich S, Schlamm H, Romero A. Safety and pharmacokinetics of oral voriconazole in patients at risk of fungal infection: a dose escalation study *Clin Pharmacol* 2002;42:395.
14. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001;97:1604-1610.
15. Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International Surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003). *Journal Of Clinical Microbiology* 2006;44:1782-1787.
16. Van Burick J, Myerson D, Schreckhise RW, Bowden RA. *Panfungal PCR assay* for detection of fungal infection in human blood specimens. *J Clin Microbiol* 1998;36:1169-1175.
17. Torres HA, Hachem RY, Chermaly RF, Kontoyiannis DP, Raad II. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis* 2005;5:775-785.
18. Georgopapadakou NH. Infectious disease 2001: drug resistance, new drugs. *Drug Resist Updat* 2002;5:181-191.
19. Bryskier A, editor. IN Antimicrobial Agents: ASM Press:Washington DC; 2005.
20. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In Vitro Susceptibilities of *Candida* spp. to Caspofungin: Four Years of Global Surveillance. *J Clin Microbiol* 2006;44:760-763.
21. Grillot R, Lebeau B, Bryskier A, editor. InAntimicrobial agents: ASM Pres:Washington DC; 2005.
22. Kauffman CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:483-488.

23. Munro CA, Gow NAR. Chitin synthesis in human pathogenic fungi. *Medical Mycology* 2001;39:41-53.
24. Shaw JA, Mol PC, Bowers B, Silverman SJ, Valdivieso MH, Duran A, Cabib E. The function of chitin synthases 2 and 3 in the *Saccharomyces cerevisiae* cell cycle. *J Cell Biol* 1991;114:111-123.
25. Vanden Brossche H, Koymans L, Moereels H. P450 inhibitors of use in medical treatment: focus on mechanisms of action. *Pharmacol Ther* 1995;67:79-100.
26. Zheng YF, Oehlschlager AC, Geogopapadakou NH, Hartman PG, Shelige P. Synthesis of Sulfur- and Sulfoxide Substituted 2,3-Oxidosqualenes and Their Evaluation as Inhibitors of 2,3-Oxidosqualene Lanosterol Cyclase. *J Am Chem Soc* 1995;177:670-680.
27. Isono K, Nagatsu J, Kobinata K, Sasaki K, Suzuki S. Studies on polyoxins, antifungal antibiotics. Part I. Isolation and characterization of polyoxins A and B. *Agric Biol Chem* 1965;29:848-854.
28. Dominguez JM, Gomez-Lorenzo MG, Martin JJ. Sordarin inhibits fungal protein synthesis by blocking translocation differently to fusidic acid. *JBiolChem* 1999;274:22423-22427.
29. Gupta AK, Leonardi C, Stoltz RR, Pierce PF, Conetta BJ. A phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of ravuconazole in the treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:437-443.
30. Basilio A, Justice M, Harris G, Bills G, Collado J, de la Cruz M, et al. The discovery of moriniafungin, a novel sordarin derivative produced by *Morinia pestalozzioides*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2006;14:560-566.
31. Blicke F, editor. Mannich reaction: New York: John Wiley and Sons; 1942.
32. Kandepu N, editor. Mannich bases of chalcones and cyclohexanones as candidate cytotoxic agents: Ottawa: University of Saskatchewan; 1999.
33. Mannich C, Krosche W. Ueber ein kondensations produkt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin. *Archiv der Pharmazie* 1912;250:647-667.
34. Davioud-Charvet E, McLeish MJ, Veine DM, Giegel D, Arscott D, Andricopulo AD, et al. Mechanism-based inactivation of thioredoxin reductase from *plasmodium falciparum* by mannich bases. *Biochemistry* 2003;42:13319-13330.
35. Arend M, Westermann B, Risch N. Modern variants of the mannich reaction. *Angew Chem Int Edit* 1998;37:1045-1070.
36. Gul HI, Yerdelen KO, Das U, Gul M, Pandit B, Li PK, Dimmock JR. Synthesis and cytotoxicity of novel 3-aryl-1-(3'-dibenzylaminomethyl-4'-hydroxyphenyl)-propenones and related compounds. *Chem Pharm Bull* 2008;56:1675-1681.
37. Siatra-Papastaikoudi T, Tsotinis A, Chinou I, Roussakis C. Synthesis and anticancer activity of new phenyl-ring substituted 4-morpholino-1-phenylthio-2-butanones [Mannich bases]. *Pharmaco* 1994;49:221-223.
38. Pilli G, Erdogan H, Safak C, Calis U, Sunal R. Some N-mannich bases of 2-benzoxazolinones and their analgesic activities. *Arc Pharm Weinheim* 1992;325:537-540.
39. Suleyman H, Gul HI, Asoglu M. Antiinflammatory activity of 3-benzoyl-1-methyl-4-phenyl-4-piperidinol hydrochloride. *Pharmacol Ther* 2003;47:471-475.
40. Lee CM, Plattner JJ, Ours CW, Horrom BW, Smital JR, Pernet AG, Bunnell PR, El-Masry SE, Dodge PW. [(Aminomethyl)aryloxy]acetic acid esters. A new class of

- high-ceiling diuretics. 1. effect of nitrogen and aromatic nuclear substitution. *J Med Chem* 1984;27:1579-1587.
41. Erciyas E, Erkaleli HI, Cosar G. Antimicrobial evaluation of some styryl ketone derivatives and related thiol adducts. *J Pharm Sci* 1984;83:545-548.
 42. Dimmock JR, Jonnalagadda SS, Phillips OA, Erciyas E, Shyam K, Semple HA. Anticonvulsant properties of some mannich bases of conjugated arylidene ketones. *J Pharm Sci* 1992;81:439-440.
 43. Dimmock JR, Kumar P. Anticancer and cytotoxic properties of Mannich bases. *Curr Med Chem.* 1997;4:1-22.
 44. Mutus B, Wagner JD, Talpas CJ, Dimmock JR, Phillips OA, Reid RS. 1-p-chlorophenyl-4,4-dimethyl-5-ethylamino-1-penten-3-one hydrobromide, a sulfhydryl-specific compound which reacts irreversibly with protein thiols but reversibly with small molecular weight thiols. *Anal Biochem* 1989;177:237-243.
 45. Benvenuto JA, Connor TH, Monteith DK, Laidlaw JA, Adams SC, Matney TS, et al. Degradation and inactivation of antitumor drugs. *J Pharm Sci* 1993;82:988-991.
 46. Dimmock JR, Kumar P, Quail JW, Pugazhenti U, Yang J, Chen M, Reid RS, Allen TM, Kao GY, Cole SPC, Batist G, Balzarini J, De Clercq E. Synthesis and cytotoxic evaluation of some styryl ketones and related compounds. *Eur J Med Chem.* 1995;30:209-217.
 47. Hamon NW, Bassendowski DL, Wright DE, Dimmock JR, Noble LM. Effect of antineoplastic and cytotoxic mannich bases derived from conjugated styryl ketones on mitochondrial respiration in rat liver cells. *J Pharm Sci* 1978;57:1539-1542.
 48. Dimmock JR, Smith LM, Smith PJ. The reaction of some nuclear substituted acyclic conjugated styryl ketones and related mannich bases with ethanethiol. *Can J Chem* 1980;58:984-991.
 49. Tute MS, editor. *Quantitative drug design*: New York: Pergamon Press; 1990.
 50. Hansch C. The physicochemical approach to drug design and discovery (QSAR). *Drug Dev Res* 1981;1:267-309.
 51. Overton E. Osmotic properties of cells in the bearing on toxicology and pharmacology. *Z Phys Chem* 1897;22:189-209.
 52. Hansch C, Maloney PP, Fujita T, Muir RM. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients *Nature* 1962;194:178-180.
 53. Hansch C, Fujita T. p-Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *J Am Chem Soc* 1964;86:1616-1626.
 54. Foye WO, 3 ed., editor. *Principles of Medicinal Chemistry*: Philadelphia: Lea Febiger; 1989.
 55. Topliss JG. Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design. *J Med Chem* 1972;15:1006-1011.
 56. Özelgül C. 1-Aril-3-Fenetilamino-1-propanol hidroklorür ve 4-aril-3-aroil-1-fenetil-4-piperidinol kimyasal yapısına sahip bileşiklerin sentezi ve antifungal etkilerinin araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]: Atatürk Üniversitesi; 2008.
 57. Vashishtha SC, Dimmock JR, Manavathu EK. Antifungal activity of some quaternary ammonium salts of 4-(2-arylviny)-3-(3-aryl-2-propenoyl)-1-ethyl-4-piperidinols and related compounds. *Pharmazie.* 1998;53(7):499-500.
 58. Erciyas E, Erkaleli HI, Cosar G. Antimicrobial evaluation of some styryl ketone derivatives and related thiol adducts. *J Pharm Sci.* 1994;83:545-548.

59. Mete E, Ozelgul C, Kazaz C, Gul HI. Synthesis and Antifungal Activity of 1-Aryl-3-phenethylamino-1-propanone Hydrochlorides and 3-Aroyl-4-aryl-1-phenethyl-4-piperidinols *Archiv Der Pharmazie*. 2010;343/5:291-300
60. Gul HI, Sahin F, Gul M, et al. Evaluation of antimicrobial activities of several Mannich bases and their derivatives. *Archiv Der Pharmazie* 2005;338/7:335-338.
61. Gul HI, Denizci AA, Erciyas E Antimicrobial evaluation of some Mannich bases of acetophenones and representative quaternary derivatives *Arzneimittel-Forschung-Drug Research* 2002;52/10:773-777
62. Gul HI, Ojanen T, Hänninen O. Antifungal evaluation of bis Mannich bases derived from acetophenones and their corresponding piperidinols and stability studies. *Biol Pharm Bull*. 2002;25(10):1307-1310.
63. Gul HI, Ojanen T, Vepsalainen J, Gul M, Erciyas E, Hanninen O. Antifungal activity of some mono, bis and quaternary Mannich bases derived from acetophenone. *Arzneimittelforschung*. 2001 51(1):72-75.
64. Manavathu EK, et al. In vitro antifungal activity of some Mannich bases of conjugated styryl ketones. *Can J Microbiol*. 1998;44:74-79.
65. Manavathu EK, et al. Proton-pumping-ATPase-targeted antifungal activity of a novel conjugated styryl ketone. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:2950-2959.
66. Güllüce M, Sökmen M, Daferera D, Açar G, Özkan H, Kartal N, Polissiou M, Sökmen A, Şahin F. In Vitro Antibacterial, Antifungal, and Antioxidant Activities of the Essential Oil and Methanol Extracts of Herbal Parts and Callus Cultures of *Satureja hortensis* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003;51:3958-3965.
67. Güllüce M, Adiguzel A, Ögütçü H, Şengül M, Şahin F. Antimicrobial effects of *Quercus ilex* L. Extract. *Phytotherapy Research* 2004;18:208-211.
68. Lesieur I, Lesieur D, Lespagnol C, Cazin M, Brunet C, Luyckx M, Mallevais ML, Delacourte A, Dubreuil L, et al. Chemical and pharmacological studies of 2-(aminomethyl)acrylophenones. *Arzneimittel-Forschung* 1986 36:20-24.
69. Loiseau PM, Depreux P. Microtubules as therapeutic target in *Trypanosoma brucei brucei* and *Molnema dessetae*: Action of 2-(amino-methyl) acrylophenone derivatives. *Tropical Medicine and Parasitology* 1994;45(3):229-231.
70. Cazin M, Lesieur I, Lesieur D, Lespagnol C, Delacourte A, Baudier P, Bianchi A. , inventor 2-(Aminoalkyl)acrylophenones and their use. 1985.
71. Brunet Cl, Luyckx M, Cazin M, Lesieur I, Lesieur D, Lespagnol C, Delacourte A, Mallevais ML Pharmacological study of nine antimicrotubular drugs with acrylophenone structure on Triton WR 1339-induced hyperlipidemia in rats. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 1985;7(11): 579-583.
72. Gupta RC, Nautiyal P, Jhingran AG, Kamboj VP, Setty BS, Anand N. N-Substituted a -aminoalkylacrylophenones and some related compounds: a new class of spermicidal agents. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*. 1981; 20B(4):303-307.
73. Pati HN, Das U, Kawase M, Sakagami H, Balzarini J, Clercq ED, Dimmock JR. 1-Aryl-2-dimethylaminomethyl-2-propen-1-one hydrochlorides and related adducts: A quest for selective cytotoxicity for malignant cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2008;16:5747-5753.

ÖZGEÇMİŞ

27 Ocak 1982 yılında Erzurum'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi çeşitli şehirlerde tamamladıktan sonra, lise öğrenimimi Erzurum Süper Lisesi'nde tamamladım. 2002 yılında girdiğim Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden 2006 yılında mezun oldum. Aynı yıl girdiğim Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Programında yüksek lisans eğitimime başladım. 2006 yılından beri kendi eczanemi işletmekteyim, evliyim